



**T.C.**  
**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**PREMATÜRELERDE İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA  
SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mehmet ALİ YAVUZ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Dr. Öğretim Üyesi Selda ARSLAN**

**HATAY – 2018**

**T.C.**  
**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**PREMATÜRELERDE İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA**  
**SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mehmet ALİ YAVUZ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Dr. Öğretim Üyesi Selda ARSLAN**

**HATAY – 2018**

# TEZ ONAY SAYFASI

T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Adı: PREMATÜRELERDE İNTRAVENTRİKÜLER**  
**KANAMA SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİNİN**  
**BELİRLENMESİ**

**Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Mehmet Ali YAVUZ**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza)

.....  
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....  
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....  
Dr. Öğretim Üyesi Selda ARSLAN  
Tez Danışmanı

## TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Nejat NARLI
2. Dr.Öğretim Üyesi Selda ARSLAN
3. Dr.Öğretim Üyesi Çiğdem EL

## I. İÇİNDEKİLER

II. TABLOLAR DİZİNİ.....	III
III. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
IV. KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ .....	VI
V. TEŞEKKÜR .....	VII
VI. ÖZET .....	VIII
VII. ABSTRACT .....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Prematürite .....	3
2.2. Risk Faktörleri ve Önemi .....	3
2.3. Prematürelerin Sorunları .....	5
2.3.1. Respiratuar Distres Sendromu (RDS) .....	5
2.3.2. Patent Duktus Arteriosus (PDA) .....	8
2.3.3. Sepsis.....	10
2.3.4. Nekrotizan Enterokolit .....	11
2.3.5. Prematüre Apnesi .....	13
2.3.6. Bronkopulmoner Displazi .....	14
2.3.7. Prematüre Retinopatisi .....	17
2.3.8. İntraventriküler Kanama .....	20
2.3.8.1. İntraventriküler Kanama Risk Faktörleri.....	21
2.3.8.2. İntraventriküler Kanama Kliniği .....	24
2.3.8.3. İntraventriküler Kanama Tanısı.....	24
2.3.8.4. İntraventriküler Kanama Tedavisi .....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
4. BULGULAR .....	29
4.1. Vakaların Sosyodemografik Özellikleri.....	29
4.2. Vakaların İntraventriküler Kanama Evrelerine Göre Durumu.....	30
4.3. Prenatal Risk faktörleri ile İntraventriküler Kanama İlişkisi .....	32
4.4. Natal Risk Faktörleri-İntraventriküler Kanama İlişkisi.....	34
4.5. Postnatal Risk Faktörleri .....	38
5. TARTIŞMA .....	50
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	58
7. KAYNAKLAR.....	60
8.EKLER .....	76
Ek A. Etik Kurul Onay Formu .....	76
9.ÖZGEÇMİŞ .....	77

## II. TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Respiratuar Distres Sendromu risk faktörleri	6
<b>Tablo 2.</b> Patent Duktus Arteriozus'un kendiliğinden kapanma oranları	9
<b>Tablo 3.</b> Modifiye Bell Nekrotizan Enterokolit Sınıflaması	12
<b>Tablo 4.</b> Bronkopulmoner Displazi Tanı Kriterleri	15
<b>Tablo 5.</b> Türkiye'de doğum ağırlığına göre prematüre retinopatisi sıklığı ve tedavisi	18
<b>Tablo 6.</b> Türkiye'de gestasyonel yaşa göre prematüre retinopatisi sıklığı	18
<b>Tablo 7.</b> İntraventricüler Kanama risk faktörleri	21
<b>Tablo 8.</b> Çalışmaya dahil edilen vakaların cinsiyete göre dağılımı	29
<b>Tablo 9.</b> Vakaların gestasyon yaşına ve doğum ağırlığına göre dağılımı	29
<b>Tablo 10.</b> Çalışmaya dahil edilen vakaların doğum ağırlıklarına göre sınıflandırılması	29
<b>Tablo 11.</b> Çalışmaya dahil edilen vakaların ortalama doğum ağırlıkları, gestasyonel yaşları ve yatış süreleri	30
<b>Tablo 12.</b> Vakaların İntraventricüler Kanama Gelişimine Göre Dağılımları	30
<b>Tablo 13.</b> İntraventricüler kanama olan ve olmayan vakaların cinsiyete göre dağılımı	31
<b>Tablo 14.</b> İntraventricüler kanama olan ve olmayan vakaların gestasyon yaşına göre dağılımı	31
<b>Tablo 15.</b> Vakaların doğum ağırlığına göre intraventricüler kanama durumu	31
<b>Tablo 16.</b> Doğum şekline göre intraventricüler kanama gelişme oranları	32
<b>Tablo 17.</b> Prenatal risk faktörleri ve intraventricüler kanama ilişkisi	33
<b>Tablo 18.</b> Amniotik sıvı patolojileri ve intraventricüler kanama dağılımı	33
<b>Tablo 19.</b> Plasental anomalileri ve intraventricüler kanama sıklığı	34
<b>Tablo 20.</b> Doğum şekli, doğum haftası ve asfiksi durumu ile İVK ilişkisi	35
<b>Tablo 21.</b> Doğum haftası, doğum ağırlığı, APGAR1-5. dakika skorları ile İVK ilişkisi	36
<b>Tablo 22.</b> Antenatal steroid kullanımı ve intraventricüler kanama ilişkisi	37
<b>Tablo 23.</b> Antenatal steroid alımı ve intraventricüler kanama evre dağılımı	37
<b>Tablo 24.</b> RDS-PDA-Sepsis olan hastalarda intraventricüler kanama dağılımı	38
<b>Tablo 25.</b> RDS-PDA-Sepsis vakalarının intraventricüler kanama evrelerine göre dağılımı	39
<b>Tablo 26.</b> Tedavinin intraventricüler kanama evrelerine göre dağılımı	40
<b>Tablo 27.</b> Vakaların intraventricüler kanama gelişimine göre eritrosit transfüzyon sıklığı	40
<b>Tablo 28.</b> İntraventricüler kanama evrelerine göre ventilasyon dağılımları	41
<b>Tablo 29.</b> Şant takılan ve exitus olan hastaların intraventricüler kanama dağılımları	42

<b>Tablo 30.</b> İlk CO2 değerleri ve intraventriküler kanama ilişkisi	42
<b>Tablo 31.</b> Kan basıncı ortalaması ve intraventriküler kanama sıklığı	43
<b>Tablo 32.</b> Kan basıncı ortalaması ve intraventriküler kanama dağılımı	43
<b>Tablo 33.</b> Vazopressör kullanımı ve intraventriküler kanama ilişkisi	44
<b>Tablo 34.</b> Vazopressör kullanımı- intraventriküler kanama evreleri dağılımı	44
<b>Tablo 35.</b> Umbilikal ven katateri ve intraventriküler kanama sıklığı	45
<b>Tablo 36.</b> Umbilikal ven katateri ve intraventriküler kanama dağılımı	45
<b>Tablo 37.</b> Apne ve intraventriküler kanama sıklığı	46
<b>Tablo 38.</b> Apne ve intraventriküler kanama dağılımı	46
<b>Tablo 39.</b> İlk hematokrit ve intraventriküler kanama sıklığı	47
<b>Tablo 40.</b> İlk hematokrit ve intraventriküler kanama dağılımı	47
<b>Tablo 41.</b> Probiyotik kullanımı ve intraventriküler kanama sıklığı	48
<b>Tablo 42.</b> İnaventriküler kanama evrelere göre kan gazı, Htc, kan basıncı ortalamaları	49
<b>Tablo 43.</b> Binary lojistik (backward lr) regresyon modeline göre intraventriküler kanama için risk faktörleri	51

### III. ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil1.</b> Dünya Sağlık Örgütü ve Anne ve Çocuk Epidemiyoloji Değerlendirme Grubu Geçici Tahminleri-2017.....	4
<b>Şekil 2.</b> Türkiye’de bebek ölüm nedenlerinin yıllara göre dağılımı,.....	5
<b>Şekil 3.</b> Amerika’da doğum ağırlığına göre respituar distres sendromu sıklığı....	7
<b>Şekil 4.</b> Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde antenatal steroidin intraventriküler kanama üzerine etkisi.....	22
<b>Şekil 5.</b> Vakaların intraventriküler kanama evrelerine göre yüzde dağılımı.....	30



#### IV. KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ASYE</b>	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
<b>BPD</b>	Bronkopulmoner Displazi
<b>CPAP</b>	Continious Positive Airway Pressure
<b>C/S</b>	Cesarean Section
<b>EMR</b>	Erken Membran Ruptürü
<b>GBS</b>	Grup B Streptokok
<b>IUGR</b>	Intrauterin Growth Retardation
<b>İVK</b>	İntraventriküler Kanama
<b>NIPPV</b>	Nazal Intermitant Positive Pressure
<b>NEK</b>	Nekrozitan Enterokolit
<b>PDA</b>	Patent Ductus Arteriosus
<b>PEEP</b>	Positive End-expiratory Pressure
<b>ROP</b>	Retinopathy of Prematurity
<b>SGA</b>	Small for Gestation Age
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>VEGF</b>	Vascular Growth Endothelial Factor
<b>WHO</b>	World Health Organization



## V. TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca sürekli yanımda olan hocadan öte en yakın arkadaş, abla, dost olan değerli hocam Dr. Öğrt. Üyesi Selda ARSLAN' a, yine çok kıymetli, çok güzel enerjisi olan hocam, ablam Dr. Öğrt. Üyesi Çiğdem EL' e çok teşekkür ederim. Hoca olarak her zaman desteğini esirgemeyen Doç. Dr. İbrahim ŞİLFELER'e, pediatri eğitimime katkısı çok büyük olan Dr. Öğrt. Üyesi Nuh YILMAZ' a çok teşekkür ederim. Pediatrist olmamda katkısı büyük olan Doç. Dr. Murat TUTANÇ' a teşekkür ederim. Asistanlığa başladığım yerde, çocuk hekimliğinde her zaman rol model olan, desteğini her zaman arkamda hissettiğim Prof. Dr. Ümit ÇELİK' e, insanlığını, hoca duruşunu sürekli takdir ettiğim Doç. Dr. Begül KÜPELİ' ye teşekkürü borç bilirim. Aynı memleketten olduğum ve bununla gurur duyduğum, her zaman yanımda olan Prof. Dr. Nejat NARLI' ya teşekkürü borç bilirim.

Bu hayatın bana kazandırdığı en büyük dost, can arkadaşım Dr. Melis TANER' e; ezeli kıdemlim, bir diğer can arkadaşım Dr. Fazilet AKOĞLU' na, 1 yıl önce elim bir trafik kazası sonucu ebediyete intikal eden can dostum Dr. Hüseyin Can KARACAN' a çok teşekkür ederim. Servisimizin güler yüzlü sorumlu hemşiresi, her zaman abla olan Senem YÜKSEL' e teşekkürü borç bilirim. Ayrıca yanımda olan tüm hemşire arkadaşlara teşekkür ederim. İstatistikte yardımlarını esirgemeyen Dr. Mehmet ERDEM' e çok teşekkür ederim.

Desteklerini hiç esirgemeyen her zaman yanımda olan annem, beni bir yerlerden izlediğini bildiğim rahmetli babama, kız kardeşlerim Çiğdem, Meltem ve Senem'e; yaşam kaynaklarım yeğenlerim Yasemen, Yusuf, Nazlı Ceylan, Canan ve Manolya' ya teşekkür ederim iyi ki hayatımdasınız.

Ve son olarak hayatıma dokunan, her an yanımda olan ismini yazamadığım birçok insana teşekkürü borç bilirim.

**Dr. Mehmet Ali YAVUZ**

**Hatay/2018**

## VI. ÖZET

**Amaç:** Ekim 2014 – Ekim 2017 tarihleri arasında, 3 yıllık sürede Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Servisi'nde izlenen prematüre bebeklerde intraventriküler kanama sıklığı ve etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Bu çalışmada, 2014-Ekim 2017 tarihleri arasında, 3 yıllık periyotta, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak izlenen; intraventriküler kanamanın en sık izlendiği 32 hafta ve 1500 gram altı bebeklerin yanı sıra; doğum ağırlıklarına bakılmaksızın 37 hafta altı prematüre bebekler dahil edilerek 250 hasta dosyası retrospektif olarak tarandı. 250 vakanın, 42 tanesi; dışarı sevk, kromozomal anomali, metabolik hastalık şüphesi, kardiyak hastalık nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma toplam 208 vaka üzerinden yürütüldü.

**Bulgular:** Çalışmamızda İVK sıklığı %44,7 olarak tespit edildi. İVK vajinal doğumda, plasental-amnion anomalisi olanlarda, sigara kullanan annelerde; RDS, PDA, sepsis gelişen, inotrop ihtiyacı olan, hiperkarbi atakları olan, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olan bebeklerde İVK insidansı daha yüksek bulundu. Antenatal steroid ve probiyotik kullanımı İVK açısından koruyucu faktörler olarak tespit edildi.

**Sonuçlar:** 32 hafta ve 1500 gram altı bebeklerde İVK sıklığı daha yüksek bulundu. Bu bebeklerde İVK açısından dikkatli olunmalı yakından taranmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** prematürite, intraventriküler kanama, risk faktörleri

## VII. ABSTRACT

**Aim:** In our study, aimed to state the frequency of intraventricular hemorrhage and the risk factors that cause intraventricular hemorrhage in premature infants followed by Mustafa Kemal University Tayfur Ata Sökmen Medical Faculty, Department of Child Health and Diseases, Newborn Intensive Care Unit between October 2014 and October 2017 for 3 years.

**Methods:** This study was carried out in a period of 3 years between 2014 and October 2017 at the Newborn Intensive Care Unit of the Department of Child Health and Diseases of Mustafa Kemal University Medical Faculty. In addition to the infants under the age of 32 weeks and 1500 grams, which are most frequently observed by Intraventricular hemorrhage, 250 patient files were retrospectively reviewed, including premature infants below 37 weeks regardless of birth weight. Of the 250 cases, 42 were; out referral, not included in the study due to chromosomal anomaly, metabolic disease doubt, cardiac disease. The study was conducted on a total of 208 cases.

**Results:** The frequency of IVH in our study was found to be 44.7%. The incidence of IVH was higher in vaginal birth, in placental-amnion anomalies, in smokers' mothers; in infants with invasive mechanical ventilation requiring, with RDS, PDA, sepsis, using of inotrops, episodes of hypercarbia. The use of antenatal steroids and probiotics were identified as protective factors for IVH.

**Conclusion:** The premier cause of IVH is prematurity The frequency of IVH was found to be higher in infants under 32 weeks and 1500 grams. These babies should be cautiously scanned for IVH.

**Key words:** premature, intraventricular hemorrhage, risk

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Her yıl yaklaşık olarak 135 milyon bebek dünyaya gelmektedir. Bu bebeklerin yaklaşık %10'u ilk nefes için yardım almakta, %1'yenidoğanda ise ileri resüsitasyon gerekmektedir (1-3). Yılda yaklaşık 15 milyon bebek preterm olarak doğmaktadır ve bu sayı gün geçtikçe artmaktadır. Preterm doğum komplikasyonlarına bağlı bebek ölümü 2015 yılında 1 milyon olup, bebek ölümleri nedenlerinin ilk sıralarında yer almaktadır (4). CDC verilerine göre 2016 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 3.978.497 bebek dünyaya gelmiş, doğum oranı %012,4; bunların %8,1 düşük doğum ağırlıklı, %9,6 preterm doğumdur. Yani her 10 bebekten biri prematür olarak dünyaya gelmektedir (5). Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre; Türkiye 'de 2016 yılında 1 milyon 309 bin 771 bebek canlı olarak dünyaya gelmiştir (6). Türk Neonatoloji Derneği'nin birçok merkezde gerçekleştirdiği çalışmanın verileri doğrultusunda; 2011 yılında 500 gram altı bebeklerde mortalite %81,2 iken; 2016 yılında %90,9 dur. Bu yükselmenin nedeni veri yetersizliği olarak düşünülebilir. 1500 gr altı bebeklerde 2002 yılında %16,1 iken 2016 yılında %8,1'dir. Doğum haftasına göre bakıldığında 22-24 hafta arası 2002 yılında mortalite %74,3 iken 2016 yılında %78,1'dir. Geç prematürelere (36-32 hafta) 2002 yılında %9,2 iken; 2016 yılında %6,7 olarak bulunmuştur (7) .

Prenatal bakım ve yenidoğan yoğun bakımdaki teknolojik gelişmeler, hemşirelik bakımları artması ile birlikte preterm doğumların yaşama şansı artmıştır. Ancak bu gelişmelerin yanı sıra prematürelere immatürite nedeniyle artan komplikasyon riski ile karşı karşıya kalmışlardır. Bunlar; respiratuar distres sendromu (RDS), intraventriküler kanama, patent duktus arteriozus (PDA), nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP) ve sepsis gibi birçok komplikasyonlardır. Bunların başında azalmakla birlikte intraventriküler kanama yer almaktadır ve uzun dönem prognozu en çok etkileyen faktör arasında sayılabilir. İntrakranial kanamanın en sık tipi intraventriküler kanama olup, esas olarak düşük doğum ağırlıklı ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülmektedir. Ağır intraventriküler kanama geçiren yenidoğanlar sıklıkla uzun dönem posthemorajik

hidrosefali, nöbet, paralizi, serebral palsi ve diğler nörolojik komplikasyonlarla karşı karşıya kalabilmektedirler.

Çalışmamızda; Ekim 2014 – Ekim 2017 tarihleri arasında, 3 yıllık sürede Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Servisi'nde izlenen prematüre bebeklerde intraventriküler kanama sıklığı ve etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Prematürite

Gestasyon; fetal gelişim için konsepsiyondan doğuma kadar geçen süre olarak tanımlanır. Gestasyonel yaş veya postmenstrual yaş; Amerikan Pediatri Akademisi tarafından son menstrual periyodun ilk gününden doğuma kadar geçen süre olarak adlandırılmıştır. Gestasyon yaşı kadın doğum hekimi açısından obstetrik riskleri, neonatolog açısından ise yüksek riskli bebekleri belirlemek için önemlidir (8).

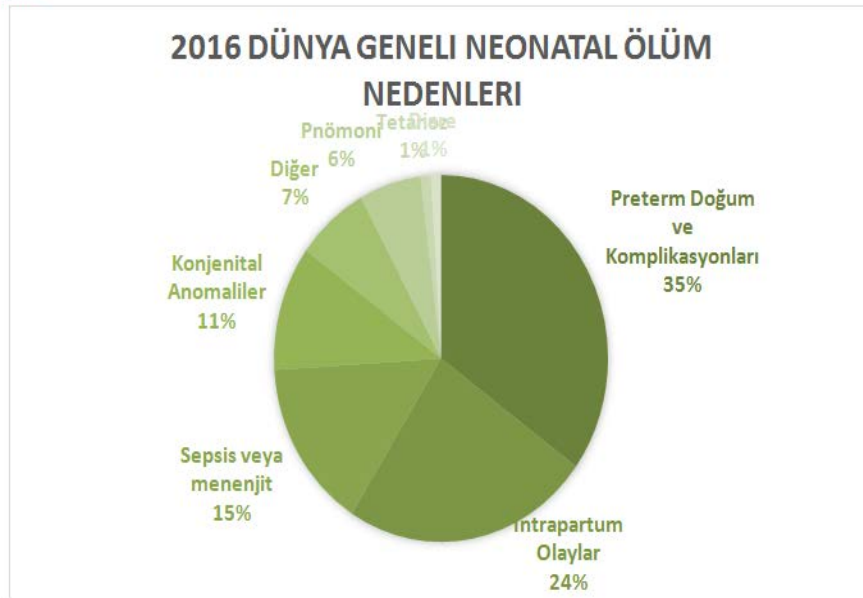
1969 WHO tanımlamasına göre gestasyon süresi 40 hafta olarak tanımlandığında, herhangi bir nedenle gestasyon süresinin 37 haftanın ya da 259 günün altında sonlanmasına preterm eylem, preterm eylem sonucu doğan bebeklere prematüre denilmektedir (9).

Geç prematüre 34 (0/7) ile 36 (0/7) haftalar arasında dünyaya gelen diğer prematüre bebeklere göre daha fazla, term bebeklere göre daha az matür infantlar için tanımlanmıştır. Diğer prematüre bebekler ileri prematüre olarak adlandırılmıştır (10).

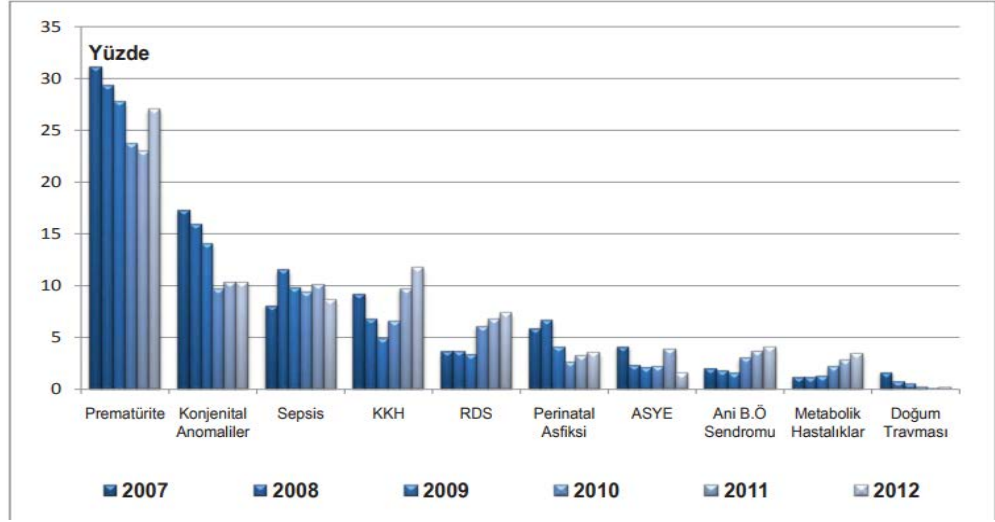
### 2.2.Risk Faktörleri ve Önemi

Prematüre doğum birçok nedene bağlı olsa da kesin neden tam olarak tanımlanamamıştır. Bu nedenler; önceki prematüre doğum, anemi, sigara kullanımı, erken membran rüptürü, yüksek kan basınç düzeyleri, vajinal kanama, 1 yıldan kısa süreli veya 5 yıldan uzun gestasyonel intervaller, üriner sistem enfeksiyonları, alkol-madde kullanımı, prenatal bakım azlığı, ileri-geç anne yaşı, yardımcı üreme teknikleri, oligohidroamnios, abort öyküsü, preeklampsi, ikiz gebelik sayılabilir (5, 11). Dünya genelinde 2016 yılında 2,6 milyon (2,5-2,8) yani yaklaşık günde 7000 yenidoğan ölümü olmuştur. Neonatal ölüm oranları %41 (2000)'den %46 (2016)' ya yükselmiştir (12). 2010 yılında yaklaşık her 10 bebekten biri prematüre olarak dünyaya gelmiş ve 15 milyon prematürenin 1 milyondan fazlası prematürite nedeniyle kaybedilmiştir (13). Amerika'da 2011 yılında bebek ölümlerinin %20,8'ni konjenital malformasyonlar, %17,2'sini prematürite veya düşük doğum ağırlığı, %7,2' sini ani

bebek ölümleri, %6,6'sını bebeği etkileyen maternal gebelik sorunları, %4,6'sını diğer nedenler oluşturmaktadır (14). Türkiye'de bebek ölümü 2016 yılında 13.036 saptanmıştır. Yenidoğan döneminde 8333 (%63,9) bebek ölmüştür. Yani 2016 yılında doğan her 1000 bebekten 10'u hayatını kaybetmiştir (15). Sağlık Bakanlığının 2007-2012 yılları arasında Anne ve Bebek Ölümünün Değerlendirilmesi Raporu'na göre bebek ölüm nedenleri prematürelilik, konjenital anomaliler, sepsis, konjenital kalp hastalıkları, respiratuar distress sendromu, perinatal asfiksi, alt solunum yolu enfeksiyonları, ani bebek ölüm sendromu, metabolik hastalıkları, doğum travması ilk 10 neden içerisinde yer almaktadır (16).



**Şekil 1.** Dünya Sağlık Örgütü ve Anne ve Çocuk Epidemiyoloji Değerlendirme Grubu Geçici Tahminleri-2017



Şekil 2. Türkiye’de bebek ölüm nedenlerinin yıllara göre dağılımı,

### 2.3. Prematürelerin Sorunları

Beklenen prematür doğum öncesi; mümkünse öncelikle mümkünse pediatri ve kadın doğum hekimlerinden oluşan perinatal konsey oluşturularak, risk faktörleri belirlenmeli, her aşamada aile bilgilendirilmelidir. Viabilite sınırı kabul edilen 22 hafta ve üzeri bebeklerde önceden hazırlık yapılmalı, perinatal öykü ayrıntılı sorgulanmalı, doğum salonu prematür bebek için hazırlanmalıdır. Beklenen bebek prematüre ise mutlaka antenatal steroid öyküsü sorgulanmalıdır. Özellikle doğum odasının sıcaklığı mümkünse ayarlanmalı, radyant ısıtıcı ve transport küvözü 15-20 dakika önceden açılmalı, polietilen torba, şapka bulundurulmalı, canlandırma işlemi için neonatal resüsitasyon eğitimi almış ve canlandırma işlemi basamaklarını uygulayabilen iki kişi doğum salonunda hazır bulunmalıdır. Spo2 takibi sağlanmalı, %100 oksijenden kaçınılmalıdır (17, 18). Preterm bebek transport edilecekse mümkünse inutero transportu sağlanmalı, eğer mümkün değilse uygun ekipman, ve eğitimli personel içeren uygun araçla transport edilmelidir (19).

#### 2.3.1. Respiratuar Distres Sendromu (RDS)

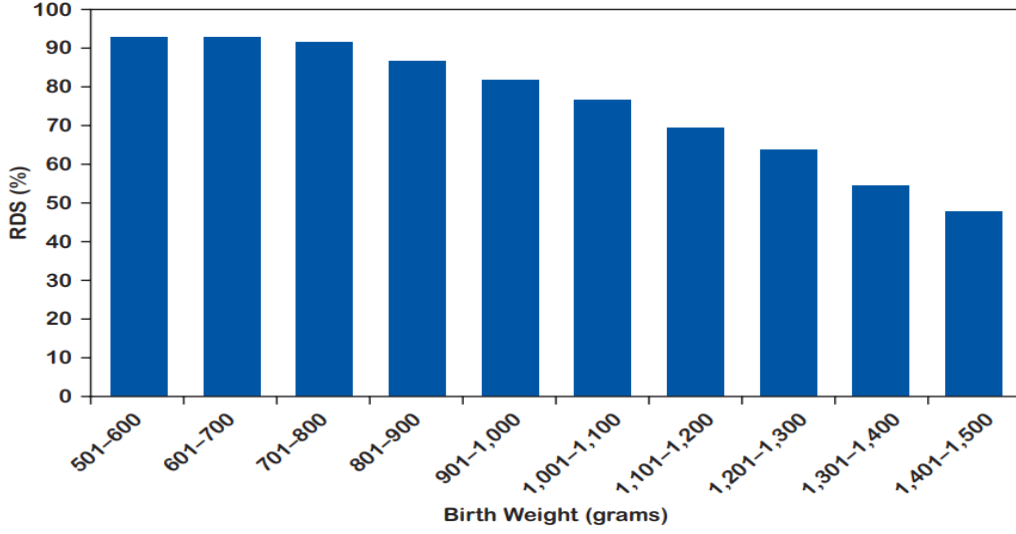
Respiratuar distres sendromu diğer adıyla hiyalen membran hastalığı; prematüre bebeklerin en büyük sorunlarından biri olup, akciğer maturasyonu yetersizliği ve surfaktan eksikliğine bağlı olarak gelişen solunum sıkıntısıdır. RDS kliniği birçok mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. Bu yüzden akciğer gelişimi ve maturasyonunu anlamak prematüre bebek takibi ve karşılaşılabilecek riskler açısından



odak noktasıdır. Fetal pulmoner maturasyonu; embriyonik (0-7 hafta), psödoglandüler (7-17 hafta) , kanaliküler (17-27 hafta), sakküler (28-36 hafta) ve alveoler (36 hafta sonrası) olmak üzere beş aşamada gerçekleşir. Sürfaktan üretimini gerçekleştiren pnömositlerin farklılaşması kanaliküler evrede 24. haftada gerçekleşir. Sürfaktan dipalmitoilfosfatidilkolin, fostatidilgliserol, kolesterol ve apoproteinlerden oluşur. Sürfaktan primer olarak tip 2 pnömositlerce üretilip, alveollerde yüzey gerilimini azaltmaktadır (20). Eksikliğinde atelektaziler meydana gelip, ventilasyon perfüzyon dengesi bozulur. Buna bağlı olarak intrapulmoner basınç artışı gelişir ve bu basınç fetal dolaşımın persiste etmesine buna bağlı olarak patent duktus arteriosus açık kalmasına ve klinik olarak kısır döngüye sebep olmaktadır. RDS insidansı gestasyonel prematürelilik oranı ile doğru orantılıdır. Türk Neonatoloji Derneği'nin 2016-2017 yıllarında yapmış olduğu araştırmada insidansı 32 haftanın altında 3490 prematüre bebekte %70,3 iken; surfaktan kullanım oranı %58,7 olarak belirlenmiştir. Aynı oranlar 28 hafta ve altı 1539 prematüre bebekte sırasıyla %86,5; surfaktan kullanımı ise %78,8 olarak bulunmuştur (21). Amerika' da her yıl prematürelilerin %10 nunda RDS izlenmektedir. 29 haftadan küçük bebeklerde bu rakam %60 'ı bulmaktadır (22). Dünya genelinde yaklaşık 1,4 milyon yenidoğanda RDS izlenmektedir (23). Avrupa' da Vermont Oxford Network üzerinden 4142 bebekle yapılan çalışmada 28 haftalık bebekler RDS sıklığı %80 iken, 24 haftalık bebeklerde %95 lere çıkmaktadır (20) .

**Tablo 1.** Respiratuar Distres Sendromu Risk Faktörleri

<b>Artmış Risk</b>	<b>Azalmış Risk</b>
Prematürite	Kronik fetal stres
Erkek Cinsiyet	Uzamış membran rüptürü
Ailevi eğilim	Annede hipertansiyon
İndüklenmiş C/S	Madde kullanımı
Perinatal Asfiksi	IUGR veya SGA
Koryoamnionit	Antenatal Steroidler
Çoğul Gebelik	Tiroid hormonu
Maternal Diabet	Tokolitik ajanlar



**Şekil 3.** Amerika’da doğum ağırlığına göre respiratuar distres sendromu sıklığı

Klinik olarak RDS’li hemen sonra ya da birkaç saat sonra solunum sıkıntısı bulguları gelişir. Hastalarda taşipne, inleme, burun kanadı solunumu ve interkostal çekilmeler görülür. Taşipne; frekansı artırarak tidal volümü sağlamaya çalışması sonucu ortaya çıkar. Burun kanadı solunumu üst hava yolu direncini ortadan kaldırmak için yapılır. İnleme RDS için daha tipik bir bulgudur. Epiglottisin kısmi kapanarak oto-PEEP oluşturma çabasıdır. Retraksiyonların artmış solunum iş yükünün en önemli göstergesidir. Taşikardi, hipotansiyon, periferik dolaşım bozukluğu görülür. Prematürelde, artmış oksijen ihtiyacı söz konusudur. RDS’ nin tipik akciğer bulguları buzlu cam veya retikülogranüler görünümdeki parankim ile hava bronkogramı, ancak uygulanan erken CPAP ve profilaktik surfaktan uygulamasından sonra bu görünüm azalmıştır. Yapılan birçok randomize kontrollü çalışmada 25-29 hafta arasında doğan yaklaşık %40-60 bebek yalnızca CPAP ile izlenerek surfaktan veya mekanik ventilasyon ihtiyacı azalmıştır (24). Arteriyel kan gazında PaO<sub>2</sub> azalmış, PCO<sub>2</sub> başlangıçta normal, ilerleyen saatlerde artabilir.

RDS tedavisi; tüm diğer prematüre sorunları gibi doğum öncesi başlar. Anneye yapılabiliriyorsa tokoliz, eğer membran rüptürü söz konusu ise antibiyoterapi başlanmalıdır. Erken doğum riski olan 23- 34 hafta arası gebelere antenatal steroid önerilir. 24 saat ara ile 12 mg betametazon 2 doz veya 12 saat ara ile 6 mg deksametazon 4 doz yapılmalıdır. Antenatal steroid intrakraniyal hemoraji, nekrotizan enterokolit gelişme risklerinde, mekanik ventilasyon ihtiyacında ve ilk 48 saatte sepsis

riskinde düşme olur (21). 26 haftanın altındaki entübasyon ihtiyacı olan, antenatal seroid uygulanmamış bebeklere profilaktik surfaktan doğum odasında verilmelidir. RDS bulguları olan bebekte oksijen ihtiyacı takip edilmeli, oksijen ihtiyacının artması durumunda eksik olan surfaktan yerine konmalıdır. Ayrıca klinik sepsis ayırıcı tanısı yapılmadığından antibiyoterapi uygulanmalıdır. Bu bebeklerde oksijen saturasyonu %90-94 aralığında tutulmalıdır. NeOProM (Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis) meta-analizine göre, düşük oksijen saturasyonunda (%85-89) takip edilen bebeklerde mortalite riskinin arttığını ancak 18-24. ay nörogelişimsel sonuçlarda yüksek oksijen saturasyon (%91- 95) grubuna göre morbidite açısından fark olmadığını gösterilmiştir. Ayrıca düşük oksijen saturasyon grubunda oksidatif hasar sonucu olabilecek BPD ve visual hasar sıklığında bir azalma olmadığı hatta cerrahi gerektiren NEK ve mortaliteyi artırdığı saptanmıştır. Bu çalışmada, düşük oksijen saturasyonun mortalite/morbidite oranını ve tek başına major morbidite (visual kayıp dahil) oranlarını artırmadığı ancak mortalite riskini artırdığı gösterilmiştir (25, 26).

### **2.3.2. Patent Duktus Arteriosus (PDA)**

Fetal dolaşımında plasentadan umbilikal ven ve duktus venosus aracılığıyla vena cava inferiora gelen kanın %40'ı sol atriuma, %60' ı ise sağ atriyum ,sağ ventriküle geçerek pulmoner artere gönderilir. Ancak pulmoner vasküler rezistans nedeniyle bu kanın %10 'u pulmoner perfüzyonu sağlarken, %90 ı pulmoner arter ile aort arasındaki duktus arteriosus aracılığıyla aorta oradan plasentaya yönlendirilir. Duktal açıklığın devamı fetüsün gelişimi için hayatidir. Postnatal dönemde doğumdan birkaç saat sonra pulmoner vasküler rezistansın azalmasıyla sağdan sola olan şant soldan sağa olmaya başlar. Yaklaşık postnatal ilk 48 saatte fizyolojik kapanma, 10-15 gün içerisinde anatomik kapanma gerçekleşir. Persiste eden duktus yaklaşık 72. saatte tanı almaktadır. PDA term bebeklerde nadir görülür ancak özel duktusun immatüritesi, hipoksiye bağlı sentezlenen lokal mediatörler (PGE2, NO vs), sıvı dengesinin sağlanamaması preterm bebeklerin yaklaşık %40 ında açık kalmasına neden olabilmektedir. Duktusun açık kalması, PDA'ya bağlı olup olmadığı tam bilinmese de, NEK, İVK, BPD, ROP komorbiditelerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

PDA en sık görülen konjenital kalp hastalıklarından biridir. Term bebeklerde 2000 doğumda 1 görülürken yani yaklaşık tüm konjenital kalp hastalıklarının % 5-10'

udur. Preterm bebeklerde populasyona ve tanıya bağlı olarak yaklaşık % 20-60 arasında değişen sıklıkta gözlenmektedir. (27). Özellikle 1200 gr altı bebeklerde %80 oranında gözlenirken, 2000 gr altı bebeklerde yaklaşık %40 olarak görülür. ABD’de 2015 yılında yapılan bir araştırmaya göre, 2003- 2009 yılları arasında doğan 182 bin < 28 haftalık prematürelere PDA sıklığı %27, 29-32 hafta arasında doğanlarda %11 olarak bulunmuştur (28).

PDA’nın klinik bulguları sağdan sola şantın miktarına bağlıdır çünkü duktus pulmoner, sol atrium ve sol ventrikül kan akımlarının artmasına neden olarak sistemik kan akımı dağılımının değişimine neden olmaktadır (29, 30). 28 hafta-1000 gr altı bebeklerin yaklaşık %55-70 inde hemodinamik semptomları mevcut ve tedaviye ihtiyaçları vardır (31). PDA’nın klinik bulguları sol klavukula altında belirgin ve tüm prekordiumda duyulan önce sistolik özellikle ardından diastolü de içine alarak devamlı üfürüm haline gelir. Nabız basıncı artar ve buna bağlı olarak sıçrayıcı (Corigan) nabız gözlenir. Şantın artması ile birlikte hemodinamik olarak kritik hale gelen duktus kliniğın iyice bozulmasına takipne, asidoz, taşikardi, konjestif kalp yetmezliği bulgularının ortaya çıkmasına neden olur. Kardiyak outputun düşmesi sistemik dolaşımdaki bozulmaya neden olarak renal, serebral perfüzyon bozukluğuna yol açar. Tanıda akciğer grafisinde özellikle soldan sağa şantta ortaya çıkan pulmoner ödemde parankimde flulaşma izlenir. Ayrıca yapılan ekokardiyografide sol atrium çapının aortik kök çapına oranı 1,5’ un üzerinde, duktal çap 1,5 mm nin üzerinde, sol ventrikül basınç ve volüm yükü, inen aorta, serebral veya renal arterde ters akım izlenmesi tanı koydurur (32, 33)

**Tablo 2.** Patent Duktus Arteriozus’un kendiliğinden kapanma oranları

Gebelik haftası	4. günde kapanma (%)	7.günde kapanma (%)	Taburculukta kapanma (%)
Term	100	100	100
≥30 hafta	90	98	98
27-28 hafta	22	36	-
25-26 hafta	20	32	-
24 hafta	8	13	-
Doğum ağırlığı			
1000-1500 g	35	67	94
<1000 g	21	34	-

PDA tedavisinde öncelikle ciddi semptomatik olmayan bebeklerde konservatif yaklaşılmalıdır. Termoregülasyon iyi olmalı, yeterli oksijenizasyon sağlanarak sol ventrikül iş yükü azaltılmalıdır. Gaz değişimini düzeltmek, sol sağ şantı azaltmak,

sistemik kan basıncını artırmak için, pozitif ekspiratuar sonu basıncı (PEEP>5 mbar) tutulmalı (gaz değişimini düzeltir, sol sağ şantı azaltır, sistemik kan akımını arttırır) ve inspirasyon zamanı kısa tutulmalı 0,35 saniye civarında tutulmalıdır. Hematokrit düzeyi %35-40 civarında sağlanmalıdır. Ventilasyon desteği artan hastalarda pulmoner ödemini azaltmak için diüretik verilmez. Loop diüretikleri, renal PGE2 sentezini uyararak, PDA' nın açık kalmasına neden olabileceğinden tiazid diüretikleri verilebilir (34). Hemodinamik olarak anlamlı olan PDA sızı ve solunum sıkıntısı olan bebeklerde sıvı 110-130 cc/kg olarak kısıtlanmalıdır. Postnatal 3. gününde 170 cc/kg ve üzerinde sıvı verilen bebeklerde sağdan sola şantı artırarak PDA riskini artırdığı gösterilmiştir (35). Siklooksijenaz (COX) inhibitörleri (indometazin, ibuprofen) prostoglandin sentezini siklooksijenaz 1 ve 2' yi inhibe ederek, duktusun kapanmasını uyarırlar(36-38). Parasetamol, selektif olmayan siklooksijenaz inhibitörü olup, prostaglandin sentezininin peroksidaz aşamasını inhibe eder. İlk olarak, tedaviye rağmen kapanmayan veya COX inhibitörlerinin kontrendike olduğu bebeklerde kullanılmış, %90' nın üzerinde duktal kapanma gözlenmiştir (39, 40).

### **2.3.3. Sepsis**

Neonatal sepsis ilk 28 günde sistemik enfeksiyon bulguları ve etkenin izole edilmesi ortaya çıkan klinik durumdur (41) . Neonatal sepsis insidansı 1000 canlı doğumda 1-8,1 arasında, gelişmiş ülkelerde daha düşüktür (42). Çok düşük ağırlıklı bebeklerde (doğum kilosu 1500 gr altında) NICHD-NRN (National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network) araştırmasına göre erken başlangıçlı sepsis oranı %2, geç başlangıçlı sepsis oranı %36 olarak bulunmuştur. Mortalite oranı %13-25 olup, prematüre bebeklerde daha yüksektir (43, 44). Erken neonatal sepsis postnatal ilk 3 günde saptanan sepsis, postnatal 4-30 günde saptanan sepsis geç neonatal sepsis olarak adlandırılır. Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ayrıca kültürle doğrulanan sepsis kanıtlanmış, klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ancak etkenin gösterilemediği hastalar klinik sepsis, risk etmenleri bulunması (klinik bir belirti olsun olmasın) ya da izlemde sepsis düşündürülen bulguların görülmesi şüpheli sepsis olarak adlandırılır (45). Pretermelerde, term bebeklere göre sepsis 3-10 kat daha fazladır. 18 saatin üzerinde erken membran rüptürü, koryoamnionit varlığı erken neonatal sepsis

riski %1-3' tür (46). Erken neonatal sepsiste etken genelde Grup B Streptokok (%58) ve E.Coli'dir (%18-29) (47). ABD'de intrapartum antibiyotik profilaksisinden sonra GBS sıklığı azalırken, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde E. coli insidansında artış bildirilmektedir (48) Erken neonatal sepsiste genelde 24-48 saat içinde solunum sıkıntısı bulguları, beslenme intoleransı, barikardi veya taşikardi, hipotansiyon, aktivitede azalma, hipo-hipertermi görülebilir. Tanı için öncelikli test olarak hemokültür alınmalıdır. Genelde ilk 48 saat içinde üreme izlenir. Ancak testin özgüllüğü düşüktür. CRP 8-24 saatte genelde 6.saatte yükselmeye başlar. Prematürite sepsis için en önemli risk faktörlerinden olduğundan, her bebek sepsis açısından hemokültür alınmalı, CRP düzeyleri izlenmeli ve ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır. Kültürleri negatif, klinik durumu iyi olan bebeklerin antibiyoterapisi sonlandırılmalıdır. Özellikle düşük doğum ağırlıklı bebeklerde uzamış antibiyoterapi, intestinal flora oluşumunu baskılanacağından artmış NEK, mantar enfeksiyonu, mortalitede artış riski söz konusudur (49) . Geç neonatal sepsiste başta Staphylococcus epidermidis (S. epidermidis) ,koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) görülürken; E. coli, klebsiella, pseudomonas türleri gibi gram negatif basiller de görülebilir (50). Staphylococcus aureus (S. aureus) ve kandida türleri diğer etkenler arasındadır. Geç neonatal sepsiste hemokültür, idrar kültürü, BOS örneği alınarak uygun antibiyoterapi başlanmalıdır.

#### **2.3.4. Nekrotizan Enterokolit**

Prematüre bebeklerin surveylerinin artmasıyla, enteral beslenme sonrası barsakların iskemik ve inflamatuvar nekrozuyla ortaya çıkan, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir yenidoğan acilidir. Tüm NEK vakalarının yaklaşık % 10 'u term bebeklerdir. 500-1500 gr arası bebeklerin yaklaşık %7 sinde NEK görülmektedir (51). NEK nedeniyle özellikle 32 hafta ve 1500 gr altı bebekler yaklaşık üçte biri laparotomiye gitmektedir. İleri prematürelere bu oran % 60' ı bulmaktadır. Tüm NEK' lerde mortalite üçte bir iken, laparotomiye gidenlerin bu oran %50' ye varmaktadır (52). NEK patogenezi multifaktöriyel olup, özellikle immatür intestinal mikrobiyota, mikrobial disbiyozis suçlanmaktadır. İntestinal immatürite, gelişmemiş immün mekanizmalar, formül süt, antibiyotik maruziyeti sonucu gelişmemiş epitelyal bariyerde başlayan inflamasyon sonrasında sepsise doğru ilerleyen kısır bir döngüdür

(53). NEK risk faktörleri; prematürite özellikle gestasyon yaşı azaldıkça risk artmaktadır. Hipoksik/iskemik olaylar, sepsis, PDA, polistemi, exchange, konjenital kalp hastalıkları, sezaryen ile doğum, formül mama ile enteral beslenme sayılabilir

(54). NEK gelişen bebeklerin %90-95' i en az birkez enteral beslenmiştir. Genelde preterm bebekler postnatal 14-20. gün arasında NEK tanısı alır. Termlerde ilk hafta tanı alır. NEK gelişen vakaların %70' inde batın distansiyonu ile başlar. Artmış rezidüe volümü, beslenme intoleransı, safralı kusma-rezidüe, kanlı dışkılama, peritonit bulguları görülebilir. Ayrıca hiç gastrointestinal semptomlar olmadan sepsis gibi ısı düzensizlikleri, apne, bradikardi, hipo-hiperglisemi gibi non spesifik bulgularla ortaya çıkabilir.

**Tablo 3.** Modifiye Bell Nekrotizan Enterokolit sınıflaması

	Sistemik bulgular	İntestinal bulgular	Radyolojik bulgular	Tedavi
<b>Evre IA (NEK şüphesi)</b>	Isı düzensizlikleri, apne, bradikardi, letarji.	Rezidü, hafif distansiyon, kusma, gaitada gizli kan pozitifliği	Normal barsaklarda veya hafif dilatasyon.	Gastrik dekompresyon, Antibiyotik (3 gün)
<b>Evre IB (NEK şüphesi)</b>	Isı düzensizlikleri, apne, bradikardi, letarji.	Rezidü, hafif distansiyon, kusma, Gaitada belirgin kırmızı kan	Normal barsaklarda veya hafif dilatasyon.	Gastrik dekompresyon, Antibiyotik (3 gün)
<b>Evre IIA Kesin (Hafif Derecede) NEK</b>	Isı düzensizlikleri, apne, bradikardi, letarji.	Rezidü, hafif distansiyon, gaitada gizli kan pozitifliği Barsak sesleri alınmaz, abdominal hassasiyet	İntestinal dilatasyon, ileus, pnömotozis intestinalis.	Gastrik dekompresyon, antibiyotik (7-10 gün)
<b>Evre IIB Kesin (Orta Derecede) NEK</b>	Isı düzensizlikleri, apne, bradikardi, letarji, metabolik asidoz, hafif trombositopeni	Belirgin rezidü, Bağırsak sesleri alınmaz abdominal hassasiyet, abdominal sellülit, sağ-alt kadranda kitle	İntestinal dilatasyon, ileus, pnömotozis intestinalis portal vende gaz, asit +/-	Gastrik dekompresyon, antibiyotik (14 gün) asidoz için bikarbonat
<b>Evre IIIA İleri (Ağır Derecede) NEK Bağırsak sağlam</b>	IIB deki bulgulara ek, hipotansiyon, bradikardi, ciddi apne, kombine metabolik ve respiratuar asidoz, DiK, nötropeni.	Bağırsak seslerinin kaybolması, abdominal hassasiyet, abdominal sellülit, sağ-alt kadranda kitle, peritonit	İntestinal dilatasyon, ileus, pnömotozis intestinalis portal vende gaz, asit	Gastrik dekompresyon, antibiyotik (14 gün) asidoz için bikarbonat, sıvı desteği, inotropik ajanlar
<b>Evre IIIB İleri (Ağır Derecede) NEK Bağırsak perforé</b>	IIB deki bulgulara ek, hipotansiyon, bradikardi, ciddi apne, kombine metabolik ve respiratuar asidoz, DiK, nötropeni.	Bağırsak seslerinin kaybolması, abdominal hassasiyet, abdominal sellülit, sağ-alt kadranda kitle, peritonit	İntestinal dilatasyon, ileus, pnömotozis intestinalis, portal vende gaz, belirgin asit, pnömoperitoneum	Gastrik dekompresyon, antibiyotik (14 gün) asidoz için bikarbonat, sıvı desteği, inotropik ajanlar cerrahi tedavi

NEK kuşkusu durumunda hastadan sepsis gibi kabul edilerek tetkikleri yenilenmeli, tüm kültürleri alınmalı, ayakta boş karın grafisi çekilmeli, gaitada gizli kan tetkikleri gönderilmelidir. NEK şüphesi olan olgular 6-8 aralıklarla direkt karın grafisi ile izlenmeli ve evrelendirme yeniden gözden geçirilmelidir. Bell sınıflamasına (Tablo-3) göre Evre I ve II opere edilmeden izlenmelidir. Öncelikle enteral beslenme stoplanmalı, parenteral olarak devam edilir. Sıvı-elektrolit yönetimi yeniden gözden geçirilmeli, ileri evre NEK veya hastanın klinik durumuna göre inotrop desteği ve mekanik ventilasyon düşünülmelidir. Tüm kültürler sonrası geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanmalıdır.

### **2.3.5. Prematüre Apnesi**

Yenidoğan ünitelerindeki en sık tanılardan biri olan apne en genel tanımıyla; yaklaşık 20 saniye ve üzerinde solunum durması, bu duruma daha uzun ya da daha kısa periyotlarla bradikardinin ve desatürasyonun eşlik etmesidir (55). Bu konuda sınırlı veri olsa da toplam apne görülen gün sayısı, ve bu durumun 36 haftadan sonra görülmeye devam etmesi, prematürelere kötü nörogelişimsel sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (56, 57). Apne görülme sıklığı solunum merkezlerinin immatüritesi nedeniyle gestasyon yaşı azaldıkça görülme sıklığı artmaktadır. 34-35 hafta arası doğanlarda %7, 32-33 hafta arası %15, 30-31 hafta arası %54, gestasyon yaşı 29 hafta ve 1000 gr altı bebeklerde bu oran %100'ü bulmaktadır (58). İlk 24 saatte ortaya çıkan her türlü apne, her gestasyon yaşında patolojik olup, genelde postnatal 3. günde apne ortaya çıkar. Santral apne; (%10-25) solunum merkezine bağlı olarak solunum çabası olmaması, ancak obstruktif tip apnede (%10-25) solunum çabasına rağmen, obstrüksiyon nedeniyle soluk alış verişinin gerçekleşmemesidir. Mix apne ise (%50-75) adından da anlaşılacağı gibi iki tip apnenin bir arada olmasıdır (59). Hastalığın patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. En çok suçlanan beyin sapındaki immatür solunum merkezinin gecikmiş miyelinizasyonudur. Gestasyonel yaşın artması ile gerilmesinin nedeni buna bağlıdır. Preterm bebeklerin hipoksiye ve hiperkapniye özel yanıt paterni mevcuttur. Hiperkapni durumunda erişkinlerinde olduğu gibi solunum sayısı ya da tidal volümü artırmak yerine ekspirasyon periyodunu uzatmaktadırlar. Hipoksiye cevap ise ilk başta solunum frekansı 1-2 dakikalığına solunum frekansı artar. Ardından başlangıç seviyesinin altına düşer. Bu düşüşün



nedeni tam olarak bilinmemekle beraber postnatal birkaç haftaya kadar devam edebilmektedir. Bu düşüş apneyi başlatan tetik noktası olup olmadığı açık değilse de, apneyi ağırlaştırmaktadır. Apne; idiopatik yada başka hastalığa sekonder olabilir. Bu yüzden prematüre apnesi bir dışlama tanısıdır. Ayırıcı tanıda sepsis, metabolik bozukluklar (hipo-hiperglisemi, hipokalsemi, diğer elektrolit imbalansları), nöbet aktivitesi, akciğer kapasitesini azaltıp; vagal uyarıya sebep olan abdominal distansiyon, nasal obstrüksiyon, hemodinamik olarak anlamlı PDA, hipoksik iskemik ensefalopati, şiddetli anemi dışlanmalıdır. Apne sıklığı ve şiddeti ile nöronal hasar arasındaki ilişki tam olarak gösterilemese de Janvier ve arkadaşlarının 32 hafta 1250 gr altı 175 yenidoğan üzerinde yaptığı çalışmada apne gelişen gün sayısı ve erkek cinsiyetin kötü nöronal gelişimle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (56). Tedavide ise öncelikle olarak ayırıcı tanı yapıldıktan sonra, bebeğin pozisyonu yeniden değerlendirilmeli, prone yatış pozisyonu tercih edilebilir, baş pozisyonu açısından aşırı ekstansiyon ve fleksiyondan kaçınılmalıdır. Prematüre apnesinde öncelikle taktil uyarıcı verilmeli, taktil uyarana yanıt vermeyen bebeklerde ısrarcı olunmamalı, gerekirse balon maske ile ventilasyon sağlanmalıdır. Apne sıklığı artan bebekler NCPAP veya NIPPV'ye alınmalıdır. Anemi varlığı durumunda transfüzyon düşünülmelidir. Yapılan bir çalışmada bir ya da birden fazla (ortalama 1, 1-6 arası) kez transfüze olmuş, 1500 gram altı, solunum desteği almayan veya minimal solunum desteği alan (hood ile oksijen veya NCPAP) 67 bebek transfüzyon öncesi 3 gün; sonrası 3 gün olmak üzere toplam 6 gün apne açısından takip edilmiş ve transfüzyon sonrası apne sıklığında ciddi bir azalma gözlenmiş (60). Farmakolojik tedavide özellikle metilliksantinler tercih edilir. Metilliksantinler olarak; kafein, teofiline göre daha az gastrointestinal yan etki ve taşikardi nedeniyle tercih edilmektedir. 2006-2007 yıllarında Schmidt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 500-1250 gr arasındaki 1000 yenidoğan 28 haftadan-35. haftaya kadar ortalama 37 gün kafein tedavisi alana bebeklerin daha az CPAP, oksijen, transfüzyon ihtiyacı olduklarını göstermişlerdir (61, 62)

### **2.3.6. Bronkopulmoner Displazi**

Bronkopulmoner displazi respiratuar distress nedeniyle oksijen ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan prematüre bebeklerin kronik akciğer hastalığıdır (63, 64).

BPD ilk kez Northway ve arkadaşları tarafından, kronik akciğer hastalığı olup, mekanik ventilasyon ve suprafizyolojik oranda oksijen tedavisi alan prematürelde tanımlanmıştır (65). BPD tanımından sonra antenatal steroid kullanımı, surfaktan tedavisi, non invaziv mekanik ventilasyon stratejilerinin geliştirilmesi, daha iyi nutrisyon sonucu daha hafif pulmoner hasar oluşmaktadır ve yeni BPD olarak adlandırılmıştır. BPD; prematürelere barotravmaya karşı koruma çabalarına karşın, 30 hafta altındaki bebeklerin en sık kronik akciğer hastalığıdır (66). 28 hafta ve altı bebeklerde hastalığın insidansı %40 civarındadır (67). Sadece Amerika’ da her yıl tahminen 10.000-15.000 yeni vaka bildirilmektedir (68). En sade tanımıyla BPD, en az 28 günden fazla oksijen ihtiyacı veya daha geniş anlamda düzeltilmiş gestasyonel yaşı 36 hafta olan ve oksijen ihtiyacı devam eden bebeklerin hastalığı olarak tanımlanabilir (69) . Kötü klinik sonuçları olan %25 BPD ‘li bebeklerde mortalitesi %14-38 arasında değişen pulmoner hipertansiyon geliştirebilirler ve BPD’ ye bağlı ağır pulmoner hipertansiyon geliştirenler %25’i 2-3 yaşlarına kadar yaşadığı gösterilmiş (70).

**Tablo 4.** Bronkopulmoner Displazi Tanı Kriterleri

BPD derecesi	Gebelik Yaşı < 32 GH	Gebelik Yaşı ≥ 32 GH
<b>Değerlendirme zamanı:</b> En az 28 gün % 21’ den fazla oksijen desteğine ek olarak	<u>Postkonsepsiyonel</u> 36. haftada veya taburcu edilirken	<u>Postnatal</u> 56. günde veya taburcu edilirken
<b>Hafif BPD</b>	<u>Postkonsepsiyonel</u> 36.haftada ve taburculukta (hangisine önce ulaşırsa) oda havası solunumu yeterlidir	<u>Postnatal</u> 56. güne kadar veya taburculukta (hangisine önce ulaşırsa) oda havası ile solunum yeterlidir.
<b>Orta BPD</b>	<u>Postkonsepsiyonel</u> 36. haftada ve taburculukta (hangisine önce ulaşırsa) %30 <u>konsantrasyondan</u> daha düşük düzeylerde oksijen desteği gereklidir.	<u>Postnatal</u> 56. günde veya taburculukta (hangisine önce ulaşırsa) %30 <u>konsantrasyondan</u> daha düşük düzeylerde oksijen desteği gereklidir
<b>Ağır BPD</b>	<u>Postkonsepsiyonel</u> 36. haftada ve taburculukta (hangisine önce ulaşırsa) % 30 ve üzeri <u>konsantrasyonda</u> ve/veya PPV veya NCPAP	<u>Postnatal</u> 56. günde veya taburculukta (hangisine önce ulaşırsa) %30 <u>konsantrasyondan</u> daha yüksek düzeylerde ve/veya PPV veya NCPAP

BPD patogenezinde; artmış inflamasyon yanıtı, mekanik ventilasyon, oksijen kullanımını suçlanmaktadır. Risk faktörlerinde ise, prematürite, beyaz ırk,

koryoamnionit, erkek cinsiyet, ileri prematürlerin yaşam şansının artması, ureaplasma ile trakeal kolonizasyon, RDS, PDA, fazla sıvı verilmesi, A vitamini eksikliği sayılabilir. BPD kliniğinde solunum iş yükünde artış, oksijen ihtiyacının devam etmesi, apne ve bradikardi ataklarının görülme sıklığının artması görülür. Ağır BPD' li hastalarda sağ kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Kan gazında pH genelde normale yakın, karbondioksit retansiyonu görülebilir. Akciğer grafisinde; yama şeklinde atelektazik – kistik alanlar, havalanma artışı izlenir. Tedavide öncelikle BPD gelişimi önlenmeye çalışılmalıdır. Bu yüzden prematürelere mümkün oldukça az solunum desteği ile yeterli ventilasyon sağlanmalı, erken CPAP uygulanmalıdır. Sadece nCPAP'la bile, BPD ve BPD'ye bağlı mortalite sıklığında klinik olarak oldukça önemli azalmaya neden olmakta, surfaktan ve mekanik ventilasyon ihtiyacını da azaltmaktadır (71). Konvansiyel mekanik ventilasyon ile immatür alveoler hasar ve yeterli alveroler ekspansiyonun devamının sağlanamaması nedeniyle BPD' yi önlemek için hacim hedefli mekanik ventilasyon yöntemleri uygulanmaktadır. Hacim hedefli mod uygulanan bebeklerde, basınç hedeflilere göre daha az İVK, BPD ve BPD ye bağlı mortalite, mekanik ventilasyon süresi, pnömotoraks riskini azalttığı gösterilmiştir (72). Prematüre apne tedavisinde kullanılan metiliksantinler, tedavi gerektiren PDA, BPD sıklığını azaltığı, 18. ayda nörogelişimsel olarak izlenen bebeklerde sekelsiz sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir (62). STOP ROP randomize kontrollü çalışmasında 25 hafta doğan düzeltilmiş yaşı 35 hafta olan bebekler; hedef oksijen saturasyonu %88-94 ve %96-94 olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Hedef oksijen saturasyonu daha yüksek olan bebeklerde daha uzun hospitalizasyon, daha uzun süre oksijen ve diüretik ihtiyacı görülmüştür (73). BOOST randomize kontrollü çalışmasında 30 hafta doğan düzeltilmiş yaşı 36 hafta olup hala oksijen tedavisine ihtiyaç duyan bebeklerde hedef saturasyon %91-94 ile %95-99 olan iki gruba ayrılmıştır. Hedef oksijen saturasyonu daha yüksek olan bebeklerde yine daha uzun hospitalizasyon, daha fazla diüretik ve streoid kullanımı ve evde oksijen bağımlılığının devamı izlenmiştir. Ancak bu iki grup arasında nörogelişimsel ve büyüme izleminde anlamlı farklılık saptanmamıştır (74) . NeoProM metaanalizinde yapılan yine hedef oksijen saturasyonu yüksek ve düşük olanların karşılaştırmalarında, düşük olanlarda mortalitenin daha yüksek ancak BPD ve ROP olma olasılıklarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (75). Geary ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erken CPAP ve

profilaktik surfaktan yapıp hedef oksijen saturasyonu %90-95 arası tutulan ve erken protein verilen bebeklerde ağır ve orta BPD oranı %43 ten %24' e gerilemiştir (76). Volütravmadan korumak amacıyla permisif hiperkapni uygulanan 23-28 hafta 400-1000 gr arasındaki bebeklerde BPD gelişme riskinin azalmadığı gösterilmiş (77). Özellikle BPD gelişen hastalarda postnatal fizyolojik uyuma dikkat edilmeli, 120 cc/kg' a sıvı alımı kısıtlanmalı, kalori artırmak üzere; daha düşük volümlerde, daha yüksek kalori alımı sağlanmalıdır. BPD'li bebeklerin yüksek kalori ihtiyacını karşılamak için en az 120-150 kcal/kg/gün veya daha fazla verilmelidir. Postnatal steroid kullanımı ilk 7 gün içerisinde kullanımı BPD riskini azaltırken, kısa dönem perforasyon riski; uzun dönemde ise serebral palsi riskini artırdığından kullanımı önerilmemektedir (78). 7 günden sonra steroid kullanımı BPD ve BPD ye bağlı mortaliteyi azaltırken, steroide bağlı yan etkiler gelişebilmektedir. Ancak nörogelişimsel olarak olumsuz yan etki görülmemiştir (79). A vitamini özellikle epitelyal onarım ve hücre farklılaşmasında etkili olmasının yanı sıra antioksidan etkisi nedeniyle tedavide kullanımı önerilmektedir. Diüretik tedavisi; özellikle furosemid kullanımında dikkatli olunmalı, elektrolit imbalansı, hipokalsemi ve nefrokalsinozis açısından takip edilmeli, ciddi yan etkileri nedeniyle zorunda olmadıkça kullanılmamalıdır.

### **2.3.7. Prematüre Retinopatisi**

Prematüre bebeklerde etyolojisi henüz tam anlaşılamayan, anormal damar gelişimi ile karakterize bir durumdur. İlk olarak 1942 yılında Terry isimli bir pediatrist tarafından retrolental fibroplazi olarak tanımlanmıştır (80). ROP gelişmiş ülkelerde 28 haftanın altında, gelişmekte olan ülkelerde ise 34 haftaya gelişebilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ROP görme kaybının önde gelen nedenlerinden biridir (81). Yani ROP gelişimi ülkelerin gelişmişlik düzeyi ve yenidoğan ünitelerinin kaliteleriyle yakından ilişkilidir. Amerika' da Ludwig ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2000 li yıllarda ROP sıklığı %14,70'ten 2012 yılında %19,88' e yükselmiştir. 2500 gr üzeri bebeklerde ROP sıklığı %2,4 iken; 750-1000 gr arası bebeklerde bu sıklık %30,22 olarak bulunmuştur (82). Türk Neonatoloji Derneği tarafından 2014 yılında yürütülen bir çalışmada, ROP çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde %42, ileri evre ROP sıklığı

%8,2; ayrıca 32 hafta üzeri bebeklerde %13,3, ileri evre ise %0,4 olarak gösterilmiştir (83). (Tablo-5 ve 6)

**Tablo 5.** Türkiye’de doğum ağırlığına göre prematüre retinopatisi sıklığı ve tedavisi

DOĞUM AĞIRLIĞI (gram)	ROP taraması yapılan bebek sayısı	ROP gelişen bebek sayısı (%)	Evre 3 ve üzeri ROP gelişen bebek sayısı (%)	Lazer fotokoagülasyon sayısı (%)	Vitroretinal cerrahi sayısı
≤1000	2694	1506 (%55,9)	503 (%18,7)	522 (%19,4)	23
1001-1250	3043	1343 (%44,1)	163 (%5,4)	151 (%4,9)	3
1251-1500	3405	997 (%29,3)	83 (%2,4)	68 (%2)	2
Alt toplam (≤1500)	9142	3846 (%42)	749 (%8,2)	741 (%8,1)	28
1501-2000	5600	812 (%14,5)	37 (%0,6)	38 (%0,67)	-
≥2001	1003	71 (%0,7)	4 (%0,4)	3 (%0,3)	-
Toplam	15745	4729 (%30)	790 (%5)	782 (%5)	28

**Tablo-6.** Türkiye’de gestasyonel yaşa göre prematüre retinopatisi sıklığı

GESTASYONEL YAŞ (hafta)	ROP taraması yapılan bebek sayısı	ROP gelişen bebek sayısı (%)	Evre 3 ve üzeri ROP gelişen bebek sayısı (%)	Lazer fotokoagülasyon sayısı (%)	Vitroretinal cerrahi sayısı
≤28	3737	1975 (%52,8)	565 (%15,1)	574 (%15,3)	23
29-32	8066	2228 (%27,6)	207 (%2,6)	188 (%2,3)	5
Alt toplam (≤32)	11803	4203 (%35,6)	772 (%6,5)	762 (%6,5)	28
>32 hafta	3942	526 (%13,3)	18 (%0,4)	20 (%0,5)	-
Toplam	15745	4729 (%30)	790 (%5)	782 (%5)	28

Dünya genelinde ROP nedeniyle görme kaybı insidansı 1/820 iken; yıllık ROP prevalansı yaklaşık 50000 vakadır (81). CRYO-ROP, 1986 -1987 çalışmasında 1250 gramın altında doğum ağırlığı olan bebeklerin %65,8’inde herhangi bir evrede ROP saptanmakta; doğum ağırlığı 1250-1000 gr arasında olan bebeklerin %2’inde Evre-3 plus hastalık yani tedavi gerektiren durum, 750 gram altında doğan bebeklerde bu oran %15,5’ tur (84). 2002 yılında yapılan ETROP çalışmasında ROP sıklığı ve başlangıç zamanı CRYO-ROP çalışmasından farklı bulunmamıştır (85). Gözün normal gelişimi sırasında 16. gestasyon haftasına kadar retina avaskülerdir. Beslenmeyi koroidden diffüzyon yoluyla sağlar. Retinada gelişimle beraber ortaya çıkan kalınlaşma, rölatif hipoksiye neden olarak anjiogenezi uyarır. 16.haftadan sonra optik sinir lif tabakasının mezenkimden köken alan hücreleri retinal vasküler sistemin temelini oluşturur. Retina vaskülarizasyonu; oro serratanın nazal kısmında 36. haftada tamamlanırken, temporal kısımdaki vaskülarizasyon 40. haftaya kadar tamamlanır. ROP iki aşamada gerçekleşir. Birinci aşama; hiperoksik faz olarak tanımlanan bu faz yaklaşık

postmenstrual 22-30. haftaya denk gelir. Relatif hiperoksiye bağlı VEGF miktarı azalır ve normal anjiogenez süreci baskılanır. Anjiogenez durmasına rağmen retina gelişimini sürdürür. Gelişen retinaya varolan damarlar yetersiz kalmaya başlar ve 2. aşama yani hipoksi fazı başlar. Yaklaşık olarak postmenstruel 31-44. haftaya denk gelir. Hipoksi VEGF üretimini uyarır. Hiperoksi fazında duraklayan anjiogenez sonucu, endotel hasarı, vazokonstriksiyon ve obliterasyon ile sonlanır. Hipoksi fazıyla tetiklenen neovaskülarizasyon retinanın vasküler-avasküler geçiş sınırında başlar. Nadiren de olsa bu damarlanma normal olabilir ancak sıklıkla anormaldir. Neovaskülarizasyon, artan permeabilite, retinal hemoraji ve ödeme sonuçlanır. Oluşan bu anormal damarlarda fibrovasküler yapıların artmasıyla retinal traksiyonlar ve dekolmana neden olur. Sonunda görme kaybı gelişebilir (86). ROP tek başına hipoksi-hiperoksi teorisi ile sınırladırılabilecek bir patoloji değildir. Multifaktöriyeldir. Suçlanan faktörler arasında prematürite, düşük doğum ağırlığı, oksijen-mekanik ventilasyon ihtiyacının uzaması, sepsise bağlı klinik durumda dalgalanmalar, surfaktan tedavisi, sık transfüzyonlar, asidoz, exchange, fazla ışıklı ortam sayılabilir. İntrauterin düşük oksijenizasyon; extrauterin daha yüksek konsantrasyonda oksijen ile karşılaşma ve ek olarak solunum destek tedavileri ROP için risk faktörü oluştursada hangi oksijen aralığının hedeflenmesine dair net bir bilgi yoktur. Ancak kontrolsüz oksijen desteğinin ROP için potansiyel risk oluşturduğu bilinmektedir. ROP için oksijen önemli bir risk faktörü olsa da, oksijen desteği almayan term bebeklerde nadiren de olsa ROP gelişebilmektedir (87).

Tanı deneyimli klinisyen tarafından yapılan oftalmoskopik muayene sonucu konur. ROP klinik olarak ICROP'a (International Classification of Retinopathy of Prematurity) göre yerleşim yeri(zon), evre, yayılım, plus veya artı hastalık varlığına göre sınıflandırılmaktadır. Hastalık neoanjiogenez derecesine göre 5 sınıfta incelenir.

Evre 1: Vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayıran demarkasyon hattı

Evre 2: Sırt; yüzeyden kabarık yapı

Evre 3: Sırtta ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon başlaması

Evre 4A: Parsiyel retinal dekolman (makula tutulumu yok)

Evre 4B: Parsiyel retinal dekolman (makula tutulumu var)

Evre 5: Total retina dekolmanı

Plus hastalık retina arka kutbundaki damarların kıvrımlı ve dilate olması olarak tanımlanır. ROP şiddetinin bir göstergesidir.

Amerikan Pediatri ve Oftalmoloji akademilerinin 2013 yılında yayımladığı önerilerine göre gestasyon yaşı 30 hafta ve altı; doğum ağırlığı da 1500 gr ve altı bebekler, 30 hafta ve 1500 gr üstü klinik problemi, neonatal canlandırma ihtiyacı olan tüm bebeklerin ROP açısından taranması önerilmektedir (88). Ülkemizde ise 32 hafta ve 1500 gr altı doğan tüm bebeklerin taranması, 32 hafta ve 1500 gr üstü bebeklerin ek hastalıkları, neonatal resusitasyon ihtiyacı ya da takip eden klinisyenin uygun görmesi takdirde taranması önerilmektedir (89). ROP riski taşıyan bebeklerin ilk oftalmoskopik muayenesi 27 haftanın altında doğan bebeklerde postmenstrüel 30-31. haftada 27 ve üzeri haftada doğan bebeklerde postnatal 4. haftada yapılmalıdır (90). Muayenelerde ROP yoksa, retinal maturasyon sonlanana kadar 2-3 haftada bir yeniden muayene edilmelidir. Tedavide laser fotokoagülasyon, anti-VEGF ve ileri ROP vakalarında cerrahi uygulanabilir.

### **2.3.8. İntraventriküler Kanama**

Prematürlerde beyin hasarının önemli bir sebebi olan, diğer adıyla subependimal veya germinal matriks kanaması olan ve 1980 lerden bu yana sıklığı azalsada prematürelerinin önemli bir sorunu olmaya devam etmektedir (91, 92). İntrakranial kanama sadece preterm bebeklerin sorunu değil, genellikle zor doğum, hipoksik-iskemik olaylar veya kanama problemi olan term bebeklerinde sorunudur. Prematürelerde özellikle germinal matriks içindeki damarsal yapıdaki rüptür sonucu; periventriküler veya intraventriküler lokalizasyonda kanama görülmektedir. Genelde prematürelerde görülen bu tarz kanama sıklığı gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı artıkça azalmaktadır. 32 haftanın altında 2896 prematüre bebekte prematürite ve İVK sıklığı arasındaki ilişkiyi göstermek üzere yapılan çalışmada gestasyon yaşının her 1 hafta artışında İVK görülme sıklığında %3,5' luk azalma görülmektedir (93). 1500 gram altı bebeklerde İVK sıklığı %27 civarındadır (94). NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) yenidoğan araştırma programı tarafından yapılan gestasyon yaşı 22-28 hafta, doğum ağırlıkları 400-1500 gram arası olan 9575 yenidoğanda yapılan çalışmada İVK sıklığı %36 olarak bulunmuştur. 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28.haftalarda İVK sıklığı sırasıyla % 38, 36, 26, 21, 14, 11 ve 7 olarak

bulunmuştur (43). İVK vakalarının yaklaşık %90 'ı yaşamın ilk üç gününde görülmektedir ve bu vakaların %20-40' ı ilk hafta içinde artmaktadır. Vakaların çoğu hafif kanamalardan (grade1 ve 2) oluşmaktadır ve kendiliğinden gerilemektedir. Orta, ağır kanamaların (grade 3 ve 4) yaklaşık %60'ında serebral palsi ve mental retardasyon gibi kognitif bozukluklar ortaya çıkmaktadır (95). Germinal matriks; lateral ventrikül ependimal yüzeyi ile nukleus caudatus arasındadır. Normalde germinal matriks ultrasonda görülmezken; kanama durumunda talamus ile nukleus caudatus arasından subependimal kanama olarak görülür. Subependimal germinal matriks; immatür damarlardan zengin olup, bu immatür damarlar destek dokusundan fakirdir (96, 97). Serebral kan akımı değişimleri germinal matriks gibi immatürdür (98). Kan basıncıdaki her değişiklik bu frajil ve immatür venöz sistem ve koroid pleksusa kolayca iletilir. Bu sistemdeki ani dalgalanmalar; matriksteki damarların rüptürüne sebep olarak iskemiye ardından reperfüzyonuna sebep olarak damarlarda yeniden rüptüre yol açar (99). Germinal matriksin ventrikül komşuluğundaki korteksin, bazal gangliyonların, glial hücrelerin öncü hücreleridir. Gestasyon yaşının ilerlemesiyle germinal matriks incilir ve 36. haftada genellikle kaybolur (100). İleri evre ve asimetric İVK olan hastalarda venöz stazi izleyen periventriküler hemoraji oluşur. Posthemorajik dönemde duktal sistemde meydana gelen staza bağlı olarak özellikle ileri evre kanamalarda hidrosefali görülür. Periventriküler lökomalazi ventrikül çevresi beyaz cevherin iskemik nekrozuna bağlı, genellikle hemodinamik değişikliklere bağlı olarak non hemorajik simetrik patolojidir. İVK risk faktörleri arasında öncelikle prematürite yer almaktadır. Ayrıca serebral kan akımındaki dalgalanmalar, doğum sırasında venöz basınçtaki artış İVK' ya sebep olan ana patolojilerdir.

### 2.3.8.1. İntraventricüler Kanama Risk Faktörleri

**Tablo7.** İntraventricüler kanama risk faktörleri

<b>Prenatal</b>	<b>Natal</b>	<b>Postnatal</b>
Maternal koryoamnioit	Doğum şekli	Prematürite-Transport
Hipertansiyon	Prezentasyon	RDS(hipoksi-hiperkapni-mekanik ventilasyon)
Antenatal steroid verilmemesi	İntrapartum asfiksi	İnotrop desteği gerektiren hipotansiyon
Prenatal asfiksi	Kord klemleme zamanı	Anemi, trombositopeni, Koagülasyon anomalileri
Genetik faktörler		Neonatal resüsitasyon-hipotermi

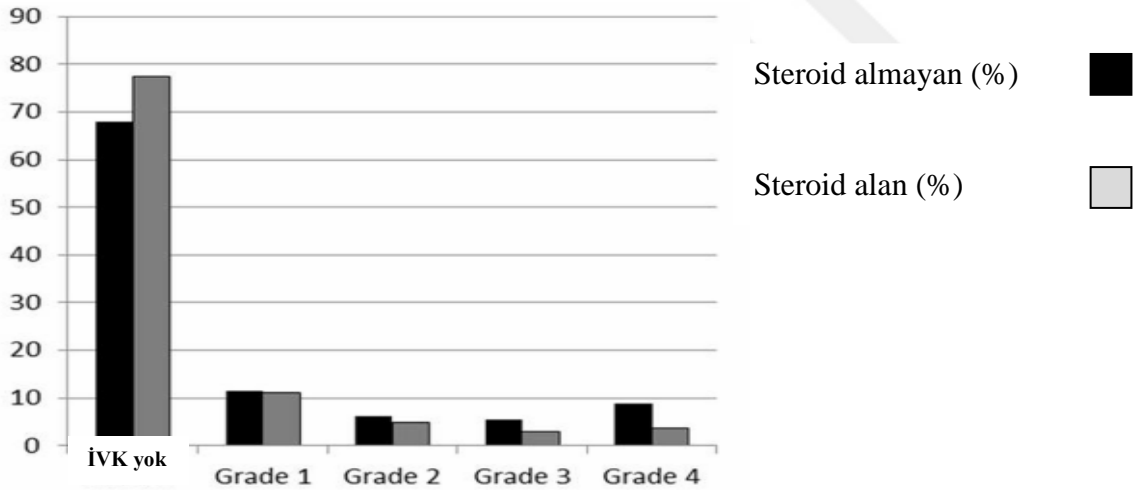


### Prenatal Faktörler:

**Koryoamnioit:** Maternal enfeksiyon artmış İVK riski ile ilişkilidir. 2005-2006 yılları arasında Kanada’da çok merkezli-geniş bir çalışmada 33 haftanın altındaki 3094 preterm prospektif olarak incelenmiş koryoamnioiti olan annelerin bebeklerinde İVK derecesinin arttığı gösterilmiştir (101). Yapılan bir metaanalizde uzamış membran rüptürü nedeniyle prenatal antibiyotik kullanımının İVK insidansını düşürdüğü ortaya konmuştur (102).

**Hipertansiyon:** Retrospektif bir çalışmada 50 gebelik hipertansiyonu, 50 normotansif, 21 HELLP anne bebeği incelenmiş. İVK sıklığı normotansif olan gebelerde diğerlerine göre daha az bulunmuştur (103).

**Antenatal medikal tedavi:** Antenatal steroid kullanımının Kaliforniya’da yapılan çok merkezli, geniş bir çalışmada 22-29 haftalık 25979 çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde İVK’yı tüm grade’lerde azalttığı, İVK olan bebeklerde ise ileri derece gelişmesini önlediği gösterilmiştir (104).



Şekil 4. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde antenatal steroidin İVK üzerine etkisi

Annenin gebelikte aspirin kullanımı konusunda kesin bilgi yoktur. 34 haftanın altında 108 bebekte yapılan bir çalışmada gebeliğinin son haftasında aspirin kullanan anne bebeklerinin İVK insidansı daha yüksek bulunmuştur (105). Ancak yapılan bir başka çalışmada pıhtılaşma bozukluklarına yönelik özellikle düşük doz aspirin kullanımının preeklampsi riskini azaltarak İVK sıklığını azalttığı gösterilmiştir (106).

**Asfiksi:** 32 hafta altında 267 prematüre bebekte yapılan bir çalışmada İVK ile asfiksi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (107). Yapılan bir başka çalışmada 32-35 hafta asfiksi ile doğan her 7 bebekten 1'inde serebral palsy saptanmış ve bunlarda 36 hafta üzeri asfiksi ile doğanlara göre daha yüksek oranda İVK saptanmıştır (108)

#### **Natal faktörler:**

**Doğum şekli:** German Neonatal Network (GNN)' in 2009-2015 yılları arasında 22-36 hafta ve doğum ağırlığı 1500 gr altı 2203 bebekte yaptığı bir çalışmada İVK sıklığı planlı sezaryende %17,2, vaginal doğumda %26,6, acil sezaryende %31,1 olarak bulunmuştur (109). Tek merkezli retrospektif randomize kohort çalışmasında 1500 gram altı 937 bebekte yapılan bir çalışmada İVK riskinin vaginal doğumla, sezaryen arasında ciddi bir fark olmadığını göstermiştir (110).

**Kord klemplene:** 7 randomize kontrollü bir çalışmanın yapılan metaanalizinde 33 hafta altı bebeklerde umbilical kord sağılan bebeklerin direk kordonu klemplenen bebeklere göre daha yüksek hemoglobin seviyelerine, daha az oksijen ihtiyacına, İVK tüm gradelerinin daha az görülmesine neden olduğu gösterilmiştir (111).

#### **Postnatal faktörler:**

**RDS:** Çok merkezli, 32 haftanın altında 936 yenidoğanda yapılan prospektif kohort çalışmasında RDS nedeniyle invaziv mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde İVK sıklığının arttığı, özellikle mekanik ventilasyon süresi 7 günden fazla uzayan bebeklerin riskinin daha çok arttığı, ayrıca ilk günden kafein başlanan bebeklerde İVK riskinin azaldığı gösterilmiştir (112). RDS ile ilgili olarak özellikle hipoksi-hiperkarbi ataklarını tetiklediğini ve bunların serebral kan akımının bozulmasına yol açacağından İVK riskini artırdığı düşünülmektedir.

Ayrıca artmış sistemik arteriyel basınç, anemi, hızlı ve yüksek miktarda sıvı replasmanı, sodyum bikarbonat tedavisi serebral kan akımında dalgalanmalara sebep olarak İVK riskini artırmaktadır (113, 114). 28 gebelik haftasının altındaki pretermelerde yapılan kardiyopulmoner resusitasyon İVK ve ileri derece İVK riskini artırmaktadır (115).

**Neonatal Transport:** The US National Inpatient Sample Database (NIS)' ın 1997-2004 yılları arasında 1500 gram altı 67596 bebekte yaptığı bir araştırmada İVK riskinin transport edilen bebeklerde daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (116). Yapılan bir başka araştırmada tecrübeli eleman ve ekipmanları tamamlandığında iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir (117).

**Hipotermi:** Vücut ağırlığına göre geniş vücut yüzey alanı bulunan, subkutan yağ doku azlığı prematürelere hipotermiye yatkınlığa sebep olmaktadır. Laptook ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 28 haftanın altında dopan prematürelere %47'sinin hipotermiye girdiğini göstermiştir (118). Hipotermi tek başına birçok morbidite ve mortaliteye sebep olurken ayrıca kanama, tromboz, aritmi, sepsis ve intraventriküler kanama sıklığını artırmaktadır (118).

**Trombositopeni ve koagülasyon anomalileri:** Tüm yenidoğanların yaklaşık %1-3'ünde trombositopeni görülmektedir (119, 120). Yenidoğan ünitelerinde bu oran %22-35'i bulmaktadır (121). Yapılan çok merkezli bir çalışmada trombositopenik pretermelerde vaginal doğumda İVK daha yüksek bulunmuştur (122).

### **2.3.8.2. İntraventriküler Kanama Kliniği**

İVK'lı bebekler genelde sessiz klinik, katastrofik ve sıçrayıcı 3 klinik evrede görülür. Etkilenen bebeklerin yaklaşık %25-50'sinde sessiz klinik gözlenir ve seri ultrason veya hemotokritte açıklanamayan hızlı düşüş ile tanı konur. Sıçrayıcı klinik en sık görülen durum olup saatler ve günler içerisinde ortaya çıkar. Genelde non spesifik bulgularla beraber, bozulmuş bilinç durumu, hipotoni, azalmış hareketler, anlamsız göz ve motor hareketlerdir. Katastrofik klinik dramatik bir durum olup dakikalar ve saatler içerisinde ortaya çıkar. Apne atakları, bradikardi, solunum düzensizlikleri, stupor koma, termoregülasyonda bozulma, metabolik asidoz, uygunsuz ADH'ye bağlı olarak diürezde bozulma görülebilir.

### **2.3.8.3. İntraventriküler Kanama Tanısı**

En önemli aşama risk grubu olan yenidoğanları tanımalı, bu yenidoğanlar uygun merkezlerde tarama programlarına alınmalıdır. BOS incelemesinde bol eritrosit, yüksek protein ve azalmış glukoz görülür. Özellikle 32 haftanın altındaki prematürelere germinal matriks kanaması, İVK ve iskemik beyaz cevher

değişikliklerine açıktır bu yüzden bu grup İVK açısından taranmalıdır (122). 1500 gram ve altı çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yapılan bir metaanalizde İVK gelişen vakaların yaklaşık %50' sinde ilk 6 saatte ortaya çıkarken, sadece üçte biri 24 saatten sonra ortaya çıkmaktadır (123). Amerikan Nöroloji Akademisinin Çocuk Nöroloji çalışma grubunun önerilerine göre; rutin ultrason taraması 30 haftanın altındaki tüm prematürelere yapılmalı, tarama postnatal 7. günden 14.güne kadar yapılmış olmalı, postmestrüal 36-40. haftada yeniden yapılmalı, risk faktörleri olan diğer bebeklerde ultrason tarama kapsamına alınmalıdır (124). Ülkemizde genelde ilk günde tarama amaçlı ultrason yapıldıktan sonra 4. günde tekrar eden tarama ile kanamaların %90'ı saptanabilmektedir. Ultrason taramasında genellikle Papille sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflama genel olarak bilgisayarlı tomografiyi temel alarak ultrasona göre düzenlenmiştir.

Bu sınıflamaya göre;

Evre 1: Germinal matrikste sınırlı kanama

Evre 2: Ventrikül boyutlarında herhangi bir etki olmadan intraventriküler kanama

Evre 3: Ventriküllerde genişleme ile birlikte olan intraventriküler kanama

Evre 4: Ventriküllerin yanı sıra intraparakimal kanama olarak belirlenmiştir.

Diğer radyolojik çalışmalar rutin tarama amaçlı önerilmemektedir. Bilgisayarlı tomografi özellikle şant operasyonuna aday hastalarda İVK' nin yerini ve genişliğini tayin etmede kullanılmaktadır. Ancak riskli bebeklerin transportunun problemlili olması ve radyasyon riski nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. MRI görüntüleme özellikle beyaz cevher anomalileri, kanama ve kistlerin gösterilmesinde son derece önemlidir. Ancak işlemin uzun sürmesi ve pahalı olması kullanımı kısıtlamaktadır (125).

#### **2.3.8.4. İntraventriküler Kanama Tedavisi**

Tedavide en önemli aşama prematüreliliğin önlenmeye çalışılmasıdır. Bu yönde riskli gebeliklerin belirlenmesi, ailenin bilgilendirilmesi, gerekli ise tokoliz, takip ve doğumun bu konuda tecrübeli ve yeterli ekipmana sahip merkezlerde yapılması sağlanmalıdır. Farklı yenidoğan ünitelerinde; özellikle yüksek volümlü hasta takibi ve neonatolog-yenidoğan hemşire oranı yüksek olan birimlerde İVK insidansının düşük olduğu gösterilmiştir (126). Eğer bu merkezlerde doğum sağlanamıyorsa transport

mümkünse anne karnında yapılmalıdır. Prematüre doğum tehdidi olan uygun gebelerde antenatal steroid uygulanmalıdır. Blickstein ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada antenatal steroidlerin 24-32 haftalar arasında tam kür olarak verilmesi İVK insidansını 2.5 kat azalttığını göstermişlerdir (127).

Postnatal dönemde doğum asfiksini önlemek, asit baz dengesizliklerini düzenlemek, kan basıncı dalgalanmalarından korumak, hiperkapni-hipokapni ataklarını önlemek, özellikle prematüre bebeklerde hipotermiden korumak, volüm genişletici ve sodyum bikarbonat tedavilerinde İVK açısından dikkatli olunmalıdır. Kanama geliştikten sonra serebral perfüzyonun idamesi için gestasyon yaşına uygun kan basıncı, normoglisemi, optimal termoregülasyon sağlanmalıdır. Baş çevresi ölçüm takipleri yapılmalıdır. Ayrıca seri görüntülemelerle (BT, MRI) ilerleyici hidrosefali takip edilmeli; ilerleyici hidrosefali tespit edilmesi durumunda ventriküler drenaj uygulanmalıdır. Nöbet durumunda fenobarbital kullanılmalıdır. Nöbet durdurulamazsa daha ileri aşama antiepileptikler denenebilir. Nöbet olmaması durumunda profilaktik fenobarbital kullanımı önerilmemektedir [128]. Tekrarlayan lomber yada ventriküler ponksiyonun konservatif tedaviye göre şant yerleşimi, ölüm, nörolojik sekeller açısından fark olmadığı; ayrıca enfeksiyon riskinin arttığı gösterilmiştir [129]. Diüretik tedavisinin posthemorajik hidrosefalide ventriküloperitoneal şant ve buna bağlı ölüm yada nörolojik sekel riskini anlamlı azaltmadığı ayrıca nefrokalsinozis riskini artırdığı gözlenmiştir [130].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak izlenen 250 hasta dosyası retrospektif olarak tarandı.

Bu çalışmaya Ekim 2014-Ekim 2017 tarihleri arasında, 3 yıllık periyotta, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak izlenen, İVK'nın en sık izlendiği 32 hafta ve 1500 gram altı bebeklerin yanı sıra; doğum ağırlıklarına bakılmaksızın 37 hafta altı prematüre bebekler dahil edildi. 250 vakanın, 42 tanesi; dışarı sevk, kromozomal anomali, metabolik hastalık şüphesi, kardiyak hastalık nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma toplam 208 vaka üzerinden yürütüldü.

Çalışmaya dahil edilen bebeklerin, doğum şekli, doğum yeri, doğum ağırlığı, gestasyon yaşı (son adet tarihini bilinmeyen hastaların gestasyon yaşının belirlenmesinde Ballard skorlaması ve US' ye göre yaş kullanıldı.), demografik veriler, anneye ait risk faktörleri (annenin sigara alışkanlığı, hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, plasental anomaliler, EMR öyküsü; 18 saat ve üzerinde öyküsü olanlar EMR var kabul edildi), 1. ve 5. Dakika APGAR skorları, ilk kan gazları, ilk hematokrit değeri, yatış süresi, antenatal steroid (24-34 gestasyon haftasında 12 saat ara ile 2 doz steroid alan hastalar tam kür olup antenatal steroid almış kabul edildi ancak 2 doz tamamlanmayan hastalar almamış olarak kabul edildi.), RDS varlığı ve surfaktan ihtiyacı, invaziv yada non-invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi, ilk tansiyon ortalamaları, vazopressör ihtiyacı, asfiksi (umbilikal kord ph'nın 7'nin altında ve baz açığının 12 mmol/L nin üzerinde olması asfiksi olarak kabul edildi.), metabolik asidoz varlığı, sodyum bikarbonat infüzyon ihtiyacı, trombositopeni varlığı (trombosit sayısının 100000'nin altında olması olarak kabul edildi.), eritrosit transfüzyonu ihtiyacı (kaç kere transfüze oldukları not edildi), göbek ven, arter katateri takılıp takılmadığı, sepsis (klinik sepsis ya da kanıtlanmış sepsis kabul edildi.), NEK (şüpheli NEK değil operasyon ihtiyacı olan NEK vakaları dikkate alındı) , PDA gelişimi, hemodinamik olarak önemli PDA tedavisinde kullanılan parasetamol, ibuprofen kullanımını not edildi.

Tüm bebekler İVK açısından yatış sürelerine göre en az bir kere ultrason ile tarandı. Ayrıca riskli bebekler postnatal 1., 2., 3., 7., 14., 28. günlerde taramaları yapıldı. Gerekli bebeklerde daha sık yapıldı. İVK derecelendirilmesinde Papille sınıflaması kullanıldı. Bu taramalar sonucunda en yüksek grade her bebek için not edilmiştir. Vakalar Papille sınıflamasına göre sınıflandırılırken; Evre I-II hafif kanama, Evre III-IV orta-ağır kanama olarak kabul edildi.

Çalışmada Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21.0 istatistik programı kullanılarak verilerin analizi yapıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenlerde vaka sayısı ve yüzde şeklinde sunuldu. Değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi ve normal dağılıma uygun olmadıkları tespit edildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler ortalama şeklinde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve sıklık biçiminde sunuldu. Ortalamalar standart sapmalarıyla birlikte sunuldu. Sürekli değişken grupları ANOVA Testi ile, nominal değişkenler ise Pearson Ki-Kare Testi ile karşılaştırıldı. Risk tahmininde Logistik Regresyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,005$  olarak değerlendirildi.

Çalışmanın Etik Kurulu Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca 23.03.2018 tarih, 23 numaralı karar ile değerlendirilek onaylandı.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza ait veriler Ekim 2014 - Ekim 2017 tarihleri arasında ünitemizde takip edilen 208 prematüre vakadan alındı.

### 4.1. Vakaların Sosyodemografik Özellikleri

Tüm vakaların %48,6 (n=101)'sını erkekler, %51,4 (n=107)'sini kızlar oluşturmaktadır (Tablo-8). Vakaların %62'si (n=129) 32 hafta ve altında iken, %38'i (n=79) 32 haftanın üstünde bulundu (Tablo-9).

**Tablo 8.** Çalışmaya dahil edilen vakaların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	(n)	(%)
Erkek	101	48,6
Kız	107	51,4

Vakaların 109'u (%52,4) 1500 gr altı, 99'u (%47,6) 1500 gr üstünde bulundu (Tablo 10). Vakalar arasında en düşük doğum ağırlığı 330 gr, en yüksek doğum ağırlığı 3300 olup, ortalama doğum ağırlığı 1596±680 gramdır. Çalışmaya dahil edilen vakaların en küçüğü 22 hafta, en büyüğü 36 hafta olup; ortalama gestasyonel yaşları 30,9±3,53 haftadır. Yatış süreleri en az 1 en çok 125 gün olup; ortalama yatış süresi 31,5±26,7 gündür (Tablo 11).

**Tablo9.** Vakaların gestasyon yaşına ve doğum ağırlığına göre dağılımı

Gestasyon Yaşı	(n)	(%)
≤32 Hafta	129	62,0
>32 Hafta	79	38,0

**Tablo 10.** Çalışmaya dahil edilen vakaların doğum ağırlıklarına göre sınıflandırılması

Doğum Ağırlığı	(n)	(%)
≤1500 gr	109	52,4
>1500 gr	99	47,6



**Tablo11.** Çalışmaya dahil edilen vakaların ortalama doğum ağırlıkları, gestasyonel yaşları ve yatış süreleri

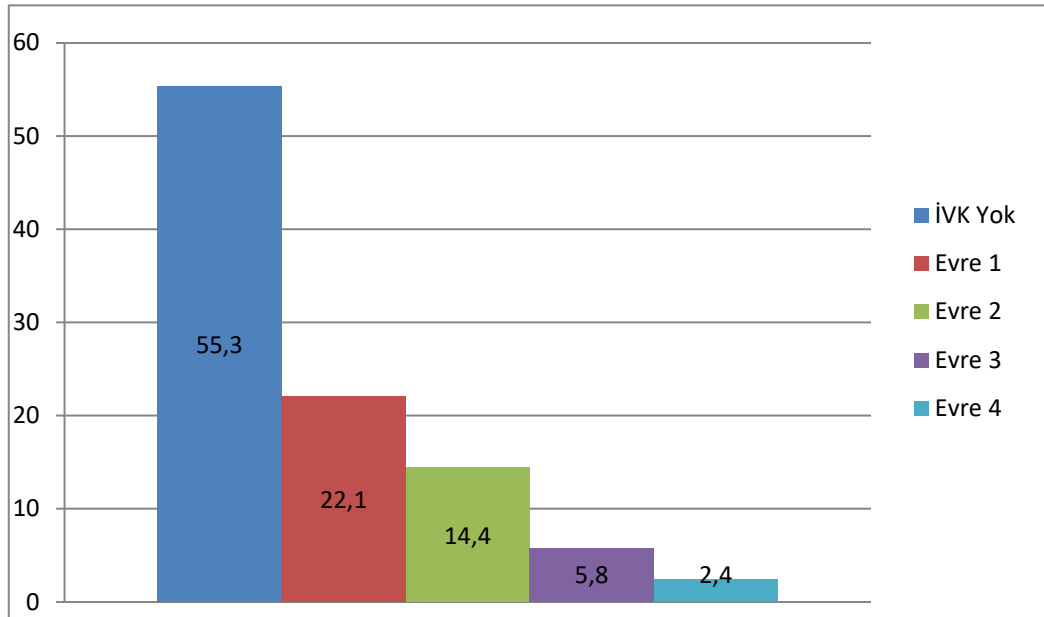
	Minimum	Maksimum	Ortalama±SS
Doğum ağırlığı	320 gr	3300 gr	1596±680
Gestasyonel yaş	22 hafta	37 hafta	30,9±3,53
Yatış süresi	1 gün	125 gün	31,5±26,7

#### 4.2.Vakaların İntraventriküler Kanama Evrelerine Göre Durumu

208 vakanın 115 tanesinde; yüzde 55,3'ünde İVK izlenmezken; toplam 93 tanesinde yüzde 44,7' sinde İVK (Tablo 12); %22,1 Evre I, %14,4 Evre II, %5,8 Evre III, %2,4 Evre IV olarak izlendi. İVK izlenen vakaların %47,7 (51)'si kız, %41,6 (42)'si erkek olup İVK izlenmeyen vakaların %52,3 (56)'ü kız, %51,4 (59)'ü erkektir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,378$ ). (Tablo 13)

**Tablo 12.** Vakaların intraventriküler kanama gelişimine göre dağılımları

İVK	(n)	(%)
Yok	115	55,3
Var	93	44,7



**Şekil 5.** Vakaların intraventriküler kanama evrelerine göre yüzde dağılımı

**Tablo 13.** İntraventriküler kanama olan ve olmayan vakaların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	İVK Var		İVK Yok		P*
	(n)	(%)	(n)	(%)	
<b>Kız</b>	51	47,7	56	52,3	<b>0,378</b>
<b>Erkek</b>	42	41,6	59	51,4	

\*Pearson Ki-Kare Testi

İVK olan vakaların 84 tanesi, %65,1'i gestasyonel yaş olarak 32 haftanın altında olup, 9 tanesi %11,4'ü 32 haftanın üstündedir. İVK gelişmeyen vakaların 45 (%34,9) tanesi 32 haftanın altında, 70 (%88,6) tanesi 32 haftanın üstündedir. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001).(Tablo 14)

**Tablo 14.** İntraventriküler kanama olan ve olmayan vakaların gestasyon yaşına göre dağılımı

Gestasyonel Yaş	İVK Var		İVK Yok		P*
	(n)	(%)	(n)	(%)	
<b>≤32 Hafta</b>	84	65,1	45	34,9	<b>0,001</b>
<b>&gt;32 Hafta</b>	9	11,4	70	88,6	

\*Pearson Ki-kare Testi

**Tablo 15.** Vakaların doğum ağırlığına göre intraventriküler kanama durumu

Doğum Ağırlığı	İVK Var		İVK Yok		P*
	(n)	(%)	(n)	(%)	
<b>≤1500 gr</b>	82	75,2	7	24,8	<b>0,001</b>
<b>&gt;1500 gr</b>	11	11,1	8	88,9	

\*Pearson Ki-kare Testi

İVK gelişen vakaların %75,2 (82)'si 1500 gram ve altı, %11,1 (11)'i 1500 gram üstündedir. İVK gelişmeyen hastaların %24,8(27)'i 1500 gram ve altında olup; %88,9

(88)'u 1500 gramın üzerindedir. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ). (Tablo 15) İVK'lı vakaların %62,5(30)'u vaginal doğumla; %39,4 (63)'ü sezaryan ile ; olmayan vakaların %60,6 (97)'sı sezaryan ile ; %37,5 (18)'i vaginal doğumla doğduğu bulundu. Vaginal doğum ve sezaryanla doğanların arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,001$ ). (Tablo16)

**Tablo 16.** Doğum şekline göre intraventriküler kanama gelişme oranları

Doğum şekli	İVK Var		İVK Yok		P*
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Vaginal Doğum	30	62,5	18	37,5	0,001
Sezaryan	63	39,4	97	60,6	

\*Pearson Ki-kare Testi

#### 4.3.Prenatal Risk faktörleri ile İntraventriküler Kanama İlişkisi

Perinatal risk faktörlerinde ise; çoğul gebelik olan vakaların %34,4 (11)'ünde Evre I-II kanama gözlenirken, %6,3 (2)'ünde Evre III-IV kanama izlendi. Çoğul gebelik olmayan vakaların 96 tanesinde (%54,5) İVK yokken, 65 tanesi (%36,9) Evre I-II, 15 tanesi (%8,5) Evre III-IV kanama gözlendi. Ancak bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,846$ ). Sigara alışkanlığı olan anneler vakaların 34'ünü oluşturmaktadır. Bu annelerin bebeklerinin 9 tanesinde (%26,5) kanama gözlenmezken; 18 tanesi (%52,9) Evre I-II, 7 tanesi (%20,6) Evre III-IV kanama izlendi. Sigara içen anne bebekleri ile içmeyenler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ). Preeklampsi ya da eklampsi bulunmayan vakaların %67,7'sinde ( $n=107$ ) İVK gözlenmezken; %25,9 ( $n=41$ ) Evre I-II, %6,3 ( $n=10$ ) Evre III-IV kanama izlendi. Çalışmamızda preeklampitik vakaların 6 tanesinde (%37,5) kanama izlenmezken; 10 tanesinde (%62,7) Evre I-II kanama izlendi. Ancak çalışmamızda preeklampitik vakaların hiçbirinde Evre III-IV kanama izlenmedi. Eklampitik vakaların 2 tanesinde kanama yokken (%6,3), 24 tanesinde (%75) Evre I-II kanama, 6 tanesinde (%18,8) Evre III-IV kanama izlendi. Bu vakalar arasında ki fark İVK açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ). Erken membran rüptürü olmayan vakaların %57,5 ( $n=100$ )'inde İVK görülmezken; %35,6

(n=62) Evre I-II kanama, %6,9 (n=12)'unda Evre III-IV kanama izlendi. EMR olan vakaların %44,1 (n=15)'inde İVK izlenmezken; %41,2 (n=14)'sinde Evre I-II kanama, %14,7 (n=5) 'sinde Evre III-IV kanama gözlemlendi. Ancak EMR varlığı ve İVK gelişimi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,194). (Tablo 17)

**Tablo 17.** Prenatal risk faktörleri ve intraventriküler kanama ilişkisi

		İVK			P*
		Yok	Evre 1-2	Evre 3-4	
Çoğul Gebelik	Yok	96 (%54,5)	65 (%36,9)	15 (%8,5)	<b>0,846</b>
	Var	19 (%59,4)	11 (%34,4)	2 (%6,3)	
Sigara	İçmiyor	106 (%60,9)	58 (%33,3)	10 (%5,7)	<b>0,001</b>
	İçiyor	9 (%26,5)	18 (%52,9)	7 (%20,6)	
Gebelikte Hipertansiyon	Yok	107 (%67,7)	41 (%25,9)	10 (%6,3)	<b>0,001</b>
	Preeklampsi	6 (%37,5)	10 (%62,5)	0	
	Eklampsi	2 (%6,3)	24 (%75)	6 (%18,8)	
EMR	Yok	100 (%57,5)	62 (%35,6)	12 (%6,9)	<b>0,194</b>
	Var	15 (%44,1)	14 (%41,2)	5 (%14,7)	

**Tablo 18.** Amniotik sıvı patolojileri ve İVK dağılımı

Amnion	İVK Var		İVK Yok		P*
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Özellik yok	59	37,6	98	62,4	<b>0,001</b>
Oligohidroamnios	28	70	12	30	
Polihidroamnios	5	83,3	1	16,7	
Mekonyumlu	1	20	4	80	

Amnion sıvısı ile özellik olmayan hastaların %37,6 (n=59)İVK varken; %62,4'ünde (n=98) İVK olmadığı saptandı. Oligohidroamnios olan hastaların %70'inde (n=28) kanama varken;%30'unda (n=12) kanama saptanmadı.

Polihidroamnios olan hastaların %83,3'ünde (n=5) kanama varken; %16,7'sinde (n=1) kanama saptanmadı. Mekonyumlu bebeklerin %20'inde (n=1) kanama varken; %80'ninde (n=4) kanama saptanmadı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0,001). (Tablo 18)

**Tablo 19.** Plasental anomalileri ve intraventriküler kanama sıklığı

Pl. Anomali	İVK Var		İVK Yok		P*
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
<b>Özellik yok</b>	81	43,3	106	56,7	<b>0,241</b>
<b>Pl. Previa</b>	8	50	8	50	
<b>Pl. Dekolmanı</b>	5	80	1	20	

Plasental anomalisi olmayan hastaların %56,7'sinde (n=106) kanama yokken; %43,3'ünde (n=81) kanama saptandı. Placenta previalı hastaların %50'sinde (n=8) kanama yokken; %50'sinde (n=8) kanama saptandı. Placenta dekolmanı olan hastaların %80'inde (n=5) İVK saptanırken; %20'sinde (n=1) kanama saptanmadı. Bu gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,241) (Tablo 19).

#### **4.4.Natal Risk Faktörleri-İntraventriküler Kanama İlişkisi**

Natal risk faktörlerine baktığımızda; vaginal yolla doğan hastaların %37,5 (n=18)'inde İVK saptanmazken, %45,8 (n=22)'sinde Evre I-II kanama, %16,7 (n=8)'sinde Evre III-IV kanama saptandı. Sezaryan ile doğan vakaların %60,6 (n=97)'sında kanama yokken, %33,8 (n=54)'sinde Evre I-II, %5,6 (n=9)'sında Evre III-IV kanama izlendi. Sezaryan ile vaginal doğum arasındaki fark İVK açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,005). Asfiksisi olmayan hastaların %69,7 (n=108)'sinde İVK gözlenmezken; asfiksi olan hastaların %13,2 (n=7)'sinde İVK gözlenmedi. Asfiksisi olmayan vakaların %26,5 (n=41) Evre I-II, %3,9 (n=6)'unda Evre III-IV kanama izlenirken; asfiksisi olan vakaların %66 (n=35)'sında Evre I-II, %20,8 (n=11)'sinde Evre III-IV kanama izlendi. Asfiksisi olan ve olmayan hastaların aralarındaki fark İVK açısından istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu (p=0,001).

Gestasyonel yaş analiz edildiğinde; 32 hafta ve altı vakaların %34,9 (n=45)'unda İVK görülmezken, 32 haftanın üstüne %88,6 (n=70) hastada İVK görülmedi. Evre I-II kanama 32 hafta üstünde %7,6 (n=6) oranında gözlenirken; bu oran 32 hafta ve altında %54,3(n=70) 'e kadar çıktığı görüldü. 32 hafta ve altında Evre III-IV kanama %10,9 (n=14) oranında gözlenirken, %3,8 (n=3) olarak 32 hafta üzerinde gözlenmiştir. Bu iki grup arasındaki fark İVK açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). (Tablo 20)

**Tablo 20.** Doğum şekli, doğum haftası ve asfiksi durumu ile intraventricüler kanama ilişkisi

		İVK			P*
		Yok	Evre 1-2	Evre 3-4	
Doğum Şekli	Vaginal	18 (%37,5)	22 (%45,8)	8 (%16,7)	0,005
	Sezaryan	97 (%60,6)	54 (%33,8)	9 (%5,6)	
Asfiksi	Yok	108 (%69,7)	41 (%26,5)	6 (%3,9)	0,001
	Var	7 (%13,2)	35 (66,0)	11 (%20,8)	
Doğum Haftası	≤32 hafta	45 (%34,9)	70 (%54,3)	14 (%10,9)	0,001
	>32 hafta	70 (%88,6)	6 (%7,6)	3 (%3,8)	

\*Pearson Ki-kare Testi

**Tablo21.** Doğum haftası, doğum ağırlığı, APGAR1-5. dakika skorları ile intraventricüler kanama ilişkisi

	İVK			P**
	Yok (N=115) Ort±SS	Evre 1-2 (N=76) Ort±SS	Evre 3-4 (n=17) Ort±SS	
<b>Doğum Haftası</b>	33,06±2,22	28,48±2,68	28±4,74	<b>0,001</b>
<b>Doğum Ağırlığı</b>	1988±556	1111±352	1105±846	<b>0,001</b>
<b>APGAR 1. Dakika</b>	6±1	5±1	4±1	<b>0,001</b>
<b>APGAR 5. Dakika</b>	7±1	6±1	6±1	<b>0,001</b>

\*\* Tek Yönlü Varyans Analizi

İVK olmayan vakaların doğum haftası ortalaması 33,06±2,22 olup; Evre I-II kanama olan hastaların 28,48±2,68, Evre III-IV kanama olan hastaların ise; 28±4,74 hafta olarak bulundu. Doğum ağırlıkları İVK gelişmeyen, Evre I-II ve Evre III-IV arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). Doğum ağırlıkları ise İVK görülmeyen vakaların 1988±556 gram; Evre I-II İVK görülen vakaların 1111±352 gram, Evre III-IV olan vakaların ortalaması 1105±846 gram olarak bulundu. Bu vakaların doğum ağırlıklarına göre İVK geliştirme durumları farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). Bu vakaların APGAR skorları karşılaştırıldığında; İVK gelişmeyen vakaların 1. dakika APGAR skoru ortalama 6±1, 5. dakika APGAR skoru 7±1 olarak bulundu. Evre I-II İVK gelişen vakaların 1. dakika APGAR skorları ortalama 5±1, 5. dakika APGAR skorları ise 6±1 olarak bulundu. Evre III-IV İVK gelişen vakaların 1. dakika APGAR skorları ortalama 4±1, 5. dakika APGAR skorları ortalama 6±1 olarak bulundu. İVK olmayan ve Evre I-II ve Evre III-IV İVK APGAR 1.ve 5. dakika skorları arasındaki fark ayrı ayrı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). Ancak Evre I-II ve Evre III-IV arasındaki APGAR 1.ve 5. dakika skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,498) (Tablo 21).

**Tablo 22.**Antenatal steroid kullanımı ve intraventriküler kanama ilişkisi

	İVK Yok		İVK Var		P*
	(n)	(%)	(n)	(%)	
<b>Antenatal steroid</b>					
<b>Almayanlar</b>	37	41,1	53	58,9	<b>0,001</b>
<b>Alanlar</b>	78	66,1	40	33,9	

\*Pearson Ki-kare Testi

**Tablo 23.**Antenatal steroid alımı ve intraventriküler kanama evre dağılımı

		İVK			P*
		Yok (n) (%)	Evre 1-2 (n) (%)	Evre 3-4 (n) (%)	
<b>Antenatal steroid</b>	<b>Almayanlar</b>	37 (%41,1)	43 (%47,8)	10 (%11,1)	<b>0,002</b>
	<b>Alanlar</b>	78 (%66,1)	33 (%28,0)	7 (%5,9)	

\*Pearson Ki-kare Testi

Antenatal steroid almayanlarda %41,1'inde (n=37) İVK görülmezken, %58,9'unda (n=53) İVK saptandı. Antenatal steroid alanlarda ise %66,1'inde (n=78) İVK gözlenmezken, %33,9'unda (n=40) İVK saptandı. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). (Tablo 22)

Antenatal steroid almayanların %41,1'inde (n=37) kanama yokken; %47,8'inde (n=43) Evre 1-2 kanama, %11,1'inde (n=10) Evre 3-4 kanama saptandı. Antenatal steroid alanlarda %66,1 (n=78)'inde kanama gözlenmezken; %28'inde (n=33) Evre1-2 kanama, %5,9'unda (n=7) Evre 3-4 kanama saptandı. Bu iki grup karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,002). (Tablo 23)



#### 4.5.Postnatal Risk Faktörleri

**Tablo 24.** RDS-PDA-Sepsis olan hastalarda intraventriküler kanama dağılımı

		İVK		P*
		Yok (n) (%)	Var (n) (%)	
RDS	Yok	97 (%82,9)	20 (%17,1)	<b>0,001</b>
	Var	18 (%19,8)	73 (%80,2)	
PDA	Yok	114 (%69,7)	54 (%32,1)	<b>0,001</b>
	Var	1 (%2,5)	39 (%97,5)	
Sepsis	Yok	109 (%79,0)	29 (%21,0)	<b>0,001</b>
	Var	6 (%8,6)	64 (%91,4)	

\*Pearson Ki-kare Testi

RDS gelişen vakaların %19,8'inde (n=18) İVK izlenmezken, %80,2'sinde (n=73) İVK izlendi. RDS olmayan vakaların ise %17,1'inde (n=20) İVK izlenirken; %82,9'unda (n=97) İVK izlenmedi. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). PDA' sını olan vakaların %97,5'inde (n=39) İVK saptanırken; %2,5'inde (n=1) İVK saptanmadı. PDA'sını olmayan hastaların %32,1'inde (n=54) İVK saptanırken, %69,7'sinde (n=114) İVK saptanmadı. Bu iki grup analiz edildiğinde aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001). Sepsis gelişen vakaların 64 tanesinde (%91,4) İVK bulunurken, 6 tanesinde (%8,6) İVK bulunmadı. Sepsis saptanmayan vakalarda %21 (n=29) İVK saptanırken, %79'unda (n=109) saptanmadı. Bu iki grup karşılaştırıldığında sepsis gelişen vakalarda İVK sıklığının artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). (Tablo 24)

**Tablo 25.** RDS-PDA-Sepsis vakalarının intraventriküler kanama evrelerine göre dağılımı

		İVK			P*
		Yok (n) (%)	Evre 1-2 (n) (%)	Evre 3-4 (n) (%)	
RDS	Yok	97 (%82,9)	18 (%15,4)	2 (%1,7)	0,001
	Var	18 (%19,8)	58 (%63,7)	15 (%16,5)	
PDA	Yok	114 (%69,7)	45 (%26,8)	9 (%5,4)	0,001
	Var	1 (%2,5)	31 (%77,5)	8 (%20,0)	
Sepsis	Yok	109 (%79,0)	24 (%17,4)	5 (%3,6)	0,001
	Var	6 (%8,6)	52 (%74,3)	12 (%17,1)	

\*Pearson Ki-kare Testi

RDS olmayan vakaların %82,9 (n=97)'unda İVK yokken, %15,4 (n=18)'ünde Evre 1-2, %1,7 (n=2)'sinde Evre3-4 kanama izlendi. RDS gelişen vakaların 18 tanesinde (%19,8) İVK yok, 58 tanesinde (%63,7) Evre 1-2, 15 tanesinde Evre 3-4 kanama izlendi. Bu iki grup birbiriyle karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. PDA saptanmayan 114 vakada (%69,7) İVK yokken, 45 vakada Evre 1-2 (%26,8), 9 vakada Evre 3-4 (%5,4) kanama bulundu. PDA'sı olan vakaların %2,5'inde kanama yokken (n=1), %77,5 (n=31)'inde Evre 1-2 , %20 (n=8)'sinde Evre 3-4 kanama saptandı. Bu iki grup analiz edildiğinde aralarındaki fark anlamlı bulundu (p=0,001). Sepsis gelişen vakalarda %8,6 (n=6)'sında kanama yokken; %74,3 (n=52)'ünde Evre 1-2, %17,1 (n=12)'inde Evre 3-4 kanama izlendi. Sepsis olmayan vakaların %79 (n=109)'unda kanama yokken, %17,4 (n=24)'ünde Evre 1-2, %3,6 (n=5)'sında Evre 3-4 kanama izlendi. Bu gruplar kendi aralarında İVK açısından karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). (Tablo 25)

**Tablo 26.** Tedavinin intraventriküler kanama evrelerine göre dağılımı

		İVK			P*
		Yok (n) (%)	Evre 1-2 (n) (%)	Evre 3-4 (n) (%)	
<b>Eritrosit Transfüzyonu</b>	<b>Yapılmadı</b>	110 (%76,9)	24 (%16,8)	9 (%6,3)	<b>0,001</b>
	<b>Yapıldı</b>	5 (%7,7)	52 (%80,0)	8 (%12,3)	
<b>TDP İnfüzyonu</b>	<b>Yapılmadı</b>	115 (%62,2)	67 (%36,2)	3 (%1,6)	<b>0,001</b>
	<b>Yapıldı</b>	0 (%0,0)	9 (%39,1)	14 (%60,9)	

\*Pearson Ki-kare Testi

Transfüze olmayan hastaların %76,9'unda (n=110) kanama yokken; %16,8'inde (n=24) Evre 1-2 kanama, %6,3'ünde (n=9) Evre 3-4 kanama saptandı. Transfüze olan hastaların %7,7'sinde (n=5) kanama yokken; %80'inde (n=52) Evre 1-2 kanama, %12,3'ünde (n=8) Evre 3-4 kanama saptandı. Bu iki arasındaki fark analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001).

Taze donmuş plazma (TDP) infüzyonu yapılmayan hastaların %62,2'sinde (n=115) kanama yokken, %36,2'sinde (n=67) Evre 1-2 kanama, %1,6'sında (n=3) Evre 3-4 kanama saptandı. TDP infüzyonu yapılan hastaların %39,1'inde (n=9) Evre 1-2 kanama, %60,9'unda (n=14) Evre 3-4 kanama saptandı. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). (Tablo 26)

**Tablo 27.** Vakaların intraventriküler kanama gelişimine göre eritrosit transfüzyon sıklığı

<b>Eritrosit Transfüzyon Sayısı</b>	İVK			P*
	Yok (n) (%)	Evre 1-2 (n) (%)	Evre 3-4 (n) (%)	
<b>2 ve daha az</b>	5 (%14,7)	23 (%67,6)	6 (%17,6)	<b>0,026</b>
<b>3 ve daha fazla</b>	0 (%0,0)	28 (%93,3)	2 (%6,7)	

\*Pearson Ki-kare Testi

İki ve daha az transfüze olan hastaların %14,7'sinde (n=5) kanama yok, %67,6'sında (n=23) Evre 1-2 kanama, %17,6'sında (n=6) Evre 3-4 kanama saptandı. 3 ve daha fazla transfüze olan hastaların %93,3'ü (n=28) Evre 1-2, %6,7'si (n=2) Evre 3-4 kanama saptandı. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (n=0,026). (Tablo 27)

**Tablo 28.** İntraventriküler kanama evrelerine göre ventilasyon dağılımları

		İVK			P*
		Yok (n) (%)	Evre 1-2 (n) (%)	Evre 3-4 (n) (%)	
İnv.Mekanik Ventilasyon	Yapılmadı	106 (%79,7)	27 (%20,3)	0 (%0,0)	0,001
	Yapıldı	9 (%12,0)	49 (%65,3)	17 (%22,7)	
CPAP	Uygulanmadı	36 (%75,0)	2 (%4,2)	10 (%20,8)	0,001
	Uygulandı	79 (%49,4)	74 (%46,3)	7 (%4,4)	

İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanmayan hastaların %79,7'sinde (n=106) kanama yokken; %20,3'ünde (n=27) Evre 1-2 kanama saptandı. İnvaziv mekanik ventilasyon hastaların %12'sinde (n=9) kanama yokken; %65,3'ünde (n=49) Evre 1-2 kanama, %22,7'sinde (n=17) Evre 3-4 kanama saptandı. Bu iki grup karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). Non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanan (CPAP alan) hastaların %49,4 kanama yokken; %46,3'ünde (n=74) Evre 1-2 kanama, %4,4'ünde (n=7) Evre 3-4 kanama saptandı. Non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanmayan hastaların %75'inde (n=36) kanama yokken; %46,3'ünde (n=74) Evre 1-2, %4,4'ünde (n=7) Evre 3-4 kanama saptandı. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001). (Tablo 28)

**Tablo 29.** Şant takılan ve exitus olan hastaların intraventriküler kanama dağılımları

		İVK			P*
		Yok (n) (%)	Evre 1-2 (n) (%)	Evre 3-4 (n) (%)	
Exitus	Olmadı	114 (%69,4)	73 (%38,0)	5 (%2,6)	0,001
	Oldu	1 (%6,3)	3 (%18,8)	12 (%75,0)	
Şant	Uygulanmadı	115 (%56,1)	76 (%37,1)	14 (%1,6)	
	Uygulandı	0 (%0,0)	0 (0,0)	3 (%100,0)	

\*Pearson Ki-kare Testi

Exitus olmayan vakaların %69,4'ünde (n=114) kanama yokken; %38'inde (n=73) Evre 1-2 kanama, %2,6'sında (n=5) Evre 3-4 kanama saptandı. Ex olan vakaların %6,3 (n=1) kanama yokken; %18,8'inde (n=3) Evre 1-2 kanama, %75'inde (n=12) Evre 3-4 kanama saptandı. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). Şant takılmayan vakaların %56,1'inde (n=115) kanama yokken; %37,1'inde (n=76) Evre 1-2 kanama, %1,6'sında (n=14) Evre 3-4 kanama saptandı. (Tablo 29)

**Tablo 30.** İlk CO2 değerleri ve intraventriküler kanama ilişkisi

İlk CO2 Değeri mm-Hg	İVK Var		İVK Yok		P*
	(n)	(%)	(n)	(%)	
<30	4	25	12	75	0,001
30-60 arası	68	40	102	60	
>60	18	94,7	1	5,3	

\*Pearson Ki-kare Testi

İlk kan gazında CO2 değeri 30'un altında olanların %25'inde (n=4) kanama varken; %75'inde (n=12) kanama saptanmadı. CO2 değeri 30-60 arası olanlarda %60'ında (n=102) kanama yokken; %40'ında (n=68) kanama izlendi. CO2 değeri 60'ın üstünde olanların %94,7'sinde (n=18) kanama varken; %5,3'ünde (n=1) kanama izlenmedi. Bu gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). (Tablo 30)

**Tablo 31.** Kan basıncı ortalaması ve intraventriküler kanama sıklığı

Kan basıncı mm/hg	İVK Var		İVK Yok		P*
	(n)	(%)	(n)	(%)	
≤30 mm-hg	29	90,6	3	9,4	0,001
>30 mm-hg	64	36,4	112	63,6	

\*Pearson Ki-kare testi

**Tablo 32.** Kan basıncı ortalaması ve intraventriküler kanama dağılımı

Kan basıncı mm-hg	İVK			P*
	Yok (n) (%)	Evre 1-2 (n) (%)	Evre 3-4 (n) (%)	
≤30 mm-hg	3 (%9,4)	19 (%59,4)	10 (%31,3)	0,001
>30 mm-hg	112(%63,6)	57 (%32,4)	7 (%4)	

\*Pearson Ki-kare Testi

Kan basıncı her vaka için gestasyon yaşına göre değerlendirilse de ; cut-off değeri 30 mm-Hg olarak belirlendi. 30 mm-Hg'nın altında %9,4'ünde (n=3) kanama yokken; %90,6'sında (n=29) kanama saptandı. 30 mm-Hg'nın üstünde %36,4'ünde (n=64) kanama varken; %63,6'sında (n=112) kanama saptanmadı. Bu iki grup kendi aralarında karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0,001). (Tablo 31)

Kanama evrelerine göre sınıflandırma yapıldığında; 30 mm-Hg altında %9,4'ünde (n=3) kanama yokken; %59,4'ünde (n=19) Evre 1-2 kanama, %31,3'ünde

(n=10) Evre 3-4 kanama saptandı. 30 mm-Hg üstünde %63,6'sında (n=112) kanama yokken; %32,4'ünde (n=57) Evre 1-2, %4'ünde (n=7) Evre 3-4 kanama saptandı. Bu gruplar arasında analiz yapıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0,001). (Tablo 32)

**Tablo 33.** Vazopressör kullanımı ve intraventriküler kanama ilişkisi

Vazopressör Kullanımı	İVK Var		İVK Yok		P*
	(n)	(%)	(n)	(n)	
Var	34	94,4	2	5,6	0,001
Yok	59	34,3	113	65,7	

**Tablo 34.** Vazopressör kullanımı- intraventriküler kanama evreleri dağılımı

		İVK			P*
		Yok (n) (%)	Evre 1-2 (n) (%)	Evre 3-4 (n) (%)	
Vazopressör kullanımı	Almayanlar	113 (%65,7)	57 (%33,1)	2 (%1,2)	0,001
	Alanlar	2 (%5,6)	19 (%52,8)	15 (%41,7)	

Vazopressör ihtiyacı olan hastaların %94,4'ünde (n=34) kanama varken; %5,6'sında (n=2) kanama saptanmadı. Vazopressör verilmeyen hastaların %34,3'ünde (n=59) kanama saptanırken; %65,7'sinde (n=113) kanama saptanmadı. Bu iki grup kendi aralarında karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). (Tablo 33)

İnotrop verilmeyen hastaların %65,7'inde (n=113) kanama yokken; %33,1'inde (n=57) Evre 1-2 kanama, %1,2'sinde (n=2) Evre 3-4 kanama saptandı. Verilen hastaların ise %5,6'sında (n=2) kanama yokken; %52,8 vakada (n=19) Evre 1-2, %41,7 vakada (n=15) Evre 3-4 kanama saptandı. Bu gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0,001).(Tablo 34)

**Tablo 35.** Umbilikal ven katateri ve intraventriküler kanama sıklığı

Ven katateri	İVK Var		İVK Yok		P*
	(n)	(%)	(n)	(%)	
Var	70	95,9	3	4,1	0,001
Yok	23	17,0	112	83,0	

\*Pearson Ki-kare Testi

**Tablo 36.** Umbilikal ven katateri ve intraventriküler kanama dağılımı

		İVK			P*
		Yok (n) (%)	Evre 1-2 (n) (%)	Evre 3-4 (n) (%)	
Ven katateri	Yok	112 (%83,0)	23 (%17,0)	0 (%0,0)	0,001
	Var	3 (%4,1)	53 (%72,6)	17 (%23,3)	

\*Pearson Ki-kare Testi

Umbilikal ven katateri takılan hastaların %95,9'unda (n=70) kanama varken; %4,1'inde (n=3) kanama saptanmadı. Takılmayan hastaların %17'sinde (n=23) kanama varken; %83'ünde (n=112) kanama saptanmadı. Bu gruplar analiz edildiğinde aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). (Tablo35)

Evrelere göre sınıflandırıldığında katater takılmayan %17 hastada (n=23) Evre 1-2; Evre 3-4 kanama saptanmadı. Takılan hastaların %72,6'sında (n=53) Evre 1-2; %23,3'ünde (n=17) Evre 3-4 kanama saptandı. Bu iki grup kendi aralarında analiz edildiğinde aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). (Tablo 36)

Ayrıca trombositopeni saptanan 9 hastanın hepsinde İVK saptandı. Bu vakaların %77,8'sinde Evre 1-2 (n=7), %22,2'inde (n=2) Evre 3-4 kanama saptandı. Göbek arter katateri takılan 21 hastanın hepsinde İVK saptandı. 14 vakada (%66,7) Evre 1-2 kanama, 7 vakada (%33,3) Evre 3-4 kanama saptandı.



**Tablo 37.** Apne ve intraventriküler kanama sıklığı

Apne	İVK Var		İVK Yok		P*
	(n)	(%)	(n)	(%)	
<b>Var</b>	70	88,6	9	11,4	<b>0,001</b>
<b>Yok</b>	23	17,8	106	82,2	

\*Pearson Ki-kare Testi

**Tablo 38.** Apne ve intraventriküler kanama dağılımı

		İVK			P*
		Yok (n) (%)	Evre 1-2 (n) (%)	Evre 3-4 (n) (%)	
Apne	<b>Yok</b>	106 (%82,2)	15 (%11,6)	8 (%6,2)	<b>0,001</b>
	<b>Var</b>	9 (%11,4)	61 (%77,2)	9 (%11,4)	

\*Pearson Ki-kare Testi

Apne olan hastaların %88,6' sında (n=70) kanama saptanırken; %11,4'ünde (n=9) kanama saptanmadı. Apne olmayan hastaların %82,2'sinde (n=106) kanama yokken; %17,8'inde kanama saptandı. Bu iki grup karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). (Tablo 37)

Apne olmayan hastaların %11,6'sında (n=15) Evre 1-2; %6,2'sinde (n=8) Evre 3-4 kanama saptanırken; olan hastaların %11,4'ünde (n=9) Evre 3-4; %77,2'sinde (n=61) Evre 1-2 kanama saptandı. Bu gruplar ayrı ayrı analiz edildiğinde aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,001) (Tablo 38)

**Tablo 39.** İlk hematokrit ve intraventriküler kanama sıklığı

İlk Htc değeri (%)	İVK Var		İVK Yok		P*
	(n)	(%)	(n)	(n)	
<b>&lt;40</b>	8	80	2	20	<b>0,001</b>
<b>40-50</b>	48	61,5	30	38,5	
<b>&gt;50</b>	30	27,8	78	72,2	

\*Pearson Ki-kare Testi

**Tablo 40.** İlk hematokrit ve intraventriküler kanama dağılımı

İlk Htc Değeri (%)	İVK			P*
	Yok (n) (%)	Evre 1-2 (n) (%)	Evre 3-4 (n) (%)	
<40	2 (%20)	4 (%40)	4 (%40)	<b>0,001</b>
40-50	30 (%38,5)	41 (%52,6)	7 (%9)	
>50	78 (%72,2)	25 (%23,1)	5 (%4,6)	

\*Pearson Ki-kare Testi

Hastaların ilk hematokrit (Htc) değerlerine baktığımızda; Htc değeri 40' ın altında olan hastaların %80'inde (n=8) kanama varken; %20'sinde (n=2) kanama saptanmadı. Htc değeri 40-50 arasında olan hastaların %38,5'inde (n=30) kanama varken; %61,5'inde (n=48) kanama saptanmadı. Htc değeri 50'nin üstünde olan hastalarda %72,2'sinde (n=78) kanama yokken; %27,8'inde (n=30) kanama saptandı. Bu grupların herbiri kendi aralarında analiz edildiğinde aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). (Tablo 39)

Htc değeri 40'ın altında olan hastaların %40'ında (n=4) Evre 1-2; %40'ında (n=4) Evre 3-4 kanama saptandı. Htc değeri 40-50 arasında olan hastaların %52,6'sında (n=41) Evre 1-2 kanama; %9'unda (n=7) Evre 3-4 kanama saptandı. Htc değeri 50'nin üzerinde olanların %23,1'inde (n=25) Evre 1-2 kanama; %4,6'sında (n=5) Evre 3-4 kanama saptandı. Bu grupların her biri kendi aralarında analiz edildiğinde aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). (Tablo 40)

**Tablo 41.** Probiyotik kullanımı ve intraventriküler kanama sıklığı

Probiyotik	İVK Var		İVK Yok		P*
	(n)	(%)	(n)	(%)	
Var	34	59,6	23	40,4	<b>0,001</b>
Yok	48	92,3	4	7,7	

\*Pearson Ki-kare Testi

1500 gram altı vakalar arasında yapılan değerlendirmede; probiyotik almayan hastaların %92,3'ünde (n=48) kanama saptanırken; %7,7'sinde (n=4) kanama

saptanmadı. Probiyotik alan hastaların %59,6'sında (n=34) kanama saptanırken; %40,4'ünde (n=23) kanama saptanmadı. Bu iki grup analiz edildiğinde aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). (Tablo 41)

**Tablo 42.** İntraventriküler kanama evrelere göre kan gazı, Htc, kan basıncı ortalamaları

	İVK			P**
	Yok (n=115) Ort±SS	Evre1-2 (n=76) Ort±SS	Evre3-4 (n=17) Ort±SS	
<b>İlk Kan Gazı ph</b>	7,26±0,07	7,14±0,11	7,02±0,22	<b>0,001</b>
<b>İlk Kan Gazı CO2</b>	41,38±8,51	50,37±14,3	59,2±23,6	<b>0,001</b>
<b>İlk Htc</b>	53,03±6,31	49,45±7,46	46,45±7,30	<b>0,287</b>
<b>İlk Kan Basıncı Ortalaması</b>	42,6±8,6	34,7±7,7	30,9±10,0	<b>0,053</b>

\*\* Tek Yönlü Varyans Analizi

Kanama saptanmayan hastaların ilk kan gazı ph ortalaması 7,26±0,07 iken; Evre 1-2 kanama saptanan hastaların 7,14±0,11, Evre 3-4 kanama saptanan hastaların ise 7,02±0,22 olarak bulundu. Bu değerler analiz edildiğinde aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). CO2 değerlerine baktığımızda kanama saptanmayan hastaların ortalaması 41,38±8,51 iken; Evre 1-2 kanama saptanan hastaların 50,37±14,3, Evre 3-4 kanaması olan hastaların ise 59,2±23,6 olarak bulundu. Bu gruplar analiz edildiğinde aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). Hematokrit değerlerine baktığımızda kanama olmayan vakaların hematokrit değeri ortalaması 53,03±6,31 iken; Evre 1-2 kanama saptanan hastaların 49,45±7,46, Evre 3-4 kanama saptanan hastaların 46,45±7,30 olarak saptandı. Bu değerler aralarında analiz edildiğinde aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,287). İlk kan basıncı ortalamalarında ise kanama saptanmayan hastaların ortalaması 42,6±8,6 iken; Evre 1-2 kanama saptanan hastaların ortalaması 34,7±7,7, Evre 3-4 kanama saptanan hastaların ortalaması ise 30,9±10,0 olarak bulundu. Bu gruplar analiz edildiğinde aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,053). (Tablo 42)

Son olarak basit analizlerde ortaya çıkan ve İVK varlığını etkileyen prenatal, natal, postnatal risk faktörleri (gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, doğum şekli, annenin sigara kullanımı, annenin hipertansiyon durumu, asfiksi, APGAR 1-5. dakika skorları, RDS, PDA, Sepsis) binary lojistik regresyon (Backward LR) modeliyle değerlendirildi ( $p < 0,001$ ) (Tablo 43). Bu modele göre 1500 gram ve altı doğum ağırlığına sahip olmak 1,221 kat, Gebelikte hipertansiyon varlığı 4,90 kat, APGAR skorunda her bir artış 0,425 kat, PDA varlığı 22,02 kat, sepsis varlığı 15,311 kat İVK riskini arttırmaktaydı. Kurulan model ile belirlenen İVK risklerinin %55,3'ü (Etki Boyutu) doğru tahmin edildi. (Tablo 43)

**Tablo 43.** Binary lojistik (backward lr) regresyon modeline göre intraventriküler için risk faktörleri

	<b>B</b>	<b>p</b>	<b>OO<sup>a</sup></b>	<b>%95 GA<sup>b</sup></b>
<b>Doğum Ağırlığı</b> (Referans 1500 Gram Üstü) <b>1500 Gram ve Altı</b>	,508	0,050	1,221	1,077-1,639
<b>Gebelikte Hipertansiyon,</b> (Referans Hipertansiyon Yok) <b>Hipertansiyon Var</b>	,589	0,013	4,900	1,403-17,118
<b>APGAR 5. Dakika skoru</b>	0,857	0,002	0,425	1,246-1,732
<b>PDA</b> (Referans PDA Yok) <b>PDA Var</b>	,311	0,018	22,020	1,687- 287,457
<b>Sepsis</b> (Referans Sepsis Yok) <b>Var</b>	,729	<0,001	15,311	4,022-58,287
<b>Sabit Değer</b>	,904	0,024	134,787	

<sup>a</sup>OO= Olasılık Oranı, <sup>b</sup>GA= Güven Aralığı, <sup>c</sup>Sabit Değer

## 5. TARTIŞMA

İntraventriküler kanama nörolojik sekel ve mortaliteye sebep olan prematürenin en büyük sorunlarından biridir. Amerika’da her yıl yaklaşık 20.000 prematüre intraventriküler kanama tanısı almaktadır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (1500 gram altı) İVK sıklığı 1980 yılının başlarında %40-50 iken; 1980 yılının sonlarına doğru %20 civarlarına düşmüştür (128). Bu oran son 20 yıldır korunmuştur. Chevallier ve arkadaşlarının EPIPAGE-2 kohort çalışmasında 2011 yılı boyunca Fransa’da gestasyonel yaşı 24-31 hafta arasında 3495 prematüre bebeği dahil ederek İVK sıklığını genel olarak %32,6, sırasıyla Evre I-II-III-IV kanamaları %17, %12,1, %3,3, %3,8 olarak bulunmuştur (129). Allen ve arkadaşlarının 1500 gram altı prematürelere yaptığı çalışmada İVK sıklığını %27 olarak bulmuşlardır (94). Marba ve arkadaşlarının 15 yıllık periyotta 1777 prematüre bebeğin dahil edildiği çalışmada 1991 yılında İVK sıklığını %50,9 bulurken; 2005 yılında bu oranın %11,9’ a düştüğünü göstermişlerdir (130). İVK sıklığı merkezlerin gelişmişlik düzenine göre %15-40 arasında değişmektedir. Lee ve arkadaşlarının Haziran 2003- Aralık 2007 arasında 34 hafta altında 1044 prematüre bebekte yaptıkları çalışmada İVK sıklığı %27,8 olarak bulunmuştur (131). Poryo ve arkadaşlarının 1998-2012 yılları arasında 32 hafta altı 765 bebekte yaptıkları çalışmada İVK sıklığını %23,1 olarak bulmuşlardır (132). Ülkemizde ise; Ilıkkın ve arkadaşlarının 1990 yılında yaptığı 1500 gr altı bebeklerde yaptıkları çalışmada İVK sıklığını %50 civarında saptamışlardır (133). Tarcan ve arkadaşlarının 1999-2002 yılları arasında 32 hafta altı veya 1500 gram altı 93 bebekte yaptıkları çalışmada İVK sıklığını %24 olarak saptamışlardır (134). Köksal ve arkadaşlarının 2002 yılında 1500 gram altı 120 prematüre bebekte yürüttükleri bir çalışmada İVK sıklığı %15 olarak bulmuşlardır (135). Özdemir ve arkadaşlarının Ocak-Ağustos 2010 aralığında 100 yenidoğanla yürüttükleri çalışmada İVK sıklığını %32 olarak bulmuşlardır (136). Dursun ve arkadaşlarının Ocak 2007- Aralık 2011 aralığında 1500 gram altı 246 bebeğin dahil edildiği çalışmada İVK sıklığını %25,2 olarak bulmuşlardır (137). Bizim yürüttüğümüz çalışmada sıklığı %44,7 olarak bulduk. Literatüre göre daha yüksek olmasının sebebi İVK yok-grade I kanama ayrımının tam net yapılamaması, ayrıca merkezimizin savaş bölgesine yakın olması birçok takipsiz gebenin kabul edilmesine ve 37 hafta altı tüm prematüre bebeklerin

dahil edilmesine bağlı olabileceği dűşűnűldű. Genel olarak grade I kanaması olanlar ve olmayanlar benzer klinik sonular gűstermektedir (138). Grade I kanamalar ıkarıldığında sıklık literatűr ile uyumlu olup yaklağık %22,5 civarlarındadır. alığmamızda grade I %22,1, grade II %14,4, grade 3 %5,8, grade 4 %2,4 olarak bulunmuğtur. Specht ve arkadaşlarının 2011-2013 yılları arasında 267 bebekte yaptıkları alığmada İVK geliğen bebeklerin cinsiyetleri arasında anlamlı bir fark bulamamığlardır (107). Bizim alığmamızda da İVK geliğen bebeklerin %47,7'si kız, %41,6 'sı erkek cinsiyette oldukları tespit ettik. Ancak bu farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmadık ( $p=0,378$ ).

Express grubunun 2004-2007 yılları arasında İsve'te doğan 27 haftalık bebeklerin 1 yıllık survey incelemelerinde 26. haftada İVK insidansının %5,2'den %19-20'lere ıktığını gűstermiėlerdir (139). Gleissner ve arkadaşlarının 1994-1997 yılları arasında 3721 prematűre bebekte yaptıkları alığmada İVK riskinin en fazla 28 gestasyon haftasının altında doğanlarda olduğu gűsterilmiėtir (140). Bajwa ve arkadaşlarının İsvire'de 32 haftanın altında 2896 prematűrede yaptıkları gestasyonel yağtaki her haftalık artığ İVK insidansında %3,5 azalmaya neden olmaktadır (93). Dursun ve ark. yaptıkları alığmada da gestasyon haftası artıka İVK sıklığının anlamlı olarak azaldığı gűsterilmiėtir (137). zdemir ve ark. yaptıkları alığmada 32 haftanın altındaki bebeklerde İVK Őiddeti 32 hafta űzerindeki bebeklere gűre daha yűksek bulmuğlardır (136). Bizim alığmamızda da İVK sıklığı 32 haftanın altında %65,1, 32 haftanın űstűnde ise 11,4 olarak bulduk. Aralarındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulduk ( $p=0,001$ ).

Stoll ve arkadaşlarının 22-28 hafta ve 401-1500 gram arasındaki prematűrelerde yaptıkları alıėmada gestasyon aėırlıėı azaldıka İVK sıklıėının arttıėını gűstermiėlerdir (43). Kenet ve arkadaşlarının İsrail'de yaptıkları 7655 prematűre bebeėin dahil edildiėi alıėmada 500-600 gram arasındaki bebeklerde İVK sıklıėı %50,9 iken; 1400-1500 gram arasındaki bebeklerde %5,8 olarak bulmuėlardır (92). The Vermont Oxford Network (VON) yűrűttűėű ok merkezli 34.500 ok dűėűk doėum aėırlıklı bebeėin kaydedildiėi veri tabanında 1000 gram altı bebeklerin en yűksek mortalite ve morbidite oranına sahip olduėu gűsterilmiėtir (141). Bizim alıėmamızda 1500 gram altı İVK %75,2 iken; 1500 gram űstű %11,1 olarak bulunmuėtur. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulduk ( $p=0,001$ ).

Bu veri ile literatürde olduğu gibi 1500 gram altındaki bebeklerde İVK sıklığı bizim çalışmamızda da yüksek bulunmuştur. Humberg ve ark. yaptıkları German Neonatal Network (GNN) 1500 gram altı 22-36 hafta arası 11564 prematüre bebekten seçtikleri 2201 bebekte yürüttükleri kohort çalışmada planlı sezaryan doğumda İVK %17,2, vaginal doğumda %26,6, acil sezaryanda bu oran %31,1 olarak bulmuşlardır (109). Riskin ve ark. yaptıkları 4568 1500 gram altı bebekte sezaryanla doğanların İVK oranı %7,7 iken vaginal doğumla doğanların oranlarını %13,3 olarak bulmuşlardır (142). Dani ve ark. 28 hafta altı prematüre bebeklerde yaptıkları çalışmada her evre için vaginal doğumla doğanlarda İVK insidansını daha yüksek bulmuşlardır (143). Osborn ve ark. yaptığı 30 hafta altı 126 ve 128 serilik 2 prospektif kohort çalışmasında vaginal doğumla doğanlarda İVK insidansını daha yüksek bulmuşlardır (110). Durie ve ark. 1500 gram altı 937 vakada yaptıkları tek merkezli retrospektif kohort çalışmasında ağır İVK açısından vaginal ve sezaryan doğum arasında fark olmadığı gösterilmiştir (144). Werner ve ark. 1995-2003 yılları arasında 24-34 haftadan oluşan 20231 prematüre bebeklerde yapılan geniş retrospektif kohort çalışmasında İVK açısından vaginal doğum ile sezaryan doğum arasında fark olmadığı gösterilmiştir (145). Lee ve ark., Dursun ve ark., Ergin ve ark. yaptığı çalışmalarda da doğum şekline göre İVK açısından bir farklılık gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda İVK gelişenlerin daha çok vaginal doğumla doğduğunu saptadık. İVK olan hastaların %62,5 vaginal doğumla, %39,4 sezaryanla doğduğunu saptadık. İVK olmayan hastaların %60,6 sezaryanla, %37,5 vaginal doğumla doğduğunu saptadık. Bu iki grup arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulduk ( $p=0,001$ ). Bizim verilerimiz genel olarak literatür ile uyumlu bulundu ancak bu konuda çok merkezli daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Viscardi ve ark. 1980-1984 yılları arası 70 çoğul prematüre bebekte yaptıkları çalışmadan beklenenin aksine İVK insidansı düşük bulmuşlardır. Bunu da çoğul gebeliklerin riskli gebelikler kabul edilip 3. Basamakta gerçekleştirilmesine ve elektif şartların sağlanmasına bağlamışlardır (146). Linder ve ark. 1500 gram altı 641 bebekte yaptıkları kohort çalışmasında çoğul gebelik ile İVK arasındaki ilişkiyi anlamlı bulmamışlardır (147). Waitz ve ark. 2004-2009 yılları arasında 28 hafta altı 279 prematüre bebekte yaptıkları retrospektif çalışmada çoğul gebeliği İVK için bağımsız risk faktörü olarak bulmuşlardır (148). Bizim çalışmamızda; çoğul gebelik olan vakaların %40,7'sinde intraventriküler kanama olduğunu bulduk. Çoğul gebelik

olmayan vakaların %45,4'ünde kanama saptadık. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı( $p=0,846$ ). Çoğul gebeliklerde İVK sıklığının daha az saptanmasının nedenini bizim merkezimizde de bu doğumlar acil olmadıkça elektif şartların sağlanması olarak düşündük.

Spinillo ve ark. 24-33 hafta arası 93 prematüre bebekte yaptıkları çalışmada özellikle gebeliğin ikinci yarısında sigara içmenin İVK sıklığını arttırdığını göstermişlerdir (149). Linder ve ark. çalışmasında sigara içen anne bebekleri ile içmeyen anne bebeklerinde İVK açısından bir fark olmadığını göstermişlerdir (147). Bizim çalışmamızda sigara alışkanlığı olan anneler vakaların 34'ünü oluşturmaktadır. Bu annelerin bebeklerinin %26,5'inde kanama gözlenmezken; %73,5inde kanama izlendiğini saptadık. Sigara içen anne bebekleri ile içmeyenler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulduk ( $p=0,001$ ). Ancak bu konuda daha geniş ve ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Anamnezde sigara öyküsü her gebenin ayrıntılı sorgulanmalıdır.

Spinillo ve ark. 1984-2003 yılları arasında 24-35 hafta arasında doğan 1201 prematüre bebekte yaptıkları çalışmada 329 preeklampitik anne bebeği ile 872 normotansif anne bebeği İVK açısından incelemişlerdir. Preeklampitik anne bebeklerinde İVK sıklığını normotansiflere göre daha yüksek bulmuşlardır (150). Mendola ve ark. 2002-2008 yılları arasında 200103 normotansif ve 10507 preeklampitik anne bebeklerinde yaptıkları çalışmada; preeklampitik anne bebeklerinde İVK riskinin arttığını göstermişlerdir (151). Perlman ve ark. 1988-1994 arasında 254 gebelik hipertansiyonu olan; 1083 olmayan anne bebeklerinde yaptıkları çalışmada gebelik hipertansiyonu olan hastalarda İVK insidansının azaldığını göstermişlerdir. Ancak bu azalmanın gebeliğe bağlı hipertansiyona bağlı olabileceği gibi; bu hastalarda kullanılan magnezyum sülfatın nöroprotektif etkisine bağlı olabileceğini düşünmüş; daha ileri çalışmalar önermişlerdir (152). Bizim çalışmamızda preeklampitik-eklampitik anne bebeklerinde kanama oranları yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Ayrıca annede kan basıncı artışının İVK riskini 4,9 kat arttırdığını saptadık.

Erken membran rüptürü prematüre doğum için tek başına risk faktörü olup; İVK'nın en önde gelen sebeplerinden biridir. Linder ve ark. yaptıkları çalışmada erken membran rüptürü olan ve olmayan hastaların İVK açısından aralarındaki farkı anlamlı



bulmamışlardır (147). EPIPAGE 2 kohort çalışmasında EMR ile İVK arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır (129). Xie ve ark. 34 haftanın altında EMR tanısı alan 371 anne bebeklerinde yaptıkları çalışmada EMR'ya eşlik eden koryoamnionit durumunda İVK riskinin arttığını göstermişlerdir (153). Lu ve ark. 34 haftanın altında 292 prematürede yaptıkları çalışmada EMR'li hastalarda İVK sıklığını %24,7 koryoamnionit gelişen hastalarda bu sıklığın %43,8'e çıktığını göstermişlerdir (154). Bizim çalışmamızda EMR olan ve olmayan grup arasındaki risk istatistiksel olarak anlamlı bulmadık. Bu durum EMR'in maternal inflamasyon yanıtı ile korele edilmediği için elde edildiğini düşündük. Bu yüzden bu konuda maternal her türlü enfeksiyon durumu, akut faz reaktanları ile korele edilerek ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündük. Ayrıca İVK sıklığındaki fark olmamasının nedeni olarak artık EMR'li annelerin çoğuna antibiyoterapi verilmesi olarak düşündük. Ayrıca Egarter ve ark. yaptıkları bir metaanalizde EMR'de antibiyotik kullanımının İVK sıklığını azalttığını göstermişlerdir (155).

Yefet ve ark. yaptıkları çalışmada polihidroamnioosu olan hastaların olmayanlara İVK sıklığını daha yüksek bulmuşlardır (156). Lee ve ark. yaptıkları çalışmada oligohidroamnios olan ve olmayan hastalar arasında İVK açısından fark saptanamamıştır (131). Bizim çalışmamızda oligohidroamnios ve polihidroamnios olan vakalarda İVK sıklığının arttığını bulduk. Bu konuda literatür tarandığında oligohidroamniosun prematürelere daha çok pulmoner hipoplazi ile ilişkili olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Bu konuya dair daha ileri ve daha çok sayıda vaka içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Lal ve ark. çok merkezli 19069 hastanın dahil edildiği çalışmada plasenta previanın İVK riskini artırdığını göstermişlerdir (157). EPIPAGE 2 çalışmasında plasenta dekolmanı olan hastalarda İVK sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (129). Bizim çalışmamızda plasenta previalı vakaların yarısında İVK mevcutken; diğerlerinde İVK izlenmedi. Plasenta dekolmanı olan hastalarda olmayanlara göre İVK daha fazla izlendi.

Szpecht ve ark. 2009-2014 yılları arasında 23-26 hafta arasında 110 preterm bebekte yaptıkları çalışmada asfiksisi olan ve olmayan grade 3-4 kanaması olan hastalar arasında anlamlı fark bulmamışlardır (158). 2011-2013 yılları arasında 32 hafta altında 267 prematüre bebekte yaptıkları bir başka çalışmada ise asfiksiyi İVK

açısından risk faktörü olarak belirlemişlerdir (107). Bizim çalışmamızda asfiksi ile İVK arasındaki ilişkiyi anlamlı bulduk. Literatüre baktığımızda bu konuda daha asfiktik term ve hipotermi tedavisi alan bebekler üzerine çalışmalar mevcuttur. Bu konuda pretermle ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Wei ve ark. 2007-2013 yılları arasında 32 haftanın altında 25979 çok düşük doğum ağırlıklı (1500 gram altı) bebekte yaptıkları çalışmada antenatal steroid kullanımının tüm grade kanamalarda azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir (104). Poryo ve ark. 1998-2012 yılları arasında gestasyon yaşı 32 haftanın 765 prematüre dahil edildiği çalışmada 28 haftanın altında antenatal steroid kullanımının İVK sıklığını azaltma konusunda aralarındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Ancak 28-32 hafta arasında anlamlı bulunmamakla beraber; 32 haftanın altındaki bebeklerde genel olarak antenatal steroid kullanımı ile İVK insidansının azaldığını göstermişlerdir (132). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak antenatal steroid alanlarda İVK insidansının daha az olduğunu bulduk.

Helwich ve ark. çok merkezli 32 hafta altı 936 preterm bebekte yapılan Neo-pro özellikle mekanik ventilasyon uygulanan RDS'li hastalarda İVK riskinin arttığını göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada antenatal steroid kullanımının olmaması İVK sıklığını %14'ten %22'lere çıkarmaktadır (112). Poryo ve ark. yaptığı çalışmada RDS, PDA ve sepsis olan bebeklerde İVK sıklığını daha fazla bulmuşlardır (132). Egarter ve ark. çalışmasında sepsis gelişen yenidoğanlarda İVK sıklığının 8 kat arttırdığı ortaya konmuştur (155). Chiu ve ark. 40 tane PDA'sı olan ve 37 tane prematüre kontrol grubunu içeren çalışmada hemodinamik olarak anlamlı PDA'sı olan hastalarda İVK sıklığının arttığını göstermişlerdir(159). Biz çalışmamızda; literatür ile uyumlu olarak RDS, PDA ve sepsis olan bebeklerde İVK riskinin daha yüksek olduğunu bulduk.

Edward ve ark. 500-1000 gram arası 100 prematüreyi sınırlı ve normal transfüze olanlar olarak iki gruba ayırarak yaptıkları çalışmada sınırlı sayıda transfüze olanlarda intraventriküler kanama daha fazla görülmüştür [81]. Kirpalani ve ark. 451 çok düşük doğum ağırlıklı bebekte yürüttükleri PINT çalışmasında transfüzyon ve İVK arasındaki ilişkiyi anlamlı bulmamışlardır [146]. Baer ve ark. 6 yıllık periyotta 417 yenidoğanda yaptıkları çalışmada grade 1 kanaması olan hastaların transfüzyon sonrası grade 3-4'e ilerleyebileceğini bulmuşlardır [147]. Bizim çalışmamızda transfüze olanlar ve olmayanlar arasında İVK açısından aralarındaki ilişkiyi

istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Ancak transfüzyon yapılanlarda daha çok düşük gradeli kanama saptadık. Transfüzyonunun mu kanamaya yol açtığı yoksa kanama nedeniyle mi transfüzyona ihtiyaç duyulduğu net değildir. Ancak İVK genelde postnatal ilk günler ortaya çıkarken; ünitemizde genel olarak prematüre anemisi gelişen dönemde transfüzyona ihtiyaç duyulmaktadır. Dolayısıyla transfüzyon nedeniyle İVK görülmediği düşünülmüştür.

Aly ve ark. 1500 gram altı 340 prematüre bebekte yaptıkları çalışmada mekanik ventilasyonun ağır İVK için risk faktörü olduğunu göstermişlerdir [148]. Xu ve ark. 2009-2011 yılları arasında 32 hafta 1500 gram altı prematüre bebeklerde yürüttükleri çalışmada özellikle 7 günden uzun süren mekanik ventilasyonun İVK riskini arttırdığını göstermişlerdir [149]. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda İVK sıklığını daha yüksek olarak bulduk. Salvo ve ark. 2 merkezli non invaziv mekanik ventilasyon uygulanan 32 hafta ve 1500 gram altı 124 prematüre bebeğin dahil randomize kontrollü çalışmada sekonder morbiditelerin (PDA, BPD, NEK, İVK..) azalması ile ilgili anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (160). Bizim çalışmamızda non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda İVK oranını yüksek bulduk. Bunun nedenini özellikler ileri prematürelerde invaziv ventilasyon sonrası genelde non invaziv yöntemlerin uygulanması, diğer solunum sıkıntısı olan tüm prematürelerde ilk basamak olarak non invaziv yöntemlerin uygulanmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Permissive hiperkapni akciğer hasarını önlemek için geliştirilen bir ventilasyon stratejisidir. Woodgate ve ark. yaptıkları çalışmada permissive hiperkpaninin grade 3-4 kanamayı azaltmadığı gösterilmiştir (161). Altaany ve ark. 1250 gram altı 285 prematüre bebekte yürüttükleri çalışmada hiperkapneik hastalarda ağır kanama saptanmış; ayrıca karbondioksit değerlerinde dalgalanmalarda ağır kanamaya neden oldukları ortaya konmuştur (162). Bizim çalışmamızda hiperkapneik hastalarda İVK sıklığı literatürde olduğu gibi yüksektir.

Bada ve ark. 100 preterm bebekte 48 saatlik kan basıncı izlemlerinde hipotansiyon gelişen hastalarda İVK sıklığını daha yüksek bulmuşlardır (163) Fanaroff ve ark. 159 prematüre bebekte yaptıkları çalışmada hipotansiyonun İVK riskini arttırdığı ve kötü nörogelişimsel sonuçlara yol açtığını ortaya koymuşlardır(164). Lee ve ark. yaptığı çalışmada inotrop ihtiyacı olan hastalarda İVK riskini arttırdığını

göstermişlerdir (131). Köksal ve ark. yaptığı çalışmada ilk gün vazopressör kullanımının İVK riskini arttırdığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ortalama kan basıncı değeri cut-off değeri 30 olarak belirlenen değerlere göre değerlendirildiğinde bu değer altında İVK sıklığı daha yüksek bulduk. Ancak bu bir postnatal geçiş süreci olabileceğinden, prematürelere transient hipotansiyon durumunu göz önünde bulundurduk ve bu hastaları inotrop ihtiyacına göre değerlendirdiğimizde literatürde olduğu gibi inotrop alan prematürlerde İVK sıklığını daha yüksek olarak bulduk.

Sun ve ark. yürüttükleri metaanalizde probiyotik kullanılan prematürelere İVK sıklığının daha az olduğunu ancak bu farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır (165). Bizim çalışmamızda 1500 gram altı; probiyotik kullanılan hastalar ile kullanılmayan hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Ancak bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündük.

Linder ve ark. yaptıkları çalışmada daha yüksek ilk hematokrit değerleri ve daha düşük CO<sub>2</sub> değerlerinde İVK riskinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir (147). Mercer ve ark. 32 hafta altı 72 prematüre bebekte yaptıkları randomize kontrollü çalışmada geç kordon klemplenenlerde daha az İVK ve geç neonatal sepsis izlenmiştir (166). Bizim çalışmamızda ilk hematokrit değeri yüksek olanlarda daha az İVK izlendiğini saptadık.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Ekim 2014-Ekim 2017 tarihleri arasında, 3 yıllık periyotta, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak izlenen, İVK'nın en sık izlendiği 32 hafta ve 1500 gram altı bebeklerin yanı sıra; doğum ağırlıklarına bakılmaksızın 37 hafta altı prematüre bebekler dahil edildi. 250 vakanın, 42 tanesi; dışarı sevk, kromozomal anomali, metabolik hastalık şüphesi, kardiyak hastalık nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma toplam 208 vaka üzerinden yürütüldü. Vakaların 93 tanesinde (%44,7) İVK saptanırken 115 tanesinde (%55,3) saptanmadı. İVK 32 hafta ve 1500 gram altı prematürelere daha sık izlendi. Bu bebeklerde İVK açısından dikkatli olunmalı, taramalarla yakın takip edilmelidir. Çalışmamızda vaginal doğumun İVK için bir risk faktörü olduğunu saptadık. Ancak bu konuda prospektif çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündük. Çoğul gebelik İVK için bir risk faktörü olarak saptamadık. Bunu çoğul gebeliklerin riskli gebelikler kabul edilip genellikle elektif şartların sağlanmasına bağladık. Bu konuda vakalar elektif olan ve olmayan olarak ayrılarak çalışma yapılabilir. Annenin sigara kullanımı maternal faktörler arasında İVK açısından risk faktörü olarak saptadık. Annenin sigara içimi ayrıntılı olarak her anamnezde sorgulanmalıdır. Annede kan basıncı artışının prematürelere İVK riskini 4,9 kat artırdığını saptadık. Annede erken membran rüptürünü bir risk faktörü olarak saptamadık. Bunu düzenli gebelik takipleri sonucu EMR gelişen annelere zamanında antibiyoterapi başlanmasına bağladık. Ayrıca bu konuda EMR'si olan annelerde koryoamnionit açısından dikkatli olunmalıdır. Poli-oligohidroamioz öyküsü olan gebelerin bebeklerinde İVK sıklığını daha yüksek saptadık. Plasental anomali olanlarda ise, özellikle dekolman öyküsü olanlarda İVK sıklığı daha yüksekken; plasenta previa olan ve olmayanlarda İVK sıklığını eşit bulduk. Biz çalışmamızda asfiksiyi İVK için risk faktörü olarak saptadık. Literatürde asfiksi daha çok term; hipotermi tedavisi alan bebekler üzerine çalışmalar mevcuttur. Prematüre bebeklerde çok merkezli, geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Antenatal steroid kullanımının İVK açısından koruyucu olduğunu saptadık. RDS, PDA ve sepsis gelişimini risk faktörü olarak bulduk. İnvaziv mekanik ventilasyon

uygulanan hastalarda İVK sıklığını daha yüksek bulduk. Hiperkarbinin İVK açısından risk faktörü olduğunu saptadık. Özellikle ileri prematüre ve mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde hiperkarbi-hipokarbi ataklarından kaçınılmalıdır. Kan basıncı olarak her prematüre gestasyon yaşına göre değerlendirilse de; çalışmamızda cut-off değeri olarak 30 mm-Hg olarak belirledik. Bu değer altında İVK daha yüksek olarak saptadık. Ancak prematürelere transient hipotansiyonu göz önünde bulundurduğumuzda inotrop ihtiyacı olan bebeklerde İVK insidansını yüksek bulduk. Prematüre bebekler kan basıncı dalgalanmalarından korunmalı, inotrop ihtiyacı iyi değerlendirilmelidir. Probiyotik kullanımı ve İVK ilişkisini değerlendirdiğimizde bu değerlendirmeye sadece 1500 gram altı bebekler dahil edildi. Probiyotik alanlarda daha az İVK saptadık. Ancak probiyotik alanların daha büyük bölümünde İVK saptadık. Bunu ünitemizde uygun her prematüreye başlanmasına bağladık. Bu konuda literatür bilgisini son derece kısıtlı olduğunu saptadık. Bu konuda da daha ileri, çok merkezli, geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. İlk hemotokrit değeri İVK ilişkisi değerlendirildiğinde özellikle yüksek olanlarda daha az İVK saptadık. Bu konuda özellikle uygun vakalarda kord klemplenmesi geciktirilmeli ve daha yüksek değerler sağlanmalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

1. AHA. 2005 American Heart Association (AHA) guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiovascular care (ECC) of pediatric and neonatal patients: pediatric advanced life support. Pediatrics. 2006;117(5):e1005-e28.
2. APA. Overview and principles of resuscitation. 5 th ed. American Academy of Pediatrics 2006.
3. Gilstrap LC, W O. Guidelines for Perinatal Care. 5 th ed. Village EG, editor. American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists; American Academy of Pediatrics; 2002.
4. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. The Lancet. 2016;388(10063):3027-35.
5. CDC. Prematur Births Center for Disease Control and Prevention 2016 [cited 2018 26.01]. Available from: <https://www.cdc.gov/features/prematurebirth/index.html>.
6. TÜİK. Doğum İstatistikleri, 2016 Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni: TÜİK; 2016 [cited 2018 22.02]. Available from: [www.tuik.gov.tr/PdfGetir.do?id=24647](http://www.tuik.gov.tr/PdfGetir.do?id=24647).
7. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni 2017 [cited 2018 21.03]. Available from: [http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2017/03/dernek\\_bulteni\\_29.pdf](http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2017/03/dernek_bulteni_29.pdf).
8. Engle WA. Age terminology during the perinatal period. Pediatrics. 2004;114(5):1362-4.
9. WHO. Prevention of Perinatal Morbidity and Mortality. Public Health Pappers 1969.
10. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C. “Late-preterm” infants: a population at risk. Pediatrics. 2007;120(6):1390-401.
11. Morisaki N, Togoobaatar G, Vogel J, Souza J, Rowland Hogue C, Jayaratne K, et al. Risk factors for spontaneous and provider-initiated preterm delivery in high and

low Human Development Index countries: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2014;121(s1):101-9.

12. UNICEF. Levels and Trends in Child Mortality Report 2017. 2017 October. Report No.

13. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, 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. The Lancet. 2012;379(9832):2162-72.

14. Walsh MC, Fanaroff A, Trembath A. Epidemiology for Neonatologists. Fanaroff & Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 2. 10 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 17-8.

15. TÜİK. TÜİK Basın Bülteni 2017 [cited 2018 23.02]. Available from: [http://www.tuik.gov.tr/basinOdasi/haberler/2017\\_34\\_20170615.pdf](http://www.tuik.gov.tr/basinOdasi/haberler/2017_34_20170615.pdf).

16. Sağlık Bakanlığı. Anne ve Bebek Ölümünün Değerlendirilmesi Raporu: Sağlık Bakanlığı; 2017 [cited 2017 5.01]. Available from: [www.sagem.gov.tr/.../2007-2012%20Anne%20ve%20Bebek%20Ölümleri%20Raporu...](http://www.sagem.gov.tr/.../2007-2012%20Anne%20ve%20Bebek%20Ölümleri%20Raporu...)

17. Oygür N, Önal E, Zenciroğlu A. Türk Neonatoloji Derneği Doğum Salonu Yönetim Rehberi. 2016.

18. WHO. Guidelines on maternal, newborn, child and adolescent health,WHO Guideline Review Committee,Geneva. WHO: 2012.

19. Fowlie PW, Booth P, Skeoch CH. ABC of preterm birth: Moving the preterm infant. The BMJ. 2004;329(7471):904.

20. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome-2016 update. Neonatology. 2017;111(2):107-25.

21. Özkan H, Erdeve Ö, Kutman G. Türk Neonatoloji Derneği Respiratuar Distress Sendromu ve Sürfaktan Tedavi Rehberi. 2018.

22. Robertson PA, Sniderman SH, Laros Jr RK, Cowan R, Heilbron D, Goldenberg RL, et al. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. American journal of obstetrics and gynecology. 1992;166(6):1629-45.



23. Sankar M, Gupta N, Jain K, Agarwal R, Paul V. Efficacy and safety of surfactant replacement therapy for preterm neonates with respiratory distress syndrome in low-and middle-income countries: a systematic review. *Journal of Perinatology*. 2016;36(S1):S36.
24. Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, et al. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics*. 2010;125(6):e1402-e9.
25. Stevens TP, Finer NN, Carlo WA, Szilagyi PG, Phelps DL, Walsh MC, et al. Respiratory outcomes of the surfactant positive pressure and oximetry randomized trial (SUPPORT). *The Journal of pediatrics*. 2014;165(2):240-9. e4.
26. Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology*. 2014;105(1):55-63.
27. El Hajjar M, Vaksmann G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2005;90(5):F419-F22.
28. Weinberg JG, Evans FJ, Burns KM, Pearson GD, Kaltman JR. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in premature infants: trends and practice variation. *Cardiology in the Young*. 2016;26(6):1107-14.
29. Hermes-DeSantis E, Clyman R. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *Journal of perinatology*. 2006;26(S1):S14.
30. Van Overmeire B, Chemtob S, editors. *The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus*. Seminars in fetal and neonatal medicine; 2005: Elsevier.
31. Hammerman C, Kaplan M. Comparative tolerability of pharmacological treatments for patent ductus arteriosus. *Drug safety*. 2001;24(7):537-51.
32. McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2007;92(6):F424-F7.
33. El-Khuffash AF, Slevin M, McNamara PJ, Molloy EJ. Troponin T, N-terminal pro natriuretic peptide and a patent ductus arteriosus scoring system predict death before discharge or neurodevelopmental outcome at 2 years in preterm infants.

Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2010:fetalneonatal185967.

34. Stephens B, Gargus R, Walden R, Mance M, Nye J, McKinley L, et al. Fluid regimens in the first week of life may increase risk of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Journal of Perinatology*. 2008;28(2):123.
35. Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatric research*. 2000;47(1):36.
36. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *The Cochrane Library*. 2011.
37. Bagnoli F, Rossetti A, Messina G, Mori A, Casucci M, Tomasini B. Treatment of patent ductus arteriosus (PDA) using ibuprofen: renal side-effects in VLBW and ELBW newborns. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2013;26(4):423-9.
38. Katakam LI, Cotten CM, Goldberg RN, Dang CN, Smith PB. Safety and effectiveness of indomethacin versus ibuprofen for treatment of the patent ductus arteriosus. *American journal of perinatology*. 2010;27(5):425.
39. Allegaert K, Anderson B, Simons S, Van Overmeire B. Paracetamol to induce ductus arteriosus closure: is it valid? *Archives of disease in childhood*. 2013;98(6):462-6.
40. Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, Uras N, Altug N, Erdeve O, et al. Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology*. 2013;103(3):166-9.
41. Edwards MS, Baker CJ. "Sepsis in the newborn,". *Krugman's Infectious Diseases of Children*,2004.
42. Nizet V, J K. Bacterial Sepsis and Meningitis. 8 ed. ed. In: Wilson C NV, Maldonado Y, Remington J, Klein J eds, editor. Remington J, Klein J eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*: Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016.
43. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;peds. 2009-959.

44. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011;pediatrics. 2010-217.
45. Satar M, Arısoy AE, İ Ç. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi. 2018:2.
46. Ericson JE, Laughon MM. Chorioamnionitis: implications for the neonate. *Clinics in perinatology*. 2015;42(1):155-65.
47. Russell AB, Kumar R. Early onset neonatal sepsis: diagnostic dilemmas and practical management. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2015;100(4):F350-F4.
48. Bizzarro MJ, Dembry L-M, Baltimore RS, Gallagher PG. Changing patterns in neonatal Escherichia coli sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*. 2008;121(4):689-96.
49. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, 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(1):58-66.
50. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2014:fetalneonatal-2014-306213.
51. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(3):255-64.
52. Luig M, Lui K. Epidemiology of necrotizing enterocolitis–Part II: Risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: a regional study. *Journal of paediatrics and child health*. 2005;41(4):174-9.
53. Tanner SM, Berryhill TF, Ellenburg JL, Jilling T, Cleveland DS, Lorenz RG, et al. Pathogenesis of necrotizing enterocolitis: modeling the innate immune response. *The American journal of pathology*. 2015;185(1):4-16.
54. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RC, Reiss IK, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC pediatrics*. 2017;17(1):105.
55. Zhao J, Gonzalez F, Mu D. Apnea of prematurity: from cause to treatment. *European journal of pediatrics*. 2011;170(9):1097-105.

56. Janvier A, Khairy M, Kokkotis A, Cormier C, Messmer D, Barrington KJ. Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. *Journal of perinatology*. 2004;24(12):763.
57. Pillekamp F, Hermann C, Keller T, Von Gontard A, Kribs A, Roth B. Factors influencing apnea and bradycardia of prematurity—implications for neurodevelopment. *Neonatology*. 2007;91(3):155-61.
58. Henderson-Smart D. The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnoea in newborn babies. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 1981;17(4):273-6.
59. Finer NN, Barrington KJ, Hayes BJ, Hugh A. Obstructive, mixed, and central apnea in the neonate: physiologic correlates. *The Journal of pediatrics*. 1992;121(6):943-50.
60. Zagol K, Lake DE, Vergales B, Moorman ME, Paget-Brown A, Lee H, et al. Anemia, apnea of prematurity, and blood transfusions. *The Journal of pediatrics*. 2012;161(3):417-21. e1.
61. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(19):1893-902.
62. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(20):2112-21.
63. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(7):1723-9.
64. Jobe AH, Steinhorn R. Can We Define Bronchopulmonary Dysplasia? *The Journal of pediatrics*. 2017;188:19-23.
65. Northway Jr WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine*. 1967;276(7):357-68.
66. Jobe AH. Mechanisms of lung injury and bronchopulmonary dysplasia. *American journal of perinatology*. 2016;33(11):1076-8.

67. Lapcharoensap W, Gage SC, Kan P, Profit J, Shaw GM, Gould JB, et al. Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort. *JAMA pediatrics*. 2015;169(2):e143676-e.
68. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2014;100(3):145-57.
69. Davidson LM, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary dysplasia: chronic lung disease of infancy and long-term pulmonary outcomes. *Journal of clinical medicine*. 2017;6(1):4.
70. Kim D-H, Kim H-S, Choi CW, Kim E-K, Kim BI, Choi J-H. Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology*. 2012;101(1):40-6.
71. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *The Cochrane Library*. 2016.
72. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *The Cochrane Library*. 2017.
73. Group S-RMS. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: Primary outcomes. *Pediatrics*. 2000;105(2):295-310.
74. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(10):959-67.
75. Askie LM, Darlow BA, Davis PG, Finer N, Stenson B, Vento M, et al. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. *The Cochrane Library*. 2017.
76. Geary C, Caskey M, Fonseca R, Malloy M. Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early amino acid administration: a historical cohort study. *Pediatrics*. 2008;121(1):89-96.
77. Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, Schmid M, Fuchs H, Rohde O, et al. Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants (PHELBI): a

randomised controlled multicentre trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(7):534-43.

78. Doyle LW, Cheong JL, editors. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia—Who might benefit? *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2017: Elsevier.

79. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *The Cochrane Library*. 2014.

80. Terry T. Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in infants born prematurely: II. Report of cases—clinical aspects. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1942;40:262.

81. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early human development*. 2008;84(2):77-82.

82. Ludwig CA, Chen TA, Hernandez-Boussard T, Moshfeghi AA, Moshfeghi DM. The epidemiology of retinopathy of prematurity in the United States. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2017;48(7):553-62.

83. Bas AY, Koc E, Dilmen U, Group RNS. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *British Journal of Ophthalmology*. 2015:bjophthalmol-2014-306286.

84. Group CfRoPC. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Pediatrics*. 1988;81(5):697-706.

85. Phelps DL. The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study: better outcomes, changing strategy. *Pediatrics*. 2004;114(2):490-1.

86. Sun Y, Hellström A, E.H. SL. Retinopathy of prematurity. 10 th ed. Martin RJ FA, Walsh MC (eds): Saunders Elsevier, editor. *Fanaroff and Martin's Neonatal Perinatal Medicine- Diseases of the Fetus and Newborn*2015.

87. Kraushar MF, Harper RG, Sia CG. Retrolental fibroplasia in a full-term infant. *American journal of ophthalmology*. 1975;80(1):106-8.

88. Ophthalmology AAoPSo. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2013;131(1):189-95.

89. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H. Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi. 2016:10.
90. Pediatrics AAO. Section on Ophthalmology, American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. PEDIATRICS 2006; 117: 572–576. Pediatrics. 2006;117(4):1468-.
91. Owens R. Intraventricular hemorrhage in the premature neonate. Neonatal Network. 2005;24(3):55-71.
92. Kenet G, Kuperman AA, Strauss T, Brenner B. Neonatal IVH—mechanisms and management. Thrombosis research. 2011;127:S120-S2.
93. Bajwa NM, Berner M, Worley S, Pfister RE. Population based age stratified morbidities of premature infants in Switzerland. Swiss Med Wkly. 2011;141:w13212.
94. Allen KA. Treatment of intraventricular hemorrhages in premature infants: where is the evidence? Advances in Neonatal Care. 2013;13(2):127-30.
95. Payne AH, Hintz SR, Hibbs AM, Walsh MC, Vohr BR, Bann CM, et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low-gestational-age neonates with low-grade periventricular-intraventricular hemorrhage. JAMA pediatrics. 2013;167(5):451-9.
96. Gould S, Howard S. An immunohistochemical study of the germinal layer in the late gestation human fetal brain. Neuropathology and applied neurobiology. 1987;13(6):421-37.
97. Ment LR, Stewart WB, Ardito TA, Madri JA. Beagle pup germinal matrix maturation studies. Stroke. 1991;22(3):390-5.
98. Ment LR, Duncan CC, Ehrenkranz RA, Lange RC, Taylor KJ, Kleinman CS, et al. Intraventricular hemorrhage in the preterm neonate: timing and cerebral blood flow changes. The Journal of pediatrics. 1984;104(3):419-25.
99. Blankenberg FG, Loh N-N, Norbash AM, Craychee JA, Spielman DM, Person BL, et al. Impaired cerebrovascular autoregulation after hypoxic-ischemic injury in extremely low-birth-weight neonates: detection with power and pulsed wave Doppler US. Radiology. 1997;205(2):563-8.

100. Perlman JM, editor The relationship between systemic hemodynamic perturbations and periventricular-intraventricular hemorrhage—a historical perspective. *Seminars in pediatric neurology*; 2009: Elsevier.
101. Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, Sauve RS, Lee SK. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2009;200(4):372. e1-. e6.
102. Hutzal CE, Boyle EM, Kenyon SL, Nash JV, Winsor S, Taylor DJ, et al. Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2008;199(6):620. e1-. e8.
103. Kim HY, Sohn YS, Lim JH, Kim EH, Kwon JY, Park YW, et al. Neonatal outcome after preterm delivery in HELLP syndrome. *Yonsei medical journal*. 2006;47(3):393-8.
104. Wei JC, Catalano R, Profit J, Gould JB, Lee HC. Impact of antenatal steroids on intraventricular hemorrhage in very-low-birth weight infants. *Journal of Perinatology*. 2016;36(5):352.
105. Rumack CM, Guggenheim MA, Rumack BH, Peterson RG, Johnson ML, Braithwaite WR. Neonatal intracranial hemorrhage and maternal use of aspirin. *Obstet Gynecol*. 1981;58(5 Suppl):52S-6S.
106. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *The Cochrane Library*. 2007.
107. Szpecht D, Szymankiewicz M, Nowak I, Gadzinowski J. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation—retrospective analysis of risk factors. *Child's Nervous System*. 2016;32(8):1399-404.
108. Garfinkle J, Wintermark P, Shevell M, Oskoui M. Children born at 32 to 35 weeks with birth asphyxia and later cerebral palsy are different from those born after 35 weeks. *Journal of Perinatology*. 2017;37(8):963.
109. Humberg A, Härtel C, Paul P, Hanke K, Bossung V, Hartz A, et al. Delivery mode and intraventricular hemorrhage risk in very-low-birth-weight infants: Observational data of the German Neonatal Network. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2017;212:144-9.



110. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics*. 2003;112(1):33-9.
111. Katheria AC, Truong G, Cousins L, Oshiro B, Finer NN. Umbilical cord milking versus delayed cord clamping in preterm infants. *Pediatrics*. 2015;136(1):61-9.
112. Helwich E, Rutkowska M, Bokinić R, Gulczyńska E, Hożejowski R. Intraventricular hemorrhage in premature infants with Respiratory Distress Syndrome treated with surfactant: incidence and risk factors in the prospective cohort study. *Developmental period medicine*. 2017;21(4):328-35.
113. JJ. V. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage. In: *Neurology of the Newborn*. Philadelphia Saunders; 2008.
114. J G-F. Pharmacologic prevention of intraventricular hemorrhage. In: *Current Topics in Neonatology*, . Hansen TN MNE, editor. Philadelphia 1997.
115. Sauer CW, Kong JY, Vaucher YE, Finer N, Proudfoot JA, Boutin MA, et al. Intubation attempts increase the risk for severe intraventricular hemorrhage in preterm infants—a retrospective cohort study. *The Journal of pediatrics*. 2016;177:108-13.
116. Mohamed MA, Aly H. Transport of premature infants is associated with increased risk for intraventricular haemorrhage. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2010:fetalneonatal183236.
117. Watson A, Saville B, Lu Z, Walsh W. It is not the ride: inter-hospital transport is not an independent risk factor for intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants. *Journal of Perinatology*. 2013;33(5):366.
118. Laptok AR, Salhab W, Bhaskar B. Admission temperature of low birth weight infants: predictors and associated morbidities. *Pediatrics*. 2007;119(3):e643-e9.
119. Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate. *Blood reviews*. 2008;22(4):173-86.
120. Sola-Visner M, Saxonhouse MA, Brown RE. Neonatal thrombocytopenia: what we do and don't know. *Early human development*. 2008;84(8):499-506.
121. Roberts I, Murray NA, editors. *Neonatal thrombocytopenia*. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine; 2008: Elsevier.

122. Kahn DJ, Richardson DK, Billett HH. Association of thrombocytopenia and delivery method with intraventricular hemorrhage among very-low-birth-weight infants. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2002;186(1):109-16.
123. 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. *Journal of clinical neonatology*. 2014;3(2):76.
124. Ment L, Bada H, Barnes P, Grant P, Hirtz D, Papile L, et al. Practice parameter: Neuroimaging of the neonate Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2002;58(12):1726-38.
125. McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clinics in perinatology*. 2008;35(4):777-92.
126. Synnes AR, MacNab YC, Qiu Z, Ohlsson A, Gustafson P, Dean CB, et al. Neonatal intensive care unit characteristics affect the incidence of severe intraventricular hemorrhage. *Medical care*. 2006;44(8):754-9.
127. Blickstein I, Reichman B, Lusky A, Shinwell ES. Plurality-dependent risk of severe intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants and antepartum corticosteroid treatment. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2006;194(5):1329-33.
128. Philip AG, Allan WC, Tito AM, Wheeler LR. Intraventricular hemorrhage in preterm infants: declining incidence in the 1980s. *Pediatrics*. 1989;84(5):797-801.
129. Chevallier M, Debillon T, Pierrat V, Delorme P, Kayem G, Durox M, et al. Leading causes of preterm delivery as risk factors for intraventricular hemorrhage in very preterm infants: results of the EPIPAGE 2 cohort study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2017;216(5):518. e1-. e12.
130. Marba S, Caldas JP, Vinagre LE, Pessoto MA. Incidence of periventricular/intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants: a 15-year cohort study. *Jornal de pediatria*. 2011;87(6):505-11.
131. Lee JY, Kim HS, Jung E, Kim ES, Shim GH, Lee HJ, et al. Risk factors for periventricular-intraventricular hemorrhage in premature infants. *Journal of Korean medical science*. 2010;25(3):418-24.

132. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, Zemlin M, Duppré P, Ebrahimi-Fakhari D, et al. Ante-, peri-and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early human development*. 2018;116:1-8.
133. Ilikkan B, Vural M, Yardimci D, Ozbek S, Perk Y, Ilter O. Intraventricular hemorrhage in preterm newborns. *The Turkish journal of pediatrics*. 1998;40(2):195-200.
134. Tarcan A, Olalı A, Tekşam M, Gürakan B. Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde periventrikülerintraventriküler kanama ve periventriküler lökomalasi risk etkenlerinin incelenmesi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2005;40:28-32.
135. Köksal N, Baytan B, Bayram Y, Nacarküçük E. Risk factors for intraventricular haemorrhage in very low birth weight infants. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2002;69(7):561-4.
136. Özdemir ÖM, Kökten YN, Alkılıç L, Yener ÖŞ, Adalı F. Postnatal erken dönemde kraniyal ultrasonografi incelemesi yapılan yenidoğanlarda periventriküler/intraventriküler kanama sıklığı ve risk faktörleri. *Ege Tıp Dergisi*. 2011;50(4).
137. Dursun M, Bülbül A, Uslu HS, Güran Ö, Zübarioğlu AU, Ünal ET, et al. Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Prematüre Bebeklerde İntraventriküler Kanama Sıklığı ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. 2013.
138. Enzmann D, Murphy-Irwin K, Stevenson D, Ariagno R, Barton J, Sunshine P. The natural history of subependymal germinal matrix hemorrhage. *American journal of perinatology*. 1985;2(02):123-33.
139. Serenius F, Sjörs G, Blennow M, Fellman V, Holmström G, Maršál K, et al. EXPRESS study shows significant regional differences in 1-year outcome of extremely preterm infants in Sweden. *Acta paediatrica*. 2014;103(1):27-37.
140. Gleißner M, Jorch G, Avenarius S. Risk factors for intraventricular hemorrhage in a birth cohort of 3721 premature infants. *Journal of perinatal medicine*. 2000;28(2):104-10.
141. Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF, Group VONEIF-US. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998–2003. *Neonatology*. 2010;97(4):329-38.

142. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Bader D, Kugelman A, Lerner-Geva L, Boyko V, et al. Delivery mode and severe intraventricular hemorrhage in single, very low birth weight, vertex infants. *Obstetrics & Gynecology*. 2008;112(1):21-8.
143. Dani C, Poggi C, Bertini G, Pratesi S, Tommaso MD, Scarselli G, et al. Method of delivery and intraventricular haemorrhage in extremely preterm infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2010;23(12):1419-23.
144. 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. *American Journal of Perinatology*. 2011;28(03):195-200.
145. Werner EF, Han CS, Savitz DA, Goldshore M, Lipkind HS. Health outcomes for vaginal compared with cesarean delivery of appropriately grown preterm neonates. *Obstetrics and gynecology*. 2013;121(6):1195.
146. Viscardi R, Donn S, Rayburn W, Schork M. Intraventricular hemorrhage in preterm twin gestation infants. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*. 1988;8(2):114-7.
147. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics*. 2003;111(5):e590-e5.
148. Waitz M, Nusser S, Schmid M, Dreyhaupt J, Reister F, Hummler H. Risk Factors Associated with Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants with  $\leq 28$  Weeks Gestational Age. *Klinische Pädiatrie*. 2016;228(05):245-50.
149. Spinillo A, Ometto A, Stronati M, Piazzzi G, Iasci A, Rondini G. Epidemiologic association between maternal smoking during pregnancy and intracranial hemorrhage in preterm infants. *The Journal of pediatrics*. 1995;127(3):472-8.
150. Spinillo A, Gardella B, Preti E, Zanchi S, Tziella C, Stronati M. Preeclampsia and brain damage among preterm infants: a changed panorama in a 20-year analysis. *American journal of perinatology*. 2007;24(2):101-6.
151. Mendola P, Mumford SL, Männistö TI, Holston A, Reddy UM, Laughon SK. Controlled direct effects of preeclampsia on neonatal health after accounting for mediation by preterm birth. *Epidemiology*. 2015;26(1):17-26.

152. Perlman JM, Risser RC, Gee JB. Pregnancy-induced hypertension and reduced intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatric neurology*. 1997;17(1):29-33.
153. Xie A, Zhang W, Chen M, Wang Y, Wang Y, Zhou Q, et al. Related factors and adverse neonatal outcomes in women with preterm premature rupture of membranes complicated by histologic chorioamnionitis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2015;21:390.
154. Lu H, Wang Q, Lu J, Zhang Q, Kumar P. Risk factors for intraventricular hemorrhage in preterm infants born at 34 weeks of gestation or less following preterm premature rupture of membranes. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016;25(4):807-12.
155. Egarter C, Leitich H, Karas H, Wieser F, Husslein P, Kaiderb A, et al. Antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes and neonatal morbidity: a metaanalysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1996;174(2):589-97.
156. Yefet E, Daniel-Spiegel E. Outcomes from polyhydramnios with normal ultrasound. *Pediatrics*. 2016:peds. 2015-1948.
157. Lal AK, Hibbard JU. Placenta previa: an outcome-based cohort study in a contemporary obstetric population. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2015;292(2):299-305.
158. Szpecht D, Nowak I, Kwiatkowska P, Szymankiewicz M, Gadzinowski J. Intraventricular hemorrhage in neonates born from 23 to 26 weeks of gestation: Retrospective analysis of risk factors. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*. 2017;26(1):89-94.
159. Jim W-T, Chiu N-C, Chen M-R, Hung H-Y, Kao H-A, Hsu C-H, et al. Cerebral hemodynamic change and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2005;31(2):197-202.
160. Salvo V, Lista G, Lupo E, Ricotti A, Zimmermann LJ, Gavilanes AW, et al. Noninvasive ventilation strategies for early treatment of RDS in preterm infants: an RCT. *Pediatrics*. 2015;135(3):444-51.

161. Woodgate P, Davies M. Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants (Cochrane Review). 2001; 2. Oxford, England: Update Software; 2002.
162. Altaany D, Natarajan G, Gupta D, Zidan M, Chawla S. Severe intraventricular hemorrhage in extremely premature infants: are high carbon dioxide pressure or fluctuations the culprit? *American journal of perinatology*. 2015;32(09):839-44.
163. Bada HS, Korones SB, Perry EH, Arheart KL, Ray JD, Pourcyrous M, et al. Mean arterial blood pressure changes in premature infants and those at risk for intraventricular hemorrhage. *The Journal of pediatrics*. 1990;117(4):607-14.
164. Fanaroff AA, Fanaroff JM, editors. Short-and long-term consequences of hypotension in ELBW infants. *Seminars in perinatology*; 2006: Elsevier.
165. Sun J, Marwah G, Westgarth M, Buys N, Ellwood D, Gray PH. Effects of Probiotics on Necrotizing Enterocolitis, Sepsis, Intraventricular Hemorrhage, Mortality, Length of Hospital Stay, and Weight Gain in Very Preterm Infants: A Meta-Analysis. *Advances in Nutrition*. 2017;8(5):749-63.
166. Mercer JS, Vohr BR, McGrath MM, Padbury JF, Wallach M, Oh W. Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006;117(4):1235-42.

## **8.EKLER**

### **Ek A. Etik Kurul Onay Formu**



## 9.ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Hatay'ın İskenderun ilçesinde doğdum. İlk-orta ve lise öğrenimimi İskenderun'da tamamladım. İlk olarak Hacettepe Üniversitesi Kimya Öğretmenliği bölümünü kazandım. 1 yıl sonra bırakıp; tıp eğitimine Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladım. İlk yılımı orada tamamladıktan sonra Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesine geçtim. 2013 yılında tıp eğitimimi tamamladım. 2014 yılında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimime Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde başladım. Ardından Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda devam ettim.