



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN

SAĞLIK UYGULAMA ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**PREEKLAMPTİK ANNE BEBEKLERİNDE GERMİNAL
MATRİKS KANAMASI VE İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA
SIKLIĞININ ve AĞIRLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ,
MORTALİTE VE MORBİDİTE ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Erdem SARCAK



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN

SAĞLIK UYGULAMA ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**PREEKLAMPTİK ANNE BEBEKLERİNDE GERMİNAL
MATRİKS KANAMASI VE İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA
SIKLIĞININ ve AĞIRLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ,
MORTALİTE VE MORBİDİTE ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Erdem SARCAK

Doç. Dr. Gökhan BÜYÜKKALE

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL

Haziran 2022

BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tarafınıza sunulan çalışmanın kendime ait olduğunu,
- Tez çalışması içinde sunduğum bilgilerin etik onamlarının alındığı ve bilimsel çerçevede yapıldığını,
- Tez çalışmada kullandığım yayınların hepsine atıfta bulunarak kaynak olarak belirttiğime,
- Tarafınıza sunulan tez çalışmasının ve yazımı esnasında patent ve telif haklarını yok sayan etkinliklerde bulunmadığımı,
- Kullandığım verilerde değişiklik yapmadığımı belirtir, aksi bir durumda aleyhime olabilecek tüm hak mahrumiyetini kabullendiğimi beyan ederim.

İmza:

Dr. Erdem SARCAK

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
İÇİNDEKİLER	ii
TEŞEKKÜR.....	iv
KISALTMALAR	v
TABLO DİZİNİ	vi
ŞEKİL ve GRAFİK DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 GERMİNAL MATRİKS KANAMASI-İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA	
3	
2.1.1 İnsidans	3
2.1.2 Patogenez	3
2.1.3 Klinik Bulgular	4
2.1.4 Sınıflandırma	5
2.1.5 Önleme.....	6
i) Doğum Öncesi Yaklaşımlar:.....	6
ii) Doğum Odası Yaklaşımları:	7
iii) Yenidoğan Yoğun bakım Ünitesi Yaklaşımları:	8
2.1.6 Tedavi.....	8
2.1.7 Görüntüleme ile Tanı ve İzlem	8
2.1.8 Prognoz	9
2.2 POSTHEMORAJİK VENTRİKÜLER DİLATASYON	10

2.3	GEBELİĞİN HİPERTANSİYF HASTALIKLARI.....	12
2.3.1	Gestasyonel Hipertansiyon	12
2.3.2	Kronik Hipertansiyon	12
2.3.3	Süperempoze Preeklampsi.....	12
2.3.4	Preeklampsi ve Eklampsi.....	12
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1	ARAŞTIRMANIN ŞEKLİ	20
3.2	HASTALARIN SEÇİMİ	20
3.3	VERİLERİN TOPLANMASI	21
3.4	ETİK KURUL ONAMI.....	22
3.5	İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	22
4.	BULGULAR.....	23
5.	TARTIŞMA.....	46
6.	SONUÇ ve ÖNERİLER	55
7.	KAYNAKÇA.....	57

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman yanımda olan, büyük emek ve özveri göstererek bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, birlikte çalışmaktan her zaman gurur duyduğum tez danışmanım Doç. Dr. Gökhan BÜYÜKKALE'ye,

Çocuk hekimliği ile ilgili tüm bilgi ve deneyimlerini aktarmak için çabalayan, üzerimde emeği olan tüm hocalarıma,

Destek ve yardımlarını hiç esirgemeyen, birçok zorluğun üstesinden birlikte geldiğimiz tüm uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Tezimin hazırlanma aşamasında bana sabırla ve içtenlikle destek olan Dr. Recep TÜRKOĞLU'na

Tüm hayatım ve uzmanlık eğitimim boyunca hep yanımda olan, desteklerini her zaman hissettiğim, emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim sevgili eşim Ecenur'a, bana her zaman inanan, her başım sıkıştığında yardımına koşan sevgili anne, babama ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Erdem SARCAK

MAYIS 2022

KISALTMALAR

- BOS:** Beyin omurilik sıvısı
C/S: Sezaryen doğum
EMR: Erken membran rüptürü
EVD: Eksternal ventriküler drenaj
GFAP: Glial fibriller asidik protein
GH: Gestasyon haftası
GM: Germinal matriks
GMK: Germinal matriks kanaması
GR: Grade (evre)
HT: Hipertansiyon
İVK: İntraventriküler kanama
İYE: İdrar yolu enfeksiyonu
KBY: Kronik böbrek yetmezliği
kUS: Kraniyal ultrason
LP: Lomber ponksiyon
NEK: Nekrotizan enterokolit
PDA: Patent duktus arteriyozis
PHVD: Post Hemorajik Ventriküler Dilatasyon
RDS: Respiratuvar distres sendromu
ROP: Prematüre retinopatisi
sFLT-1: fms benzeri tirozin kinaz 1
TND: Türk Neonatoloji Derneği
USG: Ultrason görüntüleme
V/P ŞANT: Ventrikülo peritoneal şant

TABLO DİZİNİ

Tablo 2-1: İVK Volpe evrelemesi(6,18).....	6
Tablo 2-2: Papille Evrelemesi(16,20)	6
Tablo 2-3: Preeklampsi tanı kriterleri (1).....	14
Tablo 2-4: Preeklampsinin maternal ve fetal komplikasyonları(81).....	17
Tablo 4-1Çalışma ve kontrol gruplarının demografik ve maternal klinik özellikleri	26
Tablo 4-2: Hastaların Klinik Özellikleri	30
Tablo 4-3Grupların gebelik haftasına göre İVK Evre dağılımı	33
Tablo 4-4 Preeklampsi grubunda diyastolik akım kaybına göre İVK Evre dağılımı.	34
Tablo 4-5: İVK olup olmamasına göre karşılaştırmalar.....	36
Tablo 4-6: İVK olmasını etkileyen değişkenlerin regresyon analizi.....	38
Tablo 4-7: GH'na göre İVK olmasını etkileyen değişkenlerin regresyon analizi.....	41
Tablo 4-8: İVK Evrelerine göre O2 destek sürelerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 4-9:İVK müdahalelerinin değerlendirilmesi	45

ŞEKİL ve GRAFİK DİZİNİ

Grafik 4-1:Çalışma ve Kontrol gruplarının doğum şekillerinin dağılımı	23
Grafik 4-2Çalışma ve Kontrol gruplarının anne yaşlarının kutu çizgi grafiği	24
Grafik 4-3Grupların gebelik haftasına göre İVK Evre dağılımı	32
Grafik 4-4Preeklampsi grubunda diyastolik akım kaybına göre İVK Evre dağılımı.	34
Grafik 4-5 Solunum destek sürelerine göre karşılaştırmalar.....	37
Grafik 4-6: İVK Evrelerine göre solunum destek sürelerinin karşılaştırılması	44

ÖZET

Amaç: Preeklampsi anne ve yenidoğan mortalite ve morbiditesinin en sık görülen ve en önemli sebeplerinden biridir. Preeklampitik anneden doğan yenidoğanlarda birçok patolojik tablo görülmektedir. Maternal preeklampsi, yenidoğanlarda preterm doğumun ve düşük doğum ağırlığının en önemli sebeplerinden biridir. Çalışmamızda preeklampitik anneden doğan yenidoğanlarda intraventriküler kanama sıklığının ve derecesinin nasıl etkilendiğini, intraventriküler kanamamın olası risk faktörlerinin değerlendirilmesini ve yenidoğana etkilerini araştırmayı, bu etkinin 34 gestasyon haftası altında ve üzerinde doğan bebeklerde aynı olup olmadığını araştırdık.

Metot: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı Neonatoloji kliniği tarafından Aralık 2018 – Aralık 2021 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalar epikrizlerinden geriye doğru taranarak retrospektif olarak yapılmıştır.

Çalışma grubu için preeklampitik, eklampitik veya HELLP sendromlu annelerden doğan 210 yenidoğan seçilmiş, kontrol grubu da normotansif annelerden doğan, çalışma grubuyla, benzer haftada ve benzer ağırlıkta doğan, benzer tanılarla hastanede yatan 212 hasta seçildi. Hasta ve kontrol grubunun yenidoğan yoğun bakım epikrizlerinden anne bilgileri, demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri kaydedildi. Hastalar 34 gestasyon haftası altı ve 34 gestasyon haftası üzeri olarak 2 grupta daha değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 210 preeklampsi, 212 kontrol hastası dahil edildi. İVK olan gruptaki hastaların %74,1'i (n=63) 34 ve altı gestasyon haftasıdayken, İVK olmayan grubunun %39,8'si (n=134) 34 ve altı gestasyon haftasıdaydı, İVK olan grupta bu oran anlamlı olarak daha fazlaydı (p<0,001). İVK olan grubunun %36,5'inde (n=31) preeklampsi var iken, İVK olmayan grubunun %53,1'inde (n=179) vardı. İVK olmayan grupta preeklampsi oranı, olan gruba göre daha yüksekti (p=0,006). 34 ve altı GH olan hastalarda İVK olan hastaların olmayan hastalara göre değişkenleri incelendiğinde çok değişkenli regresyon analizinde modele p<0,25 olan değişkenler dahil edilerek oluşturulan modelde son olarak preeklampsi, doğum ağırlığı ve

entübasyon olduğu görüldü. 34 üstü GH olan hastalarda İVK olan hastaların olmayan hastalara göre oluşturulan modelde son olarak annenin ek hastalığının olması ve non-invaziv solunum desteğinin olduğu görüldü. Fakat modelde değişkenlerin anlamsız olduğu yani İVK üzerine etkisi olmadığı görüldü.

Sonuç: Maternal preeklampsi 34 GH altında doğan yenidoğanlarda maternal preeklampsiden etkilenmeyenlere göre İVK-GMK sıklığını azaltmaktadır, 34GH üzerindeki bebeklerde ise etkisi yoktur. Entübasyon İVK sıklığı artırmakta, İVK de yenidoğanların solunum desteğine ihtiyacını artırmaktadır. İVK yenidoğanların hastanede yatış süresini uzatmaktadır. Preeklampsi ile hipotiroidi arasında ilişki olabilir. Erkek cinsiyetin İVK sıklığını artırmadığını bulduk.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi; yenidoğan; intraventriküler kanama; germinal matriks kanaması

ABSTRACT

Objective: Preeclampsia is one of the most common and important causes of maternal and neonatal mortality and morbidity. Many pathological situations are seen in newborns born to preeclamptic mothers. Maternal preeclampsia is one of the most important causes of preterm birth and low birth weight in newborns. In our study, we investigated how the frequency and degree of intraventricular hemorrhage was affected in newborns born to a preeclamptic mother, the evaluation of possible risk factors of intraventricular hemorrhage and its effects on the newborn, and whether this effect was the same in babies born below or above 34 weeks of gestation.

Method: The patients followed in the neonatal intensive care unit between December 2018 and December 2021 by the Health Sciences University Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Department of Neonatology, were retrospectively scanned from their epicrisis.

For the study group, 210 newborns born to mothers with preeclamptic, eclamptic or HELLP syndrome were selected, and the control group was 212 patients who were born to normotensive mothers, who were born in the study group, at the same week and with similar weight, and who were hospitalized with similar diagnoses. Maternal information, demographic, clinical and laboratory characteristics were recorded from the neonatal intensive care epicrisis of the patient and control groups. The patients were evaluated in 2 more groups as below 34 weeks of gestation and above 34 weeks of gestation.

Results: 210 patients with preeclampsia and 212 control patients were included in the study. While 74.1% (n=63) of the patients in the IVH group were at 34 weeks of gestation and below, 39.8% (n=134) of the non-IVH group were at 34 and six weeks of gestation. This rate was significantly higher in the group with IVH ($p<0.001$). While 36.5% (n=31) of the IVH group had preeclampsia, 53.1% (n=179) of the non-IVH group had it. The rate of preeclampsia was higher in the group without IVH than in the group with IVC ($p=0.006$). When the variables of patients with IVH at 34 and below were examined compared to patients without IVH, in the multivariate regression analysis, variables with $p<0.25$ were included in the model, and finally, preeclampsia, birth weight and intubation were found in the model. In the model created according

to the patients with IVH over 34 GW patients, it was seen that the mother had an additional disease and non-invasive respiratory support. However, it was seen that the variables in the model were insignificant, that is, they had no effect on IVH.

Conclusion: Maternal preeclampsia reduces the frequency of IVH-GMH in newborns born below 34 GW compared to those not affected by maternal preeclampsia, but it has no effect in infants above 34 GW. Intubation increases the frequency of IVH, and IVH also increases the need for respiratory support in newborns. IVH prolongs the hospitalization period of newborns. There may be a relationship between preeclampsia and hypothyroidism. We found that male gender did not increase the frequency of IVH.

Keywords: Preeclampsia; newborn; intraventricular hemorrhage; germinal matrix hemorrhage

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklamps ve eklamps, anne ve yenidoğan mortalite ve morbiditesinin en önemli sebeplerindendir. Preeklamps nullipar gebelerde %2-7, multipar gebelerde ise %0,8-5 oranında görülmektedir. Çoğul gebelikler ve önceki gebeliklerde preeklamps görülmüş olması durumunda insidansı yükselmektedir (1). Maternal preeklampsiden etkilenen yenidoğanların yaşadığı sorunların bazıları preeklampsinin direkt kendisi ile ilişkili olmasına karşılık ekseriyetle preeklampitik olan gebelerde doğumun erken başlaması ya da başlatılması sonucu ortaya çıkan prematüriteye ikincil olarak görülmektedir (2). Son yıllarda preeklampsinin fizyopatolojisinin anlaşılmasında ciddi ilerleme kaydedilmiştir, preeklampsinin sadece yüksek kan basıncı ve böbrek disfonksiyonundan ziyade tüm sistemleri etkileyen bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. Preeklampsinin temel sebebinin plasenta olduğu açık bir şekilde ortadadır (2). Preeklampsinin esas ve etkin tedavisi doğumdur, bundan dolayı preeklamps yenidoğanlarda nazokomiyal preterm doğum ve prematüritenin en önemli sebeplerinden biridir.

Germinal matriks kanaması ve intraventriküler kanama (GMK-İVK); özellikle preterm yenidoğanları etkileyen sorunlardır, günümüzde hem doğum öncesi takip ve bakım hem de doğum sonrası takip, tedavi ve yenidoğan yoğun bakım imkanlarındaki gelişmelere rağmen yenidoğanlarda mortalite, morbidite ve nörolojik gelişimini olumsuz yönde etkileyen sorunlardan olmaya devam etmektedirler.

Germinal matriks fetüste 8.-36. GH arasında var olan özel bazı nöron ve glia hücrelerinin üretildiği özellikli bir yapıdır (3,4). 15.GH'da genişlemeye başlar, 23-26. GH'da maksimum büyüklüğe ulaşır ve 36. GH'da büyük oranda kaybolur (3,5). GMK-İVK daha çok 1500 gr altı ve 32. gestasyon haftası (GH) altında doğan bebekleri etkilemektedir. İnsidansı %20-25 arasında bildirilmektedir (6). 26 GH altında doğan yenidoğanlarda bu oran %45'e yükselmektedir (7). Gestasyon haftası ile GMK-İVK insidansı arasında ters orantı vardır.

Preeklamps ve eklampsinin preterm doğumun en önemli sebeplerinden biri olduğunu biliyoruz. Prematürite ise intraventriküler kanamanın en önemli risk faktörüdür. Ancak preeklampitik anneden doğan pretermelerde İVK sıklığının benzer

gestasyon haftasında preeklampitik olmayan anneden doğan pretermlere göre daha az olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (8). Diğer yandan 34 hafta üzerindeki preeklampitik anne bebeklerinde, preeklampsinin İVK sıklığı üzerine etkisini araştıran çalışma sayısı çok azdır. 2015 yılında yayınlanan bir kohort çalışmasında preeklampitik anneden doğan term bebeklerde İVK gelişme riskinin arttığı bildirilmiş ancak durumun sebebi net olarak ortaya konamamıştır (9).

Bu çalışmamıza 01/12/2018 ve 01/12/2021 tarihleri arasında hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesine herhangi bir nedenle yatmış olan 210 preeklampitik ve 212 preeklampitik olmayan anne bebeğini dahil ettik. Çalışmamızda her iki grubu İVK varlığı ve evreleri, İVK tedavisi, hastanede yatış süresi, invaziv ve invaziv olmayan oksijen desteği alma süresi, doğum ağırlığı, gebelik haftası, cinsiyet, doğum şekli, anne yaşı, annenin kullandığı ilaçlar, annenin ek hastalıkları, annenin antenatal steroid almış olup olmaması gibi veriler açısından karşılaştırdık. Yenidoğanlarda serebral palsi, epilepsi, zekâ geriliği, davranış bozukluğu gibi önemli morbiditelere sebep olan İVK'nın; preklampsisi ile ilişkisinin, gebelik haftasının bu ilişkiye etkisinin, literatürde çalışmalara genellikle prematüre ve ileri derece prematüre yenidoğanlarla yapıldığı için özellikle 34 GH haftası üzerinde doğmuş olan yenidoğanlarda preeklampsiden nasıl etkilendiğinin ve İVK'nın olası risk faktörlerinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

GERMİNAL MATRİKS KANAMASI-İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA

Germinal matriks kanaması (GMK) ve intraventriküler kanama (İVK) çoğunlukla preterm yenidoğanlarda görülen bir sorundur. Gelişen yenidoğan yoğun bakım imkanlarına ve bakım hizmetlerine rağmen halen yenidoğanlardaki mortalite, morbidite ve nörolojik problemlerin önemli sebeplerinden biri olmaya devam etmektedir. Literatürde GMK-İVK'nın birçok risk faktörü belirtilmiştir; prematürite, düşük doğum ağırlığı, koryoamniyonit, gebelik yaşı, düşük APGAR, perinatal asfiksi, respiratuvar distres sendromu (RDS), mekanik ventilatör desteği, hipotansiyon, hipertansiyon, sepsis, kan ürünleri transfüzyonu, patent duktus arteriyozis (PDA), hiperkapni, metabolik asidoz, erkek cinsiyet, sık aspirasyon, sürfaktan tedavisi, trombositopeni, kanama diyatezleri gibi predispozan faktörler mevcuttur.

2.1.1 İnsidans

GMK-İVK sıklığı yenidoğanlarda gestasyon haftası (GH) ve matürite ile ters orantılı olarak değişmektedir. Özellikle 1500 gr altında ve 32 GH altında doğan yenidoğanlarda sıklıkla görülmektedir. Çalışmalarda insidansı %20-25 olarak bildirilmektedir (6). 26 GH altında doğan çok küçük prematürelere ise insidansı %45 oranındadır (7). 32 GH altı bebeklerde ise oran %10-15'e gerilemektedir (10).

2.1.2 Patogenez

Germinal matriks (GM) fetüste 8 ve 36. GH arasında var olan damarsal yapıdan zengin, özellikli nöron ve destek hücrelerinin üretildiği geçici jelatinöz yapıda bir oluşumdur (3,4). GM damarları ise ven, arter veya kapiller olarak adlandırılmayan özel yapıda damarlardır. GMK-İVK oluşumunda bu özel damarsal yapının gelişimi ve yoğunluğu önemli rol oynamaktadır. Bazal lamina, perisitler, endotelial sıkı bağlantılar ve astrositlerin ayaksı çıkıntıları bu damarların stabilitesinde önemli rol oynamaktadır. GM damarları stabiliteye önemli etkisi olan perisitlerden fakirdir (11). Ayrıca astrosit ayaksı örtüsünü oluşturan glial fibriller asidik proteinin (GFAP) ve

endotelial sıkı bağlantı proteinlerinin GH ilerledikçe artmasının çok küçük preterm yenidoğanlarda GMK'ya zemin hazırlayabileceği düşünülmektedir(3,12). Ayrıca fibronektinin de bu yapıda beynin diğer damarlarına göre daha az miktarda olmasının da GMK patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir(13). Germinal matriks drenajında bulunan subependimal venin anatomik varyasyonlarının çokluğu ve terminal parçasının dar olması nedeniyle germinal matrikste konjesyon oluşmaktadır. Damar ve destek yapıdaki tüm bu faktörler germinal matriks damarlarının beyindeki diğer damar yapılarına göre daha fragil olmasına neden olmaktadır. Preterm bebekler bu yapının gelişiminin daha erken evrelerinde olması nedeniyle GMK gelişimine daha müsaittirler.

Beyin kan akımındaki ve basıncındaki ani dalgalanmalar GMK-İVK'ya neden olabilmektedir. Prematüre bebeklerde kan akımı otoregülasyonunun daha az gelişmiş olması akımda dalgalanmaların artışına sebep olmaktadır. Asidoz, anemi, hiperkarbi, konvülsiyon, hipoglisemi, asfiksi gibi etkenlerde damar basıncında ani değişikliklere yol açabilir. Yapılan bir çalışmada ilk haftasında akut böbrek hasarı yaşayan veya postnatal 4. gününde halen doğum tartısının üzerinde olan 30 GH altı yenidoğanlarda GMK-İVK riskinin 4,6 kat, ileri evre İVK riskinin 3 kat attığı gösterilmiştir(14).

GMK-İVK sonrası beyin hasarı primer ve sekonder olarak iki aşamada olmaktadır. Primer beyin hasarı kanamanın kitle etkisi, kafa içi basınç artışı ve BOS dolaşımının bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Sekonder hasarlanma ise kanama sonrası inflamasyona bağlı olarak ortaya çıkar. Kanamadan dolayı ortamda bulunan maddeler inflamasyonu tetiklemektedir.

Posthemorajik ventrikülomegali ise kominikan veya non-kominikan tipte olabilir. Non-kominikan tipte BOS dolaşımı hemoraji etkisiyle bozulmuştur. Kominikan tipte ise BOS emilimi bozulmuştur. Ayrıca inflamasyonda BOS yapımında artışa sebep olarak ventriküllerde genişlemeye sebep olmaktadır.

2.1.3 Klinik Bulgular

GMK-İVK vakalarının çoğunluğu ilk 24 saatte ortaya çıkmaktadır(15). 1. günde yaklaşık %50, 2. günde %25, 3.günde %15 ve ≥ 4 . günde %10'dur (6). İlk gün ortaya çıkan kanamalarında yarısı ilk 6 saatte oluşmaktadır. Daha geç olan kanamalar hemodinamik faktörler, kanama diyatezleri, enfeksiyon ile ilişkili olabilir.

Sessiz tablo, akut tablo, hızlı ilerleyen tablo olarak 3 ayrı başlıkta incelenir.

Sessiz tablo; klinik belirti vermeyen ancak rutin kraniyal ultrason taramasında saptanır. Günümüzde en sık görülen tablodur.

Akut tablo; genellikle günler içerisinde ilerler, genel durum bozukluğu, beslenme bozukluğu, solunum sıkıntısı, bilinç değişiklikleri, nörolojik muayene bozuklukları şeklinde kendini gösterir. Rutin taramaların yaygın olarak yapıldığı dönemin öncesinde en sık görülen tabloydu.

Hızlı ilerleyen tablo (katastrofik); genel durumun saatler içerisinde bozulmasıyla kendini gösterir. Genel durumda ani bozulma, Asidoz, solunum sıkıntısı, konvülziyon, hipotoni vb. bulgular ani şekilde gelişebilir.

2.1.4 Sınıflandırma

GMK-İVK'nın sınıflandırılması; kanamanın yayılım alanına, beyin parankiminin tutulumuna ve ventriküler dilatasyon olup olmamasına göre yapılır. Günümüzde Volpe evrelemesi ve Papille evrelemesi yaygın olarak kullanılmaktadır (6,16). Ancak Volpe evrelemesi kullanılması önerilmektedir(17).

Papille 1978 yılında bilgisayarlı tomografi görüntüleri kullanarak İVK'yı evrelemiştir(18), daha sonra Volpe tarafından evre 4'ün aslında parankimal hemorajik infarkt olduğu belirtilmiştir ve Volpe evrelemesini ortaya çıkarmıştır.(19)

Volpe evrelemesi yapılırken transfontanel kraniyal ultrason kullanılır. Parasagittal kraniyal ultrason görünümü evrelendirme için kullanılır. Tablo 1 ve 2'de Volpe ve Papille evrelemeleri verildi.

Evre	Kraniyal USG Kesitindeki Görünüm
Evre 1	GMK, ventrikül içine taşabilir ancak %10'undan azını doldurur.
Evre 2	Ventrikül alanının %10-%50'sini dolduran kanama
Evre 3	Ventrikül alanının %50'den fazlasını dolduran kanama (ventriküler dilatasyon eşlik edebilir.)
Periventriküler İnfarkt	Herhangi bir evrede kanamanın olduğu tarafta parankimal kanamanın bulunması

Tablo 2-1: İVK Volpe evrelemesi(6,18)

Evre	
Evre 1	Germinal matrikse sınırlı kanama
Evre 2	Ventriküle açılan kanama
Evre 3	İntraventriküler kanama ve ventriküler dilatasyon
Evre 4	İntraventriküler ve parankimal kanama

Tablo 2-2: Papille Evrelemesi(16,20)

2.1.5 Önleme

GMK-İVK'nın en önemli risk faktörü prematürite olduğu için önlemenin en önemli basamağı prematürenin önlenmesidir. Bununla beraber doğum öncesinde, doğum odası yönetiminde ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenebilecek yöntemler mevcuttur.

i) Doğum Öncesi Yaklaşımlar:

Antenatal steroid uygulaması; preterm doğum riski olan gebelerde uygun endikasyonla antenatal steroid uygulamasının GMK-İVK'yi engellemedeki rolü literatürde birçok çalışmada gösterilmiştir(15,21,22). Ancak tekrarlayan steroid

tedavilerinin beyin gelişimi üzerine olumsuz etkisi vardır ve GMK-İVK sıklığı azaltılmasını sağlamamaktadır(23–25).

Preterm yenidoğanların hastaneler arası nakledilmesinin GMK-İVK'yi artırıcı etkisi olduğu düşünülmektedir. Doğum öncesi anne karnında nakledilmesi kanamayı engellemek için yapılan önerilerdendir(26).

Klinik bulgu veren koryoamniyonitin tedavi edilmesi GMK-İVK'nın azaltılması için önemlidir(26).

Tokolitik tedavi uygulaması doğum eylemini 48 saat kadar ertelemesi ve antenatal steroid uygulaması ve anne karnında nakil için vakit kazandırması nedeniyle GMK-İVK'de koruyucu etki yapmaktadır. EPIPAGE-II çalışmasında 24-31 GH gebelere uygulanan tokolitik tedavinin ileri evre İVK riskini azalttığı gösterilmiştir(27).

ii) Doğum Odası Yaklaşımları:

Sezaryen doğumun pretermelerde GMK-İVK riskini azalttığını gösteren kesin kanıtlar yoktur(28).

Gecikmiş kord klemplenmesi; kordun klemplenmesinin sorunsuz bebekte 30-60 saniye geciktirilmesi ile olmaktadır. Gecikmiş kord klemplenmesinin GMK-İVK'yi azaltıcı etki gösterdiğine ve etkisinin olmadığına dair meta analiz sonuçları mevcuttur(29,30).

Göbek kordonu sıvazlaması kötü çıkan yenidoğanlarda gecikmiş kord klemplenmesine alternatif olarak kullanılan bir yöntemdir. GMK-İVK'ya yönelik koruyucu etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (31). Ancak 27 GH altındaki bebeklerde göbek kordonu sıvazlamasının ileri evre İVK'yi artırdığı görülmüştür(32). 29 GH altındaki bebeklerde göbek kordonu sıvazlaması önerilmemektedir(33).

Resüsitasyon ihtiyacı olan preterm yenidoğanlarda resüsitasyon, rehberlere uyarak yenidoğanı hırpalamadan nazik şekilde yapılmalıdır. Beyin kan akımını dalgalandırabilecek hipo-hiperoksi, hipotermi, hipo-hiperkarbi, çok sayıda entübasyon denenmesi gibi durumlardan kaçınılmalı ve korunmalıdır.

iii) Yenidoğan Yoğun bakım Ünitesi Yaklaşımları:

Preterm yenidoğanlar olabildiğince gözle izlenmeli dokunsal müdahaleler en aza indirilmelidir.

Doğum salonunda da yapılmaya çalışılan beyin kan akımını dalgalandırabilecek hipo-hiperoksi, hipotermi, hipo-hiperkarbi, hipo-hipertansiyon gibi durumlardan kaçınılmalı, kan şekeri regülasyonu sağlanmalı, sodyum yükseklikler ve düşüklüklerinden kaçınılmalıdır.

Gereksiz kan transfüzyonu yapılmamalıdır(34).

Koagülasyon bozuklukları endikasyonları içinde tedavi edilmelidir. Preterm yenidoğanlarda rutin taze donmuş plazma gibi ajanların kullanılmasını destekleyen yeterli kanıt henüz yoktur(35–37).

Preterm bebeklerde solunum desteği verilecekse, mümkün olduğunca invaziv solunum desteğinden kaçınılmalı non-invaziv solunum desteği uygulanmalıdır. Mekanik ventilatöre bağlı bebeklere en uygun, uyumlu ventilasyon modu seçilmelidir. Ayrıca sürfaktan tedavisinde daha az invaziv sürfaktan uygulaması yöntemi (LISA) tercih edilmelidir. Bu uygulamalar GMK-İVK gelişimini azaltmaktadır(38,39).

2.1.6 Tedavi

Günümüzde GMK-İVK ortaya çıktıktan sonra ilerlemesini durduracak veya gerilemesini sağlayacak herhangi bir kanıtlanmış tedavi yoktur. Bu yüzden önleme yaklaşımlarına azami dikkat gösterilmelidir. GMK-İVK'den dolayı ortaya çıkabilecek olan klinik veya EEG ile tespit edilen nöbetler tedavi edilmelidir.

2.1.7 Görüntüleme ile Tanı ve İzlem

GMK-İVK tanısında, izleminde ve komplikasyonların takibinde görüntüleme yöntemi olarak kraniyal ultrason (kUS) kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi iyonize radyasyon içerdiği için uzak durulmalıdır. kUS'un hasta başında uygulanabilen, tekrarı kolay, portatif, sedasyon gerektirmeyen ve İVK için duyarlılığı yüksek bir işlem olması onun avantajlı hale getirmektedir.

Kraniyal ultrasonun ne zaman yapılacağı hakkında üzerinde uzlaşmış bir takvim yoktur. Birçok klinik, hastane ve ekol kendi takvimini kullanmaktadır. Ülkemizde kUS resmi olarak, radyoloji ve pediatrik radyoloji uzmanları tarafından yapılabilmektedir.

Ülkemizde kanamanın ortaya çıkış zamanı ve imkanların dikkate alınarak oluşturulan Türk Neonatoloji Derneği tarafından önerilen protokolü uygulamakta fayda vardır.

28 GH altında doğmuş yenidoğanlarda ilk taramanın, hastaya yapılması gereken işlemler yapılıp tedaviler başladıktan ve hasta stabil olduktan sonra bebeğin ilk 24 saati içerisinde yapılması önerilmektedir. İkinci taramanın bebek 72. Saatini tamamladığında yapılması önerilmektedir. Doğum sonrası ilk hafta tamamlandıktan sonra 3.taramanın yapılması önerilmektedir. Sonraki taramalar bebek postmenstürel 34. haftaya ulaşana veya postnatal ikinci haftasını tamamlayana kadar 2 haftada bir tekrarlanmalıdır. Kanama saptanması durumunda; kanama evre 1-2 ise post hemorajik ventriküler dilatasyon (PHVD) açısından stabil olana kadar haftada 1 defa, kanama evre 3-4 ise haftada 2 defa devam edilmelidir. Normalde kUS takibinde olmayan ancak konvülziyon, genel durum bozukluğu, ani beslenme bozukluğu, septik bulguları olan hastalarda kontrol kUS yapılmalıdır.

28-32 GH arasında doğmuş yenidoğanlarda ilk tarama postnatal 72. Saatin sonunda yapılmalıdır. 2. tarama postnatal 1. haftanın bitiminde tekrarlanmalıdır. Daha sonra postnatal 2. ve 4. haftaların sonunda tarama yapılması önerilmektedir. Araya giren klinik tablonun bozulmasına sebep olan herhangi bir durumda kontrol kUS yapılmalıdır. Kanama tespit edilmesi durumunda 28 GH altında doğan yenidoğanlarda olduğu gibi devam edilmelidir.

32 GH üzerinde doğan yenidoğanlarda rutin olarak tarama önerilmemektedir. Herhangi bir şüphe durumunda, sıvı yüklemesi yapılması durumunda, hemodinamik stabilitenin bozulması gibi durumlarda kUS taraması yapılmalıdır. (17)

2.1.8 Prognoz

Uzun dönem nörolojik problemler; evre, post hemorajik ventriküler dilatasyon olup olmaması ve ventrikülo peritoneal (V/P) şanta gidiş ile bağlantılıdır. Evre 1 ve 2 'de ki hastalarda nörolojik problemlerin ortaya çıkıp çıkmayacağı tartışmalıdır ancak

genel kanı ilişkili olduğu yönündedir. Çalışmalarda evre 1 ve 2 için serebral palsi (CP) oranı yaklaşık %10 olarak bulunmuştur(40–42). Evre 1 ve 2 için tüm nörolojik sekel ve geriliklerin oranı ise %20 civarındadır(40–42). Evre 3 kanama için ise CP ihtimali %30 olarak bulunmuştur. PHVD oluştuğunda oran %50'ye kadar çıkabilmektedir(41,42).

Kanamanın iki taraflı olması, şifte neden olması, birden çok lobu kaplaması durumlarında nörolojik morbidite riski artmaktadır.

Mortalite oranları ise, evre 1 kanamada %4 evre 2 için ise %10 civarındadır (7). Ancak bu evrelerde mortalite daha çok altta yatan diğer hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Evre 3 kanamada ise güncel literatürde ölüm oranı %20 olarak bildirilmektedir. PHVD varlığında oran 30'a kadar yükselmektedir(7,43). Evre 4 için güncel literatürde mortalite oranı %40 olarak bildirilmiştir(44).

2.2 POSTHEMORAJİK VENTRİKÜLER DİLATASYON

Posthemorajik ventriküler dilatasyon (PHVD) İVK'nın akut komplikasyonları içinde en önemlisidir. Mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Düşük evrelerde de görülebilmektedir(10). PVHD genellikle kanamanın 1-2. haftasında ortaya çıkar ancak batan güneş manzarası, baş çevresinde genişleme, süturalarda genişleme, gergin ön fontanel, beslenme bozuklukları, solunum sıkıntısı, apne gibi bulguların ortaya çıkması 3-4 haftayı bulur. Bu dönemden sonra PVHD'nin adı hidrosefali olur(43). PVHD'ye müdahale için bu bulguların ortaya çıkıp hidrosefali gelişmesini beklemek hasarın artmasına sebep olacaktır bu yüzden hidrosefali gelişmeden müdahale etmek gerekir ancak müdahale zamanı için bir uzlaşım bulunmamaktadır(6,15).

PVHD'nin nesnel olarak ölçülüp tanınabilmesi amacıyla ultrasonografik ölçüm noktaları tanımlanmıştır(45–49). Bu ölçüm noktalarına göre ölçümler yapıldıktan sonra her iki ventrikül için ayrı ayrı birtakım takip çizelgelere yerleştirilirler. Günümüzde en yaygın kullanılan Levene tarafından oluşturulan eğrilerdir(49). Ancak Levene eğrileri 27 GH altındaki yenidoğanları içermemektedir(45–47). Bunun için Boyle M(46) veya Brouwer A(47) tarafından tanımlanan eğrilerde kullanılabilir.

PVHD'nin gelişimini önlemek için literatürde kanıtlanmış herhangi bir yöntem bulunmamaktadır.

PVHD geliştikten sonra vakaların yönetiminde uygun ve önerilen yöntemlerin kullanılması ile mortalite ve morbiditede ciddi gerileme sağlanabilir. Bu amaçla kullanılabilecek olan yöntemlerden ventriküler tap yöntemi ile beyin omurilik sıvısı (BOS) boşaltma işlemi kistik ensefalomalaziye sebep olması nedeniyle önerilmemektedir (50). Ventrikül içine fibrinolitik ajanların verilmesi işleminin 2-10 yaş nöro-gelişimsel sonuçları olumludur (51,52), ancak sekonder kanamada artışa neden olması, çok invaziv olması ve özel ekip ve ekipman gerektirmesi sebebiyle o da rutin olarak önerilmemektedir (53,54). Medikal tedavide ise kullanılabilecek furosemid ve asetozolamid gibi diüretik ilaçların V/P şanta gidiş ve mortaliteyi azaltmadığı bildirilmiştir, bu iki ilacın kullanımı kesin olarak önerilmemektedir (55).

Literatürde seri lomber ponksiyon (LP) uygulamasının PHVD geliştikten sonra ventrikül içindeki hemorajik materyali, inflamatuvar sitokinleri uzaklaştırdığı, beyin yapıları üzerindeki bası etkisini azalttığı, inflamasyonu azaltarak BOS dolaşımını ve emilimini sağladığı gösterilmiştir(17). Seri LP zamanlaması üç şekilde yapılabilmektedir.

- 1- Düşük eşikli başlangıç
- 2- Yüksek eşikli başlangıç
- 3- İntrakraniyal basınç artışı bulguları ortaya çıkınca

Literatürde hangi yaklaşımın üstün olduğuna dair henüz bir birlik yoktur. Ancak düşük eşikli başlangıç, daha fazla girişimsel işleme neden olmakla beraber hastalarda nörolojik morbiditeleri azaltmaktadır (56).

Yukarıda belirtilen LP işlemlerinin sonrasında uygulanabilecek rezervuar, ventrikülo-subgaleal şant veya eksternal ventriküler drenaj (EVD) işlemlerinin V/P şanta gidiş azaltmada birbirine üstünlüğü gösterilememiştir (57). Ancak, ventrikülo-subgaleal şant uygulaması ile günlük BOS boşaltma gerekliliğinde azalmaya sebep olmaktadır (58).

Tüm bu uygulamalara rağmen 4 hafta sonra hastanın halen BOS boşaltma ihtiyacı varsa uygun şartlar olduğunda V/P şant takılmalıdır.

2.3 GEBELİĞİN HİPERTANSİF HASTALIKLARI

Gebeliğin hipertansif hastalıkları, gebelikte en sık görülen komplikasyonlardandır, insidansı %5-10 arasındadır (2). Hem anne için hem de fetüs, yenidoğan için mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerindendir (59). Dört alt başlık altında incelenmektedir.

- 1- Gestasyonel hipertansiyon
- 2- Kronik Hipertansiyon
- 3- Süperempoze preeklampsi (Kronik hipertansiyon üzerine preeklampsi)
- 4- Preeklampsi ve Eklampsi

2.3.1 Gestasyonel Hipertansiyon

Daha önce tansiyon yüksekliği olmadığı bilinen gebede 20. Gestasyon haftasında hipertansiyon (HT) saptanmasıdır (2). Proteinüri ve son organ hasarı tabloya eşlik etmez. Gebeliğin en sık hipertansif hastalığıdır (60).

2.3.2 Kronik Hipertansiyon

Gebelik öncesinde olduğu bilinen ya da gebeliğin 20. Haftasından önce ortaya çıkan hipertansif hastalıktır. Gestasyonel hipertansiyon eğer doğumdan 12 hafta sonra da devam ederse bunun adı da kronik hipertansiyon olur.

2.3.3 Süperempoze Preeklampsi

Kronik hipertansiyonu olan bir gebede, 20. Gestasyon haftasından sonra preeklampsi gelişmesidir. Preeklampsiye göre daha erken gelişir ve daha şiddetli olma eğilimindedir.

2.3.4 Preeklampsi ve Eklampsi

Daha önce hipertansiyonu olmayan gebede 20. GH'dan sonra hipertansiyona eşlik eden proteinüri veya proteinürisiz trombositopeni ya da son organ hasarının

olmasıdır. Preeklampside patoloji gebeliğin başından beri vardır ancak ileriki dönemlerde bulgu verir. Patoloji ne kadar ağırsa, klinik tablo o kadar erken ve ağır ortaya çıkar.

Preeklampsi, plasentanın bir hastalığıdır ve meydana gelmesi için fetüsün olması şart değildir. Asıl tedavisi plasentanın doğurtulmasıdır. Preeklampsinin patogenezi net olarak aydınlatılamamıştır ancak suçlanan ve üzerinde durulan birçok faktör vardır (60);

- Anormal trofoblast invazyonu ve malimplantasyon
- Anjiyogenezde bozukluklar
- Damar endotelinde hasarlanma
- Koagülasyon bozuklukları
- İmmünolojik uyumsuzluk
- Oksidatif stres
- Abartılı immün yanıt
- Genetik faktörler
- Kardiyovasküler uyumsuzluk

Preeklampsi nullipar kadınları daha sık etkilemektedir, nullipar gebelerde %2-7, multipar gebelerde ise %0,8-5 oranında görülmektedir. Çoğul gebelikler ve önceki gebeliklerde preeklampsi görülmüş olması durumunda insidansı yükselmektedir(1). Preeklampsi riski; 18-40 yaş arasında olmayan gebeliklerde, yardımcı üreme teknikleri kullanılarak oluşmuş gebeliklerde, ailesinde preeklampsi öyküsü olanlarda, obezlerde, diyabetes mellitus hastalarında, kronik hipertansiyonda, hidrops fetaliste ve bunu gibi birçok durumda artmaktadır. Preeklampsi gelişiminde paternal faktörlerde önemlidir, daha önce eşinde preeklampsi olan erkeklerin yeni eşlerinin gebe kalması durumunda preeklampsi görülme ihtimali yükselmiştir.(61–63)

Preeklampsi tanı kriterleri aşağıda tablo 2-3'te verilmiştir.

Kan Basıncı	- Daha önce HT olmayan gebede 20. GH'dan sonra en az 4 saat ara ile iki ölçümde kan basıncının sistolik ≥ 140 mm/Hg Diyastolik ≥ 90 mm/Hg olması, - Sistolik kan basıncının ≥ 160 mm/Hg diyastolik kan basıncının ≥ 110 mm/Hg olması durumunda dakikalar içerisinde HT tanısı konulabilir.
ve	
Proteinüri	24 saatlik idrarda ≥ 300 mg proteinüri olması veya - Protein/Kreatinin Oranı $\geq 0,3$ olması (her biri mg/dL cinsinden olmalı) - İdrar Çubuğu ile yapılan ölçümde 1+ proteinüri olması (diğer kantitatif ölçümlerin yapılamadığı durumlarda)
Veya Proteinüri yoksa; aşağıdakilerden birinin yeni gelişen HT ile başlaması	
Trombositopeni	<100 bin / uL
Böbrek Yetmezliği	Serum kreatinin konsantrasyonu $> 1,1$ mg/dL ya da başka bir böbrek hastalığının yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki kat artması
Bozulmuş Karaciğer Enzimleri	AST ve ALT'nin normal değerinin 2 katına kadar yükselmesi
Akciğer Ödemi	
Serebral ve Görsel Problemler	

Tablo 2-3: Preeklampsi tanı kriterleri (2)

Şiddetli preeklampsi kriterleri;

- Arteriyel kan basıncının en az 4 saat ara ile en az iki defa sistolik ≥ 160 mm/Hg diyastolik ≥ 110 mm/Hg ölçülmesi,
- Trombositopeni olması,
- Akciğer ödeminin olması,
- Yeni başlayan görme bozukluğu,
- Progresif böbrek yetmezliğinin olması,
- Karaciğer enzim yüksekliğinin bulunması ya da başka bir sebeple açıklanamayan sağ üst kadranda ağrısı.(2)

Son yıllarda preeklampsi erken ve geç preeklampsi olarak sınıflandırılmaktadır. Erken preeklampsi 34 GH öncesi, geç preeklampsi 34 GH sonrası ortaya çıkar (64). Erken ve geç preeklampsinin fizyopatolojisi farklıdır. Erken preeklampsi gebeliğin başlangıcında plasenta oluşumundaki patolojilere bağlı olarak ortaya çıkarken geç preeklampsi annenin vücudunun gebeliğe verdiği tepkiye bağlı olarak ortaya çıkar, erken preeklampsinin gidişi daha kötüdür, toplam preeklampsilerin için erken preeklampsi %20, geç preeklampsi %80 oranındadır.(64–66)

Erken preeklampsinin yenidoğan üzerine etkileri geç preeklampsiye göre daha kötüdür (67).

Maternal preeklampsiden etkilenen bebeklerde ortaya çıkan sorunlar, erken doğuma, intrauterin gelişme geriliğine veya ikisinin birlikte olmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Temel sorun utero-plasental iskemidir. Kan akımı miktarının çok düşmesi sonucu fetüste fetal distres, multi-organ yetmezliği ve hatta ölüm görülebilir.

Preeklampsi intrauterin gelişme geriliğinin maternal nedenler arasında sayılmakla birlikte, utero-plasental iskemiye ve plasenta dekolmanına sebep olabilmesi nedeniyle plasental nedenler arasında da değerlendirilebilir.

Plasental yetmezliğin ağır olması durumunda; umbilikal arterde, diyastol sonu akım kaybı kaybı, diyastolde ters akım, umbilikal vende vuru artışı, mid-serebral arterde kan akımında redüstriksiyon görülür.

Son yıllarda preeklampsinin fetal etkileri üzerine yapılan çalışmalarda, preeklampsi patogenezinde önemli etkisi olan, “fms benzeri tirozin kinaz-1” (sFLT-1) enzimi de suçlanmaktadır. sFLT-1’i baskılayarak yapılan hayvan çalışmalarında preeklampsinin komplikasyonlarının azaltılması konusunda önemli adımlar atılmıştır

(68,69).

Preeklampsinin, yenidoğanlarda respiratuvar distres sendromuna (RDS) ne yönde etki ettiği net olarak ortaya konamamıştır. Artırdığını, azalttığını veya etkilemediğini söyleyen farklı çalışmalar mevcuttur (70–74).

Preeklampsinin, yenidoğanlarda nekrotizan enterokolit (NEK) sıklığını artırmaktadır (75). Fetal kan akımında azalmaya bağlı olarak barsak beslenmesinde oluşan bozukluklar problemin temelini oluşturur. Ancak aralarında bağlantı olmadığını söyleyen çalışmalarda mevcuttur(73).

Preeklampsinin İVK üzerine etkilerini inceleyen çalışmalarda da tıpkı RDS üzerine etkisinde olduğu gibi sıklığı azalttığını veya etkilemediğini söyleyen çalışmalar vardır.

Maternal preeklampsiden etkilenen yenidoğanlarda patent duktus arteriyozis (PDA) sıklığı üzerine yapılan çalışmalarda da sıklığın arttığını veya etkilenmediğini söyleyenler mevcuttur (70,76).

Preeklampsi ve prematüre retinopatisi (ROP) arasındaki ilişkiye bakıldığı zaman, preeklampsi ROP sıklığını azaltmaktadır (77–79). Ancak etkilemediğini söyleyen çalışma da vardır (80).

Preeklampsinin yenidoğana hematolojik komplikasyonlarında ise anemi, polisitemi, nötropeni, trombositopeni görülebilir.

Tüm bu yenidoğan üzerine etkilerin temel sebebi utero-plasental yetmezlik ve intrauterin gelişme geriliğidir. FLT-1 eksikliği de mekanizmalarda suçlanmaktadır.

Preeklampsinin sebep olduğu maternal ve fetal komplikasyonlar aşağıda tablo 2-4'te gösterildi.

Maternal	Fetal
Serebral kanama ve ödem	Perinatal Asfiksi
Görme problemleri	Perinatal ölüm
Karaciğer hematomu	Prematürite
Pulmoner ödem	İntrauterin gelişme geriliği
DIC	Oligohidramniyos
HELLP sendromu	Respiratuvar Distres sendromu
Kalp yetmezliği	Nekrotizan enterokolit
Böbrek yetmezliği	Bronkopulmoner displazi
Akut Karaciğer yetmezliği	İntraventriküler kanama
Plasenta dekolmanı	
Ölüm	

Tablo 2-4: Preeklampsinin maternal ve fetal komplikasyonları(81)

Eklampsi, preeklampsi olan gebede başka bir durumla açıklanmayan yaygın tonik-klonik konvülsiyonların olmasıdır. Nöbetler genelde gebeliğin 2. yarısında veya doğum sırasında görülür. Doğumdan sonraki 10 gün içinde de görülebilirler en sık postpartum ilk 48 saatte görülür (82,83). Preeklampsi spektrumunda ağır taraftadır. Preeklampsi spektrumunun ağır tarafındaki bir diğer bozukluk olan HELLP sendromu ise; **H**emoliz, yüksek karaciğer enzimleri (**E**levated liver enzymes) ve trombositopeni (**L**ow **P**latelet) ile karakterizedir.

Preeklampsinin yönetimi:

Preeklampsi tanısı alan gebelerin takibi daha yakın ve dikkatli devam edilmelidir. Bebek hareketleri, annenin tansiyonu, proteinüri, trombosit sayıları ve karaciğer enzimleri yakından izlenmelidir. Preeklampsinin kesin tedavisi anneyi ve bebeği preeklampsinin komplikasyonlarından korumak için yapılacak doğumdur. Doğumun zamanlaması hastalık şiddeti, fetal etkilenme gibi durumlar bir arada değerlendirilerek kararlaştırılır.

Şiddetli olmayan preeklampside; gebeliğin 37. Haftasına kadar doğum endikasyonu yoksa bekleme tedavisi uygulanması önerilir. 37 GH'dan büyük gebelerde bekleme yerine doğum önerilmektedir, antihipertansif tedavi

önerilmemektedir, yatak istirahati kesin öneriler arasında yoktur ancak gebeye göre karar verilmelidir, maternal bulgu yoksa eklampsiden korunmak için magnezyum sülfat tedavisi verilmemelidir.

Şiddetli preeklampsilerde; 34 GH doldurmuş olan gebeliklerde anne ve bebek stabil olduğunda doğum gerçekleştirilmelidir. 34 GH altındaki gebelerde ise uygun merkezlerde (yetişkin ve yenidoğan yoğun bakım bulunan) anne ve fetüsün durumu stabil ise bekleme tedavisi uygulanır. 34 GH haftası ya da daha altındaki şiddetli preeklampsilerde bebeğin akciğer matürasyonu için antenatal steroid tedavisi uygulanmalıdır.

Şiddetli preeklampside antihipertansif tedavi önerilmektedir.

Viabilite sınırın altındaki şiddetli preeklampitik gebeliklerde anne durumu stabil olduğunda gebelik sonlandırılmalıdır. Bekleme tedavisi önerilmez.

33+6 GH'dan küçük gebeliklerde aşağıdaki durumlarda antenatal steroid tedavisinden sonra 48 saat geciktirilerek doğumun yapılması önerilmektedir;

- Preterm prematüre membran rüptürü,
- Doğum eyleminin başlaması,
- Trombosit sayısının 100 bin'in altında olması,
- Karaciğer enzimlerinin normalin 2 katından fazla yükselmesi,
- Şiddetli oligohidramniyos (amniyon sıvısı indeksi<5 cm),
- Fetal büyümede gerilik (<%5 persentil),
- Umbilikal arter akımında diyastol sonu tersine akım olması,
- Yeni başlayan ya da artan renal disfonksiyon geliştiğinde.

Şiddetli preeklampsisi olgularında, aşağıdaki durumlardan birinin varlığında, fetüs viabilite sınırının üzerinde ise ve gebelik 33+6 GH'dan küçük ise antenatal steroid verildikten sonra gebelik yaşına bakılmaksızın, annenin durumunun stabilize olması beklenmeden gebeliğin sonlandırılması önerilir;

- Kontrol edilemeyen şiddetli hipertansiyon
- Eklampsi
- Akciğer ödemi
- Ablasyo plasenta
- Yaygın damar içi pıhtılaşma

- Güven vermeyen fetal durumun varlığı
- İntrapartum fetal ölüm

Eklampsi tanısı alan gebelerde parenteral magnezyum sülfat tedavisi başlanmalıdır. Eklampsi nedeniyle sezeryana alınan gebelerde eklampsiden koruma amacıyla operasyon sırasında magnezyum sülfat uygulamasına devam edilmelidir.

Viabilite sınırın altında olan gebeliklerde HELLP sendromu gelişmesi durumunda annenin durumu stabil olur olmaz gebelik sonlandırılmalıdır.

Gebelik haftası 34 GH olan gebelerde annenin durumu stabil olduğunda doğum gerçekleştirilmelidir.

Gebelik haftası viabilite sınırının üzerinde ancak 33+6 GH altında olan gebelerde ise kortikosteroid uygulandıktan sonra doğumun 48 saat geciktirilerek yapılması önerilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ARAŞTIRMANIN ŞEKLİ

Bu çalışma; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı Neonatoloji kliniği tarafından Aralık 2018 – Aralık 2021 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalar epikrizlerinden geriye doğru taranarak retrospektif olarak yapılmıştır.

3.2 HASTALARIN SEÇİMİ

Çalışmaya; 01 Aralık 2018 tarihinden 01 Aralık 2021'e kadar geriye yönelik tarama yapılarak, hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmış ve yatışı sonlanmış olan, dosya ve epikriz bilgilerinde eksik bulunmayan, yatış ve tedavi onam formları eksik olmayan, 24 ve üzeri gestasyon haftası ile 42 gestasyon haftası arasında doğmuş olan, doğumsal anomali ve kromozom bozukluğu olmayan, konjenital kalp hastalığı olmayan ve transfontanel ultrason yapılmış olan maternal preeklampsi/eklampsi'si olan 210 hasta seçilmiştir. Kontrol grubu olarak aynı kriterlerde, çalışma grubu ile aynı gestasyon haftasında doğmuş olan benzer sayıda maternal preeklampsiden etkilenmemiş 212 yenidoğan çalışmaya dahil edilmiştir. Örneklem büyüklüğü için güç analizi yapıldı, $\alpha = 0,05$ anlamlılık düzeyi, %90 istatistiksel güç “allocation ratio:1” olarak yapılan güç analizinde toplam örneklem sayısı:414 (grup 1 :207 ve grup 2: 207) olarak hesaplanmıştır. Hastalar 01 Aralık 2021 tarihinden itibaren geriye doğru tarandı kriterleri karşılayan hastalar kaydedilerek güç analizinde bulunan hasta sayılarına ulaşıldığında tarama sonlandırıldı.

Dahil edilme kriterleri (çalışma grubu);

- 1) 24 GH'dan sonra 42 GH'dan önce doğmuş olmak
- 2) Annede preeklampsi/eklampsi olması
- 3) Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatırılarak tedavi uygulanmış olması,
- 4) Transfontanel USG yapılmış olması

Hariç tutulma kriterleri (çalışma grubu);

- 1) Dosya bilgilerinde eksiklikler bulunması,
- 2) Yenidoğan yoğun bakım yatış onamı alınamamış olması,
- 3) GH'sının <24 ve >42 olması,
- 4) Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışının devam ediyor olması,
- 5) Konjenital anomali ve kromozom bozukluğu olması,
- 6) Transfontanel ultrason yapılmamış olması.

Dahil edilme kriterleri (kontrol grubu);

- 1) 24 GH'dan sonra 42 GH'dan önce doğmuş olmak,
- 2) Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatırılarak tedavi uygulanmış olması,
- 3) Transfontanel ultrason yapılmış olması.

Hariç tutulma kriterleri (kontrol grubu);

- 1) Annede preeklampsi/eklampsi olması,
- 2) Dosya bilgilerinde eksiklikler bulunması,
- 3) Yenidoğan yoğun bakım yatış onamı alınamamış olması,
- 4) GH'sının <24 ve >42 olması,
- 5) Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışının devam ediyor olması,
- 6) Konjenital anomali ve kromozom bozukluğu olması.

3.3 VERİLERİN TOPLANMASI

Veriler; hastanemiz bilgisayar veri tabanından ve hasta dosyalarından epikrizlerin taranması ile elde edildi. Çalışma ve kontrol gruplarının sayısı belirlendikten sonra epikrizlerden anne ve yenidoğana ait veriler kaydedildi. Çalışmamızda anneye ait; annenin yaşı, annede preeklampsi/eklampsi varlığı, annede ek hastalık varlığı, annenin kullandığı ilaçlar, anneye uygulanan antenatal steroid tedavisi verileri kaydedildi. Bebeğe ait; gestasyon haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, yoğun bakıma yatış tanısı, kraniyal USG sonucu saptanan GMK-İVK varlığı, hastanede yatış süresi, İVK için uygulanan tedaviler, solunum desteği süresi ve tekniği, hastaneden çıkış durumu gibi veriler taranarak kaydedildi.

3.4 ETİK KURUL ONAMI

Bu çalışmaya; Sağlık Bilimler Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 19 Ocak 2022 tarihinde 2022.01.12 sayılı karar ile oy birliği ile etik kurul onayı verilmiştir.

3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler Excel programında toplanıp, Spss v.21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli verilerin normalitesi Kolmogrov Smirnov testi ve Shapiro Wilk testinden uygun olan, Q-Q plot ve histogram grafikleri ile değerlendirilmiştir. Sürekli veriler normal dağılıyor ise ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılmıyorsa ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik veriler ise frekans ve yüzde olarak gösterilmiştir. Sürekli verilerin iki grup karşılaştırılmasında Bağımsız gruplarda t testi ve Mann Whitney U testinden uygun olan, 3 ve daha fazla grup karşılaştırılmasında veriler normal dağılmadığı için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve Fisher exact testi kullanılmıştır. İVK'yı etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi için gruplar İVK var-yok şeklinde iki gruba ayrılıp İVK'nın olmasını etkileyen faktörler Binominal lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Modele univariate analizde $p<0,25$ olan değişkenler eklendi. Model Backward:LR yöntemi ile yapıldı, modelin uyumu Hosmer Lemeshow testi değerlendirildi. Tüm testler çift yönlü idi ve istatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

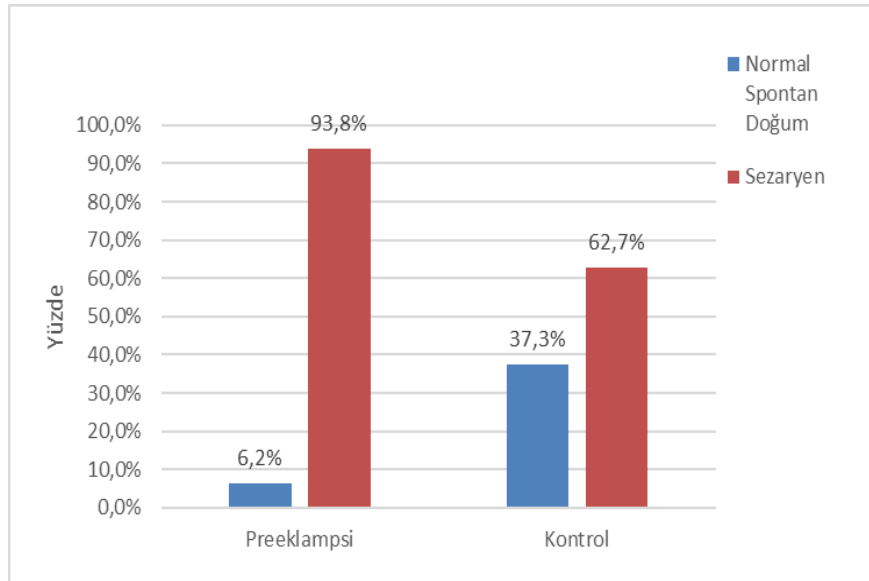
Çalışmaya 210 preeklampitik anne bebeği, 212 preeklampitik olmayan anneden doğan yenidoğan (kontrol grubu) dahil edildi. Preeklampsi grubunda olan hastaların annelerinin %92,4'ü (n=194) preeklampsi, %1,9'u (n=4) eklampsi, %5,7'si (n=12) HELLP sendromu hastasıydı.

4.1. Preeklampsi ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

Preeklampsi grubunda olan hastaların gestasyon haftaları ortancası 35 (24-42), kontrol grubundakilerin 35 (24-42) idi. İki grubun gestasyon haftalar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,938). Preeklampsi grubunun %46,7'si (n=98) 34 ve altı, %53,3'ü (n=112) 34 üstü gestasyon haftasındaydı. Kontrol grubunun ise %46,7'si (n=99) 34 ve altı, %53,3'ü (n=113) 34 üstü gestasyon haftasındaydı. İki grubun 34 ve altı, 34 üstü gestasyon haftasında olma oranları arasında fark bulunamadı (p=0,995).

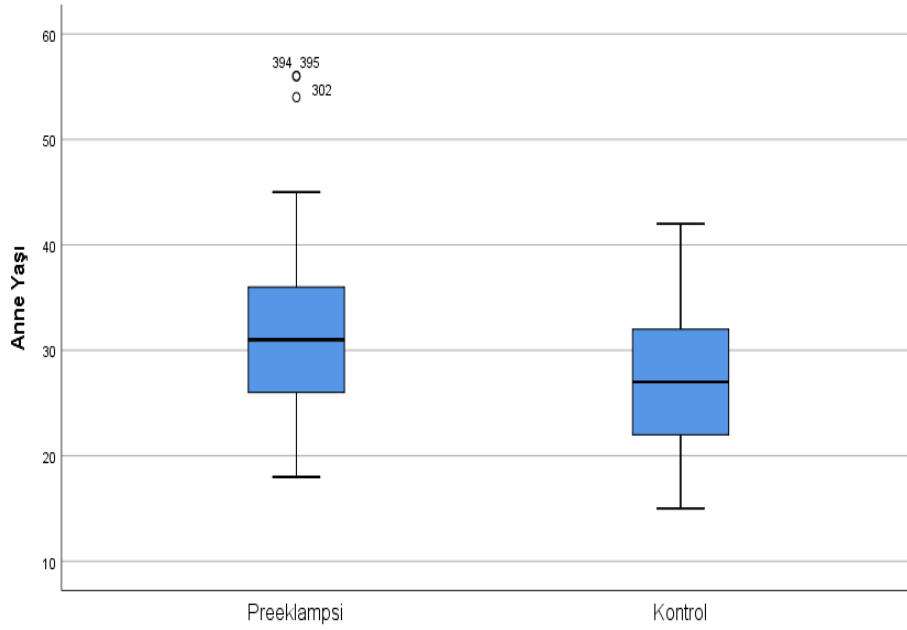
Preeklampsi grubunun doğum ağırlığı ortancası 2010 (330-4965), kontrol grubunun 2265 (370-4580) idi. İki grubun doğum ağırlıkları arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,129).

Preeklampsi hastalarının %6,2'si (n=13) normal spontan doğum, %93,8'i (n=197) sezaryen, kontrol grubunun ise %37,3'ü (n=79) normal spontan doğum, %62,7'si (n=133) sezaryen ile doğurmuştu. Preeklampsi grubunun sezaryen doğum oranı, kontrol grubundan istatistiksel olarak daha fazlaydı (p<0,001) (Grafik 4-1).



Grafik 4-1: Çalışma ve Kontrol gruplarının doğum şekillerinin dağılımı

Kontrol grubunun anne yaşı (27 (15-42)), preeklampsisi grubunun anne yaşından (31 (28-56)) istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$) (Grafik 4-2).



Grafik 4-2Çalışma ve Kontrol gruplarının anne yaşlarının kutu çizgi grafiği

Annelerin ek hastalıkları incelendiğinde, Preeklampsisi grubunun %11'inde (n=23), kontrol grubunun %7,1'inde (n=15) gestasyonel DM veya DM mevcuttu ($p=0,177$). Preeklampsisi grubunun %3,2'sinde (n=6) EMR, %1,4'ünde (n=3) dekolman, %3,8'sinde (n=8) HT, %6,7'sinde (n=14) hipotiroidi, %1'inde (n=2) COVID-19, %1,9'unda (n=4) ikiz gebelik, %0,5'inde (n=1) plasenta previa, %0,5'inde (n=1) KBY, %1,4'ünde (n=3) epilepsi, %0,5'inde (n=1) romatolojik hastalık mevcuttu. Kontrol grubunun %7,1'inde (n=15) EMR, %0,9'unda (n=2) koryoamniyonit, %2,9'unda (n=5) dekolman, %3,3'ünde (n=7) HT, %4,7'sinde (n=10) COVID-19, %2,4'ünde (n=5) hipotiroidi, %1,4'ünde (n=3) madde bağımlılığı, %10,4'ünde (n=22) ikiz gebelik, %2,4'ünde (n=5) oligohidroamniyoz, %1,9'unda (n=4) plasenta previa, %0,5'inde (n=1) çölyak, %0,9'unda (n=2) İYE, %1,9'unda (n=4) üçüz gebelik, %0,5'inde (n=1) epilepsi, %0,5'inde (n=1) romatolojik hastalık mevcuttu. Kontrol grubunun EMR, COVID-19 ve ikiz gebelik olma oranı preeklampsisi grubundan daha fazlaydı (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,036$, $p<0,001$). Preeklampsisi grubunda ise hipotiroidi olma oranı, kontrol grubundan daha fazlaydı ($p=0,033$). İki grubun diğer ek hastalıkları

arasında anlamlı farklılık bulunamadı ($p<0,05$).

Annenin kullandığı ilaçlar incelendiğinde, Preeklampsisi grubunun %15,2'si ($n=32$) Alfamet, %3,3'si ($n=7$) Euthryox-Levotiron, %1,9'u ($n=4$) insülin, %1,4'ü ($n=3$) aspirin, %1'i ($n=2$) heparin, %0,5'i ($n=1$) plequanil, %0,5'i ($n=1$) antiepileptik, %0,5'i ($n=1$) steroid, %1,4'ü ($n=3$) Nidilat-Adalat, , %1,4'ü ($n=3$) antidepresan, %0,5'i ($n=1$) antidiyabetik kullanıyordu. Kontrol grubunun ise %9,4'ü ($n=20$) antibiyotik, %0,5'i alfamet, %1,4'ü ($n=3$) Euthryox-Levotiron, %2,4'ü ($n=5$) insülin, %0,5'i ($n=1$) aspirin, %0,5'i ($n=1$) heparin, %0,9'u ($n=2$) Plequanil, %0,5'i ($n=1$) clexan, %0,5'i ($n=1$) antiepileptik %0,5'i ($n=1$) steroid kullanıyordu. Kontrol grubunun antibiyotik kullanma oranı daha fazlayken, preeklampsisi grubunun alfamet kullanma oranı daha fazlaydı (sırasıyla $p=0,025$, $p=0,002$). İki grubun diğer ilaç kullanımları arasında anlamlı farklılık bulunamadı ($p<0,05$).

Preeklampsisi grubundaki bebeklerin %52,9'u ($n=111$) erkek, %47,1'i ($n=99$) kızdı. Kontrol grubundaki bebeklerin %50,5'i, ($n=107$) erkek, %49,5'i ($n=105$) kızdı. İki grubun bebek cinsiyetleri arasında fark yoktu ($p=0,624$). Preeklampsisi ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1 'de verilmiştir.

Tablo 4-1Çalışma ve kontrol gruplarının demografik ve maternal klinik özellikleri

<i>Kategoriler</i>	Preeklampsi (210)	Kontrol (212)	p
<i>Gestasyon haftası, Ortanca (min-maks)</i>	35 (24-42)	35 (24-42)	0,938 ¹
<i>34 ve altı n(%)</i>	98 (%46,7)	99 (%46,7)	0,995 ²
<i>34 üstü</i>	112 (%53,3)	113 (%53,3)	
<i>Preeklampsi n(%)</i>			
<i>Yok</i>	0 (%0)	212 (%100)	-
<i>Preeklampsi</i>	194 (%92,4)	0 (%0)	
<i>Eklampsi</i>	4 (%1,9)	0 (%0)	
<i>HELLP</i>	12 (%5,7)	0 (%0)	
<i>Doğum ağırlığı, Ortanca (min-maks)</i>	2010 (330-4965)	2265 (370-4580)	0,129 ¹
<i>Doğum Şekli n(%)</i>			
<i>NSD</i>	13 (%6,2)	79 (%37,3)	<0,001 ²
<i>C/S</i>	197 (%93,8)	133 (%62,7)	
<i>Anne Yaşı, Ortanca (min-maks)</i>	31 (28-56)	27 (15-42)	<0,001 ¹
<i>Anne Ek Hastalık n(%)</i>			
<i>GDM-DM</i>	23 (%11)	15 (%7,1)	0,177 ²
<i>EMR</i>	6 (%3,2)	25 (%18,5)	<0,001 ²
<i>Koryoamniyonit</i>	0 (%0)	2 (%0,9)	0,499 ³
<i>Dekolman</i>	3 (%1,4)	5 (%2,4)	0,724 ³
<i>HT</i>	8 (%3,8)	7 (%3,3)	0,778 ²
<i>Hipotiroidi</i>	14 (%6,7)	5 (%2,4)	0,033 ²
<i>Hipertiroidi</i>	0 (%0)	0 (%0)	-
<i>COVID-19</i>	2 (%1)	10 (%4,7)	0,036 ³
<i>Madde bağımlısı</i>	0 (%0)	3 (%1,4)	0,248 ³

<i>İkiz Gebelik</i>	4 (%1,9)	22 (%10,4)	<0,001 ²
<i>Oligohidroamniyoz</i>	0 (%0)	5 (%2,4)	0,061 ³
<i>Polihidroamniyoz</i>	0 (%0)	0 (%0)	-
<i>Plasenta Previa</i>	1 (%0,5)	4 (%1,9)	0,189 ³
<i>Çölyak</i>	0 (%0)	1 (%0,5)	1,00 ³
<i>İYE</i>	0 (%0)	2 (%0,9)	0,499 ³
<i>Üçüz Gebelik</i>	0 (%0)	4 (%1,9)	0,123 ³
<i>KBY</i>	1 (%0,5)	0 (%0)	1,00 ³
<i>Epilepsi</i>	3 (%1,4)	1 (%0,5)	0,371 ³
<i>Romatolojik</i>	1 (%0,5)	1 (%0,5)	1,00 ³
<i>Annenin kullandığı ilaçlar n(%)</i>			
<i>Antibiyotik</i>	0 (%0)	20 (%9,4)	<0,001 ³
<i>Alfamet</i>	32 (%15,2)	1 (%0,5)	<0,001 ³
<i>Euthyox-Levotiron</i>	7 (%3,3)	3 (%1,4)	0,219 ³
<i>İnsülin</i>	4 (%1,9)	5 (%2,4)	0,747 ³
<i>Aspirin</i>	3 (%1,4)	1 (%0,5)	0,371 ³
<i>Heparin</i>	2 (%1)	1 (%0,5)	0,622 ³
<i>Plequanil</i>	1 (%0)	2 (%0,9)	1,00 ³
<i>Clexan</i>	0 (%0)	1 (%0,5)	1,00 ³
<i>Antiepileptik</i>	1 (%0,5)	1 (%0,5)	1,00 ³
<i>Steroid</i>	1 (%0,5)	1 (%0,5)	1,00 ³
<i>Nidilat-Adalat</i>	3 (%1,4)	0 (%0)	0,122 ³
<i>Antidepresan</i>	3 (%1,4)	0 (%0)	0,122 ³
<i>Antidiyabetik</i>	1 (%0,5)	0 (%0)	1,00 ³
<i>Bebek Cinsiyeti n(%)</i>			
<i>Erkek</i>	111 (%52,9)	107 (%50,5)	0,624 ²
<i>Kız</i>	99 (%47,1)	105 (%49,5)	

n (%): frekans (yüzde), ¹ Mann Whitney U test, ²Ki kare test, ³Fisher exact test

Preeklampsî grubundaki hastaların hastanede yatış süresi ortancası 11 gün olup 1 ile 117 gün arasında değişmekteydi. Kontrol grubunda ise hastanede yatış süresi ortancası 13 gün olup 1 ile 138 gün arasında değişmekteydi. İki grubun hastanede yatış süreleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,061$).

Preeklampsî grubundaki hastaların %6,2'sinde ($n=13$) diyastolik akım kaybı varken, kontrol grubunda kimsede yoktu. Preeklampsî hastalarının diyastolik akım kaybı olma oranı kontrol grubundan fazlaydı ($p<0,001$). Preeklampsî grubundakilerin %19,8'i ($n=42$), kontrol grubundakilerin %26,7'si ($n=56$) antenatal steroid kullanmıştı. İki grubun antenatal steroid kullanma oranları arasında fark yoktu ($p=0,095$).

İVK evreleri incelendiğinde; preeklampsî grubundaki hastaların %10,5'i ($n=22$) Evre 1, %1,9'u ($n=4$) Evre 2, %0,5'si ($n=1$) Evre 3, %1,9'u ($n=4$) Evre 4 idi. Kontrol grubunun ise %16'sı ($n=34$) Evre 1, %3,8'i ($n=8$) Evre 2, %1,9'u ($n=4$) Evre 3, %3,8'i ($n=8$) Evre 4 idi. İki grubun İVK evreleri arasında fark yoktu ($p=0,080$).

Preeklampsî grubunun %28,6'sı, kontrol grubunun %25'i kûvöz içi oksijen almıştı. Kûvöz içi oksijen süreleri incelendiğinde, preeklampsî grubunun ortancası 0 (0-34), kontrol grubunun 0 (0-17) idi. Preeklampsî grubunun %55,2'si, kontrol grubunun %57,1'i non-invaziv oksijen desteği almıştı. Non-invaziv O_2 destek sürelerinde preeklampsî grubunun ortancası 1 (0-47), kontrol grubunun 2,5 (0-39) idi. Preeklampsî grubunun %22,9'u, kontrol grubunun %31,1'i entübasyon yapılmıştı. Entübasyon süreleri incelendiğinde preeklampsî grubunun ortancası 0 (0-20), kontrol grubunun 1,5 (0-47) idi. İki grubun kûvöz içi O_2 , Non-İnvaziv O_2 destek süreleri arasında fark yoktu (sırasıyla $p=0,358$, $p=0,271$). Kontrol grubunun entübasyon süresi, preeklampsî grubundan fazlaydı ($p=0,039$). Preeklampsî grubunun %59,5'i, kontrol grubunun %60,8'i solunum desteği yapılmıştı. Total solunum destek süresi preeklampsî grubunda ortancası 1 (0-52), kontrol grubunda 6 (0-100) idi, iki grup arasında fark yoktu ($p=0,237$).

Yatış tanıları incelendiğinde, Preeklampsî grubunun %60'ında ($n=126$), kontrol grubunun %60,4'ünde ($n=128$) solunum sıkıntısı mevcuttu ($p=0,937$). Preeklampsî grubunun %68,6'sında ($n=144$), prematürite, %11'inde ($n=23$) sepsis, %11'inde ($n=23$) sarılık, %9,1'inde hipoglisemi, %0,5'inde ($n=1$) dehidratasyon, %2,9'unda ($n=6$) asfiksi, %0,5'inde ($n=1$) İntestinal Obstrüksiyon-Perforasyon,

%1'inde (n=2) trombositopeni, %1'inde (n=2) COVID-19 + anne bebeği, %1'inde (n=2) anemi, %0,5'inde (n=1) hipokalsemi, %3,8'inde (n=8) sosyal endikasyon sebebi ile hastane yatışı mevcuttu. Kontrol grubunun %50,5'inde (n=107) prematürite, %24,5'inde (n=52) sepsis, %12,3'ünde (n=62) sarılık, %4,3'ünde (n=9) hipoglisemi, %1,9'unda (n=4) dehidratasyon, %1,4'ünde (n=3) asfiksi, %0,5'inde (n=1) KKH, %0,5'inde (n=1) İntestinal Obstrüksiyon-Perforasyon, , %0,5'inde (n=1) trombositopeni, %0,5'inde (n=1) konjenital kitle, %2,4'ünde (n=5) konvülziyon, %1,4'ünde (n=3) NEK, %4,2'sinde (n=9) COVID+ anne bebeği, %0,9'unda (n=2) anemi, %1,4'ünde (n=3) sosyal endikasyon sebebi ile hastana yatışı mevcut idi. Kontrol grubunda sepsis sebebi ve COVID-19 anne bebeği olması sebebi ile yatış olma oranı preeklampsi grubundan daha fazlaydı (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,034$). Preeklampsi grubunda hipoglisemi sebebi ile yatış olma oranı kontrol grubundan fazlaydı ($p=0,046$). Diğer yatış sebepleri incelendiğinde iki grup arasında fark olmadığı görüldü ($p<0,05$).

Preeklampsi grubundaki hastaların %2,9'ında (n=6) exitus görülmüşken, kontrol grubunda bu oran %3,8 (n=8) idi. İki grubun çıkış durumlarının oranları arasında fark yoktu ($p=0,599$). Hasta gruplarının klinik özellikleri Tablo 4.2.'de verilmiştir.

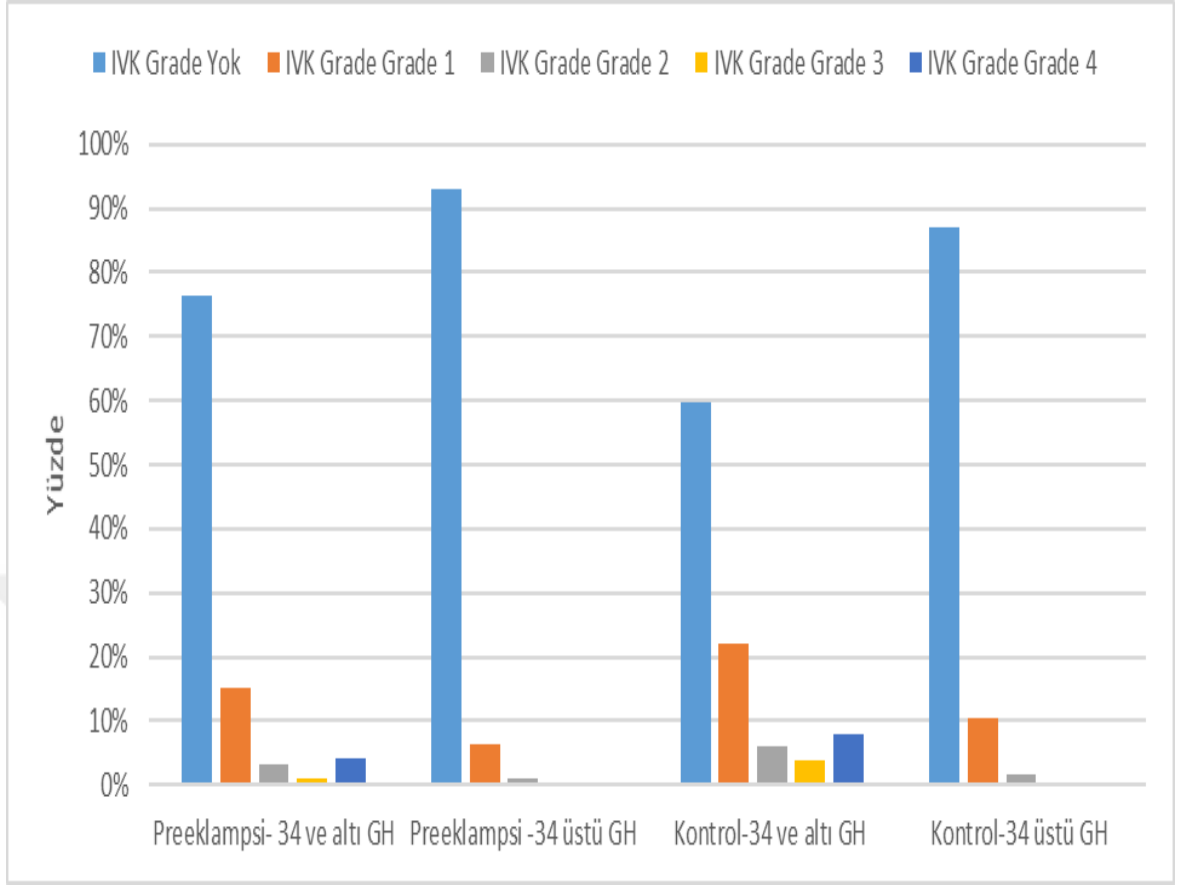
Tablo 4-2: Hastaların Klinik Özellikleri

<i>Kategoriler</i>	Preeklampsi (210)	Kontrol (212)	p
<i>Hastanede yatış süresi, Ortanca (min-maks)</i>	11 (1-117)	13 (1-138)	0,061 ¹
<i>Diyastolik Akım Kaybı</i>			
<i>Yok</i>	197 (%93,8)	212 (%100)	<0,001 ³
<i>Var</i>	13 (%6,2)	0 (%0)	
<i>Antenatal Steroid</i>			
<i>Yok</i>	170 (%80,2)	154 (%73,3)	0,095 ²
<i>Var</i>	42 (%19,8)	56 (%26,7)	
<i>IVK Evre</i>			
<i>Yok</i>	179 (%85,2)	158 (%74,5)	
<i>GR1</i>	22 (%10,5)	34 (%16)	0,080 ²
<i>GR2</i>	4 (%1,9)	8 (%3,8)	
<i>GR3</i>	1 (%0,5)	4 (%1,9)	
<i>GR4</i>	4 (%1,9)	8 (%3,8)	
<i>Küvöz İçi O₂</i>	60 (%28,6)	53 (%25)	0,407 ²
<i>Süresi, Ortanca (min-maks)</i>	0 (0-34)	0 (0-17)	0,358 ¹
<i>Non-İnvaziv O₂ Destek</i>	116 (%55,2)	121 (%57,1)	0,704 ²
<i>Süresi, Ortanca (min-maks)</i>	1 (0-47)	2,5 (0-39)	0,271 ¹
<i>Entübasyon</i>	48 (%22,9)	66 (%31,1)	0,056 ²
<i>Süresi, Ortanca (min-maks)</i>	0 (0-20)	1,5 (0-47)	0,039 ¹
<i>Toplam Solunum desteği</i>	125 (%59,5)	129 (%60,8)	0,781 ²
<i>Süresi, Ortanca (min-maks)</i>	1 (0-52)	6 (0-100)	0,237 ¹
<i>Yatış tanısı</i>			
<i>Solunum Sıkıntısı</i>	126 (%60)	128 (%60,4)	0,937 ²
<i>Sarılık</i>	23 (%11)	26 (%12,3)	0,674 ²
<i>Hipoglisemi</i>	19 (%9,1)	9 (%4,3)	0,046 ²
<i>Dehidratasyon</i>	1 (%0,5)	4 (%1,9)	0,372 ³

<i>Asfiksi</i>	6 (%2,9)	3 (%1,4)	0,337 ³
<i>Konvulziyon</i>	1 (%0,5)	1 (%0,5)	1,00 ³
<i>Trombositopeni</i>	2 (%1)	1 (%0,5)	1,00 ³
<i>Konjenital Kitle</i>	0 (%0)	1 (%0,5)	1,00 ³
<i>Konvulziyon</i>	0 (%0)	5 (%2,4)	0,061 ³
<i>Nek</i>	0 (%0)	3 (%1,4)	0,122 ³
<i>Covid+Anne Bebeği</i>	2 (%1)	9 (%4,2)	0,034 ²
<i>Anemi</i>	2 (%1)	2 (%0,9)	1,00 ³
<i>Hipokalsemi</i>	1 (%0,5)	0 (%0)	1,00 ³
<i>Sosyal Endikasyon</i>	8 (%3,8)	3 (%1,4)	0,123 ²
<i>Çıkış durumu</i>			
<i>Salah</i>	204 (%97,1)	204 (%96,2)	0,599 ²
<i>Exitus</i>	6 (%2,9)	8 (%3,8)	
<i>n(%): frekans (yüzde), ¹ Mann Whitney U test, ²Ki kare test, ³Fisher exact test</i>			

4.2. Grupların gebelik haftasına ve diyastolik kan akımına göre İVK Evre dağılımlarının incelenmesi

Preeklampsi ve kontrol grubundaki bebekler gestasyon haftasına göre ikiye ayrılıp İVK Evreleri incelendiğinde; preeklampsi grubunda 34 ve altı gestasyon haftasındaki bebeklerin %65,2'si Evre 1, %13'ü Evre 2, %4,3'ü Evre 3, %17,4'ü Evre 4 idi, 34 üstü gruptakilerin ise %87,5'i Evre 1, %12,5'i Evre 2 idi. Kontrol grubunda 34 ve altı gestasyon haftasındaki bebeklerin %55'i Evre 1, %15'i Evre 2, %10'u Evre 3, %20'si Evre 4 idi, 34 üstü gruptakilerin ise %85,7'si Evre 1, %14,3'ü Evre 2 idi. Grupların gebelik haftasına göre İVK Evre dağılımı Tablo 4.3'te ve Grafik 4.3'te verilmiştir.



Grafik 4-3 Grupların gebelik haftasına göre İVK Evre dağılımı

Tablo 4-3 Grupların gebelik haftasına göre İVK Evre dağılımı

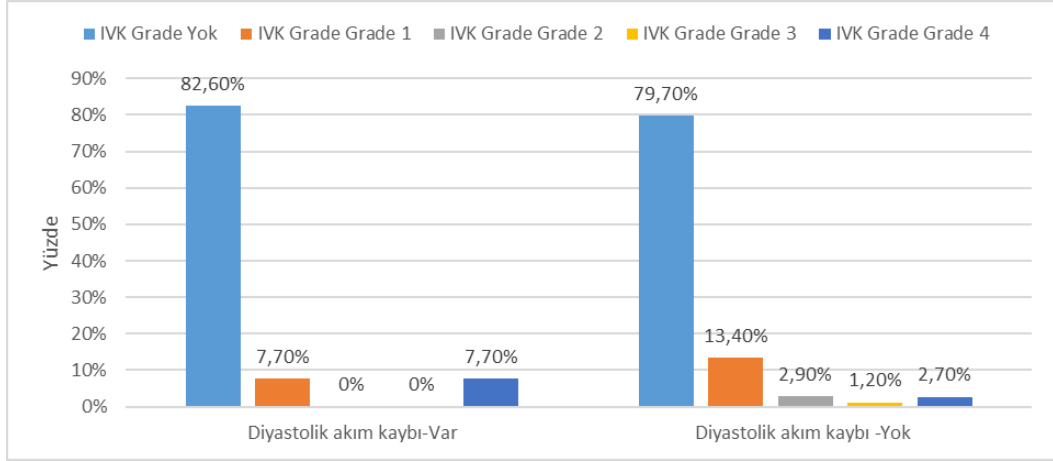
Kategoriler	Preeklampsi (31)		Kontrol (54)		p
	34 ve altı	34 üstü	34 ve altı	34 üstü	
	GH (98)	GH (112)	GH (99)	GH (113)	
<i>IVK</i>					
<i>Yok</i>	75 (%76,5)	104 (%92,9)	59 (%59,6)	99 (%87,6)	<0,001* ¹
<i>Var</i>	23 (%23,5)	8 (%7,1)	40 (%40,4)	14 (%12,4)	
<i>IVK Evre</i>					
<i>Yok</i>	75 (%76,5)	104 (%92,9)	59 (%59,6)	99 (%87,6)	
<i>GR1</i>	15 (%15,3)	7 (%6,3)	22 (%22,2)	12 (%10,6)	
<i>GR2</i>	3 (%3,1)	1 (%0,9)	6 (%6,1)	2 (%1,8)	
<i>GR3</i>	1 (%1,0)	0 (%0)	4 (%4)	0 (%0)	
<i>GR4</i>	4 (%4,1)	0 (%0)	8 (%8,1)	0 (%0)	

¹Ki kare test,

* Preeklampsi-34 üstü GH grubu, 34 ve altı GH olan preeklampsi ve kontrol grubundan,

Kontrol grubu 34 ve altı GH grubu, 34 ve üstü GH olan preeklampsi ve kontrol grubundan farklıydı.

Preeklampsi grubundaki hastaların diyastolik akım kaybına göre İVK Evre dağılımları incelendiğinde; diyastolik akım kaybı olan hastaların %82,6'sında İVK yoktu, %7,7'si Evre 1, %7,7'si Evre 4 idi, diyastolik akım kaybı olmayanların %79,7'sinde İVK yoktu, %13,4'ü Evre 1, %2,9'u Evre 2, %1,2'si Evre 3, %2,7'si Evre 4 idi. İki grubun İVK Evre dağılımları arasında fark yoktu (p=0,648). Preeklampsi grubunda diyastolik akım kaybına göre İVK Evre dağılımı Tablo 4.4.'te ve Grafik 4.4.'te verilmiştir.



Grafik 4-4 Preeklampsi grubunda diyastolik akım kaybına göre İVK Evre dağılımı

Tablo 4-4 Preeklampsi grubunda diyastolik akım kaybına göre İVK Evre dağılımı

Kategoriler	Diyastolik akım kaybı		p
	Var (13)	Yok (409)	
<i>IVK Evre</i>			
Yok	11 (%82,6)	326 (%79,7)	
GR1	1 (%7,7)	55 (%13,4)	0,648 ³
GR2	0 (%0)	12 (%2,9)	
GR3	0 (%0)	5 (%1,2)	
GR4	1 (%7,7)	11 (%2,7)	

¹Fisher exact test

4.3. İVK olup olmasını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi

İVK olanların gestasyon haftası ortancası 31 (24-41), İVK olmayanların hastaların ortancasından 35 (24-42) istatistiksel anlamlı olarak düşüktü ($p < 0,001$). İVK olan gruptaki hastaların %74,1'i ($n=63$) 34 ve altı gestasyon haftasında iken, İVK olmayan grubunun %39,8'si ($n=134$) 34 ve altı gestasyon haftasında idi, İVK olan grupta bu oran anlamlı olarak daha fazlaydı ($p < 0,001$).

İVK olan grubunun %36,5'inde ($n=31$) preeklampsi var iken, İVK olmayan

grubunun %53,1'inde (n=179) vardı. İVK olmayan grupta preeklampsi oranı, olan gruba göre daha yüksekti (p=0,006). İVK olan grubunun doğum ağırlığı ortancası 1470 (370-4400) idi ve İVK olmayan grubun doğum ağırlığı ortancasından 2250 (330-4965) istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001). İVK olan grupta sezaryen oranı %80 (n=68), olmayan grupta %77,7 (n=262) idi, iki grubun doğum şekilleri arasında fark yoktu (p=0,653).

İVK olan grubunun anne yaşı ortancası 28 (16-43), olmayan grubunun anne yaşı ortancası 29 (15-56) idi. İki grubun anne yaşları arasında fark gözlenmedi (p=0,284).

İVK olan grubundaki annelerin %47,1'inin (n=40) ek hastalığı varken, %22,4'u (n=19) ilaç kullanıyordu. İVK olmayan grubundaki annelerin ise %32,9'sı (n=111) ek hastalığı vardı ve %16,9'u (n=57) ilaç kullanıyordu. İVK olan grubun ek hastalığı olanların oranı olmayanlara göre daha fazlaydı ve iki gruptaki annelerin ilaç kullanma oranları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla p=0,015, p=0,244).

İVK olan grubun %43,5'i kız bebek, %56,5'i erkek bebektir, olmayan grubunda %49,6'sı kız bebek, %50,4'si erkek bebektir, iki grubun bebek cinsiyetleri arasında fark yoktu (p=0,321).

İVK olan grubundakilerin hastanede yatış süresi ortancası 25 (1-138) olup, olmayan grubundakilerden 10 (1-117) anlamlı olarak fazlaydı (p=0,025). İVK olan gruptakilerin %2,4'ünde (n=2), İVK olmayan gruptakilerin %3,3'ünde (n=11) diyastolik akım kaybı mevcuttu (p=0,664).

İVK olanların antenatal steroid kullanım oranı (%36,5), olmayanlardan (%19,9) anlamlı olarak fazlaydı (p=0,036).

İVK olanların %40'ı, olmayan gruptakilerin %23,4'ü kuvöz içi O₂ almıştı. İVK olanlarda bu oran daha fazlaydı (p=0,002). İVK olan grubun kuvöz içi O₂ süresi olmayan gruptan anlamlı olarak fazlaydı (p<0,001).

İVK olanların %76,5'i, olmayan gruptakilerin %51', non-invaziv O₂ destek almıştı. İVK olanlarda bu oran daha fazlaydı (p<0,001). İVK olan grubun non-invaziv O₂ destek süresi olmayan gruptan anlamlı olarak fazlaydı (p<0,001).

İVK olanların %55,3'ü, olmayan gruptakilerin %19,9'u entübasyon yapılmıştı. İVK olanlarda bu oran daha fazlaydı (p<0,001). İVK olan entübasyon süresi olmayan

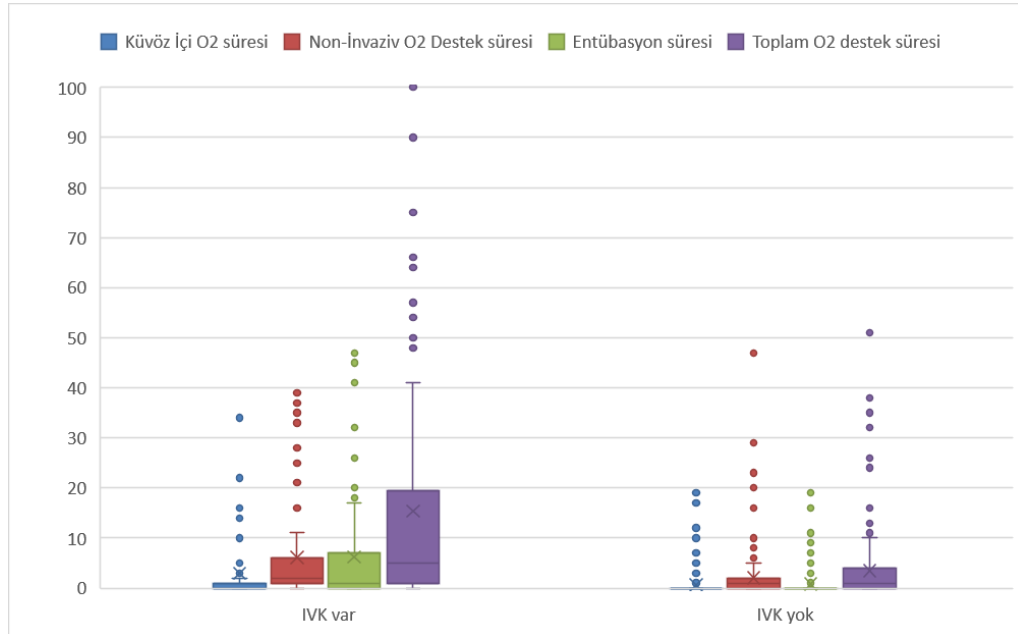
gruptan anlamlı olarak fazlaydı ($p<0,001$).

İVK olanların %84,7'si, olmayan gruptakilerin %54'ü, herhangi bir O₂ desteği almıştı. İVK olanlarda bu oran daha fazlaydı ($p<0,001$). İVK olan grubun toplam solunum süresi olmayan gruptan anlamlı olarak fazlaydı ($p<0,001$). O₂ destek sürelerine göre karşılaştırmalar Grafik 4.5'te verilmiştir. İVK gruplarına göre karşılaştırmalar Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4-5: İVK olup olmamasına göre karşılaştırmalar

Kategoriler	İVK		p
	Var (85)	Yok (337)	
Gestasyon haftası, Ortanca (min-maks)	31 (24-41)	35 (24-42)	<0,001 ¹
34 ve altı n(%)	63 (%74,1)	134 (%39,8)	<0,001 ²
34 üstü	22 (%25,9)	203 (%60,2)	
Preelampsi n(%)			
Yok	54 (%63,5)	158 (%46,5)	0,006 ²
Var	31 (%36,5)	179 (%53,1)	
	1470 (370-4400)	2250 (330-4965)	<0,001 ¹
Doğum ağırlığı Ortanca (min-maks)	4400)	4965)	
Doğum Şekli n(%)			
NSD	17 (%20)	75 (%22,3)	0,653 ²
C/S	68 (%80)	262 (%77,7)	
Anne Yaşı , Ortanca (min-maks)	28 (16-43)	29 (15-56)	0,284 ¹
Anne Ek Hastalık (%)			
Yok	45 (%52,9)	226 (%67,1)	0,015 ²
Var	40 (%47,1)	111 (%32,9)	
Annenin ilaç kullanımı n(%)			
Yok	66 (%77,6)	280 (%83,1)	0,244 ²
Var	19 (%22,4)	57 (%16,9)	
Bebek Cinsiyeti n(%)			
Erkek	48 (%56,5)	170 (%50,4)	0,321 ²

Kız	37 (%43,5)	167 (%49,6)	
Hastanede yatış süresi, Ortanca (min-maks)	25 (1-138)	10 (1-117)	0,025 ¹
Diyastolik Akım Kaybı (%)			
Yok	83 (%97,6)	326 (%96,7)	0,664 ²
Var	2 (%2,4)	11 (%3,3)	
Antenatal Steroid (%)			
Yok	54 (%63,5)	270 (%80,1)	0,001 ²
Var	31 (%36,5)	67 (%19,9)	
Küvöz İçi O ₂	34 (%40)	79 (%23,4)	0,002 ²
Süresi, Ortanca (min-maks)	0 (0-34)	0 (0-19)	<0,001 ¹
Non-İnvaziv O ₂ Destek	65 (%76,5)	172 (%51)	<0,001 ²
Süresi, Ortanca (min-maks)	2 (0-39)	1 (0-47)	<0,001 ¹
Entübasyon	47 (%55,3)	67 (%19,9)	<0,001 ²
Süresi, Ortanca (min-maks)	1 (0-47)	0 (0-19)	<0,001 ¹
Toplam Solunum desteği	72 (%84,7)	182 (%54)	<0,001 ²
Süresi, Ortanca (min-maks)	5 (0-100)	1 (0-52)	<0,001 ¹
n(%): frekans (yüzde), ¹ Mann Whitney U test, ² Ki kare test			



Grafik 4-5 Solunum destek sürelerine göre karşılaştırmalar

İVK olan hastaların olmayan hastalara göre değişkenleri incelendiğinde, tek değişkenli regresyon analizinde, gestasyon haftasının 34 üstü olması, 34 ve altı olmasına göre riski 0,2 kat (%95 GA: 0,1-0,4) düşürüyordu. Preeklampsisi olanlarda risk, olmayanlara göre 0,5 kat (%95 GA: 0,3-0,8) düşüktü. Doğum ağırlığının bir birim artması OR 0,9 (%95GA: 0,9-0,9) ile koruyucu faktördü. Doğum şekli, anne yaşı, annenin ilaç kullanımı, bebeğin cinsiyeti ve diyastolik akım kaybının İVK üzerine etkisi bulunamadı (sırasıyla p=0,653, p=0,247, p=0,245, p=0,321, p=0,665). Annede ek hastalık olması, olmayanlara göre İVK riskini 1,8 (%95 GA: 1,1-2,9) kat artırıyordu. Antenatal steroid kullanımı da kullanmayanlara göre OR: 2,3 (1,4-3,9) idi. Küvöz içi O₂ olan hastalar olmayanlara göre riski 2,2 (1,3-3,6), Non-İnvaziv O₂ Destek alanlar, almayanlara göre 3,1 (1,8-5,4), entübasyon uygulanan hastalar, uygulanmayanlara göre riski 4,9 (3-8,3) kat fazla olduğu görüldü.

Çok değişkenli regresyon analizinde modele p<0,25 olan değişkenler dahil edilerek, bu değişkenlerin birlikte iken etkisi değerlendirildi. Oluşturulan modelde son olarak Preeklampsisi, doğum ağırlığı ve entübasyon olduğu görüldü. Preeklampsinin OR: 0,5 (0,3-0,8) ve doğum ağırlığının OR: 0,9 (0,9-0,99) İVK riskini azalttığı, entübasyonun ise OR: 2,6 (1,5-4,7) riski artırdığı bulundu. İVK olmasını etkileyen değişkenlerin regresyon analizi Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4-6: İVK olmasını etkileyen değişkenlerin regresyon analizi

Kategoriler	Univariate LR		Multivariate LR*	
	OR	(%95 p		p
	GA)		OR (%95 GA)	
<i>Gestasyon haftası</i>				
34 ve altı	Ref			
34 üstü	0,2 (0,1-0,4)	<0,001		
<i>Preeklampsisi</i>				
Yok	Ref		Ref	
Var	0,5 (0,3-0,8)	0,007	0,5 (0,3-0,8)	0,005
Doğum ağırlığı	0,9 (0,9-0,9)	<0,001	0,9 (0,9-0,99)	<0,001

<i>Doğum Şekli</i>				
<i>NSD</i>	Ref			
<i>C/S</i>	1,1 (0,6-2,1)	0,653		
<i>Anne Yaşı</i>				
	0,9 (0,9-1,0)	0,247		
<i>Anne Ek Hastalık</i>				
<i>Yok</i>	Ref			
<i>Var</i>	1,8 (1,1-2,9)	0,016		
<i>Annenin ilaç kullanımı</i>				
<i>Yok</i>	Ref			
<i>Var</i>	1,4 (0,8-2,5)	0,245		
<i>Bebek Cinsiyeti</i>				
<i>Erkek</i>	Ref			
<i>Kız</i>	0,8 (0,5-1,3)	0,321		
<i>Diyastolik Akım Kaybı</i>				
<i>Yok</i>	Ref			
<i>Var</i>	0,7 (0,2-3,3)	0,665		
<i>Antenatal Steroid</i>				
<i>Yok</i>	Ref			
<i>Var</i>	2,3 (1,4-3,9)	0,001		
<i>Küvöz İçi O₂</i>				
<i>Yok</i>	Ref			
<i>Var</i>	2,2 (1,3-3,6)	0,002		
<i>Non-İnvaziv O₂ Destek</i>				
<i>Yok</i>	Ref			
<i>Var</i>	3,1 (1,8-5,4)	<0,001		
<i>Entübasyon</i>				
<i>Yok</i>	Ref		Ref	
<i>Var</i>	4,9 (3-8,3)	<0,001	2,6 (1,5-4,7)	0,001
<i>LR:Lojistik Regresyon, Ref: Referans kategori, OR(%95 GA): Odd risk (%95 Güven Aralığı).</i>				
<i>*Çok değişkenli Lojistik Regresyon analizi R²(Açıklayıcılık katsayısı):0,231</i>				

4.4. Gestasyon haftasına göre İVK olmasını etkileyen değişkenlerin analizi

34 ve altı GH olan hastalarda İVK olan hastaların olmayan hastalara göre değişkenleri incelendiğinde, tek değişkenli regresyon analizinde, preeklampsi olanlarda risk, olmayanlara göre 0,5 kat (%95 GA: 0,2-0,8) düşüktü. Doğum ağırlığının bir birim artması OR 0,9 (%95GA: 0,9-0,9) ile koruyucu faktördü. Entübasyon uygulanan hastalar, uygulanmayanlara göre riski 4,7 (2,5-8,9) kat fazla olduğu görüldü. Doğum şekli, anne yaşı, annenin ek hastalığının olması, annenin ilaç kullanımı, bebeğin cinsiyeti ve diyastolik akım kaybın, antenatal steroid kullanımı, küvöz içi O₂, non-invaziv O₂ desteğin İVK üzerine etkisi bulunamadı (sırasıyla p=0,296, p=0,205, p=0,637, p=0,635, p=0,129, p=0,844, p=0,448, p=0,394, p=0,244).

34 ve altı GH olan hastalarda İVK olan hastaların olmayan hastalara göre değişkenleri incelendiğinde çok değişkenli regresyon analizinde modele p<0,25 olan değişkenler dahil edilerek, bu değişkenlerin birlikte iken etkisi değerlendirildi. Oluşturulan modelde son olarak Preeklampsi, doğum ağırlığı ve entübasyon olduğu görüldü. Preeklampsinin OR: 0,4 (0,2-0,8) ve doğum ağırlığının OR: 0,9 (0,9-0,9) İVK riskini azalttığı, entübasyonun ise OR: 2,5 (1,5-5,3) riski artırdığı bulundu.

34 üstü GH olan hastalarda İVK olan hastaların olmayan hastalara göre değişkenleri incelendiğinde, tek değişkenli regresyon analizinde, preeklampsi, doğum ağırlığı, doğum şekli, anne yaşı, annenin ek hastalığının olması, annenin ilaç kullanımı, bebeğin cinsiyeti ve diyastolik akım kaybın, antenatal steroid kullanımı, küvöz içi O₂, non-invaziv O₂ desteğinin, entübasyonun İVK üzerine etkisi bulunamadı (sırasıyla p=0,190, p=0,801, p=0,860, p=0,947, p=0,053, p=0,346, p=0,939, p=0,999, p=0,633, p=0,102, p=0,062, p=0,439).

34 üstü GH olan hastalarda İVK olan hastaların olmayan hastalara göre değişkenleri incelendiğinde çok değişkenli regresyon analizinde modele p<0,25 olan değişkenler dahil edilerek, bu değişkenlerin birlikte iken etkisi değerlendirildi. Oluşturulan modelde son olarak annenin ek hastalığının olması ve non-invaziv O₂ desteğinin olduğu görüldü. Fakat modelde değişkenlerin anlamsız olduğu yani İVK üzerine etkisi olmadığı görüldü.

Tablo 4-7: GH'na göre İVK olmasını etkileyen değişkenlerin regresyon analizi

Kategoriler	34 ve altı GH				34 üstü GH			
	Univarite LR		Multivariate LR*		Univarite LR		Multivariate LR*	
	OR	p	OR	p	OR		OR	p
	(%95		(%95		(%95		(%95	
	GA)		GA)		GA)		GA)	
Preeklampsi								
Yok	Ref		Ref					
	0,5	0,012	0,4	0,010	0,5		0,190	
	(0,2-		(0,2-		(0,2-			
Var	0,8)		0,8)		1,3)			
	0,9	<0,001	0,9	0,002	1		0,801	
	(0,9-		(0,9-		(0,9-			
Doğum ağırlığı	0,9)		0,9)		1,0)			
Doğum Şekli								
NSD	Ref							
	0,6	0,296			1,1		0,860	
	(0,3-				(0,4-			
C/S	1,5)				2,9)			
	0,9	0,205			1,0		0,947	
	(0,9-				(0,9-			
Anne Yaşı	1,0)				1,1)			
Anne Ek Hastalık								
Yok	Ref							
	1,2	0,637			2,4	0,053	2,4	0,061
	(0,6-				(0,9-		(0,9-	
Var	2,1)				5,9)		5,9)	
Annenin ilaç kullanımı								

<i>Yok</i>	Ref			Ref			
	1,2	0,635		0,4	0,346		
	(0,6-			(0,1-			
<i>Var</i>	2,2)			2,9)			
<i>Bebek Cinsiyeti</i>							
<i>Erkek</i>	Ref		Ref		Ref		
	0,6	0,129	0,5	0,057	0,9	0,939	
	(0,3-		(0,3-		(0,4-		
<i>Kız</i>	1,2)		1,0)		2,3)		
<i>Diyastolik Akım</i>							
<i>Kayıbı</i>							
<i>Yok</i>	Ref			Ref			
	0,8	0,844		0	0,999		
	(0,2-			(0-			
<i>Var</i>	4,5)			NA)			
<i>Antenatal Steroid</i>							
<i>Yok</i>	Ref			Ref			
	1,3	0,448		1,5	0,633		
	(0,7-			(0,3-			
<i>Var</i>	2,3)			6,9)			
<i>Küvöz İçi O₂</i>							
<i>Yok</i>	Ref			Ref			
	1,3	0,394		2,3	0,102		
	(0,7-			(0,8-			
<i>Var</i>	2,4)			6,5)			
<i>Non-İnvaziv O₂</i>							
<i>Destek</i>							
<i>Yok</i>	Ref						
	1,6	0,244		2,3	0,062	2,3	0,070
	(0,7-			(0,9-		(0,9-	
<i>Var</i>	3,5)			5,7)		5,6)	
<i>Entübasyon</i>							

<i>Yok</i>	Ref	Ref	Ref
	4,7	<0,001	2,5
	(2,5-	(1,2-	(0,5-
<i>Var</i>	8,9)	5,3)	5,1)

LR: Lojistik Regresyon, Ref: Referans kategori, OR(%95 GA): Odd risk (%95 Güven Aralığı).

**Çok değişkenli Lojistik Regresyon analizi R^2 (Açıklayıcılık katsayısı):sırasıyla 0,263, 0,064*

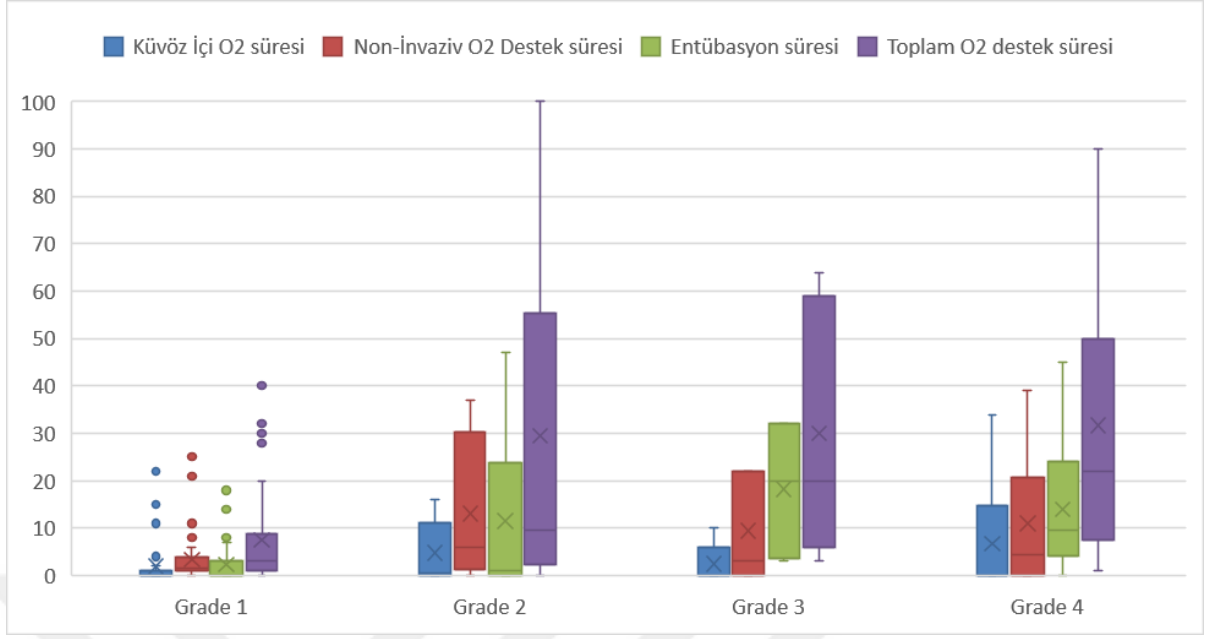
4.5.İVK Evrelerine göre solunum destek sürelerinin karşılaştırılması

İVK Evre 1'dekilerin %39,2'si, Evre 2'dekilerin %50'si, Evre 3'tekilerin %40'ı, Evre 4'tekilerin %33,3'ü kuvöz içi O₂ almıştı. Evrelere göre kuvöz içi O₂ alma oranları ve süreleri arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0,872, p=0,701).

İVK Evre 1'dekilerin %78,6'sı, Evre 2'dekilerin %83,3'ü, Evre 3'tekilerin %60'ı, Evre 4'tekilerin %66,7'si non-invaziv O₂ desteği almıştı. Evrelere göre non-invaziv O₂ desteği alma oranları ve süreleri arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0,578, p=0,125).

İVK Evre 1'dekilerin %42,9'una, Evre 2'dekilerin %58,3'üne, Evre 3'tekilerin %100'üne, Evre 4'tekilerin %91,7'sine entübasyon uygulanmıştı. Gruplara entübasyon uygulanma oranları arasında fark olduğu görüldü (p=0,001). Posthoc analizlerde Evre 1'in entübasyon uygulanma oranının Evre 4'ten anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Entübasyon süreleri incelendiğinde, Evre 1'in süresi (0 (0-18)), Evre 3 (20 (3-32)) ve Evre 4'ten (9,5 (0-45)) istatistiksel anlamlı olarak düşüktü (p<0,001).

İVK Evre 1'dekilerin %80,4'ü, Evre 2'dekilerin %83,3'ü, Evre 3'tekilerin %100'ü, Evre 4'tekilerin %100'ü herhangi bir O₂ desteği almıştı. Herhangi bir O₂ desteği alma oranları arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,380). Toplam Solunum desteği süreleri incelendiğinde, Evre 1'in süresi (3 (0-41)), Evre 3 (20 (0-64)) ve Evre 4'ten (22 (1-90)) istatistiksel anlamlı olarak düşüktü (p=0,001). İVK Evrelerine göre O₂ destek sürelerinin karşılaştırılması Tablo 4.8'de ve Grafik 4.6'da verilmiştir.



Grafik 4-6: İVK Evrelerine göre solunum destek sürelerinin karşılaştırılması

Tablo 4-8: İVK Evrelerine göre O2 destek sürelerinin karşılaştırılması

Kategoriler	IVK Evre 1 (56)	IVK Evre 2 (12)	IVK Evre 3 (5)	IVK Evre 4 (12)	p
Küvöz İçi O ₂ Süresi, Ortanca (min-maks)	22 (%39,2) 0 (0-22)	6 (%50) 0,5 (0-16)	2 (%40) 0 (0-10)	4 (%33,3) 0 (0-34)	0,872 ¹ 0,701 ²
Non-İnvaziv O ₂ Destek Süresi, Ortanca (min-maks)	44 (%78,6) 1,5 (0-25)	10 (%83,3) 6 (0-37)	3 (%60) 3 (0-22)	8 (%66,7) 4,5 (0-39)	0,578 ¹ 0,125 ²
Entübasyon ^a Süresi, Ortanca (min-maks)	24 (%42,9) 0 ^b (0-18)	7 (%58,3) 1 (0-47)	5 (%100) 20 (3-32)	11 (%91,7) 9,5 (0-45)	0,001 ¹ <0,001 ²
Toplam Solunum desteği	45	10	5	12	0,380 ¹

	(%80,4)	(%83,3)	(%100)	(%100)	
Süresi,	^b 3	9,5	20	22	0,001 ²
Ortanca (min-maks)	(0-41)	(0-100)	(3-64)	(1-90)	
¹ Fisher	exact	test,	²	Kruskal	Wallis
					test
^a Evre 1, Evre 4'ten farklıdır. ^b Evre 1'in süresi, Evre 3 ve 4'ten farklıdır					

4.6. İVK müdahalelerinin değerlendirilmesi

85 hastanın Evre 4 olan 12 kişinin %41,7'sine (n=5) boşaltıcı LP uygulanmıştı. 1 kişiye 1 kere, 2 kişiye 3 kere, 1 kişiye 5 kere ve 1 kişiye de 6 kere LP uygulanmıştı. Evre 4 olanların %33,3'üne (n=4) rezervuar tedavi uygulanmış, %16,7'ine (n=2) şant takılmıştı. İVK müdahalelerinin değerlendirilmesi Tablo 4.9'de verilmiştir.

Kategoriler	IVK Evre 1	IVK Evre 2	IVK Evre 3	IVK Evre 4
Boşaltıcı LP n(%)				
Yok	56 (%100)	12 (%100)	5 (%100)	7 (%58,3)
Var	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%41,7)
Boşaltıcı LP sayısı				
	-	-	-	0 (0-6)
Ortanca (min-maks)				
	-	-	-	-
Rezervuar n(%)				
Yok	56 (%100)	12 (%100)	5 (%100)	8 (%66,7)
Var	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%33,3)
Şant				
Yok	56 (%100)	12 (%100)	5 (%100)	10 (%83,3)
Var	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%16,7)

Tablo 4-9: İVK müdahalelerinin değerlendirilmesi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda temel olarak maternal preeklampsinin 34 GH altında ve 34 GH üzerinde olan yenidoğanlarda GMK-İVK riskine nasıl etki ettiğini araştırdık. Bu yüzden risk faktörlerini kontrol ve çalışma gruplarında eşit tutmaya çalıştık. Çalışmaya dahil edilen yenidoğanlar, yan faktörlerin sonuçlara etkisini azaltmak için benzer gestasyon haftasında doğan benzer tedavileri alan ve benzer tanılarla hastaneye yatan hastalardan seçildi.

Çalışmaya, 210 preeklampitik anne bebeği çalışma grubu olarak, 212 preeklampitik olmayan anneden doğan yenidoğan kontrol grubu olarak dahil edildi.

Literatürde birçok çalışmada erkek cinsiyet intraventriküler kanamanın risk faktörleri arasında sayılmaktadır(84). Heuchan ve ark. 2002 yılında yayınladıkları, İVK'nın perinatal risk faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında erkek cinsiyet İVK için risk faktörleri arasında gösterilmiştir(85). Kanada'da yapılan bir çalışmada da erkek cinsiyetin İVK için risk faktörü olduğu saptanmıştır(86). Çalışmamızda maternal preeklampitik grupta 111 erkek (%53), 99 kız (%47) yenidoğan, kontrol grubunda ise 107 erkek (%51), 105 kız (%49) yenidoğan vardı, yenidoğanların cinsiyet dağılımları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Erkek cinsiyetin predispozan etkisinin çalışmamızın sonuçlarını etkilemesini beklemiyoruz.

Antenatal steroidlerin GMK-İVK için koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir (21,22). Çalışmamıza alınan yenidoğanların kontrol ve çalışma gruplarının arasında, antenatal steroid tedavisi açısından anlamlı fark yoktu.

Guzman ve ark. 2010 yılında (87), Aly ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınladıkları (88) çalışmalarda mekanik ventilasyon İVK için risk faktörleri arasında sayılmıştır. Çalışmamızdaki maternal preeklampsiden etkilenen yenidoğanlar ile normotansif anneden doğan yenidoğanların, yenidoğan yoğun bakım takibi süresince aldıkları solunum ve oksijen desteği süresi, tekniği, entübasyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Yenidoğanlar yatış tanıları açısından, preeklampitik anneden doğanlar ve preeklampitik olmayan anneden doğanlar olarak 2'ye ayrılarak incelendiğinde, maternal preeklampsiden etkilenen yenidoğanların hipoglisemi nedeniyle hastaneye yatışları istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksekti. Maternal preeklampsiden etkilenen yenidoğanlarda utero-plasental yetmezliğe bağlı olarak fetal kan akımı ve dolayısıyla

fetal beslenme azalmıştır. Bu da yenidoğanda doğum sonrası glukoz depolarında azalma olarak karşımıza çıkabilir ve postnatal hipogliseminin sebebinin bu olabileceği düşünüldü. Asfiksi, sarılık, dehidratasyon, sepsis, trombositopeni, hipokalsemi gibi yatış anındaki tanılarda iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

Preeklampitik annelerden doğan yenidoğanların hastanede yatış süresi ortancası 11 gün olup 1 ile 117 gün arasında değişmekteydi. Kontrol grubunda ise hastanede yatış süresi ortancası 13 gün olup 1 ile 138 gün arasında değişmekteydi. İki grubun hastanede yatış süreleri arasında anlamlı fark yoktu.

Çalışmamıza alınan yenidoğanların maternal preeklampitik olanlar ile normotansif anneden doğanların ölüm ve iyilikle taburcu olma oranları arasında da istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda preeklampitik anneden doğan yenidoğanların %6,2'si normal spontan doğum, %93,8'i sezaryen, preeklampitik olmayan annelerden doğan yenidoğanların ise %37,3'ü normal spontan doğum, %62,7'si sezaryen ile doğmuştu. Preeklamptiklerde sezaryen müdahaleli doğum oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. Morsing ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada (8) preeklampitik annelerde sezaryen ile doğum oranı %98 preeklampitik olmayanlarda ise %66 olarak saptanmıştır. Ülkemizde yapılan Bulut ve ark. çalışmasında da preeklampitik annelerde sezaryen doğum oranı yüksek bulunmuştur (67) çalışmamız literatür ile uyumluydu. Preeklampsinin gebelerde erken ve sezaryen doğumun başlıca sebeplerinden olması bu farkın ortaya çıkmasının nedeni olarak düşünüldü.

Çalışmamızda kontrol grubunun anne yaşı 15 ile 42 arasında değişmekte ve ortalama yaşları ise 27'ydi, preeklampsisi grubunun anne yaşları ise 28 ve 56 arasında değişmekte, ortalamaları ise 31'di. Anne yaşları arasında anlamlı fark bulundu. Literatürde ileri anne yaşının preeklampsisi riskini artırdığı bildirilmektedir (89), ayrıca Hartikainen ve ark. 1998 yılında yaptığı çalışmada, Hutcheon ve ark. 2011 yılında yaptığı çalışmada, Turner ve ark. 2010 yılında yaptığı çalışmada 35 yaşın üzerindeki gebelerde preeklampsisi riskinin arttığını bildirmişlerdir (89–92). Çalışmamızda preeklampitik gruptaki annelerin yaşı daha ileriydi ve preeklampitik gruptaki annelerde 35 yaş üzerindeki sayıları daha fazlaydı, çalışmamız bu açıdan literatür ile uyumlu görünmektedir.

Literatür incelendiğinde, bazı çalışmalarda gebelikte tiroid fonksiyon

bozukluğu ve preeklampsi riski arasında doğru orantı olabileceği bulunmuştur (93,94). Männistö ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve hipotiroidinin incelendiği çalışmada geç preeklampsi ile hipotiroidi arasında bağlantı bulmuşlardır. Boogard ve arkadaşları da 2011 yılında yayınlanan çalışmalarında subklinik hipotiroidi ile preeklampsi gelişimi arasında bağlantı bulmuşlar ve bunun da fetal ölüm riskini artırdığını saptamışlardır. Ancak Männistö ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları çalışma ise ilişki olmadığını söylemektedir(95). Bizim çalışmamızda preeklampitik anne grubunda hipotiroidi oranı yüksek bulundu ve preeklampsi ve tiroid fonksiyon bozuklukları arasında ilişki olduğu saptandı.

Literatürde (2,96) preeklampsinin risk faktörleri arasında sayılan çoğul gebelik bizim çalışmamızda preeklampitik olmayan gebelerde daha yüksek oranda saptandı burada çalışmamız literatür ile çelişki içermektedir. Hastanemizde çoğul gebelikler ve preeklampsi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için çalışmalara ihtiyaç duyulmakta olduğunu düşündük. Almanya’da Gleißner ve ark. tarafından yapılan ve 2000 yılında yayınlanan 3721 prematürenin bebeğin verilerinin kullanıldığı bir çalışmada çoğul gebeliklerin İVK için risk faktörü olmadığı bulunmuştur.

Genellikle erken doğum için risk faktörü olan durumlar GMK-İVK için de risk faktörleri içinde bulunmaktadır ancak yapılan birçok çalışmada, erken doğumun en büyük sebeplerinden olan preeklampsi, preterm infantlarda İVK açısından koruyucu etki yapmaktadır.

Kuban ve arkadaşlarının 1992 yılında yayınladıkları 1500 gr altında doğan yenidoğanları değerlendirdikleri çalışmalarında, maternal preeklampsinin prematürelde GMK-İVK riskini düşürdüğünü saptamışlardır (97).

Perlman ve arkadaşlarının 1997 yılında yayınlanan çalışmalarında, preeklampitik anneden doğan yenidoğanlarda İVK’nın belığın bir şekilde azaldığını söylemişlerdir. Bunun, hipertansif hastalığın kendisinden kaynaklanabileceğini ya da anneye uygulanan magnezyum sülfat tedavisinden dolayı olabileceğini söylemiş ancak net sebep ortaya koyamamışlardır (98).

Morsing ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladıkları 30 GH altında doğan yenidoğanlarda yaptıkları çalışmalarında preeklampsiden etkilenen bebeklerde ciddi İVK sıklığının daha az olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca preeklampitik bebeklerde 2

yaşta serebral palsi sıklığının düştüğünü ve daha yüksek yaşama oranları olduğunu saptamışlardır (8).

Ancel ve ark.'nın Fransa'da yaptıkları 2005 yılında yayınlanan kohort çalışmalarında ise preeklampsinin İVK riskini azalttığının net olarak söylenemeyeceği savunulmuştur (99).

Preeklampsinin, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde İVK'ya, mekanik ventilasyon ihtiyacına ve mortalite üzerine etkilerinin araştırıldığı 1998 yılında yayınlanan Paul ve ark. yaptığı çalışmada İVK ile preeklampsi arasında ilişki bulunamamıştır(100).

Bordbar ve ark.'da 2015 yılında yayınladıkları çalışmalarında preeklampitik anneden doğan yenidoğanlarla, maternal preeklampsiden etkilenmeyen yenidoğanlar arasında İVK açısından fark bulamadıklarını söylemişlerdir (101).

Mendola ve ark., 2015 yılında yapılan, 200.103 normotansif ve 10.507 preeklampitik tekil gebe anneden doğan yenidoğanın alındığı ve preterm doğumdan bağımsız olarak değerlendirilen çalışmada, 37 gestasyon haftasın üzerinde doğan yenidoğanlarda preeklampsinin İVK-GMK riskini artırdığını saptamışlardır. Ayrıca 37 GH üzerinde doğan yenidoğanlarda yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışını, respiratuvar distres sendromunu, yenidoğanın geçici takipnesini ve apneyi artırdığını da bulmuşlardır (9).

Bizim çalışmamızda; preeklampsi ve kontrol grubundaki bebekler gestasyon haftasına göre 34 GH altı ve 34 GH üzerinde olanlar olarak ikiye ayrılıp İVK evreleri incelendiğinde; preeklampsi grubunda 34 ve altı gestasyon haftasındaki bebeklerin %65,2'si Evre 1, %13'ü Evre 2, %4,3'ü Evre 3, %17,4'ü Evre 4 idi, 34 üstü gruptakilerin ise %87,5'i Evre 1, %12,5'i Evre 2 idi. Kontrol grubunda 34 ve altı gestasyon haftasındaki bebeklerin %55'i Evre 1, %15'i Evre 2, %10'u Evre 3, %20'si Evre 4 idi, 34 üstü gruptakilerin ise %85,7'si Evre 1, %14,3'ü Evre 2 idi.

Yani maternal preeklampsiden etkilenmiş olan ve 34 GH altında doğmuş olan bebeklerde İVK-GMK görülme oranları, 34 GH altında doğan ancak maternal preeklampsiden etkilenmemiş olanlara göre daha düşüktü, İVK saptanan yenidoğanlarda ise İVK evreleri daha düşüktü. 34 GH üzerinde doğan preeklampitik ve preeklampitik olmayan yenidoğanlar karşılaştırıldığında da preeklamptiklerde İVK-GMK daha az görülmekte ancak istatistiksel anlamlı bulunmadı. Yani 34 GH altında

doğan yenidoğanlarda Kuban ve ark.(97) ile Morsing ve ark.(8) yaptıkları çalışmalar ile uyumlu olarak, preeklampsi İVK için azaltıcı faktör olarak bulunmuştur. Ancak 34 GH üzerindeki bebeklerde preeklampsinin İVK-GMK üzerine etkisine dair istatistiksel anlamlı fark bulamadık. Literatürde çalışmalar daha çok preterm ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar ile yapılmış, preeklampsinin 34 GH üzerinde veya term yenidoğanlarda GMK-İVK üzerine etkisini saptamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Gestasyon haftasına göre yenidoğanları 2'ye ayırmadan, yani çalışmamızdaki tüm bebekleri birlikte değerlendirdiğimizde, preeklampitik anneden doğan yenidoğanlarda GMK-İVK sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü.

Regresyon analizi ile 34 GH altındaki yenidoğanlar değerlendirildiğinde maternal preeklampsiden etkilenmiş olan yenidoğanlarda İVK riskinin 2 kat daha düşük olduğunu saptadık. 34 GH haftasından büyük yenidoğanlar regresyon analizinde incelendiğinde ise preeklampsinin istatistiksel anlamlı olarak İVK üzerine etkisini bulamadık.(9) Mendola ve ark. 37 GH ve üzeri yenidoğanlarda preeklampsinin İVK riskini artırdığını saptamışlardı ancak biz böyle etkisini bulamadık. Term bebeklerle bu konu üzerine daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, preeklampitik anneden doğan yenidoğanlarda İVK gelişim riskinin daha az olmasının sebeplerinde; preeklampitik gebelerin daha sıkı takip edilmesinin, preeklampitik annelere verilen tedaviler arasında olan magnezyum sülfatın nöro-koruyucu etkisinin olabileceğini düşündük. 2017 yılında yayınlanan Kwiatkowski ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada, preeklampitik kadınlarda kontrol grubuna kıyasla, damar oluşumunda görev alan plasental büyüme faktörünün (PIGF) daha düşük konsantrasyonda, anti-anjiyogenik etkisi olan çözünür “fms benzeri tirozin kinaz-1” (sFLT-1)’in daha yüksek konsantrasyonda olduğunu söylediler (102), “ELGAN” çalışmasında da maternal preeklampsiden etkilenen yenidoğanlarda postnatal ilk günde bakılan anjiyogenetik proteinlerin daha az olduğu gösterilmiştir(103). 2007 yılında Ballabh ve ark. yayınladığı çalışmada, prematüre tavşan yavrularında, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibisyonunun İVK görülme sıklığını azalttığını göstermişlerdir (104). Dolayısı ile maternal preeklampsiden etkilenen yenidoğanlarda anjiyogenetik faktörlerin azalmış olmasının, azalmış İVK riski ile ilişkili olduğunu düşündük.

Yenidoğanları gestasyon haftasından bağımsız şekilde GMK-İVK olanlar ve kanama olmayanlar olarak ikiye ayırdığımızda, kanama saptadığımız yenidoğanlarda maternal preeklampsi oranı anlamlı olarak düşüktü. Bu da yukarıda tartıştığımız preeklampsinin İVK-GMK üzerine koruyucu etkisi olduğunu ters yönden giderek de bulunabileceğini gösterdi.

GMK-İVK'nın en büyük risk faktörü erken doğumdur (6,11,105). Çalışmamızda İVK-GMK saptanan yenidoğanların gestasyon haftası ortancası 31, saptanmayan grubun ise 35 olarak bulundu, beklendiği gibi kanama saptanan hastaların gestasyon haftası ortalamaları daha düşüktü. Bu çalışmamızda beklenen sonuçlardan biriydi. Germinal matriksin kanama eğiliminin düşük gebelik haftalarında yüksek olması bunun sebebidir.

Literatürde birçok çalışma da düşük doğum ağırlığının İVK gelişimi için risk faktörü olduğu belirtilmiştir. İran'da yapılan ve 2021 yılında yayınlanan prematürelde İVK'nın risk faktörlerinin gelişimini ve kısa dönem komplikasyonlarını değerlendiren çalışmada (106), 26-37 GH arasında doğmuş 54 preterm infant değerlendirilmiş ve İVK-GMK saptanan grubun doğum ağırlıkları ortalaması, bizim çalışmamızda olduğu gibi belirgin şekilde saptanmayan gruptan düşük bulunmuştur. Çalışmamızda regresyon analizinde doğum ağırlığındaki her bir birim artışın İVK riskini 1,11 kat azalttığını saptadık, çalışmamız bu konuda literatür ile uyumlu görünmektedir.

Çalışmamızda İVK-GMK saptanan yenidoğanların, annelerinin preeklampsi dışında olan erken membran rüptürü, koryoamniyonit, hipotiroidi, hipertiroidi, plasenta dekolmanı, oligohidramniyos, polihidramniyos, idrar yolu enfeksiyonu gibi dışında ek problemleri bir bütün olarak değerlendirildiğinde, kanama saptanmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Annede bulunan ek problemlerin GMK-İVK riskini artırdığını gösterdi ve bu patolojilerin yenidoğanda GMK-İVK riskini artırdığını biliyoruz ancak çalışmamızda bu problem ve hastalıkların ayrı ayrı değerlendirmeleri yapılmadığından bizim çalışmamız bu konu üzerinde tartışmak için güçlü değildir. Annede ek hastalık bulunması bir risk faktörüdür ancak hangi hastalıklar ya da problemler riski net olarak artırmaktadır ayrımı yapılamamaktadır.

Çalışmamızda GMK-İVK saptanan yenidoğanların yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) yatış süresinin ortancası 25 gün, kanama saptanmayan

yenidoğanların YYBÜ’de yatış süresi ortancası ise 10 gün olarak bulundu, aralarında anlamlı olarak fark vardı. İVK’si olan yenidoğanların gestasyon haftalarının da olmayan yenidoğanlara göre daha düşük olduğundan yukarıda bahsettik, İVK’nın ve prematüritenin sebep olduğu problemler hastanede yatış süresini uzatması beklenen bir durumdur. Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan 2000-2010 yılları arasındaki İVK ve hidrosefalisi olan yenidoğanların hastaneye yatışlarının değerlendirildiği bir çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmıştır (10).

Çalışmamızda GMK-İVK saptanan yenidoğanların annelerinin saptanmayanlara oranla gebelikte antenatal steroid tedavi alma oranı anlamlı olarak yüksek bulundu. Preeklampitik olan veya olmayan olarak ayırım yapılmadan tüm bebekler değerlendirdiğinde GMK-İVK doğal olarak düşük gestasyon haftalı bebeklerde daha yüksek oranda görülmektedir. Dolayısıyla antenatal steroid tedavisinin bu bebeklerin annelerinde biridir uygulanma oranının yüksek olması beklenen sonuçlardandır.

Yaptığımız çalışmada İVK-GMK saptadığımız yenidoğanlarda solunum desteği alma oranları kanaması olmayan yenidoğanlara göre anlamlı olarak yüksekti. Hem invaziv olmayan hem de invaziv mekanik ventilasyon süreleri daha uzundu. Ayrıca İVK olan yenidoğanları kendi içerisinde İVK evrelerine göre değerlendirdiğimizde İVK evresi arttıkça da solunum desteği süresinin ve invaziv olma oranının arttığını gördük yani kanamanın evresi arttıkça entübasyon oranı ve riski artmaktadır. Çalışmamızda evre 3 ve 4 İVK’si olan hastaların tamamı invaziv veya non-invaziv bir solunum desteği almıştı. Bu durumdan hem İVK’nın direkt etkisini hem de daha küçük gestasyon haftalı bebeklerde görülmesini sorumlu tuttuk. Küçük gestasyon haftalı bebeklerde apne, patent duktus arteriyozis, respiratuvar distres sendromu, konjenital pnömoni gibi solunum sıkıntısı oluşturabilecek durumlar daha yüksek oranda görülmektedir, bu patolojiler yenidoğanların solunum desteği ihtiyacının artmasına sebep olurlar. GMK-İVK’nın kendisi de apne, solunum sıkıntısı gibi durumları artırabileceğinden ve ayrıca hastaların genel durumunu ciddi olarak bozabileceği için, mekanik solunum desteğine ihtiyacı arttıracaktır.

Preterm yenidoğanlarda mekanik ventilasyonla intraventriküler kanama arasındaki ilişkiyi araştıran 2012 yılında yayınlanan 340 bebeğin değerlendirildiği çok merkezli çalışmada (88); doğum odasında mekanik ventilasyon uygulanan çok düşük

doğum ağırlıklı bebeklerde ciddi İVK riskinin 3 kata yakın arttığı gösterilmiştir. Ayrıca mekanik ventilasyonun süresi ile ciddi İVK arasında da pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Ülkemizde yapılan ve 2015 yılında yayınlanan Özdemir ve ark. yaptığı ve preterm yenidoğanlarda GMK-İVK'nın predispozan faktörlerini araştıran çalışmada, hastaların %87,5'inde bulunan mekanik ventilatör tedavisi risk faktörleri içinde ilk sırada belirtilmiştir (107).

Biz çalışmamızda, 34 GH altındaki yenidoğanlarda entübasyon uygulanmasının İVK riskini, evrelemeden bağımsız olarak 2,5 kat artırdığı bulduk. İnvaziv olmayan solunum desteğinin de İVK gelişim riski üzerine etkisi olmadığını saptadık. Bu da Aly ve arkadaşlarının yaptığı çalışma(88) ile uyumlu görünmektedir. İnvaziv mekanik ventilasyonun İVK'yı artırmasının sebepleri de; hızlı şekilde yapılmaya çalışılan entübasyon esnasında yenidoğanın yaşadığı stres, entübasyon sonrasında mekanik ventilatör ile uyum sağlanmasında yaşanabilecek problemlerin yenidoğanın kafa içi basınç artışına ve germinal matriks kan akımında dalgalanmalara neden olması, mekanik ventilasyon esnasında toraks içi basınç değişiklikleri nedeniyle kalbin venöz dönüşünün dalgalanmasıyla sistemik tansiyon değişikliklerinin olabileceği düşünüldü.

“Y kromozomu etkisi”, fetal dönemde ve yenidoğan döneminde erkek cinsiyetin mortalite ve çeşitli morbiditeler açısından daha savunmasız ve avantajsız olduğunu söyleyen bir fenomendir. Sebebi net olarak bilinmemekle birlikte testosteron, artmış fetal metabolizma veya çeşitli moleküler sapmalardan kaynaklı olduğu öne sürülmektedir. Y kromozomu etkisinin İVK içinde kendini gösterdiğini söyleyen yani erkek cinsiyetin GMK-İVK açısından bir risk faktörü olduğunu söyleyen çalışmalar vardır. Synnes ve ark. Kanada'da yaptıkları 2001 yılında yayınladıkları ve İVK'nın risk faktörleri üzerine yaptıkları çalışmalarında erkek cinsiyet evre 3-4 İVK için risk faktörü olarak sayılmıştır(86). Heuchan ve arkadaşlarının yaptığı Avusturalya ve Yeni Zelanda'daki çalışmada da Synnes ve arkadaşlarına benzer sonuçlara ulaşmışlardır(85).(84) Tioseco ve arkadaşlarının yaptığı “Erkek Cinsiyet ve İntraventriküler hemoraji” isimli çalışmada erkek cinsiyetin İVK riskini artırdığı söylenmiştir. Mohamed ve ark. 2007 yılında yayınladıkları çalışmalarında da erkek cinsiyet artmış İVK riski ile ilişkilendirilmiştir (108). Bizim

Çalışmamızda ise İVK olan hastalarda olmayanlara göre erkek sayısı daha fazlaydı, ancak istatistiksel analizde anlamlı bir farka ulaşamadık. Bizim alışmamızda istatistiksel analiz yapılırken cinsiyet, İVK evrelerinden bağımsız olarak değerlendirildi, erkek cinsiyet Heuchan ve ark. ile Syness ve ark. alışmalarında yüksek evreler (evre 3-4) için daha büyük risk faktörü olduğundan çalışmamızda anlamlı bir sonuca ulaşamamış olabileceği düşünöldü.

Sınır ve Kısıtlamalar

Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı durumu retrospektif olmasıdır.

Hastaların birçoğunun hastaneden taburculuk sonrası takip ve tedavilerinin devamı, beyin cerrahisi ve çocuk nörolojisi gibi bölümlerde yapılan takiplerinin verilerinin eksikliği gibi durumlar İVK prognozunun değerlendirilmesini kısıtlamıştır. Daha sonra yapılacak İVK prognozu değerlendirilmesi hedeflenen çalışmalarda bu durum dikkate alınmalıdır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda temel olarak maternal preeklampsinin 34 GH altında ve 34 GH üzerinde olan yenidoğanlarda GMK-İVK riskine nasıl etki ettiğini araştırdık.

Literatürde birçok farklı çalışmada maternal preeklampsinin ileri prematürelere İVK açısından koruyucu etkisi olduğu söylenmekte, ancak etkisinin olmadığını veya riski artırıyor olabileceğini söyleyen çalışmalarda mevcut. Bu çalışmaların çoğu 32 ve 34 GH altındaki yenidoğanlar ile yapılmış. Term bebekleri ise bu açıdan değerlendiren çalışma sayısı kısıtlı görünmektedir. Biz çalışmamızda, maternal preeklampsinin 34 gestasyon haftası altındaki yenidoğanlarda İVK açısından etkisini değerlendirdiğimizde, riski düşürdüğünü saptadık. 34 GH haftası üzerinde ise maternal preeklampsinin İVK üzerine anlamlı etkisini bulamadık. Bu etkilerin nedeninin tam olarak ortaya çıkarılması isin moleküler çalışmalara daha çok ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda GMK-İVK olan bebeklerin hastane yatışlarında uzama olduğunu saptadık. İleri dönem morbiditeler ve maliyet-etkinlik, iş gücü kaybı açısından da düşünüldüğünde, doğum öncesi, doğum odası ve doğum sonrası koruyucu önlemlerine dikkat edilmeli ve uygulanmalıdır.

Entübasyon, İVK için risk faktörleri arasında bulundu. İVK riskini 2,5 kat artırdığını hesapladık. Non-invaziv solunum desteğinin ise İVK açısından risk faktörü olmadığını bulduk. Yenidoğanları İVK riskinden korumak için gereksiz mekanik ventilasyon desteğinden kaçınmak gerekmektedir. Sürfaktan uygulaması gibi durumlarda daha az invaziv olan yöntemlerin kullanılması önerilir.

Çalışmamızda İVK'nın solunu desteği ihtiyacını artırdığını saptadık bu durumda ek morbiditelere ve enfeksiyonlara sebep olabilir. Yenidoğanların İVK açısından koruma önlemlerine dikkat edilmelidir.

Erkek cinsiyeti bizim çalışmamızda İVK açısından, kesin risk faktörleri arasında bulunmadı.

Preeklampitik anneden doğan yenidoğanların hastaneye yatış tanılarında hipoglisemi anlamlı olarak yüksek bulundu. Preeklampitik anne bebeklerinde

postnatal kan şekeri takibi konusunda daha dikkatli olunmalıdır.

Preeklampitik annelerin gebelik yaşının daha ileri olduğunu saptadık, ileri yaş gebeliklerde arteriyel tansiyon takibi daha dikkatli yapılmalı ve anneler gebeliğin hipertansif hastalıkları açısından daha dikkatli izlenmelidir.

Çalışmamızda preeklampitik annelerde hipotiroidinin daha sık görüldüğünü yani aralarında ilişki olduğunu saptadık. Bu annelerin takibi esansında tiroid fonksiyon testleri açısından daha dikkatli takip edilmeleri gerekmektedir.

Düşük doğum haftalı bebeklerde İVK riskinin arttığını saptadık. Bu bebeklerin bakımında ve takibinde daha dikkatli, yumuşak ve daha az invaziv olunmalı, bebeklerin transportundan kaçınılmalı, yanlarında yüksek şiddetli seslerden kaçınılmalıdır.

Annede erken membran rüptürü, koryoamniyonit, hipotiroidi, hipertiroidi, plasenta dekolmanı, oligohidramniyos, polihidramniyos, idrar yolu enfeksiyonu gibi ek hastalıkların, bebeklerde İVK-GMK riskini artırdığını saptadık. Ancak çalışmamızda bu hastalıkların ayrı ayrı verilerinin toplanması yapılmadığı için hangilerinin net olarak artırdığını bilmiyoruz. Ancak tedavi edilebilen durumların en çabuk ve zararsız biçimde tedavi edilmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Bailis A, Witter F. Hypertensive disorders of pregnancy. In: Fortner KB, Szymanski Linda, Fox Harold E., Wallach Edward E., editors. Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics. Third Edition. LippincottWilliams&Wilkins; 2007. p. 180–91.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2013 Nov;122(5):1122–31.
3. Raets MMA, Dudink J, Govaert P. Neonatal disorders of germinal matrix. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2015 Nov 20;28(sup1):2286–90.
4. Kinoshita Y, Okudera T, Tsuru E, Yokota A. Volumetric analysis of the germinal matrix and lateral ventricles performed using MR images of postmortem fetuses. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 Feb;22(2):382–8.
5. Corbin JG, Gaiano N, Juliano SL, Poluch S, Stancik E, Haydar TF. Regulation of neural progenitor cell development in the nervous system. *Journal of Neurochemistry*. 2008 Sep;106(6):2272–87.
6. Inder T, Perlman J, Volpe J. Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic Hydrocephalus. In: Volpe J, editor. *Volpe's Neurology of the Newborn*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 638–98.
7. Su BH, Hsieh WS, Hsu CH, Chang JH, Lien R, Lin CH. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants from Taiwan: Comparison with Canada, Japan, and the USA. *Pediatrics & Neonatology*. 2015 Feb;56(1):46–52.
8. Morsing E, Maršál K, Ley D. Reduced Prevalence of Severe Intraventricular Hemorrhage in Very Preterm Infants Delivered after Maternal Preeclampsia. *Neonatology*. 2018;114(3):205–11.
9. Mendola P, Mumford SL, Männistö TI, Holston A, Reddy UM, Laughon SK. Controlled Direct Effects of Preeclampsia on Neonatal Health After Accounting for Mediation by Preterm Birth. *Epidemiology*. 2015 Jan;26(1):17–26.
10. Christian EA, Jin DL, Attenello F, Wen T, Cen S, Mack WJ, et al. Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000–2010. *Journal of Neurosurgery*:

- Pediatrics. 2016 Mar;17(3):260–9.
11. Ballabh P. Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: Mechanism of Disease. *Pediatric Research* [Internet]. 2010;67(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181c1b176>
 12. El-Khoury N, Braun A, Hu F, Pandey M, Nedergaard M, Lagamma EF, et al. Astrocyte End-Feet in Germinal Matrix, Cerebral Cortex, and White Matter in Developing Infants. *Pediatric Research*. 2006 May;59(5):673–9.
 13. Xu H, Hu F, Sado Y, Ninomiya Y, Borza DB, Ungvari Z, et al. Maturation changes in laminin, fibronectin, collagen IV, and perlecan in germinal matrix, cortex, and white matter and effect of betamethasone. *Journal of Neuroscience Research*. 2008 May 15;86(7):1482–500.
 14. Adcock B, Carpenter S, Bauer J, Giannone P, Schadler A, Chishti A, et al. Acute kidney injury, fluid balance and risks of intraventricular hemorrhage in premature infants. *Journal of Perinatology*. 2020 Sep 17;40(9):1296–300.
 15. Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: Germinal matrix–intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. In 2019. p. 173–99.
 16. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of Pediatrics*. 1978 Apr;92(4):529–34.
 17. Çizmeçi MN, Akın MA, Özek E. GERMİNAL MATRİKS KANAMASI-İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA ve KOMPLİKASYONLARININ TANI ve YÖNETİMİ REHBERİ. In: Koç E, Vural M, Duman N, Erdevi Ö, Baş AY, Çetinkaya M, et al., editors. *TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ REHBERLERİ*. ANKARA: GÜNEŞ TIP KİTAPEVİ; 2021.
 18. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage. In: Volpe JJ, editor. *Volpe’s Neurology of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 481–588.
 19. Akman İ, Galip N. PRETERMDE GERMİNAL MATRİKS İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*. 2011;74(2):43–6.
 20. Papile LA, Munsick-Bruno G, Schaefer A. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. *The*

Journal of Pediatrics. 1983 Aug;103(2):273–7.

21. Szpecht D, Szymankiewicz M, Nowak I, Gadzinowski J. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation—retrospective analysis of risk factors. *Child's Nervous System*. 2016 Aug 28;32(8):1399–404.
22. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, Zemlin M, Duppré P, Ebrahimi-Fakhari D, et al. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Human Development*. 2018 Jan;116:1–8.
23. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. In: Crowther CA, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007.
24. Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, Hiller JE, Harding JE, Robinson JS. Outcomes at 2 Years of Age after Repeat Doses of Antenatal Corticosteroids. *New England Journal of Medicine*. 2007 Sep 20;357(12):1179–89.
25. Modi N, Lewis H, Al-Naqeeb N, Ajayi-Obe M, Doré CJ, Rutherford M. The Effects of Repeated Antenatal Glucocorticoid Therapy on the Developing Brain. *Pediatric Research*. 2001 Nov;50(5):581–5.
26. Lim J, Hagen E. Reducing Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage: Perinatal and Delivery Room Factors. *Neoreviews*. 2019 Aug 1;20(8):e452–63.
27. Pinto Cardoso G, Houivet E, Marchand-Martin L, Kayem G, Sentilhes L, Ancel PY, et al. Association of Intraventricular Hemorrhage and Death With Tocolytic Exposure in Preterm Infants. *JAMA Network Open*. 2018 Sep 21;1(5):e182355.
28. Haque KN, Hayes AM, Ahmed Z, Wilde R, Yi Fong C. Caesarean or vaginal delivery for preterm very-low-birth weight ($\leq 1,250$ g) infant: experience from a district general hospital in UK. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2008 Mar 11;277(3):207–12.
29. Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, Robledo K, Askie L, Brown R, et al. Delayed versus Immediate Cord Clamping in Preterm Infants. *New England Journal of Medicine*. 2017 Dec 21;377(25):2445–55.
30. Rabe H, Gyte GM, Díaz-Rossello JL, Duley L. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm

- birth on maternal and infant outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019 Sep 17;2019(9).
31. Al-Wassia H, Shah PS. Efficacy and Safety of Umbilical Cord Milking at Birth. *JAMA Pediatrics*. 2015 Jan 1;169(1):18.
 32. Katheria A, Reister F, Essers J, Mendler M, Hummler H, Subramaniam A, et al. Association of Umbilical Cord Milking vs Delayed Umbilical Cord Clamping With Death or Severe Intraventricular Hemorrhage Among Preterm Infants. *JAMA*. 2019 Nov 19;322(19):1877.
 33. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Wyckoff MH, Aziz K, Guinsburg R, et al. Part 7: Neonatal Resuscitation. *Pediatrics*. 2015 Nov 1;136(Supplement_2):S120–66.
 34. Christensen RD, Baer VL, Lambert DK, Ilstrup SJ, Eggert LD, Henry E. Association, among very-low-birthweight neonates, between red blood cell transfusions in the week after birth and severe intraventricular hemorrhage. *Transfusion (Paris)*. 2014 Jan;54(1):104–8.
 35. Duppré P, Sauer H, Giannopoulou EZ, Gortner L, Nunold H, Wagenpfeil S, et al. Cellular and humoral coagulation profiles and occurrence of IVH in VLBW and ELWB infants. *Early Human Development*. 2015 Dec;91(12):695–700.
 36. Dani C, Poggi C, Ceciarini F, Bertini G, Pratesi S, Rubaltelli FF. TRANSFUSION PRACTICE: Coagulopathy screening and early plasma treatment for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Transfusion (Paris)*. 2009 Jul 22;49(12):2637–44.
 37. Tran TTH, Veldman A, Malhotra A. Does risk-based coagulation screening predict intraventricular haemorrhage in extreme premature infants? *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2012 Sep;23(6):532–6.
 38. Legge NA, Shein D, Callander I. Methods of surfactant administration and early ventilation in neonatal intensive care units in New South Wales and the Australian Capital Territory. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2019 Aug 30;12(3):255–63.
 39. Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, et al. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants. *JAMA Pediatrics*. 2015 Aug 1;169(8):723.

40. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Oei JL, et al. Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes in Extreme Preterm Infants. *Pediatrics*. 2014 Jan 1;133(1):55–62.
41. Payne AH. Neurodevelopmental Outcomes of Extremely Low-Gestational-Age Neonates With Low-Grade Periventricular-Intraventricular Hemorrhage. *JAMA Pediatrics*. 2013 May 1;167(5):451.
42. BEAINO G, KHOSHNOOD B, KAMINSKI M, PIERRAT V, MARRET S, MATIS J, et al. Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2010 Jun;52(6):e119–25.
43. de Vries LS, Groenendaal F, Liem KD, Heep A, Brouwer AJ, van 't Verlaat E, et al. Treatment thresholds for intervention in posthaemorrhagic ventricular dilation: a randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2019 Jan;104(1):F70–5.
44. Cizmeci MN, de Vries LS, Ly LG, van Haastert IC, Groenendaal F, Kelly EN, et al. Periventricular Hemorrhagic Infarction in Very Preterm Infants: Characteristic Sonographic Findings and Association with Neurodevelopmental Outcome at Age 2 Years. *The Journal of Pediatrics*. 2020 Feb;217:79-85.e1.
45. Brouwer MJ, de Vries LS, Groenendaal F, Koopman C, Pistorius LR, Mulder EJJ, et al. New Reference Values for the Neonatal Cerebral Ventricles. *Radiology*. 2012 Jan;262(1):224–33.
46. Boyle M, Shim R, Gnanasekaran R, Tarrant A, Ryan S, Foran A, et al. Inclusion of extremes of prematurity in ventricular index centile charts. *Journal of Perinatology*. 2015 Jun 11;35(6):439–43.
47. Brouwer A, Brouwer M, Groenendaal F, Benders M, Whitelaw A, de Vries L. European perspective on the diagnosis and treatment of posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2012 Jan;97(1):F50–5.
48. Davies MW. Reference ranges for the linear dimensions of the intracranial ventricles in preterm neonates. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2000 May 1;82(3):218F – 223.
49. Levene MI. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm

- infants with real-time ultrasound. *Archives of Disease in Childhood*. 1981 Dec 1;56(12):900–4.
50. Whitelaw A, Lee-Kelland R. Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 Apr 6;2017(4).
 51. Luyt K, Jary S, Lea C, Young GJ, Odd D, Miller H, et al. Ten-year follow-up of a randomised trial of drainage, irrigation and fibrinolytic therapy (DRIFT) in infants with post-haemorrhagic ventricular dilatation. *Health Technology Assessment*. 2019 Feb;23(4):1–116.
 52. Whitelaw A, Jary S, Kmita G, Wroblewska J, Musialik-Swietlinska E, Mandera M, et al. Randomized Trial of Drainage, Irrigation and Fibrinolytic Therapy for Premature Infants with Posthemorrhagic Ventricular Dilatation: Developmental Outcome at 2 years. *Pediatrics*. 2010 Apr 1;125(4):e852–8.
 53. Whitelaw A, Evans D, Carter M, Thoresen M, Wroblewska J, Mandera M, et al. Randomized Clinical Trial of Prevention of Hydrocephalus After Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: Brain-Washing Versus Tapping Fluid. *Pediatrics*. 2007 May 1;119(5):e1071–8.
 54. Luciano R, Velardi F, Romagnoli C, Papacci P, Stefano V de, Tortorolo G. Failure of fibrinolytic endoventricular treatment to prevent neonatal post-haemorrhagic hydrocephalus. *Child's Nervous System*. 1997 Mar 14;13(2):73–6.
 55. Whitelaw A, Brion LP, Kennedy CR, Odd D. Diuretic therapy for newborn infants with posthemorrhagic ventricular dilatation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001 Apr 23;2010(1).
 56. El-Dib M, Limbrick DD, Inder T, Whitelaw A, Kulkarni A v., Warf B, et al. Management of Post-hemorrhagic Ventricular Dilatation in the Infant Born Preterm. *The Journal of Pediatrics*. 2020 Nov;226:16-27.e3.
 57. Wellons JC, Shannon CN, Holubkov R, Riva-Cambrin J, Kulkarni A v., Limbrick DD, et al. Shunting outcomes in posthemorrhagic hydrocephalus: results of a Hydrocephalus Clinical Research Network prospective cohort study. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2017 Jul;20(1):19–29.
 58. Mazzola CA, Choudhri AF, Auguste KI, Limbrick DD, Rogido M, Mitchell L,

- et al. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 2: Management of posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2014 Nov;14(Supplement_1):8–23.
59. Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Seminars in Perinatology*. 2009 Jun;33(3):130–7.
 60. GABBE S, NIEBYL J, LEI J. OBSTETRİ NORMAL VE SORUNLU GEBELİKLER. TANIR M, ŞENER T, editors. İSTANBUL: NOBEL & GÜNEŞ TIP KİTABEVİ; 2009. 663–666 p.
 61. SAITO S, SHIOZAKI A, NAKASHIMA A, SAKAI M, SASAKI Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Molecular Aspects of Medicine*. 2007 Apr;28(2):192–209.
 62. Dildy GA, Belfort MA, Smulian JC. Preeclampsia Recurrence and Prevention. *Seminars in Perinatology*. 2007 Jun;31(3):135–41.
 63. Soydemir F, Kenny L. Hypertension in pregnancy. *Current Obstetrics & Gynaecology*. 2006 Dec;16(6):315–20.
 64. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of Preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*. 2003 Jan 7;22(2):143–8.
 65. Oudejans CBM, van Dijk M, Oosterkamp M, Lachmeijer A, Blankenstein MA. Genetics of preeclampsia: paradigm shifts. *Human Genetics*. 2007 Jan 26;120(5):607–12.
 66. MacKay A. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2001 Apr;97(4):533–8.
 67. Bulut Ö, Hocaoglu M, Bulut N, Demirer S, Turgut A, Ovalı F. Comparison of Risk Factors and Neonatal Outcomes in Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia. *The Journal of Child*. 2020 Dec 28;20(3).
 68. Lee DK, Nevo O. 2-Methoxyestradiol regulates VEGFR-2 and sFlt-1 expression in human placenta. *Placenta*. 2015 Feb;36(2):125–30.
 69. Li SW, Ling Y, Jin S, Lin YF, Chen ZJ, Hu CX, et al. Expression of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 and placental growth factor in fetal growth restriction cases and intervention effect of tetramethylpyrazine. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2014 Aug;7(8):663–7.

70. Shah DM, Shenai JP, Vaughn WK. Neonatal outcome of premature infants of mothers with preeclampsia. *J Perinatol.* 15(4):264–7.
71. Carvalho MA, Faúndes A, Santos LC. Pregnancy-induced hypertension and hyaline membrane disease. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 1997 Aug;58(2):197–202.
72. Schiff E, Friedman SA, Mercer BM, Sibai BM. Fetal lung maturity is not accelerated in preeclamptic pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1993 Nov;169(5):1096–101.
73. Jelin AC, Kaimal AJ, Kuzniewicz M, Little SE, Cheng YW, Caughey AB. Preterm preeclampsia: 32 to 37 weeks gestation. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2012 Nov 10;25(11):2198–201.
74. Jelin A, Cheng Y, Shaffer B, Kaimal A, Little S, Caughey A. Early-onset preeclampsia and neonatal outcomes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2009;1–5.
75. Cetinkaya M, Ozkan H, Koksall N. Maternal preeclampsia is associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Early Human Development.* 2012 Nov;88(11):893–8.
76. Withagen MIJ, Visser W, Wallenburg HCS. Neonatal outcome of temporizing treatment in early-onset preeclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2001 Feb;94(2):211–5.
77. Yu XD, Branch DW, Karumanchi SA, Zhang J. Preeclampsia and Retinopathy of Prematurity in Preterm Births. *Pediatrics.* 2012 Jul 1;130(1):e101–7.
78. Araz-Ersan B, Kir N, Akarcay K, Aydinoglu-Candan O, Sahinoglu-Keskek N, Demirel A, et al. Epidemiological analysis of retinopathy of prematurity in a referral centre in Turkey. *British Journal of Ophthalmology.* 2013 Jan;97(1):15–7.
79. Seiberth V, Linderkamp O. Risk Factors in Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmologica.* 2000;214(2):131–5.
80. Mehmet S, Fusun A, Sebnem C, Ozgur O, Gulden E, Taylan OA, et al. One-year experience in the retinopathy of prematurity: frequency and risk factors, short-term results and follow-up. *Int J Ophthalmol.* 2011;4(6):634–40.
81. O'Brien T, Ray J, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of

- preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology*. 2003 May 1;14(3):368–74.
82. Sibai B. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2002 Aug;100(2):369–77.
 83. Berhan Y, Berhan A. Should magnesium sulfate be administered to women with mild pre-eclampsia? A systematic review of published reports on eclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2015 Jun;41(6):831–42.
 84. Tioseco JA, Aly H, Essers J, Patel K, El-Mohandes AAE. Male sex and intraventricular hemorrhage. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2006 Jan;7(1):40–4.
 85. Heuchan AM. 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*. 2002 Mar 1;86(2):86F – 90.
 86. Synnes AR, Chien LY, Peliowski A, Baboolal R, Lee SK. Variations in intraventricular hemorrhage incidence rates among Canadian neonatal intensive care units. *The Journal of Pediatrics*. 2001 Apr;138(4):525–31.
 87. Guzman EA, Bertagnon JRD, Juliano Y. Frequency of peri-intraventricular hemorrhage and its associated factors in premature newborns. *Einstein (São Paulo)*. 2010 Sep;8(3):315–9.
 88. Aly H, Hammad TA, Essers J, Wung JT. Is mechanical ventilation associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants? *Brain and Development*. 2012 Mar;34(3):201–5.
 89. Hartikainen AL, Aliharmi RH, Rantakallio PT. A Cohort Study of Epidemiological Associations and Outcomes of Pregnancies with Hypertensive Disorders. *Hypertension in Pregnancy*. 1998 Jan 7;17(1):31–41.
 90. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2011 Aug;25(4):391–403.
 91. Turner J. Diagnosis and management of pre-eclampsia: an update. *International Journal of Women's Health*. 2010 Sep;327.
 92. Lamminpää R, Vehviläinen-Julkunen K, Gissler M, Heinonen S. Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous

- women in Finland 1997–2008. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2012 Dec 11;12(1):47.
93. Männistö T, Ananth Karumanchi S, Pouta A, Vääräsmäki M, Mendola P, Miettola S, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and subsequent hypothyroidism. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* [Internet]. 2013 Jan;3(1):21–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210778912003637>
 94. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JAM, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Human Reproduction Update*. 2011 Sep 1;17(5):605–19.
 95. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, et al. Thyroid Dysfunction and Autoantibodies during Pregnancy as Predictive Factors of Pregnancy Complications and Maternal Morbidity in Later Life. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010 Mar 1;95(3):1084–94.
 96. de Souza Rugolo LMS, Bentlin MR, Trindade CEP. Preeclampsia: Effect on the Fetus and Newborn. *Neoreviews*. 2011 Apr 1;12(4):e198–206.
 97. Kuban KCK, Leviton A, Pagano M, Fenton T, Strassfeld R, Wolff M. Maternal Toxemia Is Associated With Reduced Incidence of Germinal Matrix Hemorrhage in Premature Babies. *Journal of Child Neurology*. 1992 Jan 2;7(1):70–6.
 98. Perlman JM, Risser RC, Gee JB. Pregnancy-induced hypertension and reduced intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatric Neurology*. 1997 Jul;17(1):29–33.
 99. Ancel PY, Marret S, Larroque B, Arnaud C, Zupan-Simunek V, Voyer M, et al. Are maternal hypertension and small-for-gestational age risk factors for severe intraventricular hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia? Results of the EPIPAGE cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005 Jul;193(1):178–84.
 100. Paul D, Kepler J, Leef K, Siscione A, Palmer C, Stefano J. Effect of Preeclampsia on Mortality, Intraventricular Hemorrhage, and Need For Mechanical Ventilation in Very Low-Birth-Weight Infants. *American Journal of*

- Perinatology. 1998 Jun 4;15(06):381–6.
101. Bordbar A, Farjadnia M. Maternal Morbidities and Occurrence of Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants. *Journal of Pediatric Intensive Care*. 2015 Aug 7;04(03):156–61.
 102. Kwiatkowski S, Dołęgowska B, Kwiatkowska E, Rzepka R, Marczuk N, Loj B, et al. Maternal endothelial damage as a disorder shared by early preeclampsia, late preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Journal of Perinatal Medicine*. 2017 Oct 26;45(7).
 103. Kuban KCK, Heeren T, O'Shea TM, Joseph RM, Fichorova RN, Douglass L, et al. Among Children Born Extremely Preterm a Higher Level of Circulating Neurotrophins Is Associated with Lower Risk of Cognitive Impairment at School Age. *The Journal of Pediatrics*. 2018 Oct;201:40-48.e4.
 104. Ballabh P, Xu H, Hu F, Braun A, Smith K, Rivera A, et al. Angiogenic inhibition reduces germinal matrix hemorrhage. *Nature Medicine*. 2007 Apr 1;13(4):477–85.
 105. Enzmann D, Murphy-Irwin K, Stevenson D, Ariagno R, Barton J, Sunshine P. The Natural History of Subependymal Germinal Matrix Hemorrhage. *American Journal of Perinatology*. 1985 Apr 4;2(02):123–33.
 106. Mahbod K, Same K, Habibi S, Yazdi MK. Intraventricular hemorrhage in preterm infants, evaluation of risk factors and short-term complications. *Caspian Journal of Pediatrics*. 2021;7(2):590–7.
 107. Özdemir ÖMA, Gürses M, Küçüktaşçı K, Koçyiğit A, Ergin H. Risk factors of newborns with periventricular/intraventricular hemorrhage. *Journal of Dr Behcet Uz Children's Hospital*. 2015;
 108. Mohamed MA, Aly H. Male Gender Is Associated With Intraventricular Hemorrhage. *Pediatrics*. 2010 Feb 1;125(2):e333–9.