



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**PRETERM BEBEKLERDE GERMİNAL MATRİKS KANAMASI
VE İNTRAVENTRİKÜLER KANAMAYA AİT RİSK
FAKTÖRLERİ VE YÖNETİMİ**

DR. ÖMER GÖKHAN ÇELİK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2022



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**PRETERM BEBEKLERDE GERMİNAL MATRİKS KANAMASI
VE İNTRAVENTRİKÜLER KANAMAYA AİT RİSK
FAKTÖRLERİ VE YÖNETİMİ**

DR. ÖMER GÖKHAN ÇELİK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. MUSTAFA ALİ AKIN

SAMSUN-2022

TEŞEKKÜR

Öncelikle tezimin her aşamasında bana destek olan, akademik olarak çok saygı duyduğum, rol model olarak benimsediğim ve kişi olarak da çok sevdiğim sayın hocam Prof. Dr. Mustafa Ali AKIN'a;

Tüm asistanlık hayatım boyunca hep yanımda olan, kötü günlerimde beni hep motive eden, belki de bu mesleğe devam etmem için en büyük neden olan, beni akademik olarak ileri gitmem için hep teşvik eden, çok saygı duyduğum ve çok sevdiğim Prof. Dr. Canan SEREN'e;

Eğitimimime katkıda bulunan tüm hocalarıma ve yan dal asistanlarına;

Zorlu tez ve asistanlık sürecinde hep yan yana olduğumuz, birlikte eğlenip birlikte zorlandığımız, eşkıdemlim, kardeşim Dr. Ayşe GÜNERİ' ye

Hayatımın en büyük şansısı, en kötü günümde hep yanımda olmuş ve olacağını hissettirmiş; sevdiğim, arkadaşım, ailem, eşim Belkıs EROĞLU ÇELİK'e tüm kalbimle teşekkür ederim.

BEYAN

'Preterm Bebeklerde Germinal Matriks Kanaması ve İntraventricüler Kanama'ya Ait Risk Faktörleri ve Yönetimi ' başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

ÖZET

Amaç: Germinal matriks kanaması ve intraventriküler kanama (GMK-İVK) yenidoğanda ve özellikle preterm bebeklerde önemli bir beyin hasarı nedenidir. İnsidans 1980'lerden bu yana azalmasına rağmen, aşırı erken doğmuş bebeklerin sağ kalımındaki artış hayatta kalma oranlarında artışla sonuçlandığından GMK-İVK önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Biz, çalışmamızda 32. gestasyonel haftanın altında doğan bebeklerde germinal matriks kanaması ve intraventriküler kanamaya ait risk faktörlerini ve bu bebeklerin yönetimini incelemeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışmada, Ocak 2017-Mart 2022 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde doğan ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak izlenen 32 hafta ve altındaki 358 bebek retrospektif olarak incelendi. En az iki kraniyal ultrason uygulanmamış ve kanama saptanmayan bebeklerde yapılan ultrasonlarda diğer intrakraniyal patolojiler saptanmış olan vakalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma, kalan 185 hastaya ait veriler ile gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen bebeklerde; gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, doğum şekli, cinsiyet, mortalite oranları, maternal risk faktörleri (preeklampsi, gestasyonel diyabet, PPRM, amniyon sıvısı patolojileri, plasental anomaliler), antenatal steroid uygulaması, 1. ve 5. dk APGAR skorları, doğum sonrası alınan ilk kandaki hemoglobin, hematokrit ve kan gazı değerleri, RDS gelişimi ve hastaya uygulanan sürfaktan sayısı, PDA varlığı ve PDA için medikal tedaviye başlanma süresi, erken neonatal sepsis varlığı, vazopressör ihtiyacı olup olmadığı, invaziv mekanik ventilatör ihtiyacı, NEK, pnömotoraks ve ROP gelişimleri, eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ihtiyacı, takiplerinde ventriküloperitoneal şant ihtiyacı olup olmadığı, asfiksi, hiperglisemi, hipernatremi ve trombositopeni varlığı not edildi.

Bulgular: Çalışmadaki hastaların %45,40'ında GMK-İVK saptandı. Doğum haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça GMK-İVK meydana gelme riskinin ve GMK-İVK şiddetinin anlamlı ölçüde daha yüksek olduğunu gözlemlendi. Prenatal risk faktörlerinden sadece gestasyonel diyabetin GMK-İVK için anlamlı bir risk faktörü olduğu görüldü. RDS, PDA, invaziv mekanik ventilatör kullanımı, vazopressör

tedavisi uygulanması, erken neonatal sepsis, trombositopeni, anemi, hiperglisemi gibi durumların GMK-İVK için anlamlı risk faktörleri olduğu görüldü.

Sonuçlar ve Öneriler: Bu bulgulara bağlı olarak hastanın; hipotansiyon ve sepsisten korunmasının, hastaya RDS ve PDA için uygun medikal tedavinin en kısa sürede başlanmasının, invaziv mekanik ventilatör kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmasının, trombositopeni, anemi, hiperglisemi gibi durumlar için en kısa sürede uygun tedavilerin uygulanmasının GMK-İVK riskini önemli ölçüde azaltabileceğini düşündük.

Anahtar kelimeler: Prematürite, germinal matriks kanaması, intraventriküler kanama, risk faktörleri

ABSTRACT

Purpose: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage (GM-IVH) is an important cause of brain damage in newborns and especially in preterm infants. Although the incidence has decreased since 1980s, GM-IVH remains a major problem because of the increase in survival of extremely preterm infants has resulted in increased survival rates. In our study, we aimed to examine the risk factors of germinal matrix-intraventricular hemorrhage in infants born below 32 weeks' gestation and the management of these infants.

Patients and Methods: In this study, 358 infants born at Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Hospital and followed up in the Neonatal Intensive Care Unit of the Department of Pediatrics between January 2017 and March 2022 were retrospectively analyzed. Infants who did not undergo at least two cranial ultrasounds and infants without GM-IVH who detected other intracranial pathologies in cranial ultrasounds were excluded from the study. The study was carried out with data from the remaining 185 patients. Gestational week, birth weight, mode of delivery, gender, mortality rates, maternal risk factors (preeclampsia, gestational diabetes, PPRM, amniotic fluid pathologies, placental anomalies), antenatal steroid administration, 1st and 5th minute APGAR scores, RDS development and the number of surfactants administered to the patient, presence of PDA and time to start medical treatment for PDA, presence of early neonatal sepsis, need for vasopressor, need for invasive mechanical ventilator, development of NEC, pneumothorax and ROP, need for erythrocyte suspension transfusion, need for ventriculoperitoneal shunt in follow-ups, asphyxia, presence of hyperglycemia, hyponatremia and thrombocytopenia, hemoglobin, hematocrit and blood gas values in the first blood taken after birth were noted in the study.

Results: GM-IVH was detected in 45.40% of the patients in the study. It was observed that as the gestational week and birth weight decreased, the risk of developing GM-IVH and the severity of GM-IVH were significantly higher. Of the prenatal risk factors, only gestational diabetes was found to be a significant risk factor for GM-IVH. Conditions such as RDS, PDA, use of invasive mechanical ventilators, use of vasopressor therapy, early neonatal sepsis, thrombocytopenia, anemia, hyperglyce-

mia were found to be significant risk factors for GM-IVH.

Conclusions and Recommendations: Depending on these findings we thought that to protect the patient from hypotension and sepsis, to initiate appropriate medical treatment for RDS and PDA as soon as possible, to avoid the use of invasive mechanical ventilators as possible, to apply appropriate treatments as soon as possible for conditions such as thrombocytopenia, anemia and hyperglycemia could significantly reduce the risk of GM-IVH.

Key words: Prematurity, germinal matrix hemorrhage, intraventricular hemorrhage, risk factors

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Prematürite	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. İnsidans	2
2.1.3. Etiyoloji	3
2.1.4. Mortalite	4
2.1.5. Komplikasyonlar	5
2.2. Germinal-Matriks Kanaması Ve İntraventricüler Kanama	10
2.2.1. Giriş	10
2.2.2. İnsidans	10
2.2.3. Patogenez	11
2.2.4. Sınıflama	14
2.2.5. Klinik Bulgular	15
2.2.6. Risk Faktörleri	15
2.2.7. Tanı	16
2.2.8. Tedavi	19
2.2.9. GMK-İVK'nın Önlenmesi	20
2.2.10. Posthemorajik Ventriküler Dilatasyon (PHVD)	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
4. BULGULAR	33
4.1. Sosyodemografik Özellikler	33
4.1.1. Gestasyon Yaşı	33
4.1.2. Doğum Ağırlığı	35
4.1.3. Cinsiyet	36
4.1.4. Mortalite	37
4.2. İntraventricüler Kanama Gradeleri	39
4.3. Prenatal Risk Faktörleri	39
4.3.1. Preeklampsi	39
4.3.2. Amniyon Sıvı Patolojisi	40
4.3.4. PPRM	41
4.3.5. Gestasyonel Diyabet	42
4.3.6. Antenatal Steroid Uygulanması	43
4.4. Natal Risk Faktörleri	44
4.4.1. Doğum Şekli	44
4.4.3. APGAR Skoru	45
4.5. Postnatal Risk Faktörleri	46
4.5.1. RDS ve Sürfaktan Uygulanması	46
5. TARTIŞMA	63
5.1. Gestasyon Haftası ve Doğum Ağırlığı	63
5.2. GMK-İVK İnsidansı	65
5.3. Cinsiyet-Doğum Şekli	66
5.4. Mortalite	67
5.5. Maternal Faktörler	67

5.5.1. Preeklampsi	67
5.5.2. Amniyon Sıvı Patolojisi-Plasental Anomali	68
5.5.3. PPRM	69
5.5.4. Gestasyonel Diyabet	69
5.5.5. Antenatal Steroid	70
5.6. APGAR	71
5.7. Postnatal Faktörler	72
5.7.1. RDS	72
5.7.2. PDA	73
5.7.3. Vazopressör	74
5.7.4. Pnömotoraks	74
5.7.5. İnvaziv MV	75
5.7.6. Erken Neonatal Sepsis	76
5.7.7. Eritrosit Transfüzyonu	76
5.7.8. NEK	77
5.7.9. ROP	78
5.7.10. VP Şant	78
5.8. Laboratuvar Bulguları	79
5.8.1. Trombositopeni	79
5.8.2. Hemoglobin-Hematokrit	80
5.8.3. Hiperglisemi	81
5.8.4. Hipernatremi	83
5.8.5. Kan gazı-Asfiksi	84
6. SONUÇLAR	85
7. REFERANSLAR	87
EKLER	104

TABLULAR DİZİNİ

- Tablo 1. GMK-İVK varlığı ve gestasyon yaşı ilişkisi
- Tablo 2. GMK-İVK evreleri ve gestasyon yaşı ilişkisi
- Tablo 3. GMK-İVK evreleri ve 28. GH'nin altında ve üstünde doğan bebekler arasındaki ilişki
- Tablo 4. 28. GH'nin altında ve üstünde doğan bebeklerde GMK-İVK varlığı
- Tablo 5. 28. GH'nin altında ve üstünde doğan bebeklerde GMK-İVK evreleri
- Tablo 6. GMK-İVK varlığı ve doğum ağırlığı ilişkisi
- Tablo 7. GMK-İVK evreleri ve doğum ağırlığı ilişkisi
- Tablo 8. GMK-İVK varlığı ile belirli doğum ağırlığı aralıkları arasındaki ilişki
- Tablo 9. GMK-İVK evreleri ile belirli doğum ağırlığı aralıkları arasındaki ilişki
- Tablo 10. GMK-İVK varlığı ve cinsiyet ilişkisi
- Tablo 11. GMK-İVK evreleri ve cinsiyet ilişkisi
- Tablo 12. Cinsiyete göre GMK-İVK evreleri
- Tablo 13. GMK-İVK varlığı ve mortalite ilişkisi
- Tablo 14. GMK-İVK evreleri ve mortalite ilişkisi
- Tablo 15. Mortalite varlığına göre GMK-İVK meydana gelme oranları
- Tablo 16. Mortalite varlığına göre GMK-İVK evrelerinin oranları
- Tablo 17. Olguların GMK-İVK sıklığı
- Tablo 18. GMK-İVK varlığı ve preeklampsi öyküsü ilişkisi
- Tablo 19. GMK-İVK evreleri ve preeklampsi öyküsü ilişkisi
- Tablo 20. GMK-İVK varlığı ve amniyon sıvı patolojisi öyküsü ilişkisi
- Tablo 21. GMK-İVK evreleri ve amniyon sıvı patolojisi öyküsü arasındaki ilişki
- Tablo 22. GMK-İVK varlığı ve plasental anomali öyküsü ilişkisi
- Tablo 23. GMK-İVK evreleri ve plasental anomali öyküsü arasındaki ilişki
- Tablo 24. GMK-İVK varlığı ve PPRM öyküsü ilişkisi
- Tablo 25. GMK-İVK evreleri ve PPRM öyküsü arasındaki ilişki
- Tablo 26. GMK-İVK varlığı ve gestasyonel diyabet öyküsü arasındaki ilişki
- Tablo 27. GMK-İVK evreleri ve gestasyonel diyabet öyküsü arasındaki ilişki
- Tablo 28. GMK-İVK varlığı ve antenatal steroid alma öyküsü arasındaki ilişki
- Tablo 29. GMK-İVK evreleri ve antenatal steroid alma öyküsü arasındaki ilişki
- Tablo 30. GMK-İVK varlığı ve doğum şekli arasındaki ilişki
- Tablo 31. GMK-İVK evreleri ve doğum şekli arasındaki ilişki
- Tablo 32. GMK-İVK varlığı ve asfiksi varlığı ve şiddeti arasındaki ilişki
- Tablo 33. GMK-İVK evreleri ve asfiksi varlığı ve şiddeti arasındaki ilişki
- Tablo 34. 1. ve 5. dk APGAR skorları ve GMK-İVK ilişkisi

- Tablo 35. 1.dk APGAR skoru ve GMK-İVK evreleri arasındaki ilişki
- Tablo 36. GMK-İVK varlığı ve RDS arasındaki ilişki
- Tablo 37. GMK-İVK evreleri ve RDS arasındaki ilişki
- Tablo 38. Verilen sürfaktan sayısı ve GMK-İVK varlığı arasındaki ilişki
- Tablo 39. Verilen sürfaktan sayısı ve GMK-İVK evreleri arasındaki ilişki
- Tablo 40. GMK-İVK varlığı ve PDA arasındaki ilişki
- Tablo 41. GMK-İVK evreleri ve PDA arasındaki ilişki
- Tablo 42. PDA tedavisine başlangıç günü ve GMK-İVK varlığı arasındaki ilişki
- Tablo 43. PDA tedavisine başlangıç günü ve GMK-İVK evreleri arasındaki ilişki
- Tablo 44. GMK-İVK varlığı ve invaziv mekanik ventilatör ihtiyacı arasındaki ilişki
- Tablo 45. GMK-İVK evreleri ve invaziv mekanik ventilatör ihtiyacı arasındaki ilişki
- Tablo 46. GMK-İVK varlığı ve vazopressör ihtiyacı arasındaki ilişki
- Tablo 47. GMK-İVK evreleri ve vazopressör ihtiyacı arasındaki ilişki
- Tablo 48. GMK-İVK varlığı ve NEK arasındaki ilişki
- Tablo 49. GMK-İVK evreleri ve NEK arasındaki ilişki
- Tablo 50. GMK-İVK varlığı ve pnömotoraks arasındaki ilişki
- Tablo 51. GMK-İVK evreleri ve pnömotoraks arasındaki ilişki
- Tablo 52. GMK-İVK varlığı ve ES tedavisi arasındaki ilişki
- Tablo 53. ES tedavisi ve GMK-İVK evrelerinin oranları
- Tablo 54. GMK-İVK varlığı ve erken neonatal sepsis arasındaki ilişki
- Tablo 55. GMK-İVK evreleri ve erken neonatal sepsis arasındaki ilişki
- Tablo 56. GMK-İVK varlığı ve ROP arasındaki ilişki
- Tablo 57. GMK-İVK varlığı ve ROP evreleri arasındaki ilişki
- Tablo 58. GMK-İVK'lı hastalardaki tedavi şekilleri
- Tablo 59. GMK-İVK evrelerine göre VP şant uygulanma oranları
- Tablo 60. GMK-İVK evrelerine göre ventriküler TAP uygulanma oranları
- Tablo 61. GMK-İVK evrelerine göre seri lomber ponksiyon uygulanma oranları
- Tablo 62. GMK-İVK varlığı ve trombositopeni arasındaki ilişki
- Tablo 63. GMK-İVK evreleri ve trombositopeni arasındaki ilişki
- Tablo 64. Laboratuvar bulguları ve GMK-İVK varlığı arasındaki ilişki
- Tablo 65. Laboratuvar bulguları ve GMK-İVK evreleri arasındaki ilişki

KISALTMALAR DİZİNİ

GMK-İVK	: Germinal matriks kanaması-intraventriküler kanama
PHVD	: Posthemorajik ventriküler dilatasyon
RDS	: Respiratuar distress sendromu
PDA	: Patent duktus arteriyozus
NEK	: Nekrotizan enterokolit
BPD	: Bronkopulmoner displazi
ROP	: Prematüre retinopatisi
ENS	: Erken neonatal sepsis
PPROM	: Prematürenin erken membran rüptürü
IUGR	: İntrauterin gelişme geriliği
SGA	: Doğum ağırlığına göre küçük
GM	: Germinal matriks
GH	: Gestasyon haftası
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
KUS	: Kranial ultrasonografi
PVHE	: Periventriküler hemorajik enfarkt
LP	: Lomber ponksiyon
BOS	: Beyin omurilik sıvısı

1. GİRİŞ ve AMAÇ

37. gebelik haftasından önce doğan bir bebek prematüre olarak kabul edilir. Preterm doğum, doğum anındaki gestasyonel haftaya göre; aşırı erken (<28 hafta), çok erken (28- <32 hafta) ve orta-geç erken (32- <37 hafta) olarak alt sınıflara ayrılmaktadır. Preterm doğumların çoğu (%85) 31 haftadan sonra gerçekleşir (3). Preterm doğum insidansı ülkeler arasında %5-15 arasında değişmektedir. Her yıl dünya çapında yaklaşık 15 milyon preterm doğum meydana gelmektedir (12). Preterm doğum, yenidoğan ölümünün dünyadaki en yaygın nedenidir ve her yıl yaklaşık 3,1 milyon bebek preterm doğumun doğrudan bir sonucu olarak ölmektedir (3).

Preterm doğuma ait komplikasyonlar, prematüre bebeklerde term bebeklere göre daha yüksek mortalite ve morbidite oranlarının bulunmasının en önemli nedenidir. İmmatürite arttıkça komplikasyon riskleri de artmaktadır (13). Bu komplikasyonlar arasında; hipotermi, respiratuar distress sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre apnesi, pulmoner kanama, patent duktus arteriyozus, hipotansiyon, hipoglisemi, hiperglisemi, nekrotizan enterokolit, sepsis, prematüre retinopatisi ve germinal matriks kanaması- intraventriküler kanama gibi hayatı tehdit edebilen ya da sekel oluşturabilen klinik durumlar yer almaktadır.

Biz çalışmamızda, preterm bebeklerdeki en ciddi komplikasyonlardan olan germinal matriks kanaması-intraventriküler kanamaya ait risk faktörlerini ve GMK-İVK tanısı almış olan hastaların yönetimini literatürdeki verilerle de karşılaştırarak araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematürite

2.1.1.Tanım

37. gebelik haftasından önce doğan bir bebek prematüre olarak kabul edilir. Prematürite gebelik haftasına göre tanımlanır. Öncesinde 2500 gramın altındaki herhangi bir bebeğe prematüre denmekteyken, bu ağırlığın altındaki birçok bebek matür veya postterm ve postmatür olabildiğinden bu ağırlık temelli sınıflamanın yanlış olduğu kabul edilmektedir (1).

Bebeğin preterm olup olmadığına karar vermek, ultrasonun bulunmadığı yerlerde ciddi bir zorluk meydana getirir. Son adet dönemi veya fundal yükseklik gibi diğer gebelik yaşı tahmini yöntemlerinden elde edilen veriler, ultrasondan elde edilenlere göre önemli ölçüde farklı olabilir ve genellikle bu veriler hasta yönetimi veya popülasyon çalışmaları için kullanılamamaktadır (2). Ultrasonun olmadığı yerlerde, gebelik haftası genellikle doğum ağırlığının proxy ölçüsü kullanılarak tahmin edilir. Ancak bu durum da intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR) olan ve gebelik haftasına göre küçük (SGA) bebeklerin doğumuna neden olmaktadır (11).

Preterm doğum, doğum anındaki gestasyonel haftaya göre; aşırı preterm (<28 hafta), çok preterm (28- <32 hafta) ve orta-geç preterm (32- <37 hafta) olarak alt sınıflara ayrılmaktadır. Preterm doğumların çoğu (%85) 31 haftadan sonra gerçekleşir (3).

Preterm doğum, maternal antenatal sorunların bir sonucu olarak veya hiçbir belirgin tetikleyici faktör olmaksızın spontan olarak meydana gelebilir (3). Preterm doğan bebeklerde mortalite riski yüksektir ve bu bebeklerin uzun süreli nörolojik ve gelişimsel bozukluklara sahip olma olasılıkları term yenidoğanlara göre daha yüksektir (4). Perinatal mortalitenin %75'inden, uzun dönem morbiditenin ise yarısından fazlasından preterm doğumlar sorumludur (5).

2.1.2.İnsidans

Preterm doğum insidansı ülkeler arasında %5-15 arasında değişmektedir. Her yıl dünya çapında yaklaşık 15 milyon preterm doğum meydana gelmektedir. Tüm preterm doğumların %60'ından fazlası Sahra Altı Afrika ve Güneydoğu Asya'da meydana gelmektedir (12). En yüksek oranlar, çocukların %13,4' ünün erken

doğduğu Güney ve Güneydoğu Asya' dadır. Avrupa'da ise preterm doğum oranı %5-10 arasında değişmekte olup; preterm doğumun, İskandinav ülkelerinde nispeten düşük oranlarda, Kıbrıs Rum Kesimi ve Macaristan gibi ülkelerde ise daha yüksek oranlarda meydana geldiği görülmektedir. Yüksek gelirli ülkelerde meydana gelen 1,2 milyon preterm doğumun yaklaşık 500 bini (%42), preterm doğum oranının yaklaşık %11-12 olduğu ABD'de gerçekleşmektedir (4). Malavi, Kongo, Komorlar, Zimbabve, Ekvator Ginesi, Mozambik, Gabon, Pakistan, Endonezya, Moritanya ve Botsvana gibi ülkelerde ise preterm doğum oranı %15'lerdedir. Dünya genelindeki preterm doğumların %24' ü, doğumların %13' ünün preterm doğum olduğu Hindistan'da gerçekleşmektedir (3). Ülkemizdeki preterm doğum insidansının ise yakın zamanda yapılmış bir çalışmada %11,9 olduğu bildirilmiştir (130).

2.1.3.Etiyoloji

Preterm doğum, spontan preterm doğum veya tıbbi olarak endike (iyatrojenik) preterm doğum olarak sınıflandırılır. Spontan preterm doğuma yol açan durumlar arasında erken doğum eylemi, preterm erken membran rüptürü ve ikinci trimesterde meydana gelen spontan gebelik kaybı yer alır. Tüm preterm doğumların yaklaşık üçte ikisi spontan preterm doğum olarak gerçekleşir (5). Spontan preterm doğum için risk faktörleri arasında önceki spontan preterm doğum, kısa serviks, Hispanik olmayan siyah ırk, gebelikler arasında kısa süre olması, çoğul gebelikler ve uterus anomalileri yer alır. Öncesinde spontan preterm doğum olmuş olması; önceki preterm doğumların sayısı ve gestasyonel haftalarına bağlı olarak %15 ila %50 arasında meydana gelen nüks oranları ile birlikte en güçlü risk faktörüdür (6).

Tıbbi olarak endike veya iyatrojenik preterm doğum; preeklampsi, kötü kontrollü diyabet, intrauterin büyüme geriliği ve plasenta anomalileri de dahil olmak üzere çok çeşitli maternal ve fetal patolojilerle birlikte meydana gelir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm preterm doğumların yaklaşık üçte birinin tıbbi olarak endike olduğu tahmin edilmektedir (6).

Preterm doğum için risk faktörlerinin tanımlanması çeşitli nedenlere bağlı olarak önemlidir. Bu risk faktörleri arasında,

- Afrikalı ve Afro-Karayipli olmak

- Düşük sosyo-ekonomik ve düşük eğitim durumuna sahip olmak
- Vücut kitle indeksi (VKİ) (Hem düşük VKİ'li hem de aşırı kilolu ve obez kadınlar)
- Tüp bebek (IVF) sonrası tekil gebelik
- Maternal periodontal hastalık
- Servikal intraepitelyal neoplaziden (CIN) sonra gerçekleştirilen servikal cerrahi
- Sigara içmek
- Bakteriyel vajinosis ve asemptomatik bakteriüri
- Serviksin kısa olması
- Artmış fetal fibronektin düzeyleri
- Çoğul gebelik (İkiz gebeliği olan kadınların %50'sinden fazlasında preterm doğum gerçekleşir.)
- Öncesinde preterm doğum öyküsü (Preterm doğum için en önemli risk)
- Stres
- Depresyon
- Polihidramnios
- Küçük veya büyük anne yaşı (< 16 yaş, > 35 yaş)
- Öncesinde terapötik ve/veya spontan düşüklerin olması yer alır (4).

2.1.4.Mortalite

Mortalite oranları; prematüriteliğin derecesi (doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş azaldıkça mortalite artar), etnisite (Afrika kökenlilerde risk artar), cinsiyet (erkek bebeklerde risk artar) ve neonatal bakımın ne kadar iyi olduğu gibi durumlara bağlıdır (7).

Preterm doğum, yenidoğan ölümünün dünyadaki en yaygın nedenidir ve her yıl yaklaşık 3,1 milyon bebek preterm doğumun doğrudan bir sonucu olarak ölmektedir. Bununla birlikte dünya genelinde hayatta kalma oranları önemli ölçüde farklılıklar

göstermektedir. Yüksek gelirli ülkelerde, 24. gebelik haftasında doğmuş preterm bebeklerin yaklaşık %50'si yenidoğan döneminde (yaşamın ilk 28 günü) hayatta kalmayı başarır ve bu oran 28. gebelik haftasında %90'a kadar yükselir. Düşük gelirli ülkelerde ise 28. gebelik haftasında doğan bebeklerin ancak %10'undan azı hayatta kalır ve 34. hafta sonrasında doğanlarda bile hayatta kalma oranları ancak %50 civarındadır (3). Düşük gelirli ülkelerde, 32 hafta ve altında doğan bebeklerin yaklaşık yarısı; uygun ısının sağlanması, emzirme desteği ve enfeksiyonlar ve solunum sıkıntısı için gereken temel bakım gibi uygun maliyetli bakım eksikliklerine bağlı olarak ölmektedir. Yüksek gelirli ülkelerde ise bu bebeklerin neredeyse tamamı hayatta kalmaktadır. Orta gelirli ülkelerde ise teknolojinin yetersiz kullanımı, yenidoğan döneminde hayatta kalan preterm bebeklerde, artan oranlarda hastalıklara ve sekillere neden olmaktadır (147).

2.1.5.Komplikasyonlar

Preterm doğuma ait komplikasyonlar, prematüre bebeklerde term bebeklere göre daha yüksek mortalite ve morbidite oranlarının bulunmasının en önemli nedenidir. İmmatürite arttıkça komplikasyon riskleri de artmaktadır (13). Buna bağlı olarak, aşırı preterm bebekler en yüksek ölüm oranına sahiptir (yaklaşık yüzde 50) ve eğer hayatta kalırlarsa ciddi sekel kalma riski en yüksek olan preterm grubudur (8).

2.1.5.1.Hipotermi

Nispeten geniş vücut yüzey alanları ve yeterli ısı üretememeleri nedeniyle preterm bebeklerde hızlı şekilde ısı kaybı meydana gelmektedir. Bu kayıp konduksiyon, konveksiyon, radyasyon ve buharlaşma ile oluşur. Hipotermimin özellikle aşırı pretermelerde olmak üzere preterm bebeklerde, mortalite artışına ve hayatta kalanlarda intraventriküler kanama, pulmoner yetmezlik, pulmoner kanama, hipoglisemi ve asidoz gibi durumlara yol açtığı veya bunlara katkıda bulunduğu gösterilmiştir (8,15).

2.1.5.2.Respiratuar Komplikasyonlar

Preterm bebeklerde doğumdan hemen sonra nabız ve solunum sayısı ve paterni sürekli olarak izlenmelidir. Hipoksi veya hiperoksiye bağlı olumsuz sonuçları

önlemek için oksijenizasyon da takip edilmelidir (8). Prematüre bebeklerdeki olası solunum sistemi komplikasyonları:

A) Respiratuar distress sendromu (RDS): Temel olarak, immatür akciğerlerdeki sürfaktan eksikliğine bağlı olarak meydana gelmektedir. Gestasyonel yaş azaldıkça RDS insidansı ve şiddeti artar (16).

B) Bronkopulmoner displazi (BPD): Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yaygın olarak görülen bir geç dönem solunum komplikasyonudur. Klinik olarak BPD, doğum sonrası 28. günde veya postmenstrüel 36. haftada oksijen bağımlılığı olarak tanımlanır. Pretermdeki respiratuar sorunlar içerisinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (17).

C) Prematüre apnesi: Preterm bebeklerde, respiratuar kontroldeki immatüritenin doğrudan bir sonucu olarak ortaya çıkan gelişimsel bir bozukluktur. Apne nöbetleri, epizodların 20 saniyeden uzun olması veya daha kısa epizodlara hipoksemi ve/veya bradikardinin eşlik etmesi durumunda klinik olarak anlamlı kabul edilir (18). Preterm bebeklerin yaklaşık %25'inde görülür. Gestasyonel yaş azaldıkça görülme sıklığı artar (19).

D) Pulmoner kanama: En sık aşırı preterm bebeklerde görülür ve artmış mortalite ile ilişkilidir (20).

2.1.5.3. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Preterm bebeklerdeki kardiyovasküler komplikasyonlar arasında patent duktus arteriyozus (PDA) ve sistemik hipotansiyon yer alır.

Patent Duktus Arteriyozus: Hemodinamik olarak anlamlı patent duktus arteriyozus (hsPDA) preterm yenidoğanlarda yaygındır ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaklaşık yüzde 30'unda görülmektedir (21). PDA'da soldan sağa şant oluşur ve bu da pulmoner dolaşımdaki akışın artmasına ve sistemik dolaşımın perfüzyonunun azalmasına neden olur. PDA'nın fizyolojik sonuçları, şantın boyutuna ve kalp ve akciğerlerin şanta verdiği yanıtına bağlıdır. Şiddetli PDA'da; apne, solunum sıkıntısı veya kalp yetmezliği gibi çeşitli semptomlar ortaya çıkabilir (8).

Düşük kan basıncı: Düşük kan basıncına sahip aşırı preterm bebeklerin olumsuz sonuçlar bakımından yüksek risk altında olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Ancak aşırı preterm bebeklerde düşük kan basıncı, yeterli perfüzyon mevcutsa olumsuz sonuçlara yol açmayabilir. Bu nedenle aşırı preterm bebeklerde düşük kan basıncını tedavi etmek için en uygun tedavi şeklinin ne olduğu belirsizdir (22).

2.1.5.4. Germinal Matriks Kanaması- İntraventriküler Kanama

Germinal matriks kanaması- intraventriküler kanama (GMK-İVK) genellikle, frajil bir yapı olan germinal matrikste meydana gelir ve azalan doğum ağırlığı ile birlikte sıklığı artar. Genel önleyici tedbirler arasında; hızlı ve uygun resüsitasyon, hemodinamik stabiliteyi sağlamak ve serebral otonöregülasyonu bozan koşullardan (örneğin hipoksi, hiperkarbi, hiperoksi ve hipokarbi) kaçınmak yer almaktadır (8).

2.1.5.5. Kan Glukoz Düzeyi Anormallikleri

Glukoz metabolizmasındaki bozukluklar hipoglisemi veya hiperglisemi ile sonuçlanabilir. Doğumdan sonraki ilk birkaç saat içinde prematüre bebeklerde miadında doğan bebeklere göre kan şekeri konsantrasyonunda daha büyük bir düşüş olur. Glikojen depolanması öncelikle üçüncü trimesterde gerçekleştiğinden preterm yenidoğanlarda karaciğer glikojen depoları sınırlıdır. Bu nedenle prematüre yenidoğanlarda glukoz üretiminin ana yolu glukoneogenezdır. Glukoneogenezde yer alan enzimleri indüklemek için gereken enzimatik yolların olgunlaşmamış olması ve depolanmış glikojenin yokluğu, ekzojen glukoz uygulanmazsa doğumdan sonraki ilk birkaç saat içinde hipoglisemiyi neredeyse kaçınılmaz hale getirir. Hiperglisemi ise; intravenöz sıvı tedavisi sırasında iyatrojenik hiperglisemi, glukoz intoleransı veya sepsis ve strese bağlı olarak glukozun metabolize olmasında yetersizlik, glukoz homeostazının bozuk olması, hiperosmolar mama verilmesi, konvülsiyonlar (katekolamin salınımı), 46, XXDq 13. kromozom delesyonu, lipid infüzyonu, erken dönemde protein alımı (IGF-1 salınımını etkileyerek) ve bazı ilaçlar (annenin diazoksit kullanması, bebekte kafein, steroid ve fenitoin gibi ilaçların kullanılması) nedeniyle meydana gelmektedir. Birçok çalışma, plazma glukoz ve insülin düzeylerinin preterm bebeklerde term bebeklere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Hiperglisemik preterm bebeklerde pankreatik β -hücreleri kan glukoz konsantrasyonundaki değişikliklere duyarlıdır. Ancak, pankreatik β -hücreleri, hiperglisemiye yanıt olarak sadece işlenmemiş proinsülin salgılanmasını arttırmaktadır. Proinsülin, matür insüline göre 10 kat daha az aktiftir ve böylece

plazma glukoz seviyelerinin kontrol edilmesini sağlayamamaktadır. Bu da hiperglisemiye yol açmaktadır. Bunun yanı sıra preterm bebeklerde, term bebeklere göre insüline karşı kısmi direnç olduğuna dair kanıtlar da gösterilmiştir. Ek olarak, yağ dokusu ve iskelet ve kalp kasları gibi insüline duyarlı dokular, pretermelerde term yenidoğanlara göre daha az miktarda bulunur. Bu durum da insülin direncine bağlı olarak periferik glukoz alımının azalmasına yol açar ve hiperglisemiye katkıda bulunur (135). Kan şekeri konsantrasyonu, doğumdan sonraki 1-2 saat içinde başlamak üzere rutin olarak izlenmeli ve beslenme tam olarak sağlanana ve glukoz değerleri normale dönene kadar devam ettirilmelidir (8).

2.1.5.6. Nekrotizan Enterokolit

Nekrotizan enterokolit (NEK), yenidoğan bebeklerde en sık görülen gastrointestinal acil durumlardan biridir. Şiddetli inflamasyon, enterik gaz oluşturan organizmaların invazyonu ve gazın barsak duvarı ve portal venöz sisteme geçişine bağlı olarak bağırsak mukozasının iskemik nekrozu ile karakterize bir hastalıktır (23). Nekrotizan enterokolit (NEK), çok düşük ağırlıklı doğan bebeklerin %2 ila %10'unda görülür. NEK, mortalitede artışa yol açar ve hayatta kalanlar, büyümede gecikme ve nörogelişimsel sorunlar açısından yüksek risk altındadır. NEK'li bebeklerde uzun dönemde ortalama %40 oranında nörogelişimsel gerilik meydana geldiği görülmüştür. Bu oran, cerrahi tedavi alan hastalarda medikal tedavi alanlara göre daha sıktır. İntrakraniyal kanamalar, akut dönemde gelişen beyaz cevher hasarı, sepsis, enflamasyon ve beslenme yetersizliği nörogelişimsel gerilik oluşumunda rol oynamaktadır. NEK'li pretermelerde serebral palsy de %18'lere varan oranlarda görülebilmektedir. Diğer ağır nörogelişimsel sorunlar olarak kabul edilen körlük, sağırılık ya da Bayley psikomotor/mental gelişim indeksinin 70'in altında olması gibi durumlar NEK'li pretermelerde, NEK olmayan pretermelere göre daha fazla görülmektedir (132). Ek olarak, NEK'li preterm bebeklerin %10'unda dışkı kontrolünde zayıflama veya bağırsak hareketlerinde artışın da dahil olduğu uzun dönemli gastrointestinal problemler görülmektedir (8).

2.1.5.7. Sepsis

Yenidoğan sepsisi, neonatal dönemde ortaya çıkan, genellikle bakteriyel olan invaziv enfeksiyon olarak tanımlanır. Belirtiler arasında spontan aktivitede azalma, emmede

azalma, apne, bradikardi, vücut ısısında dengesizlik, solunum sıkıntısı, kusma, ishal, karında şişkinlik, jitteriness, nöbetler ve sarılık yer alır. Tanı klinik olarak konur ve kültür sonuçlarına dayanır. Ampirik antibiyotik tedavisi seçimi, sepsisin başlangıç zamanına göre, menenjit varlığına göre muhtemel ajan patojenlere göre başlanır ve kültür sonuçlarına göre en kısa sürede organizmanın hassas olduğu antibiyotiklerle spesifikleştirilir (9). Enfeksiyon, henüz yeterince gelişmemiş immün sisteme ve mekanik ventilatör kullanımı gibi enstrümantasyona ve intravenöz tedaviler gibi invaziv yollara bağlı olarak meydana gelir, mortalite ve morbiditeye neden olur. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde erken başlangıçlı sepsis insidansı, normal doğum ağırlıklı bebeklere göre on kat daha yüksektir. Preterm bebeklere anne sütü sağlanması, birçok enfeksiyon türünden korunma sağlamaktadır (10).

Yenidoğan sepsisinin özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde uzun dönemde serebral beyaz cevher hasarı ve periventriküler lökomalazi gibi nörogelişimsel sonuçlarla ilişkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (133). Sepsisten kaynaklanan beyaz cevher hasarı; proinflamatuvar sitokinlerin üretimine, artan kan-beyin bariyeri geçirgenliğine ve hipotansiyon ve serebral kan akışının bozulmuş otoregülasyonundan kaynaklanan hipoksik iskemik olaylara bağlı olan çok faktörlü bir süreçtir. İntrauterin enfeksiyon ve kötü nörogelişimsel sonuç arasındaki ilişki üzerine yapılmış bir çalışmada preterm bebeklerde serebral palsi (SP) ve periventriküler lökomalazi riskinin arttığı gösterilmiştir (134). Bununla birlikte, yenidoğan enfeksiyonunun kötü nörogelişimsel sonuçlara yol açıp açmadığı hakkında yapılan birçok çalışma çelişkili sonuçlara sahiptir.

2.1.5.8. Prematüre Retinopatisi

Prematüre retinopatisi (ROP), preterm bebeklerde vaskülarizasyonun tam olarak gerçekleşmediği retinada meydana gelen, gelişimsel bir vasküler proliferatif bozukluktur. Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı azaldıkça ROP insidansı ve şiddeti artar. Bu durum tipik olarak yaklaşık postmenstrüel 34. haftada başlar, ancak 30 ila 32. hafta gibi daha erken dönemlerde de görülebilir. ROP, postmenstrüel 40 ila 45 haftaya kadar düzensiz bir şekilde ilerler ve bebeklerin çoğunda kendiliğinden düzelir. Bununla birlikte, tedavi edilmemiş şiddetli ROP'u olan hastalar, görme kaybının da dahil olduğu bir dizi kötü oküler problemler açısından yüksek risk

altındadır (8). Şiddetli GMK-İVK insidansı olan hastalarda ROP sıklığı daha yüksektir (137). Bu nedenle şiddetli GMK-İVK'lı bebekler ROP'un erken tanısı ve tedavisi açısından yakın şekilde takip edilmelidir.

2.2. Germinal-Matriks Kanaması Ve İntraventricüler Kanama

2.2.1. Giriş

Germinal matriks kanaması ve intraventricüler kanama (GMK-İVK) yenidoğanda ve özellikle preterm bebeklerde önemli bir beyin hasarı nedenidir. İnsidans 1980'lerden bu yana azalmasına rağmen, aşırı erken doğmuş bebeklerin sağ kalımındaki artış hayatta kalma oranlarında artışla sonuçlandığından GMK-İVK önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (24).

Germinal matriks (GM), beynin periventricüler bölgesinde bulunan, zengin vaskülariteye ve hızlı anjiyogeneze bağlı olarak yüksek metabolik aktiviteye sahip, özel bir glial ve nöronal prekürsör hücre tabakasıdır (25). Yoğun ve fragil damar yapısı, GM'yi kanamaya karşı savunmasız hale getirir.

GMK-İVK preterm bebeklerde en sık görülen intrakraniyal kanama türüdür. Artmış perinatal stres, zayıf serebral otonöregülasyon ve germinal matriksteki yeni oluşan damarların fragilitesi gibi nedenler preterm bebeklerde GMK-İVK gelişme olasılığını artırır (26). Bu durum ayrıca in-utero ve term bebeklerde de meydana gelebilir (27). Ancak germinal matriks, 36-37. gestasyonel haftada kaybolduğundan GMK-İVK'nın preterm bebeklerde görülmesi term bebeklere göre daha olasıdır. İn-utero gelişmiş olan ve term bebeklerde ya da atipik zamanda ortaya çıkan GMK-İVK'larda altta yatan kanama diyatezi, koagülasyon bozukluğu gibi nedenler araştırılmalıdır.

Preterm bebeklerde ikinci en sık ölüm nedeni GMK-İVK'dır (28). GMK-İVK ilk olarak 1968 yılında Abraham Towbin tarafından keşfedilmiştir (29). 1978 yılında Papile ve arkadaşları GMK-İVK için beyin BT taramasına dayalı bir sınıflandırma geliştirmiştir (30). Daha sonrasında bu sınıflandırma 2008 yılında Volpe tarafından ultrasonografik bulgulara ve nörogelişimsel prognostik verilere göre revize edilmiştir (31).

2.2.2. İnsidans

GMK-İVK insidansı, gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre değişmektedir; genel insidans %3,70 ile %44,68 arasında değişmektedir (28). Risk gestasyonel hafta azaldıkça artmaktadır. 26. gestasyonel haftadan önce doğan çok küçük preterm bebeklerde insidans yaklaşık %45'ken, 32. gestasyonel haftanın altında doğan pretermelerde oran %5-10'lara kadar düşer. İntraventriküler kanamaya %3-11 oranında tek taraflı parankimal kanama da eşlik edebilir (37). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada toplam insidans %36,2 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada grade 1 GMK-İVK insidansı %17,0, grade 2 GMK-İVK insidansı %12,1, grade 3 GMK-İVK insidansı %3,3 ve grade 4 GMK-İVK insidansı %3,8 olarak bulunmuştur (32). GMK-İVK, vakaların yaklaşık %50'sinde yaşamın ilk gününde saptanabilirken, %90'ında ise yaşamın ilk üç gününde saptanmış olur (33). Genel olarak, GMK-İVK insidansı 1980'lerden beri azalmaktadır. Brezilya'da yapılan bir çalışmada GMK-İVK insidansının, 1991'de %50,9'ken 2005 yılında %11,9' a kadar düştüğü gösterilmiştir (34). 2020 yılında yapılmış olan Avrupa, Kuzey Amerika, Asya ve Avustralya'da GMK-İVK insidansı ile ilgili yapılmış olan araştırmaların değerlendirildiği bir çalışmada, grade 3-4 GMK-İVK insidansının %20'nin altında olduğu bildirilmiştir (135). Başka bir çalışmada 22 ve 28. gestasyonel hafta arasındaki preterm bebeklerdeki genel insidans %32 olarak bulunmuştur (36). Ağırlığı 1000 g ve altında olan preterm bebeklerin gestasyonel haftalarındaki her bir haftalık artışın, şiddetli GMK-İVK olasılığını %19 oranında azalttığı gösterilmiştir (35). Doğum ağırlığına bağlı olarak GMK-İVK insidansı, 1500 g'ın altındaki yenidoğanlarda %25-30 ve 1000 g'ın altındaki yenidoğanlarda ise %45 olarak bulunmuştur (34).

GMK-İVK bu yüksek meydana gelme oranlarıyla ve sonrasındaki kısa ve uzun dönem komplikasyonları nedeniyle birlikte dünyadaki yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) preterm bebeklerin önemli bir sorunu olmaya devam etmektedir.

2.2.3.Patogenez

GMK-İVK'nın oluşması pekçok faktöre bağlıdır ve esas olarak germinal matriks damar yapısının frajilitesi ve immatüritesi, serebral kan akışındaki bozukluk ve koagülasyon bozuklukları patogenezde rol oynar (38).

Germinal matriks yoğun bir vasküler ağına sahip, ventriküllerin hemen altında Foramen Monro seviyesinde uzanan, spesifik bazı nöron ve glia hücrelerinin üretildiği, geçici, jelatinöz yapıda bir katmandır (37). GM damar sisteminin yoğunluğu diğer beyin bölgelerine göre daha fazladır. 24. gestasyonel haftadan sonra bu yoğunluk azalmaya başlar ve artan fetal matürite ile birlikte 36-37. gestasyonel haftada neredeyse kaybolur (39). Vaskülaritesi yüksek olan GM'deki önemli bir kanama, lateral serebral ventrikülü de içerecek şekilde ilişkili olduğu ependimde kırılmaya yol açar ve intraventriküler kanama meydana gelir (40).

Germinal matrikste, beynin diğer bölgelerinden farklı olarak, yüksek vasküler yoğunluk ve kesit alanına bağlı olarak hızlı anjiyogenez meydana gelir. Bu hızlı anjiyogenez, yüksek seviyelerdeki vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEGF) ve anjiyopietin-2 ve düşük TGF- β ekspresyonu ile sağlanmaktadır (25). Prolifere olan, göç eden ve olgunlaşan nöronal ve glial prekürsör hücrelerin çok fazla sayıda olması nedeniyle germinal matriksin oksijen ihtiyacı fazladır. Bununla birlikte, germinal matriksteki damar yapısı immatürdür. Bu kan damarlarının olgunlaşmamışlığı veya zayıflığı, germinal matriks damar sisteminin frajilitesine neden olmaktadır. Preterm bebekler, esas olarak bu bölgedeki intrinsik zayıflık nedeniyle germinal matrikse kanarlar (38). GMK-İVK'nın genellikle ince duvarlı ve germinal matriks dokusu ile çevrili subependimal venlerden kaynaklandığı gözlenmiştir (46).

Germinal Matriks Damar Yapısının Frajilitesi: Kan-beyin bariyeri; endotelial tight junction'lar, bazal lamina, perisitler ve astrosit uç ayaklarından oluşur. GM damar sisteminde özellikle perisit, bazal laminadaki fibronektin ve astrosit uç ayaklarındaki glial fibriler asidik protein (GFAP) miktarı daha azdır (26). Kan beyin bariyerindeki bu üç temel komponentin azalması, GM damar sisteminin yapısal bütünlüğünün değişmesine yol açar.

Perisitler, kan-beyin bariyeri gelişiminde, özellikle erken anjiyogenezde olmak üzere, hücre dışı matriks üretiminde ve endotelial olgunlaşmada önemli bir rol oynamaktadır (41). GM'deki perisitlerin azalması, TGF- β seviyelerinde azalmayla (42) ve dilate kan damarlarında kanamaya yatkınlık ile ilişkilendirilmiştir (43).

Yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoprotein olan fibronektin, GM bazal membranında selektif olarak eksiktir (44). Fibronektin, kan damarlarına yapısal bütünlük sağlamak için polimerleşir ve up-regülasyonu için TGF-beta'ya ihtiyaç duyar.

Astrositler, kan-beyin bariyerini GFAP'den zengin uzantıları (uç ayaklar) ile kaplayarak vasküler bütünlük sağlamaktadır. Prematüre bebeklerde yapılan otopsi çalışmaları, astrosit uç ayaklarını eksprese eden GFAP'nin, GM'de serebral korteks ve beyaz cevhere göre azaldığını göstermiştir (45). Tüm bu durumlar kan-beyin bariyerini kırılğan ve kanamaya daha duyarlı hale getirmektedir.

Serebral Otoregülasyonun Bozulması: Serebral otoregülasyon, arteriyel kan basıncındaki değişikliklere rağmen serebral kan akışının korunmasını sağlar. Bu regülasyon, dalgalanan sistemik kan basıncına rağmen sabit bir doku perfüzyonunu sürdürmek için bir tamponlama sistemi görevi görür. Bununla birlikte, GMK-İVK'lı preterm bebeklerde bu regülasyonun az gelişmiş olması nedeniyle serebral dolaşımda bozukluklar gözlenir. Bu nedenle preterm bebekler, doğum sonrası yüksek bir serebrovasküler hasar riski altındadır (47).

Miyokardiyal disfonksiyon, sistemik hipotansiyon, PDA, hipokarbi, hiperkarbi, hiperoksi ve hipoksi serebral kan akışındaki düzensizlikten sorumlu faktörlerden bazılarıdır (48). GMK-İVK gelişen bebeklerde doğumdan hemen sonra düşük sol ventrikül debisi, düşük sol ventrikül atım hacmi, düşük serebral bölgesel oksijen saturasyonu ve yüksek serebral fraksiyonel oksijen ekstraksiyonu meydana gelmektedir (49). Ayrıca superior vena kavadaki kan akışının düşük olmasının da GMK-İVK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (50). İskemi-reperfüzyon hasarı da GMK-İVK gelişimi için potansiyel bir nedendir (49).

Koagülasyon Bozuklukları: Trombosit veya pıhtılaşma bozuklukları varlığında, homeostazın bozulması nedeniyle kanama ağırlaşabilir. Trombositopeni ve dissemine intravasküler koagülopati GMK-İVK gelişimi için önemli risk faktörleri olarak kabul edilir (38).

Genetik Faktörler: Koagülasyon, enflamasyon ve trombofili ile ilgili genlerdeki mutasyonlar GMK-İVK oluşumuna yol açmaktadır. Tip IV prokollajen geni, faktör V Leiden, protrombin G20210A ve interlökin (IL)-1 β 'deki mutasyonlar da GMK-İVK gelişiminde rol oynamaktadır. Ayrıca, IL-6 ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α)

gibi inflamatuvar mediatörlerdeki polimorfizmler de GMK-İVK için genetik risk faktörleri olarak gösterilmektedir (40). Ancak bunlar daha sıklıkla prenatal dönemde ortaya çıkan ve termlerde görülen GMK-İVK nedeni olmaktadır.

Oksijen Toksisitesi: Yüksek oksijen seviyeleri; merkezi sinir sisteminde, solunum sisteminde ve gözde yarattığı etkilere bağlı olarak preterm bebekler için zararlı olabilir. Bu durum öncelikle, oksijen bakımından zayıf olan fetal yaşamdan, oksijen bakımından nispeten zengin dış dünyaya geçişle birlikte meydana gelen hızlı ortam değişikliğinin neden olduğu oksidatif strese bağlıdır (51). Oksijen türevli serbest radikaller, membran lipidlerinin oksidasyonundan, nükleik asitlerin ve protein sentezinin inhibisyonundan ve hücrel enzimlerin inaktivasyonundan sorumludur. Sonuç olarak, oksijen toksisitesi preterm bebeklerde GMK-İVK, prematüre retinopatisi (ROP) ve bronkopulmoner displazi (BPD) gibi durumlara yol açabilir (52).

2.2.4. Sınıflama

GMK-İVK'nın sınıflandırması; germinal matrikste kanama olup olmasına, kanamanın komşu ventriküler sisteme uzanıp uzanmamasına, ventriküllerde dilatasyon olup olmasına ve beyaz cevherin tutulup tutulmamasına (intraparenkimal olup olmasına) göre yapılır (53).

Papile tarafından 1978 yılında yapılan GMK-İVK derecelendirme sistemi günümüzde yerini Volpe tarafından 2008 yılında revize edilmiş sisteme bırakmıştır (54). Papile'e ait derecelendirmede; germinal matriks kanaması grade 1, kanamanın lateral ventrikülün %50'sinden azını doldurması grade 2, kanamanın lateral ventrikülü doldurması ve ventrikülü genişletmesi grade 3 ve intraparenkimal kanama grade 4 olarak değerlendirilmiştir (55). Volpe tarafından kraniyal ultrasonografiye (KUS) göre yapılan ve nörogelişimsel sonuçlarla daha korele olan derecelendirmede ise; ventrikülde kanamanın olmadığı ya da minimal olduğu germinal matriks kanaması grade 1, kanamanın parasagittal bölümde ventrikülün %10-50'sini doldurması grade 2, kanamanın ventrikülün %50'den fazlasını doldurması ve ventriküler genişlemeye neden olması grade 3 ve periventriküler ekodansite varlığı PVHE (periventriküler hemorajik enfarktüs) olarak değerlendirilmiştir (31).

Grade 1 ve grade 2 kanamalar hafif, grade 3 ve grade 4 (periventriküler hemorajik enfarktüs) kanamalar şiddetli olarak değerlendirilir. Herhangi bir derecedeki kanama simetrik veya asimetrik ve unilateral veya bilateral olabilir (53). Ultrasonla her zaman görülemeyen beyaz cevherdeki ek iskemik lezyonlar ve serebellumdaki kanamalar, bu derecelendirme sisteminde yer almadıkları ve nörogelişimsel sonuçlar üzerinde ciddi etkiler yaratabilecekleri için ayrıca araştırılmalıdır (55).

GMK-İVK varlığında serebellumda da kanama görülebilmektedir. Ayrıca izole serebellar kanamalar da bildirilmiştir. Serebellum kanamaları mastoid fontanelden yapılan US ile tanınabilmektedir. Ancak bu bölgeden yapılan görüntüleme de dahi kanamayı saptayabilmek için kanamanın 4 mm'nin üzerinde olması gerekmektedir. Serebellumda kanama ortaya çıkmadan, GMK-İVK'ya bağlı inflamasyon neticesinde de serebellar hipoplazi görülebilir. (prematürenin serebellar hipoplazisi) Düşük grade'li kanama olgularında bile görülebilen serebellar hipoplazi, hemosiderinin serebellumun beyaz maddesi üzerine olan olumsuz etkisinden kaynaklanmaktadır ve nörogelişimi önemli ölçüde olumsuz olarak etkilemektedir (37).

2.2.5. Klinik Bulgular

Preterm bebeklerde GMK-İVK'ya bağlı üç farklı durum meydana gelir. Bunlardan ilki; en yaygın gözlenen, semptomların görülmediği ve rutin ultrason taramalarında saptanan “sessiz tablo” dur. İkincisi; saatler ile birkaç gün arasında meydana gelen, bilinç düzeyinde değişiklik, hipotoni, hareketlerde azalma ve göz pozisyonunda ve hareketinde hafif değişiklikler gibi spesifik olmayan bulgularla karakterize “akut tablo” dur. Üçüncüsü ise; en az görülen, dakikalar ile saatler içinde gelişen, stupor veya koma, düzensiz solunum, hipoventilasyon veya apne, deserebre postür, özellikle tonik vasıftaki jeneralize nöbetler, pupillerin fikse olması da dahil olmak üzere kranial sinir anomalileri, gergin ve kabarık ön fontanel, hipotansiyon, bradikardi, hematokrit düşüklüğü, metabolik asidoz ve uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması gibi bulguların olduğu “katastrofik tablo” dur (56).

2.2.6. Risk Faktörleri

Düşük gestasyonel hafta, düşük doğum ağırlığı, antenatal maternal kanama, maternal enfeksiyon, sepsis, hipotansiyon, hipoksi, hiperkapni, nöbet, patent duktus arteriozus (PDA), trombositopeni, enfeksiyon ve RDS GMK-İVK için majör risk faktörleridir.

Bu risk faktörleri genellikle serebral kan akışındaki dalgalanmalardan sorumludur. Germinal matriksin doğal frajilitesi ve serebral kan akışındaki dalgalanmalar damar sisteminin rüptüre olmasına neden olarak kanamaya ve dolayısıyla kanın beyin ventriküler sistemine dolmasına neden olur (57). Bunun dışında, beyindeki kan damarlarının kan basıncındaki dalgalanmalara rağmen serebral kan akımını sabit tutma yeteneği olan serebral otonöregülasyon düşük gebelik haftasında doğan ve düşük doğum ağırlığıyla doğan bebeklerde bozulmuştur. Literatürdeki çalışmalarda bu bilgilerle paralel sonuçlar görülmektedir.

Bu faktörlerin yanında santral venöz basınçta artış (özellikle pnömotoraks, mekanik ventilatörde yüksek ortalama hava yolu basıncı gibi durumlarda), uzun süreli pozitif basınçlı ventilasyon, hızlı sodyum bikarbonat infüzyonu (serum osmolalitesinde ve arteriyel CO₂'te artışla germinal matriks damar yapısının rüptüre olmasına yol açar), tekrarlayan trakeal aspirasyon, eritrosit ve taze donmuş plazma transfüzyonu verilmesi, uzamış doğum eylemi gibi durumlar da GMK-İVK'ya yol açmaktadır (38).

Bu faktörlerden RDS, hiperkarbi, hipoksi, asidoz, tekrarlayan aspirasyon, infant ve ventilatör arasındaki asenkroni, PDA, hızlı sodyum bikarbonat infüzyonu serebral kan akışında dalgalanmalara yol açarak; pnömotoraks, yüksek ventilatör basıncı, uzamış doğum eylemi yüksek serebral venöz basınca yol açarak; hipotansiyon, hipertansiyon, sepsis, dehidratasyon anormal kan basıncına yol açarak; trombositopeni, DİK hemostatik yetmezliğe yol açarak GMK-İVK'ya ya da kanamanın derecesinde ilerlemeye neden olmaktadır (38).

2.2.7. Tanı

2.2.7.1. Kranial Ultrasonografi

Kranial ultrasonografi GMK-İVK'yı teşhis etmek için kullanılan en yaygın yöntemdir. Akut GMK-İVK tanısında tercih edilmesindeki en önemli etkenler yüksek sensitivitesi, kolay taşınabilmesi (yatakbashi görüntüleme) ve iyonize radyasyon kullanılmamasıdır (58). Koronal ve parasagittal ultrason görüntüleri; germinal matriks, ventriküller veya serebral parankimdeki kanı ve diğer ekojenik anormallikleri belirlemektedir. Mastoid fontanelden yapılan ultrason görüntüleri ile de serebellum kanamaları tanınabilmektedir.

Ultrasonografi, GMK-İVK'nın bulunduğu yere ve ventriküler dilatasyonun var olup olmamasına göre GMK-İVK'nın derecesini belirleyebilir. Bununla birlikte ultrason, düşük grade'li GMK-İVK'yı ve beyaz cevher ve serebellumdaki bariz olmayan lezyonları belirlemede manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) göre daha az sensitiftir (59).

GMK-İVK vakalarının yaklaşık yarısı klinik olarak sessiz tabloda olduğundan preterm bebeklerde rutin ultrason taraması yapılmalıdır. Bu tekrarlanan taramaların zamanlaması ve sıklığı, gestasyonel haftaya ve bebeklerin klinik seyrine bağlıdır (56).

Ön fontanelden yapılan kUS'larda olası kanamanın boyutları ve derecesini belirlemek için mutlaka koronal ve sagittal olmak üzere 2 kesitte US görüntüsü alınmalıdır. Bunun yanı sıra ventriküler indeks (Levene indeksi), anterior horn genişliği, talamo-oksipital mesafe ölçülmeli ve girişim endikasyonu, müdahalaya yanıt ya da yanıtızlık gibi durumlar belirlenmelidir (142).

32. gestasyonel haftanın altındaki pretermelerde, serebellar hemorajinin GMK-İVK'ya eşlik etme sıklığı %2,2-19 arasındadır. İzole serebellar hemoraji ise %2,5 sıklıkta görülebilmektedir. Bu oranlar ve serebellar hemorajinin nörogelişim üzerine olan olumsuz etkileri göz önünde bulundurulduğunda GMK-İVK taraması yapılan pretermelerde serebellumun da US ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Mastoid pencereden serebellum ve 4. ventrikülün de değerlendirilmesi (komünikan-nonkomünikan hidrosefali ayrımı açısından önemlidir) rutin kUS taramasında yer almalıdır (142).

Ultrasonografinin zamanlanması ile ilgili dünya genelinde kabul görmüş bir kılavuz yoktur. Ülkemizde, 2021 yılında Türk Neonatoloji Derneği tarafından dünyada ilk kez oluşturulmuş olan tanı ve tedavi rehberine ait protokol uygulanmaktadır. Bu protokole göre bebeklerde, gestasyonel haftalarına (<28 hafta, 28-32 hafta ve >32 hafta) göre farklı tarama zamanları belirlenmiştir (37).

28 haftanın altındaki preterm bebeklerde ilk tarama doğum sonrası ilk 24 saat içerisinde yapılmalıdır. Antenatal kanamaların ve doğum sonrasında resüsitasyon yapılan bebeklerde meydana gelen kanamalar bu taramayla tespit edilebilmektedir. GMK-İVK'nın preterm bebeklerde en sık gerçekleştiği zaman aralığı ilk 72 saat

olduğu için ikinci tarama 72. saatin sonunda yapılır. Üçüncü tarama, GMK-İVK'nın boyutu ve komplikasyonlarıyla ilgili çalışmalara bağlı olarak (60) postnatal 1. hafta tamamlandığında yapılır. Sonraki taramalar, postnatal 2. hafta sonunda ve sonrasında postmenstrüel 34. haftaya kadar kadar 2 hafta aralıklarla yapılır. Sonrasındaysa, hemodinamiyi ve ventilasyonu bozan, enflamasyonla seyreden ağır bir hastalık olmaması durumunda, taburculuk sırasında bir kez daha yapılır. Herhangi bir zaman diliminde kanama tespit edilirse, kanama ve olası posthemorajik ventriküler dilatasyon (PHVD) stabilize olana kadar taramalar; grade 1 ve grade 2 kanamalarda haftada en az 1 kez, grade 3 kanamalarda ve PVHE durumlarında haftada en az 2 kere yinelenmelidir. Stabil durumdayken akut şekilde gelişen sepsis, hemodinamiyi bozan kardiy-respiratuar hastalıklar, menenjit ve genel durum bozukluğuna yol açan sistemik olaylardan sonra tarama amaçlı kraniyal ultrason yapılmalıdır. 28-32 hafta arasındaki preterm bebeklerde ilk tarama, doğum sonrası ilk 72 saatin sonunda yapılmalıdır. İkinci tarama, doğum sonrası ilk haftanın sonunda bir kez daha yapılmalıdır. Sonraki taramalar, doğum sonrası 2. ve 4. hafta sonunda yapılmalıdır. Sonrasındaysa, ağır bir hastalık olmaması durumunda, taburculuk sırasında bir kez daha yapılır. Herhangi bir zamanda kanama tespit edilirse ya da akut bir bozukluk meydana gelirse 28 haftanın altında doğan bebeklerdeki öneriler uygulanır. 32 haftanın üzerindeki preterm bebeklerle ilgili literatürde, rutin ultrason taramasını öneren yeterli veri yoktur (37).

2.2.7.2. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

MRG, ultrasonda görülemeyen temporal ve oksipital GM'de meydana gelen daha küçük GMK-İVK'ları saptayabilmektedir. MRG bunun yanında beyaz cevher lezyonlarını, serebellar kanamaları, subdural veya posterior fossa kanamalarını ve periferik enfarktüs alanlarını belirleyebilmektedir (58). Ancak hastaların yaklaşık yarısı stabil olmadığından erken dönemde MRG yapılamamaktadır. Ayrıca yeni doğan bebeklere uygun destek ekipmanlarının olmayışı da MRG için zorluk yaratmaktadır (56). Postmenstrüel 38-42 haftaya ulaşan preterm bebeklere uygulanan beyin MR görüntülemesi (TEA-MRI) uzun dönem prognozu belirlemedeki üstünlüğü nedeniyle yaygın bir uygulama olsa da GMK-İVK meydana gelen bebeklerde rutin olarak kullanılmasını önerecek yeterli veri yoktur (143). Bunlara bağlı olarak, MRG tercih edilen ilk tanısal görüntüleme yöntemi değildir.

2.2.7.3. Transkraniyal Doppler Ultrasonografi

Transkraniyal Doppler ultrasonografi, serebral dolaşımı izlemek için kullanılabilen, invaziv olmayan ve yatak başında kullanılabilen bir yöntemdir (51). Serebral arterlerin doğrudan görüntülenmesini ve serebral kan akışı ve ilgili parametrelerinin saptanmasını sağlamaktadır. Direnç indeksi (Rezistif indeks), pulsatilite indeksi ve diyastol sonu kan akış hızı gibi Doppler parametreleri, serebral kan akışındaki değişikliklerle iyi bir korelasyon göstermektedir (61). GMK-İVK oluşumuna eğilimli preterm bebeklerde, serebral kan akışında dalgalı bir patern mevcuttur. Başlangıçta, germinal matriksteki kan damarlarının enfarktüsüne bağlı olarak yüksek direnç indeksi ile birlikte serebral kan akışı azalır. Ardından damarların yırtılmasına bağlı olarak düşük direnç indeksi meydana gelir (62). Yapılan bir çalışmada GMK-İVK hastalarında bakılan Doppler ultrasonlarında yüksek direnç indeksi (+ 2SS'nın üzerinde olması (> 0.80)) ve pulsatilite indeksi ve düşük diyastol sonu kan akış hızı değerlerinin olduğu gösterilmiştir. Bu değerler içindeki en sensitif prediktörün ise düşük diyastol sonu kan akış hızı olduğu bulunmuştur (63). Yapılan başka bir çalışmada, yaşamın ilk 72 saatindeki anormal direnç indeksinin serebral beyaz cevher lezyonları ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur (62). Buna rağmen, transkraniyal Doppler ultrasonografinin klinik kullanımı sınırlıdır ve literatürde, Doppler US rutin olarak yapılmasını önerecek yeterli kanıt henüz yoktur. Ultra hızlı düzlem-dalga Doppler görüntülemenin bu sınırlamanın üstesinden geldiği gösterilmiştir ve bu nedenle ilerleyen dönemlerde alternatif bir teknik haline gelmesi olasıdır (64).

2.2.8. Tedavi

GMK-İVK oluşuktan sonra, kanamanın ortadan kalkmasını ya da genişlemesini sağlayacak spesifik bir tedavi şu an için mevcut değildir. GMK-İVK tedavisi destekleyicidir. Özellikle serebral perfüzyonun korunması, beyin hasarının artışının önlenmesi ve komplikasyonların erken saptanması öncelikli hedeflerdir (65).

Destekleyici bakım amaçları arasında: 1) hipotansiyon veya hipertansiyonu önlemek ve beyin hasarı gelişmeden serebral kan akışını korumak için arteriyel perfüzyonun sürdürülmesi, 2) hipokarbi, hiperkarbi ve asidozdan kaçınarak yeterli oksijenasyon ve ventilasyonun sağlanması, 3) uygun sıvı, metabolik ve beslenme desteğinin

sağlanması, 4) hipoglisemi ve hipergliseminin önlenmesi ve 5) koagülopatinin düzeltilmesi yer almaktadır. Bunun yanında ilişkili herhangi bir serebral oksijenizasyon ve serebral perfüzyon bozukluğunu veya sistemik kan basıncının yükselmesini önlemek için nöbetlere hızlı bir şekilde müdahale edilmelidir (53).

Yeni bir umut olarak, şiddetli GMK-İVK'da allojenik mezenkimal kök hücrelerin intraventriküler transplantasyonunun potansiyel olarak terapötik olabileceğini gösteren hayvan çalışmaları ve aşırı preterm bebeklerin bulunduğu faz I randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır (66). Bu yeni tedavinin GMK-İVK sonrasında beyin hasarını azalttığı ve PHVD gelişimini önlediği düşünülmektedir.

Mezenkimal kök hücreler GMK-İVK'da intranazal olarak da verilebilmektedir. Bu işlem minimal invaziv olmasına rağmen, intraventriküler transplantasyon için gereken doza göre beş kattan fazla bir artış gerektirdiğinden pratik olarak kullanımı zordur (136).

2.2.9. GMK-İVK'nın Önlenmesi

Preterm bebeğin beynini GMK-İVK'dan korumak için çok yönlü bir yaklaşım uygulanmalıdır. GMK-İVK esas olarak artmış vasküler fragiliteye ve serebral kan akışındaki bozukluğa bağlandığından, kanamanın önlenmesine ait önlemler daha çok germinal matriks damar yapısını güçlendirmeye ve serebral kan akışını stabilize etmeye yöneliktir (67).

2.2.9.1. Prenatal Müdahaleler

2.2.9.1.1. Preterm Doğumun Önlenmesi

GMK-İVK'nın oluşumunu en aza indirmeyi sağlayan en önemli yol preterm doğumun önlenmesidir (68). Preterm doğum spontan olarak meydana gelebileceği gibi pekçok faktörün katkısı ile en belirgin örneği pre/eklampsi gibi durumlarda indüklenebilmektedir. Tıbbi olarak endike olmadıkça preterm doğum, 24. haftadan 34. haftaya kadar antenatal progesteron takviyesi gibi yöntemlerle geciktirilebilir. Gebelik sırasında tütün içmekten kaçınma, servikal yetmezlik için servikal serklaj uygulanması ve preterm doğum için tokolitik uygulanması gibi faktörler de preterm doğumu geciktirmektedir (69).

2.2.9.1.2. Prenatal Kortikosteroid Kullanımı

Dünya Sağlık Örgütü, 24 ve 34. gestasyonel haftalar arasında, tüm kadınlar için prenatal kortikosteroid kullanımını şiddetle tavsiye etmektedir (70). Betametazon (daha etkili) veya deksametazon gibi kortikosteroidlerin doğum öncesinde uygulanmasıyla, GMK-İVK ve beyaz cevher hasarı insidansının önemli ölçüde azaltılabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (71). Bu koruyucu etkinin RDS ve NEK insidansında ve şiddetinde bir azalma ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir (72,73). Prenatal kortikosteroidlerin, hayvan çalışmalarında VEGF'yi baskılayarak ve TGF- β düzeylerini artırarak GM damar sistemini stabilize ettiği de gözlemlenmiştir. Böylece anjiyogenik inhibisyon, damar yapısının düzenlenmesi ve perisit korumasının artması ve sonuç olarak kanamaya eğilimin azalması sağlanmaktadır (74). Ayrıca, nonsteroid antiinflamatuvar bir ilaç olan indometazin de beyin kanlanması ve inflamasyonu azaltarak ve bazal lamina yapısının matürasyonunu sağlayarak GMK-İVK'yı azaltıcı etkileri vardır (37).

2.2.9.1.3. Hastaneler Arası-Hastane İçi Nakil

Yapılan araştırmalarda, belirli bir merkezden başka bir merkeze sevk edilen bebeklerde, özellikle baş ve gövdede meydana gelen sallantı ve titreşimlerle ilişkili olarak GMK-İVK'nın insidansının ve şiddetinin arttığı gösterilmiştir (75). Avustralya ve Yeni Zelanda'da 24 ve 30. haftalar arasında doğan 5.712 bebek üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında, doğumdan sonra başka bir hastaneye nakledilen bebeklerde şiddetli GMK-İVK meydana gelme olasılığının 1,6 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (76). Bu nedenle, yüksek riskli preterm doğumların üçüncü basamak bir merkezde gerçekleştirilmesi önerilmektedir (77).

2.2.9.1.4. Gecikmiş Kord Klemplenmesi

Gecikmiş kord klemplenmesi sonrasında; hematokrit değerinde (78,79), vena cava superior'daki kan akışında, sağ ventrikül debisinde, sağ ventrikül atım hacminde (80), sistemik kan basıncında ve doğum anındaki vücut sıcaklığında artış ve doğum odasında resüsitasyon yapılma oranlarında azalma (81) sağlanır. Gecikmiş kord klemplenmesinin; GMK-İVK, NEK ve mortalite oranlarında fayda sağladığı gösterilmiştir (82,83). Kord klemplenmesinin yapılacağı optimal zamanla ilgili farklı veriler mevcuttur. Doğumda resüsitasyon gerektirmeyen preterm ve term bebekler için Amerikan Pediatri Akademisi kordun klemplenmesi için en az 30-60 saniyelik

bir gecikme önerirken; Dünya Sağlık Örgütü, 60-180 saniyelik bir gecikmeyi tavsiye etmektedir (84). Türk Neonatoloji Derneği'nin son kılavuzunda kord klemplenmesinin en az 30-60 saniye süreyle geciktirilmesinin, deprese doğmayan ve canlandırma gerektirmeyen prematürelere yaygın bir uygulama olduğu, gecikmiş kord klemplenmesinin GMK-İVK'yı azaltmada etkili olduğu ancak ileri evre kanamaları önlemede etkisinin olmadığı bildirilmiştir (37).

2.2.9.1.5. Başa Nötral Pozisyon Verilmesi

Başta nötral pozisyon verilmesinin, internal juguler venler yoluyla serebral venöz drenajı optimize ettiği düşünülmektedir. Başın her iki tarafa döndürülmesi, juguler venöz drenaj sisteminin ipsilateral oklüzyonu veya obstrüksiyonuna yol açabilir (85). Preterm bebeklerde yakın-infrared spektroskopi ile yapılan çalışmalar, başa nötral pozisyon vermenin ve küvöz başını 15-30° kadar yukarı kaldırmanın hidrostatik serebral venöz akımı kolaylaştırdığını göstermiştir (86). Ayrıca Doppler ultrasonografi çalışmaları, baş pozisyonundaki değişikliklerle meydana gelen juguler venöz sistemdeki oklüzyonun, superior sagittal sinüsteki kan akış hızlarında büyük değişikliklere, beyin kan hacminin artmasına ve kafa içi basınç artışına neden olduğunu ve böylece GMK-İVK'ya neden olabileceğini göstermiştir (87). 28. GH'nin altında doğan bebeklerde yaşamın ilk 96 saatinde bebeğe nötral baş pozisyonu verilmesinin, düşük dereceli GMK-İVK riskini ve mortalite oranlarını azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (88).

2.2.9.1.6. Yakın-İnfrared Spektroskopi ile Serebral Oksijenasyonun İzlenmesi

Yakın-infrared spektroskopi, gerçek zamanlı, sürekli ve invaziv olmayan bir tekniktir. Cihaz, dokuya penetre olmak için kızılötesi ışık kullanır ve Beer-Lambert yasasına göre kızılötesi ışığın emilimini ölçerek beyin dokusunun oksijenlenmesini ölçer (89). Yakın-infrared spektroskopi kullanılarak yapılan serebral oksijen saturasyonu monitörizasyonu klinik olarak faydalı bir uygulama haline gelmiştir. Çünkü sistemik arteriyel oksijenasyon her zaman serebral oksijenizasyonu yansıtmamaktadır (90). Yapılan çalışmalarda yakın-infrared spektroskopi ile ölçülen düşük serebral oksijen saturasyonu ile anormal kraniyal ultrasonografik bulgular arasında klinik olarak anlamlı korelasyonlar gösterilmiştir (91). NIRS'ın GMK-İVK için riskli hastaların takibi ve tedavisinde rutin kullanımı ile ilgili veri henüz yoktur.

2.2.9.2 Postnatal Müdahaleler

Hipoksemi ve hiperkarbi, serebral kan akışında GMK-İVK'ya katkıda bulunabilecek dalgalanmalara neden olabileceğinden, doğum sonrasında hemen normal oksijenasyonun ve ventilasyonun sağlanması önemlidir. Metabolik asidozun önlenmesi, normal perfüzyonun sağlanması ve hızlı sodyum bikarbonat infüzyonundan kaçınmak GMK-İVK riskini azaltmaktadır (38). Bebekler yenidoğan ünitesine transfer edildikten sonra, senkronize ventilasyon sağlanması, patent duktus arteriosusun gerektiğinde kapatılması ve arteriyel kanda normal O₂ ve CO₂ değerlerinin korunması çok önemli olan önleyici tedbirlerdir. Pnömotoraks, apne atakları, nöbetlerin önlenmesinin yanı sıra trakeal aspirasyonun ve kullanımının en aza indirilmesi serebral kan akışındaki bozuklukları önleyecektir. Stimülasyonu azaltmak ve bebeğe dikkatli ve özenli bakım da GMK-İVK insidansını azaltmaktadır. Bu konuda belirlenmiş küme (bundle) bakım protokolleri mevcuttur ve bu uygulamalar giderek yaygınlaşmaktadır (92). Sürfaktan tedavisinin GMK-İVK gelişimi üzerindeki etkisi belirsizdir. Yüksek frekanslı ventilatörlerin kullanılması GMK-İVK riskini arttırmamaktadır (93).

2.2.9.3. Kanıtlanmamış veya Etkisiz Olan Tedaviler

2.2.9.3.1.Fenobarbital

Preterm eylem sırasında kadınlara doğum öncesi fenobarbital uygulanmasının, neonatal intrakraniyal kanama veya erken ölüm riskini azaltmada etkili olmadığı gösterilmiştir (94). Aynı zamanda preterm bebeklerde doğum sonrası fenobarbital uygulamasının da GMK-İVK'yı önlediği gösterilmemiştir. Yapılan bir çalışmada postnatal fenobarbital uygulanmasının GMK-İVK, nörolojik bozukluk, ventriküler dilatasyon veya mortalite oranlarını düşürmediği ve mekanik ventilasyon ihtiyacını arttırdığı bulunmuştur (95).

2.2.9.3.2- Vitamin K

Preterm doğumdan önce anneye K vitamini verilmesinin, GMK-İVK'yı önlemede etkili olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir meta-analizde, antenatal K vitamini uygulanmasının şiddetli GMK-İVK üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki yaratmadığı gösterilmiştir (96).

2.2.9.3.3- Magnezyum Sülfat

Magnezyum sülfat ($MgSO_4$), eklampsinin önlenmesi ve tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Yüksek preterm eylem riski taşıyan kadınlara uygulanan $MgSO_4$ 'ün bebekler üzerinde olumsuz etkilere neden olmaksızın orta-şiddetli serebral palsiye karşı nörolojik koruma sağladığına dair çalışmalar mevcuttur (97). Erken doğum riski taşıyan kadınlarda, serebral palsinin önlenmesi için 32. gestasyonel haftadan önce $MgSO_4$ kullanımı önerilmektedir (98). Bununla birlikte yapılan çalışmalarda, $MgSO_4$ 'ün GMK-İVK oranlarını azalttığına dair veri bulunamamıştır (99).

2.2.9.3.4- E Vitamini

Güçlü bir antioksidan olan E vitamini, GMK-İVK riskini azaltmasına rağmen preterm bebeklere özellikle intravenöz olarak verildiğinde sepsis riskini arttırdığı için, E vitamininin GMK-İVK'yı önlemek için rutin olarak kullanılması önerilmemektedir (100).

2.2.9.3.5-Etamsilat

Sistemik bir meta-analizde, etamsilat tedavisinin 31 haftadan küçük preterm bebeklerde GMK-İVK riskini azalttığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada, bebeklerin uzun vadeli mortalite oranlarında veya gelişimlerinde, diğer gruptaki bebeklere göre anlamlı bir farklılık görülmemiştir (101). Bu nedenle, 32 haftadan küçük bebeklerde etamsilatın rutin profilaktik kullanımı önerilmemektedir.

2.2.9.3.6-Eritropoietin

Yapılan çok merkezli bir çalışmada, doğumdan sonraki 24 saat içinde uygulanan yüksek doz eritropoietinin (EPO) GMK-İVK riskini azaltmadığı bulunmuştur (102). Yapılan başka bir çalışmada, doğumdan sonraki 72 saat içinde GMK-İVK tanısı konan 32 haftadan küçük preterm bebeklere verilen düşük doz EPO'nun, uzun vadede mortalite veya nörolojik hasar riski oranlarını etkilemediği gösterilmiştir (103). Bu çalışmalara bağlı olarak EPO kullanımı GMK-İVK'nın önlenmesi için önerilmemektedir.

2.2.10. Posthemorajik Ventriküler Dilatasyon (PHVD)

Posthemorajik hidrosefali olarak da adlandırılan posthemorajik ventriküler dilatasyon (PHVD), şiddetli GMK-İVK'nın en önemli komplikasyonudur. Nadiren hafif GMK-İVK'larda da görülebilmektedir. PHVD'de mortalite ve nörogelişimsel bozukluk riski artmaktadır (104).

PHVD'nin, subaraknoid villusun inflamasyonuna bağlı olarak, beyin omurilik sıvısının (BOS) reabsorbsiyonundaki bozulmaya bağlı olarak gerçekleştiği düşünülmektedir(105). Enflamatuar faktörlerden biri olan TGF-B1, araknoid villusun skarlaşmasına ve obstrüksiyonuna neden olan hücre dışı matriks üretimini uyarır (106). Buna bağlı olarak, tüm ventriküler sistemin dilate olduğu kommünike hidrosefali meydana gelir. Ayrıca son zamanlarda ventriküler sisteme geçmiş olan kan elemanlarının başlattığı enflamasyonun Toll-like reseptörler aracılığıyla koroid pleksustan BOS yapımını artırdığı gösterilmiştir (37). Daha az sıklıkta da olsa, ventriküler sistemin içerisindeki bir pıhtıya ya da skarlaşmaya bağlı olarak ve özellikle aquaductus seviyelerinde olmak üzere non-kommünike hidrosefali de meydana gelebilir (53). Mastoid pencereden uygulanan kUS ile serebellum ve 4. ventrikülün değerlendirilmesiyle bu kommünike ve non-kommünike hidrosefaliler ayırt edilebilmektedir.

GMK-İVK meydana gelmiş 147.823 prematüre bebeğin bulunduğu bir çalışmada, PHVD riskinin grade 1,2,3 ve 4 GMK-İVK'da sırasıyla % 1, 4, 25 ve 28 olduğu gösterilmiştir (109).

2.2.10.1. Risk faktörleri

PHVD riski, GMK-İVK'nın şiddeti arttıkça ve gestasyonel hafta azaldıkça artmaktadır (107). PHVD genellikle grade 3 ve 4 GMK-İVK'da görülmektedir (108).

2.2.10.2. Klinik

PHVD genellikle şiddetli GMK-İVK'nın başlangıcından bir ila üç hafta sonra başlar. PHVD'nin erken evreleri, kraniyal ultrason taramalarıyla tespit edilir. Artan baş çevresi ve artmış intrakraniyal basınç (İKB) belirtileri en son meydana gelir ve genellikle beyin görüntüleme çalışmaları ile ventriküler dilatasyonun saptanmasından birkaç hafta sonra ortaya çıkar ve genellikle müdahale için geç kalınmışlık işreti olarak kabul edilir (110). PHVD'nin üç farklı klinik seyri vardır. Bunlardan ilki %40

oranında görülen, müdahale gerektirmeyen spontan iyileşme; ikincisi yüzde %10 oranında görülen hızlı progresyon ve üçüncüsü de %50 oranında görülen persistan yavaş progresyondur. Bu son gruptaki hastaların %40'ında geçici BOS drenajı sonrası müdahale gerekmezken, %60'ında şant takılması gerekmektedir (107).

Spontan veya tedaviyle iyileşen PHVD'li hastaların %5'inde, genellikle yenidoğan döneminde veya nadiren yenidoğan yoğun bakım ünitesinden (YYBÜ) taburcu edildikten sonra yaşamın ilk yılı içerisinde geç progresyon meydana gelmektedir (53).

PHVD gelişen preterm bebeklerde hem mortalite hem de nörogelişimsel bozukluk riski, PHVD olmayanlara göre daha fazladır (104). PHVD'ye bağlı oluşan hasarların sadece hidrosefalinin mekanik etkisine bağlı değil, aynı zamanda periventriküler beyaz cevher hasarından da kaynaklandığı gösterilmiştir (111). Yapılan bir çalışmada, PHVD'li bebeklerin term dönemlerinde yapılan manyetik rezonans görüntülemelerde, PHVD'si olmayan bebeklere göre gri cevher ve serebellum hacimlerinin daha az olduğu gösterilmiştir (112). Difüzyon tensör görüntüleme yöntemiyle ilgili yapılan çalışmalarda, prematüre bebeklerde PHVD ile ilişkili periventriküler beyaz cevher hasarları ve gelişimsel bozukluklar gözlenmiştir (113). Yapılan çalışmalarda bu oluşan beyaz cevher hasarının; mikroglia ve astrosit aktivasyonu, ekstrasellüler hemoglobin, hemosiderin, methemoglobin ve demir gibi yıkılan kan bileşenleri ve oluşan toksik maddeler, sistemik inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu, pre-oligodendrositlerin olgunlaşmasında ve üretimindeki duraklama gibi nedenlere bağlı olduğu gösterilmiştir (37).

2.2.10.3. PVHD Tanısı

Teşhis, ventriküler dilatasyonun gözlemlendiği seri kraniyal ultrasonlarla konur. Progresif dilatasyon olup olmadığını, dilatasyonun değişim oranını ve tedavinin yapılıp yapılmayacağını ve ne zaman yapılması gerektiğini belirlemek için bazı değerlerin seri ölçümleri kaydedilir ve bir çizelge oluşturulur (114).

Ölçülen bu değerler;

1-Ventriküler indeks: Falks ile anterior horn'un lateral duvarı arasındaki mesafedir. Bu değer PHVD'li bebeklerin tedavisi için ana belirleyicidir.

2- Anterior horn genişliği: Foramen Monro seviyesinde anterior horn'un koronal düzlemdeki en geniş noktasında ölçülen diyagonal genişlik olarak tanımlanır.

3- Talamo-okspital mesafe: Talamusun koroid pleksus ile birleştiği en dış noktası ile oksipital horn'un parasagittal düzlemdeki en dış kısmı arasındaki mesafe olarak tanımlanır.

4- Frontal temporal horn oranı ve frontal oksipital horn oranı: Sırasıyla frontal, temporal ve oksipital hornların en geniş mesafesinin ölçülmesi ve bu ölçümlerin ortalamasının en büyük biparietal mesafenin iki katına bölünmesiyle elde edilir.

5- Serebral arter kan akışı direnç indeksi: Tepe sistolik akış hızı ile diyastol sonu akış hızı/tepe sistolik akış hızı arasındaki fark olarak tanımlanır (115).

Frontal temporal horn, frontal oksipital horn oranı ve serebral arter kan akışı indeksi tanımları rutin olarak kullanılmamaktadır. Ventriküler endeks, anterior horn genişliği ve talamoksipital mesafe ölçümleri PHVD takibi, girişim zamanlaması ve tedavi takibi ve cerrahi girişim kararları için dünyada yaygın kullanılan ve gestasyon yaşına göre eşik değerleri belirlenmiş ölçümlerdir.

2.2.10.4. PHVD'nin Önlenmesi

PHVD gelişme riski olan preterm bebeklerde önleyici bir yöntem henüz gösterilememiştir. Önleme amaçlı yapılan lomber ponkiyonların (LP) mortalite, VP şant uygulanmasına gidiş ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçlar açısından etkili olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (116).

2.2.10.5. PHVD Tedavisi

2.2.10.5.1. Klinik İzlem

PHVD'li bebeklerin kliniği yakın olarak takip edilmelidir. İntrakraniyal basınç artışı bulguları birkaç hafta içerisinde ortaya çıksa da bebeklerin baş çevreleri kısa aralıklarla not edilmelidir. Haftalık 2 cm'nin üzerindeki artışlar anlamlı olarak kabul edilmektedir. Bunun yanında ön fontanel bombeliği, sütürler arasında ayrılma olup olmaması, batan güneş manzarası varlığı, apne veya solunum düzensizlikleri ve bradikardi varlığı gibi geç bulgulara da dikkat edilmelidir (37).

2.2.10.5.2. Kraniyal Ultrasonografi İzlemi

PHVD'li bebeklerde yakın kraniyal ultrason takibi önemlidir. Tarama sıklığı ile ilgili kesin bir öneri yoktur. Türk Neonatoloji Derneği kılavuzunda özellikle grade 3 ve 4 kanaması olan bebeklerde haftada en az iki kez ultrason yapılması önerilmektedir. Taramalar, PHVD stabilenene ve bebekler 34. haftaya ulaşana kadar devam ettirilmelidir (37).

2.2.10.5.3. Medikal Tedavi Ajanları

Yapılan çalışmalarda furosemid ve asetazolamid gibi ilaçların etkin olduğu gösterilememiştir. Ayrıca şant ihtiyacı ve mortalite üzerinde de faydasının olduğu bulunamamıştır. Bunun yanında furosemid alan hastaların nörogelişimsel sonuçlarının daha düşük olduğu bulunmuştur (118). Dolayısıyla bu iki ilacın kullanımı önerilmemektedir (119).

2.2.10.5.4. İntraventriküler Fibrinolitik Tedavi

Ventrikül içerisine fibrinolitik ilaçların uygulanması ile ilgili yapılan çalışmalarda, bu tedavinin yeterince etkili olmadığı, sekonder kanamaya neden olduğu gözlemlendiğinden ve özel ekip ve ekipman gerektirdiğinden PHVD tedavisinde rutin olarak kullanılması önerilmemektedir (120).

2.2.10.5.5. Seri Lomber Ponksiyon Uygulaması

PHVD oluşmaya başladıktan sonra BOS'un seri LP'lerle uzaklaştırılması; inflamatuvar mediatörlerin uzaklaştırılmasını, beyaz cevher üzerindeki kompresyonun azaltılmasını ve tıkalı ventriküller arası kanalların açılmasını sağlayarak BOS'un geri emilimine yardım etmektedir (37).

Seri LP'ler, ölçüm değerlerindeki eşikler aşıldığında ya da bazı klinik bulgular görüldüğünde yapılabilir. Bunlardan ilki 'düşük eşikli müdahale' durumu olarak adlandırılır. Bilateral ventrikül indeksleri 97. persentili (+2 SD) ve anterior horn genişliği 6 mm'yi ve/veya talamo-okspital mesafe 25 mm'yi geçtiğinde seri LP'lere başlanır. İkincisi 'yüksek eşikli müdahale'dir. Bilateral ventrikül indeksleri 97. persentilin 4 mm üzerine çıktığında (+3 SD) ve anterior horn genişliği 10 mm'yi geçtiğinde seri LP'lere başlanır. Üçüncü seri LP başlama endikasyonu ise intrakraniyal basınç artışı bulgularının ortaya çıkmasıdır (37).

Bu üç yaklaşımın hangisinin daha üstün olduğu kesin değildir. Ancak intrakraniyal basınç bulguları ortaya çıktıktan sonra yapılan müdahale ile düşük eşikli başlangıç durumunda başlanılan müdahale karşılaştırıldığında, düşük eşikli başlangıç'ta daha az şanta gidiş, daha az beyin parankimi hasarı, daha düşük ventrikül volümleri gibi sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir (121,122).

Düşük ve yüksek eşikli başlangıcı karşılaştıran bir çalışma olan ELVIS çalışmasında ise; VP-şanta gidiş oranları arasında anlamlı fark bulunamamış, düşük eşikli grupta anlamlı sayıda fazla LP işlemi ve rezervuar girişimi ortaya çıkmış, gri ve beyaz cevher dokularında anlamlı oranda daha az hasar görülmüş, ventrikül/beyin parankimi oranı daha düşük bulunmuştur. Ayrıca düşük eşikli grupta VP-şanta giden hastalarda 2 yaşındaki nörogelişimsel skorlar VP-şant gerektirmeyen hastalara göre benzerken, yüksek eşikli grupta bu skorlar anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu bilgilere dayanarak Türk Neonatoloji Derneği düşük eşikli yaklaşımın tercih edilmesini önermektedir. Ayrıca intrakraniyal basınç artışı bulguları ortaya çıkana kadar müdahalelerin geciktirilmesi yaklaşımından vazgeçilmesi de önerilmektedir (37).

LP işlemleri sonunda şanta gidiş öncesi rezervuar, ventrikülo-subgaleal şant ve eksternal ventriküler drenaj sistemleri kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerin VP-şanta gidişi azaltma oranlarında birbirleri arasında fark olduğu gösterilememiştir (123).

Tüm bu yöntemler sonrasında dördüncü haftanın sonunda hala daha BOS boşaltılması ihtiyacı mevcutsa hastaya VP şant takılır. VP şant takılabilmesi için hastanın en az 2-2,5 kg ağırlığında olması ve BOS kültürünün steril, protein düzeyinin 1.5 g/dL'nin altında ve eritrosit sayımının 100/mm³'ün altında olması gerekmektedir (124).

Bunların dışında; neuro-endoskopik lavaj ile intraventriküler pıhtının uzaklaştırılması, endoskopik 3. ventrikülostomi (ETV), koroid pleksus koterizasyonu ve mezenkimal kök hücre tedavileri gibi uygulamalar olmasına rağmen bu tedavilerin PHVD'de rutin olarak uygulanabilmesini önerecek veriler henüz mevcut değildir (37,144).

2.2.10.6. Prognoz

GMK-İVK'da prognoz; kanamanın şiddetine, parankim hasarına, hastada nöbet ve şant varlığına bağlıdır (125). Prognozdaki en önemli faktör, periventriküler hemorajik infarktın olup olmaması ve bu infarktın şiddetidir. Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda düşük grade'li GMK-İVK'ların morbiditelerinin düşük olduğu ve nörogelişimsel bozukluklara neden olmadığı düşünülmekteydi. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalar, bu kanamaların da ciddi morbiditeye yol açabileceğini göstermektedir (126).

Grade 1 ve 2 GMK-İVK'sı olan hastalarda, düzeltilmiş ikinci yaşta nörogelişimsel gecikme, işitme kaybı ve serebral palsi gibi sorunlar görülmektedir. Yapılan bir çalışmada grade 1 GMK-İVK'da %6,8, grade 2 GMK-İVK'da ise %8,1 sıklıkla serebral palsi meydana geldiği görülmüştür. Bu çalışmada, kanamaya ventriküler dilatasyon, kistik ya da ekodens periventriküler lökomalazi gibi durumlar eşlik ettiğinde bu oranların %8,1 ve %12,2'ye kadar çıktığı gözlenmiştir (127).

Evre III-IV GMK-İVK'da serebral palsi sıklığı %50'nin üzerindedir ve bu hastaların yaklaşık %75'i özel eğitime ihtiyaç duymaktadır (128). Başka bir çalışmada şiddetli GMK-İVK'sı olan hastaların %55'inde ağır nörogelişimsel bozukluk saptanmış ve PVHİ ve şant olması durumunda bu oranın %86'ya kadar çıktığı gösterilmiştir (129).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Ocak 2017-Mart 2022 tarihleri arasında doğumları Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde olan ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak izlenen, 32 hafta ve altındaki 358 bebek retrospektif olarak incelendi. En az iki kez transfontanel ultrason uygulanmamış ve kanama saptanmayan bebeklerde yapılan ultrasonlarda diğer intrakraniyal patolojiler saptanmış olan vakalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma, kalan 185 hastaya ait veriler ile gerçekleştirildi.

Çalışmaya alınan bebeklerde GMK-IVK saptananlar ve saptanmayanlar sırasıyla çalışma ve kontrol grubu olarak ayrıldı. Bazı çalışma grubundaki hastalarda bazı analizlerde kanamanın şiddetine göre (düşük evreli ve ileri evre kanamalı) subgrup incelemesi de yapıldı. Tüm bebeklerin; gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, doğum şekli, cinsiyet, mortalite oranları, maternal risk faktörleri (preeklampsi, gestasyonel diyabet, PPRM, amniyon sıvısı patolojileri, plasental anomaliler), antenatal steroid uygulanıp uygulanmadığı, asfiksi varlığı ($pH < 7.0$ veya $BE < -12$ olması ağır, pH 'nın $7.01-7.15$ veya BE 'nin -8 ve -12 arasında olması hafif orta-hafif olarak sınıflandırıldı), 1. ve 5. dk APGAR skorları, RDS gelişimi ve hastanın kaç kez sürfaktan aldığı, PDA varlığı ve PDA için medikal tedaviye başlanma süresi, erken neonatal sepsis varlığı (pozitif kültürle erken neonatal sepsis olduğu doğrulanmış ya da klinik olarak erken neonatal sepsis tanısı konmuş hastalar), vazopressör ihtiyacı olup olmadığı, invaziv mekanik ventilatör ihtiyacı, NEK, pnömotoraks ve ROP gelişimleri, ES ihtiyacı, takiplerinde VP şant ihtiyacı olup olmadığı, hiperglisemi varlığı (ilk 6 gündeki ortalama ve maksimum kan glukozları değerlendirildi; kan glukoz değerinin 120 mg/dl 'nin üzerinde olması hiperglisemi olarak değerlendirildi), hipernatremi varlığı (ilk 6 gündeki ortalama ve maksimum kan sodyumları değerlendirildi; kan sodyum değerinin 145 mEq/L 'nin üzerinde olması hipernatremi olarak değerlendirildi), trombositopeni varlığı (ilk 14 günde trombosit sayısının $100.000-150.000/\text{mm}^3$ arasında olması hafif, $<100.000/\text{mm}^3$ olması orta $<50.000/\text{mm}^3$ olması ağır trombositopeni olarak değerlendirildi), doğum sonrası alınan ilk kandaki hemoglobin, hematokrit ve kan gazı değerleri not edildi.

Çalışmadaki tüm bebeklere en az iki kez kraniyal US (kUS) uygulandı. Radyolojik raporlamada Papille'e ait sınıflama kullanıldığı için kanama derecelendirmesinde bu sınıflama kullanıldı. Grade 1-2 kanamalar hafif intraventriküler kanama, grade 3-4 kanamalar ağır intraventriküler kanama olarak değerlendirildi.

Araştırma verilerinin istatistiksel analizi için SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. İstatistiksel analiz olarak tanımlayıcı bulgular kısmında kategorik değişkenler sayı ve yüzde verilerek, sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ile sunuldu. Kategorik değişkenler için gruplar arasında sıklık bakımından fark olup olmadığı ise ki-kare testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı analizler normal dağıldığı bilinen parametreler için gruplar arasında Student's t testi ve varyans analizi (ANOVA testi) kullanılarak karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan durumlarda farkın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için ikişerli karşılaştırmalar normal dağılan ölçümle belirtilen değişkenlerde Tukey ve Tamhane Testi değerlendirildi. Bu çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nca 14.04.2022 tarihinde 218 numaralı karar ile değerlendirilerek onaylandı.

4.BULGULAR

Çalışmaya ait veriler Ocak 2017- Mart 2022 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen, gestasyon yaşı 32 haftanın altında olan 185 vakadan alındı.

4.1.Sosyodemografik Özellikler

4.1.1. Gestasyon Yaşı

GMK-İVK tanısı almış olan hastaların ortalama gestasyon yaşı $27,79 \pm 2,37$ hafta, kanama geçirmemiş hastaların ortalama gestasyon yaşı ise $28,74 \pm 2,09$ hafta olarak bulundu. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,002$), (Tablo-1)

Tablo-1: GMK-İVK varlığı ve gestasyon yaşı ilişkisi

	İVK Durumu						p
	İVK YOK			İVK VAR			
	S	Ort	SS	S	Ort	SS	
Doğum Haftası	101	28,74	2,09	84	27,79	2,37	0,002

GMK-İVK tanısı almış olan hastalarda grade 1-2 hastaların ortalama gestasyon yaşı $28,24 \pm 2,08$ hafta, grade 3-4 hastaların ise ortalama gestasyon yaşı $26,55 \pm 2,51$ haftaydı. Hafif ve ağır İVK'lılar ile kanama olmayan grup birlikte değerlendirildiğinde, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0,001$) (Tablo-2)

Tablo-2: GMK-İVK evreleri ve gestasyon yaşı ilişkisi

	Doğum Haftası			p
	S	Ortalama	SS*	
İVK Yok	101	28,74	2,09	<0,001
Grade 1-2 Kanama	58	28,24	2,08	
Grade 3-4 Kanama	26	26,55	2,51	

Grade 1-2 kanama görülen hastaların %34,48'inde($s=20$), grade 3-4 kanama görülen hastaların ise %69,23'ünde($s=18$) gestasyon yaşı 28 haftanın altındaydı. İntraventriküler kanama görülmeyen hastalardaysa gestasyon yaşı 28 haftanın altında

olanların oranı %10,89 (s=11), 28 ve 31 6/7 hafta arasında olanların ise %89,11'di(s=90). (Tablo-3)

Tablo-3: GMK-İVK evreleri ve 28. GH'nin altında ve üstünde doğan bebekler arasındaki ilişki

			Gestasyon yaşı		
			<28 hafta	28-31 6/7 hafta	p
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Yok	Sayı	11	90	<0,001
		Yüzde	10,89%	89,11%	
	Grade 1-2 İVK	Sayı	20	38	
		Yüzde	34,48%	65,52%	
	Grade 3-4 İVK	Sayı	18	8	
		Yüzde	69,23%	30,77%	

Çalışmamızda; gestasyon yaşı 28 haftanın altında olan bebeklerde GMK-İVK görülme oranı %77,55'ken(s=38), %22,45'inde(s=11) kanama görülmedi. Gestasyon yaşı 28 ve 31 6/7 hafta arasında olan bebeklerdeyse kanama görülme oranının %33,82'ye(s=46) kadar gerilediği görüldü. Tüm bu gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. (p<0,001) (Tablo-4). Tablo-5'te de 28. GH'nin altında ve üstünde doğan bebeklerdeki GMK-İVK evrelerine ait dağılım verilmiştir.

Tablo-4: 28. GH'nin altında ve üstünde doğan bebeklerde GMK-İVK varlığı

			İntraventricüler Kanama Durumu		
			İVK Var	İVK Yok	p
Gestasyon yaşı	<28 hafta	Sayı	38	11	<0,001
		Yüzde*	77,55%	22,45%	
	28-31 6/7 hafta	Sayı	46	90	
		Yüzde*	33,82%	66,18%	

Tablo-5: 28. GH'nin altında ve üstünde doğan bebeklerde GMK-İVK evreleri

			İntraventricüler Kanama Durumu		
			İVK Yok	Grade 1-2 İVK	Grade 3-4 İVK
Gestasyon Yaşı	<28 hafta	Sayı	11	20	<0,001
		Yüzde	22,45%	40,81%	
	28-31 6/7 hafta	Sayı	90	38	
		Yüzde	66,18%	27,94%	

4.1.2.Doğum Ağırlığı

GMK-İVK tanısı almış olan hastaların ortalama doğum ağırlığı 1.059±389 gr, kanama geçirmemiş hastaların ortalama doğum ağırlığı ise 1.278±396,7 gr olarak bulundu (Tablo-6). GMK-İVK tanısı almış olan hastalarda grade 1-2 hastaların ortalama doğum ağırlığı 1.135±384 gr, grade 3-4 hastaların ise ortalama doğum ağırlığı 891±350 gr'dı. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. (p<0,001) (Tablo-7)

Tablo-6: GMK-İVK varlığı ve doğum ağırlığı ilişkisi

	İntraventricüler Kanama Durumu						p
	İVK Yok			İVK Var			
	S	Ort	SS	S	Ort	SS	
Doğum Ağırlığı	101	1278	396,7	84	1059	389	<0,001

Tablo-7: GMK-İVK evreleri ve doğum ağırlığı ilişkisi

		Doğum Ağırlığı			p
		S	Ort	SS	
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Yok	101	1278	396	<0,001
	Grade 1-2 Kanama	58	1135	384	
	Grade 3-4 Kanama	26	891	350	

GMK-İVK görülen 84 hastanın %47,61'inde (s=40) doğum ağırlığı 1000 gramın altında, %42,86'sında (s=36) 1000-1499 gram arasında ve %9,53'ünde (s= 8) 1.500 gramın üstündeydi. Bu hastalar içinde Grade 1-2 kanama görülen 58 hastanın %39,65'inde (s=23) doğum ağırlığı 1000 gramın altında, %48,28'inde (s=28) doğum ağırlığı 1.000-1.499 gram arasında ve %12,07'sinde (s=7) doğum ağırlığı 1.500 gramın üstündeydi. Grade 3-4 kanama görülen 26 hastanın %65,38'inde (s=17) doğum ağırlığı 1000 gramın altında, %30,77'sinde (s=8) doğum ağırlığı 1.000-1.499 gram arasında ve %3,85'inde (s=1) doğum ağırlığı 1.500 gramın üstündeydi. Kanama görülmeyen 101 hastanın ise %22,77'sinde (s=23) doğum ağırlığı 1000 gramın altında, %49,50'sinde (s=50) doğum ağırlığı 1.000-1.499 gram arasında ve %27,73'ünde (s=28) doğum ağırlığı 1.500 gramın üstündeydi. (Tablo-8 ve Tablo-9) Tüm bu gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı. (p<0,001)

Tablo-8: GMK-İVK varlığı ile belirli doğum ağırlığı aralıkları arasındaki ilişki

			Doğum Ağırlığı			p
			<1000 gr	1000-1499 gr	>1500 gr	
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Var	Sayı	40	36	8	<0,001
		Yüzde*	47,61%	42,86%	9,53%	
	İVK Yok	Sayı	23	50	28	
		Yüzde*	22,77%	49,50%	27,73%	

Tablo-9: GMK-İVK evreleri ile belirli doğum ağırlığı aralıkları arasındaki ilişki

			Doğum Ağırlığı			p
			<1000 gr	1000-1499 gr	>1500 gr	
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Yok	Sayı	23	50	28	<0,001
		Yüzde*	22,77%	49,50%	27,73%	
	Grade 1-2 İVK	Sayı	23	28	7	
		Yüzde*	39,65%	48,28%	12,07%	
	Grade 3-4 İVK	Sayı	17	8	1	
		Yüzde*	65,38%	30,77%	3,85%	

4.1.3.Cinsiyet

GMK-İVK tanısı almış olan 84 hastanın %47,61'i (s=40) erkek, %52,39'u (s=44) kızdı. Kanama geçirmemiş hastalarda ise erkek cinsiyet oranı %47,52'yken (s=48), kız cinsiyet oranı %52,48'di. (s=53) Bu iki grup arasındaki fark anlamlı değildi. (p=0,990) Grade 1-2 GMK-İVK'sı olan 58 bebeğin %48,27'si (s=28) erkek, %51,73'ü (s=30) kızdı; grade 3-4 GMK-İVK'sı olan 26 bebeğin %46,15'i (s=12) erkek, %53,85'i (s=14) kızdı. Bu iki grup, kanama geçirmeyen grupla karşılaştırıldığında da aralarındaki fark anlamlı olarak bulunmadı. (p=0,984) (Tablo-10 ve Tablo-11)

Tablo-10: GMK-İVK varlığı ve cinsiyet ilişkisi

			Cinsiyet		p
			Erkek	Kız	
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Var	Sayı	40	44	0,990
		Yüzde*	47,61%	52,39%	
	İVK Yok	Sayı	48	53	
		Yüzde*	47,52%	52,48%	

Tablo-11: GMK-İVK evreleri ve cinsiyet ilişkisi

			Cinsiyet		
			Erkek	Kız	p
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Yok	Sayı	48	53	0,984
		Yüzde*	47,52%	52,48%	
	Grade 1-2 İVK	Sayı	28	30	
		Yüzde*	48,27%	51,73%	
	Grade 3-4 İVK	Sayı	12	14	
		Yüzde*	46,15%	53,85%	

Erkek hastalar içerisinde grade 1-2 İVK görülme oranı %31,82(s=28), grade 3-4 İVK görülme oranı %13,64'ken(s=12); kız hastalar içerisinde grade 1-2 İVK görülme oranı %30,93(s=30), grade 3-4 İVK görülme oranı %14,43'tü. (s=14) Gruplar arasındaki fark anlamlı değildi. (p=0,984) (Tablo-12)

Tablo-12: Cinsiyete göre GMK-İVK evreleri

			İntraventricüler Kanama Durumu			p
			İVK Yok	Grade 1-2 İVK	Grade 3-4 İVK	
Cinsiyet	Erkek	Sayı	48	28	12	0,984
		Yüzde	54,54%	31,82%	13,64%	
	Kız	Sayı	53	30	14	
		Yüzde	54,64%	30,93%	14,43%	

4.1.4. Mortalite

Çalışmaya katılan 185 hastanın %24,32'si (s=45) YDYB takiplerinde exitus oldu. GMK-İVK gelişen 84 hastanın %32,14'ünde (s=27) exitus meydana gelirken, GMK-İVK görülmeyen 101 hastanın ise %17,82'sinde (s=18) exitus meydana geldi. Bu iki grup arasındaki fark anlamlıydı. (p=0,024) (Tablo-13)

Tablo-13: GMK-İVK varlığı ve mortalite ilişkisi

			Mortalite		
			Oldu	Olmadı	p
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Var	Sayı	27	57	0,024
		Yüzde	32,14%	67,86%	
	İVK Yok	Sayı	18	83	
		Yüzde	17,82%	82,18%	

Grade 1-2 GMK-İVK saptanmış olan 58 hastanın %20,68'inde(s=12) exitus meydana gelirken, grade 3-4 GMK-İVK saptanmış olan 26 hastanın %57,69'unda (s=15) exitus meydana geldi. Bu iki grup, kanama görülmeyen grupla karşılaştırıldığında da aralarındaki farkın anlamlı olduğu görüldü. (p<0,001) (Tablo-14)

Tablo-14: GMK-İVK evreleri ve mortalite ilişkisi

			Mortalite		
			Oldu	Olmadı	p
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Yok	Sayı	18	83	<0,001
		Yüzde	17,82%	82,18%	
	Grade 1-2 İVK	Sayı	12	46	
		Yüzde	20,68%	79,32%	
	Grade 3-4 İVK	Sayı	15	11	
		Yüzde	57,69%	42,31%	

Exitus olan 45 hastanın %60'ını(s=27) (%26,67'lik kısmı grade 1-2 İVK, %33,33'lük kısmı grade 3-4 İVK) GMK-İVK görülen hastalar oluştururken, yaşayan 140 hastanın %40,71'inde (s=57) GMK-İVK görüldü. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (p<0,001) (Tablo-15 ve 16)

Tablo-15: Mortalite varlığına göre GMK-İVK meydana gelme oranları

			İntraventricüler Kanama Durumu		
			İVK Var	İVK Yok	p
Mortalite	Oldu	Sayı	27	18	0,024
		Yüzde	60,00%	40,00%	
	Olmadı	Sayı	57	83	
		Yüzde	40,71%	59,29%	

Tablo-16: Mortalite varlığına göre GMK-İVK evrelerinin oranları

			İntraventricüler Kanama Durumu		
			İVK Yok	Grade 1-2 İVK	Grade 3-4 İVK
Mortalite	Oldu	Sayı	18	12	<0,001
		Yüzde	40,00%	26,67%	
	Olmadı	Sayı	83	46	
		Yüzde	59,28%	32,86%	

4.2. İntraventriküler Kanama Gradeleri

Çalışmamıza dahil edilen 185 hastanın %45,40'ında GMK-İVK saptandı. Hastalarda GMK-İVK'nın ortalama saptanma günü 5.89'du. Bu hastaların %18,92'si (s=35) grade 1 ve %12,43'ü (s=23) grade 2 olmak üzere %31,35'i (s=58) hafif GMK-İVK; %2,16'sı (s=4) grade 3 ve %11,89'u (s=22) grade 4 olmak üzere %14,05'i (s=26) ağır GMK-İVK'ydı. Hastaların %54,60'ında (s=101) ise intraventriküler kanama saptanmadı. (Tablo-17) GMK-İVK'lı hastalarda kanamanın saptandığı ortalama gün $5,89 \pm 3,74$ 'tü.

Tablo-17: Olguların GMK-İVK sıklığı

İntraventriküler Kanama Durumu	Sayı	Yüzde
Grade 1 Kanama	35	18,92
Grade 2 Kanama	23	12,43
Grade 3 Kanama	4	2,16
Grade 4 Kanama	22	11,89
İVK Yok	101	54,60
Toplam	185	100,00

4.3. Prenatal Risk Faktörleri

4.3.1. Preeklampsi

GMK-İVK gelişen 84 hastanın %32,14'ü (s=27) preeklamptik anne bebeğiiken, GMK-İVK gözlenmeyen 101 hastanın ise %37,62'si (s=38)'i preeklamptik anne bebeğiydi. Hafif İVK görülen hastaların %37,93'ünde (s=22), ağır İVK görülen hastaların ise %19,23'ünde (s=5) gebelik sırasında annede preeklampsi öyküsü mevcuttu. (Tablo-18 ve Tablo-19) Tüm bu gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo-18: GMK-İVK varlığı ve preeklampsi öyküsü ilişkisi

			Preeklampsi		
			Var	Yok	p
İntraventriküler Kanama Durumu	İVK Var	Sayı	27	57	0,437
		Yüzde*	32,14%	67,86%	
	İVK Yok	Sayı	38	63	
		Yüzde*	37,62%	62,38%	

Tablo-19: GMK-İVK evreleri ve preeklampsi öyküsü ilişkisi

			Preeklampsi		
			Var	Yok	p
İntraventriküler Kanama Durumu	İVK Yok	Sayı	38	63	0,186
		Yüzde	37,62%	62,38%	
	Grade 1-2 İVK	Sayı	22	36	
		Yüzde	37,93%	62,07%	
	Grade 3-4 İVK	Sayı	5	21	
		Yüzde	19,23%	80,77%	

4.3.2. Amniyon Sıvı Patolojisi

GMK-İVK'lı hastaların %26,19'unda (s=22) (%14,28'lik kısmı oligohidroamniyos, %2,38'lik kısmı polihidroamniyos, %9,52'lik kısmı anhidroamniyos) amniyon sıvı patolojisi varken, kanama saptanmamış hastalarda bu oran %27,72'ydi. (s=28) (%9,90'lık kısmı oligohidroamniyos, %3,96'lık kısmı polihidroamniyos, %13,86'lık kısmı anhidroamniyos) Hafif İVK'lı hastaların %27,57'sinde (s=16) (%15,51'lik kısmı oligohidroamniyos, %3,44'lük kısmı polihidroamniyos, %8,62'lik kısmı anhidroamniyos), ağır İVK'lı hastaların ise %23,06'sında (s=6) (%11,53'lük kısmı oligohidroamniyos, %11,53'lük kısmı anhidroamniyos) amniyon sıvı patolojisi mevcuttu. (Tablo-20 ve Tablo-21) Gruplar arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo-20: GMK-İVK varlığı ve amniyon sıvı patolojisi öyküsü ilişkisi

			Amniyon Sıvı Patolojisi				
			Oligo	Poli	Anhidro	Yok	p
İntraventriküler Kanama Durumu	İVK Var	Sayı	12	2	8	62	0,607
		Yüzde*	14,28%	2,38%	9,52%	73,81%	
	İVK Yok	Sayı	10	4	14	73	
		Yüzde*	9,90%	3,96%	13,86%	72,28%	

Tablo-21: GMK-İVK evreleri ve amniyon sıvı patolojisi öyküsü arasındaki ilişki

			Amniyon Sıvı Patolojisi				
			Oligo	Poli	Anhidro	Yok	p
İntraventriküler Kanama Durumu	İVK Yok	Sayı	10	4	14	73	***
		Yüzde*	9,90%	3,96%	13,86%	72,28%	
	Grade 1-2 İVK	Sayı	9	2	5	42	
		Yüzde*	15,51%	3,44%	8,62%	72,43%	
	Grade 3-4 İVK	Sayı	3	0	3	20	
		Yüzde*	11,53%	0,00%	11,53%	76,94%	

4.3.3. Plasental anomali

GMK-İVK'lı hastaların %10,71'inde (s=9) plasental anomali (%7,14'lük kısmı plasenta dekolmanı, %3,57'lik kısmı plasenta previa) varken, kanama saptanmamış hastalarda bu oran %7,92'ydi. (s=8) (%2,97'lik kısmı plasenta dekolmanı, %4,95'lik kısmı plasenta previa) Hafif İVK'lı hastaların %12,06'sında (s=7) (%8,62'lik kısmı plasenta dekolmanı, %3,44'lük kısmı plasenta previa) , ağır İVK'lı hastaların ise %7,69'unda (s=2) (%3,85'lik kısmı plasenta dekolmanı, %3,84'lük kısmı plasenta previa) plasental anomali mevcuttu. (Tablo-22 ve Tablo-23) Tüm bu gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

			Plasenta Anomalisi			
			Dekolman	Previa	Yok	p
İntraventriküler Kanama Durumu	İVK Var	Sayı	6	3	75	0,390
		Yüzde	7,14%	3,57%	89,29%	
	İVK Yok	Sayı	3	5	93	
		Yüzde	2,97%	4,95%	92,08%	

Tablo-22: GMK-İVK varlığı ve plasental anomali öyküsü ilişkisi

			Plasenta Anomalisi			
			Dekolman	Previa	Yok	p
İntraventriküler Kanama Durumu	İVK Yok	Sayı	3	5	93	0,597
		Yüzde	2,97%	4,95%	92,08%	
	Grade 1-2 İVK	Sayı	5	2	51	
		Yüzde	8,62%	3,44%	87,94%	
	Grade 3-4 İVK	Sayı	1	1	24	
		Yüzde	3,85%	3,84%	92,31%	

Tablo-23: GMK-İVK evreleri ve plasental anomali öyküsü arasındaki ilişki

4.3.4. PPROM

GMK-İVK gelişen hastaların %20,23'ünde (s=17) PPROM öyküsü varken, GMK-İVK gözlenmeyen 101 hastanın %12,87'sinde (s=13) PPROM öyküsü mevcuttu. (Tablo-24)

Tablo-24: GMK-İVK varlığı ve PPRM öyküsü ilişkisi

			PPROM		
			Var	Yok	p
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Var	Sayı	17	68	0,188
		Yüzde*	20,23%	79,77%	
	İVK Yok	Sayı	13	88	
		Yüzde*	12,87%	87,13%	

Hafif İVK'lı hastaların %24,14'ünde (s=14), ağır İVK'lı hastaların ise %11,53'ünde (s=3) PPRM öyküsü vardı. (Tablo-25) Gruplar arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo-25: GMK-İVK evreleri ve PPRM öyküsü arasındaki ilişki

			PPROM		
			Var	Yok	p
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Yok	Sayı	13	88	0,140
		Yüzde*	12,87%	87,13%	
	Grade 1-2 İVK	Sayı	14	44	
		Yüzde*	24,14%	75,86%	
	Grade 3-4 İVK	Sayı	3	23	
		Yüzde*	11,53%	88,47%	

4.3.5. Gestasyonel Diyabet

GMK-İVK gelişen hastaların %11,90'ında (s=10) gestasyonel diyabet öyküsü varken, GMK-İVK gözlenmeyen 101 hastanın %3,96'sında (s=4) gestasyonel diyabet öyküsü mevcuttu. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (p=0,042) (Tablo-26)

Tablo-26: GMK-İVK varlığı ve gestasyonel diyabet öyküsü arasındaki ilişki

			Gestasyonel Diyabet		
			Var	Yok	p
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Var	Sayı	10	74	0,042
		Yüzde*	11,90%	88,10%	
	İVK Yok	Sayı	4	97	
		Yüzde*	3,96%	96,04%	

Hafif İVK'lı hastaların %13,79'unda (s=8), ağır İVK'lı hastaların ise %7,69'unda (s=2) gestasyonel diyabet öyküsü vardı. Bu iki grup, intraventriküler kanama görülmeyen grupla karşılaştırıldığında ise aralarındaki fark anlamlı bulunmadı. (p=0,078) (Tablo-27)

Tablo-27: GMK-İVK evreleri ve gestasyonel diyabet öyküsü arasındaki ilişki

			Gestasyonel Diyabet		
			Var	Yok	p
İntraventriküler Kanama Durumu	İVK Yok	Sayı	4	97	0,078
		Yüzde*	3,96%	96,04%	
	Grade 1-2 İVK	Sayı	8	50	
		Yüzde*	13,79%	86,21%	
	Grade 3-4 İVK	Sayı	2	24	
		Yüzde*	7,69%	92,31%	

4.3.6. Antenatal Steroid Uygulanması

GMK-İVK saptanmış 84 hastanın %51,20'sinde (s=43) doğum öncesi anneye 2 doz steroid uygulanmışken, %25,00'ında (s=21) tek doz steroid uygulandığı, %23,80'inde (s=20) ise anneye doğum öncesi steroid uygulaması yapılmadığı görüldü. GMK-İVK saptanmamış 101 hastanın ise %53,46'sında (s=54) 2 doz steroid, %22,78'inde (s=23) tek doz steroid uygulaması yapıldığı, %23,76'sında (s=24) ise herhangi bir steroid uygulaması yapılmadığı bulundu. (Tablo-28)

Tablo-28: GMK-İVK varlığı ve antenatal steroid alma öyküsü arasındaki ilişki

			Antenatal Steroid			
			+2	+1	0	p
İntraventriküler Kanama Durumu	İVK Var	Sayı	43	21	20	0,932
		Yüzde*	51,20%	25,00%	23,80%	
	İVK Yok	Sayı	54	23	24	
		Yüzde*	53,46%	22,78%	23,76%	

Grade 1-2 GMK-İVK görülmüş 58 hastanın %48,27'sinde (s=28) 2 doz steroid, %27,58'inde (s=16)'sında tek doz steroid uygulaması yapıldığı, %24,13'ünde (s=14) ise herhangi bir steroid uygulaması yapılmadığı; Grade 3-4 GMK-İVK görülmüş 26 hastanın %57,69'unda (s=15) 2 doz steroid, %19,23'ünde (s=5) tek doz steroid uygulaması yapıldığı, %23,07'sinde (s=6) ise herhangi bir steroid uygulaması

yapılmadığı bulundu. Tüm bu gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo-29)

Tablo-29: GMK-İVK evreleri ve antenatal steroid alma öyküsü arasındaki ilişki

			Antenatal Steroid			p
			+2	+1	0	
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Yok	Sayı	54	23	24	0,913
		Yüzde*	53,46%	22,78%	23,76%	
	Grade 1-2 İVK	Sayı	28	16	14	
		Yüzde*	48,27%	27,58%	24,13%	
	Grade 3-4 İVK	Sayı	15	5	6	
		Yüzde*	57,69%	19,23%	23,07%	

4.4. Natal Risk Faktörleri

4.4.1. Doğum Şekli

GMK-İVK tanısı almış olan 84 hastanın %14,28'i (s=12), kanama saptanmamış bebeklerin ise %6,93'ü (s=7) NSVY ile doğdu. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,101) (Tablo-30)

Tablo-30: GMK-İVK varlığı ve doğum şekli arasındaki ilişki

			Doğum Şekli		p
			C/S	NSVD	
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Var	Sayı	72	12	0,101
		Yüzde*	85,72%	14,28%	
	İVK Yok	Sayı	94	7	
		Yüzde*	93,07%	6,93%	

Grade 1-2 GMK-İVK'sı olan bebeklerin %5,17'si (s=3), grade 3-4 GMK-İVK'sı bebeklerin ise %34,61'i (s=9) NSVY ile doğdu. Bu iki grup, kanama olmayan grupla karşılaştırıldığında ise aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p<0,001) (Tablo-31)

Tablo-31: GMK-İVK evreleri ve doğum şekli arasındaki ilişki

			Doğum Şekli		p
			C/S	NSVD	
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Yok	Sayı	94	7	<0,001
		Yüzde*	93,07%	6,93%	
	Grade 1-2 İVK	Sayı	55	3	
		Yüzde*	94,83%	5,17%	
	Grade 3-4 İVK	Sayı	17	9	
		Yüzde*	65,39%	34,61%	

4.4.2. Asfiksi

GMK-İVK tanısı almış olan 84 hastanın %17,85'inde (s=15) (%11,90'lık kısmı hafif, %5,95'lik kısmı ağır), kanama görülmeyen 101 hastanın ise %15,84'ünde (s=16) (%14,85'lik kısmı hafif, %0,99'luk kısmı ağır) asfiksi görüldü. Gruplar arasındaki fark anlamlı değildi. (p=0,150) (Tablo-32)

Tablo-32: GMK-İVK varlığı ve asfiksi varlığı ve şiddeti arasındaki ilişki

			Asfiksi			
			Hafif	Ağır	Yok	p
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Var	Sayı	10	5	69	0,150
		Yüzde*	11,90%	5,95%	82,15%	
	İVK Yok	Sayı	15	1	85	
		Yüzde*	14,85%	0,99%	84,16%	

Grade 1-2 GMK-İVK tanısı almış olan 58 hastanın %15,51'inde (s=9) (%13,79'luk kısmı hafif, %1,72'lik kısmı ağır), grade 3-4 GMK-İVK görülen 26 hastanın ise %23,07'sinde (s=6) (%7,69'luk kısmı hafif, %15,38'lik kısmı ağır) asfiksi görüldü. Bu gruplar, intraventricüler kanama olmayan grupla karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,005) (Tablo-33)

Tablo-33: GMK-İVK evreleri ve asfiksi varlığı ve şiddeti arasındaki ilişki

			Asfiksi			
			Hafif	Ağır	Yok	p
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Yok	Sayı	15	1	85	0,005
		Yüzde*	14,85%	0,99%	84,16%	
	Grade 1-2 İVK	Sayı	8	1	49	
		Yüzde*	13,79%	1,72%	84,49%	
	Grade 3-4 İVK	Sayı	2	4	20	
		Yüzde*	7,69%	15,38%	76,93%	

4.4.3. APGAR Skoru

Çalışmaya katılan 185 hastanın 14'ünde APGAR skoru değerlerine ulaşamadı. Kalan 171 hastanın ortalama 1.dk APGAR skoru 4,85'ti. GMK-İVK gelişen hastalarda bu değer 4,49±1,25, GMK-İVK gelişmeyen hastalarda ise 5,17±1,27'ydi. Bu 171 hastanın ortalama 5.dk APGAR skoru 6,63'tü. GMK-İVK gelişen hastalarda bu değer 6,36±1,10, GMK-İVK gelişmeyen hastalarda ise 6,87±1,02'ydi. Grade 1-2

GMK-İVK gelişen hastalarda ortalama 1.dk APGAR skoru $4,54 \pm 1,18$, grade 3-4 İVK'lı hastalarda ise $4,38 \pm 1,41$ 'di. (Tablo-34 ve Tablo-35) Tüm bu gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo-34: 1. ve 5. dk APGAR skorları ve GMK-İVK ilişkisi

	İVK Durumu						p
	İVK Yok			İVK Var			
	S	Ort	SS	S	Ort	SS	
APGAR 1. Dk.	90	5,17	1,27	81	4,49	1,25	0,001
APGAR 5. Dk.	90	6,87	1,02	81	6,36	1,10	0,002

Tablo-35: 1.dk APGAR skoru ve GMK-İVK evreleri arasındaki ilişki

		APGAR 1. Dakika			p
		S	Ortalama	SS*	
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Yok	90	5,17	1,27	0,003
	Grade 1-2 Kanama	57	4,54	1,18	
	Grade 3-4 Kanama	24	4,38	1,41	

4.5. Postnatal Risk Faktörleri

4.5.1.RDS ve Sürfaktan Uygulaması

Çalışmada GMK-İVK gelişen hastalarda RDS görülme oranı daha yüksek olarak bulundu. İntraventricüler kanama görülen 84 hastanın %94,04'ünde (s=79) RDS varken, GMK-İVK gözlenmeyen 101 hastanın %79,20'sinde (s=80) RDS mevcuttu. (Tablo-36)

Tablo-36: GMK-İVK varlığı ve RDS arasındaki ilişki

			RDS		p
			Var	Yok	
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Var	Sayı	79	5	0,004
		Yüzde	94,04%	5,96%	
	İVK Yok	Sayı	80	21	
		Yüzde	79,20%	20,80%	

Hafif İVK'lı hastaların %94,82'sinde (s=55), ağır İVK'lı hastaların ise %92,30'unda (s=24) RDS vardı. (Tablo-37) Tüm bu gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo-37: GMK-İVK evreleri ve RDS arasındaki ilişki

			RDS		
			Var	Yok	p
İntraventriküler Kanama Durumu	İVK Yok	Sayı	80	21	0,015
		Yüzde	79,20%	20,80%	
	Grade 1-2 İVK	Sayı	55	3	
		Yüzde	94,82%	5,18%	
	Grade 3-4 İVK	Sayı	24	2	
		Yüzde	92,30%	7,70%	

RDS tanısı almış olan hastalarda ilk 14 gün içerisinde verilen ortalama sürfaktan sayısı; grade 1-2 GMK-İVK'lı hastalarda $1,43 \pm 0,80$, grade 3-4 GMK-İVK'lı hastalarda $1,38 \pm 0,75$, tüm GMK-İVK'lı hastalarda $1,42 \pm 0,78$ ve GMK-İVK saptanmamış hastalarda ise $1,04 \pm 0,72$ olarak saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (Tablo-38 ve 39)

Tablo-38: Verilen sürfaktan sayısı ve GMK-İVK varlığı arasındaki ilişki

	İVK Durumu						p
	İVK Yok			İVK Var			
	S	Ort	SS	S	Ort	SS	
Sürfaktan Sayısı	101	1,04	0,72	84	1,42	0,78	0,001

Tablo-39: Verilen sürfaktan sayısı ve GMK-İVK evreleri arasındaki ilişki

		Sürfaktan Sayısı			p
		S	Ortalama	SS*	
İntraventriküler Kanama Durumu	İVK Yok	101	1,04	0,72	0,004
	Grade 1-2 Kanama	58	1,43	0,80	
	Grade 3-4 Kanama	26	1,38	0,75	

4.5.2.PDA

GMK-İVK gelişen hastalarda PDA görülme oranı daha yüksekti. GMK-İVK gelişen 84 hastanın %60,71'inde (s=51) PDA varken, GMK-İVK gözlenmeyen 101 hastanın %34,65'inde (s=35) PDA mevcuttu (Tablo-40).

Tablo-40: GMK-İVK varlığı ve PDA arasındaki ilişki

			PDA		
			Var	Yok	p
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Var	Sayı	51	33	<0,001
		Yüzde*	60,71%	39,29%	
	İVK Yok	Sayı	35	66	
		Yüzde*	34,65%	65,35%	

Hafif İVK'lı hastaların %56,89'unda (s=33), ağır İVK'lı hastaların ise %69,23'ünde(s=18) PDA vardı. (Tablo-41) Tüm bu gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo-41: GMK-İVK evreleri ve PDA arasındaki ilişki

			PDA		
			Var	Yok	p
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Yok	Sayı	35	66	0,001
		Yüzde*	34,65%	65,35%	
	Grade 1-2 İVK	Sayı	33	25	
		Yüzde*	56,89%	43,11%	
	Grade 3-4 İVK	Sayı	18	8	
		Yüzde*	69,23%	30,77%	

Çalışmamızda 64 hasta (%34,59) PDA için medikal tedavi aldı. Bu hastalarda PDA için ortalama tedaviye başlama günü; GMK-İVK'lı 44 hastada $3,61 \pm 2,30$ 'ken, intraventricüler kanama görülmemiş 20 hastada $4,25 \pm 3,27$ 'ydi. (Tablo-42).

	İVK Durumu						p
	İVK Yok			İVK Var			
	S	Ort	SS	S	Ort	SS	
PDA tedavisine başlangıç günü	20	4,25	3,27	44	3,61	2,30	0,711

Tablo-42: PDA tedavisine başlangıç günü ve GMK-İVK varlığı arasındaki ilişki

Hafif İVK'lı 27 hastada $3,74 \pm 2,41$ 'ken ağır İVK'lı 17 hastada $3,41 \pm 2,18$ 'di. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo-43)

		PDA tedavisine başlangıç günü			p
		S	Ortalama	SS*	
İntraventriküler Kanama Durumu	İVK Yok	20	4,25	3,27	0,623
	Grade 1-2 Kanama	27	3,74	2,41	
	Grade 3-4 Kanama	17	3,41	2,18	

Tablo-43: PDA tedavisine başlangıç günü ve GMK-İVK evreleri arasındaki ilişki

4.5.3. İnvaziv Mekanik Ventilatör İhtiyacı

GMK-İVK gelişen 84 hastanın %86,90'unda (s=73) ilk 14 gün içinde MV ihtiyacı varken, GMK-İVK gözlenmeyen 101 hastanın %60,39'unda (s=61) MV ihtiyacı mevcuttu. (Tablo-44)

			İnvaziv Mekanik Ventilatör İhtiyacı		p
			Var	Yok	
İntraventriküler Kanama Durumu	İVK Var	Sayı	73	11	<0,001
		Yüzde*	86,90%	13,10%	
	İVK Yok	Sayı	61	40	
		Yüzde*	60,39%	39,61%	

Tablo-44: GMK-İVK varlığı ve invaziv mekanik ventilatör ihtiyacı arasındaki ilişki

Hafif İVK'lı hastaların %81,03'ünde (s=47), ağır İVK'lı hastaların ise %100'ünde (s=26) ilk 14 gün içinde MV ihtiyacı oluştu. (Tablo-45) Tüm bu gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

			İnvaziv Mekanik Ventilatör İhtiyacı		p
			Var	Yok	
İntraventriküler	İVK Yok	Sayı	61	40	
		Yüzde	60,39%	39,61%	

Kanama Durumu	Grade 1-2 İVK	Sayı	47	11	***
		Yüzde	81,03%	18,97%	
	Grade 3-4 İVK	Sayı	26	0	
		Yüzde	100,00%	0,00%	

***Gözlerden birinde 0 olduğu için hesaplanmamıştır.

Tablo-45: GMK-İVK evreleri ve invaziv mekanik ventilatör ihtiyacı arasındaki ilişki

4.5.4.Vazopressör İhtiyacı

GMK-İVK gelişen 84 hastanın %70,23'ünde (s=59) ilk 14 gün içinde vazopressör ihtiyacı varken, GMK-İVK gözlenmeyen 101 hastanın %29,70'inde (s=30) vazopressör ihtiyacı mevcuttu. (Tablo-46)

			Vazopressör İhtiyacı		
			Var	Yok	p
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Var	Sayı	59	25	<0,001
		Yüzde	70,23%	29,77%	
	İVK Yok	Sayı	30	71	
		Yüzde	29,70%	70,30%	

Tablo-46: GMK-İVK varlığı ve vazopressör ihtiyacı arasındaki ilişki

Hafif İVK'lı hastaların %63,79'unda (s=37), ağır İVK'lı hastaların ise %84,61'inde (s=22) ilk 14 gün içinde MV ihtiyacı oluştu. (Tablo-47) Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

			Vazopressör İhtiyacı		
			Var	Yok	p
İntraventricüler Kanama	İVK Yok	Sayı	30	71	<0,001
		Yüzde	29,70%	70,30%	
	Grade 1-2	Sayı	37	21	

Durumu	İVK	Yüzde	63,79%	36,21%
	Grade 3-4	Sayı	22	4
	İVK	Yüzde	84,61%	15,39%

Tablo-47: GMK-İVK evreleri ve vazopressör ihtiyacı arasındaki ilişki

4.5.5. NEK

GMK-İVK gelişen 84 hastanın %2,38'inde (s=2) NEK varken, GMK-İVK gözlenmeyen 101 hastanın %1,98'inde (s=2) NEK görüldü. (Tablo-48)

			NEK		
			Var	Yok	p
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Var	Sayı	2	82	0,852
		Yüzde*	2,38%	97,62%	
	İVK Yok	Sayı	2	99	
		Yüzde*	1,98%	98,02%	

Tablo-48: GMK-İVK varlığı ve NEK arasındaki ilişki

Hafif İVK'lı hastaların %1,72'sinde (s=1), ağır İVK'lı hastaların ise %3,84'ünde (s=1) NEK gözlemlendi. (Tablo-49) Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

			NEK		
			Var	Yok	p
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Yok	Sayı	2	98	0,812
		Yüzde*	1,98%	98,02%	
	Grade 1-2 İVK	Sayı	1	57	
		Yüzde*	1,72%	98,28%	
	Grade 3-4 İVK	Sayı	1	25	
		Yüzde*	3,84%	96,16%	

Tablo-49: GMK-İVK evreleri ve NEK arasındaki ilişki

4.5.6. Pnömotoraks

GMK-İVK gelişen 84 hastanın %5,95'inde (s=5) pnömotoraks varken, GMK-İVK gözlenmeyen 101 hastanın %2,97'sinde (s=3) pnömotoraks görüldü. (Tablo-50).

			Pnömotoraks		
			Var	Yok	p
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Var	Sayı	5	79	0,321
		Yüzde*	5,95%	94,05%	
	İVK Yok	Sayı	3	98	
		Yüzde*	2,97%	97,03%	

Tablo-50: GMK-İVK varlığı ve pnömotoraks arasındaki ilişki

Hafif İVK'lı hastaların %3,44'ünde (s=2), ağır İVK'lı hastaların ise %11,53'ünde(s=3) pnömotoraks gözlemlendi. (Tablo-51) Gruplar arasındaki farklılıklar anlamlı değildi.

			Pnömotoraks		
			Var	Yok	p
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Yok	Sayı	3	98	0,148
		Yüzde*	2,97%	97,03%	
	Grade 1-2 İVK	Sayı	2	56	
		Yüzde*	3,44%	96,56%	
	Grade 3-4 İVK	Sayı	3	23	
		Yüzde*	11,53%	88,47%	

Tablo-51: GMK-İVK evreleri ve pnömotoraks arasındaki ilişki

4.5.7. Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyonu

GMK-İVK gelişen 84 hastanın %77,38'inde (s=65) ilk 14 gün içinde ES ihtiyacı varken, GMK-İVK gözlenmeyen 101 hastanın %28,71'inde (s=29) ilk 14 gün içinde ES ihtiyacı mevcuttu. (Tablo-52)

			ES tedavisi		
			Var	Yok	p
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Var	Sayı	65	19	<0,001
		Yüzde	77,38%	22,62%	
	İVK Yok	Sayı	29	72	
		Yüzde	28,71%	71,29%	

Tablo-52: GMK-İVK varlığı ve ES tedavisi arasındaki ilişki

Hafif İVK'lı hastaların %68,96'sında (s=40), ağır İVK'lı hastaların ise %96,15'inde (s=25) ilk 14 gün içinde ES ihtiyacı oluştu.(Tablo-53) Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

			ES tedavisi		
			Var	Yok	p
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Yok	Sayı	29	72	<0,001
		Yüzde	28,71%	71,29%	
	Grade 1-2 İVK	Sayı	40	18	
		Yüzde	68,96%	31,04%	
	Grade 3-4 İVK	Sayı	25	1	
		Yüzde	96,15%	3,85%	

Tablo-53: ES tedavisi ve GMK-İVK evrelerinin oranları

4.5.8. Erken Neonatal Sepsis

GMK-İVK tanısı almış olan 84 hastanın %44,04'ünde (s=37) (%27,38'lik kısmı kültür pozitif, %16,66'lık kısmı klinik sepsis), kanama görülmeyen 101 hastanın ise %10,89'unda (s=11) (%4,95'lik kısmı kültür pozitif, %5,94'lük kısmı klinik sepsis) erken neonatal sepsis görüldü. (Tablo-54)

			Erken Neonatal Sepsis			
			Kültür +	Klinik sep.	Yok	P
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Var	Sayı	23	14	47	<0,001
		Yüzde	27,38%	16,66%	55,96%	
	İVK Yok	Sayı	5	6	90	
		Yüzde	4,95%	5,94%	89,11%	

Tablo-54: GMK-İVK varlığı ve erken neonatal sepsis arasındaki ilişki

Grade 1-2 GMK-İVK tanısı almış olan 58 hastanın %39,65'inde (s=23) (%20,68'lik kısmı kültür pozitif, %18,96'lık kısmı klinik sepsis), grade 3-4 GMK-İVK görülen 26 hastanın ise %53,84'ünde (s=37) (%42,30'luk kısmı kültür pozitif, %11,54'lük kısmı klinik sepsis) erken neonatal sepsis görüldü. (Tablo-55) Tüm bu gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı.

			Erken Neonatal Sepsis			
			Kültür +	Klinik sep.	Yok	p
İntraventricüler Kanama Durumu	İVK Yok	Sayı	5	6	90	<0,001
		Yüzde	4,95%	5,94%	89,11%	
	Grade 1-2 İVK	Sayı	12	11	35	
		Yüzde	20,68%	18,96%	60,35%	
	Grade 3-4 İVK	Sayı	11	3	12	
		Yüzde	42,30%	11,54%	46,16%	

Tablo-55: GMK-İVK evreleri ve erken neonatal sepsis arasındaki ilişki

4.5.9. ROP

Evre 1 ROP, GMK-İVK görülmeyen grupta daha fazla görülürken; evre 2-3 ROP, intraventriküler kanamanın görüldüğü grupta daha fazlaydı. GMK-İVK tanısı almış olan 84 hastanın %33,33'ünde, kanama görülmeyen 101 hastanın ise %23,76'sında ROP görüldü. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo-56) Ayrıca intraventriküler kanama görülen hastaların %8,33'ünde (s=7) evre 1, %25,00'ında (s=21) evre 2-3 ROP görülürken, kanama görülmeyen hastaların ise %17,82'sinde (s=18) evre 1, %5,94'ünde (s=6) evre 2-3 ROP görüldü. Bu gruplar arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlıydı. (Tablo-57)

			ROP		
			Var	Yok	p
İntraventriküler Kanama Durumu	İVK Var	Sayı	28	56	0,149
		Yüzde*	33,33%	66,67%	
	İVK Yok	Sayı	24	77	
		Yüzde*	23,76%	76,24%	

Tablo-56: GMK-İVK varlığı ve ROP arasındaki ilişki

			ROP			
			Evre 1	Evre 2-3	Yok	p
İntraventriküler Kanama Durumu	İVK Var	Sayı	7	21	56	<0,001
		Yüzde*	8,33%	25,00%	66,67%	
	İVK Yok	Sayı	18	6	77	
		Yüzde*	17,82%	5,94%	76,24%	

Tablo-57: GMK-İVK varlığı ve ROP evreleri arasındaki ilişki

4.5.10. Tedavi Modaliteleri (Şant-Seri Lomber Ponksiyon-Ventriküler Tap)

GMK-İVK görülen 84 hastanın %9,52'sine(s=8) ilerleyen dönemlerde VP şant, %2,38'ine(s=2) ilerleyen dönemlerde ventriküler TAP ve yine %2,38'ine(s=2) de 2021 yılında yayınlanan ulusal kılavuz önerilerine bağlı olarak ilerleyen dönemlerde seri lomber ponksiyon uygulandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,043) (Tablo-58)

			Tedavi Şekli			
			VP Şant	Vent.TAP	Seri LP	p
GMK-İVK'lı Hastalarda Tedavi	Oldu	Sayı	8	2	2	0,043
		Yüzde*	9,52%	2,38%	2,38%	
	Olmadı	Sayı	76	82	82	
		Yüzde*	90,48%	97,62%	97,62%	

Tablo-58: GMK-İVK'lı hastalardaki tedavi şekilleri

VP şant uygulanan hastaların %5,95'lik(s=5) kısmı grade 1-2 İVK, %3,57'lik(s=3) kısmı grade 3-4 İVK'lı hastalardı. Hafif İVK görülen 58 hastanın %8,62'sine(s=5), ağır İVK görülen 26 hastanın ise %11,53'üne(s=3) VP şant uygulandı. Ventriküler TAP uygulanan vakalar grade 1-2 İVK'lı, seri lomber ponksiyon uygulanan vakalar grade 3-4 İVK'lı hastalardı. Gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı. (Tablo 59, 60 ve 61)

			VP Şant		
			Oldu	Olmadı	p
İntraventriküler Kanama Durumu	Hafif İVK	Sayı	5	53	0,673
		Yüzde*	8,62%	91,38%	
	Ağır İVK	Sayı	3	23	
		Yüzde*	11,53%	88,47%	

Tablo-59: GMK-İVK evrelerine göre VP şant uygulanma oranları

			Ventriküler TAP		
			Oldu	Olmadı	p
İntraventriküler Kanama Durumu	Hafif İVK	Sayı	2	56	***
		Yüzde*	3,44%	96,56%	
	Ağır İVK	Sayı	0	26	
		Yüzde*	0,00%	100,00%	

***Gözlerden birinde 0 olduğu için hesaplanmamıştır.

Tablo-60: GMK-İVK evrelerine göre ventriküler TAP uygulanma oranları

			Seri Lomber Ponksiyon		
			Oldu	Olmadı	p
İntraventriküler Kanama Durumu	Hafif İVK	Sayı	0	58	***
		Yüzde*	0,00%	100,00%	
	Ağır İVK	Sayı	2	24	
		Yüzde*	7,69%	92,31%	

***Gözlerden birinde 0 olduğu için hesaplanmamıştır.

Tablo-61: GMK-İVK evrelerine göre seri lomber ponksiyon uygulanma oranları

4.6. Laboratuvar Sonuçları

4.6.1. Trombositopeni

Hafif trombositopeni, kanama görülmeyen hastalarda daha fazlayken; orta-ağır trombositopeni intraventriküler kanama görülen hastalarda daha fazlaydı. GMK-İVK saptanmış 84 hastanın %17,85'inde (s=15) hafif, %52,38'inde (s=44) orta-ağır trombositopeni görülürken, kanama saptanmamış 101 hastanın %21,78'inde (s=22) hafif, %30,69'luk (s=31) kısmı orta-ağır trombositopeni görüldü. (Tablo-62)

			Trombositopeni			p
			Hafif	Orta-Ağır	Yok	
İntraventriküler Kanama Durumu	İVK Var	Sayı	15	44	25	0,009
		Yüzde*	17,85%	52,38%	29,77%	
	İVK Yok	Sayı	22	31	48	
		Yüzde*	21,78%	30,69%	47,53%	

Tablo-62: GMK-İVK varlığı ve trombositopeni arasındaki ilişki

Grade 1-2 GMK-İVK tanısı almış 58 hastanın %65,51'inde (s=38) (%15,51'lik kısmı hafif, %50,00'lık kısmı orta-ağır) trombositopeni görülmüşken, grade 3-4 GMK-İVK tanısı almış 26 hastanın %80,77'sinde (s=21) (%23,08'lik kısmı hafif, %57,69'luk kısmı orta-ağır) trombositopeni görüldü. (Tablo-63) Tüm bu gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı.

			Trombositopeni			
			Hafif	Orta-Ağır	Yok	p
İntraventriküler Kanama Durumu	İVK Yok	Sayı	22	31	48	0,024
		Yüzde*	21,78%	30,69%	47,53%	
	Grade 1-2 İVK	Sayı	9	29	20	
		Yüzde*	15,51%	50,00%	34,49%	
	Grade 3-4 İVK	Sayı	6	15	5	
		Yüzde*	23,08%	57,69%	19,23%	

Tablo-63: GMK-İVK evreleri ve trombositopeni arasındaki ilişki

4.6.2. Glukoz

Çalışmada GMK-İVK saptanan 84 hastanın ilk 6 gündeki ortalama glukoz değeri $151,79 \pm 50,39$ 'ken, GMK-İVK saptanmayan hastalarda ise $115,87 \pm 34,10$ olarak bulundu. Grade 1-2 GMK-İVK'lı hastalarda $143,83 \pm 44,16$, grade 3-4 GMK-İVK'lı hastalarda ise bu değer $169,53 \pm 59,25$ 'tü. (Tablo-64 ve 65).

Çalışmada ilk 6 gündeki maksimum glukoz değeri ortalaması, GMK-İVK saptanan 84 hastada $249,63 \pm 181,57$, GMK-İVK saptanmayan 101 hastada ise $164,82 \pm 65,98$ olarak bulundu. Bu değer grade 1-2 GMK-İVK'lı hastalarda $231,45 \pm 113,73$, grade 3-4 GMK-İVK'lı hastalarda ise $290,19 \pm 278,36$ 'ydı. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı.

4.6.3. Sodyum Dengesi

Çalışmada GMK-İVK saptanan 84 hastanın ilk 6 gündeki ortalama sodyum değeri $140,66 \pm 5,76$ 'yken, GMK-İVK saptanmayan hastalarda ise $141,26 \pm 4,59$ olarak bulundu. Bu değer grade 1-2 GMK-İVK'lı hastalarda $140,50 \pm 5,38$, grade 3-4 GMK-İVK'lı hastalarda ise $141,03 \pm 6,62$ 'ydi. (Tablo-64 ve 65).

Çalışmada ilk 6 gündeki maksimum sodyum değeri ortalaması, GMK-İVK saptanan 84 hastada $146,74 \pm 5,93$, GMK-İVK saptanmayan 101 hastada ise $146,32 \pm 5,24$ olarak bulundu. Bu değer grade 1-2 GMK-İVK'lı hastalarda $146,52 \pm 6,06$, grade 3-4 GMK-İVK'lı hastalarda ise $147,23 \pm 5,72$ 'ydi. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

4.6.4. Hemoglobin ve Hematokrit

Çalışmada bulunan 185 hastada GMK-İVK'lı olmayan bir hastanın ilk Hb değerine ulaşamadı. GMK-İVK saptanan 84 hastanın ortalama ilk Hb değeri $15,31 \pm 2,48$ 'ken, GMK-İVK saptanmayan 100 hastada ise $16,59 \pm 2,45$ olarak bulundu. Bu değer grade 1-2 GMK-İVK'lı 58 hastada $15,86 \pm 2,47$, grade 3-4 GMK-İVK'lı 26 hastada ise $14,08 \pm 2,05$ 'ti. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (Tablo-64 ve 65).

Çalışmada bulunan 185 hastada GMK-İVK'lı olmayan bir hastanın ilk hematokrit değerine ulaşamadı. GMK-İVK saptanan 84 hastanın ortalama ilk hematokrit değeri $45,69 \pm 6,85$ 'ken, GMK-İVK saptanmayan 100 hastada ise $49,28 \pm 6,91$ olarak bulundu. Bu değer grade 1-2 GMK-İVK'lı 58 hastada $46,96 \pm 6,92$, grade 3-4 GMK-İVK'lı 26 hastada ise $42,84 \pm 5,87$ 'ydi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

4.6.5. Kan Gazı

Çalışmada bulunan 185 hastada GMK-İVK'lı olmayan üç hastanın, hafif İVK saptanmış bir hastanın ve ağır İVK saptanmış bir hastanın ilk pH, PCO₂, HCO₃ ve baz eksisi değerlerine; GMK-İVK'lı olmayan iki, hafif İVK saptanmış bir hastanın ise ilk laktat değerlerine ulaşamadı. (Tablo-64 ve 65).

4.6.5.1. Potansiyel Hidrojen(pH)

GMK-İVK saptanan 82 hastanın ortalama ilk pH değeri $7,28 \pm 0,09$ 'ken, GMK-İVK saptanmayan 98 hastada ise $7,31 \pm 0,09$ olarak bulundu. Bu değer grade 1-2

GMK-İVK'lı 57 hastada $7,29\pm 0,08$, grade 3-4 GMK-İVK'lı 25 hastada ise $7,27\pm 0,11$ 'di. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo-64 ve 65).

4.6.5.2.Parsiyel Karbondioksit Basıncı (pCO₂)

GMK-İVK saptanan 82 hastanın ortalama ilk pCO₂ değeri $42,23\pm 12,11$ 'ken, GMK-İVK saptanmayan 98 hastada ise $41,82\pm 10,38$ olarak bulundu. Bu değer grade 1-2 GMK-İVK'lı 57 hastada $43,16\pm 12,94$, grade 3-4 GMK-İVK'lı 25 hastada ise $40,12\pm 9,87$ 'ydi. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo-64 ve 65).

4.6.5.3. Bikarbonat (HCO₃)

GMK-İVK saptanan 82 hastanın ortalama ilk HCO₃ değeri $18,43\pm 3,22$ 'yken, GMK-İVK saptanmayan 98 hastada ise $19,37\pm 2,68$ olarak bulundu. Bu değer grade 1-2 GMK-İVK'lı 57 hastada $18,81\pm 2,59$, grade 3-4 GMK-İVK'lı 25 hastada ise $17,58\pm 4,28$ 'di. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (Tablo-64 ve 65).

4.6.5.4.Laktat

GMK-İVK saptanan 83 hastanın ortalama ilk laktat değeri $4,26\pm 2,83$ 'ken, GMK-İVK saptanmayan 99 hastada ise $3,77\pm 2,54$ olarak bulundu. Bu değer grade 1-2 GMK-İVK'lı 57 hastada $4,20\pm 2,78$, grade 3-4 GMK-İVK'lı 26 hastada ise $4,37\pm 2,98$ 'di. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo-64 ve 65).

4.6.5.5. Baz Eksisi Fazlalığı

GMK-İVK saptanan 82 hastanın ortalama ilk laktat değeri $-6,87\pm 4,39$ 'ken, GMK-İVK saptanmayan 98 hastada ise $-5,84\pm 3,62$ olarak bulundu. Bu değer grade 1-2 GMK-İVK'lı 57 hastada $-6,38\pm 3,60$, grade 3-4 GMK-İVK'lı 25 hastada ise $-8,00\pm 5,73$ 'tü. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo-64 ve 65).

	İntraventriküler Kanama Durumu	
--	---------------------------------------	--

	İVK Yok			İVK Var			p
	S	Ort	SS	S	Ort	SS	
pH	98	7,31	0,09	82	7,28	0,09	0,083
PCO2	98	41,82	10,38	82	42,23	12,11	0,805
HCO3	98	19,37	2,68	82	18,43	3,22	0,035
Laktat	99	3,77	2,54	83	4,26	2,83	0,219
Baz Eksisi	98	-5,84	3,62	82	-6,87	4,39	0,086
Hematokrit	100	49,28	6,91	84	45,69	6,85	0,001
Hemoglobin	100	16,59	2,45	84	15,31	2,48	0,001
Glukoz(Ort.)	101	115,9	34,1	84	151,8	50,39	<0,001
Maksimum Glukoz(Ort.)	101	164,8	65,98	84	249,6	181,6	<0,001
Sodyum(Ort.)	101	141,3	4,59	84	140,7	5,76	0,436
Maksimum Sodyum(Ort.)	101	146,3	5,24	84	146,7	5,93	0,609

Tablo-64: Laboratuvar bulguları ve GMK-İVK varlığı arasındaki ilişki

	İntraventriküler Kanama Durumu									p
	İVK Yok			Grade 1-2 Kanama			Grade 3-4 Kanama			
	S	Ort	SS	S	Ort	SS	S	Ort	SS	
pH	98	7,31	0,09	57	7,29	0,08	25	7,27	0,11	0,174
PCO2	98	41,82	10,38	57	43,16	12,94	25	40,12	9,87	0,513
HCO3	98	19,37	2,68	57	18,81	2,59	25	17,58	4,28	0,024
Laktat	99	3,77	2,54	57	4,2	2,78	26	4,37	2,98	0,455
Baz Eksisi	98	-5,84	3,62	57	-6,38	3,6	25	-8	5,73	0,054
Hematokrit	100	49,28	6,91	58	46,96	6,92	26	42,84	5,87	<0,001
Hemoglobin	100	16,59	2,45	58	15,86	2,47	26	14,08	2,05	<0,001

Glukoz(Ort.)	101	115,87	34,1	58	143,83	44,16	26	169,53	59,25	<0,001
Maksimum Glukoz(Ort.)	101	164,82	65,98	58	231,45	113,73	26	290,19	278,36	<0,001
Sodyum(Ort.)	101	141,26	4,59	58	140,5	5,38	26	141,03	6,62	0,673
Maksimum Sodyum(Ort.)	101	146,32	5,24	58	146,52	6,06	26	147,23	5,72	0,758

Tablo-65: Laboratuvar bulguları ve GMK-İVK evreleri arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

GMK-İVK, preterm bebeklerde morbidite ve mortalite nedenlerinin başında gelmektedir. Sıklığı yıllar içerisinde azalmasına rağmen; hasta bakımındaki iyileşmeye bağlı olarak meydana gelen sağ kalımdaki artış, GMK-İVK'nın önemli bir problem olarak kalmasına neden olmaktadır. GMK-İVK'ya yol açtığı gösterilmiş birçok risk faktörü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Biz bu çalışmada, ünitemizde izlediğimiz 32. gestasyonel hafta ve altında doğan bebeklerde saptanan GMK-İVK oluşumuna katkıda bulunan prenatal-natal ve postnatal risk faktörlerini, ayrıca hastaların tanı, tedavi ve izleminde yapılanları güncel literatür eşliğinde değerlendirdik.

5.1. Gestasyon Haftası ve Doğum Ağırlığı

Gestasyonel hafta azaldıkça germinal matriksteki damarların kırılabilirlik riskinin artmasına bağlı olarak kanamaya yatkınlık arttığından; düşük gestasyonel hafta, GMK-İVK için önemli bir risk faktörüdür.

Klebermass-Schrehof ve arkadaşlarının 1994 ve 2005 yılları arasında 32 haftanın altında doğan 471 preterm bebekle, 2012 yılında yaptıkları çalışmada; ortalama gestasyonel hafta GMK-İVK görülen 151 hastada 26.7 hafta iken, GMK-İVK saptanmayan 320 hastada ise 27,8 hafta olarak bulundu (148). Bu çalışmada ortalama doğum ağırlığı GMK-İVK'lı hastalarda 910 ± 244 gramken, GMK-İVK saptanmayan hastalarda 1.037 ± 256 gramdı. Julia Wei ve arkadaşlarının 2007 ve 2013 yılları arasında 32 hafta ve altında doğan 25,979 preterm bebekle, 2016 yılında ABD'de yaptıkları çalışmada; ortalama gestasyonel hafta, GMK-İVK'lı 6,165 hastada $26.6 \pm 2,5$, GMK-İVK saptanmayan 19,814 hastada ise $28,3 \pm 2,3$ olarak bulundu. Ortalama doğum ağırlığı GMK-İVK'lı hastalarda $930,9 \pm 286,3$ gramken, GMK-İVK saptanmayan hastalarda $1.087,8 \pm 270,8$ gramdı. Bu çalışmada aynı zamanda grade 3-4 GMK-İVK saptanmış 1,950 hastada ise ortalama gestasyonel hafta $25,4 \pm 2,0$, ortalama doğum ağırlığı $821,0 \pm 248,9$ gram olarak bulundu (149). Sara C. Handley ve arkadaşlarının 2005 ve 2015 yılları arasında 32 haftanın altında doğan 44.028 preterm bebekle, 2018 yılında yaptıkları çalışmada; ortalama gestasyonel hafta grade 1-2 kanama saptanan 7269 bebekte 27.2 ± 2.4 , grade 3-4 kanama saptanan 3371 bebekte 25.5 ± 2.1 , kanama saptanmayan 33,388 bebekte ise $28.4 \pm 2,2$ olarak bulundu.

Ortalama doğum ağırlıkları ise grade 1-2 GMK-İVK saptanan bebeklerde 1043.5±356.1, grade 3-4 GMK-İVK'lı bebeklerde 850.0±291.7, GMK-İVK saptanmayan bebeklerde ise 1177.0±346,1 olarak bulundu (150). Bu farkların tüm bu çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Bizim çalışmamızda da bu çalışmalardaki anlamlılığa benzer sonuçlar elde edildi. Çalışmamızda hem hafif hem de ağır GMK-İVK tanısı almış olan hastalarda ortalama gestasyon yaşı ve ortalama doğum ağırlığı, kanama görülmeyen hastalara göre daha düşüktü. GMK-İVK tanısı almış olan hastalarda ortalama gestasyon yaşı 27,79±2,37 hafta, intraventriküler kanama geçirmemiş hastalarda ortalama gestasyon yaşı ise 28,74±2,09 hafta olarak bulundu. GMK-İVK tanısı almış olan hastalarda grade 1-2 hastaların ortalama gestasyon yaşı 28,24±2,08 hafta, grade 3-4 hastaların ise ortalama gestasyon yaşı 26,55±2,51 haftaydı. GMK-İVK tanısı almış olan hastaların ortalama doğum ağırlığı 1.059±389 gr, intraventriküler kanama geçirmemiş hastaların ortalama doğum ağırlığı ise 1.278±396,7 gr olarak bulundu. Hafif İVK'lı hastaların ortalama doğum ağırlığı 1.135±384 gr, ağır İVK'lı hastaların ise ortalama doğum ağırlığı 891±350 gr'dı.

Çalışmada ayrıca intraventriküler kanama görülme riski, gestasyon yaşı 28 haftanın altında olan bebeklerde 28 haftanın üstünde olan gruba göre anlamlı ölçüde daha yüksek olarak bulundu. (%45,23 vs %10,89)

İntraventriküler kanama görülen grup ayrı ayrı karşılaştırıldığında, hem grade 1-2 İVK (%34,48 vs %10,89) hem de grade 3-4 İVK (%69,23 vs %10,89) görülme riski, gestasyon yaşının 28 haftanın altında olduğu grupta anlamlı ölçüde daha yüksekti. Doğum ağırlıkları incelendiğinde de benzer sonuçlara ulaşıldı. İntraventriküler kanama riski, doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan bebeklerde, 1000 gramın üstünde olan bebeklere göre anlamlı ölçüde yüksek olarak bulundu. (%47,61 vs %22,77) Ayrıca grade 1-2 İVK (%39,65 vs %22,77) ve grade 3-4 İVK (%65,38 vs %22,77) görülme riski de doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan bebeklerde anlamlı ölçüde daha yüksekti. Gruplar arasındaki bu farklılıklar çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu sonuçlar, gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça hem intraventriküler kanama riskinin hem de intraventriküler kanama şiddetinde artış riskinin yükseldiğinin bulgusudur.

5.2. GMK-İVK İnsidansı

Preterm bebeklerde GMK-İVK insidansı çalışmalar arasında değişkenlik göstermektedir. Larocque ve arkadaşlarının 2013 ve 2016 tarihleri arasında 29 haftanın altında doğan 495 preterm bebekle, 2019 yılında Kanada’da yaptıkları çalışmada; 121 hastada (%24,4) GMK-İVK saptandı. Bu hastaların %28’i grade 1, %32’si grade 2, %5’i grade 3 ve %35’i de grade 4 GMK-İVK’ydı (151). Szpecht ve arkadaşlarının 32 haftanın altında doğan bebeklerle 2017 yılında yaptıkları çalışmada; hastaların %45,0’inde GMK-İVK saptandı. Bu hastaların %33’ü grade 1, %42,22’si grade 2, %17,77’si grade 3 ve %6,66’sı da grade 4 GMK-İVK’ydı (152). Ju Young Lee ve arkadaşlarının 34 hafta ve altında doğan 1.044 preterm bebekle, 2009 yılında Güney Kore’de yaptıkları çalışmada; 290 hastada (%27,8) GMK-İVK saptandı. Bu hastaların %79,7’si grade 1, %6,9’u grade 2, %4,8’i grade 3 ve %8,6’sı da grade 4 GMK-İVK’ydı (153). Sara C. Handley ve arkadaşlarının 32 haftanın altında doğan bebeklerle yaptıkları çalışmada; bebeklerin 24.2%’sinde (s=10,640) İVK meydana geldi. Bu hastaların %16,5’lik kısmında hafif İVK(s=7269), %7,7’lik (s=3371) kısmında ise ağır İVK meydana geldi (150). Julia Wei ve arkadaşlarının 25,979 preterm bebekle yaptıkları çalışmada, 6165 hastada (%23,7) GMK-İVK meydana geldi. Bu hastaların %16,2’lik kısmında hafif İVK(s=4215), %7,5’lik (s=1950) kısmında ise ağır İVK meydana geldi (149). Çalışmanın sürdüğü 7 yıl boyunca GMK-İVK insidansı %25,2’den %22,4’lere kadar azalmış olarak saptanmıştı.

Bizim çalışmamızdaki hastaların %45,40’ında GMK-İVK saptandı. Bu hastaların %18,92’si (s=35) grade 1, %12,43’ü (s=23) grade 2 olmak üzere %31,35’i (s=58) hafif GMK-İVK; %2,16’sı(s=4) grade 3 ve %11,89’u (s=22) grade 4 olmak üzere %14,05’i (s=26) ağır GMK-İVK’ydı. Hastaların %54,60’ında (s=101) ise intraventriküler kanama saptanmadı. Çalışmadaki GMK-İVK’lı hastaların 9’u 2017 yılında, 14’ü 2018 yılında, 22’si 2019 yılında, 14’ü 2020 yılında, 19’u 2021 yılında ve 6’sı da 2022 yılında doğdu. Bizim çalışmamızda oranın yüksek çıkmasının nedeninin, kontrol grubundaki hastalara en az iki transfontanel USG yapılması zorunluluğu bulunması ve transfontanel USG’lerinde ek patoloji görülen kontrol grubu hastalarının çalışma dışı bırakılmış olması olabileceği düşünüldü. Bunun

yanında, ünitemizin çok riskli gebeliklerin doğduğu ve transfer edildiği bir referans merkez olması da nedenlerden biri olabilir

5.3. Cinsiyet-Doğum Şekli

Bazı retrospektif çalışmalar sezaryen doğumun çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde GMK-İVK oluşumunu azalttığını bildirmiştir. Bunun nedeni olarak da vajinal doğumda meydana gelen hipoperfüzyon-reperfüzyon durumunu göstermişlerdir (138). Yakın tarihli yapılan bazı çalışmalarda, 30-32. gestasyon haftası altındaki pretermelerde sezaryen doğumun GMK-İVK riskinde azalma sağladığı gösterilmiş olsa da bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (145,146). Bizim çalışmamızda da buna paralel olarak intraventriküler kanaması olan hastalarda daha yüksek oranda normal spontan vajinal yolla doğum görüldü. Ayrıca yapılan birçok çalışmada, cinsiyetin intraventriküler kanama için önemli bir risk faktörü olmadığı da görülmüştür. Shariat ve arkadaşlarının 2013 ve 2014 yılları arasında doğan 34 haftanın altındaki 155 preterm bebekle, 2019 yılında yaptıkları kohort çalışmasında; GMK-İVK'lı hastaların %48,4'ü, GMK-İVK saptanmayan hastaların ise %54,0'ı erkekti(154). Coskun ve arkadaşlarının Ocak 2010 ve Ocak 2015 yılları arasında doğan 34 haftanın altındaki 144 preterm bebekle, 2017 yılında yaptıkları çalışmada; GMK-İVK'lı hastaların %61,1'i, GMK-İVK saptanmayan hastaların ise %47,2'si erkekti. Bu çalışmada kanama saptanmış hastalarda normal spontan vajinal yolla doğum oranı %11,1'ken, kanama görülmeyen hastalarda %2,8'di (155). Kyung Joon OH ve arkadaşlarının 1995 ve 2007 yılları arasında doğan 33 haftanın altındaki 207 preterm bebekle, 2018 yılında yaptıkları çalışmada; GMK-İVK'lı bebeklerin %35,7'sinde, GMK-İVK saptanmayan bebeklerin ise %30,6'sında normal spontan vajinal yolla doğum gerçekleşti (156). Bu değerler tüm bu çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bizim çalışmamızda erkek cinsiyet oranı, GMK-İVK tanısı almış hastalarda %47,6, GMK-İVK saptanmamış olan hastalarda ise %47,5'ti. Çalışmamızda ayrıca GMK-İVK tanısı almış olan 84 hastanın %14,2'si, kanama saptanmamış bebeklerin ise %6,9'u NSVY ile doğdu. Bu farklılıklar çalışmamızda, literatürdeki çalışmalara benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı değildi.

5.4. Mortalite

Yapılan çalışmalarda, intraventriküler kanama saptanmış preterm bebeklerde mortalite oranlarının, intraventriküler kanamanın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle grade 3-4 İVK, preterm bebeklerdeki ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Wang ve arkadaşlarının 2012 ve 2019 yılları arasında 30 haftanın altında doğan 1.079 preterm bebekle, 2022 yılında yaptıkları çalışmada; GMK-İVK'lı olmayan hastaların %20,1'inde, grade 1-2 GMK-İVK'lı hastaların %19,7'sinde, grade 3-4 GMK-İVK'lı hastaların ise %55,2'sinde ilk 2 yıl içinde exitus meydana geldiği gösterildi (157). Larocque ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, GMK-İVK'lı olmayan hastaların %2,7'sinde, grade 1-2 GMK-İVK'lı hastaların %8,2'sinde, grade 3-4 GMK-İVK'lı hastaların ise %33,3'ünde ilk 1 haftada exitus meydana geldiği bildirildi. (151). Ju Young Lee ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, intraventriküler kanama saptanmamış hastaların %14,4'ünde, GMK-İVK'lı hastaların ise %35,6'sında exitus meydana geldiği görüldü. (153). Bu değerler tüm bu çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlıydı. Bizim çalışmamızda, GMK-İVK gelişen hastalarda yenidoğan yoğun bakım yatışları boyunca mortalite görülme oranları, kanama görülmeyen hasta grubuna göre daha yüksekti. (%32,14 vs %17,82) Ayrıca grade 1-2 İVK (%20,68 vs %17,82) ve grade 3-4 İVK (%57,69 vs %17,82) görülen hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde de intraventriküler kanama görülen gruplarda mortalite riskinin daha yüksek olduğu bulundu. Bu farklılıklar çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu sonuçlar, intraventriküler kanamanın derecesi arttıkça mortalite riskinin daha da arttığını göstermektedir.

5.5. Maternal Faktörler

Yapılan çalışmalarda annede gebelik sırasında meydana gelen preeklampsi, gestasyonel diyabet, amniyon sıvı patolojileri, plasenta anomalileri, PPRM gibi durumların ya da anneye antenatal steroid tedavisi uygulanmamasının intraventriküler kanama riskini arttırabileceği gösterilmiştir.

5.5.1. Preeklampsi

Khodapanahandeh ve arkadaşlarının 2004 ve 2005 yılları arasında, 1500 gramın altında doğan 121 preterm bebekle, 2008 yılında yaptıkları çalışmada; intraventriküler kanama görülmeyen grupta preeklampsi görülme oranının kanama

görülen gruba göre daha fazla olduğu gösterildi (158). (%13,4 vs %12,8) Kwang-Ryeol Kim ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada; GMK-İVK'lı hastaların %19,4'ünde, kanama saptanmayan hastaların ise %18,2'sinde preeklampsi öyküsü gözlemlendi(159). Bu değerler çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bizim çalışmamızda, GMK-İVK gelişen hastaların, kanama meydana gelmeyen hastalara göre preeklampşik anne bebeği olma oranı daha düşük olarak bulundu. (%32,14 vs %37,62) Ayrıca preeklampşik anne bebeklerinde GMK-İVK görülme oranı da daha düşüktü. (%41,53 vs %47,50) Bu farklılıklar çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı değildi.

5.5.2. Amniyon Sıvı Patolojisi-Plasental Anomali

Wang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, grade 1-2 GMK-İVK'lı bebeklerin %10,8'inde, grade 3-4 GMK-İVK'lı bebeklerin %10,4'ünde, GMK-İVK saptanmayan bebeklerin ise %14,5'inde amniyon sıvısı patolojisi görüldü (157). Ayrıca grade 1-2 GMK-İVK'lı bebeklerin %8,3'ünde, grade 3-4 GMK-İVK'lı bebeklerin %3,0'ında ve kanama saptanmayan bebeklerin %8,4'ünde plasenta dekolmanı görüldü. Bordbar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, GMK-İVK'lı bebeklerde, GMK-İVK saptanmayan bebeklere göre daha yüksek oranda oligohidroamniyos görüldü (160). Bu çalışmadaki hastaların yalnızca 1'inde(kanama olmayan grupta) polihidroamniyos görüldü. Bu çalışmada ayrıca GMK-İVK'lı bebeklerin %2,6'sında, kanama saptanmayan bebeklerin ise %4,1'inde plasenta dekolmanı gözlemlendi. Tüm bu farklılıklar bu çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Bizim çalışmamızda kanama görülmeyen hastalarda, anhidroamniyos (%13,86 vs %9,52) ve polihidroamniyoslu (%3,96 vs %2,38) anne bebeği olma oranı İVK'lı hastalara göre daha yüksekken; GMK-İVK'lı hastalarda, oligohidroamniyoslu anne bebeği olma oranı, kanama görülmeyen hastalara göre daha yüksekti. (%14,28 vs %9,90) Ayrıca amniyon sıvı patolojisi olan anne bebeklerinde kanama görülme oranı daha düşük olarak bulundu. (%44,00 vs %45,92) GMK-İVK'lı hastalarda plasenta dekolmanı öyküsü görülme oranı, kanama görülmeyen hastalara göre daha yüksekken (%7,14 vs %2,97), plasenta previa öyküsü görülme oranı daha düşük olarak bulundu. (%3,57 vs %4,95) Ayrıca plasenta dekolmanı öyküsü olan hastalarda

GMK-İVK görülme oranının daha yüksek (%66,66 vs %44,64), plasenta previa öyküsü olan hastalarda kanama görülme riskinin ise daha düşük olduğu görüldü. (%37,5 vs %44,64) Bu farklılıklar, literatürdeki çalışmalarla benzer şekilde, çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı değildi.

5.5.3. PPRM

Goswami ve arkadaşlarının 2013 ve 2016 yılları arasında 29 haftanın altında doğan 272 preterm bebekle, 2019 yılında yaptıkları çalışmada; GMK-İVK saptanmayan hastaların %34'ünde, kanama saptanmış hastaların ise %29,7'sinde PPRM öyküsü vardı (161). Karagol ve arkadaşlarının 2019 ve 2020 yılları arasında, 31 haftanın altında doğan 92 preterm bebekle, 2021 yılında yaptıkları çalışmada ise (162) PPRM görülme olasılığı intraventricüler kanama saptanmış hastalarda daha yüksek olarak bulundu. (%13,8 vs %9,5) Bu çalışmalardaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim çalışmamızda, GMK-İVK gelişen hastalarda PPRM öyküsü görülme riskinin, intraventricüler kanama görülmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü. (%20,23 vs %12,87) Ayrıca PPRM öyküsü olan hastalarda intraventricüler kanama görülme riski de PPRM öyküsü olmayan hastalara göre daha yüksekti. (%56,67 vs %43,23) Bu değerler, çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı değildi.

5.5.4. Gestasyonel Diyabet

Al-Mouqdad ve arkadaşlarının, 2015 ve 2018 yılları arasında 32 haftanın altında doğan 216 preterm bebekle, 2019 yılında yaptıkları çalışmada; gestasyonel diyabet öyküsü görülme oranı, GMK-İVK saptanmamış hastalarda hem hafif İVK'lı hem de ağır İVK'lı hastalara göre daha yüksekti ancak bu fark çalışmada anlamlı olarak değerlendirilmedi (163). Bordbar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, GMK-İVK'lı bebeklerin %3,4'ünde, GMK-İVK saptanmayan bebeklerin ise %6,6'sında gestasyonel diyabet öyküsü saptandı (160). Wang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; grade 1-2 GMK-İVK saptanan bebeklerin %5,8'inde, grade 3-4 GMK-İVK'lı bebeklerin %3,0'ında, GMK-İVK saptanmayan bebeklerin ise %8,0'ında gestasyonel diyabet öyküsü olduğu görüldü (157). Bu değerler çalışmalarda anlamlı değildi. Bizim çalışmamızda gestasyonel diyabet öyküsü, literatürdeki bu çalışmaların aksine GMK-İVK gelişen hastalarda anlamlı ölçüde daha yüksek oranda

görüldü. (%11,90 vs %3,96) Biz bunun nedeninin GMK-İVK gelişen diyabetik anne bebeklerinin doğum ağırlığı (1192 gr vs 1671 gr) ve doğum haftalarının (27,69 vs 30,31), kanama görülmeyen diyabetik anne bebeklerininkilere göre daha düşük olmasına bağladık. Ayrıca GMK-İVK gelişen diyabetik anne bebeklerinde ilk haftadaki ortalama glukoz değerlerinin kanama görülmeyenlere göre daha fazla olması da (152 vs 128) bu bebeklerde kanamanın daha fazla görülmesini açıklayabilir.

5.5.5. Antenatal Steroid

Doğum öncesi anneye steroid uygulanmasının intraventricüler kanama insidansını ve şiddetini azalttığını gösteren bir dizi çalışma mevcuttur. Bunu, germinal matriksin mikro damar yapısının stabilizasyonuna olan katkısıyla ve serebral kan akımındaki bozulmayı hafifletmesiyle gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Doğum öncesi anneye steroid uygulanmasıyla germinal matriks mikro damar yapısındaki anjiyogenez baskılanmakta ve böylece hemorajiye karşı dayanıksız olan kırılğan damarlar düzeltilmiş olmaktadır. Böylelikle prenatal steroid uygulanması ile bebek için daha iyi bir perisit koruması ve daha yüksek fibronektin seviyeleri sağlanmaktadır (38). Ayrıca indometazinin de enflamasyonu ve beynin kanlanması azaltarak ve bazal lamina yapısının matürasyonunu sağlayarak GMK-İVK'yı azaltıcı etkileri olduğu gösterilmiştir (37).

Literatürdeki çalışmalarda bu bilgileri destekleyen ve desteklemeyen sonuçlar mevcuttur. Vesoulis ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; GMK-İVK'lı hastaların %32'sinde tam, %35'inde eksik antenatal steroid tedavisi uygulanırken, %33'ünde tedavi uygulanmadı. GMK-İVK'lı olmayan hastaların ise %59'unda tam, %18'inde eksik antenatal tedavi uygulanırken, %23'ünde tedavi uygulanmadı (164). Bu değerler istatistiksel olarak anlamlıydı. Kyung Joon OH ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (156), antenatal kortikosteroid kullanımı intraventricüler kanama olan grupta daha yüksek orandaydı. (%92,9 vs %74,1) Ancak fark anlamlı olarak değerlendirilmedi. Coskun ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, GMK-İVK'lı hastaların %80,6'sında, kanama olmayan hastaların ise %70,8'inde antenatal kortikosteroid tedavisi uygulandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (155). Bizim çalışmamızda, intraventricüler kanama görülme riskinin anneye doğum öncesi

2 doz steroid uygulanmış hastalarda intraventriküler kanama görülmeyen hastalara göre daha düşük oranda olduğu görüldü. (%51,20 vs %53,46) İntraventriküler kanamalı gruplar kendi içinde değerlendirildiğindeyse; grade 1-2 İVK görülme riskinin 2 doz steroid uygulanmış hastalarda yine daha düşük olduğu görülürken (%48,27 vs %53,46), grade 3-4 İVK görülme riskinin daha yüksek olduğu görüldü. (%57,69 vs %53,46) Gruplar arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Biz,bunun nedeninin grade 3-4 İVK'lı hastalarda doğum haftalarının grade 1-2'li hastalara göre önemli ölçüde daha düşük olmasına bağladık.(26,55 vs 28,24)

5.6. APGAR

Düşük APGAR skorunun GMK-İVK için bir risk faktörü olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Bueno ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; GMK-İVK'lı bebeklerde ortalama 1. ve 5. dk APGAR skorları 6.3 ± 2.4 ve 8.7 ± 1.3 'ken, GMK-İVK saptanmayan bebeklerde 6.6 ± 2.1 ve 8.6 ± 0.9 'ydı (165). Bu fark çalışmada istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bhandari ve arkadaşlarının 34 haftanın altında doğan 116 preterm bebekle 2011 yılında yaptıkları çalışmada, İVK saptanmayan hastalarda, 1. ve 5. dk APGAR skorlarının anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu görüldü (166). Hye Jin Lee ve arkadaşlarının 2008 ve 2012 yılları arasında 1000 gramın altında doğan 169 preterm bebekle, 2014 yılında yaptıkları çalışmada; 1. ve 5. dk APGAR skorlarının ağır GMK-İVK'lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha düşük olduğu gösterildi (167).

Bizim çalışmamızda değerlerine ulaşılan 171 hastanın ortalama 1. dk. APGAR skorları hem hafif ($4,54 \pm 1,18$ vs $5,17 \pm 1,27$) hem ağır ($4,38 \pm 1,41$ vs $5,17 \pm 1,27$) hem de tüm GMK-İVK'lı ($4,49 \pm 1,25$ vs $5,17 \pm 1,27$) hastalarda kanama görülmeyen hastalara göre anlamlı ölçüde daha düşüktü. Ortalama 5. dk. APGAR skorları da kanama görülen tüm gruplarda daha düşük olarak bulundu. (Hafif İVK'lılarda $6,40 \pm 1,07$ vs $6,87 \pm 1,02$, ağır İVK'lılarda $6,25 \pm 1,19$ vs $6,87 \pm 1,02$, tüm İVK'lı hastalarda $6,36 \pm 1,10$ vs $6,87 \pm 1,02$) Çalışmamızdaki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Bunun nedeninin, düşük APGAR skorlarına sahip olan bebeklerde; kardiyopulmoner resüsitasyon ihtimalinin, ileri evre respirasyon işlemleri

gerekliliğinin, manipülasyon işlemlerinin ve hiperoksi ve hipoksi meydana gelme olasılıklarının daha fazla olması olduğu düşünüldü.

5.7. Postnatal Faktörler

Sistolik ve diyastolik akım hızlarında sürekli değişiklik olması serebral kan akımında fluktuasyona yol açmaktadır. Bu fluktuasyonun intraventriküler kanama gelişimi ile güçlü bir şekilde korele olduğu bilinmektedir. “pressure passivity” olarak bilinen beyin kan basıncı regülasyonundaki maturasyon eksikliğinin neden olduğu sistemik kan basıncındaki dalgalanmalara direkt maruz kalan beyin dolaşımının GMK-İVK riskini artıran diğer önemli bir özelliktir. Patent duktus arteriozus, RDS, hipotansiyon, hiperkarbi, pnömotoraks gibi durumlar serebral kan akımındaki fluktuasyona yol açan faktörler arasında yer almaktadır (38). Literatürde bu bilgiyle paralel sonuçlar elde edilmiş birçok çalışma mevcuttur.

5.7.1. RDS

Brunner ve arkadaşlarının, 2003 ve 2009 yılları arasında 32 haftanın altında doğan 325 preterm bebekle, 2013 yılında yaptıkları çalışmada; RDS'nin intraventriküler kanaması olan hastalarda anlamlı ölçüde daha sık görüldüğü gösterildi. (%76,9 vs %47,7) (168). Kwang-Ryeol Kim ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; GMK-İVK'lı bebeklerde RDS görülme oranının kanama saptanmayan bebeklere göre daha fazla olduğu görüldü (%70,96 vs %53,28) ancak bu farklılık çalışmada anlamlı olarak değerlendirilmedi (159). Kyung Joon OH ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; GMK-İVK'lı bebeklerde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek oranlarda RDS görüldüğü gösterildi. (%64,3 vs %32,6) (156). Bizim çalışmamızda GMK-İVK gelişen 84 hastanın %94,0'ında, GMK-İVK gözlenmeyen 101 hastanın ise %79,2'sinde RDS geliştiği gözlemlendi. Grade 1-2 GMK-İVK'lı hastaların %94,8'inde, grade 3-4 GMK-İVK'lı hastaların ise %92,3'ünde RDS görüldü. Çalışmamızda ayrıca RDS'li hastalarda GMK-İVK gelişme riskinin de RDS olmayan hastalara göre önemli ölçüde yüksek olduğu görüldü. (%49,68 vs %19,23). Bunun yanı sıra çalışmamızda tam doz antenatal steroid alan hastalarda RDS görülme olasılığının eksik doz steroid alan ya da hiç steroid almayan hastalara göre daha düşük olduğu görüldü. (%82,47 vs %89,77 p=0,15)

Ayrıca intraventriküler kanama görülen grupta ilk 14 gün içerisinde hastalara verilen sürfaktan sayısı, kanama görülmeyen gruba göre anlamlı ölçüde daha fazlaydı. (1,42±0,78 vs 1,04±0,72) Tüm bu gruplar arasındaki farklılıklar çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlıydı.

5.7.2. PDA

Kanın duktustan sistemik dolaşım yerine akciğerlere gitmesi, böbrekler, barsaklar ve beyin gibi uç organlarda hipoperfüzyona neden olabilmektedir. Yaşamın ilk haftasında meydana gelen bu etkilere bağlı olarak intraventriküler kanama, BPD ve NEK gibi sorunlar oluşabilmektedir (180). Larocque ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; grade 1-2 GMK-İVK saptanan bebeklerin %67,1'inde, grade 3-4 GMK-İVK'lı bebeklerin %45,8'inde, GMK-İVK saptanmayan bebeklerin ise %34'ünde PDA saptandı. Ayrıca grade 1-2 GMK-İVK saptanan bebeklerin %21,9'unda, grade 3-4 GMK-İVK'lı bebeklerin %2,1'inde, GMK-İVK saptanmayan bebeklerin ise %9,4'ünde 72 saatten erken PDA tedavisine başlandı (151). Bu değerler çalışmada istatistiksel olarak anlamlıydı. Bermick ve arkadaşlarının 2003 ve 2012 yılları arasında doğan 29 haftanın ve 1000 gramın altında doğan 216 preterm bebekle, 2016 yılında yaptıkları çalışmada; EKO ile kanıtlanmış PDA görülme riskinin intraventriküler kanama ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterildi. (%66 vs %48) (139). Kwang-Ryeol Kim ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; intraventriküler kanama görülen hastaların %41,93'ünde, kanama görülmeyen hastaların ise %15,32'sinde PDA görüldü (159). Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalara benzer şekilde, PDA görülme riskinin intraventriküler kanaması olan hastalarda daha yüksek olduğu görüldü. GMK-İVK'lı bebeklerin %60,7'sinde, GMK-İVK saptanmayan bebeklerin ise %34,6'sında PDA saptandı. Ayrıca grade 1-2 GMK-İVK saptanan bebeklerin %56,9'unda, grade 3-4 GMK-İVK'lı bebeklerin %69,2'sinde PDA saptandı. PDA saptanan hastalarda İVK görülme oranı %59,30'ken, PDA görülmeyen hastalarda bu oran %33,33'tü. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı.

Bunun yanı sıra çalışmamızda PDA için medikal tedavi alan hastalar içerisinde GMK-İVK'lı hastalarda tedaviye başlama süresi intraventriküler kanama

saptanmayan hastalara göre daha kısa olarak saptandı. (3,61±2,30 vs 4,25±3,27) Bu farklılık ise istatistiksel olarak anlamlı değildi.

5.7.3. Vazopressör

Larocque ve arkadaşlarının, 2013 ve 2016 yılları arasında 29 haftanın altında doğan 495 preterm bebekle, 2019 yılında yaptıkları çalışmada, inotrop, dopamin ve dobutamin tedavisine hem hafif hem de ağır GMK-İVK'lı hastalarda, kanama görülmemiş hastalara göre anlamlı ölçüde daha yüksek oranda ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir (151). Bu bulguya bağlı olarak inotrop kullanımından kaçınmanın GMK-İVK'dan korunmada etkili olabileceği bildirilmiştir. Al-Mouqdad ve arkadaşlarının, 2015 ve 2018 yılları arasında 32 haftanın altında doğan 216 preterm bebekle, 2019 yılında yaptıkları çalışmada, inotrop ve hidrokortizon kullanımının GMK-İVK'lı bebeklerde anlamlı ölçüde daha yüksek oranda olduğu bulunmuştur (163). (%45,4 vs %29,6) Bizim çalışmamızda, yapılan bu çalışmalara benzer şekilde, ilk 14 günde vazopressör ihtiyacının; hem hafif (%63,79 vs %29,70), hem ağır (%84,61 vs %29,70), hem de tüm GMK-İVK'lı (%70,23 vs %29,70) bebeklerde kanama görülmeyen bebeklere göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca ilk 14 günde vazopressör ihtiyacı olan hastalarda intraventriküler kanama görülme riskinin de daha yüksek oranda olduğu görüldü. (%66,29 vs %26,04) Gruplar arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı.

5.7.4. Pnömotoraks

Auerbach ve arkadaşlarının 2000 gramın altında doğan, 70'i grade 3-4 GMK-İVK'lı, 108'i İVK'lı olmayan 178 bebekle, 2013 yılında yaptıkları çalışmada; grade 3-4 GMK-İVK'lı 70 bebeğin %15,7'sinde, GMK-İVK'lı olmayan 108 bebeğin ise %5,6'sında pnömotoraks saptandı (170). Bu değerler çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Pishva ve arkadaşlarının, Mart 2010 ve Kasım 2010 arasında doğan 37 haftanın altındaki 150 preterm bebekle, 2011 yılında yaptıkları çalışmada; GMK-İVK ve pnömotoraks arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (171). Coskun ve arkadaşlarının (155) 2010 ve 2015 yılları arasında 34 haftanın altında doğan 144 preterm bebekle, 2017 yılında yaptıkları çalışmada; pnömotoraks görülme riskinin GMK-İVK'lı bebeklerde, kanama olmayan bebeklere göre daha yüksek oranda olduğu görüldü. (%5,6 vs %4,2) Bizim çalışmamızda da literatüre benzer

şekilde; GMK-İVK'lı bebeklerde pnömotoraks görülme oranının, intraventriküler kanama saptanmayan bebeklere göre daha yüksek olduğu görüldü. (%5,9 vs %2,9) Grade 1-2 (%3,44 vs %2,9) ve grade 3-4 İVK'lar (%11,53 vs %2,9) ayrı ayrı değerlendirildiğinde de bu oranın kanama saptanan bebeklerde daha yüksek olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda pnömotoraks görülen hastalarda intraventriküler kanama riskinin daha yüksek olduğu da görüldü. (%62,50 vs %44,38) Gruplar arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Biz bu yüksekliğin nedeninin; pnömotoraks oluşumuna neden olan durumlarda, pnömotoraks esnasında ve pnömotoraksa yönelik yapılan girişimler sırasında meydana gelen ağrı sonucu ortaya çıkan kan basıncı dalgalanmaları olabileceğini düşündük.

5.7.5. İnvaziv MV

İnvaziv mekanik ventilasyon, serebral venöz basıncı arttırmaktadır ve böylece epizodik zayıf serebral perfüzyona yol açarak intraventriküler kanama riskini önemli ölçüde arttırmaktadır (138). Literatürdeki çalışmalara bakıldığında; Ju Young Lee ve arkadaşlarının (153), 2003 ve 2009 yılları arasında 34 hafta ve altında doğan 1.044 preterm bebekle, 2009 yılında yaptıkları çalışmada yaptıkları çalışmada; grade 2,3 ve 4 GMK-İVK tanısı konmuş bebeklerde, kanama görülmeyen bebeklere göre anlamlı ölçüde daha yüksek oranda invaziv mekanik ventilatör ihtiyacı olduğu görülmüştür. (%91,5 vs %77,1) Roberts ve arkadaşlarının 2005 ve 2009 yılları arasında 30 hafta ve altında doğan 618 preterm bebekle, 2017 yılında yaptıkları çalışmada (172); intraventriküler kanama tanısı almış 178 hastada mekanik ventilasyon ihtiyacının, kanama saptanmamış 440 hastaya göre önemli derecede daha yüksek oranda olduğu gözlemlenmiştir. (%67,98 vs %43,18) Bizim çalışmamızda; GMK-İVK'lı bebeklerde, kanama saptanmayan bebeklere göre daha yüksek oranda invaziv MV ihtiyacı olduğu görüldü. (%86,9 vs %60,4) Grade 1-2 GMK-İVK saptanan bebeklerde (%81,0 vs %60,4) ve grade 3-4 GMK-İVK'lı bebeklerde (%100,00 vs %60,4) de bu oran daha yüksek oranlarda görüldü. Ayrıca invaziv MV ihtiyacı olan bebeklerde, invaziv MV ihtiyacı olmayan bebeklere göre kanama görülme riski de anlamlı ölçüde daha yüksekti. (%54,47 vs %21,56) Bu farklılıklar çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlıydı. Ünitimizde her ne kadar senkronize ve hibrid modlar kullanılıyor olsa da, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı uzun süren ve yüksek ventilatör parametrelerine ihtiyaç duyan hastalar olmaktadır. İnvaziv mekanik ventilasyon

sırasında oluşan kan basıncı dalgalanmalarının ve artan intratorasik basınç nedeniyle venöz dönüşün azalmış olmasının GMK-İVK riskini artırabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca bu son mekanizma uzamış ve yüksek basınçlara çıkılan nazal ventilasyonda da etkili olacaktır.

5.7.6. Erken Neonatal Sepsis

Sepsisin neden olduğu hemodinamik bozukluk ve inotrop kullanım gerekliliği beyin kan akımında dalgalanmalara neden olarak GMK-İVK oluşumunu tetikleyebileceği gibi, artmış sitokin yükünün neden olduğu beyaz madde hasarı da GMK-İVK'nın beyaz madde hasarına katkıda bulunmaktadır. Benzer mekanizmalar NEK için de geçerlidir. Ayrıca sepsiste germinal matriks damarlarında zayıflamaya yol açan moleküler ve morfolojik değişiklikler olduğu ve böylece intraventriküler kanama için bir risk faktörü olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (38). Brunner ve arkadaşlarının, 2003 ve 2009 yılları arasında 32 haftanın altında doğan 325 preterm bebekle, 2013 yılında yaptıkları çalışmada(168), GMK-İVK'lı bebeklerde erken neonatal sepsis riskinin anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu bulundu. (%10,8 vs %1,5) Bermick ve arkadaşlarının, 2003 ve 2012 yılları arasında 29 haftanın altında doğan 216 preterm bebekle, 2016 yılında yaptıkları çalışmada(139), GMK-İVK'lı bebeklerde erken neonatal sepsis riski yine anlamlı ölçüde daha yüksekti. (%19 vs %6) Literatürdeki bu çalışmalara paralel olarak çalışmamızda, erken neonatal sepsis riskinin, GMK-İVK'lı bebeklerde kanama görülmeyen bebeklere göre daha yüksek olduğunu bulduk. (%44,04 vs %10,89) İntraventriküler kanama görülen hastalarda pozitif kültürle (27,38% vs 4,95%) ve klinik olarak (16,66% vs 5,94%) ENS tanısı konma riski de daha yüksekti. Bunun yanı sıra erken neonatal sepsis görülen hastalarda GMK-İVK görülme riski de ENS görülmeyen hastalara göre anlamlı ölçüde daha yüksekti. (77,08% vs 34,30%) Gruplar arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı.

5.7.7. Eritrosit Transfüzyonu

Preterm bebeklerde eritrosit transfüzyonu verilme sıklığı ile intraventriküler kanama arasında bir korelasyon olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. GMK-İVK'nın kendisi anemi yapabileceği gibi, hızla anemiye giren (fazla miktarda kan alımı ve/veya kanama) hastalarda beyin kan akımında dalgalanmalar olacaktır. ES

transfüzyonlarının endikasyon oluşmadan uygulandığında kanama riskini artırabileceği unutulmamalıdır. Dekom ve arkadaşlarının 2010 ve 2017 yılları arasında doğan çok düşük doğum ağırlıklı 225 preterm bebekle, 2018 yılında yaptıkları çalışmada(173); intraventriküler kanama görülen hastalarda ilk 1 haftada ES tedavisi ihtiyacının, kanama görülmeyen hastalara göre anlamlı ölçüde daha fazla olduğu gösterildi. (%84 vs %68) Ju Young Lee ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada(153); GMK-İVK'lı bebeklerde ES transfüzyonu verilme oranının, GMK-İVK saptanmayan bebeklere göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu gösterildi. (%64,4 vs %31,4) Eui Young Lee ve arkadaşlarının 1500 gramın altında doğan 250 preterm bebekle, ES verilen ve verilmeyen bebeklerin karşılaştırıldığı,2020 yılında yapılan çalışmada (174), ES verilen hastalarda GMK-İVK görülme riskinin anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu bulundu. (%27,5 vs %7,1) Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer olarak, GMK-İVK'lı bebeklerde ilk 14 gün içerisinde ES transfüzyonu ihtiyacının, kanama görülmeyen bebeklere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. (%77,38 vs %28,71) Hafif İVK'lı (%68,96 vs %28,71) ve ağır İVK'lı (%96,15 vs %28,71) hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde de ES ihtiyacının her iki grupta daha fazla olduğu görüldü. Bunun yanı sıra ES ihtiyacı olan hastalarda kanama görülme riski de anlamlı ölçüde daha yüksek olarak bulundu. (69,14% vs 20,87%) Gruplar arasındaki tüm bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı.

Yapılan çalışmalarda intraventriküler kanama için risk faktörleri arasında NEK ve ROP'un da yer alabileceği düşünülmüş ancak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.

5.7.8. NEK

Lampe ve arkadaşlarının 2006 ve 2016 yılları arasında 30 haftanın altında doğan 254 preterm bebekle, 2019 yılında yaptıkları çalışmada (175); GMK-İVK'lı bebeklerde NEK görülme oranı, GMK-İVK saptanmayan bebeklere göre daha yüksekti. (%8,8 vs %6,8) Klebermass-Schrehof ve arkadaşlarının 1994 ve 2005 yılları arasında 32 haftanın altında doğan 471 preterm bebekle, 2012 yılında yaptıkları çalışmada (148), intraventriküler kanama görülen bebeklerde NEK görülme oranı kanama görülmeyen bebeklere göre daha yüksek olarak bulundu. (%13,2 vs %8,8) Çalışmalarda bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim çalışmamızda GMK-İVK'lı bebeklerin %2,4'ünde, GMK-İVK saptanmayan bebeklerin ise %2,0'ında NEK

saptandı. Bu fark literatürdeki çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

5.7.9. ROP

Bueno ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (165); GMK-İVK'lı bebeklerin %8,9'unda, GMK-İVK saptanmayan bebeklerin ise %15'inde ROP saptandı. Bu fark çalışmada istatistiksel olarak anlamlı değildi. Klebermass-Schrehof ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada(148); GMK-İVK'lı bebeklerde ROP görülme oranı kanama görülmeyen hastalara göre anlamlı ölçüde daha yüksekti. Wang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada(157); grade 1-2 GMK-İVK saptanan bebeklerin %4,3'ünde, grade 3-4 GMK-İVK'lı bebeklerin %9,0'ında, GMK-İVK'lı tüm bebeklerin %5,1'inde, GMK-İVK saptanmayan bebeklerin ise %1,5'inde şiddetli ROP saptandı. Bu fark çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bizim çalışmamızda, ROP görülme oranı, GMK-İVK'lı bebeklerde kanama görülmeyen hastalara göre daha yüksekti. (%33,33 vs %23,76) Bu iki grup arasındaki fark anlamlı değildi. ROP'lar kendi içinde gruplandırıldığında; evre 1 ROP görülme oranı kanama görülmeyen hastalarda daha fazlayken, (%17,82 vs %8,33) evre 2-3 ROP görülme oranı GMK-İVK görülen hastalarda daha fazlaydı. (%25,00 vs %5,94) ROP tanısı alan hastalarda intraventriküler kanama görülme riski de ROP olmayan hastalara göre daha yüksek olarak bulundu. (%53,84 vs %42,10) Bu farklılıklar ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Biz bunun nedeninin GMK-İVK meydana gelen hastalar içerisinde; evre 2-3 ROP görülenlerin ortalama doğum haftalarının, evre 1 ROP görülen ve ROP görülmeyen hastaların ortalama doğum haftalarına göre daha düşük olmasına bağladık. (26,54 vs 28,65)

5.7.10. VP Şant

Özellikle ağır İVK'lı hastalarda intraventriküler kanama sonrası post hemorajik hidrosefalus görülme riski artmaktadır. Bu hastalarda intrakranyal basıncı azaltmak için VP şant, ventriküler tap ve seri lomber ponksiyon gibi bazı girişimler gerekebilmektedir. Ju Young Lee ve arkadaşlarının Haziran 2003 ve Aralık 2007 yılları arasında doğan 34 hafta ve altındaki 1.074 preterm bebekle, 2009 yılında Güney Kore'de yaptıkları çalışmada(153) GMK-İVK'lı 59 bebeğin %10,1'ine VP şant uygulandı. Klebermass-Schrehof ve arkadaşlarının 1994 ve 2005 yılları arasında

doğan 32 haftanın altındaki 471 preterm bebekle, 2012 yılında yaptıkları çalışmada (148) GMK-İVK'lı 151 bebeğin %13,9'una VP şant uygulandı. Vesoulis ve arkadaşlarının 2012 ve 2019 yılları arasında doğan 30 haftanın altındaki 185 preterm bebekle, 2021 yılında yaptıkları çalışmada GMK-İVK'lı 54 bebeğin %6'sına VP şant uygulandı. Gilard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada(164) 122 GMK-İVK'lı bebeğin %5,74'üne VP şant uygulandı. Han ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (176) 7437 GMK-İVK'lı bebeğin %3,2'sine VP şant uygulandı. Bizim çalışmamızda literatürle benzer sonuçlar elde edildi. GMK-İVK'lı 84 hastanın %9,52'sine VP şant uygulandı. Grade 1-2 kanaması olan hastaların %8,62'sine, grade 3-4 kanaması olan hastaların ise %11,53'üne VP şant uygulandı. Bunun yanı sıra kanama saptanan hastaların %2,38'ine ventriküler TAP yapıldı. 2021 yılında Türk Neonatoloji Derneği'nin yayımladığı rehberde intrakraniyal basınç artışı bulgularının ortaya çıkmasına kadar müdahalelerin geciktirilmesi yaklaşımı terk edilmesi önerildiğinden hastanemizde bu tarihten sonraki dönemde erken lomber ponksiyon uygulamasına geçildi. Buna bağlı olarak çalışmadaki hastaların %2,38'inde(s=2) seri lomber ponksiyon uygulaması yapıldığı görüldü. Bu hastaların her ikisine de sonrasında VP şant uygulanması gerekti.

5.8. Laboratuvar Bulguları

Trombositopeni, hemoglobin ve hematokrit düşüklüğü, hiperkarbi, asidoz, hiperglisemi, hipernatremi gibi durumların intraventriküler kanama ile ilişkili olduğuna dair yapılan birçok çalışma mevcuttur.

5.8.1. Trombositopeni

GMK-İVK her ne kadar trombositopeni temelinde gelişen bir klinik durum olmasa da kanama olduğunda ileri evrelere geçmesi için kolaylaştırıcı bir faktördür. Daha çok trombositopenin nedeni olan primer sorunlar GMK-İVK nedeni olmaktadır. Platelet ve koagülasyon bozukluklarının hemostatik yetmezliğe yol açarak GMK-İVK için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Auerbach ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada(170); grade 3-4 GMK-İVK'lı bebeklerin %22,9'unda, GMK-İVK'lı olmayan bebeklerin ise %2,8'inde trombositopeni görüldü. Bu fark çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ahmed Al Damaty ve arkadaşlarının 1999 ve 2014 tarihleri arasında 28 haftanın altında doğmuş, 180'i İVK'lı, 101'inde İVK

saptanmamış 281 preterm bebekle, 2019 yılında yaptıkları çalışmada(177); GMK-İVK'lı bebeklerin %21,1'inde, GMK-İVK saptanmayan bebeklerin ise %11,9'unda trombositopeni görüldü. Bu farklılık çalışmada istatistiksel olarak anlamlı değildi. Roberts ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada(172), trombositopeninin GMK-İVK için bir risk faktörü olduğu ve intraventriküler kanamanın görüldüğü hastalarda neredeyse iki kat daha fazla trombositopeni meydana geldiği gösterildi. (%49,44 vs %23,64) Bizim çalışmamızda; intraventriküler kanama görülen bebeklerde trombositopeni görülme oranının kanama olmayan gruba göre daha yüksek olduğu görüldü. (%70,23 vs %52,47) Grade 1-2 İVK'lı hastalarda (%65,51 vs %52,47) ve grade 3-4 İVK'lı hastalarda da (%80,77 vs %52,47) trombositopeni daha yüksek oranda görüldü. Trombositopeniyi kendi içinde gruplara ayırdığımızdaysa; hafif trombositopeni (platelet sayısının 100.000-150.000 arasında olması) kanama görülmeyen hastalarda, GMK-İVK'lı bebeklere göre daha yüksek oranda görülürken (21,78% vs 17,85%); orta-ağır trombositopeni (platelet sayısının 100.000'in altında olması) GMK-İVK'lı bebeklerde daha yüksek oranda görüldü. (%52,38 vs %30,69) Trombositopeni görülen hastalarda GMK-İVK görülme oranı, trombositopeni olmayan hastalara göre anlamlı ölçüde daha yüksek olarak bulundu. (%52,67 vs %34,24) Ayrıca hafif (%40,54 vs %34,24) ve orta-ağır (%58,66 vs %34,24) trombositopeni görülen hastalarda da GMK-İVK görülme oranı daha yüksekti. Tüm bu gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca çalışmamızda hafif ya da orta-ağır trombositopenili hastaların %39,28'inde sepsis görülürken, trombositopeni görülmeyen hastalarda bu oran %10,95'ti. Çalışmamızda trombositopeni oranının yüksek olarak görülmesinin nedeni, trombositopeniyi platelet değerinin 150.000'in altında olması olarak tanımlamış olmamız olabilir.

5.8.2. Hemoglobin-Hematokrit

Karagol ve arkadaşları, doğum sonrası düşük hematokrit değerlerinin, yenidoğanı serebral hipoperfüzyona yatkın hale getiren suboptimal volüm durumuna yol açabileceğini, böylece azalmış serebral kan akımının ciddi intraventriküler kanama gelişme olasılığını arttıracaklarını düşünmüşlerdir(162). Literatürde yapılan çalışmalar hemoglobin ve hematokrit değerlerinin GMK-İVK'lı hastalarda daha düşük olduğunu göstermektedir. Dekom ve arkadaşlarının 2010 ve 2017 yılları arasında doğan çok düşük doğum ağırlıklı 225 preterm bebekle, 2018 yılında yaptıkları

çalışmada(173); GMK-İVK'lı hastaların ilk alınan kanlarındaki hematokrit değerleri ortalama 38,6(34,5-43,9)'yken, GMK-İVK saptanmayan hastalarda bu değer 43(38,5-48,4)'tü. Bu farklılık bu çalışmada anlamlı olarak değerlendirildi. Khodapanahandeh ve arkadaşlarının 2004 ve 2005 yılları arasında, 1500 gramın altında doğan 121 preterm bebekle, 2008 yılında yaptıkları çalışmada(158); GMK-İVK'lı hastaların ilk 24 saatte alınan kanlarındaki hematokrit değerleri ortalama 44.52±8.18'ken, GMK-İVK saptanmayan hastalarda bu değer 51±95'ti. Bu fark çalışmada istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu çalışmada ayrıca, intraventriküler kanama saptanmış hastalarda ilk 24 saatte alınan kanlardaki hemoglobin değerleri ortalama 12.64±13.23'ken, kanama saptanmayan hastalarda bu değer 13.8±3.12'ydi. Bu fark ise bu çalışmada anlamlı değildi. W-H Lim ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada(140); ağır GMK-İVK'lı hastalarda, kanama saptanmamış hastalara göre ilk hemoglobin değerlerinin daha düşük, ilk 3 gündeki hemoglobinde düşüş miktarının ise daha yüksek olduğu gösterildi. Bu farklar çalışmada anlamlı olarak değerlendirildi. Karagol ve arkadaşlarının 2019 ve 2020 yılları arasında, 31 haftanın altında doğan 92 preterm bebekle, 2021 yılında yaptıkları çalışmada(162); GMK-İVK'lı hastaların doğum sonrası ilk 2 saatte alınan kanlarındaki hematokrit değerleri GMK-İVK saptanmayan hastalara göre anlamlı ölçüde daha düşüktü. (42.3% vs 52.5%) Bizim çalışmamızda ilk hemoglobin değerleri ortalaması, intraventriküler kanama saptanan hastalarda, kanama görülmeyen hastalara göre önemli ölçüde düşük olarak bulundu. (15,31±2,48 vs 16,59±2,45) Ayrıca hafif İVK'lı (15,86±2,47) ve ağır İVK'lı bebeklerde de (15,86±2,47) ilk hemoglobin değerleri ortalaması daha düşüktü. Alınan ilk kandaki hematokrit değerleri ortalaması kanamalı hastalarda önemli ölçüde daha düşük olarak bulundu. (45,69±6,85 vs 49,28±6,9) Ayrıca grade 1-2 İVK'lı(46,96±6,92) ve grade 3-4 İVK'lı hastalarda(42,84±5,87) da ilk hematokrit değerleri ortalaması anlamlı ölçüde daha düşüktü. Tüm bu gruplar arasındaki farklılıklar, literatürdeki çalışmalarla paralel şekilde istatistiksel olarak anlamlıydı.

5.8.3. Hiperglisemi

Hiperglisemi, hiperozmolariteye ve ozmotik shiftlere neden olmaktadır. Hiperozmolariteye yol açan tüm nedenler nöronal dehidrasyona ve hızlı şekilde beyin hacmi kaybına neden olabilir. Bu durum da serebral kan damarlarının rüptüre olmasına, serebral ve subaraknoid kanamaya ve uzun dönemde geri dönüşü olmayan

beyin hasarına neden olabilir (139). Literatürde bunu destekleyen birçok çalışma mevcuttur. Inage ve arkadaşlarının 2015 ve 2020 yılları arasında doğan çok düşük doğum ağırlıklı 55 preterm bebekle, 2021 yılında yaptıkları çalışmada (178); hiperglisemi saptanmış olan hastalarda GMK-İVK oranı %26,1'ken, kanama saptanmayan hastalarda bu oran %6,25'ti. Bermick ve arkadaşlarının 2003 ve 2012 yılları arasında doğan 29 haftanın ve 1000 gramın altında doğan 216 preterm bebekle, 2016 yılında yaptıkları çalışmada(139); ilk 10 gün içerisinde maksimum kan glukozu değeri GMK-İVK'lı hastalarda 294 ± 10 , kanama olmayan hastalarda ise 257 ± 9 olarak bulundu. GMK-İVK'lı hastaların %61'inde, kanama saptanmayan hastaların ise %41'inde serum glukozu 250'nin üzerinde bulundu. Aradaki bu farklar bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlıydı. Boscarino ve arkadaşlarının 2015 ve 2019 yılları arasında 32 haftanın altında doğan 280 preterm bebekle, 2021 yılında yaptıkları çalışmada(169); hiperglisemili bebeklerin %14,6'sında, hiperglisemi saptanmayan bebeklerin ise %3,6'sında GMK-İVK saptandı. Bu yükseklik çalışmada anlamlı olarak değerlendirildi. Auerbach ve arkadaşlarının 2000 gramın altında doğan, 70'i grade 3-4 GMK-İVK'lı, 108'i İVK'lı olmayan 178 bebekle, 2013 yılında yaptıkları çalışmada; grade 3-4 GMK-İVK'lı hastalarda maksimum glukoz değeri $190,8 \pm 52,2$ mg/dl, kanama olmayan hastalarda $163,8 \pm 41,4$ mg/dl olarak saptandı(170). Maksimum glukoz değerleri arasındaki bu fark anlamlıydı. Dalton ve arkadaşlarının 2003 ve 2012 yılları arasında 29 haftanın altında doğan, 216 preterm bebekle, 2014 yılında yaptıkları çalışmada, insülinle tedavi edilmek durumunda kalınan hipergliseminin, GMK-İVK'lı hastalarda kanama olmayan hastalara göre anlamlı ölçüde daha yüksek oranda olduğu gösterildi(179).

Bizim çalışmamızda; çalışmaya katılan 185 hastanın ilk 6 gündeki ortalama glukoz değeri İVK saptanan hastalarda, kanama görülmeyen hastalara göre önemli ölçüde yüksekti. ($151,79 \pm 50,39$ vs $115,87 \pm 34,10$) Ayrıca bu değer, ağır İVK'lı bebeklerde ($169,53 \pm 59,25$) hafif İVK'lı ($143,83 \pm 44,16$) bebeklere göre daha yüksekti. İlk 6 gündeki ortalama maksimum glukoz değeri de yine kanama saptanmış olan hastalarda anlamlı ölçüde daha yüksek olarak bulundu. ($249,63 \pm 181,57$ vs $164,82 \pm 65,98$) Gruplar arasındaki bu farklar, literatürdeki çalışmalara benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlıydı.

5.8.4. Hipernatremi

Ağır İVK'lı hastalarda hipernatremi görölmesi ciddi beyin hasarının bir sonucu olabilir. İntraventriküler kanama sonucunda hipotalamik nükleus yıkıma uğrar, antidiüretik hormon sekresyonu azalır ve böylece hipernatremi meydana gelir. Diğer yandan hipernatreminin beyin dokusunun daralması ve küçölmesine yol açtığı (shrinkage) ve böylece serebral kanamaya yol açan vasküler rüptürlere neden olduğu da düşünölmektedir. Hipernatreminin beyin dokusunun daralması ve küçölmesine yol açmasının ardından, beyin idiyojenik ozmoller üretir. Bu, intraselöler sodyum konsantrasyonunu arttırır ve su tutulumuna yol açar. Böylece beyin ödemi ve hemoraji meydana gelir. Dolayısıyla hipernatremi intraventriküler kanama için hem sebep hem de sonuç olabilir (140). Dalton ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, intraventriküler kanaması olan hastalarda hipernatremi görölme oranının kanama görölmeyen hastalara göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu gösterildi (179). Ancak bu çalışmada sodyum değerlerinde 10-15 mg/dl'lik ani artışların kanama üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı da gözlendi. Bermick ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada(139); hipernatremi ($\text{Na}>150 \text{ mM/L}$), GMK-İVK'lı hastalarda, kanama olmayan hastalara göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Dekom ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; hipernatremi ($\text{Na}>145 \text{ mM/L}$), intraventriküler kanaması olan hastalarda olmayan hastalara göre anlamlı ölçüde yüksekti(173). Hye Jin Lee ve arkadaşlarının 2008 ve 2012 yılları arasında 1000 gramın altında doğan 169 preterm bebekle, 2014 yılında yaptıkları çalışmada (167); ağır GMK-İVK'lı hastalarda ilk 4 gündeki hipernatremi ($\text{Na}>150 \text{ mM/L}$) görölme oranı ve maksimum sodyum değerleri, kontrol grubu hastalara göre daha yüksekti ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim çalışmamızda; çalışmaya katılan 185 hastanın ilk 6 gündeki ortalama sodyum değerleri İVK saptanan hastalarda, kanama saptanmayan hastalara göre daha düşük olarak bulundu. ($140,66\pm 5,76$ vs $141,26\pm 4,59$) İlk 6 gündeki ortalama maksimum sodyum değeri ise İVK saptanan hastalarda daha yüksekti. ($146,74\pm 5,93$ vs $146,32\pm 5,24$) İki grup arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

5.8.5. Kan gazı-Asfiksi

Asfiksi, GMK-İVK gelişimi için önemli risk faktörlerinden biridir. Asfiksini neden olduğu koagülasyon kaskadı ve platelet agregasyon bozuklukları GMK-İVK oluşumuna yol açmaktadır. Ayrıca asidoz da hemodinamik sürece olan yıkıcı etkilerinden dolayı intraventriküler kanama için bir risk faktörüdür. Aşırı asidite platelet agregasyonunu inhibe eder ve hemorajiyi artırır (141). Bunun yanında asfiksi sırasında ve sonrasında oluşan beyin akımı dalgalanmaları da GMK-İVK için riske katkıda bulunmaktadır. Literatürde yapılan çalışmalarda da bu bilgiyi destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. Al-Mouqdad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada(163), intraventriküler kanama saptanmış hastalarda ilk pH değeri ve baz eksisi ortalaması, kanama saptanmamış hastalara göre daha düşük olarak bulundu (7.28 ± 0.16 vs 7.31 ± 0.15 , -7.35 ± 4.48 vs. -5.01 ± 4.23). Çalışmada bu farklar anlamlı olarak değerlendirilmedi. Goswami ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada(161), yaşamın ilk üç gününde alınan kan gazlarında; kanama saptanmış hastalarda ortalama baz eksisi ve maksimum baz eksisi önemli ölçüde daha düşük; ortalama laktat ve maksimum laktat değerleri de önemli ölçüde daha yüksek olarak bulundu. Bunun yanı sıra minimum pH ve bikarbonat değerleri de İVK saptanmış hastalarda önemli ölçüde daha düşüktü. Bu çalışmada intraventriküler kanama saptanmış ve saptanmamış hastalarda; ortalama PCO₂, maksimum ve minimum PCO₂ değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim çalışmamızda, kanama saptanan hastalardaki ilk kan gazında ortalama pH ($7,28\pm 0,09$ vs $7,31\pm 0,09$), bikarbonat ($18,43\pm 3,22$ vs $19,37\pm 2,68$) ve baz eksisi ($-6,87\pm 4,39$ vs $-5,84\pm 3,62$) değerleri daha düşük; laktat ($4,26\pm 2,83$ vs $3,77\pm 2,54$) ve PCO₂ ($42,23\pm 12,11$ vs $41,82\pm 10,38$) değerleri ise daha yüksek olarak bulundu. Çalışmamızda ayrıca GMK-İVK görülen hastalarda asfiksi görülme oranı kanama görülmeyen hastalara göre daha yüksek olarak bulundu. (%17,85 vs %15,84) Çalışmamızda HCO₃ değeri dışındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

6. SONUÇLAR

Literatürde germinal matriks kanaması-intraventriküler kanamaya ait birçok risk faktörü gösterilmiştir. Bunlar arasında; doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, cinsiyet, doğum şekli, APGAR skoru, doğum öncesi annede preeklampsi, amniyon sıvı patolojisi, plasental anomali, PPRM varlığı, antenatal steroid kullanımının olmaması, RDS, PDA, sepsis, invaziv mekanik ventilatör kullanımı, hipotansiyon, pnömotoraks, trombositopeni, anemi, asidoz, hiperkarbi, asfiksi, hipernatremi, hiperglisemi gibi durumlar yer almaktadır. Çalışmamızda tüm bu risk faktörlerini inceledik.

Çalışmamızda doğum haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça GMK-İVK meydana gelme riskinin ve GMK-İVK şiddetinin anlamlı ölçüde daha yüksek olduğunu gözlemledik. GMK-İVK görülme riskinin; 1.000 gramın altında doğan bebeklerde %63'lere, 28 haftanın altında doğan bebeklerde ise %77'lere kadar çıktığı gözlemlendi. Ayrıca GMK-İVK şiddeti arttıkça mortalite oranlarının da arttığı görüldü. Çalışmamızda GMK-İVK'nın erkek bebeklerde ve NSVD ile doğan bebeklerde daha fazla görüldüğü gösterildi. Ancak bu veriler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Preeklampsi, plasental anomaliler, amniyon sıvı patolojileri, PPRM gibi olası prenatal risk faktörlerinin GMK-İVK ile anlamlı bir birliktelik göstermediği görüldü. Ancak gestasyonel diyabetli anne bebeklerinde GMK-İVK görülme riskinin anlamlı ölçüde fazla olduğu bulundu.

Özellikle ağır asfiktik bebeklerde şiddetli GMK-İVK görülme riskinin önemli ölçüde arttığı görüldü. GMK-İVK derecesi arttıkça ortalama 1. ve 5. dakika APGAR skorlarının anlamlı ölçüde azaldığı saptandı.

RDS tanısı almamış bebeklerde GMK-İVK görülme oranı %19'lardayken, RDS'li bebeklerde bu oranın %49'lara kadar çıktığı bulundu. Ayrıca GMK-İVK olmayan RDS'li bebeklerde verilen ortalama sürfaktan sayısı $1,04 \pm 0,72$ 'yken, GMK-İVK saptanmış hastalarda bu sayı $1,42 \pm 0,78$ 'e kadar çıktı. PDA tanısı almış bebeklerde GMK-İVK görülme riskinin de anlamlı ölçüde yüksek olduğu görüldü. İnvaziv mekanik ventilatör ve vazopressör ihtiyacı olan hastalarda da GMK-İVK görülme riski anlamlı ölçüde yüksekti. NEK ve pnömotoraks görülen hastalarda ise GMK-

İVK görülme riski daha yüksek olsa da bu fark çalışmamızda anlamlı olarak bulunmadı.

ES tedavisi verilen hastalarda GMK-İVK görülme riskinin de anlamlı ölçüde yüksek olduğu sonucuna ulaşıldı. Şiddetli GMK-İVK görülme riskinin ES tedavisi almayan hastalarda %1'lerdeyken ES alanlarda %26'lara kadar çıktığı sonucu dikkat çekici bulundu. Postnatal risk faktörleri arasında yer alan erken neonatal sepsisin de GMK-İVK riskini önemli ölçüde arttırdığı gözlemlendi. ENS görülmeyen hastalarda GMK-İVK görülme oranı %34'lerdeyken bu oran ENS tanısı alan hastalarda %77'lere kadar çıkmıştır. Özellikle evre 2-3 ROP tanısı alan hastalarda GMK-İVK görülme riskinin de anlamlı ölçüde yüksek olduğu görüldü.

Trombositopeninin derecesi arttıkça GMK-İVK riskinin de anlamlı ölçüde arttığı görüldü. Trombositopeni görülmeyen hastalarda GMK-İVK görülme oranı %34'lerdeyken, hafif trombositopenili hastalarda bu oranın %40'larda, orta-ağır trombositopenili(plt<100.000) hastalarda ise %58'lerde olduğu görüldü. İlk 1 haftadaki ortalama glukoz değerleri arttıkça GMK-İVK görülme ve derecesinde artma riskinin önemli ölçüde arttığı da çalışmamızdaki en dikkat çekici bulgulardan biridir. İlk hemoglobin ve hematokrit değerleri azaldıkça GMK-İVK görülme ve derecesinde artma riskinin önemli ölçüde artması bir diğer dikkat çekici sonuç olmuştur. GMK-İVK'lı hastalarda doğum sonrası alınan ilk kan gazında bakılan ilk pH, HCO₃ ve baz eksisi değerlerinin daha düşük, pCO₂ değerinin daha yüksek olduğu görüldü. Ancak bu değerler içerisinde sadece HCO₃ düşüklüğünün istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Bu sonuçlara bağlı olarak hastanın hipotansiyon ve sepsisten korunmasının; hastaya RDS ve PDA için uygun medikal tedavinin en kısa sürede başlanmasının; invaziv mekanik ventilatör kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmasının; trombositopeni, anemi, hiperglisemi gibi durumlar için en kısa sürede uygun tedavilerin ve kan ürünlerinin sağlanmasının intraventriküler kanama riskini önemli ölçüde azaltabileceğini düşündük.

7. REFERANSLAR

1. Arcangela Lattari Balest. (2021, April 5). Premature Infants. MSD Manual Professional Edition; MSD Manuals. <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/perinatal-problems/premature-infants#>
2. Harrison, M. S., & Goldenberg, R. L. (2016). Global burden of prematurity. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 21(2), 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.007>
3. Platt, M. J. (2014). Outcomes in preterm infants. *Public Health*, 128(5), 399–403. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2014.03.010>
4. Koullali, B., Oudijk, M. A., Nijman, T. A. J., Mol, B. W. J., & Pajkrt, E. (2016). Risk assessment and management to prevent preterm birth. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 21(2), 80–88. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.01.005>.
5. Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*, 371(9606), 75–84. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60074-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60074-4)
6. Purisch, S. E., & Gyamfi-Bannerman, C. (2017). Epidemiology of preterm birth. *Seminars in Perinatology*, 41(7), 387–391. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.07.009>
7. UpToDate. (2022). Uptodate.com. https://www.uptodate.com/contents/incidence-and-mortality-of-the-preterm-infant?search=preterm%20infants&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4
8. UpToDate. (2022). Uptodate.com. https://www.uptodate.com/contents/short-term-complications-of-the-preterm-infant?source=history_widget
9. Tesini, B. L. (2020, July 13). Neonatal Sepsis. MSD Manual Professional Edition; MSD Manuals. <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/infections-in-neonates/neonatal-sepsis>
10. Prematurity: An Overview and Public Health Implications. (2018). Annual Reviews. <https://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev-publhealth-090810-182459>
11. Born Too Soon The Global Action Report on Preterm Birth. (n.d.). https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_bornতোsoon-report.pdf
12. Blencowe, H., Cousens, S., Chou, D., Oestergaard, M., Say, L., Moller, A.-B., Kinney, M., & Lawn, J. (2013). Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive Health*, 10(S1). <https://doi.org/10.1186/1742-4755-10-s1-s2>
13. Costeloe, K. L., Hennessy, E. M., Haider, S., Stacey, F., Marlow, N., & Draper, E. S. (2012). Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ*, 345(dec04 3), e7976–e7976. <https://doi.org/10.1136/bmj.e7976>

14. Eichenwald, E. C., & Stark, A. R. (2008). Management and Outcomes of Very Low Birth Weight. *New England Journal of Medicine*, 358(16), 1700–1711. <https://doi.org/10.1056/nejmra0707601>
15. Wilson, E., Maier, R. F., Norman, M., Misselwitz, B., Howell, E. A., Zeitlin, J., Bonamy, A.-K., Van Reempts, P., Martens, E., Martens, G., Pryds, O., Boerch, K., Hasselager, A., Huusom, L., Weber, T., Toome, L., Varendi, H., Truffert, P., Jarreau, P.-H., & Ancel, P.-Y. (2016). Admission Hypothermia in Very Preterm Infants and Neonatal Mortality and Morbidity. *The Journal of Pediatrics*, 175, 61-67.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.04.016>
16. UpToDate. (2022). Uptodate.com. https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-respiratory-distress-syndrome-in-the-newborn?topicRef=4965&source=see_link
17. UpToDate. (2022). Uptodate.com. https://www.uptodate.com/contents/bronchopulmonary-dysplasia-definition-pathogenesis-and-clinical-features?topicRef=4965&source=see_link
18. Eichenwald, E. C., Watterberg, K. L., Aucott, S., Benitz, W. E., Cummings, J. J., Goldsmith, J., Poindexter, B. B., Puopolo, K., Stewart, D. L., & Wang, K. S. (2016). Apnea of Prematurity. *Pediatrics*, 137(1). <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3757>
19. UpToDate. (2022). Uptodate.com. https://www.uptodate.com/contents/management-of-apnea-of-prematurity?topicRef=4965&source=see_link
20. Ahmad, K. A., Bennett, M. M., Ahmad, S. F., Clark, R. H., & Tolia, V. N. (2018). Morbidity and mortality with early pulmonary haemorrhage in preterm neonates. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 104(1), F63–F68. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314172>
21. Fanaroff, A. A., Stoll, B. J., Wright, L. L., Carlo, W. A., Ehrenkranz, R. A., Stark, A. R., Bauer, C. R., Donovan, E. F., Korones, S. B., Laptook, A. R., Lemons, J. A., Oh, W., Papile, L.-A., Shankaran, S., Stevenson, D. K., Tyson, J. E., & Poole, W. K. (2007). Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 196(2), 147.e1–147.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.09.014>
22. UpToDate. (2022). Uptodate.com. https://www.uptodate.com/contents/assessment-and-management-of-low-blood-pressure-in-extremely-preterm-infants?topicRef=4965&source=see_link
23. Neu, J., & Walker, W. A. (2011). Necrotizing Enterocolitis. *New England Journal of Medicine*, 364(3), 255–264. <https://doi.org/10.1056/nejmra1005408>
24. Owens, R. (2005). Intraventricular Hemorrhage in the Premature Neonate. *Neonatal Network*, 24(3), 55–71. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.24.3.55>
25. Ballabh, P., Xu, H., Hu, F., Braun, A., Smith, K., Rivera, A., Lou, N., Ungvari, Z., Goldman, S. A., Csiszar, A., & Nedergaard, M. (2007). Angiogenic

- inhibition reduces germinal matrix hemorrhage. *Nature Medicine*, 13(4), 477–485. <https://doi.org/10.1038/nm1558>
26. Sood, S., & Gulati, R. (2022). Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage: Current Concepts and Future Direction. *Cerebrospinal Fluid*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.99275>
 27. Morioka, T., Hashiguchi, K., Nagata, S., Miyagi, Y., Mihara, F., Hikino, S., Tsukimori, K., & Sasaki, T. (2006). Fetal Germinal Matrix and Intraventricular Hemorrhage. *Pediatric Neurosurgery*, 42(6), 354–361. <https://doi.org/10.1159/000095565>
 28. Starr, R., Orlando De Jesus, Shah, S. D., & Borger, J. (2022, February 5). Periventricular And Intraventricular Hemorrhage. Nih.gov; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538310/>
 29. Towbin, A. (1968). Cerebral intraventricular hemorrhage and subependymal matrix infarction in the fetus and premature newborn. *The American Journal of Pathology*, 52(1), 121–140. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2013311/>
 30. Papile, L.-A., Burstein, J., Burstein, R., & Koffler, H. (1978). Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of Pediatrics*, 92(4), 529–534. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(78\)80282-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(78)80282-0)
 31. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage:germinal matrix –intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: Volpe JJ, editor. *Neurology of the newborn*. 5th edition. Philadelphia: Elsevier; 2008. pp. 517–88.
 32. Chevallier, M., Debillon, T., Pierrat, V., Delorme, P., Kayem, G., Durox, M., Goffinet, F., Marret, S., Ancel, P. Y., Arnaud, C., Baud, O., Bednarek, N., Claris, O., Flamant, C., Gire, C., Saliba, E., Brissaud, O., Charkaluk, M. L., Favrais, G., & Bodeau-Livinec, F. (2017). 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 and Gynecology*, 216(5),518.e1–518.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.002>
 33. Ferreira, D. M., Girão, A. L. A., e Silva, A. V. S., Chaves, E. M. C., de Almeida, P. C., Freire, V. S., & de Carvalho, R. E. F. L. (2020). Application of a Bundle in the Prevention of Peri-Intraventricular Hemorrhage in Preterm Newborns. *Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*, 34(2), E5–E11. <https://doi.org/10.1097/jpn.0000000000000482>
 34. Marba, S. T. M., Caldas, J. P. S., Vinagre, L. E. F., & Pessoto, M. A. (2011). Incidence of periventricular/intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants: a 15-year cohort study. *Jornal de Pediatria*. <https://doi.org/10.2223/jped.2137>
 35. Kaiser, J. R., Gauss, C. H., Pont, M. M., & Williams, D. K. (2006). Hypercapnia during the first 3 days of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Journal of Perinatology*, 26(5), 279–285. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211492> 22 ve 28.

36. Mukerji, A., Shah, V., & Shah, P. S. (2015). Periventricular/Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 136(6), 1132–1143. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0944>
37. Mehmet, D., Çizmeci, N., Mustafa, D., Akın, A., & Özek, E. (n.d.). GERMİNAL MATRİKS KANAMASI-İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA ve KOMPLİKASYONLARININ TANI ve YÖNETİMİ REHBERİ 2021. <http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2022/01/Germinal-Matriks-Kanamasi-Intraventriculer-Kanama-ve-Komplikasyonlarinin-Tani-ve-Yonetimi-Rehberi.pdf>
38. Ballabh, P. (2014). Pathogenesis and Prevention of Intraventricular Hemorrhage. *Clinics in Perinatology*, 41(1), 47–67. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.09.007>
39. Ballabh, P., Braun, A., & Nedergaard, M. (2004). The blood–brain barrier: an overview. *Neurobiology of Disease*, 16(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2003.12.016>
40. Ballabh, P. (2010). Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: Mechanism of Disease. *Pediatric Research*, 67(1), 1–8. <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e3181c1b176>
41. Armulik, A., Genové, G., Mäe, M., Nisancioglu, M. H., Wallgard, E., Niaudet, C., He, L., Norlin, J., Lindblom, P., Strittmatter, K., Johansson, B. R., & Betsholtz, C. (2010). Pericytes regulate the blood–brain barrier. *Nature*, 468(7323), 557–561. <https://doi.org/10.1038/nature09522>
42. Braun, A., Xu, H., Hu, F., Kocherlakota, P., Siegel, D., Chander, P., Ungvari, Z., Csiszar, A., Nedergaard, M., & Ballabh, P. (2007). Paucity of Pericytes in Germinal Matrix Vasculature of Premature Infants. *Journal of Neuroscience*, 27(44), 12012–12024. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3281-07.2007>
43. Lindahl, P., Johansson, B. R., LevéenP., & Betsholtz, C. (1997). Pericyte Loss and Microaneurysm Formation in PDGF-B-Deficient Mice. *Science*, 277(5323), 242–245. <https://doi.org/10.1126/science.277.5323.242>
44. Xu, H., Hu, F., Sado, Y., Ninomiya, Y., Borza, D.-B., Ungvari, Z., LaGamma, E. F., Csiszar, A., Nedergaard, M., & Ballabh, P. (2008). Maturational changes in laminin, fibronectin, collagen IV, and perlecan in germinal matrix, cortex, and white matter and effect of betamethasone. *Journal of Neuroscience Research*, 86(7), 1482–1500. <https://doi.org/10.1002/jnr.21618>
45. El-Khoury, N., Braun, A., Hu, F., Pandey, M., Nedergaard, M., Lagamma, E. F., & Ballabh, P. (2006). Astrocyte End-Feet in Germinal Matrix, Cerebral Cortex, and White Matter in Developing Infants. *Pediatric Research*, 59(5), 673–679. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000214975.85311.9c>
46. Anstrom, J. A., Brown, W. R., Moody, D. M., Thore, C. R., Challa, V. R., & Block, S. M. (2004). Subependymal veins in premature neonates: implications

- for hemorrhage. *Pediatric Neurology*, 30(1), 46–53. [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(03\)00404-1](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(03)00404-1)
47. du Plessis, A. J. (2009). The Role of Systemic Hemodynamic Disturbances in Prematurity-Related Brain Injury. *Journal of Child Neurology*, 24(9), 1127–1140. <https://doi.org/10.1177/0883073809339361>
 48. Noori, S., & Seri, I. (2015). Hemodynamic antecedents of peri/intraventricular hemorrhage in very preterm neonates. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 20(4), 232–237. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.02.004>
 49. Noori, S., McCoy, M., Anderson, M. P., Ramji, F., & Seri, I. (2014). Changes in Cardiac Function and Cerebral Blood Flow in Relation to Peri/Intraventricular Hemorrhage in Extremely Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*, 164(2), 264-270.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.09.045>
 50. Kluckow, M. (2000). Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 82(3), 188F194. <https://doi.org/10.1136/fn.82.3.f188>
 51. Khaled El-Atawi¹, Mahmoud Elhalik², Tushar Kulkarni³, Amany Abdelsamed⁴, Lois Alexander⁴ and Aswathy Devaki Satyan⁴ Risk Factors, Diagnosis, and Current Practices in the Management of Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: A Review
 52. Perrone, S., Tataranno, M. L., Stazzoni, G., & Buonocore, G. (2012). Oxidative stress and free radicals related diseases of the newborn. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 03(07), 1043–1050. <https://doi.org/10.4236/abb.2012.327127>
 53. UpToDate. (2022). Uptodate.com. https://www.uptodate.com/contents/germinal-matrix-hemorrhage-and-intraventricular-hemorrhage-gmh-ivh-in-the-newborn-prevention-management-and-complications?topicRef=5051&source=see_link
 54. AKMAN, İ., & Nilüfer GALİP. (2011). PRETERMDE GERMİNAL MATRİKS İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, 74(2), 43–46. <https://dergipark.org.tr/en/pub/iuitfd/issue/9263/115872>
 55. Kersin, S. G. (2020). Prematürede intraventriküler kanama. *Türk Pediatri Arşivi*. <https://doi.org/10.14744/turkpediatriars.2020.66742>
 56. UpToDate. (2022). Uptodate.com. https://www.uptodate.com/contents/germinal-matrix-hemorrhage-and-intraventricular-hemorrhage-gmh-ivh-in-the-newborn-pathogenesis-clinical-presentation-and-diagnosis?source=history_widget
 57. El-Atawi, K., Elhalik, M., Kulkarni, T., Abdelsamed, A., Alexander, L., & Satyan, A. D. (2016). Risk factors, diagnosis, and current practices in the management of intraventricular hemorrhage in preterm infants: a review. *system*, 16, 17
 58. Plaisier, A., Raets, M. M. A., Ecury-Goossen, G. M., Govaert, P., Feijen-Roon, M., Reiss, I. K. M., Smit, L. S., Lequin, M. H., & Dudink, J. (2015). Serial

- cranial ultrasonography or early MRI for detecting preterm brain injury? *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 100(4), F293–F300. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306129>
59. Low-grade intraventricular hemorrhage: is ultrasound good enough? (2015). *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14767058.2013.796162?scroll=top&needAccess=true>
 60. Cizmeci, M. N., de Vries, L. S., Ly, L. G., van Haastert, I. C., Groenendaal, F., Kelly, E. N., Traubici, J., Whyte, H. E., & Leijser, L. M. (2020). Periventricular Hemorrhagic Infarction in Very Preterm Infants: Characteristic Sonographic Findings and Association with Neurodevelopmental Outcome at Age 2 Years. *The Journal of Pediatrics*, 217, 79-85.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.09.081>
 61. Naqvi, J., Yap, K. H., Ahmad, G., & Ghosh, J. (2013). Transcranial Doppler Ultrasound: A Review of the Physical Principles and Major Applications in Critical Care. *International Journal of Vascular Medicine*, 2013, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2013/629378>
 62. Argollo, N., Lessa, I., & Ribeiro, S. (2006). Cranial Doppler resistance index measurement in preterm newborns with cerebral white matter lesion. *Jornal de Pediatria*, 82(3), 221–226. <https://doi.org/10.2223/jped.1488>
 63. Elhameed, A. M. A., & Fouda, E. M. (2011). Transcranial ultrasound Doppler parameters in cerebral vessels may predict intracerebral hemorrhage in preterm newborns. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 42(1), 69–75. <https://doi.org/10.1016/j.ejrnm.2011.02.002>
 64. Demené, C., Pernot, M., Biran, V., Alison, M., Fink, M., Baud, O., & Tanter, M. (2014). Ultrafast Doppler Reveals the Mapping of Cerebral Vascular Resistivity in Neonates. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 34(6), 1009–1017. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.49>
 65. Inder, T. E., Perlman, J. M., & Volpe, J. J. (2018). Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic Hydrocephalus. *Volpe's Neurology of the Newborn*, 637-698.e21. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-42876-7.00024-7>
 66. Ahn, S. Y., Chang, Y. S., Sung, S. I., & Park, W. S. (2018). Mesenchymal Stem Cells for Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: Phase I Dose-Escalation Clinical Trial. *Stem Cells Translational Medicine*, 7(12), 847–856. <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0219>
 67. Egesa, W. I., Odoch, S., Odong, R. J., Nakalema, G., Asiimwe, D., Ekuk, E., Twesigemukama, S., Turyasiima, M., Lokengama, R. K., Waibi, W. M., Abdirashid, S., Kajoba, D., & Kumbakulu, P. K. (2021). Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage: A Tale of Preterm Infants. *International Journal of Pediatrics*, 2021, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2021/6622598>
 68. Lim, J., & Hagen, E. (2019). Reducing Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage: Perinatal and Delivery Room Factors. *NeoReviews*, 20(8), e452–e463. <https://doi.org/10.1542/neo.20-8-e452>

69. Newnham, J. P., Dickinson, J. E., Hart, R. J., Pennell, C. E., Arrese, C. A., & Keelan, J. A. (2014). Strategies to Prevent Preterm Birth. *Frontiers in Immunology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00584>
70. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. (2019). World Health Organization. https://doi.org/doi.org/entity/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/preterm-birth-guideline/en/index.html
71. Lee, B. H., Stoll, B. J., McDonald, S. A., & Higgins, R. D. (2006). Adverse Neonatal Outcomes Associated With Antenatal Dexamethasone Versus Antenatal Betamethasone. *Pediatrics*, 117(5), 1503–1510. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1749>
72. Bada, H. S. (2000). Prevention of Intracranial Hemorrhage. *NeoReviews*, 1(3), e48–e52. <https://doi.org/10.1542/neo.1-3-e48>
73. Xiong, T., Maheshwari, A., Neu, J., El-Saie, A., & Pammi, M. (2019). An Overview of Systematic Reviews of Randomized-Controlled Trials for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Neonatology*, 117(1), 46–56. <https://doi.org/10.1159/00050437>
74. Vinukonda, G., Dummula, K., Malik, S., Hu, F., Thompson, C. I., Csiszar, A., Ungvari, Z., & Ballabh, P. (2010). Effect of Prenatal Glucocorticoids on Cerebral Vasculature of the Developing Brain. *Stroke*, 41(8), 1766–1773. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.588400>
75. Mohamed, M. A., & Aly, H. (2010). Transport of premature infants is associated with increased risk for intraventricular haemorrhage. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 95(6), F403–F407. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.183236>
76. Heuchan, A. M. (2002). Perinatal risk factors for major intraventricular haemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network, 1995-97. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 86(2), 86F90. <https://doi.org/10.1136/fn.86.2.f86>
77. Köksal, N., Baytan, B., Bayram, Y., & Nacarküçük, E. (2002). Risk factors for intraventricular haemorrhage in very low birth weight infants. *The Indian Journal of Pediatrics*, 69(7), 561–564. <https://doi.org/10.1007/bf02722677>
78. Dipak, N. K., Nanavati, R. N., Kabra, N. K., Srinivasan, A., & Ananthan, A. (2017).
79. Effect of delayed cord clamping on hematocrit, and thermal and hemodynamic stability in preterm neonates: A randomized controlled trial. *Indian Pediatrics*, 54(2), 112–115. <https://doi.org/10.1007/s13312-017-1011-8>
80. Sommers, R., Stonestreet, B. S., Oh, W., Lupton, A., Yanowitz, T. D., Raker, C., & Mercer, J. (2012). Hemodynamic Effects of Delayed Cord Clamping in Premature Infants. *Pediatrics*, 129(3), e667–e672. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2550>
81. Kaempf, J. W., Tomlinson, M. W., Kaempf, A. J., Wu, Y., Wang, L., Tipping, N., & Grunkemeier, G. (2012). Delayed Umbilical Cord Clamping in

- Premature Neonates. *Obstetrics & Gynecology*, 120(2, Part 1), 325–330. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31825f269f>
82. Backes, C. H., Rivera, B. K., Haque, U., Bridge, J. A., Smith, C. V., Hutchon, D. J. R., & Mercer, J. S. (2014). Placental Transfusion Strategies in Very Preterm Neonates. *Obstetrics & Gynecology*, 124(1), 47–56. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000000324>
 83. Garg, B. D., Kabra, N. S., & Bansal, A. (2017). Role of delayed cord clamping in prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: a systematic review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32(1), 164–172. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1370704>
 84. Committee Opinion No. 684: Delayed Umbilical Cord Clamping After Birth. (2017). *Obstetrics & Gynecology*, 129(1), e5–e10. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000001860>
 85. Watson, G. H. (1974). Effect of head rotation on jugular vein blood flow. *Archives of Disease in Childhood*, 49(3), 237–239. <https://doi.org/10.1136/ad.49.3.237>
 86. Pellicer, A., GayáF., Madero, R., QueroJ., & CabañasF. (2002). Noninvasive Continuous Monitoring of the Effects of Head Position on Brain Hemodynamics in Ventilated Infants. *Pediatrics*, 109(3), 434–440. <https://doi.org/10.1542/peds.109.3.434>
 87. Cowan F;Thoresen M. (2021). Changes in superior sagittal sinus blood velocities due to postural alterations and pressure on the head of the newborn infant. *Pediatrics*, 75(6). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3889817/>
 88. Kochan, M., Leonardi, B., Firestine, A., McPadden, J., Cobb, D., Shah, T. A., Vazifedan, T., & Bass, W. T. (2018). Elevated midline head positioning of extremely low birth weight infants: effects on cardiopulmonary function and the incidence of periventricular-intraventricular hemorrhage. *Journal of Perinatology*, 39(1), 54–62. <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0261-1>
 89. Elser, H. E., Holditch-Davis, D., & Brandon, D. H. (2011). Cerebral Oxygenation Monitoring: A Strategy to Detect Intraventricular Hemorrhage and Periventricular Leukomalacia. *Newborn and Infant Nursing Reviews*, 11(3), 153–159. <https://doi.org/10.1053/j.nainr.2011.07.007>
 90. Dix, L. M. L., van Bel, F., & Lemmers, P. M. A. (2017). Monitoring Cerebral Oxygenation in Neonates: An Update. *Frontiers in Pediatrics*, 5. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00046>
 91. Chock, V. Y., Kwon, S. H., Ambalavanan, N., Batton, B., Nelin, L. D., Chalak, L. F., Tian, L., & Van Meurs, K. P. (2020). Cerebral Oxygenation and Autoregulation in Preterm Infants (Early NIRS Study). *The Journal of Pediatrics*, 227, 94–100.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.036>
 92. Szymonowicz, W., Yu, V. Y., Walker, A., & Wilson, F. (1986). Reduction in periventricular haemorrhage in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood*, 61(7), 661–665. <https://doi.org/10.1136/ad.61.7.661>

93. Henderson-Smart, D. J., Cools, F., Bhuta, T., & Offringa, M. (2007). Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000104.pub2>
94. Crowther, C. A., & Crosby, D. D. (2010). Phenobarbital prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000164.pub2>
95. Smit, E., Odd, D., & Whitelaw, A. (2013). Postnatal phenobarbital for the prevention of intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001691.pub3>
96. Crowther, C. A., & Crosby, D. D. (2010). Vitamin K prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000229.pub2>
97. Zeng, X., Xue, Y., Tian, Q., Sun, R., & An, R. (2016). Effects and Safety of Magnesium Sulfate on Neuroprotection. *Medicine*, 95(1), e2451. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000002451>
98. Committee Opinion No. 455: Magnesium Sulfate Before Anticipated Preterm Birth for Neuroprotection. (2010). *Obstetrics & Gynecology*, 115(3), 669–671. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e3181d4ffa5>
99. García Alonso, L., Pumarada Prieto, M., González Colmenero, E., Concheiro Guisán, A., Suárez Albo, M., Durán Fernández-Feijoo, C., González Durán, L., & Fernández Lorenzo, J. R. (2017). Terapia prenatal con sulfato de magnesio: evolución clínica de los recién nacidos pretérmino menores de 29 semanas y correlación con la magnesemia neonatal. *Anales de Pediatría*, 86(3), 135–141. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.04.015>
100. Brion, L. P., Bell, E. F., & Raghuvier, T. S. (2003). Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003665>
101. Hunt, R., & Hey, E. (2010). Ethamsylate for the prevention of morbidity and mortality in preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004343.pub2>
102. Juul, S. E., Comstock, B. A., Wadhawan, R., Mayock, D. E., Courtney, S. E., Robinson, T., Ahmad, K. A., Bendel-Stenzel, E., Baserga, M., LaGamma, E. F., Downey, L. C., Rao, R., Fahim, N., Lampland, A., Frantz III, I. D., Khan, J. Y., Weiss, M., Gilmore, M. M., Ohls, R. K., & Srinivasan, N. (2020). A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants. *New England Journal of Medicine*, 382(3), 233–243. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1907423>
103. Song, J., Wang, Y., Xu, F., Sun, H., Zhang, X., Xia, L., Zhang, S., Li, K., Peng, X., Li, B., Zhang, Y., Kang, W., Wang, X., & Zhu, C. (2021). Erythropoietin Improves Poor Outcomes in Preterm Infants with

Intraventricular Hemorrhage. *CNS Drugs*, 35(6), 681–690.
<https://doi.org/10.1007/s40263-021-00817-w>

104. Shankaran, S., Bajaj, M., Natarajan, G., Saha, S., Pappas, A., Davis, A. S., Hintz, S. R., Adams-Chapman, I., Das, A., Bell, E. F., Stoll, B. J., Walsh, M. C., Laptook, A. R., Carlo, W. A., Van Meurs, K. P., Sánchez, P. J., Ball, M. B., Hale, E. C., Seabrook, R., & Higgins, R. D. (2020). Outcomes Following Post-Hemorrhagic Ventricular Dilatation among Infants of Extremely Low Gestational Age. *The Journal of Pediatrics*, 226, 36-44.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.07.080>
105. El-Dib, M., Limbrick, D. D., Inder, T., Whitelaw, A., Kulkarni, A. V., Warf, B., Volpe, J. J., & de Vries, L. S. (2020). Management of Post-hemorrhagic Ventricular Dilatation in the Infant Born Preterm. *The Journal of Pediatrics*, 226, 16-27.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.07.079>
106. Cherian, S., Whitelaw, A., Thoresen, M., & Love, S. (2006). The Pathogenesis of Neonatal Post-hemorrhagic Hydrocephalus. *Brain Pathology*, 14(3), 305–311. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2004.tb00069.x>
107. Murphy, B. P. (2002). Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 87(1), 37F41. <https://doi.org/10.1136/fn.87.1.f37>
108. Radic, J. A. E., Vincer, M., & McNeely, P. D. (2015). Temporal trends of intraventricular hemorrhage of prematurity in Nova Scotia from 1993 to 2012. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 15(6), 573–579. <https://doi.org/10.3171/2014.11.peds14363>
109. Christian, E. A., Jin, D. L., Attenello, F., Wen, T., Cen, S., Mack, W. J., Krieger, M. D., & McComb, J. G. (2016). Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000–2010. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 17(3), 260–269. <https://doi.org/10.3171/2015.7.peds15140>
110. Ingram, M.-C. E., Huguenard, A. L., Miller, B. A., & Chern, J. J. (2014). Poor correlation between head circumference and cranial ultrasound findings in premature infants with intraventricular hemorrhage. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 14(2), 184–189. <https://doi.org/10.3171/2014.5.peds13602>
111. Bassan, H. (2009). Intracranial Hemorrhage in the Preterm Infant: Understanding It, Preventing It. *Clinics in Perinatology*, 36(4), 737–762. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2009.07.014>
112. Brouwer, M. J., de Vries, L. S., Kersbergen, K. J., van der Aa, N. E., Brouwer, A. J., Viergever, M. A., Išgum, I., Han, K. S., Groenendaal, F., & Benders, M. J. N. L. (2016). Effects of Posthemorrhagic Ventricular Dilatation in the Preterm Infant on Brain Volumes and White Matter Diffusion Variables at Term-Equivalent Age. *The Journal of Pediatrics*, 168, 41-49.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.09.083>
113. Isaacs, A. M., Neil, J. J., McAllister, J. P., Dahiya, S., Castaneyra-Ruiz, L., Merisaari, H., Botteron, H. E., Alexopoulos, D., George, A., Sun, P., Morales,

- D. M., Shimony, J. S., Strahle, J., Yan, Y., Song, S.-K., Limbrick, D. D., & Smyser, C. D. (2021). Microstructural Periventricular White Matter Injury in Post-hemorrhagic Ventricular Dilatation. *Neurology*, 98(4), e364–e375. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000013080>
114. Levene, M. I. (1981). Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. *Archives of Disease in Childhood*, 56(12), 900–904. <https://doi.org/10.1136/adc.56.12.900>
 115. Goeral, K., Schwarz, H., Hammerl, M., Brugger, J., Wagner, M., Klebermass-Schrehof, K., Kasprian, G., Kiechl-Kohlendorfer, U., Berger, A., & Ollischar, M. (2021). Longitudinal Reference Values for Cerebral Ventricular Size in Preterm Infants Born at 23-27 Weeks of Gestation. *The Journal of Pediatrics*, 238, 110-117.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.06.065>
 116. Whitelaw, A., & Lee-Kelland, R. (2017). Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000216.pub2>
 117. Inder, T. E., Perlman, J. M., & Volpe, J. J. (2018). Preterm intraventricular hemorrhage/posthemorrhagic hydrocephalus. In *Volpe's Neurology of the Newborn* (pp. 637-698).
 118. Shooman, D., Portess, H., & Sparrow, O. (2009). A review of the current treatment methods for posthaemorrhagic hydrocephalus of infants. *Cerebrospinal Fluid Research*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/1743-8454-6-1>
 119. Whitelaw, A., Brion, L. P., Kennedy, C. R., & Odd, D. (2001). Diuretic therapy for newborn infants with posthemorrhagic ventricular dilatation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002270>
 120. Whitelaw, A., Evans, D., Carter, M., Thoresen, M., Wroblewska, J., Mandera, M., Swietlinski, J., Simpson, J., Hajivassiliou, C., Hunt, L. P., & Pople, I. (2007). Randomized Clinical Trial of Prevention of Hydrocephalus After Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: Brain-Washing Versus Tapping Fluid. *Pediatrics*, 119(5), e1071–e1078. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2841>
 121. Cizmeci, M. N., Khalili, N., Claessens, N. H. P., Groenendaal, F., Liem, K. D., Heep, A., Benavente-Fernández, I., van Straaten, H. L. M., van Wezel-Meijler, G., Steggerda, S. J., Dudink, J., Išgum, I., Whitelaw, A., Benders, M. J. N. L., de Vries, L. S., Han, K., Woerdeman, P., ter Horst, H. J., Dijkman, K. P., & Ley, D. (2019). Assessment of Brain Injury and Brain Volumes after Posthemorrhagic Ventricular Dilatation: A Nested Substudy of the Randomized Controlled ELVIS Trial. *The Journal of Pediatrics*, 208, 191-197.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.12.062>
 122. de. (2021). Early versus late treatment of posthaemorrhagic ventricular dilatation: results of a retrospective study from five neonatal intensive care

- units in The Netherlands. *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway : 1992), 91(2).
<https://doi.org/10.1080/080352502317285234>
123. Wellons, J. C., Shannon, C. N., Holubkov, R., Riva-Cambrin, J., Kulkarni, A. V., Limbrick, D. D., Whitehead, W., Browd, S., Rozzelle, C., Simon, T. D., Tamber, M. S., Oakes, W. J., Drake, J., Luerssen, T. G., Kestle, J., & __, __. (2017). Shunting outcomes in posthemorrhagic hydrocephalus: results of a Hydrocephalus Clinical Research Network prospective cohort study. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 20(1), 19–29.
<https://doi.org/10.3171/2017.1.peds16496>
 124. Leijser, L. M., & de Vries, L. S. (2019). Preterm brain injury: Germinal matrix–intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handbook of Clinical Neurology*, 173–199.
<https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64029-1.00008-4>
 125. Brouwer, A. J., Groenendaal, F., Benders, M. J. N. L., & de Vries, L. S. (2014). Early and Late Complications of Germinal Matrix-Intraventricular Haemorrhage in the Preterm Infant: What Is New? *Neonatology*, 106(4), 296–303. <https://doi.org/10.1159/000365127>.
 126. Beaino, G., Khoshnood, B., Kaminski, M., Marret, S., Pierrat, V., Vieux, R., Thiriez, G., Matis, J., Picaud, J.-C., Rozé, J.-C., Alberge, C., Larroque, B., Bréart, G., & Ancel, P.-Y. (2011). Predictors of the risk of cognitive deficiency in very preterm infants: the EPIPAGE prospective cohort. *Acta Paediatrica*, 100(3), 370–378. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.02064.x>
 127. Ancel, P.-Y., Livinec, F., LarroqueB., MarretS., Arnaud, C., PierratV., Dehan, M., N'Guyen, S., EscandeB., Burguet, A., ThiriezG., Picaud, J.-C., AndréM., BréartG., & Kaminski, M. (2006). Cerebral Palsy Among Very Preterm Children in Relation to Gestational Age and Neonatal Ultrasound Abnormalities: The EPIPAGE Cohort Study. *Pediatrics*, 117(3), 828–835.
<https://doi.org/10.1542/peds.2005-0091>
 128. Perlman, J. (2018). *Neurology: neonatology questions and controversies*. Elsevier Health Sciences..
 129. Adams-Chapman, I., Hansen, N. I., Stoll, B. J., & Higgins, R. (2008). Neurodevelopmental Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants With Posthemorrhagic Hydrocephalus Requiring Shunt Insertion. *Pediatrics*, 121(5), e1167–e1177. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0423>
 130. Tarakçı, N., Yılmaz, F. H., Gültekin, N. D., & Altunhan, H. (2020). YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 21(1), 17–23. <https://doi.org/10.18229/kocatepetip.523751>
 131. Mitanchez, D. (2007). Glucose Regulation in Preterm Newborn Infants. *Hormone Research in Paediatrics*, 68(6), 265–271.
<https://doi.org/10.1159/000104174>
 132. NEKROTİZAN ENTEROKOLİT TANI, TEDAVİ VE KORUNMA REHBERİ. (n.d.). <https://www.neonatology.org.tr/wp->

content/uploads/2022/01/Nekrotizan-Enterokolit-Tani-Tedavi-ve-Korunma-Rehberi.pdf

133. Alshaikh, B., Yusuf, K., & Sauve, R. (2013). Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. *Journal of Perinatology*, 33(7), 558–564. <https://doi.org/10.1038/jp.2012.167>
134. Wu, Y. W. (2002). Systematic review of chorioamnionitis and cerebral palsy. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 8(1), 25–29. <https://doi.org/10.1002/mrdd.10003>
135. Siffel, C., Kistler, K. D., & Sarda, S. P. (2021). Global incidence of intraventricular hemorrhage among extremely preterm infants: a systematic literature review. *Journal of Perinatal Medicine*, 49(9), 1017–1026. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0331>
136. Park, W. S., Ahn, S. Y., Sung, S. I., Ahn, J.-Y., & Chang, Y. S. (2017). Mesenchymal Stem Cells: The Magic Cure for Intraventricular Hemorrhage? *Cell Transplantation*, 26(3), 439–448. <https://doi.org/10.3727/096368916x694193>
137. DePaz, J. E., Aghai, Z., & Konduri, G. G. (1999). Severe Intraventricular Hemorrhage, a Marker of Severe Retinopathy of Prematurity. *Pediatric Research*, 45(4, Part 2 of 2), 194A194A. <https://doi.org/10.1203/00006450-199904020-01152>
138. Kim, K.-R., Jung, S.-W., & Kim, D.-W. (2014). Risk Factors Associated with Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage in Preterm Neonates. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 56(4), 334. <https://doi.org/10.3340/jkns.2014.56.4.334>
139. Bermick, J., Dechert, R. E., & Sarkar, S. (2016). Does hyperglycemia in hypernatremic preterm infants increase the risk of intraventricular hemorrhage? *Journal of Perinatology*, 36(9), 729–732.
140. Lim, W-H., Lien, R., Chiang, M-C., Fu, R-H., Lin, J-J., Chu, S-M., Hsu, J-F., & Yang, P-H. (2010). Hypernatremia and grade III/IV intraventricular hemorrhage among extremely low birth weight infants. *Journal of Perinatology*, 31(3), 193–198. <https://doi.org/10.1038/jp.2010.86>
141. Szpecht, D., Szymankiewicz, M., Nowak, I., & Gadzinowski, J. (2016). Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation—retrospective analysis of risk factors. *Child’s Nervous System*, 32(8), 1399–1404. <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3127-x>
142. Mohammad K, Scott JN, Leijser LM, Zein H, Afifi J, Piedboeuf B, de Vries LS, van Wezel-Meijler G, Lee SK, Shah PS. Consensus Approach for Standardizing the Screening and Classification of Preterm Brain Injury Diagnosed With Cranial Ultrasound: A Canadian Perspective. *Front Pediatr*. 2021 Mar 8; 9:618236.

143. Inder TE, de Vries LS, Ferriero DM, Grant PE, Ment LR, Miller SP, Volpe JJ. Neuroimaging of the Preterm Brain: Review and Recommendations. *J Pediatr.* 2021;237:276-287.e4.
144. Mazzola CA, Choudhri AF, Auguste KI, Limbrick DD Jr, Rogido M, Mitchell L, Flannery AM; Pediatric Hydrocephalus Systematic Review and Evidence-Based Guidelines Task Force. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 2: Management of posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;14 Suppl 1:8-23.
145. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, et al. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum Dev* 2018; 116:1-8.
146. Humberg A, Hartel C, Paul P, et al. Delivery mode and intraventricular hemorrhage risk in very-low-birth-weight infants: Observational data of the German Neonatal Network. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 212:144-149.
147. World. (2018, February 19). Preterm birth. WHO.int; World Health Organization: WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
148. Klebermass-Schrehof, K., Czaba, C., Olischar, M., Fuiko, R., Waldhoer, T., Rona, Z., Pollak, A., & Weninger, M. (2012). Impact of low-grade intraventricular hemorrhage on long-term neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Child's Nervous System*, 28(12), 2085–2092. <https://doi.org/10.1007/s00381-012-1897-3>
149. Wei, J. C., Catalano, R., Profit, J., Gould, J. B., & Lee, H. C. (2016). Impact of antenatal steroids on intraventricular hemorrhage in very-low-birth weight infants. *Journal of Perinatology*, 36(5), 352–356. <https://doi.org/10.1038/jp.2016.38>
150. Handley, S. C., Passarella, M., Lee, H. C., & Lorch, S. A. (2018). Incidence Trends and Risk Factor Variation in Severe Intraventricular Hemorrhage across a Population Based Cohort. *The Journal of Pediatrics*, 200, 24-29.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.04.020>
151. Khanafer-Larocque, I., Soraisham, A., Stritzke, A., Al Awad, E., Thomas, S., Murthy, P., Kamaluddeen, M., Scott, J. N., & Mohammad, K. (2019). Intraventricular Hemorrhage: Risk Factors and Association With Patent Ductus Arteriosus Treatment in Extremely Preterm Neonates. *Frontiers in Pediatrics*, 7. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00408>
152. Szpecht, D., Gadzinowski, J., Seremak-Mrozikiewicz, A., Kurzawińska, G., Drews, K., & Szymankiewicz, M. (2017). The significance of polymorphisms in genes encoding IL-1 β , IL-6, TNF α , and IL-1RN in the pathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Child's Nervous System*, 33(11), 1905–1916. <https://doi.org/10.1007/s00381-017-3458-2>
153. Lee, J. Y., Kim, H. S., Jung, E., Kim, E. S., Shim, G. H., Lee, H. J., Lee, J. A., Choi, C. W., Kim, E.-K., Kim, B. I., & Choi, J.-H. (2010). Risk Factors for

- Periventricular-Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants. *Journal of Korean Medical Science*, 25(3), 418. <https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.3.418>
154. Shariat M;Mohagheghi P;Farahani Z;Khalesi N;Nakhostin M. (2019). Comparison of Risk Factors Related to Intraventricular Hemorrhage between Preterm Infants Born After Normal and in Vitro Fertilization Conceptions. *Iranian Journal of Child Neurology*, 13(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30598675/>
 155. Coskun, Y., Isik, S., Bayram, T., Urgun, K., Sakarya, S., & Akman, I. (2017). A clinical scoring system to predict the development of intraventricular hemorrhage (IVH) in premature infants. *Child's Nervous System*, 34(1), 129–136. <https://doi.org/10.1007/s00381-017-3610-z>
 156. Oh, K. J., Park, J. Y., Lee, J., Hong, J.-S., Romero, R., & Yoon, B. H. (2017). The combined exposure to intra-amniotic inflammation and neonatal respiratory distress syndrome increases the risk of intraventricular hemorrhage in preterm neonates. *Journal of Perinatal Medicine*, 46(1), 9–20. <https://doi.org/10.1515/jpm-2016-0348>
 157. Wang, Y., Song, J., Zhang, X., Kang, W., Li, W., Yue, Y., Zhang, S., Xu, F., Wang, X., & Zhu, C. (2022). The Impact of Different Degrees of Intraventricular Hemorrhage on Mortality and Neurological Outcomes in Very Preterm Infants: A Prospective Cohort Study. *Frontiers in Neurology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.853417>
 158. Khodapanahandeh F;Khosravi N;Larijani T. (2021). Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants in Tehran, Iran. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 50(3). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18773670/>
 159. Kim, K.-R., Jung, S.-W., & Kim, D.-W. (2014). Risk Factors Associated with Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage in Preterm Neonates. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 56(4), 334. <https://doi.org/10.3340/jkns.2014.56.4.334>
 160. Bordbar, A., & Farjadnia, M. (2015). Maternal Morbidities and Occurrence of Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants. *Journal of Pediatric Intensive Care*, 04(03), 156–161. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1559825>
 161. Goswami, I. R., Abou Mehrem, A., Scott, J., Esser, M. J., & Mohammad, K. (2019). Metabolic acidosis rather than hypo/hypercapnia in the first 72 hours of life associated with intraventricular hemorrhage in preterm neonates. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 34(23), 3874–3882. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1701649>
 162. Karagol, B. S., Calisici, E., Zeybek, C., Unay, B., & Yuksel, S. (2021). The impact of initial hematocrit values after birth on peri-/intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight neonates. *Child's Nervous System*, 38(1), 109–114. <https://doi.org/10.1007/s00381-021-05398-z>
 163. Al-Mouqdad, M. M., Abdelrahim, A., Abdalgader, A. T., Alyaseen, N., Khalil, T. M., Taha, M. Y., & Asfour, S. S. (2021). Risk factors for intraventricular

- hemorrhage in premature infants in the central region of Saudi Arabia. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 8(2), 76–81. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2019.11.005>
164. Vesoulis, Z. A., Whitehead, H. V., Liao, S. M., & Mathur, A. M. (2020). The hidden consequence of intraventricular hemorrhage: persistent cerebral desaturation after IVH in preterm infants. *Pediatric Research*, 89(4), 869–877. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01189-5>
 165. Bueno, G. G. G., Barros, M. C. de M., & Guinsburg, R. (2019). Preterm infants with peri/intraventricular hemorrhage have poorer habituation responses to external stimuli. *Jornal de Pediatria*, 95(6), 728–735. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.06.009>
 166. Bhandari, V., Buhimschi, C. S., Han, C. S., Lee, S. Y., Pettker, C. M., Campbell, K. H., Dulay, A. T., Oliver, E. A., Werner, E. F., & Buhimschi, I. A. (2010). Cord blood erythropoietin and interleukin-6 for prediction of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 24(5), 673–679. <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.520048>
 167. Lee, H. J., Lee, B. S., Do, H.-J., Oh, S.-H., Choi, Y.-S., Chung, S.-H., Kim, E. A.-R., & Kim, K.-S. (2015). Early Sodium and Fluid Intake and Severe Intraventricular Hemorrhage in Extremely Low Birth Weight Infants. *Journal of Korean Medical Science*, 30(3), 283. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.3.283>
 168. Brunner, B., Hoeck, M., Schermer, E., Streif, W., & Kiechl-Kohlendorfer, U. (2013). Patent Ductus Arteriosus, Low Platelets, Cyclooxygenase Inhibitors, and Intraventricular Hemorrhage in Very Low Birth Weight Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*, 163(1), 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.12.035>
 169. Boscarino, G., Conti, M. G., Gasparini, C., Onestà, E., Faccioli, F., Dito, L., Regoli, D., Spalice, A., Parisi, P., & Terrin, G. (2021). Neonatal Hyperglycemia Related to Parenteral Nutrition Affects Long-Term Neurodevelopment in Preterm Newborn: A Prospective Cohort Study. *Nutrients*, 13(6), 1930. <https://doi.org/10.3390/nu13061930>
 170. Auerbach, A., Eventov-Friedman, S., Arad, I., Peleg, O., Bdolah-Abram, T., Bar-Oz, B., & Zangen, D. H. (2013). Long Duration of Hyperglycemia in the First 96 Hours of Life Is Associated with Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*, 163(2), 388–393. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.01.051>
 171. Pishva N;Parsa G;Saki F;Saki M;Saki MR. (2012). Intraventricular hemorrhage in premature infants and its association with pneumothorax. *Acta Medica Iranica*, 50(7). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22930379/>
 172. Roberts, J. C., Javed, M. J., Hocker, J. R., Wang, H., & Tarantino, M. D. (2018). Risk factors associated with intraventricular hemorrhage in extremely premature neonates. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 29(1), 25–29. <https://doi.org/10.1097/mbc.0000000000000661>

173. Dekom, S., Vachhani, A., Patel, K., Barton, L., Ramanathan, R., & Noori, S. (2018). Initial hematocrit values after birth and peri/intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants. *Journal of Perinatology*, 38(11), 1471–1475. <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0224-6>
174. Lee, E. Y., Kim, S. S., Park, G. Y., & Lee, S. H. (2020). Effect of red blood cell transfusion on short-term outcomes in very low birth weight infants. *Clinical and Experimental Pediatrics*, 63(2), 56–62. <https://doi.org/10.3345/kjp.2019.00990>
175. Lampe, R., Rieger-Fackeldey, E., Sidorenko, I., Turova, V., Botkin, N., Eckardt, L., Alves-Pinto, A., Kovtanyuk, A., Schündeln, M., & Felderhoff-Müser, U. (2020). Assessing key clinical parameters before and after intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *European Journal of Pediatrics*, 179(6), 929–937. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03585-9>
176. Han, R. H., McKinnon, A., CreveCoeur, T. S., Baksh, B. S., Mathur, A. M., Smyser, C. D., Strahle, J. M., Olsen, M. A., & Limbrick, D. D. (2018). Predictors of mortality for preterm infants with intraventricular hemorrhage: a population-based study. *Child's Nervous System*, 34(11), 2203–2213. <https://doi.org/10.1007/s00381-018-3897-4>
177. El Damaty, A., Giannoni, L., Unterberg, A., & Baechli, H. (2020). Thrombocytopenia: is it a prognostic factor for development of post-hemorrhagic hydrocephalus in neonates? *Child's Nervous System*, 37(2), 519–527. <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04790-5>
178. Inage, Y., Hirano, D., Nakagawa, A., Yamada, S., Kotake, Y., Ikoma, N., Kumazawa, K., Hayashi, S., Tanabe, Y., Kobayashi, M., & Shimizu, M. (2022). Risk factors for hyperglycemia in extremely low birth weight infants during the first 14 days. *Pediatrics & Neonatology*, 63(1), 13–18. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2021.07.001>
179. Dalton, J., Dechert, R., & Sarkar, S. (2014). Assessment of Association between Rapid Fluctuations in Serum Sodium and Intraventricular Hemorrhage in Hypernatremic Preterm Infants. *American Journal of Perinatology*, 32(08), 795–802. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396691>
180. Köksal, N., Canan, A., Doç, N., Uraş. (n.d.). PREMATÜRE BEBEKTE PATENT DUKTUS ARTERİOSUS'A YAKLAŞIM REHBERİ 2016 TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ. http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2020/04/Patent_Duktus.pdf

EKLER

PRETERM BEBEKLERDE GERMİNAL MATRİKS KANAMASI VE İNTRAVENTRİKÜLER KANAMAYA AİT RİSK FAKTÖRLERİ VE YÖNETİMİ

ORJİNALLİK KAPAKU

%7	%6	%2	%1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİKİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%2
2	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	%1
3	dspace.gazi.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
4	dspace.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	turkarchpediatr.org İnternet Kaynağı	<%1
6	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
7	www.uakb.org İnternet Kaynağı	<%1
8	www.medilib.ir İnternet Kaynağı	<%1

openaccess.ogu.edu.tr:8080