

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREMATÜRE BEBEKLERDE İNTRAKRANİAL KANAMANIN
ETİYOLOJİSİ VE PROGNOZU**

Dr. Demet AYGÜN ARI

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2014**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREMATÜRE BEBEKLERDE İNTRAKRANİAL KANAMANIN
ETİYOLOJİSİ VE PROGNOZU**

Dr. Demet AYGÜN ARI

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şule YİĞİT**

**ANKARA
2014**

TEŞEKKÜR

Çalışmanın tüm basamaklarında tecrübe ve bilgisiyle bana yol gösteren, klinik değerlendirmelerinden çok şey öğrendiğim, mesleki hayatımda örnek alacağım tez danışmanım Prof. Dr. Şule Yiğit'e ,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca olduğu gibi, Yenidoğan Bilim Dalı'nda çalıştığım süre içinde de eğitimime çok katkısı olan, farklı bir bakış açısı kazanmamı sağlayan Prof. Dr. Murat Yurdakök'e ve her zaman olumlu tavırlarıyla beni yüreklendiren Prof. Dr. Ayşe Korkmaz Toygar'a,

Bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, eğitimimiz için emek veren Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hasan Özen'e,

İyi birer hekim olabilmemiz için çabalayan değerli hocalarıma,

Tanıtmaktan ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Davut Bozkaya'ya,

Çalışma ortamımı paylaşmaktan keyif aldığım Yenidoğan Bilim Dalı hemşirelerine ve tüm çalışanlarına,

Çalışmamın istatistiksel analizlerinin yapılmasındaki yardımları için Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Ar.Gör. Dr. Sevilay Karahan'a,

Yorucu ve stresli hastane yaşamında dostluklarını ve desteklerini esirgemeyen, uzmanlık eğitimimi renklendiren tüm asistan arkadaşlarıma,

Her koşulda sevgi ve destekleri ile bana mutluluk ve güven veren annem, babam ve kardeşime,

Bu süreçte sevgisi, desteği ve yardımlarıyla yanımda olan değerli eşim Mehmet Emre Arı'ya

Yürekten teşekkür ederim.

ÖZET

AYGÜN ARI Demet, Prematüre bebeklerde intrakranial kanamanın etiyojisi ve prognozu. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2014. Obstetrik bakımdaki ilerlemelere rağmen, yardımcı üreme tekniklerinin de kullanımıyla birlikte tüm dünyada prematürite oranı giderek artmaktadır. Neonatal ve perinatal alandaki gelişmeler sayesinde bu prematüre bebeklerin sağkalım oranları da artmıştır. Bu artış prematüriteye bağlı kısa ve uzun dönem morbiditelere neden olmuştur. Erken dönemde görülen prematüriteye özgü durumlar ve komplikasyonlar, uzun dönem nörogelişimsel prognozu belirlemektedir. Nörogelişimsel prognozun en önemli belirleyicilerinden biri, intraventriküler kanamadır (İVK). İVK prematüriteye özgü intrakranial kanama şeklidir. Görülme sıklığı doğum haftası ve kilosu ile ters orantılıdır ve etiyojisi multifaktöriyeldir. Bu çalışmada prematüre bebeklerde İVK'ya ve ağır İVK'ya neden olabilecek risk faktörleri araştırılmıştır. Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YDYBÜ) 2003-2012 yıllarında retrospektif olarak yapıldı. Çalışma grubu gebelik yaşı 37 hafta altında olup İVK tanısı konulan 40 hastadan oluştu. Kontrol grubu, benzer tarihlerde hastanede yatan İVK tanısı olmayan, vücut ağırlığı ve gebelik yaşı İVK grubu ile benzer olan hastalardan seçildi. Uzun süreli mekanik ventilasyonun, hipoksemi, hiperkarbi ve tekrarlayan hiperkarbi ataklarının, hipotansiyonun, tekrarlayan sürfaktan ihtiyacının, eritrosit transfüzyonunun, bikarbonat tedavisinin, hacim genişletici kullanımının ve yardımcı üreme teknikleriyle oluşan gebeliğin İVK için risk faktörü olduğu saptandı. Mortalite oranı İVK grubunda ve ciddi İVK (evre III-IV kanama) grubunda kontrol grubundan anlamlı ölçüde yüksekti. İVK grubunda 4 hastada periventriküler lökomalazi (PVL), 10 hastada hidrosefali gelişmişti. İVK uzun dönem morbidite ve mortalite riskini artıran bir prematürite komplikasyonudur. Bu çalışmada risk faktörü olarak tanımlanan kan transfüzyonu, hacim genişletici ve bikarbonat tedavisi YDYBÜ'de en aza indirilmelidir. En önemli risk faktörü prematürite olduğundan, izlemde asıl amaç preterm doğumun önlenmesi olmalıdır.

Anahtar kelimeler: Prematürite, intraventriküler kanama, risk faktörleri

ABSTRACT

AYGÜN ARI Demet, The etiology and prognosis of intracranial hemorrhage in premature infants. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis in Pediatrics, Ankara, 2014. Despite advances in obstetric care, the prematurity rate is increasing all over the world with the use of assisted reproductive techniques. Survival rates of these premature infants have also increased because of advances in neonatal and perinatal care. This increase in survival rates has caused short and long-term morbidity due to prematurity. The specific problems and complications seen in early prematurity, determine the long-term neurodevelopmental outcome. One of the most important determinants of neurodevelopmental outcome is intraventricular hemorrhage (IVH). IVH is the form of intracranial hemorrhage specific to prematurity. The incidence is inversely related to gestational age and birth weight and the etiology is multifactorial. In this study, risk factors that could cause IVH and severe IVH were investigated in premature infants. This study was carried out retrospectively between 2003 and 2012 in Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of Hacettepe University, Ihsan Doğramacı Children's Hospital. The study group consisted of 40 patients whose gestational ages below 37 weeks and were diagnosed as IVH. The control group were chosen from patients without IVH who hospitalized in same dates, and similar to study group according to birth weight and gestational age. Long-term mechanic ventilation, hypoxemia, hypercapnia, repeated hypercapnia attacks, hypotension, recurrent surfactant requirement, red blood cell transfusion, bicarbonate treatment, use of volume expanders and born following assisted reproductive technology treatment were identified as risk factors for IVH. Mortality rates in IVH group and severe IVH group (grade III-IV hemorrhage) were significantly higher than the control group. Periventricular leukomalacia had developed in 4 patients and hydrocephalus had developed in 10 patients in IVH group. IVH is a complication of prematurity that increases long-term morbidity and mortality. Use of blood transfusions, volume expanders and bicarbonate therapy which are identified as risk factors in this study should be minimized in neonatal intensive care. Since most important risk factor is prematurity, prevention of preterm birth should be main objective of medical care.

Key words: Prematurity, intraventricular hemorrhage, risk factors

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Prematürite Tanımı ve Önemi	3
2.2. Prematürite Nedenleri	5
2.3. Prematür Eylem İçin Risk Faktörleri	5
2.4. Prematür Doğumda Neonatal Morbidite ve Mortaliteyi Etkileyen Durumlar	7
2.4.1. Gebelik yaşı.....	7
2.4.2. Doğum ağırlığı	7
2.4.3. Çoğul gebelik	8
2.4.4. Preeklampsi	8
2.4.5. Erken membran rüptürü	8
2.5. Preterm Eylem Tedavisi.....	9
2.6. Prematürite Komplikasyonları	12
2.6.1. Respiratuar Distres Sendromu	12
2.6.2. Bronkopulmoner Displazi	14
2.6.3. Patent Duktus Arteriozus	16
2.6.4. Nekrotizan Enterokolit.....	18
2.6.5. Sepsis	20
2.6.6. Apne	22
2.6.7. Prematürite Retinopatisi.....	24
2.6.8. İntrakranial kanama.....	26
3. MATERYAL VE METOD.....	52
3.1. İstatistiksel Yöntemler	55
4. BULGULAR	56

5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇLAR	77
7. KAYNAKLAR.....	78

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BPD	: Bronkopulmoner displazi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CPAP	: “Continous Positive Airway Pressure”
CRP	: C-reaktif protein
ÇDDA	: Çok düşük doğum ağırlığı
DDA	: Düşük doğum ağırlığı
DİK	: Dissemine intravasküler koagülopati
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKMO	: Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu
EMR	: Erken membran rüptürü
ES	: Eritrosit süspansiyonu
GABA	: Gamaaminobütirik asit
HFO	: “High-frequency oscillator”
İFN- γ	: İnterferon-gama
İL-6	: İnterlökin-6
İUBG	: İntrauterin büyüme geriliği
İVF	: İn vitro fertilizasyon
İVK	: İntraventriküler kanama
LP	: Lomber ponksiyon
MMP-9	: Matriks metalloproteinaz-9
MR	: Manyetik rezonans
NEK	: Nekrotizan enterokolit
NICHD	: “National Institute of Child Health and Human Development”
NIH	: “National Institute of Health”
PaCO ₂	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
PaO ₂	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PDA	: Patent duktus arteriozus
PEMR	: Prematür erken membran rüptürü
PVL	: Periventriküler lökomalazi

RDS	: Respiratuar distres sendromu
ROP	: Prematüre retinopatisi
SaO ₂	: Arteriyel oksijen saturasyonu
TDP	: Taze donmuş plazma
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü-alfa
TS	: Trombosit süspansiyonu
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
YDYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Evre I İVK'nın USG görüntüsü	46
Şekil 2.2. Evre II İVK'nın USG görüntüsü	46
Şekil 2.3. Evre III İVK'nın USG görüntüsü	46
Şekil 2.4. Kanamanın evre III'den evre IV'e ilerleyişi	47

TABLOLAR

Tablo 2.1. Türkiye’de doğum haftası ve doğum kilosuna göre, 2002-2013 yılları mortalite oranları	4
Tablo 2.2. Prematür eyleme neden olabilen risk faktörleri	6
Tablo 2.3. Nekrotizan enterokolit için Modifiye Bell evrelemesi	19
Tablo 2.4. Neonatal intrakranial kanama tipleri	26
Tablo 2.5. Neonatal subdural kanama patogenezi	27
Tablo 2.6. Serebellar kanama patogenezi	28
Tablo 2.7. Neonatal intraparankimal kanama nedenleri	28
Tablo 2.8. EKMO ile tedavi edilmiş bebeklerde hemorajik beyin lezyonlarının patogenezi	29
Tablo 2.9. Prematüre bebeklerde yıllara göre İVK insidansı	31
Tablo 2.10. İntraventriküler kanamanın patogenezindeki intravasküler faktörler	38
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri	62
Tablo 4.2. Papile sınıflamasına göre İVK evrelemesi	63
Tablo 4.3. Hastaların tanı alma zamanı	63
Tablo 4.4. Anneye ait risk faktörleri	63
Tablo 4.5. Bebeğe uygulanan medikal tedaviler I	64
Tablo 4.6. Bebeğe ait risk faktörleri ve hastalıklar	64
Tablo 4.7. Bebeğe uygulanan medikal tedaviler II	65
Tablo 4.8. İVK komplikasyonları ve mortalitesi	65

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Preterm doğum, gelişmiş ülkeler de dahil olmak üzere tüm dünyada neonatal mortalite ve morbiditenin en sık sebebidir. Konjenital anomalisi olmayan bebek ölümlerinin %60-80'inin nedeni prematüritedir (1). Obstetrik bakımdaki ilerlemelere rağmen, prematürite oranı giderek artmaktadır Bu artışa önemli oranda geç pretermler neden olurken, yardımcı üreme tekniklerinin kullanılması ve çoğul gebelikler nedeniyle doğan çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) pretermlerin de katkısı olmaktadır. Son yıllarda neonatoloji ile ilgili bilimsel, teknolojik gelişmeler, modern perinatal ve neonatal yoğun bakım ünitelerinin kurulması, mekanik ventilatörlerin kullanıma girmesi, sürfaktanın yaygın olarak kullanılması, destek tedavilerindeki gelişmeler ile prematüre bebeklerin sağkalımı belirgin olarak artış göstermiştir. Ancak bu bebekler immatür organ sistemleri nedeniyle yenidoğan döneminde respiratuar distres sendromu (RDS), İVK, patent duktus arteriozus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP) ve sepsis gibi morbidite yaratan birçok hastalık için risk altındadır. Preterm eylem tedavisi ile preterm doğum önlenilirse bu komplikasyonlar engellenebilir.

Prematüriteye ikincil olarak gelişen İVK nörogelişimsel prognozu olumsuz etkileyen faktörlerin başında gelmektedir. İVK, intrakranial kanamalar arasında en sık görülen kanama şeklidir ve pretermlere özgüdür. İVK'nın patogenezinde pek çok faktör rol oynar. Bunlar intravasküler, vasküler ve ekstrasvasküler faktörler olarak gruplandırılır. Kanamaların %80-90'ı doğumdan sonra ilk 3 günde gelişir (2). Klinik tablo çok değişken olabilir. Huzursuzluk, stupor, apne ve konvülziyonlar görülür. Tanıda kranial ultrasonografi (USG) tercih edilen yöntemdir. Evreleme Papile ve ark'nın (3) evrelemesine göre yapılmaktadır. İVK sonrasında ileri dönemde serebral palsy, mental gerilik, konuşma bozuklukları, dikkat eksikliği, davranış sorunları, öğrenme güçlüğü, işitme kaybı, görme problemleri önemli morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Prematürite nedeni ile ortaya çıkan komplikasyonlara bağlı gelişen kalıcı sekeller hasta ve ailesi üzerinde ciddi sosyal ve ekonomik sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenle tüm hastalıklarda olduğu gibi İVK'da da nörogelişimsel açıdan prognozun ve prognoza etki eden faktörlerin bilinmesi gerek hekim, gerek aile ve gerek hasta için son derece önemlidir.

Bu çalışmada prematüre bebeklerde İVK riskini artıran faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematürite Tanımı ve Önemi

Preterm eylem 37. gebelik haftasından önce, servikal değişiklikle birlikte olan uterin kontraksiyonlar olarak tanımlanır. Preterm doğum Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, 37. gebelik haftasından önce 20. gebelik haftasından sonra olan doğum olarak tanımlanmıştır (1). Obstetrik bakımdaki ilerlemelere, preterm eylem risk faktörleri ve mekanizmaları ile ilgili bilgi düzeyindeki artışa rağmen, prematürite oranı giderek artmaktadır. Bu artışa önemli oranda doğumun erken induksiyonu veya sezaryen ile sonlandırılması nedeniyle geç preterm neden olurken, maternal faktörlerin değişmesi, yardımcı üreme tekniklerinin kullanılması ve çoğul gebelikler nedeniyle doğan ÇDDA pretermilerin de katkısı olmaktadır (4). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1981'de %9.5 olan preterm doğum oranı 2005'te %12.7'ye yükselmiş, 2012'de ise %11.5'e hafif bir düşüş olmuştur. Diğer gelişmiş ülkelerde ise bu oran %5-9 aralığında bulunmuştur. Afrika'dan sonra en yüksek preterm doğum oranı Kuzey Amerika'dadır (5-8).

Prematür doğum, gelişmiş ülkeler dahil olmak üzere neonatal morbidite ve mortalitenin en sık sebebidir. Konjenital anomalisi olmayan bebek ölümlerinin %60-80'inin nedeni prematür doğumlardır. ABD'de bebek ölümlerinin prematürite ile ilişkisi 1999'da %35.4 iken 2004'te bu oran %36.5'e yükselmiştir (1). Tüm dünyada her yıl 15 milyon preterm doğum olmakta ve bunların 1.1 milyonu prematürite ilişkili komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir (9).

Prematüre bebekler, gebelik haftasına göre alt gruplarına ayrılabilir. Doğum haftası 23-27 hafta arasında olanlara çok küçük prematüre, 27-34 hafta arasında olanlara prematüre, 34 hafta ile 36 hafta 6 gün arasında olanlara ise geç prematüre denilmektedir (1). Preterm, immatür organ sistemleri nedeniyle yenidoğan döneminde RDS, İVK, PDA, NEK, BPD, ROP, sepsis gibi birçok morbidite için risk altındadır. Gebelik haftası küçüldükçe, prematürite ilişkili riskler artmaktadır. ÇDDA (<1500g) preterm doğum oranı ABD'deki doğumların %2'sini oluşturmasına rağmen neonatal morbidite ve sağlık harcamalarında büyük bir paya sahiptir. Sıklığındaki artış, beraberinde getirdiği morbidite ve yapılan harcamalar nedeniyle preterm doğum önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (4).

YDYBÜ'ye ihtiyaç duyan daha immatür bebeklerin sağ kalımındaki artış; kronik akciğer hastalığı, enfeksiyona eğilim, NEK sekeli, tekrar hastaneye yatış, büyüme geriliği ve kötü nörogelişimsel prognoz gibi komplikasyonlarda artışa neden olmuştur (10).

Türk Neonatoloji Derneği tarafından, toplam 50 merkezden toplanan verilere göre, 2013 yılında Türkiye'de 39128 canlı doğum olduğu, doğum kilosu ve haftası arttıkça mortalite oranının azaldığı görülmüştür. Yıllara göre mortalite oranları tablo 2.1'de gösterilmiştir. Otuz iki hafta altında toplam 6117 bebek doğduğu, bu bebeklerden 1158 (%18.9) tanesinin kaybedildiği, 1500 gr altında 4529 bebek doğduğu, bunların da 1041 (%23) tanesinin kaybedildiği bildirilmiştir (11).

Tablo 2.1. Türkiye'de doğum haftası ve doğum kilosuna göre, 2002-2013 yılları mortalite oranları

TÜRKİYE'DEKİ YENİDOĞAN MERKEZLERİNDE YILLARA GÖRE MORTALİTE (%)												
Yıl Merkez sayısı Hasta sayısı	2002 23 9793	2003 25 12214	2004 26 12453	2005 28 12671	2006 29 15773	2007 31 15773	2008 32 19699	2009 35 17443	2010 37 21952	2011 44 33568	2012 49 35679	2013 50 39128
22-24	74.3	84.4	77.2	82.2	79.3	80.6	83.9	75.2	74.9	61.5	67.1	73.5
25-26	58.6	54.0	49.5	53.1	52.1	59.4	48.8	47.2	47.1	37.5	38.0	37.7
27-28	36.1	30.2	28.1	34.1	29.5	29.0	27.8	29.5	23.8	20.2	18.8	19.0
29-30	16.2	21.3	16.8	15.0	13.2	14.3	16.3	16.2	14.6	13.0	9.9	12.2
31-32	12.0	10.1	8.5	10.5	8.0	8.5	7.4	7.1	5.9	7.5	7.4	8.8
33-34	4.6	6.6	5.5	4.7	4.5	6.0	4.8	3.4	3.1	4.4	4.3	5.4
35-36	4.7	4.1	3.4	4.0	3.5	4.2	4.3	3.5	3.1	3.2	4.7	3.9
37-42	4.5	3.2	3.2	3.2	3.8	2.9	3.2	3.1	2.4	2.8	3.2	3.1
>42	5.9	16.4	11.5	6.8	15.9	2.3	17.2	3.7	2.8	16	8.4	7.0
<500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	81.2	79.2	88.2
500-749	-	74.5*	75.2*	81.5*	80.9*	79.1*	79.9*	62.4*	65.9*	52.8	59.3	53.4
750-999	53.9**	34.3	35.6	47.2	41.5	42.0	39.1	35.7	36.0	27.6	25.1	25.4
1000-1249	-	24.2	18.2	21.6	21.6	18.5	22.6	18.2	14.3	13.4	12.9	14.0
1250-1499	16.1***	15.0	11.6	12.0	12.3	13.9	12.8	9.2	7.4	7.8	6.9	9.9
1500-1999	10.6	8.3	7.8	6.4	5.2	7.7	6.6	5.3	4.0	6.2	5.6	6.3
2000-2499	6.4	6.1	4.8	4.8	4.6	4.3	4.8	3.4	3.4	5.2	5.5	5.2
2500-4000	4.1	3.2	3.2	3.1	3.7	3.0	2.8	3.1	2.4	2.4	3.0	3.1
>4000	5.1	5.2	1.6	1.7	4.3	4.0	4.0	2.7	2.0	3.0	3.8	2.3

* < 750 g, ** < 999 g ve *** 1000-1499 g arası bebekleri kapsamaktadır.

Birleşmiş Milletler'e üye 189 ülkenin katılımıyla, 2000 yılında konulan milenyum gelişim hedeflerinin 4. maddesi, 5 yaş altı mortalite hızının azaltılması olarak belirlenmiştir. Hedef 1990-2015 yılları arasında 5 yaş altı mortalite hızını 2/3 oranında düşürmektir. Bu hedefe ulaşmanın önemli bir kısmı da yenidoğan ölümlerinin, özellikle prematüriteye bağlı mortalitenin azaltılmasıdır. Çünkü 5 yaş altı

çocuk ölümlerinin %40'ı yenidoğan döneminde gerçekleşmektedir. Tüm dünyada 2010 yılında 5 yaş altında ölen çocuk sayısı 7.6 milyondur ve bunun 3.07 milyonu yenidoğandır. Yenidoğan ölümlerinin de yaklaşık 1/3'ü (1.078 milyon) preterm doğum ve komplikasyonları sonucu ortaya çıkmıştır. Dünyada 5 yaş altı çocuk ölümlerinin pnömoniden sonra ikinci nedeni olan prematürite, neredeyse tüm orta-yüksek gelirli ülkelerde çocuk ölümlerinin ilk nedenidir. Eğer hızlı müdahale edilmezse 2015 yılında prematüriteye bağlı ölümlerin tüm dünyada ilk sıraya geçeceği öngörülmektedir (12).

2.2. Prematürite Nedenleri

Perinatal morbidite ve mortaliteye neden olan faktörlerin başında gelmesine rağmen, prematür eylemin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Prematür eylemi başlatan birden fazla neden olduğu kabul edilmektedir. Pek çok olgunun spontan olduğu düşünülmektedir. Bebekler ya spontan eylem sonrası ya da maternal veya fetal endikasyonlar sonrası doğum indüksiyonu veya sezaryen ile 37 haftadan önce doğmaktadır. Spontan preterm doğum; prematür erken membran rüptürü (PEMR), enfeksiyon, inflamasyon, vasküler hastalıklar, uterin distansiyon gibi multipl etkenlerle ortaya çıkan bir sendrom olarak değerlendirilmektedir. Spontan preterm eylem etiyolojisi bilinmemekle beraber tüm prematür doğumların yaklaşık %45-50'sini oluşturur, %30'u PEMR sonrası, %15-20 kadarı da obstetrik endikasyonla gerçekleşmektedir (1,13).

DSÖ verilerine göre 22 düşük-orta gelirli ülkedeki doğumlar incelendiğinde, Afrika ve Latin Amerika'da 2004-2005 yıllarında, Asya'da 2007-2008 yıllarında toplam 172461 tek canlı doğum olduğu, bunların 14155'inin (%8.2) preterm olduğu görülmektedir. Tüm preterm doğumların 3/4'ünün spontan preterm doğum, 1/4'ünün bölgelere göre değişmekle birlikte (Latin Amerika %31.7, Afrika %11.8, Asya %22.6) obstetrik endikasyonlu preterm doğum olduğu bildirilmiştir (14).

2.3. Prematür Eylem İçin Risk Faktörleri

Spontan preterm doğumun etiyolojisi heterojen ve tam olarak anlaşılammış olsa da, bazı maternal faktörlerin riski artırdığı bilinmektedir. Maternal faktörler

içerisinde yaş (adölesan veya ileri yaş), ırk (siyah ırk), gebelikler arası sürenin kısa olması, önceki preterm doğum, önceki ikinci trimester düşüklüğü, kötü beslenme, annenin düşük vücut kitle indeksi, yaşam tarzı, düşük eğitim ve sosyoekonomik durum, sigara içme, evli olmama veya partnersiz yaşama, ağır stresli ortamda yaşama, az veya aşırı kilo alma, uterin malformasyonlar, psikolojik faktörler ve genetik predispozisyonun preterm eylemde etkin olduğu bilinmektedir (1,15-17). Prematürite ile ilişkili medikal ve obstetrik komplikasyonlar ise servikal yetmezlik, vajinal kanama, çoğul gebelik, gestasyonel veya önceden varolan diyabet, esansiyel veya gebeliğin indüklediği hipertansiyon, preeklampsi veya eklampsi, intrauterin büyüme geriliği (İUBG), fetal anomaliler (özellikle santral sinir sistemi anomalileri), plasenta previa, plasental ayrılma, polihidroamniyoz, oligohidroamniyoz, ikinci veya üçüncü trimesterde abdominal cerrahi, dış ve dışeti hastalıkları, asemptomatik bakteriyüri, sistemik veya bölgesel enfeksiyonlardır (Tablo 2.2). Bu risk faktörlerinin çoğunun mekanizması hala çok açık bilinmemektedir (1,17,18). Servikal yetmezlik ile preterm eylemi ayırt etmek bazen güç olabilir, gebelik öncesi dönemde servikal yetmezlik tanısı çeşitli yöntemlerle konulabilmektedir. Kısa serviks uzunluğu ve artmış servikal-vajinal fetal fibronektin konsantrasyonu, spontan preterm doğumun en güçlü prediktörleridir (1).

Tablo 2.2. Prematür eyleme neden olabilen risk faktörleri

<p>Demografik faktörler: Yaş, ırk, sosyoekonomik durum</p> <p>Davranışsal faktörler: Sigara içme, madde kullanımı, kötü beslenme, prenatal bakım yetersizliği veya yokluğu</p> <p>Maternal tıbbi durumlar: Kötü obstetrik öykü, uterin veya servikal malformasyonlar, miyomlar, dietilstilbestrol maruziyeti, hipertansiyon, diyabet, diğer tıbbi durumlar</p> <p>Gebelik komplikasyonları: Çoğul gebelik, polihidramniyoz veya oligohidramniyoz, vajinal kanama, düşük vücut kitle indeksi, fetal anomaliler, abdominal cerrahi, sistemik veya lokal enfeksiyonlar</p>

2.4. Prematür Doğumda Neonatal Morbidite ve Mortaliteyi Etkileyen Durumlar

2.4.1. Gebelik yaşı

Gebelik yaşı, doğumun maturasyon tamamlanmadan gerçekleşmesi nedeniyle önemli bir faktördür. Fetüsler ikinci trimesterde plasenta yardımıyla büyüme faktörleri ve diğer nöroprotektif proteinleri anneden alarak depolar. Doğumdan sonra bu maddeler zedelenmeye karşı koruyucu etki gösterirler. Bu proteinlerin birikimiyle yenidoğanda beyin ve olası akciğer hasarı azalır. Ancak prematür doğumlarda bu birikim yeterli miktarda olmadığından inflamatuvar sitokinler sentezlenemez ve oksidatif stres azaltılamadığından hasar oluşumu artar (19).

Stoll ve ark'ları, NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) veritabanını kullanarak 2003-2007 yılları arasında, 29 gebelik haftasından küçük doğan ÇDDA bebeklerin bilgilerini yayınladığı çalışmada her bir haftanın sağkalım üzerindeki etkisini göstermiştir. Stoll ve ark'ları 22. gebelik haftasında doğan bebeklerin sağkalım oranını %6, gebelik yaşı 23, 24, 25 ve 28 hafta olanların sağkalım oranını ise sırasıyla %26, %55, %72, %92 olarak saptamıştır (20).

2.4.2. Doğum ağırlığı

DSÖ'nün verilerine göre düşük doğum ağırlığı (DDA) oranı gelişmekte olan ülkelere, gelişmiş ülkelere göre çok daha fazladır. Yapılan bir çalışmada, aynı gebelik haftasında vücut ağırlığı arttıkça, mortalite oranının düştüğü saptanmıştır (21). Özellikle gebelik haftasına göre küçük doğum, hangi gebelik haftasında ve hangi nedene bağlı olursa olsun, bebekte hem neonatal dönemde, hem de uzun vadede önemli sorunlar oluşturabilir. İntrauterin enfeksiyonlara, ya da kromozom anomalilerine bağlı olanlar dışlandığında, neden sıklıkla uteroplasental yetmezlik ya da anneye ait diğer nedenlerdir. Bu bebekler yenidoğan döneminde hipoglisemi, hipotermi, polisitemi, beslenme güçlüğü, beslenme intoleransı gibi problemlerle daha sık karşılaşılırlar. Gebelik haftası 27 ile 35 arasında olan prematürelere, DDA olan bebeklerde anlamlı derecede daha yüksek mortalite oranı saptanmıştır (22).

2.4.3. oğul gebelik

oğul gebeliğin ülkemizde yapılmış sınırlı çalışmalarda sıklığı 1/45 olarak belirtilmekle beraber özellikle son on yılda artan yardımcı üreme teknikleriyle bu oran artmıştır. oğul gebelikler genellikle prematür doğumla sonuçlanır. Bu gebeliklerde perinatal morbidite, mortalite ve anomaliler tek gebeliklere göre daha sıktır. Yapılan bir çalışmada 29. gebelik haftasından daha erken doğan prematürlerde, tek bebeklerde yaşam süresinin ikizlerden daha uzun olduğu saptanmıştır (22,23). Yapılan başka bir çalışmada prematür yenidoğanlar arasında III. ve IV. derece İVK sıklığının, ikizlerde tek bebeklerden çok daha sık olduğu saptanmıştır (24).

2.4.4. Preeklampsi

Preeklampsi, gebelikteki hipertansiyona proteinürinin eşlik etmesi olarak tanımlanır. Sıklıkla gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkar ve gebeliklerin %2-8'inde görülür. Hafif- orta hipertansiyonu olan kadınlarda, gebelik sonuçları kan basıncı normal olan kadınlarla benzerdir. Ancak proteinüri veya ağır hipertansiyon preterm doğum riskini artırır (25,26).

Annede ciddi hipertansiyon, ciddi preeklampsi, veya eklampsi varlığında, anne gibi bebek için de riskler artmaktadır (27). Yüksek gelirli ülkelerde preeklampsiye bağlı erken doğum, perinatal morbidite ve mortalitenin ana nedenidir (18,28). Gelişmekte olan ülkelerde l doğumların ve yenidoğan ölümlerinin dörtte biri preeklampsi ve eklampsi ile ilişkilidir (29).

İntrauterin preeklampsiye maruz kalan çocuklar, özellikle prematüre veya DDA ile doğmuşsa, uzun dönem morbiditeler açısından da risk altındadır. Hayatta kalan çocuklarda, preeklampsiye maruz kalmayanlara göre serebral palsi gelişme riski artmıştır (30).

2.4.5. Erken membran rüptürü

Fetal membranların spontan rüptürü doğumun normal bir parçasıdır. Bu işlem genelde doğumun başlangıcından hemen sonra olmaktadır. Erken membran rüptürü (EMR) fetal zarların doğum eyleminin başlamasından 18-24 saatten fazla zaman önce yırtılması ve amniyon sıvısının akmasıdır. EMR 37 gebelik haftasından önce meydana gelecek olursa bu duruma PEMR denir. EMR ve PEMR birbirine benzemektedir.

Ancak PEMR'de membran yırtılmasında asıl rol oynayan nedenin koryodesidual bölgedeki enfeksiyon olduğu düşünülmektedir (31).

EMR, tüm gebeliklerin %10'unda görülmekle birlikte, tüm gebeliklerin %3'ünde amniyon kesesinin açılması 37. gebelik haftasından önce görülmektedir (32). PEMR preterm doğumun saptanabilen en sık nedenidir ve vakaların 1/3'ünü oluşturur (18). PEMR etiyojisi multifaktöriyeldir; aşikar veya subklinik enfeksiyon-inflamasyon, uterusun aşırı gerilmesi, sigara ve servikal yetmezlik etiyojide rol oynar (33).

EMR'nin komplikasyonları, rüptürün ve doğumun gerçekleştiği gebelik haftasına göre değişmekle birlikte; perinatal enfeksiyon, ablasyo plasenta ve umbilikal kord prolapsusu ile artar. Herhangi bir gebelik haftasındaki EMR sonrası en sık görülen ağır komplikasyon RDS'dir. Erken dönem morbiditenin diğer nedenleri; NEK, İVK ve sepsis olup bunlar terme yakın olgularda göreceli olarak daha az sıklıkta görülür. Termden uzaklaştıkça uzun dönemde sekel veya ölüme yol açan ağır perinatal morbidite sıklığı artar (34).

Yapılan bir çalışmada EMR olan ve olmayan prematür bebekler arasında morbidite oranları açısından fark saptanmamışken (35), başka bir çalışmada EMR'li grupta kontrole göre daha sık pulmoner hipoplazi saptanmıştır (36).

2.5. Preterm Eylem Tedavisi

Preterm doğumu engelleyebilmek için optimal yaklaşıma karar verirken, en önemli sorunlardan biri preterm eylem ve preterm kontraksiyonları ayırt etmektir. Genel olarak bu ayırım, tekrarlayan uterin kontraksiyonlarla birlikte vajinal muayenede serviksin dilatasyonu ve silinmesindeki değişikliklerle yapılır.

Preterm eylemi durdurmak için yapılan müdahalelerin amaçları şu şekildedir: 1) Preterm kontraksiyonların ve eylemin durdurulması, 2) Kontraksiyonların doğru doğum zamanına kadar ertelenmesi, 3) Fetal durumun ve matürasyonun preterm doğumdan önce iyileştirilmesi. Müdahalenin en önemli kısmı, neonatal komplikasyonlardan korunmak için antenatal kortikosteroidlerin verilmesi ve grup B streptokok sepsisinden korunmak için intrapartum antibiyotik tedavisinin verilmesidir (1).

Yatak İstirahati: Preterm eylem tehdidinde, tedavi veya koruma yöntemi olarak en sık yatak istirahati önerilmektedir. Yaygın kullanımına rağmen, anlamlı bir fayda sağladığına dair bilgi kısıtlıdır. Ancak ikiz gebeliklerde yatak istirahatinin hiçbir faydası olmadığı gösterilmiştir (1).

Hidrasyon ve Sedasyon: Preterm eylem tedavisinde ilk basamak müdahalelerden biri oral veya intravenöz hidrasyondur. Ancak yapılan çalışmalarda, yatak istirahati ile kıyaslandığında, sedasyon ve hidrasyonun preterm eylemi önlemede katkısı olmadığı saptanmıştır (1).

Progesteron: Yapılan çalışmalara göre, tek gebeliklerde ve öncesinde spontan preterm eylem ya da PEMR nedeniyle spontan preterm doğumu olan gebe kadınlarda ve midtrimesterde 15 mm ve altında serviksi olan kadınlarda, preterm doğumdan korunmada progesteron uygulaması önerilmektedir. Çoğul gebeliklerde progesteronun rutin kullanımını destekleyen kanıt yoktur (37).

Serkraj: Konjenital veya iyatrojenik servikal yapısal anomaliler artmış preterm doğum riski ile birlikte. Serklaj kullanımı servikal yetmezliği olan hastalarla kısıtlıdır. Serklaj, serviksi güçlendirmek üzere, internal servikal os çevresine, dairesel olarak konulan bir sütürdür. Tek gebeliklerde servikal serklaj uygulaması preterm doğum oranını %25 azaltmaktadır (1).

Tokolitikler: Tokoliz, uterus kontraksiyonlarının durdurulması demektir. Ne yazık ki olguların önemli bir kısmı ileri eylem dönemlerinde başvurduklarından preterm eylem olgularının ancak %20 kadarı tokoliz için uygun bulunmaktadır. Tokolize başlama kriterleri gebelik süresinin 20-37. haftalar arasında olması, fetusun sağlıklı olması ve önemli bir konjenital anomalisinin olmaması, servikal açıklığın en çok 4 cm, silinmenin %80'den az olması, membranların açılmamış olmasıdır (38). Tokolitik etkili ajanlar β -adrenerjik reseptör agonistleri, kalsiyum kanal blokörleri, magnezyum sülfat, prostaglandin sentetaz inhibitörleri, nitrik oksid donörleri, oksitosin antagonistleri (alkol, atosiban), progesteron, diazoksit ve aminofilindir (1).

Antibiyotikler: Özellikle 30. gebelik haftası öncesinde preterm eylem, klinik bulgu vermeyen üst genital sistem enfeksiyonlarıyla ilişkili olarak bulunmuştur. Bu nedenle spontan preterm doğumdan korunmada ve tedavisinde antibiyotikler potansiyel bir tedavi olarak düşünülmüştür.

PEMR durumunda antibiyotik kullanımı ile gebelik süresinde uzama olduğu, ve bazı özel durumlarda (32. gebelik haftasından önce PEMR olması gibi) kısa dönem morbiditeleri azalttığı gösterilmiştir (1).

Spontan preterm doğum riski olan asemptomatik kadınlarda, bakteriyel vajinozisin antenatal tedavisinin, preterm doğum insidansını azalttığını gösteren çalışmalar vardır (39,40). Ancak bakteriyel vajinozisi olmayan kadınlarda antibiyotik tedavisi verilmesi, preterm doğum sıklığında artış ile birlikte (40). Daha güncel çalışmalarda preterm doğum riski düşük kadınlarda, asemptomatik bakteriyel vajinozis tedavisinin preterm doğum riskini azaltmadığı ve perinatal prognoza katkısı olmadığı gösterilmiştir (41). Bu verilerle, preterm doğum riski yüksek, asemptomatik bakteriyel vajinozisli kadınlarda tarama yapılması ve uygun antibiyotik tedavisi verilmesi, preterm eylemden korunmada etkili bir yöntem olabilir (1). Membranlar açılmamış iken preterm eyleme giren kadınlarla ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir (42,43). Antibiyotik kullanımı ile gebelik süresinin uzadığını, maternal enfeksiyon ve neonatal sepsis oranlarının azaldığını gösteren çalışmalar olduğu gibi; gebelik süresinde anlamlı uzama olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (42,44). Sonuç olarak membranlar açılmadan olan preterm eylem durumunda rutin antibiyotik kullanılmamaktadır.

Kortikosteroidler: Fetal matüritenin artırılmasında sıklıkla kullanılan steroidler betametazon (24 saatte bir 12 mg intramusküler, 2 doz) ve deksametazondur (6 saatte bir 6 mg intravenöz, 4 doz). Bu iki glukokortikoid, plasental bariyeri aşarak fetal kompartmanlara ulaştığından, uzun yarı ömürlü olduklarından ve kısıtlı mineralokortikoid aktiviteye sahip olduklarından en etkili steroidler olarak tanımlanmıştır. Hidrokortizon (12 saatte bir 500 mg intravenöz, 4 doz) da uygun bir alternatiftir (45). İntrauterin dönemde antenatal kortikosteroid maruz kalan çocukların, uzun dönem takiplerinde (3 ve 6 yaşlarında); büyümelerinde, fiziksel gelişimlerinde, motor ve bilişsel becerilerinde, okul başarılarında olumsuz etkilenme olmadığı görülmüştür. Ancak antenatal steroid tedavisinin 36-72 ay arasında astım gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır (46). Diğer taraftan, preterm eyleme giren hastalarda, tek doz kortikosteroid tedavisinin, neonatal sonuçları iyileştirmede etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir.

2.6. Prematürite Komplasyonları

2.6.1. Respiratuar Distres Sendromu

Prematürelde akciğerlerin immatüritesi ve sürfaktan eksikliğine bağlı görülen, doğumdan hemen sonra ortaya çıkan solunum yetersizliği tablosudur. Sıklığı gebelik haftası düştükçe artar. Gebelik haftası 24-25 hafta olanlarda %92, 26-27 hafta olanlarda %88, 28-29 hafta olanlarda %76 ve 30-31 hafta olanlarda %57 oranında RDS görüldüğü bildirilmiştir (47).

Prematürite en önemli risk faktörüdür. Erkeklerde ve beyaz ırkta daha sık görülür. Sezaryen ile doğum, annede diyabet, perinatal asfiksi RDS riskini arttıran diğer nedenlerdir. Bununla birlikte sürfaktan proteinlerine ait gen mutasyonlarının ve ailesel yatkınlığın da rolü olduğu gösterilmiştir (48).

RDS olan bebeklerde doğumdan sonra saatler içinde takipne, inleme, retraksiyonlar, siyanoz ve oksijen ihtiyacında artma ile solunum sıkıntısı ortaya çıkar. Bebek alveolar volümü ve ekspiratuvar basınçları artırarak ve ekspirasyonu uzatarak artırmaya çalışır. Bu nedenle glottisi parsiyel olarak kapatır ve buna karşı nefes vermesi ile klinikte RDS için karakteristik olan ancak diğer solunum problemlerinde de görülebilen inleme ortaya çıkar. Fizyolojik olarak akciğer kompliyansı normalin beşte veya onda birine kadar azalmıştır, akciğerde ventile edilemeyen veya perfüze edilemeyen sahalar vardır, akciğer volümü azalmıştır ve azalmış alveolar ventilasyonun yapılabilmesi için daha fazla çaba harcanır. Bu değişiklikler hipoksemi, hiperkarbi ve metabolik asidozla sonuçlanır. Hastalarda solukluk görülebilir bunun nedeni genellikle periferik vazokonstrüksiyondur.

Akciğer grafisinde atelektazi, hava bronkogramları, retikülogranüler görünüm veya buzlu cam görünümü denilen bilateral opasite görülebilir. Retikülogranüler görünüm alveolar atelektazi ve pulmoner ödem nedeniyle ortaya çıkan bir görüntüdür. RDS'de bazen asimetrik görüntü saptanabilir.

RDS'den korunmak için yapılacak müdahalelere prenatal olarak başlanmalıdır. Çok erken haftalarda preterm doğum yapması beklenen gebeler daha büyük merkezlere sevk edilmelidir. Antenatal steroid tedavisinin neonatal ölüm, RDS, İVK, NEK sıklığını, solunum desteği ve yoğun bakımda yatış süresini, postnatal ilk 48 saat içinde sistemik enfeksiyon riskini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Gebelik

haftası 23-34 hafta arasında olup erken doğum riski olan gebelere tek doz steroid tedavisi verilmelidir. Deksmetazona göre kistik PVL riski daha düşük olan betametazonun 24 saat arayla 12mg, 2 doz olarak yapılması önerilmektedir. Tedavinin en etkili olduğu dönem yapıldıktan 24 saat sonra ile 7 gün arasındadır. Tekrarlayan dozlar fetal büyümeyi ve fetal beyinde nöronal maturasyonu etkileyebileceği için önerilmemektedir (47,49).

Doğum sonrası RDS tedavisi, genel destek tedavisi, sürfaktan tedavisi ve mekanik ventilasyon olarak özetlenebilir. Normal vücut ısısının sağlanması, uygun sıvı tedavisi, beslenme desteği, sepsis profilaksisi veya varsa tedavisi, PDA takibi ve tedavisi, yeterli doku perfüzyonu için gereken kan basıncının sağlanması genel destek tedavisinin ana basamaklarıdır.

Prematüre bebeklerin doğum salonu stabilizasyonu oldukça önemlidir. Özellikle pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacı olanlarda çok fazla veya çok az tidal volüm verilmesinin immatür akciğerleri zedeleyeceği bilinmektedir (50).

Profilaktik veya kurtarma tedavisi olarak verilen sürfaktan, pnömotoraks ve yenidoğan ölüm riskini azaltmaktadır (47,51). Sadece fosfolipid içeren sentetik preparatlardansa, doğal sürfaktanın daha etkili olduğu gösterilmiştir. Sürfaktanın etkin olması için en az 100 mg/kg fosfolipid verilmesi gerekmektedir, ancak 200 mg/kg dozda verildiğinde daha uzun yarı ömürlü olduğu ve daha iyi akut yanıt alındığı saptanmıştır. Çok küçük prematüre bebeklerde profilaktik sürfaktan tedavisinin sağkalım için en iyi seçenek olduğu düşünüldü, güncel çalışmalarda erken CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) ve selektif sürfaktan tedavisinin entübasyon ihtiyacı, ölüm ve kronik akciğer hastalığı oranlarını düşürdüğü gösterilmiştir. Ancak annesi antenatal steroid almamış veya stabilizasyon için entübasyon ihtiyacı olan çok küçük prematürelere RDS tanısı kesinleşmeden doğum salonunda sürfaktan tedavisi verilmelidir (47).

Oksijen desteği alan bebeklerde ROP ve BPD'yi önlemek için hedef oksijen saturasyonu %90-95 aralığında olmalıdır. Sürfaktan sonrası hiperoksik zirvelerin evre I veya II İVK'ya yol açtığını gösteren çalışmalar vardır. Gebelik yaşı 30 haftadan küçük, entübe olmayan tüm bebeklere genel durumu değerlendirilene kadar CPAP başlanmalıdır (47). Solunum yetersizliği gelişen bebeklerde mekanik ventilasyon sağkalımı arttırır. Mekanik ventilasyonda amaç yeterli oksijenizasyon ve ventilasyonu

sağlamak, bununla birlikte ventilatöre bağlı akciğer hasarını en aza indirmektedir. BPD ve PVL riskini arttırdığından hipokapniden kaçınılmalıdır. Tüm mekanik ventilasyon türleri akciğer hasarına neden olduğundan mümkün olduğunca kısa süre uygulanmalıdır. Ekstübasyon sonrası nazal CPAP uygulaması reentübasyon riskini azaltmaktadır (47,49).

RDS olan bebeklerin bir kısmında prematüriteye, bazılarında RDS, bazılarında ise tedaviye bağlı komplikasyonlar görülmektedir. Entübasyon, umbilikal ven ve arter kateterizasyonuna bağlı komplikasyonlar görülebilir. Mekanik ventilasyona bağlı pnömoni, pnömotoraks, pnömomediastinum ve pulmoner interstisiyel amfizem gelişebilir. Yüksek konsantrasyonda oksijen ve uzun süreli mekanik ventilasyon tedavisinin ROP, BPD riskini arttırdığı gösterilmiştir. Özellikle ÇDDA pretermelerde İVK, PDA, hipotansiyon, NEK ve böbrek yetmezliğine neden olabilir (47). Uzun dönemde BPD, İVK, ROP varlığına bağlı olarak nörogelişimsel sorunlara yol açar.

2.6.2. Bronkopulmoner Displazi

Günümüzde prematürelere kronik akciğer hastalığını tanımlarken BPD terimi kullanılmaktadır. Geleneksel olarak BPD, postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen bağımlılığı olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma göre BPD sıklığı ÇDDA pretermelerde %10, aşırı DDA olanlarda %40 olarak bildirilmiştir (52). NIH (National Institute of Health) tarafından 2000 yılında yapılan bir toplantıda BPD'nin şiddetini esas alan bir tanımlama yapılmıştır. Buna göre BPD, 32. gebelik haftasından küçük doğan ve postnatal 28. günde oksijen ihtiyacı devam eden pretermelerde, postkonsepsiyonel 36. haftada hava soluyanlarda hafif, <%30 oksijen ihtiyacı olanlarda orta, >%30 oksijen ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacı olanlarda ağır olarak sınıflandırılır (53). BPD sıklığı gebelik yaşı ile ters orantılıdır. BPD olgularının 2/3'ü <1000 gr ve 28. gebelik haftasından küçük doğan pretermelerdir (52).

BPD ilk olarak 1967'de Northway tarafından pretermelerde mekanik ventilasyon ve yüksek düzeylerde oksijen tedavisi sonucunda oluşan akciğer hasarı olarak tanımlanmıştır (54). Bu "klasik BPD" belirgin hava yolu hasarı, epitelyal metaplazi, düz kas hipertrofisi, amfizem ve parenkimal fibroz alanlarıyla karakterizedir. Ancak tanımlanan olguların ortalama doğum ağırlığı 2300 gr, ortalama gebelik yaşı ise 34 haftadır. Bu tanımın yapıldığı dönemde <1000 gr doğup yaşayan

preterm sayısı çok azdı. Son 20 yılda, antenatal steroid ve sürfaktan kullanımı, mekanik ventilasyon konusundaki gelişmelerle <1000 gr ve <28 haftada doğan pretermelerin sağkalımı önemli oranda artmıştır (55). Bu bebekler akciğer gelişiminin kanaliküler fazında (24-26. haftalar) doğmaktadır. Alveoler ve distal vasküler yapıların gelişmekte olduğu bu dönemde oluşan hasar geniş alveoler yapılar, dismorfik kapiller oluşuma, daha az oranda interstisiyel selülarite ve/veya fibroproliferasyona yol açmaktadır. Bu nedenle oksijen toksisitesi ve mekanik ventilasyona bağlı görülen akciğer hasarı ve fibrozu olarak değerlendirilen “klasik BPD” yerini akciğer gelişiminde bir bozukluk olan “yeni BPD”ye bırakmıştır (56,57). Klasik BPD hasar onarım mekanizmalarıyla açıklanırken yeni BPD, akciğerlerde terminal maturasyon ve alveolarizasyon için gerekli olan sinyalizasyonun engellenmesi sonucu oluşan gelişimsel bir bozukluktur. Yeni BPD alveolar septasyon ve yüzey alanında azalma, alveoler ve kapiller hipoplaziyle karakterizedir. Bu nedenle alveolarizasyonun durması olarak değerlendirilir. Coalson, mekanik ventilasyon kısa sürdüğünde ve/veya nazal CPAP uygulandığında alveolarizasyonun devam edebildiğini gösteren kanıtlar öne sürmüştür (57,58).

Klinik olarak obstrüktif akciğer hastalığı bulguları vardır. Bronkospazm atakları olabilir. Hipoksemi ve hiperkarbiyle, metabolik olarak kompanse solunumsal asidozla seyreder. Ağır olgularda pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği gelişebilir.

Tedavide, immatür akciğeri mekanik ventilasyona bağlı yüksek tidal volümlerden ve oksijen maruziyetinden koruyarak akciğer hasarını azaltmak önemlidir. Mekanik ventilasyonda yeterli gaz değişimini sağlayan minimum basınçlar ve volümler kullanılmalıdır. Sürfaktan tedavisi RDS mortalitesini düşürmüş ancak BPD sıklığını azaltmamıştır. Bunun nedeni daha immatür bebeklerin sağkalımının artması olabilir. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada oksijen saturasyon hedeflerinin daha düşük tutulması (%91-94) BPD sıklığını düşürmüştür (52,58).

Sıvı kısıtlaması, diüretik ve bronkodilatör kullanımı, agresif beslenme BPD’de diğer tedavi seçenekleridir. A vitamininin akciğer büyümesine, akciğer hasarına karşı yanıtın olgunlaşmasında ve enfeksiyondan korunmada rolü olduğu gösterilmiştir. Aşırı DDA pretermelerde A vitamini eksikliği sık görülmekte ve BPD riskini artırmaktadır. A vitamini desteği yapılan aşırı DDA pretermelerde BPD sıklığı %12

oranında azalmıştır. ÇDDA pretermle yapılan bir çalışmada postnatal ilk 10 gün kafein sitrat verilen bebeklerde yan etki olmadan BPD sıklığının azaldığı gösterilmiştir. Aynı zamanda 18-22 ayda ölüm, serebral palsi, bilişsel gecikme, sağırılık ve körlük sıklığının azaldığı gösterilmiştir. İnhal nitrik oksit tedavisi üzerine araştırmalar sürmektedir. BPD tanılı pretermde bazal kortizol düzeyinin düşük ve adrenokortikotropik hormona yanıtın yetersiz olduğu gösterilmiştir. Akciğer hasarına abartılı enflamatuvar yanıtın BPD oluşumunda rol oynadığı düşünülmüştür. Bu nedenle BPD’de deksametazon tedavisi gündeme gelmiştir. Steroidlerin akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği, ventilatör bağımlı bebeklerde ekstübasyonu kolaylaştırdığı bilinmektedir. Ancak hiperglisemi, hipertansiyon, intestinal perforasyon gibi komplikasyonlar, uzun dönemde nörogelişimsel bozukluk ve serebral palsi sıklığını artırması nedeniyle kullanımı tartışmalıdır (52,58).

BPD olumsuz nörogelişimsel prognoz için önemli bir risk faktörüdür. BPD tanılı pretermde serebral palsi, nörosensoryal ve diğer motor bozuklukların görülme sıklığı artmıştır. Bu bebeklerin erken çocukluk ve okul çağında bilişsel testlerdeki puanları kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. Ancak nörogelişimsel sonuçların BPD’ye veya postnatal steroid kullanımına bağlı olup olmadığı araştırılmaktadır. Kobaly ve ark’ları (59) antenatal steroid ve sürfaktan kullanımının yaygınlaştığı, mekanik ventilasyon stratejilerinin iyileştiği, postnatal steroid kullanımının belirgin olarak azaldığı 2000-2003 yılları arasında BPD tanılı pretermde nörogelişimsel prognozunu önceki yıllara (1996-1999) göre karşılaştırmıştır. Bu çalışmanın sonucunda son dönemde (2000-2003) İVK sıklığında azalma görülürken, BPD sıklığı aynı bulunmuştur. BPD tanılı pretermde sağırılık ve körlük gibi nörosensoryal bozukluk sıklığı önceki yıllara göre anlamlı olarak azalmış bulunmasına rağmen serebral palsi sıklığı azalmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

2.6.3. Patent Duktus Arteriozus

Duktus arteriozusun doğumdan sonra kapanmaması PDA olarak tanımlanır ve çocuklarda görülen en sık ikinci konjenital kalp hastalığıdır (%10-15). Term bebeklerde 2000 canlı doğumda bir görülür ve genellikle yapısal bir bozuklukla ilişkilidir. ÇDDA pretermde yaklaşık %70’inde duktus arteriozusun kapanması gecikir. PDA için en önemli iki neden immatürite ve RDS’dir. Preterm yenidoğanda

PDA görülme sıklığı, gebelik yaşı ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır. Hemodinamik olarak anlamlı PDA, doğum ağırlığı 500-750 gr olanlarda ~%49, 751-1000 gr arası olanlarda %38 oranında bildirilmiştir (60).

ÇDDA pretermelerde PDA, daha ağır ve uzun seyirli RDS, BPD ve ölüm riskini arttırır. Hemodinamik olarak anlamlı soldan sağa şant olması bağırsaklar, böbrekler, cilt ve kaslara giden kan akımının azalmasına, metabolik asidoz, İVK ve NEK'e neden olur.

PDA, ÇDDA pretermelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda bu morbiditelerin nedeninin soldan sağa şant gelişen PDA mı, PDA tedavisi mi yoksa yenidoğanın immatüritesi mi olduğu kesin kanıtlanamamıştır. Clyman ve ark. (61) soldan sağa şant gelişen PDA'da pulmoner mekaniklerin değiştiğini, alveoler yüzey alanının etkilendiğini, pulmoner kanama riskinin arttığını saptamıştır. Tedavi edilmezse PDA konjestif kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon ve ölüme neden olabilmektedir.

PDA varlığında ilk yapılması gereken sıvı kısıtlamasıdır. Diüretik tedavisi yapılabilir. Furosemid prostaglandin salınımını arttırdığı için kullanılması önerilmemektedir. Bunun yerine hidroklorotiyazid tercih edilmelidir. Oksijenizasyonu iyileştirmek için anemi varsa düzeltilmeli, ventilatör desteği arttırılmalı, 24 saat sonunda yanıt alınmazsa farmakolojik tedavi denenmelidir. Farmakolojik tedavi profilaktik, saptanan ancak semptomatik olmayan PDA kapatılması ve semptomatik PDA kapatılması olarak üç şekilde yapılabilir. Farmakolojik tedavide ilk kullanılan ilaç olan indometazin %80 etkili olduğu gösterilmiştir. Kontrendikasyonları; trombositopeni ($<50,000/mm^3$), kanama diyatezi, oligüri ($<1ml/kg/st$), kan üre azotunda artış ($>30mg/dl$), kreatinin düzeyinin $>1.8mg/dl$ olması, dışkıda gizli kan pozitifliği ve NEK varlığıdır. İbuprofen, son yıllarda yenidoğanda kullanım için onay almıştır ve PDA kapatmada indometazin kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda indometazine göre daha güvenli bir ilaçtır (normal idrar çıkışı, daha normal kan üre azotu, kreatinin değerleri, mezenterik dolaşıma daha az etki ve serebral kan akımı otoregülasyonunda iyileşme). Bununla birlikte, ibuprofen tedavisi alanlarda NEK, gastrointestinal kanama, İVK görülme sıklığında indometazin tedavisi alanlara göre anlamlı bir fark bulunmamıştır (62).

Farmakolojik tedavi için en uygun zaman tartışmalıdır. Profilaktik indometazin kullanımının PDA kapatmada etkin olduğu, cerrahi ligasyon oranını düşürdüğü, ağır İVK'yı önlediği gösterilmiştir. Ancak BPD görülme sıklığını değiştirmemiş; düzeltilmiş 18-22. aylarda nörogelişimsel prognoz üzerinde olumlu bir etkisi olmamıştır (52). Bu nedenle profilaktik kullanım rutin değildir.

İki kür indometazin veya ibuprofen tedavisine yanıt alınmaması durumunda veya kontrendikasyonlar nedeniyle indometazin tedavisi alamayanlarda cerrahi ligasyon yapılmaktadır (52).

2.6.4. Nekrotizan Enterokolit

NEK, YDYBÜ'deki en sık gastrointestinal acildir. Önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Genel olarak ÇDDA bebeklerin %5-10'unda görülmektedir. Prematürite en önemli risk faktörüdür. Gebelik yaşı azaldıkça NEK insidansı artmaktadır (63).

NEK ince ve kalın bağırsakların enflamasyonu ve nekrozuyla seyreder (52). Patogenezi tam aydınlatılamamıştır. Çeşitli faktörlerin (iskemi, luminal substratlar, enfeksiyon) mukozada yol açtığı hasara, savunma mekanizmaları immatür olan konağın verdiği abartılı yanıtla bağlı olduğu düşünülmektedir. Gastrointestinal sistemin immatüritesi NEK riskini arttırdığı bilinen en önemli faktördür (63).

NEK olgularının önceden beslenmiş olmaları enteral beslenmenin NEK patogenezinde rol oynadığını düşündürmüştür. Kullanılan formulaların osmolaritesi, anne sütünde olan immunoprotektif faktörleri içermemesi, enteral beslenmeye başlama zamanının NEK gelişiminde önemli olduğu gösterilmiştir. Anne sütüyle beslenme, minimal dozlarda başlama ve yavaş arttırılmasının NEK insidansını azaltabileceği bildirilmiştir (63).

NEK genellikle doğum sonrası ilk iki haftada gelişir. Pretermelerde bu süre üç aya kadar uzayabilir. Başlangıç zamanı gebelik yaşıyla ters orantılıdır (64). Gastrointestinal sisteme özgü bulgular beslenme intoleransı, safralı kusma, abdominal distansiyon ve kanlı defekasyondur. Sistemik bulgular ısı düzensizliği, apne ve hiperbilirubinemiden letarji, dolaşım bozukluğu, septik şok ve ölüme kadar değişebilir. Fizik muayenede batında hassasiyet, bağırsak seslerinde azalma, karın duvarında renk değişikliği olabilir. Laboratuvar bulguları sepsise benzer. Direkt batın

grafisinde bağırsak duvarında gaz varlığını gösteren pnömatozis intestinalis patognomonik bulgudur. NEK modifiye Bell kriterlerine göre evrelendirilir (65) (Tablo 2.3). Evre I’de NEK şüphesi vardır. Klinik bulgular; gastrointestinal bulgular, apne ve ısı düzensizliğidir. Direkt batın grafisinde bağırsak anslarında dilatasyon görülür. Evre II, kesin NEK’tir. Klinik bulgulara batında hassasiyet, gaitada kan görülmesi eklenir. Direkt grafide, pnömatozis intestinalis, portal vende gaz görülebilir. Evre III, ağır NEK’tir. Önceki bulgulara ek olarak hipotansiyon, ağır asidoz, nütropeni, yaygın damar içi pıhtılaşma görülebilir. Perforasyon geliştiğinde direkt grafide pnömoperitoneum izlenir.

Tablo 2.3. Nekrotizan enterokolit için Modifiye Bell evrelemesi

Evre	Tanı	Sistemik Bulgular	İntestinal Bulgular	Radyolojik Bulgular
IA	Kuşkulu NEK	hipotermi, apne, bradikardi, letarji	Gastrik rezidü artışı, hafif distansiyon, kusma, gaitada gizli kan (+)	Normal, intestinal dilatasyon, hafif ileus
IB	Kuşkulu NEK	IA bulguları	IA bulguları, dışkıda kan	IA bulguları
IIA	Kanıtlanmış NEK	IA bulguları	IB bulguları, ileus +/-, batın hassasiyeti	IA bulguları, ileus, pnömatozis intestinalis
IIB	Kanıtlanmış NEK	IA bulguları, hafif metabolik asidoz, trombositopeni	IIA bulguları, batın hassasiyeti, +/- karında eritem, ödem, kitle	IIB bulguları, portal vende gaz, +/- asit
IIIA	Ağır NEK	IIB bulguları, hipotansiyon, apne, sepsis, şok, asidoz, DİK, nütropeni	IIB bulguları, jeneralize peritonit, belirgin distansiyon, eritem, ödem	
IIIB	Perfore NEK	IIIA bulguları, elektrolit bozukluğu	IIIA bulguları	Pnömoperitoneum

NEK şüphesinde enteral beslenme kesilir, nazogastrik dekompresyon yapılır, üçüncü boşluğa kayıp ve artan sıvı gereksinimi nedeniyle uygun sıvı replasmanı yapılır. Hasta kardiyorespiratuar durum, asit-baz elektrolit dengesizliği, kanama diyatezi açısından yakın takip edilmelidir. Kültür için örnekler alındıktan sonra geniş spektrumlu antibiyotikler başlanır. Kesin NEK’te en az 7-10 gün enteral beslenme yapılmaz. Bu nedenle total parenteral beslenme gerekir (64). Perforasyon cerrahi

girişim endikasyonudur. NEK başlangıcından itibaren ilk 48 saatte %20-30 oranında görülür (63). Batın distansiyonu giderek artan, ciltte eritem gelişen, kitle palpe edilen, medikal tedaviye rağmen genel durumu bozulan, grafilerde sabit bir genişlemiş bağırsak ansı görülen bebeklerde perforasyon şüphesi vardır ve cerrahi girişim düşünülebilir. Cerrahi tedavi nekrotik bağırsağın rezeksiyonu ve eksternal ostomidir (64). Rezeksiyon ve ardından primer anastomoz da yapılabilir. Son yıllarda özellikle genel durumu kritik aşırı DDA bebeklerde periton drenajı uygulanmaktadır. Ancak periton drenajı ile takip edilen bebeklerde mortalitenin arttığını (66) ve uzun dönem nörogelişimsel sorunların daha sık görüldüğünü (52) bildiren prospektif çalışmalar vardır.

NEK'in mortalitesi %15-30 arasında değişmektedir. Cerrahi gerektirenlerde %50'ye ulaşır (52). Gastrointestinal komplikasyonlar striktür, fistül, kısa bağırsak sendromu, malabsorpsiyon, kronik ishaldir. Uzun süre total parenteral nütrisyon kullanımına bağlı sepsis, tromboz, kolestatik sarılık görülebilir. Metabolik kemik hastalığı, yetersiz kilo alımı, merkezi sinir sisteminde fonksiyon bozukluğu diğer komplikasyonlardır (63).

2.6.5. Sepsis

Sepsis, yenidoğanlarda özellikle ÇDDA pretermelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Yenidoğan yoğun bakımındaki gelişmelerle 1990'lardan itibaren erken başlangıçlı sepsisle ilişkili morbidite ve mortalite oranı düşmüştür. Ancak pretermeler hem erken başlangıçlı sepsis (<72 saat) hem de hastane kaynaklı sepsis için risklidirler. Erken başlangıçlı sepsis oranı 1000 canlı doğumda 1-4 arası değişirken, doğum ağırlığı <1500 gr olanlarda %1.5 oranında görülür (67). Erken başlangıçlı sepsise en sık grup B streptokoklar neden olurken son yıllarda bu etkene yönelik intrapartum antibiyotik profilaksisi kullanılması gram negatif mikroorganizmaları ön plana çıkarmıştır. Erken başlangıçlı sepsis için maternal risk faktörleri; tedavi edilmemiş genitoüriner sistem enfeksiyonları, intrapartum ateş (>37.5 °C), koriyoamniyonit ve uzamış membran rüptürüdür (>18 saat). Yenidoğana ait risk faktörleri; prematürite, DDA, erkek cinsiyettir.

Prematürite neonatal sepsis için en önemli risk faktörüdür. Preterm ve DDA bebekler doğumdan hemen sonra enfeksiyon için taranmalı ve gerektiğinde kültür

sonuçları çıkana kadar ampirik antibiyotik ile tedavi edilmelidir. Erken başlangıçlı sepsis belirtileri doğumdan sonra ilk 24 saatte ortaya çıkar. Solunum sıkıntısı en sık görülen belirtidir. Genellikle fulminan seyirli çoklu sistem hastalığıdır. Kesin tanı pozitif kan kültürüdür. Kültürleri negatif olan buna rağmen uzun süreli (>5 gün) ampirik antibiyotik tedavisi alan aşırı DDA bebeklerde NEK ve ölüm riskinin arttığı bildirilmiştir. Bu durum, uzun antibiyotik kullanımının yenidoğanın intestinal kolonizasyonunu etkilemesiyle açıklanmıştır. İntestinal kolonizasyonun değişmesi dirençli bakteriyel enfeksiyon, fungal enfeksiyon, NEK ve ölüm riskini artırmaktadır (68,69).

Geç başlangıçlı neonatal sepsis genellikle 72 saat veya 1 haftadan sonra görülen enfeksiyondur. Term yenidoğanlarda ve YDYBÜ'lerdeki pretermelerde görülen olmak üzere iki grupta incelenebilir. İkinci grup için doğumdan 72 saat sonra görülen enfeksiyon olarak tanımlanır ve genellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlardır. Doğum ağırlığı <1000 gr olan bebeklerin 1/3'ü en az bir kez geç sepsis tanısı almaktadır. ÇDDA bebeklerde geç başlangıçlı sepsisin %50'sinde etken koagülaz negatif Stafilokokus aureus, %18'inde gram negatif basiller, %12'sinde mantarlardır. Yine bu bebeklerde gram negatif enfeksiyonlarda mortalite %40, fungal enfeksiyonlarda ise %30'dur (67). Risk faktörleri; DDA, invaziv girişimler, uzamış mekanik ventilasyon, umbilikal ve santral venöz kateterler, enteral beslenmenin gecikmesi, parenteral beslenme ve lipid tedavileri, cilt ve mukoza bütünlüğünün bozulması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, PDA, BPD, NEK, hastanede kalma süresinin uzamasıdır. Geç başlangıçlı sepsisin en sık nedeni kateterle ilişkili enfeksiyonlardır. Pnömoni ve menenjit diğer önemli enfeksiyonlardır (67,70).

Yenidoğan sepsisinde antibiyotik tedavisine ek olarak destek tedavileri üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Yapılan bir meta-analizde, intravenöz immünglobülin G kullanımının şüpheli ve kanıtlanmış sepsiste mortalite oranlarını sınırdan azalttığı gösterilmiştir. Pahalı olması ve enfeksiyon riski taşıması nedeniyle rutin kullanıma girmemiştir. Ancak ciddi sepsisi olan pretermelerde tek doz kullanımını önerenler vardır. DDA bebeklerde profilaktik kullanımının geç başlangıçlı sepsis sıklığını %3-4 oranında düşürdüğü bildirilmiştir. Ancak genel mortaliteyi değiştirdiği gösterilememiştir. Preeklampatik anne bebeklerinde, İUBG ve sepsisi olan nötropenik bebeklerde granülosit koloni uyarıcı faktör kullanımının nötropeniye düzelttiği ve

mortaliteyi azalttığını öne süren çalışmalar vardır. Ancak rutin kullanımı destekleyen yeterli kanıt yoktur (67). Aşırı DDA bebeklerde sepsis olumsuz nörogelişimsel prognoz ve büyüme geriliği için risk faktörüdür (70). Serebral palsi, görme ve işitme kaybı tekrarlayan enfeksiyonları olan pretermelerde daha sık görülmektedir. Bu çocuklar Bayley ile değerlendirmede daha düşük puanlar almaktadır. Kranial manyetik rezonans (MR) incelemeleriyle yapılan çalışmalar postnatal enfeksiyonların ilerleyici beyaz cevher hasarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (71,72). Glass ve ark. (72) kültür pozitif enfeksiyonların beyaz cevher hasarını 8 kat arttırdığını saptamışlardır. Hasarın nedeni mikroorganizmaların doğrudan invazyonuna bağlı olabilir. Ancak çoğu hastada merkezi sinir sistemi enfeksiyonu saptanmamaktadır. Enfeksiyon ve iskemi-reperfüzyon hasarı sırasında salınan proinflamatuvar sitokinlerin ve serbest oksijen radikallerinin pre-oligodendroglial hücre hasarına, dolayısıyla beyaz cevher hasarına neden olduğu gösterilmiştir. Perinatal enfeksiyonların da benzer şekilde beyaz cevher hasarına yol açtığı öne sürülmüştür. Maternal koriyoamniyonitin kistik PVL ve serebral palsi için risk faktörü olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Neonatal menenjit nozokomiyal sepsisin mortalite ve morbidite riskini arttıran önemli bir komplikasyonudur. Nöromotor ve bilişsel fonksiyonlarda bozukluk, işitme kaybı riski yüksektir. Hidrosefali gelişebilir. Aşırı DDA bebeklerde sıklığı, klinik durumu stabil olmayanlarda lomber ponksiyon (LP) yapılması tercih edilmediği için tam bilinmemektedir. Kültür pozitif olan, antimikrobiyal tedaviye rağmen genel durumu düzelmeyen bebeklerde LP yapılması önerilir (73).

2.6.6. Apne

Apne, 15-20 saniyeden uzun süren ve çoğu kez bradikardi (kalp tepe atımı <100/dakika) ve/veya hipoksemi (parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) <50mmHg veya arteriyel oksijen saturasyonu (SaO₂) <%85) ile birlikte olan solunum durmasıdır. Prematüre bebeklerde solunum merkezinin depresyonuna (hipoglisemi, menenjit, ilaç etkisi, perfüzyon bozukluğu) ya da ventilasyon bozukluğuna (RDS, pnömoni, fetal dolaşımın devam etmesi) yol açan durumlarda apne görülebilir. Bunun dışında belirli bir nedene bağlı olmayan apne, prematürenin idiyopatik apnesi olarak tanımlanır. Term bebekler hipoksiye hiperventilasyon ile yanıt verir. Buna karşın küçük pretermelerde hipoksi apneye yol açabilir. Apne, santral, obstrüktif ve mikst tip olmak

üzere üç şekilde görülebilir. Obstrüktif apne pretermelerde ağız ve burun boşluğundaki sekresyonlara, boyun pozisyonuna, gastroözofageal reflüye bağlı gelişebilir ve %10-20 oranında görülür. Santral apne, immatürite nedeniyle solunum merkezinin yeteri kadar uyarılamamasına bağlı oluşur. Mikst tip ise en sık görülen şeklidir (64). Prematürelere apne nedenleri (64,74):

1. Santral sinir sistemi ile ilgili: Asfiksi, İVK, konvülziyon, ilaç etkisi, malformasyonlar.
2. Solunum sistemi ile ilgili: Üst hava yolları obstrüksiyonu, RDS, pnömoni, pnömotoraks.
3. Dolaşım sistemi ile ilgili: Kalp yetmezliği, anemi, hipotansiyon, şok.
4. Metabolik: Hipoglisemi, hipokalsemi, hipo-hipernatremi, hiperamonemi, organik asidemi.
5. Hipo-hipertermi.
6. Enfeksiyöz: Sepsis, menejit, NEK, respiratuar sinsityal virüs enfeksiyonu.
7. Gastrointestinal sistem ile ilgili: Gastroözofageal reflü, perforasyon.

Apnenin sıklığı gebelik yaşı ile ters orantılı olarak artmaktadır. Gebelik yaşı <28 hafta olan bebeklerin hemen hemen tamamında görülür (75). Prematüre apnesi genellikle yaşamın 2-7. günleri arasında ortaya çıkar. Sorunsuz görünen bir pretermde ikinci haftadan sonra başlayan apne altta yatan ciddi bir hastalığa bağlı olabilir. Sık ve ağır bradikardinin eşlik ettiği apne serebral dolaşım bozukluğuna neden olabilir (64). ÇDDA bebeklerde hastanede yatış süresince apne kaydedilen günlerin sayısı arttıkça nörogelişimsel testlerde daha düşük puanlar elde edildiğini bildiren çalışmalar vardır. Bu durum sık hipoksik ve bradikardik atakların beyinde hasara neden olmasıyla açıklanmaktadır (76). Sık apne öyküsü olan pretermier nörogelişimsel sorunlar açısından riskli kabul edilmeli ve izlenmelidir. Apne ataklarının genellikle bebeğin ısı kontrolünün ve beslenme düzeninin olgunlaştığı postkonsepsiyonel 38. haftada geçmiş olması beklenir. Bundan önce riskli bebeklerin apne için yakın monitorizasyonu önerilmektedir. Gerekirse evde monitorizasyonu sağlanmalı, aile bilgilendirilmelidir (74).

2.6.7. Prematürite Retinopatisi

ROP retinanın vasküler proliferatif bir hastalığıdır ve pretermelerde körlüğün önemli bir nedenidir. Sıklığı gebelik yaşı azaldıkça artar. Doğum ağırlığı <1250 gr olanlarda %65, <1000 gr doğanlarda %80 oranında görülmektedir (77).

Temel nedeni retinanın tamamlanmamış vaskülarizasyonudur. Anjiyogenez, vasküler ve avasküler retina sınırında oksijene bağımlı vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve oksijenden bağımsız insülin benzeri büyüme faktörü-1 etkisiyle yönetilir. Normal gelişim sırasında retinanın kalınlaşması metabolik gereksinimin artmasına, bunun sonucunda gelişen fizyolojik hipoksi VEGF salınımına yol açar. Böylece vasküler yapıların gelişmesi sağlanır (78). Bu sırada oluşacak bir hasar çeşitli yapısal ve moleküler değişikliklere neden olur. ROP patogeneğinde akut dönemde vaskülogenezde duraksama saptanmıştır. Vasküler retinadan avasküler retinaya geçiş zonu yerine damarlanmanın aniden bittiği bir çizgi izlenir. Bu çizgide mezankimal ve endotelyal hücrelerin çoğaldığı bir kabarıklık oluşur. Buradan hücre bölünmesi ve farklılaşması tekrar başlayabilir, normal vaskülarizasyon devam edebilir veya retina düzleminden çıkarak vitre içine anormal vasküler proliferasyon gelişebilir. Bu neovaskülarizasyon skatris oluşmasına, traksiyona ve retina dekolmanına neden olabilir (79).

Patogenez tam olarak aydınlatılamamıştır. Yüksek oksijen konsantrasyonunun vazokonstriksiyona ve serbest oksijen radikalleri aracılığıyla hücrel hasara yol açtığı düşünülmektedir (79). Preterm bebek doğumla birlikte intrauterin ortama göre hiperoksik olan bir ortama gelir. Doğumhanede ve YDYBÜ'deki bakım sırasında solunan oksijen konsantrasyonunun yüksek olması VEGF salınımını ve retinal endotelyal hücre proliferasyonunu baskılar. Bu sırada, aşırı DDA bebeğin akciğer hastalığına ve dolaşım bozukluğuna bağlı olarak gelişen hiperoksi, hipoksi ve hipotansiyon retinal hipoksiye ve hücrelerde iskemik hasara neden olur. Buna bağlı olarak avasküler retinadan VEGF salınımı artar. Aşırı VEGF salınımı anormal vasküler proliferasyona yol açar. Retinadan vitre içine doğru yeni damarlar oluşmaya başlar. Bu damarlar daha geçirgen olduğu için ödem ve kanama oluşur. Bunu skatrizasyon izler. Yoğun ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon retinal ayrışmaya ve görme kaybına yol açabilir (77).

ROP oluşmasında en önemli faktör prematürite ve bununla ilişkili retinal

immatüredir. Yapılan çalışmalar uzun süre yüksek oksijen kullanımının ROP ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Diğer risk faktörleri RDS, apne, enfeksiyon, PDA, dolaşım bozukluğu, asidoz, anemi, kan transfüzyonu ve İVK olarak düşünülmektedir. Genel olarak gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ne kadar düşük ve bebek ne kadar hastaysa ROP riski o kadar yüksektir (79). Postnatal beslenme yetersizliği ve yetersiz kilo alımı da, ciddi ROP için prediktördür (80). Yapılan çalışmalarda kilo alımı ve insulin benzeri büyüme faktörü takibi ile, tedavi gerektirecek ROP hastalarının önceden tanınabileceği gösterilmiştir (81).

Uluslararası ROP Sınıflamasına göre ROP, yer (zon), yaygınlık (saat kadranları), şiddet (evre) ve “artı hastalık” varlığına dayanarak tanımlanır. Hastalığın yeri optik disk merkez alındığında iç içe geçmiş üç bölgeye göre belirlenir. Zon III periferik retinayı belirler. ROP şiddeti 5 evrede sınıflanır:

Evre 1: Vasküler ve avasküler retinayı ayıran demarkasyon hattı

Evre 2: Demarkasyon hattı üzerinde gelişen kabarıklık

Evre 3: Kabarıklık üzerinden retina dışına fibrovasküler proliferasyon

Evre 4: Kısmi retina dekolmanı (A: Makulayı içermeyen, B: Makulayı içeren)

Evre 5: Total retina dekolmanı

Arka kutupta vasküler dilatasyon ve kıvrılma ile tanımlanan “artı hastalık” daha ağır ROP ile ilişkilidir.

Doğum ağırlığı <1500 gr olan, gebelik yaşı <32 olan tüm pretermiler, doğum tartısı >1500 gr, gebelik yaşı >32 hafta olup oksijen gereksinimi devam eden, klinik seyirdeki sorunlar nedeniyle yüksek risk taşıyan bebekler ROP için taranmalıdır. İlk muayene kronolojik yaş 4 hafta veya postkonsepsiyonel yaş 31 hafta olduğunda yapılmalıdır (78).

Tedavi için en uygun zamanı belirlemek için yeni tanımlamalar yapılmıştır. Tip 1 (eşik) ROP; zon 1’de ROP ve artı hastalık olması veya evre 3 ROP ve/veya artı hastalık olması veya zon 2’de evre 2-3 ROP ve artı hastalık olmasıdır. Tip 2 (eşik öncesi) ROP; zon 1’de artı hastalık olmadan evre 1-2 ROP veya zon 2’de artı hastalık olmadan evre 3 ROP olmasıdır (77). Tip 1 ROP tanılı tüm hastalarda periferik retinal ablasyon düşünülmelidir. Tip 2 ROP tanılı hastalar yakın takip edilmeli, tip 1’e ilerleme olduğunda tedavi edilmelidir. Günümüzde lazer fotokoagülasyonu tercih edilen tedavi yöntemidir (79). Son yıllarda anti-VEGF monoklonal antikör tedavisi ile

olumlu sonuçlar alınmıştır. Endikasyonları ve kullanım şekli üzerine araştırmalar devam etmektedir (82,83).

Evre 1 ve 2 ROP tanılı bebeklerin çoğunda spontan regresyon görülür. Evre 3'te regresyon olabilir veya Evre 4-5'e ilerleyebilir. ROP tanılı bebeklerde ileri miyopi, anizometri, strabismus, ambliyopi, astigmat, geç retina dekolmanı ve glokom riski artmıştır. Skatrisyel hastalık sonraki yıllarda retina dekolmanı ile ilişkilidir. Makulanın etkilenmediği evre 4 ROP durumunda iyi görüş şansı artar. Retina dekolmanı olduktan sonra cerrahiden sonra bile prognoz kötüdür ancak bir miktar görme korunabilir (77).

2.6.8. İntrakranial kanama

Yenidoğan döneminde intrakranial kanama önemli bir sorundur. Neonatal intrakranial kanamaların klinik olarak önemli olan beş tipi vardır: Subdural kanama, subaraknoid kanama, intraserebellar kanama, İVK ve intraparankimal kanama.

Subdural ve intraparankimal kanamalar nadir görülmekle birlikte term bebeklerde, pretermlere göre daha sık görülürler. Diğer kanama tipleri prematürelde daha sıktır (84) (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Neonatal intrakranial kanama tipleri

Kanama tipi	Term/preterm	Sıklık	Klinik
Subdural	Term>preterm	Nadir	Ciddi
Primer subaraknoid	Preterm>term	Sık	Benign
Serebellar	Preterm>term	Nadir	Ciddi
İntraparankimal	Term>preterm	Nadir	Değişken
İntraventriküler	Preterm>term	Sık	Ciddi

2.6.8.1. Subdural kanama

Neonatal intrakranial kanamalar arasında en az görüleni subdural hemorajidir. Özellikle geniş kanaması olan hastaların tanınması önemlidir, çünkü tedavi hayat kurtarıcı olabilir (84). Neonatal dönemde subdural hemoraji en sık travmaya bağlı gelişir (85,86). Predispozan faktörler anneye, bebeğe, eylemin süresine ve doğuma bağlı faktörler olarak incelenebilir. Doğum kanalı dar iken bebeğin rölatif olarak iri

olması, prematüre bebeklerde olduğu gibi kafatasının yumuşak olması, pirimipar kadınlarda olduğu gibi pelvik yapıların rijid olması, doğum eyleminin pelvik yapıların dilatasyonuna izin vermeyecek kadar kısa veya başın sıkışmasına neden olacak kadar uzun olması, anormal prezentasyon olması, doğumda forseps veya vakum gibi yardımcı yöntemler kullanılması subdural hemoraji için predispozan faktörlerdir (84) (Tablo 2.5). Koagülasyon bozukluklarının da (annenin aspirin kullanımı, annenin fenobarbital kullanımına bağlı erken K vitamini eksikliği gibi) kanamaya katkısı olmaktadır (85-88). Tentoryum ve falksın major laserasyonlarında ve masif kanamalarda prognoz oldukça kötüdür, hastaların neredeyse tamamı kaybedilir. Benzer şekilde ciddi oksipital diyastazda da prognoz kötüdür (84). Orta dereceli posterior fossa subdural hematomlarında prognoz kanama boyutuna, tanı ve tedavi zamanına bağlıdır (85,86). Küçük kanamalarda major sekel ve ölüm görülmemektedir (89,90). Orta-büyük subdural kanamalarda prognoz rölatif olarak daha iyidir. Takipte hastaların %50-90'ında semptom yoktur (85,86).

Tablo 2.5. Neonatal subdural kanama patogenezi

Risk belirleyici	Predispozan faktör
Anne	Primipar olma İleri yaşta, multipar olma Doğum kanalının dar olması
Bebek	Prematüre İri, term bebek
Eylem	Uzamış eylem Hızlı eyleme girme
Doğum	Makat geliş Ayak, yüz prezentasyonu Forseps, vakum ile doğum

2.6.8.2. Primer subaraknoid kanama

Subdural, intraventriküler ve serebellar kanamanın yayılmasına bağlı olmayan, primer olarak subaraknoid boşlukta gelişen kanamadır. Sebebi tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak travma (subdural kanamaya benzer mekanizmalarla) ve dolaşım problemlerine (prematüre bebeklerde görülen İVK'ya benzer şekilde) bağlı geliştiği düşünülmektedir. Ciddi travmaya veya hipoksik hasara bağlı değilse prognozu iyidir (84).

2.6.8.3. Serebellar kanama

Prematüre bebeklerde daha sık görülür. Neonatal serebellar kanama 4 mekanizma ile ortaya çıkabilir. Primer serebellar hemorajik venöz infarkt, intraventriküler veya subaraknoid kanın serebelluma yayılması daha çok prematürelerde görülen mekanizmalardır (84). Term bebeklerde ise serebellumun travmatik laserasyonu, major venlerin veya oksipital sinüs rüptürü daha sık görülmektedir (85,86). Serebellar kanama patogenezi multifaktöriyeldir, ancak travmatik doğum (makat geliş, forceps kullanımı gibi) ve dolaşım problemleri ana nedenlerdir (91,92). Term bebeklerdeki serebellar kanama patogenezi tablo 2.6'daki gibi intravasküler, vasküler ve ekstrasvasküler nedenlerle açıklanabilir. Prematüre bebeklerde sıklıkla İVK benzeri mekanizma ile gelişir. Term bebeklerde ise travma ön plandadır. Prognoz lezyon büyüklüğü ile ilişkilidir. Prematüre bebeklerde görülen geniş lezyonlarda, prognoz en kötüdür (84).

Tablo 2.6. Serebellar kanama patogenezi

<p>İntravasküler faktörler: Artmış venöz basınç Serebral-serebellar oto regülasyonun bozulması/serebellar iskemi Koagülopati</p>
<p>Vasküler faktörler: Vasküler yapının zayıf olması Subependimal ve subpial gerileyen veya kaybolmakta olan vasküler yapı</p>
<p>Ekstrasvasküler faktörler: Serebellar parankim ve damarlara dışardan bası Vasküler desteğin zayıf olması İVK'nın yayılması</p>

2.6.8.4. İntraparankimal kanama

Travma, hemorajik enfarkt, koagülasyon bozuklukları, vasküler defektler, serebral tümörler gibi nedenlerle gelişebilmektedir (84) (Tablo 2.7).

Tablo 2.7. Neonatal intraparankimal kanama nedenleri

Travma: Epidural kanama, intraserebral kanama
Hemorajik enfarkt: Emboli, venöz tromboz, arteriyel tromboz
Koagülasyon bozuklukları: Trombositopeni, koagülasyon faktörlerinin eksikliği
Vasküler defektler: Anevrizma, arteriyo-venöz malformasyon, aort koarktasyonu
Serebral tümör
İdiyopatik
EKMO

Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (EKMO), konvansiyonel veya yüksek frekanslı ventilasyon, inhale nitrik oksit tedavilerine yanıtız, potansiyel olarak geri dönüşümlü akciğer yetmezliği tablosunda olan, term veya terme yakın bebeklerde kullanılan bir kardiyopulmoner bypass yöntemidir. Venarteriyel veya venovenöz olarak uygulanabilmektedir. EKMO uygulanan hastalar intrakranial kanama veya iskemik bir tablo geliştirebilirler (93,94). İskemik lezyonlar PVL, serebral enfarkt ve selektif nöronal nekroz şeklinedir. Hemorajik lezyonlarsa değişkendir. Serebral parankimde %37 oranında, %34 germinal matriks-intraventricüler alanda görölmektedir (95). Lezyonlar EKMO yapılırken kranial USG ile, EKMO sonrasında ise bilgisayarlı tomografi (BT) veya MR görüntüleme ile tanı almaktadır. Patogeneizde daha önceki enfarkta sekonder hemoraji gelişimi, heparinizasyon, serebral kan akımında artış, santral venöz basıncın artışı gibi nedenler yer almaktadır (94,96,97) (Tablo 2.8).

Tablo 2.8. EKMO ile tedavi edilmiş bebeklerde hemorajik beyin lezyonlarının patogenezi

Önceki enfarkt: EKMO sırasında sekonder kanama

Heparinizasyon

Serebral kan akımında artış: Hipokarbi sonrası arteriyel karbondioksit artışı, serebrovasküler otheregölasyonun bozulması sonucu kan basıncında artış, kollateral dolaşım

Artmış santral venöz basınç: Juguler ven ligasyonu

EKMO uygulanmış hastaların prognozları prematüre bebeklerde term bebeklere göre daha kötüdür. Prematürelere hemorajik lezyon gelişme riski 2 kat daha fazladır (93).

2.6.8.5. İnaventricüler kanama

İVK prematüre bebeklerde en sık görölen ve kendine özgü patolojisi olan intrakranial kanama şeklidir (84). İVK'nın kaynaklandığı subependimal germinal matriks jelatinöz, destekleyici stromadan fakir, sellüler ve vasküler ağdan zengin bir yapıdadır. Damarlar; kas, elastin ya da kollajenden yoksun, tek tabakalıdır. Ayrıca pretermelerde sistemik kan basıncındaki değişikliklere karşı beyin damarlarında otheregölasyon yoktur. Bu nedenlerle vasküler yırtılma ve kanamalar kolaylıkla ortaya

cıkar (2).

İVK daha çok prematüre yenidoğanlarda görülmekle birlikte nadiren de olsa zamanında doğan bebeklerde de görülebilir. Term bebeklerde görülen İVK'nın başlangıç yeri prematüre bebeklerden farklı olarak sıklıkla koroid pleksusdur (%35). Ayrıca %24 talamus, %17 subependimal germinal matriks, %14 periventriküler serebral parankimde de olabilirken kanamaların %10'unun kaynağı bilinmemektedir (94). Patagonezi prematüre bebeklere benzemekle birlikte travma ve koagülasyon bozuklukları term bebeklerde daha önemli rol oynar. Bildirilmiş geniş hasta sayılı bir seride vakaların %40'ında hiperkoagülopati, dissemine intravasküler koagülopati (DİK) veya EKMO uygulanması gibi nedenlerle ilişkili koagülasyon bozuklukları saptanmıştır Prognoz term bebeklerde, prematüre bebeklerden daha kötüdür (94).

İntrauterin intrakranial kanama:

İntrakranial kanama prematüre bebeklerde sık görülen komplikasyon olmakla birlikte intrauterin dönemde de gelişebilmektedir. Prenatal tanı USG veya MR ile konulmaktadır (98,99). İntrauterin intrakranial kanama en sık İVK şeklindedir (100). Fetal intrakranial kanamalar spontan, maternal veya fetal durumlar ile ilişkili olabilir. Maternal predispozan faktörler arasında trombosit ve koagülasyon bozuklukları, ilaç kullanımı (varfarin, narkotikler), nöbet, sigara kullanımı, travma, amniyosentez, ateşli hastalık geçirme sayılabilir (101-103). Fetal predispozan faktörler ise ikizden ikize transfüzyon, ikizlerden birinin ölümü, hidrops fetalis, konjenital tümörler, fetomaternal kanamadır (104). Fetal intrakranial kanama tanısında USG'nin yanlış tanı vermediği gösterilmiştir (100,105,106). Ancak küçük kanamalarda MR tamamlayıcı olmaktadır. Ayrıca MR; kanama zamanı, kanama evresi ve hematoma gelişimi hakkında bilgi verir (102,107). İntrakranial kanamaların antenatal tanı almasının nörogelişimsel prognoza etkisi hakkında yeterli bilgi yoktur. Bu bebeklerin doğum şekli hakkında da görüş birliği yoktur. Bu nedenle sadece obstetrik endikasyon varsa sezaryen ile doğum önerilmektedir (100).

2.6.8.5.1. İnsidans

İVK sıklığı hakkında değişik rakamlar bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada 34 gebelik haftasından önce doğan bebeklerin %90'ında hayatlarının ilk günü içerisinde

İVK tespit edilmiştir. İVK'lı bebeklerin %20-40'ında tanı konduktan sonra 3-5 gün içinde kanama ilerler. Kanamaların sadece %10'u ilk haftadan sonra gelişir. Kanama ne kadar erken meydana gelirse yayılması da o kadar geniş olmakta ve mortalite oranı yükselmektedir (108).

Sadece ABD'de her yıl prematüre doğumlardan onikibininde İVK gelişmektedir. İVK insidansı ÇDDA bebeklerde 1980'li yıllardan önce %40-50 iken 1980'lerden sonra %20'ye gerilemiştir (109). Yıllara göre İVK insidansı tablo 2.9'da görülmektedir (2).

Tablo 2.9. Prematüre bebeklerde yıllara göre İVK insidansı

Yıl	Dahil edilme kriteri	İnsidans
1970-1980	Prematüre (gebelik yaşı ve doğum ağırlığına bakılmaksızın)	%40-50
1980'li yılların sonu	<1500 gr	%20
1990'lı yılların sonu	<1500 gr	%15-20
Son yıllarda	<1500 gr	%20-25

2.6.8.5.2. Patolojik Anatomi

Serebral korteks ve daha derindeki çekirdeklerin yapısını oluşturacak hücreler periventriküler-subependimal germinal matriksten göç ederler. Bu göç 26. gebelik haftasında tamamlanmaktadır. Germinal matrikstekteki kapillerler ve venüller zayıf bir şekilde desteklendiğinden intraventriküler basınçtaki değişikliklerin etkisi daha fazladır (2).

Germinal matriks esas olarak anterior serebral arterin bir dalından kanlanır. Kalan kısımların kanlanmasını ise orta serebral arter ve internal karotid arter sağlar. Bu arteriyel vasküler uç bölge, iskemik zedelenmeye karşı duyarlıdır. Zengin arteriyel kaynak germinal matrikstekteki kapiller yatağı besler. Bu yatak oldukça geniş, düzensiz endotelle döşenmiş damarlardan oluşmuştur. Bu damarlar arteriyol ve venüllerin özelliklerini göstermez, kapiller damar veya kanal olarak sınıflandırılır. Daha büyük endotelle kaplı damarların bir kısmı kollajen bir tabaka ile sarılmıştır. Bunlar ven

olarak kategorize edilebilir. Mikrovasküler yataktaki kapiller damarların yapısı, germinal matriks kanamasının patogeneğinde önemli rol oynar. Subependimal germinal matriksin zengin mikrovasküler venöz drenajı, iyi gelişmiş derin bir venöz sistem ile devam eder. Bu venöz drenaj Galen veninde sonlanır. Bu venöz sistem ayrıca serebral beyaz cevherden, koroid pleksustan, striatum ve talamustan kanı drene eder. Medüller, koroidal ve talamostriat venler kaudat nukleusun önünde terminal veni oluşturur, buradan kan akımı keskin bir şekilde yön değiştirerek internal serebral vene drene olur ve Galen venine arka kısımda dökülür. Germinal matriks kanamaları kan akımının U dönüşüne bağlı özel kan akımı ile yakından ilişkilidir. Bu venöz anatomi periventriküler hemorajik infarkt gelişmesinde de etkilidir (2).

İVK karakteristik olarak subependimal germinal matriksten başlar. Bu sellüler bölge gebeliğin 10-20. haftaları arasında nöroblast ve glioblastların kaynağıdır. Üçüncü trimesterde bu hücreler oligodendrogliaları ve astrositleri oluşturur. Matriksteki ince duvarlı damarların çoğu kanamaya hazır bir kaynaktır. Gebeliğin ilerlemesi ile matriks giderek küçülür. Gebeliğin 23-24. haftaları arasında kalınlığı 2.5 mm iken, 32. haftada 1.4 mm'ye geriler ve 36. haftada tamamen kaybolur. Gebeliğin 28-32. haftalarında matriks kaudat nukleusun başı seviyesinde talamo-striat yarık içinde çok belirgindir. Germinal matriks kanamalarının çoğu bu bölgeden oluşur. Ayrıca matriks kanamaları 28. haftadan önce kaudat nukleusun gövdesi üzerinde görülebilir. İVK'sı olanların %50'sinde kanama koroid pleksusdan olur. Daha büyük çocuklarda koroid pleksus, kanamanın sıklıkla tek yeridir.

Germinal matriks kanamalarının yaklaşık %80'inde kan lateral ventriküllerden girip ventriküler sistem boyunca yayılır. Magendie ve Luschka deliklerinden ilerleyerek posterior fossada baziller sisternalarda toplanma eğilimi gösterir. Kan, günler veya haftalar içinde obliteratif araknoidit yaparak beyin omurilik sıvısının (BOS) akımını engeller. Sylvius kanalında ve araknoid villuslarda oluşan kan pıhtıları da BOS dinamiğini bozar. Ciddi İVK'larda ventriküler dilatasyon veya hidrosefali gelişir (2).

2.6.8.5.3. İVK'nın nöropatolojik sonuçları

İVK sonucunda germinal matriks harabiyeti, periventriküler hemorajik infarkt ve posthemorajik hidrosefali oluşabilir (2).

Germinal Matriks Harabiyeti

Germinal matriks ve glial prekürsör hücrelerinin harabiyeti, İVK'nın beklenen bir sonucudur. Hematom, sıklıkla duvarları hemosiderin yüklü makrofajlar ve reaktif astrositlerden oluşan bir kist ile yer değiştirir. Glial prekürsör hücrelerin harabiyeti ilerideki beyin gelişimi üzerine olumsuz etki etmektedir (2).

Periventriküler Hemorajik İnfarkt

İVK'lı bebeklerin yaklaşık %15'inde parankimal lezyon bulunur. Bu lezyon, periventriküler beyaz cevherde lateral ventrikülün dorso-lateral eksternal köşesinde görülür. Nekroz asimetrik olup, genellikle tek taraflıdır. Lezyonların yaklaşık yarısı parieto-okspital bölgeden frontal bölgeye kadar periventriküler beyaz cevheri tutar. Geniş İVK ile ilişkili periventriküler hemorajik nekroz, venöz infarkt sonucu gelişmektedir. En sık nöropatolojik sekeli, lezyon bölgesinde görülen porenselalik kistlerdir. Tek başına (%66) veya daha küçük kistlerle (%23) birlikte olabilir (2).

Hidrosefali

Hidrosefalinin oluşumu direkt olarak İVK'nın miktarı ile ilişkilidir. Geniş İVK'larda hidrosefali birkaç gün içinde ortaya çıkabilir (akut hidrosefali). Daha küçük İVK'larda olay genellikle birkaç haftayı bulabilir (subakut-kronik hidrosefali).

Akut hidrosefali, kan pıhtı parçaları ile oluşur. Bu pıhtı USG ile gösterilebilir. Pıhtı parçaları araknoid villuslarda tıkanıklığa neden olarak BOS emilimini geciktirir. Prematüre bebeklerin BOS'unda plazminojen seviyesi çok düşük, plazminojen aktivatör inhibitör seviyesi ise rölatif olarak yüksektir. Bu nedenle plazminojen aktivasyonu ile düzenlenen endojen fibrinolitik mekanizma yetersiz olmaktadır ve İVK sonrası oluşan pıhtının erimesi de sınırlı kapasitededir.

Subakut-kronik hidrosefali ya posterior fossadaki obliteratif araknoidit nedeni ile veya kan pıhtısının akuaduktusu tıkanması sonucu oluşur. Obliteratif araknoidit daha önemli bir mekanizma gibi görünmektedir (2).

2.6.8.5.4. İVK'ya eşlik eden nöropatolojik durumlar

İVK'ya sıklıkla PVL ve pontin nöronal nekroz eşlik eder.

Periventriküler Lökomalazi

Periventriküler beyaz cevher hasarı ÇDDA pretermelerde beyin hasarının en sık görülen şekli ve geç dönem nörolojik morbiditenin en önemli nedenidir (52,110). İVK, periventriküler hemorajik enfarkt, hidrosefali, serebellar hasar bu grup pretermelerde görülen diğer patolojiler olmakla birlikte serebral beyaz cevher hasarı en baskın lezyondur (111). ÇDDA pretermelerde kranial MR görüntüleme %50'den fazla beyaz cevher hasarına ait bulgular görülürken, periventriküler hemorajik infarkt ile birlikte İVK %5 oranında görülür (112). YDYBÜ'deki gelişmeler İVK sıklığını azaltmıştır ancak periventriküler beyaz cevher hasarı değişmemiştir (110).

PVL, periventriküler beyaz cevherde fokal nekrotik lezyonlar ve/veya diffüz beyaz cevher hasarıyla karakterizedir (113). Fokal lezyonlar derin beyaz cevherdeki nekroza bağlıdır. Tüm hücrel elemanların kaybı sonucunda makroskobik kistler oluşur. Kistik PVL spastik diplejiden sorumlu tutulmaktadır. Görülme sıklığı azalmaya başlamış, ÇDDA pretermelerde <%5 olarak bildirilmiştir (111,112). Daha sık olarak fokal nekroz alanları mikroskobik boyutta kalır ve haftalar içinde gliyal skarlara dönüşür. Görüntüleme yöntemleriyle kolayca görülmeyebilir. Kistik olmayan PVL olarak tanımlanır. Diffüz beyaz cevher hasarıyla giden PVL'de, astrogliyoz ve mikrogliya aktivasyonu vardır. Pre-oligodendroglial hücrelerin (miyelinizasyon öncesi hücreler) kaybıyla seyreder. Bunu projenitör oligodendrositlerin çoğalması izler. Ancak PVL'de bu projenitör hücrelerin miyelinizasyonu sağlayan matür hücrelere farklılaşmasında sorun olmaktadır. Kistik olmayan ve diffüz PVL, ÇDDA ile doğanlarda major motor bozukluk olmadan görülen bilişsel bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. PVL'de görülen pre-oligodendrosit hasarı miyelinizasyonda bozulmaya, aksonal gelişimde aksamaya dolayısıyla aksonal dejenerasyona, serebral korteks ve bazal gangliyada hacim kaybına yol açar. PVL'de ayrıca nöronlarda görülen apoptoz nedeniyle kortikal gelişim de aksar. PVL'ye eşlik eden bu nöronal bozukluklar bilişsel, dikkatle ilgili, davranışsal ve sosyal sorunlarla ilişkili bulunmuştur. PVL ve nöronal bozukluk birlikte prematürenin ensefalopatisi olarak tanımlanmıştır (112).

Pretermelerde görülen beyin hasarı, destrüktif hasarla birlikte maturasyonda bozulmaya bağlıdır. PVL patogeneğinde tetikleyici faktörler serebral iskemi, maternal intrauterin (veya neonatal) enfeksiyon ve fetal (veya neonatal) sistemik

inflamasyondur (111,112). Periventriküler beyaz cevher, orta serebral arterden gelen uzun ve kısa penetran arterlerle beslenir. Arteriyel ağın terminal bölgesi olan bu bölgede vasküler yapılar, gebeliğin son 16 haftasında oluşur. Çalışmalar ileri derecede pretermelerde, periventriküler beyaz cevherdeki bazal kan akımının düşük olduğunu göstermiştir (111). Serebral vasküler anatomik özellikler, immatürite ve serebral kan akımı otoregulasyonunun bozulması nedeniyle periventriküler beyaz cevher, yenidoğanın kardiyorespiratuar durumundaki en ufak değişikliklere ve dolayısıyla iskemiye duyarlıdır. Hipotansiyon ve hipokarbinin PVL'yi arttırdığı iyi bilinmektedir. Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar enfeksiyon ve inflamasyonun PVL patogenezinde rolü olduğunu göstermiştir. Maternal uzamış membran rüptürü, koriyoamniyonit ve neonatal sepsisin PVL ve serebral palsi riskini arttırdığı saptanmıştır (111,114). Enfeksiyon ve/veya inflamasyon sitokinler aracılığıyla beyaz cevher hasarına yol açmaktadır. PVL lezyonlarında interferon-gama (IFN- γ) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) yüksek oranda saptanmıştır. Proinflamatuvar sitokinler hem oligodendrositler üzerindeki doğrudan sitotoksik etkileriyle (IFN- γ , TNF- α) hem de mikrogliya aktivasyonu ile serbest oksijen radikallerinin salınmasını sağlayarak hasara yol açarlar (111). Enfeksiyon dışında hipoksi-iskemiye yanıt olarak da salınan sitokinlerin ayrıca iskemi-reperfüzyon hasarına yol açarak beyaz cevher hasarına neden olduğu öne sürülmektedir (114). Bu iki mekanizma, serebral iskemi ve enfeksiyon/inflamasyon; beyaz cevherde eksitotoksisite ve serbest oksijen ve nitrojen radikallerinin hasarıyla pre-oligodendrositlerin ölümüne neden olur.

Gebelik yaşı 24 haftaya ulaştıktan sonra beyin gelişiminde migrasyon azalmaya, nöronal maturasyon ve organizasyon hızlanmaya başlar (115). Aynı zamanda bu haftadan itibaren pre-oligodendrositler immatür oligodendrogliyal hücrelere farklılaşır ve miyelinizasyon başlar (110). Gebelik yaşı 28 hafta olduğunda oligodendrogliyal hücrelerin %90'ını pre-oligodendrositler oluşturur. Kırkıncı haftada miyelinizasyonun ancak %50'si tamamlanmış olur (112). Yapılan çalışmalar pre-oligodendrositlerin, hem prekürsörlerine hem de immatür oligodendrositlere, mikrogliya, astrositler ve aksonlara göre hasara daha duyarlı olduğunu göstermiştir. Bu nedenle 23-32. gebelik haftaları arası periventriküler hasar için en riskli dönem olarak kabul edilmektedir (110). Pre-oligodendrositler antioksidan enzim sistemlerinin yetersiz olması nedeniyle hipoksi iskemi sonucu oluşan oksidan hasar ve ortaya çıkan

serbest oksijen ve nitrojen radikallerine daha duyarlıdır. Kalsiyum geçirgenliği yüksek glutamat (AMPA, NMDA) reseptörlerinin aşırı ekspresyonu bu hücreleri eksitotoksisteye de duyarlı kılmaktadır. Bununla birlikte bu hücrelerde IFN- γ ve TNF- α reseptörleri de daha fazladır; bu nedenle sitokinlerden daha çok etkilenirler (111,112). İskemi ve enfeksiyon/inflamasyon sonucu oluşan eksitotoksiste ve serbest radikal hasarı bu nedenle özellikle pre-oligodendrositleri etkilemektedir. Serebral vasküler yapılar veya otoregulasyon normal olsa bile sistemik hipotansiyon, hipokarbi ve serebral vazokonstriksiyon, hassas olan bu hücrelerin ölümü için yeterlidir (111). Bu nedenle, beyaz cevher hasarı daha çok pre-oligodendrositlerin ortaya çıkış zamanına ve yaygın olduğu bölgelere bağlıdır (110).

PVL ve İVK'nın %75 oranında eş zamanlı görüldüğü bildirilmiştir (116). Bu iki patolojinin birlikteliği iki şekilde açıklanabilir: 1) İskemi eş zamanlı germinal matriks ve periventriküler beyaz cevher hasarına neden olabilir. 2) İVK sonucu biriken demirin serbest radikallerin oluşumuna yol açması, kanama alanından ve enflame ependimadan sitokinlerin salınması veya germinal matriks hasarı sonucu gliyal prekürsörlerin kaybı nedeniyle beyaz cevher hasarı görülebilir.

Aşırı DDA pretermelerde kranial USG'de anormal bulgu (İVK, PVL) sıklığı %22 olarak bildirilmiştir. PVL sıklığı 15 yılda %2'den %7'ye yükselmiştir (113). Klinik olarak bebeklerde ancak bir yaşına doğru spastisiteyle kendini gösterir. Doğumda saptanabileceği gibi genellikle 3-10. günler arasında kranial USG'de periventriküler ekojenite artışı olarak izlenir. 14-20. günlerde ekolüsen, başka bir deyişle kistik lezyonlara dönüşebilir. Erken neonatal dönemde seri kranial USG incelemeleri ile patolojileri saptamak ve izlemek de önemlidir. Bununla birlikte tüm riskli pretermelere postkonsepsiyonel 36-40. haftalarda PVL açısından değerlendirme için kranial USG yapılması önerilmektedir (113). Periventriküler beyaz cevherin atrofisine bağlı ventrikülomegali PVL'nin geç bir bulgusu olabilir (114). Serebral palsi tanısı almış riskli pretermelerin, %28'inde postnatal 28. günden önce USG bulgusu olmadığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar MR incelemelerinin periventriküler beyaz cevher hasarını saptamakta daha duyarlı ve olumsuz nörogelişimsel sonuçlar için daha iyi bir gösterge olduğunu saptamışlardır (113). Gebelik yaşı 23-30 haftalar arasında olan pretermelerin terme ulaştıklarında çekilen kranial MR'larda %80 oranında anormal sinyal intensitesi saptanmıştır. Ancak klinik durumu stabil olmayan

pretermelerde uygulama zorluğu, ulaşım gibi sorunlardan dolayı rutin MR çekilmesi önerilmemektedir. Riskli pretermelerde taburculuktan önce veya bulguları olan şüpheli çocuklarda tanıyı doğrulamak için çekilmesini öneren kurumlar vardır (114).

PVL olumsuz nörogelişimsel prognoz için bağımsız risk faktörüdür ve 32. haftadan önce doğan pretermelerde bilişsel, davranışsal, motor ve duyuşsal sorunların esas nedenidir (113). Aşırı DDA pretermelerin yaklaşık %10'unda görülen serebral palsy, %50'sinde izlenen okul çağındaki öğrenme güçlüğü büyük oranda PVL'ye daha sonra periventriküler hemorajik infarkta bağlıdır. PVL alt ekstremitelerle ilgili motor aksonların bulunduğu periventriküler beyaz cevheri etkilediği için, özellikle alt ekstremitelerde anormal kas tonusu (spastisite) ve kas gücünde azalmaya neden olur. ROP dışında PVL de strabismus, nistagmus ve görme alanı defektlerine neden olabilir. Ağır PVL olan pretermelerde epilepsi gelişebilir (114). Parankimal lezyonlar veya ventriküler genişleme 6 yaşında mental retardasyon riskini arttırmaktadır (113).

Selektif nöronal nekroz

Selektif nöronal nekroz, prematüre bebeklerde hipoksik iskemik mekanizmalarla pons, talamus, bazal gangliyonlar ve hipokampusta görülen nöronal hasardır. Özellikle pontin nöronal nekroz İVK ile yakından ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda İVK'lı bebeklerin %46-71'inde pontin nöronal nekroz saptanmıştır (2).

2.6.8.5.5. Etiyopatogenezi

İVK'nın etiyopatogenezi pek çok faktör rol oynar. Bu faktörler intravasküler, vasküler ve ekstrasvasküler faktörler olarak sınıflandırılmaktadır (2).

A. İnvasküler faktörler

İnvasküler faktörler primer olarak germinal matriksteki mikrovasküler yatağın içindeki kan akımı, basıncı ve volümünün regülasyonu ile yakından ilişkilidir. Trombosit-kapiller fonksiyonu ve kan pıhtılaşma kapasitesi de bazı hastalarda patogeneze katkıda bulunmaktadır (2) (Tablo 10).

Tablo 2.10. İntraventriküler kanamanın patogenezindeki intravasküler faktörler

<p>Serebral kan akımındaki dalgalanmalar RDS’li ventile edilen bebekler</p> <p>Serebral kan akımında artış Sistemik hipertansiyon Hızlı hacim genişlemesi Hiperkarbi Hematokritte düşme Hipoglisemi</p> <p>Serebral venöz basınçtaki artış Venöz anatomi–venöz akımın U dönüş yönü Doğum travayı ve vajinal doğum Respiratuar bozukluklar</p> <p>Serebral kan akımındaki azalma Sistemik hipotansiyon</p> <p>Trombosit ve koagülasyon bozuklukları</p>

1.Serebral kan akımındaki dalgalanmalar:

İVK’nın patogenezinde serebral kan akımındaki dalgalanmaların önemi RDS’li ventile edilen prematüre bebeklerde değerlendirilmiştir. Serebral kan akımında hayatın ilk günlerinde iki çeşit patern tanımlanmıştır. Bunlardan biri dengeli veya sabit patern, ikincisi dalgalı paterndir. Sabit patern sistolik ve diastolik akım hızlarında eşit pikler ile karakterize iken bunun aksine dalgalı paternde sistolik ve diastolik akım hızlarında sürekli değişiklikler vardır (117). Serebral kan akım hızlarındaki eğriler arteriyel kan basıncındaki akımlar ile yakından ilişkilidir. Sürekli kan akımındaki dalgalanmalar, zayıf matriks damarlarında yırtılmalara neden olur. Serebral kan akım hızındaki dalgalanmalar (dalgalı patern) ile major İVK oluşumu arasında belirgin ilişki gösterilmiştir (117,118). Serebral kan akımındaki dalgalanmaların bir nedeni de ventilasyon mekanikleri ile primer ilişkilidir (119). Bunun dışında farklı çalışmalarda hiperkarbi, hipoventilasyon, hipovolemi, hipotansiyon, huzursuzluk, PDA ve solunan havadaki oksijen artışının serebral kan akım hızında dalgalanmalara yol açtığı gösterilmiştir (120).

2. Serebral kan akımında artma:

Serebral kan akımı ve arteriyel kan basıncındaki artış ile İVK oluşumu arasında yakın ilişki vardır (121). Prematüre bebeklerde serebral kan akımındaki tehlikeli yükselmelere olan eğilim, serebral dolaşımdaki otheregülasyonun bozulması ile

yakından ilişkilidir (122). Ayrıca hiperkarbi, hematokrit seviyesinde düşme ve hipoglisemi prematüre bebeklerde serebral kan akımında artışa neden olabilir (2).

Sistemik hipertansiyon ve serebral kan akımı otoregülasyonunun bozulması: Klinik olarak stabil preterm bebeklerde serebrovasküler otoregülasyonun tam olduğu, İVK gelişen prematüre bebeklerde ise otoregülasyonun bozuk olduğu (basınçtan bağımsız serebral sirkülasyon) gösterilmiştir (123,124). Bu durum kendiliğinden gelişebildiği gibi, hipoksemi veya hiperkarbiye bağlı vazodilatasyonda, normal vajinal doğuma bağlı kafa travmasında veya prematüre bebeklerdeki normal arteriyel kan basıncı değerlerinde (prematüre bebeklerde normal değerler üst sınıra oldukça yakındır) bile bozulabilir (2).

Arteriyel kan basıncındaki yükselmeler serebral kan akım hızında artışa neden olabilir. Yenidoğan bebeklerde arteriyel kan basıncındaki artma fizyolojik olaylara, bakım ile ilgili uygulamalara, sistemik ve nörolojik komplikasyonlara bağlı olabilir. Bunlar arasında REM uykusu, abdominal muayene, bebeğin ellenmesi, midriyatikler, trakeal aspirasyon, pnömotoraks, kan değişimi, kolloidlerin hızlı infüzyonu, nöbet sayılabilir. Özellikle neonatal dönemde gelişen pnömotoraksın klinik ve deneysel çalışmalarda sistemik kan basıncını ve serebral kan akım hızını artırarak İVK gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (2).

Hızlı hacim genişlemesi: Hızlı hacim genişlemesi sadece kan veya kolloidlerin verilmesi ile değil, aynı zamanda sodyum bikarbonat gibi hiperozmolar maddelerin verilmesi ile de olur. Özellikle sodyum bikarbonatın hızlı verilmesi İVK'ya yol açabilir. İyi ventile edilmeyen bebeklerde sodyum bikarbonat hangi hızda verilirse verilsin arteriyel karbondioksit basıncında (PaCO_2) yükselmeye yol açar. Artmış PaCO_2 serebral arteriyollerde perivasküler hidrojen iyonunda artışa neden olarak serebral perfüzyonda artışa neden olur (2).

Bednarek ve ark. (125) kısıtlı eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyon uygulamaları ile, ciddi İVK insidansının azaltılabileceğini göstermişlerdir. Bu bilgiye dayanarak yapılan çalışmalarda erken ES transfüzyonu ile ciddi İVK arasında neden-sonuç ilişkisi olduğu gösterilmiş ve İVK'yı önlemek için bazı yöntemler geliştirilmiştir. Umbilikal kordun geç klempenmesi, umbilikal kordun sağılması ve

başlangıç kanlarının plasentadan alınması yoluyla yenidoğanda aneminin önlenmesi ve ES transfüzyon ihtiyacının azaltılması önerilmektedir (126). YDYBÜ'lerde 2007-2010 yılları arasında bu stratejiler uygulandığında, ES transfüzyon ihtiyacı %19'dan %12'ye, evre III ve üzeri İVK gelişim oranı %22.1'den %11.4'e düşmüştür (127,128).

Hiperkarbi: Hiperkarbinin RDS, respiratuar komplikasyonlar, apneik epizotlarla birlikte serebral kan akımını arttırdığı ve İVK riskinde artışa neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (2).

Ancak ventile edilen bebeklerde permisif hiperkarbinin (PaCO_2 : 45-55 mm Hg), kontrol grubuna göre İVK insidansında istatistiksel olarak anlamlı farka neden olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (129).

Hemoglobinde düşme: Hemoglobin konsantrasyonu ile serebral kan akımı arasında ters bir korelasyon vardır. Bu durum daha önceki deneysel çalışmalarda arteriyel oksijen içeriği ve kanın viskozitesi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak kanın viskozitesinde değişiklik olması için hematokritte ciddi düşüş gerektiği için, arteriyel oksijen içeriği ve serebral oksijenlenme daha önemli bir faktördür. Hematokritte düşme gözlenen prematürelere, serebral kan akımını ve serebral oksijenlenmeyi belli seviyede tutmak için kardiyak output artmaktadır. Artmış serebral kan akımı zayıf kapillerlerde kanamaya neden olabilmektedir (2,130)

Hipoglisemi: Kan glukoz seviyesinde düşme İVK patogenezinde önemli bir rol oynar. Kan glukoz seviyesi prematüre bebeklerde 30mg/dl altına indiğinde serebral kan akımı 2-3 kat artar (2,131).

3. Serebral venöz basınçta artma:

Serebral venöz basınç artışı İVK oluşumuna yol açabilir. Serebral venöz basınç artışında en önemli nedenler eylem, doğum, asfiksi, respiratuar bozukluklardır.

Eylem ve doğum: Uterusun fetus başı üzerine yaptığı basınç, serebral venöz basınçta belirgin artışa neden olur. Bu özellikle prematürelere açısından önemlidir. Prematüre kafatasının yumuşak oluşu, deformasyona açık olmasına neden olmaktadır. Bu da major venöz sinüslerde obstrüksiyona ve artmış venöz basınca neden olmaktadır

(2). Doğum travayının süresinin ve doğum şeklinin İVK oluşumu üzerine etkisi tam belirlenememiştir. Prematürelde İVK'dan korunma için sezaryen veya vaginal doğum ile ilgili bir bilgi yoktur (132). Ancak travay ve doğum eyleminin İVK riskini artırdığını ve korunmada sezaryen tercih edilebileceğini bildiren çalışmalar vardır (133-135).

Asfiksi: Hipoksik iskemik kardiyak yetmezlik sonucu serebral kan akımı artar. Miyokarda, subendokardiyal dokuda ve papiller kasta hipoksiye bağlı hasar oluşur ve serebral venöz basınç artar. Ağır asidoz, düşük Apgar skoru, neonatal resüsitasyon ihtiyacı ile İVK arasındaki ilişki benzer şekilde olmaktadır (136).

Respiratuar bozukluklar: Pozitif basınçlı ventilasyon ile yüksek inspirasyon basıncı, trakeal aspirasyon, solunum mekaniklerindeki bozukluklar ve pnömotoraks serebral venöz basıncı artırır (137,138).

4. Serebral kan akımında azalma:

Prenatal veya postnatal gelişen serebral kan akımındaki azalma İVK patogenezinde önemli rol oynayabilir. Serebral kan akımında azalma ve sonrasında reperfüzyon olması, germinal matriks damarlarında rüptür ve hasarla sonuçlanır. Prematüre bebeklerde perinatal asfikside ve sistemik hipotansiyonda serebral kan akımı azalır. Hasta prematüre bebeklerde basınçtan bağımsız serebral sirkulasyondan dolayı, sistemik hipotansiyon serebral kan akımında azalmaya neden olur.

Perinatal hipoksik iskemik olaylar: Perinatal asfiksiye maruz kalan bebeklerde İVK gelişme riski belirgin olarak artar. Perinatal asfiksi ile İVK gelişimi arasındaki ilişki karmaşıktır. Bozulmuş vasküler otonömlasyon nedeniyle serebral kan akımında artış, serebral venöz basınçta artış ve hipotansiyon ilişkili serebral kan akımında azalma germinal matriks kapillerlerinde hasara neden olur. Bu bebeklerde kanama daha geniş alana yayılır. Perinatal hipoksik iskemik olaylar, düşük Apgar skoru, erken asidoz, erken bikarbonat veya vazopressör kullanımı, hipokarbi ile İVK oluşumu arasında yakın ilişki vardır (135,136).

Postnatal iskemik olaylar: Postnatal dönemde arteriyel kan basıncındaki düşüşler İVK'nın patogenezinde önemli bir yer tutar. ÇDDA 25000 bebeğin dahil edildiği bir çalışmada doğumda kardiyopulmoner resüsitasyon ihtiyacı olan bebeklerde İVK'nın 3 kat daha sık geliştiği gösterilmiştir (139). Ağır apne,

miyokardiyal yetmezlik, sepsis kan basıncında ani düşmelere ve bunun sonucunda da İVK gelişimine neden olmaktadır (2). Yaşamın ilk günlerinde gelişen metabolik asidoz, ciddi İVK gelişimi ile yakından ilişkilidir (136).

Maternal intrauterin enfeksiyon ve fetal sistemik inflamasyon da serebral dolaşımı etkileyerek İVK'ya neden olabilmektedir (2). Histopatolojik olarak kanıtlanmış koriyoamniyonit ve funisit, İVK ile ilişkilidir ve antenatal steroid kullanımı İVK riskini anlamlı şekilde düşürmektedir (140).

5.Trombosit ve koagülasyon bozuklukları:

Trombositopeni İVK gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Preterm bebeklerde trombositopeniden çok, trombosit fonksiyon bozukluğu İVK'ya neden olabilmektedir. RDS gelişen veya mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde, muhtemelen akciğerlerden yüksek oranda prostasiklin üretilmekte ve trombosit-kapiller fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir (2). İVK gelişiminde koagülopatinin etkisi tartışmalıdır (141). Maternal ilaç kullanımı (aspirin vb.) veya umbilikal arter kateterizasyonu yapılmış hastalara heparin verilmesi de İVK gelişiminde etkili faktörlerdir (2).

B. Vasküler faktörler

1. Zayıf kapiller bütünlük: Germinal matriks içindeki kapiller bütünlük çok zayıftır ve kolayca zedelenebilir. Persistan immatür vasküler ağ olarak tanımlanan bu damarlarda bazal lamina, kas ve kollajen dokusu olmadığından rüptür olma olasılığı daha yüksektir (2).
2. Hipoksik-iskemik zedelenmeye duyarlılık: Germinal matriks damarları iskemik durumlarda kolaylıkla zedelenir ve reperfüzyon döneminde zedelenmiş damarlardan kanama olur. Ayrıca endotel hücreleri yüksek oranda mitokondri içerdiğinden germinal matriks kapillerleri, yüksek oksidatif metabolizmaya ihtiyaç duyar. Bu durum iskemik durumlara matriks damarlarının hassasiyetini açıklayabilir (2).

C. Ekstravasküler

1. Yetersiz vasküler destek: Germinal matriks jelatinöz yapıdadır ve mezanşimal destek dokusundan yoksundur. Bu nedenle ekstavasküler alan endotelyal hücrelerle kaplı kapillere iyi destek sağlayamaz ve kanama kolaylaşır (2).
2. Fibrinolitik aktivite: Prematüre bebeklerde germinal matriks bölgesinde fazla miktarda fibrinolitik aktivite mevcuttur, bu da plazmin üreten sistemin proteolitik işlevini yansıtır. Proteolitik sistem, germinal matriksin yeniden şekillenmesinde gereklidir. Ancak artmış fibrinolitik aktivite germinal matriksdeki küçük kapiller kanamaların hızla ilerlemesine neden olabilir. İVK'nın patogeneğinde tüm faktörlerin aynı anda bulunması şart değildir (2).

2.6.8.5.6. Klinik bulgular

İVK oluşması için genellikle mekanik ventilasyon gerektirecek ağırlıkta RDS'li prematüre bebek olması gerekir. Kanamanın oluş zamanı seri USG kullanımı ile belirlenebilir. Etkilenen bebeklerin yaklaşık %50'sinde hayatın ilk gününde kanama görülürken, %90'ında ilk 72 saatte lezyon tanınabilir. İVK'lı bebeklerde üç klinik sendrom tanımlanmıştır:

- 1-Katastrofik sendrom
- 2-Sıçrayıcı sendrom
- 3-Klinik olarak sessiz sendrom

Bunlardan en az görülen ve dramatik olanı katastrofik sendromdur. Ağır kanaması olan bebeklerde görülür. En sık görülen ise klinik olarak sessiz sendromdur (2).

Katastrofik Sendrom: Ortaya çıkışı dramatiktir. Bebekteki bozulma dakikalar ile saatler arasında değişir. Derin stupor ve koma hali vardır. Respiratuar anormallikler, jeneralize tonik nöbetler, deserebre postür, fiks dilate pupiller, flask kuadriparezi ile prezente olabilir. Hematokrit seviyesinde düşme, ön fontanelde bombeleşme, hipotansiyon, bradikardi, ısı değişiklikleri, metabolik asidoz, glukoz ve sıvı homeostazisinde bozukluklar, antidiüretik hormonun uygunsuz salımı ve daha

nadiren diabetes insipitus görülür. İntrakranial basınç artış bulguları hidrosefali göstergesidir. Prognoz sıklıkla kötüdür (2).

Sıçrayıcı Sendrom: Ortaya çıkışı daha belirsizdir. En sık bulguları bilinç düzeyinde değişiklik, spontan hareketlerde azalma, hipotoni, anormal göz hareketleridir. Bazı hastalarda solunum fonksiyonlarında bozulma görülür. Belirtiler saatler sonra ortaya çıkar, bozulma belli bir noktada durur, saatler sonra yeniden başlar. Prognoz genellikle daha iyidir, ancak kanamanın ciddiyetine göre değişir (2).

Klinik olarak sessiz sendrom: Sıçrayıcı sendromdan daha hafif bulguları vardır. En değerli bulgu hematokritte açıklanamayan düşme veya kan transfüzyonundan sonra hematokritin yükselememesidir. Olguların %75'inde sıçrayıcı sendromdaki nörolojik bulgular görülür (2).

2.6.8.5.7. Tanı

İVK'nın tanısında iki basamak vardır. Birincisi klinik durumun tanımlanması ve uygun araştırma yapılmasıdır. Kanama insidansının yüksek olduğu gebelik yaşında ve YDYBÜ imkanlarının olduğu yerdeki her prematüre bebeğin risk altında olduğu düşünülmelidir. Bu bebekler uygun tarama testleri için aday olmalıdır. Portabl kranial USG uygun bir tarama yöntemi olmakla birlikte, LP genellikle sepsis gibi durumları açığa çıkarmak amacı ile kullanılır. İntrakranial kanamadaki karakteristik BOS bulguları başlangıçta birçok eritrositin görülmesi, proteinin yükselmesi ve glukoz konsantrasyonunun azalması ile birliktedir. Bunlardan ilk ikisi erken tanı için önemlidir. Ağır kanamalarda BOS proteininde belirgin artış olur (2).

Transfontanel USG

USG İVK'nın tanısında seçilen bir metoddur. Görüntünün yüksek rezolüsyonu, aletin portabl olması, iyonize radyasyonun olmaması, ekonomik olması önemli avantajlarındandır. Kranial USG periventriküler hemorajik infarkt olsun veya olmasın tüm derecelerdeki İVK'ların tanınmasında etkilidir. Kanama alanı ile uyuşan yoğun ekolar pıhtı içindeki fibrin formasyonu ile ilişkilidir. Kanamanın başlangıç yeri germinal matriks içindeki kanamadır. İVK lateral venriküler sistemin bir kısmının veya tamamının ekojenik materyal ile dolu olması ile sonuçlanır.

Periventriküler hemorajik infarkt, geniş İVK'nın bir komplikasyonudur. Dikkati çeken ekojenik lezyon globüler yarım ay veya yelpaze şeklindeki oluşumlar

olup genellikle tek taraflıdır. Sıklıkla İVK'nın yoğun olduğu taraftadır. Ekojenik lezyonlar genellikle frontal veya parietal bölgededir. Daha sonra meydana gelen porenselalik kist bu lezyondaki iskemik özelliği de gösterir. Bu kistler genellikle tek ve büyüktür. PVL'de ise çok sayıda küçük kistler görülür (2,142). Posthemorajik ventriküler genişleme kranial USG ile çok iyi tanınır.

Prematüre bebeklerde yapılan seri USG'ler ile kanamanın oluş zamanı hakkında bilgiler elde edilebilir. Yapılan bir çalışmada kanamanın %40'ının postnatal ilk günde, %25'inin 2. günde, %35'inin 3-7. günde olduğu gösterilmiştir (142).

Genel olarak hayatın ilk gününde tarama amaçlı kranial USG yapıldıktan sonra 4. günde tekrar edilen USG ile kanamaların %90'ı tanınabilir. Lezyon en çok 3-5. günlerde yayılır. Bu nedenle kanamanın maksimum yayılışını tayin için 5 gün sonra 2. bir USG yapılmalıdır.

Bilgisayarlı BT

İVK'nın genişliğini ve yerini tayin etmekte çok uygundur. Ancak hasta prematürelerin transport zorluğu ve iyonize radyasyon riskleri nedeni ile ilk tercih görüntüleme yöntemi değildir. Fakat subdural kanama, posterior fossa lezyonları ve bazı serebral parankimal bozuklukları göstermede halen değerlidir (2).

MR görüntüleme

Özellikle kanamanın ilk birkaç gününden sonra İVK'nın mükemmel görüntülenmesine imkan sağlar. Ancak bebeklerin transportunu gerektirmesi, tetkikin daha uzun sürmesi, monitorizasyonda kullanılan metalik materyalin çıkarılma zorunluluğu ve pahalı oluşu nedeni ile her vakada kullanılmamaktadır (2).

2.6.8.5.8. Sınıflandırma

Sınıflama sistemi germinal matriks ve lateral ventriküller içinde kanın varlığına ve miktarına dayanır. Kanama tespit edildikten sonra ise mutlaka derecelendirme yapılmalıdır. İlk kez Papile ve ark. (3) tarafından yapılan sınıflandırmaya göre:

Evre I: Periventriküler germinal matriks bölgesinde kanama (Şekil 2.1)

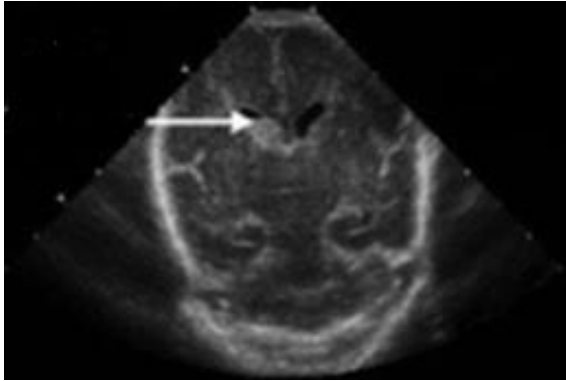
Evre II: Lateral ventrikül içinde ventriküler dilatasyon olmaksızın kanama (Şekil 2.2)

Evre III: Lateral ventrikülde ventriküllerde dilatasyona neden olmuş kanama (Şekil 2.3)

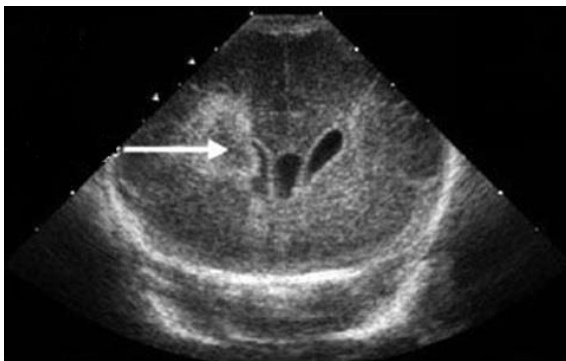
Evre IV: Ventriküler kanamaya ilave olarak intraparakimal kanama (Şekil 2.4)



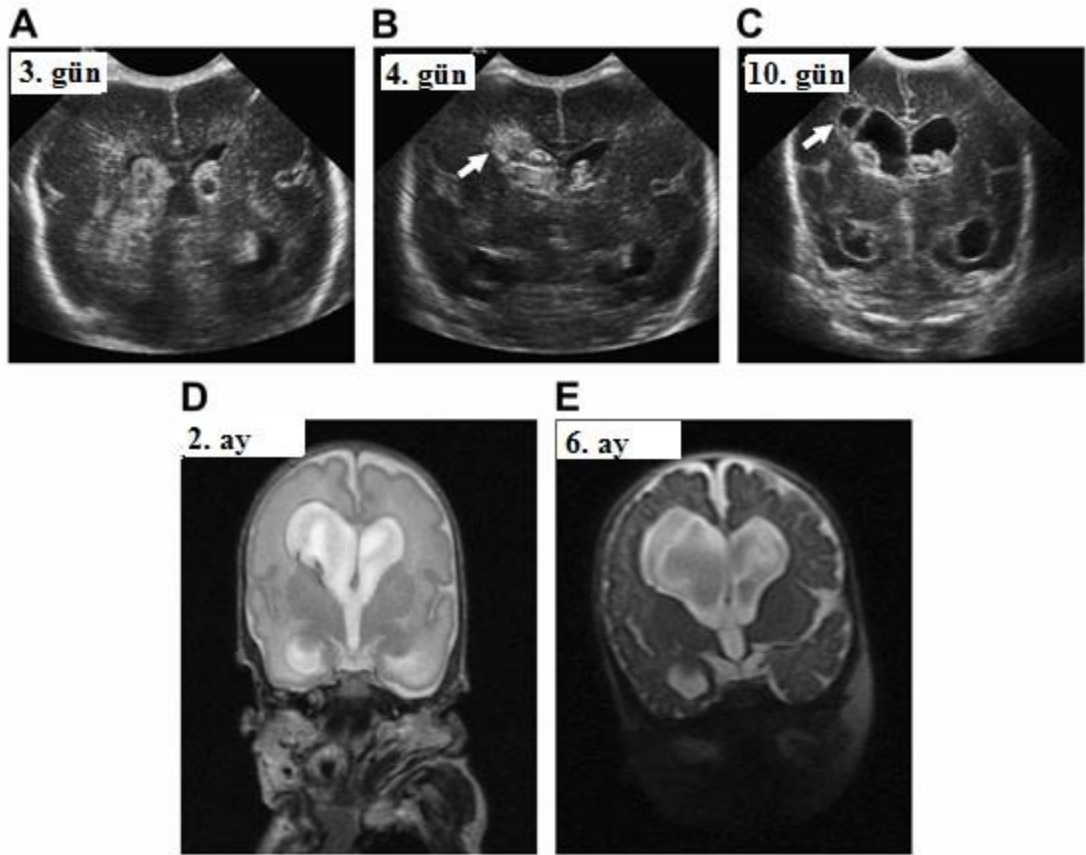
Şekil 2.1. Evre I İVK'nın USG görüntüsü



Şekil 2.2. Evre II İVK'nın USG görüntüsü



Şekil 2.3. Evre III İVK'nın USG görüntüsü



Şekil 2.4. Kanamanın evre III'den evre IV'e ilerleyişi

A: Evre III İVK'nın USG görüntüsü, **B:** Evre IV İVK'nın USG görüntüsü,
C: Ventrikülomegali, İVK, porencefali, **D:** MR'da ventrikülomegali
E: MR'da ventrikülomegalide artış

2.6.8.5.9. Tedavi ve Önlem

İVK'nın tedavisi; korunma, akut önlemler ve posthemorajik ventriküler dilatasyonun tedavisi şeklinde 3 başlıkta incelenebilir.

A. Korunma

İVK'nın tedavisinde primer amaç korunmadır. Korunma prenatal ve postnatal müdahaleler olmak üzere ikiye ayrılır.

1. Prenatal müdahaleler:

Prematüre doğumun önlenmesi: Prematüre doğumun önlenmesi için gerekli çabalar gösterilmelidir. Bu amaçla prematüre doğum için yüksek riskli gebeler

belirlenmeli, bu gebelerin eğitimi, takibi ve prematüre doğumun erken tanınması ve prematüre doğumun tokolitik ajanlarla erken tedavisi denenmelidir (2).

İnütero transport: Prematüre eylem ve doğum önlenemez ise yüksek riskli doğumlar için özelleşmiş bir perinatal merkeze gebe kadının transportu yapılmalıdır. İnütero transport edilen bebeklerde, doğumdan sonra transport edilenlere göre daha az İVK geliştiği tespit edilmiştir (2).

Prenatal farmakolojik yaklaşımlar: Bir çalışmada antenatal fenobarbital verilmesinin ağır İVK insidansını belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Fakat antenatal fenobarbital kullanımının RDS'yi ve mekanik ventilasyon ihtiyacını arttırdığına dair veriler mevcuttur (143).

Prematüre bebekte vitamin K'ya bağlı koagülasyon faktörlerinin disfonksiyonundan dolayı prematüre doğumu olacak gebelere travaydan 4 saat önce vitamin K verilmesinin İVK'dan koruyacağı yönünde bir eğilim vardır. Antenatal vitamin K verilerek yapılan bir çalışmada total İVK insidansında kontrollere göre azalma tespit edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise vitamin K'nın belirgin bir faydasının olmadığı gösterilmiştir (144).

Betametazon veya deksametazon gibi glukokortikoidlerin antenatal uygulaması RDS'nin şiddetinde azalmaya neden olur. Bu da postnatal İVK insidansında azalma ile sonuçlanır. Yapılan bir çalışmada antenatal steroid alan annelerin bebeklerinde 2-3 kat daha az İVK insidansı gösterilmiştir (145).

İVK'dan korunmada prematüre bebeklerde sezaryen doğumun faydası olduğu ileri sürülmüştür (146). Fakat normal doğuma tercih edilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2. Postnatal Yaklaşımlar

Yenidoğanın resüsitasyonu: Serebrovasküler otonöregülasyonun bozulmaması için yeterli ventilasyon sağlanmalıdır. Hipoksemi ve hiperkarbi serebral dolaşımda otonöregülasyonun bozulmasına neden olur (2).

Hemodinamik bozukluklardan korunma: Bebek bakımı esnasında kan basıncı ve serebral kan akımındaki keskin yükselmelere neden olacak durumlardan (fazla elleme, trakeal aspirasyon, hızlı infüzyon, kan değişimi, apneik ataklar, konvülsiyon, pnömotoraks ve hiperkarbi gibi) kaçınılmalıdır (2).

Fenobarbital: Fenobarbital santral sinir sisteminde gamaaminobütirik asit (GABA) A reseptörü üzerinden etki eden bir barbiturattır. Fenobarbital GABA-A reseptörleri üzerinden GABA'nın etkinliğini uzatır ve potansiyelize eder ve yüksek konsantrasyonlarda reseptörleri direkt aktive eder. Çocuklarda antikonvülzan olarak kullanılmaktadır.

DDA bebeklerde İVK'dan korunmada postnatal fenobarbital tedavisinin denenmesi şu bilgilere dayanmaktadır:

1. Fenobarbitalin prematürelde sistemik kan basıncındaki dalgalanmaları durdurduğu gözlemi (147)
2. Fenilefrinle hipertansif yapılan yenidoğan köpeklerde fenobarbital tedavisinin intrakranial kanama insidansını azalttığı gösterilmesi (148)
3. Barbituratların beyni hipoksik iskemik hasardan koruduğunun deneysel olarak kanıtlanması (149)
4. Fenobarbitalin serbest radikal bağlayıcı kapasitesinin hipoksi-iskemi sonrası beyni koruyabileceği önermesi (150)

Gebelik haftası 34'ün altında olan ve doğum ağırlığı <1500 gr olan 982 bebeğin dahil edildiği 12 randomize çalışmanın verileri incelendiğinde, profilaktik fenobarbital kullanımı ile İVK, nörogelişimsel bozukluk ve ölüm oranlarında azalma olmadığı, aksine mekanik ventilasyon ihtiyacında artış olduğu gösterilmiştir. Bu verilerle İVK profilaksisinde postnatal fenobarbital kullanımı önerilmemektedir (151).

Ayrıca fenobarbital ve diğer barbituratlar yüksek dozlarda preterm bebeklerde solunum depresyonu, respiratuar asidoz, mekanik ventilasyon ihtiyacında artış, kardiyak depresyon ve hipotansiyon gibi yan etkilere neden olmaktadır (151).

İndometazin: İVK'dan korunmada indometazinin rolünün değerlendirildiği çalışmalarda İVK insidansının azaldığı gösterilmiştir. Bu etki indometazinin serebral kan akımında yol açtığı azalma ile açıklanmıştır. İndometazinin renal ve gastrointestinal kan akımında da azalmaya yol açması nedeni ile renal yetmezlik, NEK ve gastrointestinal perforasyon gibi çok ciddi yan etkileri mevcuttur. Nörolojik prognozda bir iyileşme sağlamaması nedeni ile ciddi yan etkileri bildirilen bu ilacın profilaktik kullanımı önerilmemektedir. (2,143).

Etamsilat: İVK'dan korunmadaki rolü birkaç çalışmada değerlendirilmiştir. Kontrollere göre İVK insidansında hafif azalma gözlenmiştir (143). Ancak etamsilatın

İVK'yı önlemede rutin olarak kullanılmasından önce ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Vitamin E: Kontrollere göre İVK insidansının azaldığı gösterilmiş olup ilk dozunun miktarı ve ne zaman uygulanacağına dair fikir birliği yoktur (143).

B. Akut önlemler

Serebral perfüzyonun devamı için arteriyel kan basıncı yeterli seviyede tutulmalı, intrakranial basıncın yüksek seviyede olmasına izin verilmemelidir. Bu amaçla intrakranial basınç ölçümü yapılmalı (diagnostik LP veya anterior fontanel sensörü ile), basınç yüksek ise LP veya ventriküler drenaj uygulanmalıdır. Serebral hemodinamik bozukluklardan korunma için arteriyel kan basıncındaki dalgalanmalardan, hiperkarbi, hipoksemi, asidoz, hiperosmolar solüsyonların verilmesinden, hızlı hacim genişlemesi ve pnömotorakstan kaçınılmalıdır (2).

Destekleyici bakım: Ventilasyon, dolaşım, ısı ve metabolik durum düzenlenmelidir. Seri USG değerlendirmeleri arası 5-10 günden daha fazla olmamalıdır (2).

Posthemorajik hidrosefaliden korunma: Tanıdan sonra tekrarlayan LP'ler hidrosefaliyi önlemek amacı ile kullanılabilir. Ancak veriler, bu yöntemin çok faydalı olmadığını düşündürmektedir (2).

C. Posthemorajik ventriküler dilatasyonun tedavisi

İlerleme hızına göre hidrosefali dört grupta incelenebilir. Tedavi seçenekleri bu evrelere göre değişir (2,152).

1.Yavaş ilerleyen ventriküler dilatasyon: Ventriküler dilatasyondaki ilerleme dört haftayı geçmez. Dilatasyon orta derecede olup intrakranial basınç stabildir. Dört hafta süreyle yakın izlem önerilmektedir.

2.Persistan yavaş ilerleyen ventriküler dilatasyon: Dört haftadan uzun sürede ilerler. Tedavisi seri LP'ler ve BOS üretimini azaltan ilaçlardır (karbonik anhidraz inhibitörleri, furosemid, izosorbid ve gliserol gibi osmotik ajanlar).

Asetazolamid (100mg/kg/gün) ve furosemidin (1mg/kg/gün) kullanıldığı kontrollü bir çalışmada, diüretik tedavinin bir yaşındaki sekel riskini, mortalite ve ventriküloperitoneal şant oranını azaltmadığı tespit edilmiştir.

3.Hızlı ilerleyen ventriküler dilatasyon: Hafif-orta derecede dilatasyon vardır. İntrakranial basınç artar ve baş çevresi büyür. Tedavi seri LP'ler, ventriküler drenaj, ventriküloperitoneal şanttır. Erken seri LP veya ventriküler tap, ardından ventriküloperitoneal şant uygulanan bebeklerde yapılan çalışmalarda mortalite, nörolojik sekel insidansında fark bulunmamasına rağmen ventriküler tap yapılan bebeklerde enfeksiyonun daha fazla olduğu saptanmıştır.

4.İlerlemenin durması: Ventriküler dilatasyonun spontan olarak durması, LP veya ilaçlara bağlı BOS üretiminin azalması durumunda bir yaşına kadar izlem yapılır.

Son çalışmalara göre posthemorajik hidrosefalisi olan bebeklerde intraventriküler doku plazminojen aktivatör uygulamasının tedavide etkili olduğu gösterilmiştir (153).

2.6.8.5.10. Prognoz

Mortalite oranı ve progressif ventriküler dilatasyon erken dönem, nörolojik sekeller ise uzun dönem sonuçları olarak değerlendirilmelidir.

Erken dönem prognoz: Mortalite oranı ve ilerleyici ventriküler dilatasyon, kanamanın ağırlığı ile yakından ilişkilidir. Örneğin ventrikülerin içinin kanla dolu olduğu ağır lezyonlarda mortalite oranı %20'lerde iken, yaşayanların yarısından fazlasında ventriküler dilatasyon gelişir. Orta dereceli lezyonlarda mortalite oranı daha düşük olup yaklaşık %25'inde ventriküler dilatasyon gelişir.

Uzun dönem prognoz: İVK'lı bebeklerdeki prognoz parankimal hasarın derecesine bağlıdır. İVK'nın miktarı ile nörolojik sekeller arasında ilişki vardır. Spastik motor defisit, algı eksiklikleri gibi major nörolojik sekellerin insidansı ağır kanaması olan bebeklerde %30-40'lara varmaktadır.

Genel prognoz: İVK ve periventriküler parankimal hasarlı bebeklerde genel prognoz parankimal hasarın derecesi ile yakından ilgilidir. Kranial USG'de intraparankimal ekojenite 1cm'den daha büyük ise prognoz kötüdür. İntraparankimal ekojenite yaygın olduğu zaman (fronto-parieto-oksipital bölgeleri kapsadığında) mortalite oranı çok yüksek iken, lokalize olduğunda (frontal, parietal, oksipital bölgelerden birinde olduğunda) mortalite oranı daha düşüktür.

Periventriküler hemorajik infarktın özelliği ise değişik derecelerde spastik hemiparazi yapmasıdır. Alt ve üst ekstremiteler belirgin etkilenirler (2).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya, Ocak 2003-Aralık 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde doğan, gebelik yaşı 37 hafta altında olan YDYBÜ'de İVK tanısı konulan 40 hasta alındı. Kontrol grubu olarak YDYBÜ'de benzer tarihlerde yatan ve İVK tanısı olmayan, vücut ağırlığı ve gebelik yaşı İVK grubu ile benzer olan 40 hasta seçildi. Konjenital anomali, santral sinir sistemi malformasyonu, intrauterin İVK saptanan ve ailesinde kanama diyatezi öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan hastaların gebelik haftası son adet tarihi ve/veya antenatal USG ile belirlendi. Hastaların dosya bilgileri retrospektif olarak incelendi.

Hasta dosyalarından perinatal öyküleri ayrıntılı olarak incelendi. Gebeliğin gerçekleşme şekli (spontan veya yardımcı üreme tekniği), antenatal steroid kullanılıp kullanılmadığı, amniyosentez yapılıp yapılmadığı, EMR, preeklampsi, koriyoamniyonit, gebelik sırasında enfeksiyon, maternal hemoraji gibi prenatal problemler olup olmadığı hasta dosyalarından öğrenildi.

Doğum şekli (vajinal yol, sezaryen), doğum ağırlığı (500-1000 gr, 1001-1500 gr, 1501-2000 gr, ve >2000 gr olmak üzere 4 gruba ayrıldı), doğum haftası (<28 hafta, 28-30 hafta, 30-32 hafta, >32 hafta olmak üzere 4 gruba ayrıldı), cinsiyet, çoğul gebelik olup olmadığı, doğum salonunda resüsitasyon, entübasyon ve mekanik ventilatör ihtiyacı olup olmadığı kaydedildi. Hastaların servise yatışı sırasındaki fizik muayeneleri, hipotansiyon veya hipertansiyon olup olmadığı ve hastanede yatışları boyunca klinik seyirleri incelendi.

Entübe olan hastaların mekanik ventilasyon süresi, HFO (high-frequency oscillator) ve sürfaktan ihtiyacı olup olmadığı, hipoksemi ve hiperkarbi olup olmadığı, hiperkarbi oldu ise atak sayısı kaydedildi. Prematürelere belirlenmiş normal değerler olmadığı için term bebeklerde olduğu gibi hipoksemi PaO₂'nin 50 mmHg'nin altında olması, hiperkarbi ise PaCO₂'nin 65 mmHg'nin üzerinde olması olarak kabul edildi. Kan gazında pH 7.25'in altına düşmeyen hastalarda PaCO₂'nin 65mmHg üzerindeki değerleri hiperkarbi kabul edilmedi. Tüm hastalarda sepsis (kan kültüründe mikroorganizma üremesi olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrıldı), PDA, DİK, NEK, pnömotoraks, pulmoner hemoraji, konvülziyon, koagülopati olup olmadığı incelendi.

Hastaların YDYBÜ’de antibiyotik kullanım süreleri, antiepileptik, dopamin, bikarbonat, ES (aldı ise kaç kez), trombosit süspansiyonu (TS) (aldı ise kaç kez), hacim genişletici (serum fizyolojik ve/veya taze donmuş plazma(TDP)) ihtiyaçları olup olmadığı değerlendirildi. İVK grubundaki hastaların, sadece kanama öncesinde aldıkları dopamin, bikarbonat, ES, TS ve hacim genişletici tedaviler değerlendirmeye alındı.

YDYBÜ’de yatan tüm prematüre hastalara İVK açısından kranial USG postnatal ilk 3 günde, 7. günde ve sonrasında haftalık olarak tekrarlanırken semptomu olan hastalara hemen yapıldı. İVK gelişen hastaların postnatal kaçınıcı günde kanama saptandığı, evresi ve eşlik eden bulguları; tüm hastaların prognozları kaydedildi. Kranial USG’lerdeki İVK, Papile ve ark’ın (3) sınıflamasına göre derecelendirildi.

Tanımlar:

Kan basıncı: Hastaların arteriyel kan basıncı değerleri, doğum ağırlığına, gebelik haftasına ve postnatal yaşına uygun olarak arteriyel kan basıncı eğrilerinde değerlendirildi. Kan basıncı 5 persentilin altında ise hipotansiyon, 97 persentilin üstünde ise hipertansiyon olarak kabul edildi.

EMR: Amniyotik membranların doğum eylemi başlamadan en az 18 saat önce yırtılması olarak tanımlandı (1).

Koriyoamniyonit: Klinik koriyoamniyonit tanısı lokal ve/veya sistemik inflamasyon belirtilerinin (ateş>37.5°C, uterus hassasiyeti, karın ağrısı, kötü kokulu vajinal akıntı, anne ve bebekte taşikardi, toplam lökosit sayısı>15000/mm³) olmasıyla konuldu (1).

Maternal enfeksiyon: Annenin gebelik süresince geçirdiği herhangi bir vücut lokalizasyonundaki enfeksiyon olarak tanımlandı.

Maternal hemoraji: Gebelik süresince annede vajinal kanama varlığı olarak değerlendirildi.

Preeklampsi: Gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri olarak tanımlandı (1).

Antenatal steroid: Doğumdan 24-48 saat önce anneye 2 doz halinde, 24 saat arayla 12 mg betametazon tedavisi uygulanmış olmasıdır (1).

Koagülopati: Yenidoğanın hemorajik hastalığı, DİK ve konjenital koagülopati saptanan hastalar bu gruba dahil edildi (154).

DİK: Trombositopeni, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanında uzama, fibrin yıkım ürünlerinde ve D-dimerde yükselme varlığında tanı konuldu (154).

Neonatal sepsis: Pozitif kan kültürüne ve/veya klinik ve diğer laboratuvar bulgularına göre tanı konuldu. Klinik ve laboratuvar bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde kültürlerinde üreme olanlar kanıtlanmış sepsis, olmayanlar ancak kliniği sepsisle uyumlu olup ampirik antibiyotik tedavisinden fayda görenler klinik sepsis olarak tanımlandı (70).

RDS: Doğum sonrası ilk 4-6 saatte başlayan takipne, inleme, siyanoz, interkostal ve subkostal çekilmeleri, kan gazında hipoksi, hiperkarbi, solunumsal asidozu, ön-arka akciğer grafisinde tipik görünümü olan bebekler RDS kabul edildi (75).

Nekrotizan enterokolit: Abdominal distansiyon, kanlı gayta çıkarma, gastrik içeriğin retansiyonu, trombositopeni, metabolik asidoz ve radyolojik görüntülemelerde pnömatozis intestinalis veya portal, hepatik venöz hava varlığında konuldu. Modifiye Bell sınıflandırılmasına göre evrelendirildi (63).

PDA: Üfürümü olan hastalarda ekokardiyografi ile değerlendirilerek tanı konuldu.

Kranial USG ile değerlendirme: Tüm DDA bebeklere, doğumdan sonra ilk 3 gün içinde, 7. günde ve sonrasında haftalık, Radyoloji uzmanı tarafından portable USG ile yatak başında kranial USG yapıldı. Germinal matriks, intraventriküler, parankimal kanama, ventrikülomegali, periventriküler ekojenite artışı, kistik periventriküler lökomalazi bulguları not edildi. Evreleme Papile ve ark. evrelemesine göre yapıldı (3).

Ağır İVK: Papile sınıflamasına göre evre III-IV kanaması olan hastalar ağır İVK kabul edildi (3).

3.1. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 21.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, median [minimum – maksimum] değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Sayısal değişkenlerin normalliği Shapiro Wilks testi ile, varyansların homojenliği ise Levene testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından iki grup arasında fark olup olmadığı parametrik test koşullarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi ile, sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi ile araştırıldı. İki'den fazla grup karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenler bakımından gruplar arasında fark olup olmadığı ki kare testi ile belirlendi. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde Ocak 2003-Aralık 2012 yılları arasında doğan ve YDYBÜ'de izlenen toplam 80 prematüre bebek (45 erkek, 35 kız) çalışmaya alındı. İVK gelişen 40 bebek, hasta grubunu; İVK gelişmeyen 40 bebek, kontrol grubunu oluşturdu. İVK grubundaki bebeklerin 24'ü (%60) erkek, 16'sı (%40) kız ve kontrol grubundaki bebeklerin 21'i (%52.5) erkek, 19'u (%47.5) kız idi. İki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.1).

Hastalar spontan veya yardımcı üreme teknikleriyle gebelik sonucu doğanlar olarak 2 grupta incelendi. Tüm hastaların 51'inin (%63.8) spontan, 29'unun (%36.2) yardımcı üreme teknikleriyle gebe kalan anne bebekleri oldukları öğrenildi. İVK grubundaki hastaların 20'sinin (%50) spontan, 20'sinin (%50) yardımcı üreme teknikleriyle; kontrol grubu hastaların ise 31'inin (%77.5) spontan, 9'unun (%22.5) yardımcı üreme teknikleriyle oluşan gebelik sonucu doğduğu öğrenildi. İVK grubunda olup, yardımcı üreme teknikleriyle oluşan gebeliklerin 5 tanesi tek, 15 tanesi çoğul idi. Kontrol grubunda olup, yardımcı üreme teknikleriyle oluşan gebeliklerin 2 tanesi tek, 7 tanesi çoğul idi. Yardımcı üreme teknikleriyle gebelik oranı İVK grubunda daha fazlaydı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Yardımcı üreme teknikleriyle oluşan gebelik oranının, kontrol grubunda %22.5, evre I-II kanaması olanlarda %35.7, evre III-IV kanaması olanlarda %57.7 olduğu görüldü. Yardımcı üreme teknikleriyle oluşan gebelik oranı ile kanama derecesindeki artış arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.1).

Çoğul gebelikler incelendiğinde tüm hasta grubunda tek gebelik sayısı 51 (%63.8), ikiz gebelik sayısı 22 (%27.5), üçüz gebelik sayısı ise 7 (%8.8) olarak bulundu. İVK olanlarda bu sayılar sırasıyla 23 (%57.5), 13 (%32.5), 4 (%10); kontrol grubunda ise 28 (%70), 9 (%22.5), 3 (%7.5) bulundu. İki grup arasında çoğul gebelik açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.1).

Doğum şekline göre hastaların 53'ünün (%66.25) sezaryen, 27'sinin (%33.75) vajinal yol ile doğduğu saptandı. İVK'lı hastaların 24'ü (%60) sezaryen, 16'sı (%40) vajinal yol ile; kontrol grubu hastaların ise 29'u (%72.5) sezaryen, 11'i (%27.5) vajinal yol ile doğmuş idi. Bu verilere göre sezaryen veya vajinal yol ile doğum arasında İVK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.1).

Hastalar gebelik haftası <28 hafta, 28-30 hafta, 30-32 hafta ve >32 hafta olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Tüm hastaların 48'i (%60) <28 hafta, 20'si (%25) 28-30 hafta, 4'ü (%5) 30-32 hafta, 8'i (%10) >32. hafta iken; İVK grubunda bu sayılar sırasıyla 24 (%60), 10 (%25), 2 (%5), 4 (%10) ve aynı şekilde kontrol grubu hastalarda 24 (%60), 10 (%25), 2 (%5), 4 (%10) idi.

Doğum kilolarına göre bakıldığında, İVK grubunda doğum kilosu ortalama 1105.5 ± 475.8 gr; kontrol grubu hastalarında ise 1046.7 ± 505.6 gr idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Hastalar doğum kilolarına göre 500-1000 gr, 1001-1500 gr, 1501-2000 gr ve 2000 gr üzerinde doğanlar olarak gruplandırıldığında; İVK grubunda bu sayıların sırasıyla 22 (%55), 10 (%25), 6 (%15) ve 2 (%5) olduğu; kontrol grubunda ise 24 (%60), 11 (%27.5), 3 (%7.5) ve 2 (%5) olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

İVK tanısı alan hastaların 11'inde (%27.5) I. derece, 3'ünde (%7.5) II. derece, 15'inde (%37.5) III. derece, 11'inde (%27.5) IV. derece İVK mevcuttu (Tablo 4.2). İVK gelişen 40 hastanın 30'unda (%75) kanama ilk 7 günde, 10'unda (%25) 7.günden sonra tanı aldı (Tablo 4.3).

Annede gebelik sırasında görülen maternal hemoraji, preeklampsi, enfeksiyon, EMR, koriyoamniyonit anneye ait risk faktörleri olarak değerlendirildi (Tablo 4.4).

Maternal hemoraji olup olmamasına göre hastalar sınıflandırıldığında maternal hemorajinin 11 (%13.8) hastada olduğu, 69 (%86.2) hastada olmadığı görüldü. İVK grubu hastaların 8'inde (%20) maternal hemoraji varken 32'sinde (%80) yoktu. Kontrol grubunda ise bu sayılar 3'e (%7.5) 37 (%92.5) idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Annede preeklampsi varlığına göre hastalar sınıflandırıldığında 12 (%15) hastanın annesinde preeklampsi varken 68 (%85) hastanın annesinde preeklampsi yoktu. İVK grubu hastaların 5'inde (%12.5) annede preeklampsi varken 35'inde (%87.5) yoktu. Kontrol grubunda ise bu sayılar 7'ye (%17.5) 33 (%82.5) idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Hastaların 2'sinin (%2.5) annesinde enfeksiyon varken, 78'inin (%97.5) annesinde enfeksiyon yoktu. İVK grubunda bu sayılar 2'ye (%5) 38 (%95) idi. Kontrol

grubunda ise hastaların hiçbirinde enfeksiyon mevcut değildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Annede EMR olup olmaması incelendiğinde tüm hastaların 14'ünde (%17.5) annede EMR varken 66'sında (%82.5) EMR yoktu. İVK grubunda bu sayılar 9'a (%22.5) 31 (%77.5), kontrol grubunda ise 5'e (%12.5) 35 (%87.5) idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Koriyoamniyonit açısından değerlendirildiğinde, tüm hastaların 9'unun (%11.2) annesine koriyoamniyonit tanısı konulmuştu, 71'inin (%88.8) annesinde ise saptanmamıştı. Bu sayılar İVK grubunda 3'e (%7.5) 37 (%92.5); kontrol grubunda ise 6'ya (%15) 34 (%85) idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Antenatal steroid tedavisinin toplamda 45 (%56.3) hastaya uygulandığı, 35 (%43.8) hastaya uygulanmadığı görüldü. İVK grubunda olan hastalarda bu sayılar 22'ye (%55) 18 (%45); kontrol grubunda ise 23'e (%57.5) 17 (%42.5) idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Gebelikte tüm hastaların 7'sinin (%8.8) annesine amniyosentez yapıldığı görüldü. İVK grubunda bu sayı 5 iken, (%12.5) kontrol grubunda 2 (%5) idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Hastalar doğum salonunda kardiyopulmoner resüsitasyon ve mekanik ventilatör ihtiyaçlarına göre değerlendirildi. Doğum salonunda tüm hastaların 26'sı (%32.5) resüsite edilmiş, 54'ü (%67.5) resüsite edilmemişti. Bu sayılar İVK grubunda 12'ye (%30) 28 (%70); kontrol grubunda ise 14'e (%35) 26 (%65) idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tüm hastaların 39'unda (%48.8) mekanik ventilatör ihtiyacı saptanırken 41'inde (%51.3) saptanmadı. İVK'sı olanlarda bu sayı 20'ye (%50) 20 iken (%50); kontrol grubunda 19'a (47.5) 21'di (%52.5). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Hastaların mekanik ventilasyonda kalış süreleri; İVK grubundaki hastaların ortalama 15.2 ± 13.4 gün, kontrol grubundaki hastaların ise 8.6 ± 8.9 gündü. Mekanik ventilatörde kalış süresi İVK grubunda daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). İki gruptaki hastaların sırasıyla 8 (%20) ve 3 (%7.5) tanesinde HFO ihtiyacı olduğu saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Mekanik ventilasyon tedavisi altında bakılan kan gazı değerlerine göre, İVK grubundaki hastaların 36'sında (%90) hipoksi atağı olduğu, 35'inde (%87.5) hiperkarbi olduğu görüldü. Kontrol grubunda bu sayılar 25'e (%62.5) 24 (%60) idi. İVK grubundaki hastalar ortalama 1.6 ± 1.2 kere, kontrol grubundaki hastalarsa 0.6 ± 0.9 kere hiperkarbi atağı geçirmişlerdi. Hipoksi oranı, hiperkarbi oranı ve hiperkarbi atak sayısı İVK olan grupta daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Ayrıca hipoksi oranı ve hiperkarbi atak sayısı evre I-II ve evre III-IV kanama gruplarında benzer, her iki grupta da kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. Hiperkarbi oranı ise kontrol grubunda (%60) en düşük, evre III-IV kanama olan grupta (%92.3) en yüksekti. Gruplar arasındaki bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$) (Tablo 4.6).

Hastaların sistemik tansiyon değerleri incelendiğinde, tüm hastaların 42'sinde (%52.5) normotansiyon, 36'sında (%45) hipotansiyon, 2'sinde (%2.5) hipertansiyon olduğu görüldü. İVK grubunda bu sayılar 16 (%40), 22 (%55) ve 2 (%5) iken, kontrol grubunda 26 (%65), 14 (%35) ve 0 (%0) idi. Bu verilerle hipotansiyonun İVK risk faktörlerinden biri olduğu görüldü. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$) (Tablo 4.6).

Neonatal dönemde İVK grubunda 16 (%40) hastada NEK, 8 (%20) hastada DİK, 8 (%20) hastada koagülopati, 9 (%22.5) hastada pnömotoraks, 5 (%12.5) hastada pulmoner hemoraji, 18 (%45) hastada PDA; kontrol grubunda ise 8 (%20) hastada NEK, 3 (%7.5) hastada DİK, 3 (%7.5) hastada koagülopati, 6 (%15) hastada pnömotoraks, 3 (%7.5) hastada pulmoner hemoraji, 13 (%32.5) hastada PDA saptandı. İki grup arasında belirtilen tanılar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 4.6).

Hastalar sürfaktan ihtiyaçlarına göre gruplandırıldı. Tüm hastaların 64'ü (%80) RDS tanısı ile sürfaktan alırken 16'sında (%20) sürfaktan ihtiyacı saptanmadı. İVK'sı olanlarda bu sayı 36'ya (%90) 4 (%10) iken; kontrol grubunda 28'e (%70) 12 (%30) idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Aldıkları ortalama sürfaktan sayısına bakıldığında İVK grubundaki hastalara ortalama 2.28 ± 1.34 , kontrol grubundaki hastalara ortalama 1.43 ± 1.23 kere sürfaktan verildiği görüldü. İVK olan gruptaki hastalara daha çok sayıda sürfaktan verildiği görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Kontrol grubu, evre I-II ve evre III-IV kanaması olan

hastalara verilen ortalama sürfaktan sayısına bakıldığında sırasıyla 1.4 ± 1.2 , 2 ± 1.2 , 2.4 ± 1.4 olduğu görüldü. Gruplar arasındaki verilen sürfaktan sayısının artışı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$) (Tablo 4.7).

Neonatal sepsis varlığına göre hastalar gruplandırıldığında tüm hastaların 38'inde (%47.5) sepsis varken, 42'sinde (%52.5) sepsis yoktu. İVK'sı olan 18 (%45) hastaya sepsis tanısı konuldu, bunlardan 6 (%15) tanesinde kültür pozitif. Kontrol grubunda ise 20 (%) hasta sepsis tanısı alırken, 1 (%2.5) tanesinde kültür pozitif bulundu. İki grup arasında klinik sepsis ve kanıtlanmış (kültür pozitif) sepsis açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.6). Hastalar antibiyotik kullanım sürelerine göre 4 gruba ayrıldı. Antibiyotik kullanım süresi 7 günden az, 7-14 gün arasında, 15-21 gün arasında, 21 günden uzun olarak hastalar gruplandırıldı. İVK grubunda bu sayılar 9 (%22.5), 13 (%32.5), 6 (%15), 12 (%30); kontrol grubunda ise 16 (%40), 13 (%32.5), 4 (%10), 7 (%17.5) idi. Antibiyotik kullanım süreleri, İVK tanısı olan hastalarda ortalama 18.2 ± 17.2 günken, kontrol grubunda ortalama 11.4 ± 10 gündü. Antibiyotik kullanım süresi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 4.7).

YDYBÜ'de konvülziyon geçiren hastalar ve antiepileptik kullanımı incelendiğinde İVK'sı olan hastalarda nöbet görülme oranı %47.5, kontrol grubunda ise %20 idi (Tablo 4.6). İVK grubunda 18 (%45) hastaya, kontrol grubunda ise 7 (%17.5) hastaya antiepileptik tedavi verilmişti (Tablo 4.7). Konvülziyon geçirme ve antiepileptik tedavi verilme oranı İVK grubunda daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Hastalar kontrol grubu, evre I-II ve evre III-IV kanaması olanlar olarak gruplandırıldığında ise nöbet geçirme ve antiepileptik kullanma oranlarının kontrol grubu ve evre I-II kanama grubunda benzer olduğu, evre III-IV kanama grubunda ise diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0.05$).

Hastalar YDYBÜ'de yattıkları sürede aldıkları tedavilere göre gruplandırıldılar. ES, TS, dopamin infüzyonu, bikarbonat infüzyonu, hacim genişletici alıp almadıklarına bakıldı (Tablo 4.7).

İVK olan grupta 34 (%85), kontrol grubunda ise 19 (%47.5) hastaya ES verilmişti. İVK olan hastalar ortalama 1.93 ± 1.5 kere, kontrol grubundaki hastalar

1.25±1.9 kere ES almışlardı. Hem ES verilen hasta sayısı hem de verilen ES sayısı İVK olan grupta daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

İVK olan grupta hastaların 14'üne (%35), kontrol grubunda ise 4'üne (%10) TS verilmişti. İVK olan hastalar ortalama 0.6±1 kere, kontrol grubundaki hastalar 0.13±0.4 kere TS almışlardı. Hem TS verilen hasta sayısı hem de verilen TS sayısı İVK olan grupta daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

İVK grubundaki hastaların 37 (%92.5) tanesine, kontrol grubundaki hastaların 30 (%75) tanesine dopamin infüzyonu tedavisi verilmişti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Bikarbonat tedavisi verilmesi açısından değerlendirildiğinde, İVK grubundaki hastaların 33'üne (%82.5), kontrol grubundaki hastaların 15'ine (%37.5) bikarbonat verildiği görüldü. İVK grubunda bikarbonat tedavisi verilme oranı daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Hastalara hacim genişletici olarak serum fizyolojik ve taze donmuş plazma tedavileri verilmişti. Hacim genişletici verilme oranları İVK grubunda %55 kontrol grubunda ise %30 idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Aynı ayrı değerlendirildiğinde İVK olan grupta hastaların 18'ine (%45), kontrol grubundakilerin ise 10'una (%25) serum fizyolojik verilmişti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Taze donmuş plazma ise İVK grubunda 13 (%32.5), kontrol grubunda 4 (%10) hastaya verilmişti. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Hastalar kontrol grubu, evre I-II ve evre III-IV kanaması olanlar şeklinde 3 gruba ayrılarak ES, TS, dopamin, bikarbonat ve hacim genişletici verilme oranları incelendi. Tüm tedavilerin evre III-IV kanaması olan grupta en yüksek oranda kullanıldığı görüldü. ES, TS verilme oranları ve verilen ES, TS sayıları evre III-IV kanaması olan grupta, diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazlaydı. Dopamin tedavisi kontrol grubu ve evre I-II kanama grubunda benzerdi, evre III-IV kanaması olan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.05$). Hacim genişletici ve serum fizyolojik tedavisi kontrol ve evre I-II kanama gruplarında benzer, evre III-IV kanama grubunda yüksekti ($p<0.05$). Taze donmuş plazma ve bikarbonat tedavisi kontrol grubunda en az, evre III-IV kanama grubunda en fazla

kullanılmıştı. Taze donmuş plazma ve bikarbonat tedavisi verilme oranındaki bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

İVK gelişen hastaların 4'ünde (%10) PVL, 10'unda (%25) hidrosefali gözlemlendi. Bu sayılar evre I-II kanaması olanlarda 2'ye (%14.3) 4 (%28.6), evre III-IV kanaması olanlarda 2'ye (%7.7) 6 (%23) idi . İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.8).

Tüm hastaların 50'si eksitus oldu. İVK grubunda 32 (%80) hasta, kontrol grubunda 18 (%45) hasta eksitus oldu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.8).

İVK olan hastalar kanama evresine göre kendi içinde değerlendirildiğinde, evre I-II kanaması olan toplam 14 hasta olduğu, bunların 9'unun (%64.3) eksitus olduğu; evre III-IV kanaması olan toplam 26 hasta olduğu, bunların 23'ünün (%88.5) eksitus olduğu görüldü. evre III-IV kanaması olan hastalarda eksitus oranı daha fazla olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Yine kanaması olmayan kontrol grubu ile evre III-IV kanaması olan hastalar karşılaştırıldığında, kontrol grubundaki 40 hastadan 18'inin (%45) eksitus olduğu görüldü. evre III-IV kanaması olan hastalarda bu oran %88.5 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

		Kontrol	Evre I-II İVK	Evre III-IV İVK	Toplam İVK	P
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Cinsiyet	Kız	19 (47.5)	6 (42.9)	10 (38.5)	16 (40)	>0.05
	Erkek	21 (52.5)	8 (57.1)	16 (61.5)	24 (60)	>0.05
	Toplam	40 (100)	14 (100)	26 (100)	40 (100)	
Fertilite	Spontan	31 ^{1,2} (77.5)	9 (64.3)	11 ² (42.3)	20 ¹ (50)	<0.05
	Yardımcı üreme tekniği	9 ^{1,2} (22.5)	5 (35.7)	15 ² (57.7)	20 ¹ (50)	<0.05
	Toplam	40 (100)	14 (100)	26 (100)	40 (100)	
Çoğul gebelik	Tek	28 (70)	8 (57.1)	15 (57.7)	23 (57.5)	>0.05
	İkiz	9 (22.5)	4 (28.6)	9 (34.6)	13 (32.5)	>0.05
	Üçüz	3 (7.5)	2 (14.3)	2 (7.7)	4 (10)	>0.05
	Toplam	40 (100)	14 (100)	26 (100)	40 (100)	
Doğum şekli	Vajinal yol	11 (27.5)	3 (21.4)	13 (50)	16 (40)	>0.05
	Sezaryen	29 (72.5)	11 (78.6)	13 (50)	24 (60)	>0.05
	Toplam	40 (100)	14 (100)	26 (100)	40 (100)	

¹ : kontrol- toplam İVK

² : kontrol- evre III-IV kanama

Tablo 4.2. Papile sınıflamasına göre İVK evrelemesi

	İVK	
	N	%
Evre I	11	27.5
Evre II	3	7.5
Evre III	15	37.5
Evre IV	11	27.5
Toplam	40	100

Tablo 4.3. Hastaların tanı alma zamanı

Tanı zamanı	İVK	
	N	%
0-7 gün	30	75
>7 gün	10	25
Toplam	40	100

Tablo 4.4. Anneye ait risk faktörleri

	Kontrol	Evre I-II İVK	Evre III-IV İVK	Toplam İVK	P
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Maternal hemoraji	3 (7.5)	1 (7.1)	7 (26.9)	8 (20)	>0.05
Preeklampsi	7 (17.5)	2 (14.3)	3 (11.5)	5 (12.5)	>0.05
Maternal enfeksiyon	0 (0)	0 (0)	2 (7.7)	2 (5)	>0.05
Erken membran rüptürü	5 (12.5)	1 (7.1)	8 (30.8)	9 (22.5)	>0.05
Koriyoamniyonit	6 (15)	0 (0)	3 (11.5)	3 (7.5)	>0.05
Antenatal steroid	23 (57.5)	9 (64.3)	13 (50)	22 (55)	>0.05
Amniyosentez	2 (5)	2 (14.3)	3 (11.5)	5 (12.5)	>0.05

Tablo 4.5. Bebeğe uygulanan medikal tedaviler I

	Kontrol	Evre I-II İVK	Evre III-IV İVK	Toplam İVK	P
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Doğumhanede resüsitasyon ihtiyacı olanlar	14 (35)	6 (42.9)	6 (23.1)	12 (30)	>0.05
Doğumhanede mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlar	19 (47.5)	6 (42.9)	14 (53.8)	20 (50)	>0.05
Mekanik ventilasyon süresi (gün sayısı)	8.6±8.9			15.2±13.4	<0.05
HFO uygulananlar	3 (7.5)	3 (21.4)	5 (19.2)	8 (20)	>0.05

Tablo 4.6. Bebeğe ait risk faktörleri ve hastalıklar

	Kontrol	Evre I-II İVK	Evre III-IV İVK	Toplam İVK	P
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Hipoksi atağı	25 ^{1,2,3} (62.5)	10 ³ (90.9)	23 ² (88.5)	33 ¹ (89.2)	<0.05
Hiperkarbi atağı	24 ^{1,2} (60)	8 (72.7)	24 ² (92.3)	32 ¹ (86.5)	<0.05
Atak sayısı ortalaması	0.7±1 ^{1,2,3}	1.7±1.9 ³	1.5±0.8 ²	1.6±1.2 ¹	<0.05
Tansiyon					
Normotansif	26 (65)	6 (42.9)	10 (38.5)	16 (40)	>0.05
Hipotansif	14 ¹ (35)	7 (50)	15 (57.7)	22 ¹ (55)	<0.05
Hipertansif	0 (0)	1 (7.1)	1 (3.8)	2 (5)	>0.05
Toplam	40 (100)	14 (100)	26 (100)	40 (100)	>0.05
NEK	8 (20)	5 (35.7)	11 (42.3)	16 (40)	>0.05
DİK	3 (7.5)	2 (14.3)	6 (23.1)	8 (20)	>0.05
Koagülopati	3 (7.5)	2 (14.3)	6 (23.1)	8 (20)	>0.05
Pnömotoraks	6 (15)	4 (28.6)	5 (19.2)	9 (22.5)	>0.05
Pulmoner hemoraji	3 (7.5)	1 (7.1)	4 (15.4)	5 (12.5)	>0.05
PDA	13 (32.5)	5 (35.7)	13 (50)	18 (45)	>0.05
RDS	28 (70)	12 (85.7)	24 (92.3)	36 (90)	>0.05
Sepsis	20 (50)	5 (35.7)	13 (50)	18 (45)	>0.05
Kültür (+) sepsis	1 (2.5)	2 (14.3)	4 (15.4)	6 (15)	>0.05
Konvülziyon	8 ^{1,2} (20)	3 (21.4)	16 ² (61.5)	19 ¹ (47.5)	<0.05

¹ : kontrol- toplam İVK² : kontrol- evre III-IV kanama³ : kontrol- evre I-II kanama

Tablo 4.7. Bebeğe uygulanan medikal tedaviler II

	Kontrol	Evre I-II İVK	Evre III-IV İVK	Toplam İVK	P
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Sürfaktan					
Almayanlar					
1 kez	12 (30)	2 (14.3)	2 (7.7)	4 (10)	>0.05
>1 kez	9 (22.5)	2 (14.3)	6 (23)	8 (20)	>0.05
Toplam	19 (47.5)	10 (71.4)	18 (69.2)	28 (70)	>0.05
Ortalama doz sayısı	40 (100) 1.4±1.2 ^{1,2}	14 (100) 2±1.2	26 (100) 2.4±1.4 ²	40 (100) 2.3±1.3 ¹	<0.05
Antibiyotik					
<7 gün	16 (40)	4 (28.6)	5 (19.2)	9 (22.5)	>0.05
7-14 gün	13 (32.5)	3 (21.4)	10 (38.5)	13 (32.5)	>0.05
15-21 gün	4 (10)	3 (21.4)	3 (11.5)	6 (15)	>0.05
>21 gün	7 (17.5)	4 (28.6)	8 (30.8)	12 (30)	>0.05
Ortalama	11.4±10	19.6±20	17.4±16.1	18.2±17.2	>0.05
Antiepileptik	7 ^{1,2} (17.5)	3 (21.4)	15 ² (57.7)	18 ¹ (45)	<0.05
ES infüzyonu					
Verilen ES ortalaması	19 ^{1,2} (47.5) 1.3±1.8 ^{1,2}	10 (71.4) 1.3±1.5	24 ² (92.3) 2.3±1.4 ²	34 ¹ (85) 1.93±1.5 ¹	<0.05 <0.05
TS infüzyonu					
Verilen TS ortalaması	4 ^{1,2} (10) 0.1±0.4 ^{1,2}	4 (28.6) 0.5±0.9	10 ² (38.5) 0.7±1 ²	14 ¹ (35) 0.6±1 ¹	<0.05 <0.05
Dopamin infüzyonu	30 ² (75)	11 (78.6)	26 ² (100)	37 (92.5)	<0.05
Bikarbonat infüzyonu	15 ^{1,2} (37.5)	10 (71.4)	23 ² (88.5)	33 ¹ (82.5)	<0.05
Hacim genişletici Serum fizyolojik Taze donmuş plazma	12 ^{1,2} (30) 10 ² (25) 4 ^{1,2} (10)	5 (35.7) 4 (28.6) 3 (21.4)	17 ² (65.4) 14 ² (53.8) 10 ² (38.5)	22 ¹ (55) 18 (45) 13 ¹ (32.5)	<0.05 <0.05 <0.05

¹ : kontrol- toplam İVK² : kontrol- evre III-IV kanama**Tablo 4.8.** İVK komplikasyonları ve mortalitesi

	Kontrol	Evre I-II İVK	Evre III-IV İVK	Toplam İVK	P
	N (%)	N (%)	N(%)	N (%)	
PVL	0	2 (14.3)	2 (7.7)	4 (10)	>0.05
Hidrocefali	0	4 (28.6)	6 (23)	10 (25)	>0.05
Eksitus	18 ^{1,2} (45)	9 (64.3)	23 ² (88.5)	32 ¹ (80)	<0.05

¹ : kontrol- toplam İVK² : kontrol- evre III-IV kanama

5. TARTIŞMA

Yenidoğanlarda İVK, intrakranial kanamalar arasında en sık görülen kanama şeklidir ve prematüre bebeklere özgüdür. Tüm etnik gruplarda görülebilmektedir. Görülme sıklığı farklı çalışmalarda %20-59 arasında değişmekte, risk bebeğin ağırlığı ve gebelik haftası azaldıkça artmaktadır (155). Gebelik haftası <30 hafta olan veya doğum kilosu <1500 gr olan bebeklerde İVK görülme sıklığını %20-25 veren güncel çalışmalar vardır (156).

Bizim çalışmamızda, 2003–2012 yıllarında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde YDYBÜ'de izlenmiş olan, 40 tane İVK'sı olan ve 40 tane İVK'sı olmayan toplamda 80 hasta kanamaya neden olabilecek risk faktörleri açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Yardımcı üreme teknikleriyle oluşan gebeliğin, uzun süreli mekanik ventilasyon ihtiyacının, hipoksemi, hiperkarbi ve tekrarlayan hiperkarbi ataklarının, hipotansiyonun, tekrarlayan sürfaktan ihtiyacının, ES ve TS tedavilerinin, tekrarlayan eritrosit ve trombosit transfüzyonunun, bikarbonat, hacim genişletici ve TDP ihtiyacının İVK için risk faktörü olduğu saptandı. Ayrıca evre III- IV kanamanın yardımcı üreme teknikleriyle oluşan gebelik, hiperkarbi ve tekrarlayan hiperkarbi atakları, tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı, ES ve TS tedavileri, tekrarlayan eritrosit ve trombosit transfüzyonu, dopamin, bikarbonat, hacim genişletici, serum fizyolojik ve TDP ihtiyacıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Konvülsiyon ve antiepileptik ihtiyacı da beklendiği gibi İVK'nın sonucu olarak çalışma grubunda daha sık görülmüştür.

Gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça İVK riskinin arttığı bilinmektedir (143,157-161). Literatürde gebelik haftası 34 hafta üzerinde olanlarda İVK riski düşük bulunmuştur (155). Prematürite İVK için bilinen en önemli risk faktörlerinden biri olduğu gibi, İVK prematüriteye özgün intrakranial kanama şekli olarak kabul edilmektedir.

İVK insidansı doğum kilosu ile ters orantılıdır (143,161,162). Özellikle 1000 gr altında doğanlarda risk en fazladır. Doğum ağırlığı 1000 gr altında olanlarda İVK insidansı %50-62 aralığında bildirilmiştir. Doğum ağırlığı 1000-1500 gr aralığında olanlar için insidans %10-20 aralığında bulunmuştur (155). Bizim çalışmamızda İVK'sı olan hastalar benzer gebelik yaşı ve doğum ağırlığı olan vakalarla karşılaştırılarak gebelik yaşı ve doğum ağırlığı dışında etkileyen faktörlerin ve

prognozun araştırılması planlanmıştır.

Hasardan korunmak için riskli dönemin bilinmesi önemlidir. İVK'nın en sık doğumdan sonraki ilk 24 saatte geliştiği bilinmektedir ve 48 saat boyunca kanama yayılmaya devam edebilir. Postnatal 1. haftanın sonunda kanama en yaygınlaşmış haliyle tanınabilir. Bu İVK risk periyodu gebelik haftasından bağımsızdır (143). Bizim çalışmamızda da hastaların %75'i İVK tanısını ilk 7 günde aldı.

Literatürde preterm, ÇDDA erkek bebeklerde İVK sıklığının, kız bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (163-165). Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamasa da, bu durum preterm erkek bebeklerde term bebeklere göre beyaz cevherin azalmış olması, kız bebeklerde östrojen ve progesteronun koruyucu etkisi, erkek ve kız bebeklerde in vitro çalışmalarda apoptoz mekanizmalarının farklı oluşu ile açıklanmaya çalışılmıştır (166-168). Bizim çalışmamızda İVK grubunda erkek bebek sayısı daha fazla olmakla birlikte, 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Yardımcı üreme tekniklerinin, özellikle in vitro fertilizasyon (İVF) yönteminin kullanıldığı durumlarda İVK riskinin arttığı gösterilmiştir (143,169). İVF sonrası doğan bebeklerde nörolojik bozukluk, özellikle serebral palsi sıklığının arttığı gösterilmiş, bu da İVF gebeliklerde çoğul gebelik ve prematürite oranlarının yüksek olması ile açıklanmıştır (170). Bizim çalışmamızda da yardımcı üreme tekniklerinin kullanıldığı hastalar kıyaslandığında, kontrol grubuna göre İVK grubunda çoğul gebelik oranının daha yüksek olduğu saptandı. Bir diğer mekanizma da, İVF tedavisi sırasında kullanılan ilaçların vazoreaktivite veya trombosit agregasyonunu etkileyerek İVK riskini artırması olabilir (169). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak yardımcı üreme tekniklerinin kullanılmasıyla İVK riskinin arttığı görüldü.

Yardımcı üreme tekniklerinin kullanımıyla birlikte çoğul gebelik ve prematürite sıklığı da giderek artmaktadır. Çoğul gebeliğin İVK riskini arttırdığı çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Nielsen ve ark. (171) 27-29 hafta aralığında çoğul gebelikten doğan bebeklerin, aynı kilodaki tek bebeklere göre PDA, İVK, NEK ve ROP riskinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Başka bir çalışmada ÇDDA bebeklerde, tek gebeliklere göre çoğul gebelikten doğan bebeklerde ölüm ve ciddi İVK riskinin arttığı gösterilmiştir (172). Anne yaşına göre ÇDDA bebeklerin nörogelişimsel prognozlarının prospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, 40 yaş

üstü gebeliklerde çoğul gebelik oranı %20 olarak bulunmuştur. Ayrıca çoğul gebeliklerde, mental gelişim ölçeklerinde düşük puan alma, orta-ciddi serebral palsi ve nörogelişimsel bozukluk oranları %20 oranında yüksek bulunmuştur (173). İVK risk faktörlerinin Afrikalı ve beyaz ırkta karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, çoğul gebeliğin evre II-IV İVK için sadece beyaz ırkta risk faktörü olduğu gösterilmiştir (161). Bizim çalışmamızda çoğul gebelik ile İVK arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Preterm bebekler için en uygun doğum şekli tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda ÇDDA bebeklerde vajinal yolla doğuma göre sezaryen ile doğum sonrası mortalite ve morbiditenin daha düşük olduğu bulunmuştur (174-177). Başka çalışmalarda ise, özellikle bebeğin kilosu gebelik haftası ile uyumluysa, doğum şeklinin perinatal prognozu etkilemediği gösterilmiştir (178-180). Japonya'da 5 yıllık sürede, 34 haftadan küçük ve 1500 gr altında doğan tüm preterm bebeklerin incelendiği bir çalışmada; mortalite, İVK, kronik akciğer hastalığı ve ROP insidansı sezaryen ile doğan bebeklerde anlamlı ölçüde düşük çıkmıştır (181). Bizim çalışmamızda, kontrol grubunda sezaryen uygulanan hasta sayısı İVK grubuna göre daha fazla olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Literatürde maternal hemoraji, preeklampsi, maternal enfeksiyon, EMR ve koriyoamniyonitin İVK risk faktörleri arasında olduğunu gösteren çalışmalar vardır (143,161). Linder ve ark. (169) ise ÇDDA'lı bebeklerde İVK risk faktörlerini araştırdıkları bir çalışmada, EMR, koriyoamniyonit, preeklampsi ve doğum şekli ile İVK arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir. Ancak EMR preterm eylem nedeni olduğundan, prematüre doğum riskini artırmakta ve dolaylı olarak da İVK ve diğer morbidite riskinde artışa neden olmaktadır (182).

Gebelik haftası 22-32 hafta arasında olan 1902 prematüre bebeğin değerlendirildiği çalışmada maternal hemorajinin İVK ile, özellikle de intraparakimal kanama ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (EPIPAGE kohort çalışması) (183). Çalışmamızda maternal hemoraji gelişen hasta sayısı evre III-IV kanaması olanlarda daha fazla olmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Başka bir çalışmada ise, 500-1250 gr arası preterm bebekler evre II-IV İVK risk faktörleri açısından değerlendirilmiş, preeklampsi kanama olmayan kontrol grubunda daha yüksek oranda saptanmıştır (161). Preeklampsi anne bebeklerinde

daha düşük, benzer veya daha yüksek oranda İVK ve serebral hasar riski olduğunu gösteren çalışmalar vardır. EPIPAGE çalışmasında preeklampitik anne bebeklerinde İVK daha düşük oranda görülmüştür (183). Yine 1337 prematüre bebek üzerinde yapılan bir çalışmada preeklampsili anne bebeklerinde İVK'nın daha düşük oranda görüldüğü bildirilmiştir. Bu durum preeklampsinin nöroprotektif-nöronal maturasyonu hızlandırıcı etkisiyle, anneye verilen medikal tedavilerle (magnezyum sülfat gibi) veya obstetrik müdahalelerle açıklanmaktadır (184). Ancak preeklampsi ile İVK arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (169,185). Bizim çalışmamızda preeklampsi oranı kontrol grubunda daha fazla olmakla birlikte, veriler preeklampsinin İVK'dan koruyucu olduğunu söylemek için yeterli değildi.

Maternal enfeksiyonlar spontan preterm eylemin ana nedenlerindedir ve İVK ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir. İntrauterin enfeksiyon ile prematürite ve neonatal morbiditelerin ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada maternal serumda enfeksiyon belirteci olan interlökin-6 (IL-6), C-reaktif protein (CRP) ve matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) seviyelerine bakılmış. Maternal serumda artan IL-6, CRP, MMP-9 seviyelerinin 32 hafta altı prematüre doğum için, IL-6 ve CRP seviyesinin ise İVK için risk faktörü olduğu saptanmıştır (186). Çalışmamızda kontrol grubunda maternal enfeksiyon olmadığı ve İVK grubunda çok az sayıda hastada maternal enfeksiyon olduğu için böyle bir fark saptanamamış olabilir.

Gebelik haftası 27 haftanın altında olan bebeklerde histolojik ve/veya klinik koriyoamniyonit varlığında neonatal ve nörogelişimsel prognozun incelendiği bir çalışmada, herhangi bir şekilde koriyoamniyonite maruz kalan bebeklerin daha düşük gebelik haftasında doğdukları, erken sepsis ve ciddi periventriküler-intraventriküler kanama oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir (187). Ayrıca koriyoamniyonit üzerine yapılan çalışmalarda, klinik koriyoamniyonitin prematüre bebeklerde serebral palsy ve kistik PVL ile ilişkili olduğu saptanmıştır (188). Maternal hipertansif bozuklukların (ödem ve proteinüri eşlik etsin veya etmesin) ve koriyoamniyonitin neonatal prognoza etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada gebelik haftası 23-30 hafta arasında olan preterm bebeklerde, koriyoamniyonitin hipertansif bozukluklara göre İVK riskini daha fazla artırdığı saptanmıştır. Ancak kontrol grubu olmadığından risk artışı normal bebeklerle kıyaslanamamıştır (189). Bizim çalışmamızda annede koriyoamniyonit kontrol grubunda 6 vakada çalışma grubunda ise 3 vakada vardı. Bu

nedenle çalışmamızdaki vaka sayısı koriyoamnionitin risk faktörü olup olmadığı konusunda değerlendirme yapılmasına olanak vermedi.

Antenatal kortikosteroid tedavisinin RDS insidansını azalttığı, preterm doğum riski olan kadınlarda fetal akciğer matürasyonunu hızlandırdığı bilinmektedir (190). Ayrıca pekçok çalışmada antenatal kortikosteroid tedavisinin yenidoğan ölümü, RDS, BPD, İVK, PVL ve NEK insidansını ve solunum desteği ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (190-194). Güncel bir çalışmada ise antenatal steroid tedavisinin mortalite, İVK ve ROP insidansını azalttığı gösterilmiş; ancak önceki çalışmalardan farklı olarak RDS, kronik akciğer hastalığı, NEK ve PVL oranlarında düşüş görülmemiştir. Bu durum çalışmada İUBG ve çoğul gebelik oranının fazla olması ile açıklanmıştır (181). Çünkü İUBG olan hastalarda ve çoğul gebeliklerde antenatal steroid tedavisinin morbidite ve mortalite üzerine etkisinin daha az olduğu gösterilmiştir. Ayrıca steroid tedavisinin zamanı ve dozu da önemlidir. Tekrarlayan steroid dozları yüksek riskli bebeklerde İVK'yı önleyebilir (195,196). Bizim çalışmamızda da steroid tedavisinin İVK üzerine etkinliği değerlendirilmiş, ancak hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bunun nedeni çoğul gebelik oranının fazla olması, toplam hasta sayısının az olması olabilir. Ayrıca steroid dozu ve zamanlaması da, retrospektif olarak bu bilgilere ulaşamadığından değerlendirmeye alınamamıştır.

İVK için predispozan maternal faktörler arasında amniyosentez de sayılabilir, amniyosentezin fetal İVK'ya neden olabildiği bildirilmiştir (104). Bizim çalışmamızda amniyosentez yapılan hastalarda fetal İVK gelişen yoktu. Ayrıca amniyosentez oranı İVK ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak farklı değildi.

Son yıllarda sağ kalımı artan prematüre bebeklerin izleminde, ilk 24 saatteki müdahaleler oldukça önemlidir. Özellikle postnatal ilk saat "altın saat" olarak görülmektedir ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçlar açısından kritiktir. Çok sayıda çalışmada doğum salonunda uygulanan resüsitasyon, yüksek İVK insidansı ile ilişkili bulunmuştur (197). Ancak son yıllarda doğum salonunda yapılan müdahalelerin derecelendirildiği (sadece oksijen verilmesi, CPAP, entübasyon, kardiyopulmoner resüsitasyon) bir çalışmada, yapılan müdahalenin ağırlığı ile santral sinir sistemi hasarı arasında ilişki saptanamamıştır (198). Linder ve ark. yaptığı çalışmada da doğum

salonunda resüsitasyon ile İVK arasında ilişki saptanmamıştır (169). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde İVK ile doğum salonunda resüsitasyon arasında fark saptanmadı.

Daha önceki çalışmalarda da gösterildiği gibi mekanik ventilasyon İVK için bağımsız risk faktörüdür (199-201). Uygun sedasyon yapılmadan, özellikle doğumdan hemen sonra uygulandığında, trakeal entübasyon prematüre için oldukça stres yaratan bir durumdur. Bu durum ani hemodinamik değişikliklere, hipoksi, bradikardi, sistemik ve intrakranial basınç artışına neden olur. Mekanik ventilasyon sırasında intratorasik basıncın sürekli pozitif olmasıyla venöz dönüş bozulur, kardiyak “output” azalır, bu da İVK oluşumuna katkıda bulunur. Ayrıca trakeada tüp varlığında sekresyonların sık sık aspire edilmesi gerekmekte, bu da ciddi hemodinamik değişikliklere neden olmaktadır. Başka bir açıklama da, erken mekanik ventilatör ihtiyacı belirgin immatürite belirtisidir ve bu immatür bebekler İVK gelişimi için risk altındadır. Aly ve ark. (200) 340 bebek üzerinde yaptıkları çalışmada, ÇDDA bebeklerde doğum salonunda mekanik ventilasyon uygulamasının ağır İVK riskini 3 kat artırdığını göstermişlerdir. Mekanik ventilasyon süresinin uzaması da ağır İVK insidansında artışa neden olmaktadır. Günümüzde prematüre bebeklere doğum salonundaki yaklaşımlar değişmiş, erken nazal CPAP uygulaması ön plana çıkmıştır. Spontan solunumu olan bebekler entübe edilmeyip erken nazal CPAP uygulandığında İVK insidansında düşüş gözlenmiştir. Erken nazal CPAP kullanımı %14’ten %70’e çıktığında, ağır İVK insidansının %12’den %4’e düştüğü saptanmıştır (202). Başka bir merkez erken mekanik ventilasyon uygulaması %84’ten %40’a düştüğünde, ağır İVK insidansında %38’den %16’ya düşüş olduğunu bildirmiştir (203). Bizim çalışmamız son 10 yılı kapsamaktadır. Bu süre doğum odası yaklaşımlarında daha az agresif davranılan bir döneme denk düşmektedir. Çalışma grubunda 20, kontrol grubunda 19 vaka doğum odasında ventile edilmesine karşın doğum salonunda mekanik ventilasyon yapılmasının İVK riskinde artışa neden olmadığı görülmektedir. Bu durum bize doğum odasında ventile edilmek zorunda kalınan çok küçük bebeklerde ventilasyonun başarılı bir şekilde yapıldığını düşündürdü. Ayrıca son yıllarda kliniğimizde de erken CPAP uygulaması yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır ve risk daha da azaltılmaya çalışılmaktadır.

HFO ventilasyonun ilk kullanıldığı yıllarda genellikle konvansiyonel ventilasyonla gaz değişiminin başarılı olmadığı, genel durumu kötü hastalarda HFO kurtarma tedavisi olarak denenmiş ve bu hastalarda kranial kanama insidansı yüksek olduğu için HFO ventilasyonun İVK nedeni olduğu düşünülmüşse de sonradan yapılan çalışmalarda böyle bir ilişki gözlenmemiştir. HFO kullanımı ile İVK arasındaki ilişkinin değerlendirildiği 16 farklı çalışmanın meta-analizinde, genel olarak bakıldığında HFO ile konvansiyonel ventilatör kullanımı arasında İVK riski açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Çalışmaların 11 tanesinde tüm evrelerdeki İVK sıklığı değerlendirilmiş ve HFO ile konvansiyonel ventilasyon arasında fark olmadığı bulunmuştur. Çalışmaların tamamında ağır İVK (evre III-IV) ile ventilasyon yöntemi arasındaki ilişki karşılaştırılmış, sadece 2 tanesinde HFO kullanıldığında evre III-IV İVK riskinin arttığı saptanmıştır. Bu da yine intratorasik basıncın sürekli yüksek oluşu, buna bağlı olarak venöz dönüşün bozulması, intrakranial venöz basınç artışı ve serebral kan akımının azalması ile açıklanmıştır. Ancak bu düşünce hayvan ve insan çalışmalarında doğrulanamamıştır. Meta-analize alınan tüm çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde ventilasyon yöntemi ile ağır İVK riski arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Çalışmaların 15 tanesinde ventilasyon yöntemi ile PVL arasındaki ilişki değerlendirilmiş, genel olarak PVL gelişiminde aralarında fark olmadığı, ancak 2 çalışmada HFO kullanımı ile PVL riskinde anlamlı artış olduğu saptanmıştır (204). Bu durum HFO grubunda konvansiyonel ventilasyon grubuna göre PaCO₂'nin anlamlı ölçüde düşük olması ve hipokarbinin serebral kan akımı üzerine etkileri ile açıklanabilir. Bu sonuçlar HFO ile ventilasyonda kan gazı değerlerinin daha dar sınırlarda tutulması gerektiğini göstermektedir (205). Bizim çalışmamızda da HFO kullanımı ile İVK riskinde artış görülmemiştir.

Serebral kan akımındaki anormallikler İVK riskini artırmaktadır. Serebral kan akımının ana düzenleyicisi PaCO₂'dir. Çok düşük veya çok yüksek değerleri nörolojik morbidite oranında artış ile ilişkilidir. Yüksek PaCO₂ değerleri, hiperkarbiye sekonder arteriyollerde genişleme, serebral kan akımında artış ve serebral otoresülasyonda bozulma nedeniyle İVK'ya neden olabilir. Düşük PaCO₂ değerleri ise serebral kan akımında azalma ve buna bağlı iskemi nedeniyle PVL'ye neden olabilir. Mekanik ventilasyon tedavisi verilen hastalar hipoksi ve hipo-hiperkarbi açısından yakın takip edilmelidir. Fabres ve ark. (206) PaCO₂'deki uç değerlerin (yüksek veya düşük) ve

dalgalanmaların ÇDDA bebeklerde ağır İVK ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da hem hiperkarbinin hem de sık hiperkarbi atağının İVK ve ağır İVK için risk faktörü olduğu saptanmıştır. Hipoksi varlığı da İVK için risk faktörleri arasındadır (155). İVK gelişen bebeklerin ilk 24 saatte aynı oksijenizasyon seviyesini sağlamak için kontrol grubuna göre daha yüksek FiO₂'ye ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir (169). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hipoksi varlığında hem evre I-II hem de evre III-IV kanama riskinin arttığı görülmüştür.

Çin'de 2025 preterm bebeğin dahil edildiği bir çalışmada, İVK gelişiminde hipotansiyonun risk faktörü olduğu saptanmıştır (201). Bu durum İVK'nın hemodinamik instabilite ile ilişkisiyle açıklanabilir (207). Preterm bebeklerde hipotansiyon; sıvı kısıtlaması, miyokard disfonksiyonu, adrenokortikal yanıtların zayıf olması sonucu gelişmektedir (208,209). Doğum ağırlığı 1500 gr altında olan 1288 preterm bebek ile yapılan çalışmada hipotansiyonun ağır İVK için risk faktörü olduğu, hipertansiyonun ise ağır İVK risk faktörleri arasında yer almadığı gösterilmiştir (210). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde hipotansiyonun İVK riskini artırdığı görülmüştür. Tedavide kullanılan hacim genişletici (serum fizyolojik, TDP) ve inotrop desteği de İVK riskinde artışa neden olmuştur. Literatürde de dopamin tedavisi verilen hipotansif prematüre bebeklerde İVK insidansının yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu durum hipotansiyon tedavisi ile optimal arteriyel kan basıncı sınırlarını aşan değerlere ulaşılması ile açıklanmıştır (211). Ayrıca hipotansiyon gelişen bebekler sepsis, DİK gibi eşlik eden hastalıklar nedeniyle genel durumu daha kötü bebekler olduğundan, İVK insidansı daha yüksek saptanmış olabilir. Hipotansiyon tedavisinde hacim genişletici olarak serum fizyolojik, TDP, albumin, plazma ürünleri ve kan ürünleri verilen veya tedavi verilmeyen hastaların değerlendirildiği 8 çalışmanın meta-analizinde erken tedavinin İVK'yı önlediğine yönelik bir kanıt saptanmamıştır. Ayrıca bu meta-analiz tedavide tercih edilecek doğru hacim genişletici konusunda da yol gösterici olamamıştır (212).

Literatürde olduğu gibi çalışmamızda da NEK, İVK risk faktörlerinden biri olmamakla birlikte; benzer etiyolojik faktörleri olduğundan 2 hastalık birlikte görülebilmektedir.

ÇDDA bebeklerde pek çok koagülasyon faktörü en düşük seviyelerdedir. ÇDDA bebeklerde yapılan bir çalışmada yaşamın ilk gününde ağır İVK'lı bebeklerde,

anlamli ölçüde düşük faktör VII seviyeleri; yaşamın 2. gününde ise uzamış protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve düşük hematokrit ve trombosit sayısı saptanmıştır (213). Yaptığımız çalışmada DİK ve koagülopati oranları İVK grubunda daha fazla olmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak İVK grubunda koagülopati veya DİK tablosunda olup tanı almamış hastalar olabilir. Çünkü özellikle sepsise eşlik eden DİK tablosundan şüphelenilen veya kliniği DİK ile uyumlu olan pek çok hastaya kan değerlerine bakılmaksızın TDP ve/veya TS desteği verilmiştir. Riskli gruplarda erken dönemde koagülopati taraması yapılarak TDP tedavisi verilen bir çalışmada, erken tedavi ile İVK riskinde azalma saptanamamıştır (214). TDP tedavisinin daha çok İVK'dan korunmada etkinliği araştırılmış, ancak İVK insidansında istatistiksel olarak anlamlı düşmeye neden olmamıştır. Bizim çalışmamızda ise TDP verilme oranı İVK grubunda daha fazlaydı. TDP hacim genişletici olarak, laboratuvar ile doğrulanmış koagülopatiyi düzeltme amacıyla ve sepsise eşlik ettiği düşünülen DİK tedavisinde uygulanmıştır. Bu nedenle TDP verilen grup yüksek riskli hastalardan oluşmaktaydı. Bu da TDP'nin bizim çalışmamızda koruyucu değil risk faktörü olarak görünmesini açıklayabilir.

Pek çok çalışmada pnömotoraksın İVK gelişimi ve yayılması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak pnömotoraks ile İVK arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Çalışmaların sonuçlarındaki bu farklılık pnömotoraks nedenleri ve klinik bulgularındaki fark ile açıklanabilir (169,215). Pnömotoraks tamamen asemptomatik olabilir veya hipotansiyon ve hipoperfüzyon ile ciddi dolaşım bozukluğu bulguları gösterebilir. Dolaşım bozukluğu olan grupta hipoperfüzyon ve iskemi, sonrasında gelişen re-perfüzyon hasarı ile İVK'ya neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda da pnömotoraks İVK grubunda daha sık olmakla birlikte, aradaki fark anlamlı değildi.

PDA'ya bağlı pulmoner konjesyon, pulmoner ödem ve pulmoner hemorajiye; hipoperfüzyon sonrası reperfüzyon ise İVK'ya neden olabilmektedir. PDA'nın erken tedavisi ile bu komplikasyonların önlenileceği gösterilmiştir (216). Çalışmamızda İVK grubunda PDA oranı daha yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Aynı zamanda koagülopati ve DİK tablosunda da pulmoner hemoraji ve İVK gelişebilmektedir. Benzer etiyolojilerle ortaya çıkan bu iki durum, bizim çalışmamızda

İVK ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir.

İVK riskini artırdığı bilinen bir başka faktör de RDS'dir. RDS hem tedavide uygulanan mekanik ventilasyonun hemodinamik etkileri, hem neden olduğu hipotansiyon, hipoksemi ve hiperkarbi nedeniyle İVK'ya neden olmaktadır (143,169,201). Yaptığımız çalışmada RDS, İVK grubunda daha fazla olmakla birlikte iki grup arasında anlamlı bir farklılık gösteremedik. Ancak verilen sürfaktan tedavisinin ortalama dozlarına bakıldığında İVK grubunda ve özellikle evre III-IV kanaması olan grupta, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. İVK grubundaki hastaların daha fazla sayıda sürfaktan ihtiyacı olması, bu hastaların muhtemel eşlik eden diğer hastalıklar nedeniyle daha komplike ve İVK açısından daha riskli hastalar olduğunu gösterebilir.

Linder ve ark. (169) yaptığı çalışmada erken sepsis İVK insidansında 8 kat artışa neden olmuştur. Pek çok çalışmada erken sepsisin İVK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (143,217). Ancak bizim çalışmamızda klinik ve kanıtlanmış sepsis ile İVK arasında ilişki gösterilememiştir. Yine hastaların antibiyotik kullanım süreleri arasında anlamlı fark görülmemiştir. ÇDDA bebeklerde erken dönemde klinik bozulma olduğunda sepsis sıklıkla düşünülmekte ve antibiyotik tedavisi başlanmaktadır. Kan kültüründe tek örnekte patojen üremesi zor olduğundan sıklıkla üreme olmamakta, antibiyotik tedavisinin devamına yine klinik bulgularla karar verilmektedir. Bu nedenlerle sepsis ve antibiyotik kullanım süresi arasında farklılık saptanmamış olabilir.

Çalışmamızda konvülsiyon geçirme ve antiepileptik tedavi verilme oranı İVK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti. Bu yükseklik evre III-IV kanaması olan grupta daha belirgindi. Konvülsiyon geçirme ve yüksek oranda antiepileptik ihtiyacı İVK'nın klinik sonucu olarak değerlendirildi.

Erken dönemde ES transfüzyonu yapılması ağır İVK ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle umbilikal kordun geç klemplenmesi, kordun sağılması ve alınacak ilk kanların plasentadan alınması, böylece aneminin önlenmesi önerilmektedir (218). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ES transfüzyonu oranı ve verilen ortalama ES sayısı İVK ve ağır İVK için risk faktörü olarak belirlendi.

Çalışmamızda TS transfüzyonu da İVK ve ağır İVK ile ilişkili bulundu. Ancak literatürde trombositopeninin İVK ile ilişkisi kesin olarak gösterilememiştir.

Prematüre bebeklere profilaktik veya çok düşük olmayan trombosit düzeylerinde bile kanama olasılığı nedeniyle TS verilebildiği için bu konuda güvenilir bir çalışma olmadığı belirtilmiştir (219).

Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak asidoz tedavisi (bikarbonat infüzyonu) de İVK risk faktörü olarak saptanmıştır (143,169,220). Sodyum bikarbonatın İVK patogenezindeki yeri tam anlayamamış olsa da, hiperozmolarite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Daha önceki çalışmalarda ciddi İVK insidansı ve ÇDDA bebeklerin hastaneler arası transportu arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (221). Bunun nedeni vücut ısısının instabilitesi, fazla manipülasyon, transport sırasında spontan ekstübasyon olabilir (222). Bu riskten korunmak için bebeğin in-utero transferi önerilmektedir. Bizim çalışmamıza alınan hastaların tümü hastanemizde doğan bebekler olduğundan, başka hastaneden transfer edilen bebek yoktu, riskli gebelik düşünülenler in-utero transfer edilmişlerdi.

Sonuç olarak bu çalışmada İVK risk faktörü olarak tanımlanan kan transfüzyonu, hacim genişletici ve bikarbonat gibi tedavilerin YDYBÜ’de en aza indirilmesi İVK gelişiminin önlenmesinde faydalı olabilir. En önemli risk faktörü prematürite olduğundan preterm doğumun önlenmesi, eğer önlenemiyorsa gebenin 3. basamak sağlık kuruluşunda doğum yapması sağlanmalıdır.

6. SONUÇLAR

1. İVK grubunda ve ağır İVK grubunda yardımcı üreme teknikleriyle gebelik oranı kontrol grubuna göre daha fazlaydı.
2. İVK grubu ve kontrol grubu arasında doğum kiloları ve gebelik haftaları açısından anlamlı fark yoktu.
3. İVK grubu ve kontrol grubu arasında doğum salonunda kardiyopulmoner resüsitasyon ve mekanik ventilatör ihtiyacı açısından fark yoktu. Ancak mekanik ventilatörde kalış süresi İVK grubunda kontrol grubuna göre daha fazlaydı.
4. Hipoksi oranı, hiperkarbi oranı ve hiperkarbi atak sayısı İVK ve ağır İVK olan grupta kontrol grubuna göre daha fazlaydı.
5. İVK grubunda hipotansiyon kontrol grubuna göre daha fazlaydı.
6. İVK grubu ile kontrol grubu arasında neonatal dönemde NEK, DİK, koagülopati, pnömotoraks, pulmoner hemoraji, PDA ve sepsis gelişimi açısından fark yoktu.
7. İVK grubu ile kontrol grubu arasında RDS ve sürfaktan tedavisi açısından fark yoktu, ancak verilen ortalama sürfaktan sayısı İVK grubunda fazlaydı.
8. Konvülziyon geçirme ve antiepileptik tedavi verilme oranı İVK grubunda ve ağır İVK olanlarda kontrol grubuna göre daha fazlaydı.
9. ES verilen hasta sayısı ve verilen ES sayısı İVK grubunda ve ağır İVK grubunda kontrol grubuna göre daha fazlaydı.
10. TS verilen hasta sayısı ve verilen TS sayısı İVK grubunda ve ağır İVK grubunda kontrol grubuna göre daha fazlaydı.
11. Dopamin infüzyonu verilme oranı ağır İVK olan hastalarda kontrol grubuna göre daha fazlaydı.
12. Bikarbonat tedavisi verilme oranı İVK ve ağır İVK olan hastalarda kontrol grubuna göre daha fazlaydı.
13. Hacim genişletici verilme oranı İVK grubunda ve ağır İVK olanlarda kontrol grubuna göre daha fazlaydı. Hacim genişletici olarak kullanılan serum fizyolojik sadece ağır İVK grubunda daha sık verilmişken, taze donmuş plazma hem İVK hem de ağır İVK grubu hastalara daha sık verilmişti.
14. İVK grubunda 4 hastada PVL, 10 hastada hidrosefali gelişti.
15. Mortalite oranı İVK ve ağır İVK grubunda kontrol grubuna göre yüksekti.

7. KAYNAKLAR

1. Fanaroff AA. Pregnancy Disorders and Their Impact on the Fetus. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine (9th ed) Vol. 1. Philadelphia: Saunders; 2011: 243-430.
2. Volpe JJ. Intracranial Hemorrhage: Germinal Matrix–Intraventricular Hemorrhage of the Premature Infant. In: Volpe JJ (ed). Neurology of the Newborn (5th ed). Philadelphia: Saunders; 2008: 517-588.
3. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 g. *J Pediatr* 1978; 92: 529-534.
4. Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010; 88: 31-38.
5. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002; 360: 1489-1497.
6. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2005. *Natl Vital Stat Rep* 2006; 55: 1-18.
7. Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. *N Engl J Med* 1998; 339: 313-320.
8. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2012. *Natl Vital Stat Rep* 2013; 62: 1-20.
9. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379: 2162-2172.
10. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. *Semin Neonatol* 2000; 5: 89-106.
11. Türkiye'deki Yenidoğan Merkezlerinde Mortalite. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2014; 26: 36-55
12. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012; 379: 2151-2161.
13. Menon R. Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 590-600.

14. Vogel JP, Lee AC, Souza JP. Maternal morbidity and preterm birth in 22 low- and middle-income countries: a secondary analysis of the WHO Global Survey dataset. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 56.
15. Plunkett J, Muglia LJ. Genetic contributions to preterm birth: implications from epidemiological and genetic association studies. *Ann Med* 2008; 40: 167-195.
16. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med* 2010; 362: 529-535.
17. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9: 429-435.
18. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75-84.
19. Dammann O, Leviton A, Gappa M, Dammann CE. Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/inflammation and long term outcome. *Bjog* 2005; 112: 4-9.
20. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010; 126: 443-456.
21. Copper RL, Goldenberg RL, Creasy RK, et al. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age-specific neonatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 78-84.
22. Simchen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviathan N, et al. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinatol* 2000; 17: 187-192.
23. Wigton TR, Tamura RK, Wickstrom E, Atkins V, Deddish R, Socol ML. Neonatal morbidity after preterm delivery in the presence of documented lung maturity. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 951-955.
24. Rettwitz-Volk W, Tran TM, Veldman A. Cerebral morbidity in preterm twins. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13: 218-223.
25. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 80-83.
26. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1-22.

27. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 66-71.
28. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 164-175.
29. Ngoc NT, Merialdi M, Abdel-Aleem H, et al. Causes of stillbirths and early neonatal deaths: data from 7993 pregnancies in six developing countries. *Bull World Health Organ* 2006; 84: 699-705.
30. Collins M, Paneth N. Preeclampsia and cerebral palsy: are they related? *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 207-211.
31. Polzin WJ, Brady K. Mechanical factors in the etiology of premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34: 702-714.
32. Polzin WJ, Brady K. The etiology of premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41: 810-816.
33. Practice bulletins No. 139: premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 918-930.
34. Manuck TA, Varner MW. Neonatal and early childhood outcomes following early vs later preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 27.05. Available at: URL: [http://www.ajog.org/article/S0002-9378\(14\)00498-0/abstract](http://www.ajog.org/article/S0002-9378(14)00498-0/abstract).
35. Furman B, Shoham-Vardi I, Bashiri A, Erez O, Mazor M. Preterm premature rupture of membranes is not an independent risk factor for neonatal morbidity. *J Matern Fetal Med* 2001; 10: 107-111.
36. Kurkinen-Raty M, Koivisto M, Jouppila P. Perinatal and neonatal outcome and late pulmonary sequelae in infants born after preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 408-415.
37. da Fonseca EB, Bittar RE, Damiao R, Zugaib M. Prematurity prevention: the role of progesterone. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21: 142-147.
38. Amon E, Midkiff C, Winn H, Holcomb W, Shumway J, Artal R. Tocolysis with advanced cervical dilatation. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 358-362.
39. Elder HA, Santamarina BA, Smith S, Kass EH. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 111: 441-462.

40. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, DuBard MB, Copper RL. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1732-1736.
41. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 2000; 342: 534-540.
42. King J, Flenady V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD000246.
43. Ramsey PS, Rouse DJ. Therapies administered to mothers at risk for preterm birth and neurodevelopmental outcome in their infants. *Clin Perinatol* 2002; 29: 725-743.
44. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 2001;357: 989-994.
45. Moore LE, Martin JN, Jr. When betamethasone and dexamethasone are unavailable: hydrocortisone. *J Perinatol* 2001; 21: 456-458.
46. Pole JD, Mustard CA, To T, Beyene J, Allen AC. Antenatal steroid therapy for fetal lung maturation: is there an association with childhood asthma? *J Asthma* 2009; 46: 47-52.
47. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update. *Neonatology* 2013; 103: 353-368.
48. Duman N. Respiratuvar Distres Sendromu. In: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (eds). *Temel Pediatri* (1st ed). Ankara: Güneş Kitabevi; 2010: 471-473.
49. de Vries LS. Intracranial Hemorrhage and Vascular Lesions. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine* (9th ed) Vol. 2. Philadelphia: Saunders; 2011: 936-952.
50. Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev* 1998; 53: 81-94.
51. Soll R, Ozek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD001079.
52. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* 2008; 358: 1700-1711.
53. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005; 116: 1353-1360.

54. Northway WH, Jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276: 357-368.
55. Jobe AH. The New BPD. *NeoReviews* 2006; 531-545.
56. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23: 167-172.
57. Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006; 30: 179-184.
58. Pfister RH, Goldsmith JP. Quality improvement in respiratory care: decreasing bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 2010; 37: 273-293.
59. Kobaly K, Schluchter M, Minich N, et al. Outcomes of extremely low birth weight (<1 kg) and extremely low gestational age (<28 weeks) infants with bronchopulmonary dysplasia: effects of practice changes in 2000 to 2003. *Pediatrics* 2008; 121: 73-81.
60. Madan JC, Kendrick D, Hagadorn JI, Frantz ID, 3rd. Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-month outcome. *Pediatrics* 2009; 123: 674-681.
61. Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. *J Pediatr* 2007; 150: 216-219.
62. Wechsler SB, Wernovsky G. Cardiac Disorders. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (eds). *Manual of Neonatal Care* (6th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 388-435.
63. Eichenwald EC. Necrotizing Enterocolitis. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (eds). *Manual of Neonatal Care* (6th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 608-615.
64. Can G, İnce Z. Preterm Doğanlar, İntrauterin Büyüme Geriliği, Makrozomi, Çoğul Gebelikler. In: Neyzi O, Ertuğrul T (eds). *Pediyatri* (4th ed) Vol.1. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010: 367-385.
65. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 179-201.
66. Sola JE, Tepas JJ, Koniaris LG. Peritoneal drainage versus laparotomy for necrotizing enterocolitis and intestinal perforation: a meta-analysis. *J Surg Res* 2010; 161: 95-100.
67. Puopolo KM. Bacterial and Fungal Infections. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (eds). *Manual of Neonatal Care* (6th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 274-300.

68. Çoban A. Yenidoğan Enfeksiyonları. In: Neyzi O, Ertuğrul T (eds). *Pediyatri* (4th ed) Vol.1. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010: 505-521.
69. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009; 123: 58-66.
70. Stoll BJ. Infections of The Neonatal Infant. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (19th ed). Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011: 629-648.
71. Shah DK, Doyle LW, Anderson PJ, et al. Adverse neurodevelopment in preterm infants with postnatal sepsis or necrotizing enterocolitis is mediated by white matter abnormalities on magnetic resonance imaging at term. *J Pediatr* 2008; 153: 170-175.
72. Glass HC, Bonifacio SL, Chau V, et al. Recurrent postnatal infections are associated with progressive white matter injury in premature infants. *Pediatrics* 2008; 122: 299-305.
73. Carey AJ, Saiman L, Polin RA. Hospital-acquired infections in the NICU: epidemiology for the new millennium. *Clin Perinatol* 2008; 35: 223-249.
74. Türkyılmaz C. Yenidoğanda Apne. In: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (eds). *Temel Pediatri* (1st ed). Ankara: Güneş Kitabevi, 2010: 477-478.
75. Dudell GG, Stoll BJ. Respiratory Tract Disorders. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (18th ed). Philadelphia: Saunders; 2007: 728-752.
76. Janvier A, Khairy M, Kokkotis A, Cormier C, Messmer D, Barrington KJ. Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2004; 24: 763-768.
77. VanderVeen DK, Zupancic JAF. Retinopathy of Prematurity. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (eds). *Manual of Neonatal Care* (6th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 640-643.
78. İnce Z. Prematüre Sorunları, Bakım-İzlem İlkeleri. In: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (eds). *Temel Pediatri* (1st ed). Ankara: Güneş Kitabevi; 2010: 505-508.
79. Olitsky SE, Hug D, Smith LP. Disorders of the Retina and Vitreous. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (18th ed). Philadelphia: Saunders; 2007: 2598-2605
80. VanderVeen DK, Martin CR, Mehendale R, Allred EN, Dammann O, Leviton A. Early nutrition and weight gain in preterm newborns and the risk of retinopathy of prematurity. *PLoS One*. 2013; 8: e64325.

81. Hellstrom A, Hard AL, Engstrom E, et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics* 2009; 123: e638-645.
82. Mintz-Hittner HA, Best LM. Antivascular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 182-187.
83. Dorta P, Kychenthal A. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab (Avastin). *Retina* 2010; 30: 24-31.
84. Volpe JJ. Intracranial Hemorrhage: Subdural, Primary Subarachnoid, Cerebellar, Intraventricular (Term Infant), and Miscellaneous. In: Volpe JJ, (ed). *Neurology of the Newborn* (5th ed). Philadelphia: Saunders; 2008: 483-516.
85. Hanigan WC, Powell FC, Miller TC, Wright RM. Symptomatic intracranial hemorrhage in full-term infants. *Childs Nerv Syst* 1995; 11: 698-707.
86. Perrin RG, Rutka JT, Drake JM, et al. Management and outcomes of posterior fossa subdural hematomas in neonates. *Neurosurgery* 1997; 40: 1190-1199.
87. Renzulli P, Tuchschnid P, Eich G, Fanconi S, Schwobel MG. Early vitamin K deficiency bleeding after maternal phenobarbital intake: management of massive intracranial haemorrhage by minimal surgical intervention. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 663-665.
88. Akman CI, Cracco J. Intrauterine subdural hemorrhage. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 843-846.
89. Whitby EH, Griffiths PD, Rutter S, et al. Frequency and natural history of subdural haemorrhages in babies and relation to obstetric factors. *Lancet* 2004; 363: 846-851.
90. Chamnanvanakij S, Rollins N, Perlman JM. Subdural hematoma in term infants. *Pediatr Neurol* 2002; 26: 301-304.
91. Martin R, Roessmann U, Fanaroff A. Massive intracerebellar hemorrhage in low-birth-weight infants. *J Pediatr* 1976; 89: 290-293.
92. Limperopoulos C, Benson CB, Bassan H, et al. Cerebellar hemorrhage in the preterm infant: ultrasonographic findings and risk factors. *Pediatrics* 2005; 116: 717-724.
93. Hardart GE, Hardart MK, Arnold JH. Intracranial hemorrhage in premature neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation correlates with conceptional age. *J Pediatr* 2004; 145: 184-189.
94. Wu YW, Hamrick SE, Miller SP, et al. Intraventricular hemorrhage in term neonates caused by sinovenous thrombosis. *Ann Neurol* 2003; 54: 123-126.

95. Taylor GA, Short BL, Fitz CR. Imaging of cerebrovascular injury in infants treated with extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1989; 114: 635-639.
96. Wu YW, Miller SP, Chin K, et al. Multiple risk factors in neonatal sinovenous thrombosis. *Neurology* 2002; 59: 438-440.
97. Taylor GA, Walker LK. Intracranial venous system in newborns treated with extracorporeal membrane oxygenation: Doppler US evaluation after ligation of the right jugular vein. *Radiology* 1992; 183: 453-456.
98. Bondurant S, Boehm FH, Fleischer AC, Machin JE. Antepartum diagnosis of fetal intracranial hemorrhage by ultrasound. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 25-27.
99. Kim MS, Elyaderani MK. Sonographic diagnosis of cerebroventricular hemorrhage in utero. *Radiology* 1982; 142: 479-480.
100. Kutuk MS, Yikilmaz A, Ozgun MT, et al. Prenatal diagnosis and postnatal outcome of fetal intracranial hemorrhage. *Childs Nerv Syst* 2014; 30: 411-418.
101. de Laveaucoupet J, Audibert F, Guis F, et al. Fetal magnetic resonance imaging (MRI) of ischemic brain injury. *Prenat Diagn* 2001; 21: 729-736.
102. Strigini FA, Cioni G, Canapicchi R, Nardini V, Capriello P, Carmignani A. Fetal intracranial hemorrhage: is minor maternal trauma a possible pathogenetic factor? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 335-342.
103. Maturri L, Mecchia D, Lavezzi AM. Severe intra- and periventricular hemorrhage: role of arteriolosclerosis related to maternal smoke. *Childs Nerv Syst* 2011; 27: 1979-1983.
104. Sherer DM, Anyaegbunam A, Onyeije C. Antepartum fetal intracranial hemorrhage, predisposing factors and prenatal sonography: a review. *Am J Perinatol* 1998; 15: 431-441.
105. Elchalal U, Yagel S, Gomori JM, et al. Fetal intracranial hemorrhage (fetal stroke): does grade matter? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 233-243.
106. Ghi T, Simonazzi G, Perolo A, et al. Outcome of antenatally diagnosed intracranial hemorrhage: case series and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 121-130.
107. Vergani P, Strobelt N, Locatelli A, Paterlini G, Tagliabue P, Parravicini E, et al. Clinical significance of fetal intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 536-543.
108. Mancini MC, Barbosa NE, Banwart D, Silveira S, Guerpelli JL, Leone CR. Intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants: associated risk factors and outcome in the neonatal period. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1999; 54: 151-154.

109. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res* 2010; 67: 1-8.
110. Back SA, Riddle A, McClure MM. Maturation-dependent vulnerability of perinatal white matter in premature birth. *Stroke* 2007; 38: 724-730.
111. Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: 153-161.
112. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009; 8: 110-124.
113. Chapman IA, Stoll BJ. Nervous System Disorders. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (18th ed). Philadelphia: Saunders; 2007: 713-722.
114. Soul JS. Intracranial Hemorrhage. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (eds). *Manual of Neonatal Care* (6th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 499-517.
115. Gressens P, Hüppi PS. Normal and Abnormal Brain Development. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine* (9th ed) Vol. 2. Philadelphia: Saunders; 2011: 887-917.
116. Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. *Clin Perinatol* 2009; 36: 737-762.
117. Perlman JM, McMennamin JB, Volpe JJ. Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory-distress syndrome. Relation to the development of intraventricular hemorrhage. *N Engl J Med* 1983; 309: 204-209.
118. Van Bel F, Van de Bor M, Stijnen T, Baan J, Ruys JH. Aetiological role of cerebral blood-flow alterations in development and extension of peri-intraventricular haemorrhage. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 601-614.
119. Coughtrey H, Rennie JM, Evans DH. Variability in cerebral blood flow velocity: observations over one minute in preterm babies. *Early Hum Dev* 1997; 47: 63-70.
120. Mullaart RA, Hopman JC, Rotteveel JJ, Daniels O, Stoelinga GB, De Haan AF. Cerebral blood flow fluctuation in neonatal respiratory distress and periventricular haemorrhage. *Early Hum Dev* 1994; 37: 179-185.
121. Gronlund JU, Kero P, Korvenranta H, et al. Cerebral circulation assessed by transcephalic electrical impedance during the first day of life-a potential predictor of outcome? *Early Hum Dev* 1995; 41: 129-145.
122. Soul JS, Hammer PE, Tsuji M, et al. Fluctuating pressure-passivity is common in the cerebral circulation of sick premature infants. *Pediatr Res* 2007; 61: 467-473.

123. Pryds O. Control of cerebral circulation in the high-risk neonate. *Ann of Neurol* 1991; 30: 321-329.
124. Pryds O, Greisen G, Lou H, Friis-Hansen B. Heterogeneity of cerebral vasoreactivity in preterm infants supported by mechanical ventilation. *J Pediatr* 1989; 115: 638-645.
125. Bednarek FJ, Weisberger S, Richardson DK, Frantz ID, 3rd, Shah B, Rubin LP. Variations in blood transfusions among newborn intensive care units. SNAP II Study Group. *J Pediatr* 1998; 133: 601-607.
126. Christensen RD. Associations between "early" red blood cell transfusion and severe intraventricular hemorrhage, and between "late" red blood cell transfusion and necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2012; 36: 283-289.
127. Baer VL, Henry E, Lambert DK, et al. Implementing a program to improve compliance with neonatal intensive care unit transfusion guidelines was accompanied by a reduction in transfusion rate: a pre-post analysis within a multihospital health care system. *Transfusion* 2011; 51: 264-269.
128. Christensen RD, Henry E, Ilstrup S, Baer VL. A high rate of compliance with neonatal intensive care unit transfusion guidelines persists even after a program to improve transfusion guideline compliance ended. *Transfusion* 2011; 51: 2519-2520.
129. Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. *Pediatrics* 1999; 104: 1082-1088.
130. Alkalay AL, Galvis S, Ferry DA, Simmons CF, Krueger RC, Jr. Hemodynamic changes in anemic premature infants: are we allowing the hematocrits to fall too low? *Pediatrics* 2003; 112: 838-845.
131. Pryds O, Christensen NJ, Friis-Hansen B. Increased cerebral blood flow and plasma epinephrine in hypoglycemic, preterm neonates. *Pediatrics* 1990; 85: 172-176.
132. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Bader D, et al. Delivery mode and severe intraventricular hemorrhage in single, very low birth weight, vertex infants. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 21-28.
133. Shankaran S, Bauer CR, Bain R, Wright LL, Zachary J. Prenatal and perinatal risk and protective factors for neonatal intracranial hemorrhage. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 491-497.
134. Leviton A, Fenton T, Kuban KC, Pagano M. Labor and delivery characteristics and the risk of germinal matrix hemorrhage in low birth weight infants. *J Child Neurol* 1991; 6: 35-40.

135. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics* 2003; 112: 33-39.
136. Bassan H, Feldman HA, Limperopoulos C, et al. Periventricular hemorrhagic infarction: risk factors and neonatal outcome. *Pediatr Neurol* 2006; 35: 85-92.
137. Skinner JR, Milligan DW, Hunter S, Hey EN. Central venous pressure in the ventilated neonate. *Arch Dis Child* 1992; 67: 374-377.
138. Bucher HU, von Siebenthal K, Duc G. Increased cerebral blood volume associated with pneumothorax in preterm infant. *Lancet* 1993; 341: 1599-1600.
139. Finer NN, Horbar JD, Carpenter JH. Cardiopulmonary resuscitation in the very low birth weight infant: the Vermont Oxford Network experience. *Pediatrics* 1999; 104: 428-434.
140. Moscuza F, Belcari F, Nardini V, et al. Correlation between placental histopathology and fetal/neonatal outcome: chorioamnionitis and funisitis are associated to intraventricular haemorrhage and retinopathy of prematurity in preterm newborns. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27: 319-323.
141. Petaja J, Hiltunen L, Fellman V. Increased risk of intraventricular hemorrhage in preterm infants with thrombophilia. *Pediatr Res* 2001; 49: 643-646.
142. Paneth N, Pinto-Martin J, Gardiner J, et al. Incidence and timing of germinal matrix/intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1167-1176.
143. McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol* 2008; 35: 777-792.
144. Thorp JA, Ferrette-Smith D, Gaston LA, Johnson J, Yeast JD, Meyer B. Combined antenatal vitamin K and phenobarbital therapy for preventing intracranial hemorrhage in newborns less than 34 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 1-8.
145. Shankaran S, Bauer CR, Bain R, Wright LL, Zachary J. Relationship between antenatal steroid administration and grades III and IV intracranial hemorrhage in low birth weight infants. The NICHD Neonatal Research Network. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 305-312.
146. Anderson GD, Bada HS, Shaver DC, et al. The effect of cesarean section on intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1091-1099.
147. Wimberley PD, Lou HC, Pedersen H, Hejl M, Lassen NA, Friis-Hansen B. Hypertensive peaks in the pathogenesis of intraventricular hemorrhage in the

- newborn. Abolition by phenobarbitone sedation. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71: 537-542.
148. Goddard-Finegold J, Armstrong DL. Reduction in incidence of periventricular, intraventricular hemorrhages in hypertensive newborn beagles pretreated with phenobarbital. *Pediatrics* 1987; 79: 901-906.
 149. Steen PA, Michenfelder JD. Barbiturate protection in tolerant and nontolerant hypoxic mice: comparison with hypothermic protection. *Anesthesiology* 1979; 50: 404-408.
 150. Ment LR, Stewart WB, Duncan CC. Beagle puppy model of intraventricular hemorrhage. Effect of superoxide dismutase on cerebral blood flow and prostaglandins. *J Neurosurg* 1985; 62: 563-569.
 151. Smit E, Odd D, Whitelaw A. Postnatal phenobarbital for the prevention of intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD001691.
 152. du Plessis AJ. Posthemorrhagic hydrocephalus and brain injury in the preterm infant: dilemmas in diagnosis and management. *Semin Pediatr Neurol* 1998; 5: 161-179.
 153. Edwards LL. Using tPA for acute stroke in a rural setting. *Neurology* 2007; 68: 292-294.
 154. Jones LL, Wilson DB. The Blood and Hematopoietic System In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine* (9th ed) Vol. 2. Philadelphia: Saunders; 2011: 1303-1360.
 155. Kadri H, Mawla AA, Kazah J. The incidence, timing, and predisposing factors of germinal matrix and intraventricular hemorrhage (GMH/IVH) in preterm neonates. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 1086-1090.
 156. Schmid MB, Reister F, Mayer B, Hopfner RJ, Fuchs H, Hummler HD. Prospective risk factor monitoring reduces intracranial hemorrhage rates in preterm infants. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 489-496.
 157. Takashima S, Becker LE. Intraventricular and subependymal haemorrhage in infants dying within 10 hours of birth. *Brain Dev* 1983; 5: 9-13.
 158. Szymonowicz W, Yu VY. Periventricular haemorrhage and leukomalacia in extremely low birthweight infants. *Aust Paediatr J* 1986; 22: 207-210.
 159. Chen CH, Wang TM, Wu KH, Chi CS. Intraventricular hemorrhage in preterm neonates--a two year experience. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1993; 34: 343-348.

160. Al-Abdi SY, Al-Aamri MA. A Systematic Review and Meta-analysis of the Timing of Early Intraventricular Hemorrhage in Preterm Neonates: Clinical and Research Implications. *J Clin Neonatol* 2014; 3: 76-88.
161. Shankaran S, Lin A, Maller-Kesselman J, et al. Maternal race, demography, and health care disparities impact risk for intraventricular hemorrhage in preterm neonates. *J Pediatr* 2014; 164: 1005-1011.
162. Zaramella P, Lago P, Freato F, Battajon N, Saia OS, Chiandetti L. Retrospective analysis of post-hemorrhagic ventricular dilatation in very low birth weight infants, short and long-term outcome. *Minerva Pediatr* 2004; 56: 527-536.
163. Cuestas E, Bas J, Pautasso J. Sex differences in intraventricular hemorrhage rates among very low birth weight newborns. *Gend Med* 2009; 6: 376-382.
164. Stevenson DK, Verter J, Fanaroff AA, et al. Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: 182-185.
165. Tioseco JA, Aly H, Essers J, Patel K, El-Mohandes AA. Male sex and intraventricular hemorrhage. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7: 40-44.
166. Reiss AL, Kesler SR, Vohr B, et al. Sex differences in cerebral volumes of 8-year-olds born preterm. *J Pediatr* 2004; 145: 242-249.
167. Gibson CL, Gray LJ, Murphy SP, Bath PM. Estrogens and experimental ischemic stroke: a systematic review. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26: 1103-1113.
168. Stark MJ, Clifton VL, Wright IM. Sex-specific differences in peripheral microvascular blood flow in preterm infants. *Pediatr Res* 2008; 63: 415-419.
169. 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: 590-595.
170. Stromberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnstrom O, Koster M, Stjernqvist K. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *Lancet* 2002; 359: 461-465.
171. Nielsen HC, Harvey-Wilkes K, MacKinnon B, Hung S. Neonatal outcome of very premature infants from multiple and singleton gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 653-659.
172. Hayes EJ, Paul D, Ness A, Mackley A, Berghella V. Very-low-birthweight neonates: do outcomes differ in multiple compared with singleton gestations? *Am J Perinatol* 2007; 24: 373-376.

173. Vohr BR, Tyson JE, Wright LL, Perritt RL, Li L, Poole WK. Maternal age, multiple birth, and extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2009; 154: 498-503.
174. Lee HC, Gould JB. Survival advantage associated with cesarean delivery in very low birth weight vertex neonates. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 97-105.
175. Bottoms SF, Paul RH, Mercer BM, et al. Obstetric determinants of neonatal survival: antenatal predictors of neonatal survival and morbidity in extremely low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 665-669.
176. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics* 2007; 119: 37-45.
177. Malloy MH. Impact of cesarean section on neonatal mortality rates among very preterm infants in the United States, 2000-2003. *Pediatrics* 2008; 122: 285-292.
178. Durie DE, Sciscione AC, Hoffman MK, Mackley AB, Paul DA. Mode of delivery and outcomes in very low-birth-weight infants in the vertex presentation. *Am J Perinatol* 2011; 28: 195-200.
179. Batton B, Burnett C, Verhulst S, Batton D. Extremely preterm infant mortality rates and cesarean deliveries in the United States. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 43-48.
180. Lee HC, Gould JB. Survival rates and mode of delivery for vertex preterm neonates according to small- or appropriate-for-gestational-age status. *Pediatrics* 2006; 118: 1836-1844.
181. Sasaki Y, Ikeda T, Nishimura K, et al. Association of Antenatal Corticosteroids and the Mode of Delivery with the Mortality and Morbidity of Infants Weighing Less than 1,500 g at Birth in Japan. *Neonatology* 2014; 106: 81-86.
182. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD001058.
183. Ancel PY, Marret S, Larroque B, et al. Are maternal hypertension and small-for-gestational age risk factors for severe intraventricular hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia? Results of the EIPAGE cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 178-184.
184. Perlman JM, Risser RC, Gee JB. Pregnancy-induced hypertension and reduced intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Neurol* 1997; 17: 29-33.
185. Khodapanahandeh F, Khosravi N, Larijani T. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants in Tehran, Iran. *Turk J Pediatr* 2008; 50: 247-252.

186. Sorokin Y, Romero R, Mele L, et al. Maternal serum interleukin-6, C-reactive protein, and matrix metalloproteinase-9 concentrations as risk factors for preterm birth <32 weeks and adverse neonatal outcomes. *Am J Perinatol* 2010; 27: 631-640.
187. Pappas A, Kendrick DE, Shankaran S, et al. Chorioamnionitis and early childhood outcomes among extremely low-gestational-age neonates. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 137-147.
188. Wu YW, Colford JM, Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *Jama* 2000; 284: 1417-1424.
189. Gagliardi L, Rusconi F, Bellu R, Zanini R. Association of maternal hypertension and chorioamnionitis with preterm outcomes. *Pediatrics* 2014; 134: 154-161.
190. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD004454.
191. Miracle X, Di Renzo GC, Stark A, Fanaroff A, Carbonell-Estrany X, Saling E. Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation. *J Perinat Med* 2008; 36: 191-196.
192. Mori R, Kusuda S, Fujimura M. Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22 to 23 weeks of gestation. *J Pediatr* 2011; 159: 110-114.
193. Pietz J, Achanti B, Lilien L, Stepka EC, Mehta SK. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a 20-year experience. *Pediatrics* 2007; 119: 164-170.
194. Karna P, Muttineni J, Angell L, Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr* 2005; 5: 18.
195. Yinon Y, Mazkereth R, Rosentzweig N, Jarus-Hakak A, Schiff E, Simchen MJ. Growth restriction as a determinant of outcome in preterm discordant twins. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 80-84.
196. Choi SJ, Song SE, Seo ES, Oh SY, Kim JH, Roh CR. The effect of single or multiple courses of antenatal corticosteroid therapy on neonatal respiratory distress syndrome in singleton versus twin pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49: 173-179.
197. Duerden EG, Brown-Lum M, Chau V, et al. Resuscitation intensity at birth is associated with changes in brain metabolic development in preterm neonates. *Neuroradiology* 2013; 55: 47-54.

198. DeMauro SB, Roberts RS, Davis P, Alvaro R, Bairam A, Schmidt B. Impact of delivery room resuscitation on outcomes up to 18 months in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2011; 159: 546-550.
199. Graziani LJ, Spitzer AR, Mitchell DG, et al. Mechanical ventilation in preterm infants: neurosonographic and developmental studies. *Pediatrics* 1992; 90: 515-522.
200. Aly H, Hammad TA, Essers J, Wung JT. Is mechanical ventilation associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants? *Brain Dev* 2012; 34: 201-205.
201. Rong Z, Liu H, Xia S, Chang L. Risk and protective factors of intraventricular hemorrhage in preterm babies in Wuhan, China. *Childs Nerv Syst* 2012; 28: 2077-2084.
202. Aly H, Milner JD, Patel K, El-Mohandes AA. Does the experience with the use of nasal continuous positive airway pressure improve over time in extremely low birth weight infants? *Pediatrics* 2004; 114: 697-702.
203. Lindner W, Vossbeck S, Hummler H, Pohlandt F. Delivery room management of extremely low birth weight infants: spontaneous breathing or intubation? *Pediatrics* 1999; 103: 961-967.
204. Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD000104.
205. Cools F, Offringa M. Meta-analysis of elective high frequency ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: 15-20.
206. Fabres J, Carlo WA, Phillips V, Howard G, Ambalavanan N. Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatrics* 2007; 119: 299-305.
207. Subhedar NV, Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD001242.
208. Hall RW, Kronsberg SS, Barton BA, Kaiser JR, Anand KJ. Morphine, hypotension, and adverse outcomes among preterm neonates: who's to blame? Secondary results from the NEOPAIN trial. *Pediatrics* 2005; 115: 1351-1359.
209. Kluckow M. Low systemic blood flow and pathophysiology of the preterm transitional circulation. *Early Hum Dev* 2005; 81: 429-437.
210. Al-Aweel I, Pursley DM, Rubin LP, Shah B, Weisberger S, Richardson DK. Variations in prevalence of hypotension, hypertension, and vasopressor use in NICUs. *J Perinatol* 2001; 21: 272-278.

211. Lightburn MH, Gauss CH, Williams DK, Kaiser JR. Observational study of cerebral hemodynamics during dopamine treatment in hypotensive ELBW infants on the first day of life. *J Perinatol* 2013; 33: 698-702.
212. Osborn DA, Evans N. Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: Cd002055.
213. Piotrowski A, Dabrowska-Wojciak I, Mikinka M, et al. Coagulation abnormalities and severe intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 601-606.
214. Tran TT, Veldman A, Malhotra A. Does risk-based coagulation screening predict intraventricular haemorrhage in extreme premature infants? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012; 23: 532-536.
215. Pishva N, Parsa G, Saki F, Saki M, Saki MR. Intraventricular hemorrhage in premature infants and its association with pneumothorax. *Acta Med Iran* 2012; 50: 473-476.
216. Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: 99-104.
217. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129: 72-80.
218. Christensen RD, Baer VL, Del Vecchio A, Henry E. Unique risks of red blood cell transfusions in very-low-birth-weight neonates: associations between early transfusion and intraventricular hemorrhage and between late transfusion and necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26 :60-63.
219. Ferrer-Marin F, Stanworth S, Josephson C, Sola-Visner M. Distinct differences in platelet production and function between neonates and adults: implications for platelet transfusion practice. *Transfusion* 2013; 53: 2814-2821.
220. Synnes AR, Chien LY, Peliowski A, Baboolal R, Lee SK. Variations in intraventricular hemorrhage incidence rates among Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr* 2001; 138: 525-531.
221. Mohamed MA, Aly H. Transport of premature infants is associated with increased risk for intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95: 403-407.
222. Laptok AR, Salhab W, Bhaskar B. Admission temperature of low birth weight infants: predictors and associated morbidities. *Pediatrics* 2007; 119: 643-649.