

Prematüre Bebeklerde İntrakranial Kanamanın Etiyolojisi ve Prognozu, Kohort Araştırması

Etiology and Prognosis of Intracranial Hemorrhage in Premature Infants, Cohort Research

Demet Aygün Arı* (0000-0002-8701-6085), Şule Yiğit** (0000-0002-2198-9781), Ayşe Korkmaz Toygar*** (0000-0003-4934-1124), Murat Yurdakök** (0000-0002-1394-4700)

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

***Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye



Öz

Giriş: Obstetrik bakımdaki ilerlemeler ve yardımcı üreme tekniklerinin yaygın kullanılmasıyla birlikte tüm dünyada prematürite oranı giderek artmaktadır. Bununla birlikte neonatal ve perinatal bakımdaki gelişmeler sayesinde bu bebeklerin sağkalım oranları da artmıştır. Erken dönemde görülen prematüriteye özgü durumlar ve komplikasyonlar, uzun dönem nörogelişimsel prognozu belirlemektedir. Nörogelişimsel prognozun en önemli belirleyicilerinden biri, intraventriküler kanamadır (İVK). Bu çalışmada prematüre bebeklerde İVK'ye neden olabilecek risk faktörleri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde, 10 yıllık dönemde, yatan hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hasta grubu olarak gebelik yaşı 37 hafta altında ve İVK tanısı konulan 40 hasta; kontrol grubu ise benzer tarihlerde hastanede yatan, İVK'si olmayan, vücut ağırlığı ve gebelik yaşı İVK grubu ile benzer olan hastalardan seçildi.

Bulgular: Uzun süreli mekanik ventilasyon, hipoksemi, hiperkarbi ve tekrarlayan hiperkarbi atakları, hipotansiyon, tekrarlayan sürfaktan ihtiyacı, eritrosit transfüzyonu, bikarbonat tedavisi, hacim genişletici kullanımı ve yardımcı üreme teknikleriyle oluşan gebelik İVK için risk faktörü olarak saptandı. Mortalite oranı İVK grubunda ve ciddi İVK (evre III-IV kanama) grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksekti. İVK grubunda 4 hastada periventriküler lökomalazi, 10 hastada hidrosefali geliştiği görüldü.

Sonuç: İVK uzun dönem morbidite ve mortalite riskini artıran bir prematürite komplikasyonudur. Bu çalışma ile risk faktörü olarak tanımlanan kan transfüzyonu, hacim genişletici ve bikarbonat tedavisi kullanımlarını en aza indirmenin İVK riskini azaltacağı gösterilmiştir. Bununla birlikte İVK için en önemli risk faktörü prematürite olduğundan, asıl amacımız preterm doğumların önlenmesi olmalıdır.

Anahtar kelimeler

Bebek, prematür, intraventriküler kanama, risk faktörleri

Keywords

Baby, premature, intraventricular hemorrhage, risk factors

Geliş Tarihi/Received : 01.07.2022

Kabul Tarihi/Accepted : 13.09.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.00018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Demet Aygün Arı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ergen Sağlığı Ünitesi, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 532 063 06 11

E-posta: demetaygunari@gmail.com

Abstract

Introduction: Despite advances in obstetric care, the prematurity rate is increasing all over the world with the use of assisted reproductive techniques. However, the survival rates of these babies have increased thanks to the developments in neonatal and perinatal care. The specific problems and complications seen in early prematurity, determine the long-term neurodevelopmental outcome. One of the most important determinants of neurodevelopmental outcome is intraventricular hemorrhage (IVH). In this study, risk factors that could cause IVH and severe IVH were investigated in premature infants.

Materials and Methods: In this study, inpatient files in the neonatal intensive care unit of our hospital in a 10-year period were analyzed retrospectively. As the patient group, 40 patients with a gestational age below 37 weeks and diagnosed with IVH; the control group was selected from patients who were hospitalized on similar dates, did not have IVH, and whose body weight and gestational age were similar to the IVH group.

Results: Prolonged mechanical ventilation, hypoxemia, hypercarbia and recurrent hypercarbia attacks, hypotension, recurrent surfactant need, erythrocyte transfusion, bicarbonate therapy, use of volume expander and pregnancy with assisted reproductive techniques were found to be risk factors for IVH. Mortality rate was significantly higher in IVH group and severe IVH (stage III-IV bleeding) group compared to the control group. In IVH group, periventricular leukomalacia was observed in 4 patients and hydrocephalus in 10 patients.

Conclusion: IVH is a complication of prematurity that increases long-term morbidity and mortality. Use of blood transfusions, volume expanders and bicarbonate therapy which are identified as risk factors in this study should be minimized in neonatal intensive care. Since most important risk factor is prematurity, prevention of preterm birth should be main objective of medical care.

Giriş

Preterm doğumların tüm dünya genelinde %11 olduğu tahmin edilmektedir. Her yıl yaklaşık 15 milyon çocuk erken doğmaktadır (1,2). Preterm doğum, gelişmiş ülkeler de dahil olmak üzere tüm dünyada neonatal mortalite ve morbiditenin en sık sebebidir. Konjenital anomalisi olmayan bebek ölümlerinin %60-80'inin nedeni prematüredir (3). Bu bebekler immatür organ sistemleri nedeniyle yenidoğan döneminde respiratuar distress sendromu (RDS), intraventriküler kanama (İVK), patent duktus arteriozus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi, prematüre retinopatisi ve sepsis gibi morbidite yaratan birçok hastalık için risk altındadır.

Prematüriteye ikincil olarak gelişen İVK nörogelişimsel prognozu olumsuz etkileyen faktörlerin başında gelmektedir. Yenidoğanlarda İVK, intrakranial kanamalar arasında en sık görülen kanama şeklidir ve pretermilere özgüdür. Görülme sıklığı farklı çalışmalarda %20-59 arasında değişmekte, risk bebeğin ağırlığı ve gebelik haftası azaldıkça artmaktadır (4-7). İVK'nin patogenezinde pek çok faktör rol oynar. Bunlar intravasküler, vasküler ve ekstrasvasküler faktörler olarak gruplandırılır. Bu kanamalar sıklıkla, talamus ve kaudat nucleus arasında, foramen monro seviyesinde, lateral ventriküllerin subependimal tabakasını oluşturan, germinal matriks adı verilen küçük kan damarlarından kaynaklanır (8). Kanamaların %80-90'ı doğumdan sonraki ilk 3 günde gelişir. Kranial ultrasonografi (USG) yatak başı uygulanabilir olması, hızlı sonuç vermesi ve radyasyon içermemesi nedeniyle tanıda ilk tercih edilen yöntemdir. İVK sonrasında ileri dönemde serebral palsy, mental gerilik, konuşma bozuklukları, dikkat eksikliği, davranış sorunları, öğrenme güçlüğü,

işitme kaybı, görme problemleri önemli morbidite nedenleri olarak karşımıza çıkmaktadır (9). Bu çalışma ile, neonatal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olan İVK'nin risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya, 10 yıllık periyotta, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde doğan, gebelik yaşı 37 hafta altında olan, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YDYBÜ) yatan ve İVK tanısı konulan 40 hasta alındı. Kontrol grubu olarak YDYBÜ'de benzer tarihlerde yatan ve İVK'si olmayan, vücut ağırlığı ve gebelik yaşı İVK grubu ile benzer olan 40 hasta seçildi. Konjenital anomali, santral sinir sistemi malformasyonu, intrauterin İVK saptanan ve ailesinde kanama diyatezi öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların dosya bilgileri retrospektif olarak incelendi. Bu çalışmanın etik kurul onayı "Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu" ndan 29.06.2021 tarihinde, 2021/13-13 karar numarası ile alınmıştır. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

Gebeliğin gerçekleşme şekli (spontan veya yardımcı üreme tekniği), antenatal steroid kullanılıp kullanılmadığı, amniyosentez yapıp yapılmadığı, erken membran rüptürü (EMR), preeklampsi, koriyoamniyonit, gebelik sırasında enfeksiyon, maternal hemoraji gibi prenatal problemler olup olmadığı hasta dosyalarından öğrenildi.

Doğum şekli (vajinal yol, sezaryen), doğum ağırlığı, doğum haftası (<28 hafta, 28-30 hafta, 30-32 hafta, >32 hafta olmak üzere 4 grup), cinsiyet, çoğul gebelik olup olmadığı, doğum salonunda

resüsitasyon, entübasyon ve mekanik ventilatör ihtiyacı olup olmadığı kaydedildi. Hastaların servise yatışı sırasındaki fizik muayene bulguları ve hastanede yatışları boyunca klinik seyirleri incelendi.

Entübe olan hastaların mekanik ventilasyon süresi, HFO (“high-frequency oscillator”) ve sürfaktan ihtiyacı olup olmadığı, hipoksemi ve hiperkarbi olup olmadığı, hiperkarbi oldu ise atak sayısı kaydedildi. Prematürelde belirlenmiş normal değerler olmadığı için term bebeklerde olduğu gibi hipoksemi PaO₂'nin 50 mmHg'nin altında olması, hiperkarbi ise PaCO₂'nin 65 mmHg'nin üzerinde olması olarak kabul edildi. Kan gazında pH 7,25'in altına düşmeyen hastalarda PaCO₂'nin 65 mmHg üzerindeki değerleri hiperkarbi kabul edilmedi. Tüm hastalarda sepsis, PDA, disemine intravasküler koagülopati (DİK), NEK, pnömotoraks, pulmoner hemoraji, konvülsiyon, koagülopati olup olmadığı incelendi.

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

İVK tanısı koymak için kranial USG, YDYBÜ'de yatan tüm prematüre hastalara semptomu yoksa postnatal ilk 3 günde, 7. günde ve sonrasında haftalık olarak; semptomu varsa hemen yapıldı. İVK gelişen hastaların postnatal kaçınıcı günde kanama saptandığı, evresi ve eşlik eden bulguları; tüm hastaların prognozları kaydedildi. Kranial USG'lerdeki İVK, Papile ve ark.'nın (10) sınıflamasına göre radyolog tarafından derecelendirildi. Evre III-IV kanaması olan hastalar ağır İVK kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 21.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma, median (minimum - maksimum) değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Sayısal değişkenlerin normalliği Shapiro-Wilks testi ile, varyansların homojenliği ise Levene testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından iki grup arasında fark olup olmadığı parametrik test koşullarının sağlanması

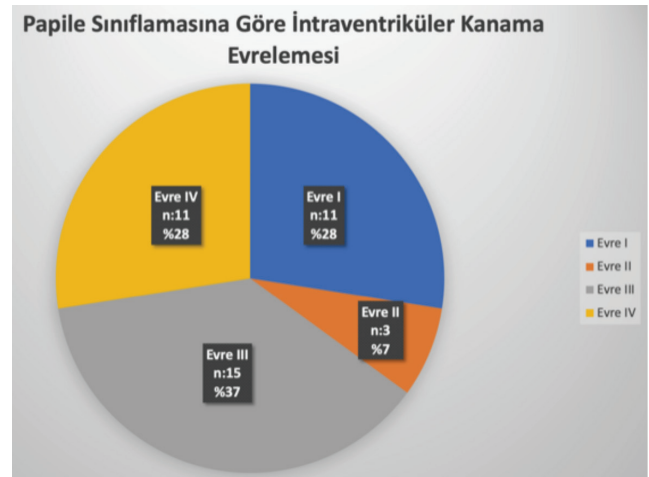
durumunda bağımsız gruplarda t-testi ile, sağlanmaması durumunda ise Mann-Whitney U testi ile araştırıldı. İKiden fazla grup karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenler bakımından gruplar arasında fark olup olmadığı ki kare testi ile belirlendi. Anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak alındı.

Bulgular

Hastanemizde YDYBÜ'de izlenen toplam 80 prematüre bebek (45 erkek, 35 kız) çalışmaya alındı. İVK gelişen 40 bebek hasta grubunu, İVK gelişmeyen 40 bebek kontrol grubunu oluşturdu. Hastaların cinsiyetleri, spontan veya yardımcı üreme teknikleriyle gebelik varlığı, çoğul gebelik durumu ve annenin doğum şekli Tablo 1'de gösterilmiştir.

Gebelik haftasına göre hastalar <28 hafta, 28-30 hafta, 30-32 hafta ve >32 hafta olmak üzere 4 gruba ayrıldı. İVK grubundaki hastaların 24'ü (%60) <28 hafta, 10'u (%25) 28-30 hafta, 2'si (%5) 30-32 hafta, 4'ü (%10) >32 hafta olması üzerine kontrol grubu hasta sayıları da aynı şekilde belirlendi. Doğum kilolarına göre bakıldığında, İVK grubunda doğum kilosu ortalama 1105.5±475,8 gr; kontrol grubu hastalarında ise 1046.7±505,6 gr idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05).

İVK tanılı hastaların 11'inde (%27,5) I. derece, 3'ünde (%7,5) II. derece, 15'inde (%37,5) III. derece, 11'inde (%27,5) IV. derece İVK mevcuttu (Şekil 1). İVK gelişen 40 hastanın 30'unda (%75) kanama ilk 7 günde, 10'unda (%25) ise 7. günden sonra geliştiği görüldü.



Şekil 1. Papile sınıflamasına göre İVK evrelemesi. İVK: İntraventriküler kanama

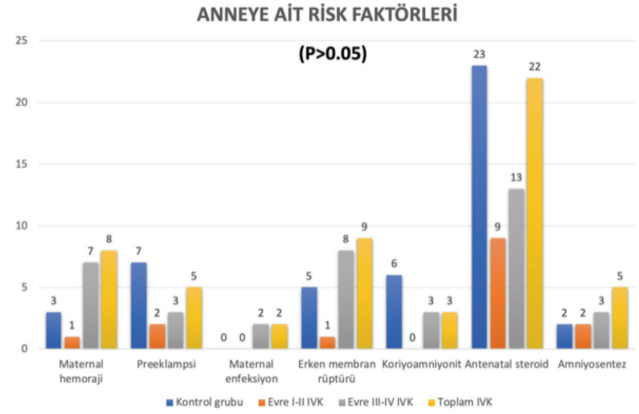
Annede gebelik sırasında görülen maternal hemoraji, preeklampsi, enfeksiyon, EMR, koriyoamniyonit, antenatal steroid kullanımı ve amniyosentez uygulanması anneye ait risk faktörleri olarak değerlendirildi. İVK tanısı alan hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil 2).

Hastalar doğum salonunda kardiyopulmoner resüsitasyon gereksinimi ve sonrasında mekanik ventilatör ve HFO ihtiyaçlarına göre değerlendirildi. Fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Mekanik ventilatörde kalış süresi ise İVK grubunda daha fazlaydı ($p<0,05$) (Tablo 2).

Bebeğe ait risk faktörlerinin ve hastalıkların, kontrol grubu ve İVK olan gruplar ile karşılaştırılmaları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Hastalar sürfaktan ihtiyaçlarına göre gruplandırıldı. Tüm hastaların 64'ünün (%80) RDS tanısı ile sürfaktan

aldığı; 16'sının (%20) ise sürfaktan ihtiyacının olmadığı görüldü. İVK'si olanlarda ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Fakat



Şekil 2. Anneye ait risk faktörleri.
İVK: İntraventricüler kanama

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

n (%)		Kontrol n (%)	Evre I-II İVK n (%)	Evre III-IV İVK n (%)	Toplam İVK	p
Cinsiyet	Kız	19 (47,5)	6 (42,9)	10 (38,5)	16 (40)	>0,05
	Erkek	21 (52,5)	8 (57,1)	16 (61,5)	24 (60)	>0,05
	Toplam	40 (100)	14 (100)	26 (100)	40 (100)	-
Fertilite	Spontan	31 ^{1,2} (77,5)	9 (64,3)	11 ² (42,3)	20 ¹ (50)	<0,05
	Yardımcı üreme tekniği	9 ^{1,2} (22,5)	5 (35,7)	15 ² (57,7)	20 ¹ (50)	<0,05
	Toplam	40 (100)	14 (100)	26 (100)	40 (100)	-
Çoğul gebelik	Tek	28 (70)	8 (57,1)	15 (57,7)	23 (57,5)	>0,05
	İkiz	9 (22,5)	4 (28,6)	9 (34,6)	13 (32,5)	>0,05
	Üçüz	3 (7,5)	2 (14,3)	2 (7,7)	4 (10)	>0,05
	Toplam	40 (100)	14 (100)	26 (100)	40 (100)	-
Doğum şekli	Vajinal yol	11 (27,5)	3 (21,4)	13 (50)	16 (40)	>0,05
	Sezaryen	29 (72,5)	11 (78,6)	13 (50)	24 (60)	>0,05
	Toplam	40 (100)	14 (100)	26 (100)	40 (100)	-

¹Kontrol- toplam İVK, ²Kontrol- evre III-IV kanama

Tablo 2. Bebeğe uygulanan medikal tedaviler I

	Kontrol n (%)	Evre I-II İVK n (%)	Evre III-IV İVK n (%)	Toplam İVK n (%)	p
Doğumhanede resüsitasyon ihtiyacı olanlar	14 (35)	6 (42,9)	6 (23,1)	12 (30)	>0,05
Doğumhanede mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlar	19 (47,5)	6 (42,9)	14 (53,8)	20 (50)	>0,05
Mekanik ventilasyon süresi (gün sayısı)	8,6±8,9			15,2±13,4	<0,05
HFO uygulananlar	3 (7,5)	3 (21,4)	5 (19,2)	8 (20)	>0,05

HFO: Yüksek frekanslı osilatör, İVK: İntraventricüler kanama

aldıkları ortalama sürfaktan sayısına bakıldığında İVK grubundaki hastalara daha çok sayıda sürfaktan verildiği görüldü ($p<0,05$). Kontrol grubu, evre I-II ve evre III-IV kanaması olan hastalara verilen ortalama sürfaktan sayısına bakıldığında da verilen sürfaktan sayısının artışı ile kanama derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4).

Hastalar YDYBÜ'de yattıkları sürede aldıkları tedavilere göre gruplandırıldılar. ES, TS, dopamin infüzyonu, bikarbonat infüzyonu, hacim genişletici alıp almadıklarına bakıldı. Dopamin infüzyonu dışında bu tedavilerin İVK grubundaki hastalara istatistiksel olarak daha sık uygulandığı görüldü ($p<0,05$). Fakat hacim genişleticiler (serum fizyolojik) ve TDP ayrı ayrı değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak TDP alanlarda anlamlı fark varken serum fizyolojik alanlarda anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p<0,05$) (Tablo 4).

Hastalar kontrol grubu, evre I-II ve evre III-IV kanaması olanlar şeklinde 3 gruba ayrılarak ES, TS, dopamin, bikarbonat ve hacim genişletici verilme oranları incelendi. Tüm tedavilerin evre III-IV kanaması olan grupta en yüksek oranda kullanıldığı

görüldü. ES, TS verilme oranları ve verilen ES, TS sayıları evre III-IV kanaması olan grupta, diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazlaydı. Dopamin tedavisi kontrol grubu ve evre I-II kanama grubunda benzerdi, evre III-IV kanaması olan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,05$). Hacim genişletici ve serum fizyolojik tedavisi kontrol ve evre I-II kanama gruplarında benzer, evre III-IV kanama grubunda yüksekti ($p<0,05$). TDP ve bikarbonat tedavisi kontrol grubunda en az, evre III-IV kanama grubunda en fazla kullanılmıştı. TDP ve bikarbonat tedavisi verilme oranındaki bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Tüm hastaların 50'si eksitus oldu. İVK grubunda 32 (%80) hasta, kontrol grubunda 18 (%45) hasta eksitus oldu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). İVK komplikasyonları Şekil 3'te gösterilmiştir.

Tartışma

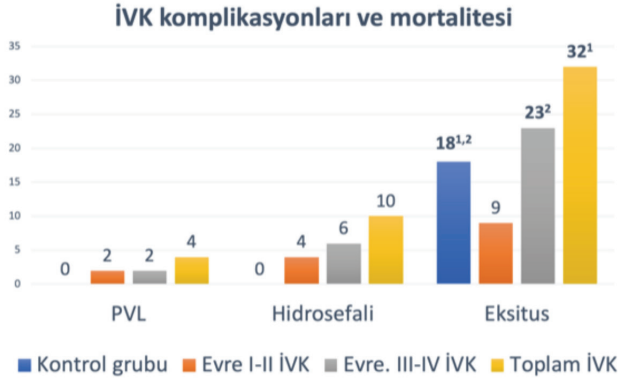
Yardımcı üreme tekniklerinin, özellikle in vitro fertilizasyon (İVF) yönteminin kullanıldığı

Tablo 3. Bebeğe ait risk faktörleri ve hastalıklar

	Kontrol	Evre I-II İVK	Evre III-IV İVK	Toplam İVK	P
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Hipoksi atağı	25 ^{1,2,3} (62,5)	10 ³ (90,9)	23 ² (88,5)	33 ¹ (89,2)	<0,05
Hiperkarbi atağı	24 ^{1,2} (60)	8 (72,7)	24 ² (92,3)	32 ¹ (86,5)	<0,05
Atak sayısı ortalaması	0,7±1 ^{1,2,3}	1,7±1,9 ³	1,5±0,8 ²	1,6±1,2 ¹	<0,05
Tansiyon					
Normotansif	26 (65)	6 (42,9)	10 (38,5)	16 (40)	
Hipotansif	141 (35)	7 (50)	15 (57,7)	221 (55)	>0,05
Hipertansif	0 (0)	1 (7,1)	1 (3,8)	2 (5)	<0,05
Toplam	40 (100)	14 (100)	26 (100)	40 (100)	>0,05
NEK	8 (20)	5 (35,7)	11 (42,3)	16 (40)	>0,05
DİK	3 (7,5)	2 (14,3)	6 (23,1)	8 (20)	>0,05
Koagülopati	3 (7,5)	2 (14,3)	6 (23,1)	8 (20)	>0,05
Pnömotoraks	6 (15)	4 (28,6)	5 (19,2)	9 (22,5)	>0,05
Pulmoner hemoraji	3 (7,5)	1 (7,1)	4 (15,4)	5 (12,5)	>0,05
PDA	13 (32,5)	5 (35,7)	13 (50)	18 (45)	>0,05
RDS	28 (70)	12 (85,7)	24 (92,3)	36 (90)	>0,05
Sepsis	20 (50)	5 (35,7)	13 (50)	18 (45)	>0,05
Kültür (+) sepsis	1 (2,5)	2 (14,3)	4 (15,4)	6 (15)	>0,05
Konvülsiyon	8 ^{1,2} (20)	3 (21,4)	16 ² (61,5)	19 ¹ (47,5)	<0,05

¹Kontrol-toplam İVK, ²Kontrol-evre III-IV kanama, ³Kontrol-evre I-II kanama İVK; İntraventriküler kanama, PDA: Patent duktus arteriosus, RDS: Respiratuar distres sendromu, NEK: Nekrotizan enterokolit, DİK: Dissemine intravasküler koagülopati

durumlarda İVK riskinin arttığı gösterilmiştir (4,11). İVF sonrası doğan bebeklerde nörolojik bozukluk, özellikle serebral palsi sıklığının arttığı gösterilmiş,



Şekil 3. İVK komplikasyonları ve mortalitesi.

¹Kontrol-toplam İVK, ²Kontrol-evre III-IV kanama, İVK: İntraventricüler kanama

bu da İVF gebeliklerde çoğul gebelik ve prematürite oranlarının yüksek olması ile açıklanmıştır (12). Çoğul gebeliğin İVK riskini arttırdığı çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (13,14). Bizim çalışmamızda da yardımcı üreme tekniklerinin kullanıldığı hastalar kıyaslandığında, kontrol grubuna göre İVK grubunda çoğul gebelik oranının daha yüksek olduğu saptandı. Bir diğer mekanizma da, İVF tedavisi sırasında kullanılan ilaçların vazoreaktivite veya trombosit agregasyonunu etkileyerek İVK riskini artırması olduğu bildirilmiştir (11). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak yardımcı üreme tekniklerinin kullanılmasıyla İVK riskinin arttığı görüldü.

Literatürde maternal hemoraji, preeklampsi, maternal enfeksiyon, EMR ve koriyoamniyonitin İVK risk faktörleri arasında olduğunu gösteren çalışmalar vardır (4,7). Tam tersi Linder ve ark. (11) ise İVK risk faktörlerini araştırdıkları bir çalışmada,

Tablo 4. Bebeğe uygulanan medikal tedaviler II

	Kontrol	Evre I-II İVK	Evre III-IV İVK	Toplam İVK	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Sürfaktan					
Almayanlar	12 (30)	2 (14,3)	2 (7,7)	4 (10)	>0,05
1 kez	9 (22,5)	2 (14,3)	6 (23)	8 (20)	>0,05
>1 kez	19 (47,5)	10 (71,4)	18 (69,2)	28 (70)	>0,05
Toplam	40 (100)	14 (100)	26 (100)	40 (100)	
Ortalama doz sayısı	1,4±1,2 ^{1,2}	2±1,2	2,4±1,4 ²	2,3±1,3 ¹	<0,05
Antibiyotik					
<7 gün	16 (40)	4 (28,6)	5 (19,2)	9 (22,5)	>0,05
7-14 gün	13 (32,5)	3 (21,4)	10 (38,5)	13 (32,5)	>0,05
15-21 gün	4 (10)	3 (21,4)	3 (11,5)	6 (15)	>0,05
>21 gün	7 (17,5)	4 (28,6)	8 (30,8)	12 (30)	>0,05
Ortalama	11,4±10	19,6±20	17,4±16,1	18,2±17,2	>0,05
Antiepileptik	7 ^{1,2} (17,5)	3 (21,4)	15 ² (57,7)	18 ¹ (45)	<0,05
ES infüzyonu	19 ^{1,2} (47,5)	10 (71,4)	24 ² (92,3)	34 ¹ (85)	<0,05
Verilen ES ortalaması	1,3±1,8 ^{1,2}	1,3±1,5	2,3±1,4 ²	1,93±1,5 ¹	<0,05
TS infüzyonu	4 ^{1,2} (10)	4 (28,6)	10 ² (38,5)	14 ¹ (35)	<0,05
Verilen TS ortalaması	0,1±0,4 ^{1,2}	0,5±0,9	0,7±1 ²	0,6±1 ¹	<0,05
Dopamin infüzyonu	30 ² (75)	11 (78,6)	26 ² (100)	37 (92,5)	<0,05
Bikarbonat infüzyonu	15 ^{1,2} (37,5)	10 (71,4)	23 ² (88,5)	33 ¹ (82,5)	<0,05
Hacim genişletici	12 ^{1,2} (30)	5 (35,7)	17 ² (65,4)	22 ¹ (55)	<0,05
Serum fizyolojik	10 ² (25)	4 (28,6)	14 ² (53,8)	18 (45)	<0,05
Taze donmuş plazma	4 ^{1,2} (10)	3 (21,4)	10 ² (38,5)	13 ¹ (32,5)	<0,05

¹Kontrol-toplam İVK, ²Kontrol-evre III-IV kanama, ES: Eritrosit süspansiyonu, TS: Trombosit süspansiyonu, İVK: İntraventricüler kanama

EMR, koriyoamniyonit, preeklampsi ve doğum şekli ile İVK arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir. Çalışmamızda maternal hemoraji gelişen hasta sayısı evre III-IV kanaması olanlarda daha fazla olmakla birlikte, aradaki fark anlamlı değildi. Olgu sayılarımızın az olması, risk faktörü olup olmadığı konusunda değerlendirme yapılmasına olanak vermedi.

Erken doğum riski taşıyan gebe kadınlarda İVK'nin önlenmesinde antenatal steroidlerin rolü birçok çalışmada gösterilmiştir (15,16). Ayrıca pekçok çalışmada antenatal kortikosteroid tedavisinin yenidoğan ölümü, RDS, bronkopulmoner displazi, İVK, periventriküler lökomalazi (PVL) ve NEK insidansını ve solunum desteği ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (17-21). Sasaki ve ark.'nın (22) çalışmasında ise antenatal steroid tedavisinin mortalite, İVK ve prematüre retinopatisi insidansını azalttığı gösterilmiş; ancak önceki çalışmalardan farklı olarak RDS, kronik akciğer hastalığı, NEK ve PVL oranlarında düşüş görülmemiştir. Bu durum çalışmada intrauterin büyüme geriliği ve çoğul gebelik oranının fazla olması ile açıklanmıştır. Çünkü intrauterin büyüme geriliği olan hastalarda ve çoğul gebeliklerde antenatal steroid tedavisinin morbidite ve mortalite üzerine etkisinin daha az olduğu gösterilmiştir. Ayrıca steroid tedavisinin zamanı ve dozu da önemlidir. Tekrarlayan steroid dozları yüksek riskli bebeklerde İVK'yi önleyebilir (23). Bizim çalışmamızda da steroid tedavisinin İVK üzerine etkinliği değerlendirilmiş, ancak hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bunun nedeni çoğul gebelik oranının fazla olması, toplam hasta sayısının az olması olabilir. Ayrıca steroid dozu ve zamanlaması da, retrospektif olarak bu bilgilere ulaşamadığından değerlendirmeye alınamamıştır.

Son yıllarda sağkalımı artan prematüre bebeklerin izleminde, ilk 24 saatteki müdahaleler oldukça önemlidir. Özellikle postnatal ilk saat "altın saat" olarak görülmektedir ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçlar açısından kritiktir. Çok sayıda çalışmada doğum salonunda uygulanan resüsitasyon, yüksek İVK insidansı ile ilişkili bulunmuştur (24). Ancak son yıllarda doğum salonunda yapılan müdahalelerin derecelendirildiği [sadece oksijen verilmesi, sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP), entübasyon, kardiyopulmoner resüsitasyon] bir çalışmada, yapılan müdahalenin ağırlığı ile santral sinir sistemi hasarı arasında ilişki saptanamamıştır (11,25). Bizim

çalışmamızda da benzer şekilde İVK ile doğum salonunda resüsitasyon arasında ilişki saptanmadı.

Mekanik ventilasyon İVK için bağımsız risk faktörüdür (26-28). Uygun sedasyon yapılmadan, özellikle doğumdan hemen sonra uygulandığında, trakeal entübasyon prematüre için oldukça stres yaratan bir durumdur. Bu durum ani hemodinamik değişikliklere, hipoksi, bradikardi, sistemik ve intrakranial basınç artışına neden olur. Mekanik ventilasyon sırasında intratorasik basıncın sürekli pozitif olmasıyla venöz dönüş bozulur, kardiyak "output" azalır, bu da İVK oluşumuna katkıda bulunur. Ayrıca trakeada tüp varlığında sekresyonların sık sık aspire edilmesi gerekmekte, bu da ciddi hemodinamik değişikliklere neden olmaktadır. Başka bir açıklama da, erken mekanik ventilatör ihtiyacı belirgin immatürite belirtisidir ve bu immatür bebekler İVK gelişimi için risk altındadır. Aly ve ark. (27) yaptıkları bir çalışmada, doğum salonunda mekanik ventilasyon uygulamasının ağır İVK riskini 3 kat artırdığını göstermişlerdir. Mekanik ventilasyon süresinin uzaması da ağır İVK insidansında artışa neden olmaktadır. Günümüzde prematüre bebeklere doğum salonundaki yaklaşımlar değişmiş, erken nazal CPAP uygulaması ön plana çıkmıştır. Spontan solunumu olan bebekler entübe edilmeyip erken nazal CPAP uygulandığında İVK insidansında düşüş gözlenmiştir. Erken nazal CPAP kullanımı %14'ten %70'e çıktığında, ağır İVK insidansının %12'den %4'e düştüğü saptanmıştır (29). Başka bir merkez erken mekanik ventilasyon uygulaması %84'ten %40'a düştüğünde, ağır İVK insidansında %38'den %16'ya düşüş olduğunu bildirmiştir (30). Kramer ve ark.'nın (31) <28 hafta veya <1000 gr doğan prematüre bebeklerde ağır İVK oranını azaltmak için kanıta dayalı kılavuzların kullanımı, resüsitasyon ve doğum sonrası ilk saatte güncel uygulamalar (kordun geç klempenmesi, hipotermi ve hipoglisemiden koruma, non-invaziv mekanik ventilasyon uygulaması), özellikle ilk 72 saatte uygun hastalarda non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanması, preterm doğum riski olan gebelerde ilk betametazon dozu sonrasında >14 gün geçtiyse kurtarma dozu olarak 1 kür daha betametazon uygulanması, <25 hafta doğan veya <28 hafta doğup yüksek riskli olan prematürelere profilaktik indometazin uygulanması yaklaşımlarını uyguladıkları çalışmada, ağır İVK oranı %14'ten %1,2'ye, mortalite ise %50 oranında azalmıştır. Bizim

çalışmamızda, doğum odası yaklaşımlarında daha az agresif davranılan bir döneme denk düşmektedir. Çalışma grubunda 20, kontrol grubunda 19 olgu doğum odasında ventile edilmesine karşın doğum salonunda mekanik ventilasyon yapılmasının İVK riskinde artışa neden olmadığı görülmektedir. Bu durum bize doğum odasında ventile edilmek zorunda kalınan çok küçük bebeklerde ventilasyonun başarılı bir şekilde yapıldığını düşündürdü. Ayrıca son yıllarda kliniğimizde de erken CPAP uygulaması yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır ve risk daha da azaltılmaya çalışılmaktadır.

HFO ventilasyonun ilk kullanıldığı yıllarda genellikle konvansiyonel ventilasyonla gaz değişiminin başarılı olmadığı, genel durumu kötü hastalarda HFO kurtarma tedavisi olarak denenmiş ve bu hastalarda kranial kanama insidansı yüksek olduğu için HFO ventilasyonun İVK nedeni olduğu düşünülmüşse de sonradan yapılan çalışmalarda böyle bir ilişki gözlenmemiştir. HFO kullanımı ile İVK arasındaki ilişkinin değerlendirildiği 16 farklı çalışmanın meta-analizinde, genel olarak bakıldığında HFO ile konvansiyonel ventilatör kullanımı arasında İVK riski açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Çalışmaların 11 tanesinde tüm evrelerdeki İVK sıklığı değerlendirilmiş ve HFO ile konvansiyonel ventilasyon arasında fark olmadığı bulunmuştur. Çalışmaların tamamında ağır İVK (evre III-IV) ile ventilasyon yöntemi arasındaki ilişki karşılaştırılmış, sadece 2 tanesinde HFO kullanıldığında evre III-IV İVK riskinin arttığı saptanmıştır. Bu da yine intratorasik basıncın sürekli yüksek oluşu, buna bağlı olarak venöz dönüşün bozulması, intrakranial venöz basınç artışı ve serebral kan akımının azalması ile açıklanmıştır. Ancak bu düşünce hayvan ve insan çalışmalarında doğrulanamamıştır. Meta-analize alınan tüm çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde ventilasyon yöntemi ile ağır İVK riski arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Çalışmaların 15 tanesinde ventilasyon yöntemi ile PVL arasındaki ilişki değerlendirilmiş, genel olarak PVL gelişiminde aralarında fark olmadığı, ancak 2 çalışmada HFO kullanımı ile PVL riskinde anlamlı artış olduğu saptanmıştır (32). Bu durum HFO grubunda konvansiyonel ventilasyon grubuna göre PaCO₂'nin anlamlı ölçüde düşük olması ve hipokarbinin serebral kan akımı üzerine etkileri ile açıklanabilir. Bu sonuçlar HFO ile ventilasyonda kan gazı değerlerinin daha

dar sınırlarda tutulması gerektiğini göstermektedir (33). Bizim çalışmamızda da HFO kullanımı ile İVK riskinde artış görülmemiştir.

Serebral kan akımındaki anormallikler İVK riskini artırmaktadır. Serebral kan akımının ana düzenleyicisi PaCO₂'dir. Çok düşük veya çok yüksek değerleri nörolojik morbidite oranında artış ile ilişkilidir. Yüksek PaCO₂ değerleri, hiperkarbiye sekonder arteriyollerde genişleme, serebral kan akımında artış ve serebral otoregülasyonda bozulma nedeniyle İVK'ye neden olabilir. Düşük PaCO₂ değerleri ise serebral kan akımında azalma ve buna bağlı iskemi nedeniyle PVL'ye neden olabilir. Mekanik ventilasyon tedavisi verilen hastalar hipoksi ve hipo-hiperkarbi açısından yakın takip edilmelidir. Fabres ve ark. (34) PaCO₂'deki uç değerlerin (yüksek veya düşük) ve dalgalanmaların çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ağır İVK ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da hem hiperkarbinin hem de sık hiperkarbi atağının İVK ve ağır İVK için risk faktörü olduğu saptanmıştır. Hipoksi varlığı da İVK için risk faktörleri arasındadır (5). İVK gelişen bebeklerin ilk 24 saatte aynı oksijenizasyon seviyesini sağlamak için kontrol grubuna göre daha yüksek FiO₂'ye ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir (11). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hipoksi varlığında hem evre I-II hem de evre III-IV kanama riskinin arttığı görülmüştür.

Çin'de 2025 preterm bebeğin dahil edildiği bir çalışmada, İVK gelişiminde hipotansiyonun risk faktörü olduğu saptanmıştır (28). Bu durum İVK'nin hemodinamik instabilite ile ilişkisiyle açıklanabilir (35). Preterm bebeklerde hipotansiyon; sıvı kısıtlaması, miyokard disfonksiyonu, adrenokortikal yanıtların zayıf olması sonucu gelişmektedir (36,37). Doğum ağırlığı 1500 gr altında olan 1288 preterm bebek ile yapılan çalışmada hipotansiyonun ağır İVK için risk faktörü olduğu, hipertansiyonun ise ağır İVK risk faktörleri arasında yer almadığı gösterilmiştir (38). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde hipotansiyonun İVK riskini artırdığı görülmüştür. Tedavide kullanılan hacim genişletici (serum fizyolojik), TDP ve inotrop desteği de İVK riskinde artışa neden olmuştur. Literatürde de dopamin tedavisi verilen hipotansif prematüre bebeklerde İVK insidansının yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu durum hipotansiyon tedavisi ile optimal arteriyel kan basıncı sınırlarını

aşan değerlere ulaşılması ile açıklanmıştır (39). Ayrıca hipotansiyon gelişen bebekler sepsis, DİK gibi eşlik eden hastalıklar nedeniyle genel durumu daha kötü bebekler olduğundan, İVK insidansı daha yüksek saptanmış olabilir. Hipotansiyon tedavisinde hacim genişletici olarak serum fizyolojik, TDP, albumin, plazma ürünleri ve kan ürünleri verilen veya tedavi verilmeyen hastaların değerlendirildiği 8 çalışmanın meta-analizinde erken tedavinin İVK'yi önlediğine yönelik bir kanıt saptanmamıştır. Ayrıca bu meta-analiz tedavide tercih edilecek doğru hacim genişletici konusunda da yol gösterici olamamıştır (40).

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde pek çok koagülasyon faktörü en düşük seviyelerdedir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yapılan bir çalışmada yaşamın ilk gününde ağır İVK'li bebeklerde, anlamlı ölçüde düşük faktör VII seviyeleri; yaşamın 2. gününde ise uzamış protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve düşük hematokrit ve trombosit sayısı saptanmıştır (41). Yaptığımız çalışmada DİK ve koagülopati oranları İVK grubunda daha fazla olmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak İVK grubunda koagülopati veya DİK tablosunda olup tanı almamış hastalar olabilir. Çünkü özellikle sepsise eşlik eden DİK tablosundan şüphelenilen veya kliniği DİK ile uyumlu olan pek çok hastaya kan değerlerine bakılmaksızın TDP ve/veya TS desteği verilmiştir. Riskli gruplarda erken dönemde koagülopati taraması yapılarak TDP tedavisi verilen bir çalışmada, erken tedavi ile İVK riskinde azalma saptanmamıştır (42). TDP tedavisinin daha çok İVK'den korunmada etkinliği araştırılmış, ancak İVK insidansında istatistiksel olarak anlamlı düşmeye neden olmamıştır. Bizim çalışmamızda ise TDP verilme oranı İVK grubunda daha fazlaydı. TDP laboratuvar ile doğrulanmış koagülopatiyi düzeltme amacıyla ve sepsise eşlik ettiği düşünülen DİK tedavisinde uygulanmıştır. Bu nedenle TDP verilen grup yüksek riskli hastalardan oluşmaktaydı. Bu da TDP'nin bizim çalışmamızda koruyucu değil risk faktörü olarak görünmesini açıklayabilir.

PDA'ya bağlı pulmoner konjesyon, pulmoner ödem ve pulmoner hemorajiye; hipoperfüzyon sonrası reperfüzyon ise İVK'ye neden olabilmektedir. PDA'nın erken tedavisi ile bu komplikasyonların önlenebileceği gösterilmiştir (43). Çalışmamızda İVK

grubunda PDA oranı daha yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

İVK riskini artırdığı bilinen bir başka faktör de RDS'dir. RDS hem tedavide uygulanan mekanik ventilasyonun hemodinamik etkileri, hem neden olduğu hipotansiyon, hipoksemi ve hiperkarbi nedeniyle İVK'ye neden olmaktadır (4,11,28). Yaptığımız çalışmada RDS, İVK grubunda daha fazla olmakla birlikte iki grup arasında anlamlı bir farklılık gösteremedik. Ancak verilen sürfaktan tedavisinin ortalama dozlarına bakıldığında İVK grubunda ve özellikle evre III-IV kanaması olan grupta, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. İVK grubundaki hastaların daha fazla sayıda sürfaktan ihtiyacı olması, bu hastaların muhtemel eşlik eden diğer hastalıklar nedeniyle daha komplike ve İVK açısından daha riskli hastalar olduğunu gösterebilir.

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

Erken dönemde ES transfüzyonu yapılması ağır İVK ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle umbilikal kordun geç klemlenmesi ve alınacak ilk kanların plasentadan alınması, böylece aneminin önlenmesi önerilmektedir (44). Bizim çalışmamızda da ES transfüzyonu oranı ve verilen ortalama ES sayısı İVK ve ağır İVK için risk faktörü olarak belirlendi. Benzer şekilde çalışmamızda TS transfüzyonu da İVK ve ağır İVK ile ilişkili bulundu. Ancak literatürde trombositopeninin İVK ile ilişkisi kesin olarak gösterilememiştir. Prematüre bebeklere profilaktik veya çok düşük olmayan trombosit düzeylerinde bile kanama olasılığı nedeniyle TS verilebildiği için bu konuda güvenilir bir çalışma olmadığı belirtilmiştir (45).

Sodyum bikarbonatın İVK patogenezindeki yeri tam anlaşılamamış olsa da, hiperozmolarite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak asidoz tedavisi (bikarbonat infüzyonu) İVK risk faktörü olarak saptanmıştır (4,11).

Türk Neonatoloji Derneği de İVK önlenmesinde antenatal önlemlerin (steroid uygulanması, preterm doğum riski olan gebenin 3. basamak merkeze sevk, koriyoamniyonit taranması ve tedavisi); doğum salonu uygulamalarının (kordun geç klemlenmesi ve

sağılması, dikkatli ve özenli resüsitasyon yapılması, hipotermiden, hipoksi/hiperoksiden, hipokarbi/hiperkarbiden, aşırı sıvı yüklenmesinden, gereksiz inotrop ve bikarbonat tedavilerinden kaçınılması) ve YDYBÜ’de kılavuzlara uygun olarak doğru uygulamalar yapılmasının (serebral kan akımında ani dalgalanmaların önlenmesi, sodyum ve glukoz dengesizliğinin önlenmesi, endikasyon dışı ES kullanımından kaçınılması, koagülopatilerin endikasyona uygun tedavi edilmesi, respiratuar problemlerin doğru yönetilmesi gibi) önemini vurgulamaktadır (46).

Sonuç

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

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışmanın etik kurul onayı “Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu”ndan 29.06.2021 tarihinde, 2021/13-13 karar numarası ile alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. WHO, March of Dimes, Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, Save the Children. Born too soon: the global action report on preterm birth. (cited May 04, 2012). Available from: www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/en/
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;379:2162-72.
3. Fanaroff AA. Pregnancy Disorders and Their Impact on the Fetus. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). *Fanaroff and Martin’s Neonatal-Perinatal Medicine* (9th ed) Vol. 1. Philadelphia: Saunders; 2011. p.243-430.
4. McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol* 2008;35:777-92.
5. Kadri H, Mawla AA, Kazah J. The incidence, timing, and predisposing factors of germinal matrix and intraventricular hemorrhage (GMH/IVH) in preterm neonates. *Childs Nerv Syst* 2006;22:1086-90.
6. Al-Abdi SY, Al-Aamri MA. A Systematic Review and Meta-analysis of the Timing of Early Intraventricular Hemorrhage in Preterm Neonates: Clinical and Research Implications. *J Clin Neonatol* 2014;3:76-88.
7. Shankaran S, Lin A, Maller-Kesselman J, Zhang H, O’Shea TM, Bada HS, et al. Maternal race, demography, and health care disparities impact risk for intraventricular hemorrhage in preterm neonates. *J Pediatr* 2014;164:1005-11.
8. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic hydrocephalus. In: Volpe’s *Neurology of the Newborn*, 6th, Volpe JJ (Ed). Elsevier: Philadelphia; 2018. p.637.
9. Volpe JJ. Intracranial Hemorrhage: Germinal Matrix–Intraventricular Hemorrhage of the Premature Infant. In: Volpe JJ (ed). *Neurology of the Newborn* (5th ed). Philadelphia: Saunders; 2008: p.517-88.
10. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 g. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
11. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 2003;111:590-5.
12. Stromberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnstrom O, Koster M, Stjernqvist K. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *Lancet* 2002;359:461-5.
13. Nielsen HC, Harvey-Wilkes K, MacKinnon B, Hung S. Neonatal outcome of very premature infants from multiple and singleton gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:653-9.
14. Hayes EJ, Paul D, Ness A, Mackley A, Berghella V. Very-low-birthweight neonates: do outcomes differ in multiple compared with singleton gestations? *Am J Perinatol* 2007;24:373-6.
15. 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 Hum Dev* 2018;116:1-8.
16. Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handb Clin Neurol* 2019;162:173-99.
17. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;109:CD004454.
18. Miracle X, Di Renzo GC, Stark A, Fanaroff A, Carbonell-Estrany X, Saling E. Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation. *J Perinat Med* 2008;36:191-6.
19. Mori R, Kusuda S, Fujimura M. Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22 to 23 weeks of gestation. *J Pediatr* 2011;159:110-4.
20. Pietz J, Achanti B, Lilien L, Stepka EC, Mehta SK. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a 20-year experience. *Pediatrics* 2007;119:164-70.
21. Karna P, Muttineni J, Angell L, Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr* 2005;5:18.

22. Sasaki Y, Ikeda T, Nishimura K, Katsuragi S, Sengoku K, Kusuda S, et al. Association of Antenatal Corticosteroids and the Mode of Delivery with the Mortality and Morbidity of Infants Weighing Less than 1,500 g at Birth in Japan. *Neonatology* 2014;106:81-6.
23. Choi SJ, Song SE, Seo ES, Oh SY, Kim JH, Roh CR. The effect of single or multiple courses of antenatal corticosteroid therapy on neonatal respiratory distress syndrome in singleton versus twin pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:173-9.
24. Duerden EG, Brown-Lum M, Chau V, Poskitt KJ, Grunau RE, Synnes A, et al. Resuscitation intensity at birth is associated with changes in brain metabolic development in preterm neonates. *Neuroradiology* 2013;55:47-54.
25. DeMauro SB, Roberts RS, Davis P, Alvaro R, Bairam A, Schmidt B. Impact of delivery room resuscitation on outcomes up to 18 months in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2011;159:546-50.
26. Graziani LJ, Spitzer AR, Mitchell DG, Merton DA, Stanley C, Robinson N, et al. Mechanical ventilation in preterm infants: neurosonographic and developmental studies. *Pediatrics* 1992;90:515-22.
27. Aly H, Hammad TA, Essers J, Wung JT. Is mechanical ventilation associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants? *Brain Dev* 2012;34:201-5.
28. Rong Z, Liu H, Xia S, Chang L. Risk and protective factors of intraventricular hemorrhage in preterm babies in Wuhan, China. *Childs Nerv Syst* 2012;28:2077-84.
29. Aly H, Milner JD, Patel K, El-Mohandes AA. Does the experience with the use of nasal continuous positive airway pressure improve over time in extremely low birth weight infants? *Pediatrics* 2004;114:697-702.
30. Lindner W, Vossbeck S, Hummler H, Pohlandt F. Delivery room management of extremely low birth weight infants: spontaneous breathing or intubation? *Pediatrics* 1999;103:961-7.
31. Kramer KP, Minot K, Butler C, Haynes K, Mason A, Nguyen L, et al. Reduction of Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: A Quality Improvement Project. *Pediatrics* 2022;1:149:e2021050652.
32. Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD000104.
33. Cools F, Offringa M. Meta-analysis of elective high frequency ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:15-20.
34. Fabres J, Carlo WA, Phillips V, Howard G, Ambalavanan N. Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatrics* 2007;119:299-305.
35. Subhedar NV, Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001242.
36. Hall RW, Kronsberg SS, Barton BA, Kaiser JR, Anand KJ. Morphine, hypotension, and adverse outcomes among preterm neonates: who's to blame? Secondary results from the NEOPAIN trial. *Pediatrics* 2005;115:1351-9.
37. Kluckow M. Low systemic blood flow and pathophysiology of the preterm transitional circulation. *Early Hum Dev* 2005;81:429-37.
38. Al-Aweel I, Pursley DM, Rubin LP, Shah B, Weisberger S, Richardson DK. Variations in prevalence of hypotension, hypertension, and vasopressor use in NICUs. *J Perinatol* 2001;21:272-8.
39. Lightburn MH, Gauss CH, Williams DK, Kaiser JR. Observational study of cerebral hemodynamics during dopamine treatment in hypotensive ELBW infants on the first day of life. *J Perinatol* 2013;33:698-702.
40. Osborn DA, Evans N. Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;Cd002055.
41. Piotrowski A, Dabrowska-Wojciak I, Mikinka M, Fendler W, Walas W, Sobala W, et al. Coagulation abnormalities and severe intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:601-6.
42. Tran TT, Veldman A, Malhotra A. Does risk-based coagulation screening predict intraventricular haemorrhage in extreme premature infants? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:532-6.
43. Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:99-104.
44. Christensen RD, Baer VL, Del Vecchio A, Henry E. Unique risks of red blood cell transfusions in very-low-birth-weight neonates: associations between early transfusion and intraventricular hemorrhage and between late transfusion and necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:60-3.
45. Ferrer-Marin F, Stanworth S, Josephson C, Sola-Visner M. Distinct differences in platelet production and function between neonates and adults: implications for platelet transfusion practice. *Transfusion* 2013;53:2814-21.
46. Çizmeci MN, Akın MA, Özek E. Turkish Neonatal Society Guideline on the Diagnosis and Management of Germinal Matrix Hemorrhage-Intraventricular Hemorrhage and Related Complications. *Turk Arch Pediatr* 2021;56:499-512.