

■ Derleme

Bir bebeğin aniden ölümlü

Sudden death of a baby

Didem ALİEFENDİOĐLU¹, Nilüfer GÜZOĐLU^{1a}

1Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Kırıkkale TÜRKİYE

ÖZ

Bir yaş altındaki bebeklerin beklenmedik ve açıklanamayan ani ölümlü olarak tanımlanan "Ani Bebek Ölümü", postmortem araştırma, ölüm yerinin araştırılması ve öykünün gözden geçirilmesi ile bir dışlanma tanısıdır. Kesin nedeni bilinmemektedir. Ölüme katkıda bulunabilecek bazı durumlar risk olarak tanımlanmıştır. İncinebilir gelişim döneminde olma, genetik yatkınlık ve aşırı immün yanıt ölümcül üçgeni oluşturur. Kritik periyotta bulunan bebeğin çevresel risk faktörlerinin etkisine maruz kalması sonucunda gelişir. Bu nedenle koruyucu önlemler risklerin ortadan kaldırılmasına dayanır.

Anahtar kelimeler: Ani bebek ölümlü, risk, otopsi, etnoloji

ABSTRACT

Unexpected and unexplained death of an infant less than one year of age is defined as the Sudden Infant Death, is a diagnosis of exclusion with postmortem research, revising the story, and to investigate the place of death. The certain reason is unknown, however some conditions which may contribute to death is defined as a risk. Vulnerable developmental period, genetic predisposition and excessive immune response creates lethal triangle. Therefore, protective measures are based on the elimination of risk.

Keywords: Sudden infant death, risk, autopsy, ethnology

Corresponding Author[®]: Dr. Nilüfer Güzöđlu, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenidoğan Yođun Bakım Ünitesi, Yahşihan, Kırıkkale, TURKEY

Phone 0090 505 9219912

e-mail: nguzoglu@gmail.com

Received 30.12.2015, accepted 18.02.2016

Giriş

Tanım:

Ani Bebek Ölümü (ABÖ), genellikle bir yaş altı bebeğin beklenmedik ve açıklanamayan ani ölümüdür. İlk kez 1969 yılında tanımlanan bu sendrom otopsiyi de içeren tam bir postmortem araştırma, ölüm yerinin araştırılması ve öykünün gözden geçirilmesi ile bir dışlanma tanısıdır [1].

Epidemiyoloji

Günümüzdeki sıklık, 1000 canlı doğumda 1'den az olarak bildirilmekte olup, erkeklerde daha fazla görülmektedir. Kız/erkek oranı 2/3 civarındadır. Sıklığı etkileyen bir diğer faktör de etnik kökendir [2]. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yaşayan Hint ve Afrika kökenlilerde 2 - 3 kat daha yüksek bulunmuştur [3]. En sık 2 - 4 aylar arasında görülür. 1 yaşından sonra nadirdir ve yüzükoyun yatışın azaltıldığı ülkelerde görülme sıklığı azalmıştır.

Çoğunlukla uyku sırasında hızlı ve sessiz olarak gelişen tablonun, kesin nedeni bilinmemekle beraber, ölüme katkıda bulunabilecek bazı durumlar risk olarak tanımlanmıştır.

Risk Faktörleri

Amerikan Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü Yenidoğan Araştırma Grubu'nun çok merkezli araştırmasına göre, annenin sigara kullanması ve yaşının 20'nin altında olması riski 2 - 4 kat artırmaktadır [4]. Perikonsepsiyonel veya birinci trimesterde alkol kullanımı veya madde bağımlılığı da riske katkıda bulunur. Ayrıca preterm ve düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebekler, term ve normal ağırlıklı bebeklere göre daha fazla risk taşırlar. Preterm doğumdan bağımsız olarak, gebelikle ilişkili komplikasyonlar (plasenta previa, ablasyo plasenta, erken membran rüptürü, yüksek alfa-fetoprotein düzeyi) ve yetersiz prenatal bakım da ABÖ riskinde artışa neden olur [5].

1997 - 2006 yılları arasında ki postmortem kayıtlar incelendiğinde, ölümlerin %85'inin uykuda ve %50'sinin yüzükoyun yatış sırasında gerçekleştiği, %54'ünde ise bebeğin anne ile aynı yatakta uyuduğu saptanmıştır [6]. Amerikan Pediatri Akademisi'nin (AAP) yürüttüğü "Back to Sleep" kampanyası ile yüzükoyun yatış azaltılmış ve ABÖ oranı da %50 oranında azalmıştır [7]. Birlikte uyuma ve yatak paylaşımının, özellikle 3 aydan küçük bebeklerde riski artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir [8,9]. Bu çalışmalarda, annelerin bebekleri ile birlikte uyumaları yanı sıra, son zamanlarda alkol, uyuşturucu ya da sigara kullandıkları ve ölümlerin de daha çok kanepede veya sandalyede uyurken gerçekleştiği belirtilmektedir. Öte yandan bazı çalışmalarda ise, belirtilen durumun risk oluşturmadığı ve bebek prematüre değilse anne ile birlikte yatışın riske yol açmadığı bildirilmektedir [10,11].

Olgu - kontrol çalışmalarında yüzükoyun yatış pozisyonu ile ABÖ riskinin 2,3 - 13,1 kat arttığı gösterilmiştir [12,13]. Yan yatış pozisyonunda da yüzükoyun pozisyona dönüş ihtimali yüksek olduğu için ABÖ riski yüksektir. Uyku konumlandırıcı olarak tanımlanan ve ABÖ riskini azalttığı iddiası ile piyasaya sürülen ürünlerin, bebeğin yüzünün olduğu tarafta konumlandırıldığı da, ABÖ riskinde artışa neden olduğu düşünülmektedir. 1997-

2011 yılları arasında ABD'de 13 bebeğin ölümü bu ürünün kullanımı ile ilişkilendirilmiştir [14]. Bu bebekler yataklarında ölü olarak bulduklarında ya yüzükoyun pozisyonda oldukları, ya da konumlandırıcının bebeğin yüzünü örttüğü saptanmıştır. Yüzükoyun pozisyon dışında uyku sırasında ki diğer çevresel koşullar da ABÖ riskini etkilemektedir. Örneğin yumuşak yataklar, koltukta yatış, polisitren köpük yataklar, doğal elyaf şilteler, yüz örtüsü, gergin olmayan çarşaf, battaniye veya yorgan gibi. Ayrıca, yatakta bulunan yastık, oyuncak ve diğer her türlü yumuşak cisim, hava yolu obstrüksiyonu yaparak ABÖ riskini artırabilir. Araba koltukları veya pusetlerin uyuma için rutin olarak kullanılmaması önerilmektedir. Uykuda iken fazla giydirilen ya da aşırı ısıtılan odalarda uyuyan bebeklerde de risk yüksektir [15]. Sırtüstü yatış pozisyonu preterm bebekler için de uygun bir yatış pozisyonudur ve preterm bebeklerle yapılan bir çalışmada, sırt üstü yatanlarda kronolojik 2 - 3. aylarda ki serebral oksijenizasyonun, yüzükoyun yatanlara göre, daha yüksek olduğu bildirilmiştir [16]. Sırtüstü yatış pozisyonu yanısıra, uyku sırasında emzik kullanımı da ABÖ riskini azaltmaktadır ve AAP yüzüstü yatış ve uyku sırasında emzik kullanımını önermektedir [17].

Öyküde ABÖ nedeni ile kaybedilmiş kardeş olması ve ikiz gebelik de ABÖ riskini artırmaktadır. Ancak metabolik hastalıklar veya istismarda da tekrarlama riski olabileceği için, tanıyı kesinleştirmeden önce bu durumlar ekarte edilmelidir. Metabolik hastalıklar, ani ve beklenmedik bebek ölümlerinin %5'ini oluşturur. Ailede metabolik hastalık ya da nedeni bilinmeyen kardeş ölümü öyküsü, ölümden önce sepsis benzeri bir klinik tablo, hiperventilasyon, beslenme intoleransı, kusma, hipoglisemi, laktik asidoz, hiperamonyemi, transaminaz düzeyinde artış olması metabolik hastalığı düşündürmelidir. Ani beklenmedik bebek ölümüne en sık yol açan metabolik hastalık, yağ asidi oksidasyon bozukluğudur. Üre siklus defektleri, organik asidemiler, mitokondriyal hastalıklar da ani ve beklenmedik bir ölüme neden olabilirler. Metabolik hastalıkları ekarte etmek için ABÖ düşünülen tüm bebeklerde metabolik tetkiklerin yapılması gereklidir.

Otopsi bulguları

Otopsi belirgin bir ölüm sebebi vermez ve bulgular sadece destekleyicidir. Gelişimi iyi olan bir bebekte burun çevresinde köpüklü kan, dudaklar ve tırnak yatağında siyanoz saptanabilir. Ayrıca pulmoner ödem ve konjesyon, intratorasik peteşi, akut myokardiyal inflamatuvar reaksiyon, beyinde anormal mikrogliyal yanıt, persistan hepatik eritropoez, üst solunum yollarında subakut inflamasyon, larinkste fokal fibrinoid nekroz olabilir. Akciğer genellikle tam genişlemiştir ve lenfoid doku normal görünümündedir.

Ölüme sebep olduğu öne sürülen hipotezler

İstismar

Apne, havayolu obstrüksiyonu

Gelişimsel bozukluklar

Sigara dumanına maruziyet

Enfeksiyon

Toksik gazlar ve nitrojen dioksite maruziyet

Aşılama

İç kulak zedelenmesi

Servikal spinal zedelenmesi

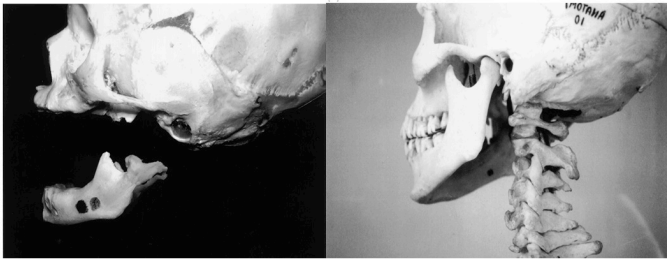
Kardiyak problemler

İstismar

Munchausen by pyroxi sendromunu da tanımlayan bir doktor olan Sir Roy Meadow'un öne sürdüğü teori, doksanlı yıllara damgasını vurmuştur. Meadow Kanunu olarak adlandırılan bu teori ile beklenmedik bebek ölümlerinde aksi kanıtlanana dek, ailede ilk bebeğin ölümünün trajik, ikincisinin şüpheli, üçüncüsünün ise cinayet olduğu öne sürülmektedir. Bu teoriye dayanarak 1990'lar ve 2000 yılı başlarında yüzlerce ABÖ kurbanının annesi cinayetle suçlanmıştır [18]. Bu teorinin 2003 yılında tekrar gözden geçirilmesiyle, mahkûmiyet kararları gözden geçirilerek davalar yeniden açılmış ve suçlamalar ortadan kalkmıştır. Dr Meadow'un teorilerinin gözden düşmesi ile de 2005'te lisansı iptal edilmiştir [19].

Apne ve hava yolu obstrüksiyonu

Apne hipotezi 1970'ler ve 80'lerde en geçerli teoriydi [20]. Bu bebeklerin otopsilerinde pulmoner konjesyon ve ödem, timusun intratorasik parçasında ve plevrada peteşi, trakeada mide içeriği, trakeada mikroskopik inflamasyon bulguları ölümden önce obstrüksiyona karşı artmış solunum çabasını düşündüren negatif intratorasik basıncı göstermekte ve bu hipotezi desteklemektedir. Ani bebek ölümü sonucunda kaybedilen bebeklerin öncesinde alınan kardiyorespiratuvar kayıtları ise artmış solunum çabasını göstermemektedir [21]. REM uykusunda kas gevşemesi ile posterior farinkste havayolu obstrüksiyonu olabileceği, bunun da hipoksi, kardiyak arrest ve ölüme yol açabileceği düşünülmüştür. Yenidoğanlarda kemik yapı, dil ve havayolu ilişkisi farklıdır (Resim 1) ve yüzükoyun uyku pozisyonunun mandibulanın arkaya doğru itilmesine ve havayolunda tıkanmaya neden olabileceği düşünülmektedir (Resim 2) [22].



Resim 1. Yenidoğanlarda kemik yapının erişkinden farkı görülmektedir.



Resim 2. Yenidoğanlarda dil ve havayolu ilişkisinin, yüzükoyun uyku pozisyonunda, havayolunda tıkanmaya neden olabileceği düşünülmektedir.

Gelişimsel bozukluklar:

Hayvan modellerinde nöronal yapı veya sinyal iletim bozukluğu, apne benzeri solunum durmasına yol açmaktadır. Buradan hareketle, solunum; termoregülasyon; kan basıncı ve uyanıklık fonksiyonlarının kontrolüne yardım eden beyin sapı nöral gelişim defektinin ölümden sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Bu durum azalmış kemoreseptör duyarlılığı, solunum ritmi ile ilgili bozukluklar ve inspirasyonun başlatılmasında sorun ile birliktedir [23]. Diğer bir hipotez ise serotonin (5-HT) reseptörlerinin gelişim yetersizliği veya serotonin uyarımındaki anomalilerin ölümden sorumlu olduğudur [24]. Erkeklerde kızlardan daha az sayıda serotonin reseptörleri bulunur ve matürasyon 1 yaşına kadar devam eder. Ölümlerin göreceli olarak erkekler ve prematürelde daha sık olması da bu hipotezi desteklemektedir. Ani bebek ölümü ile kaybedilen bebekler kontrollerle karşılaştırıldığında, bu bebeklerde ki serotonin ve triptofan düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir [25].

Sigara dumanına maruziyet

70'den fazla olgu-kontrol veya kohort çalışması gebelikte sigara içiminin ABÖ ile birlikte olduğunu desteklemektedir (OR: 3,9) [26]. Sigara dumanına prenatal maruziyet, otonom yanıtta değişiklik, hipoksik ve diğer uyarılara defektif uyanıklık yanıtı ile birliktedir ve bu durum bebeği "zedelenebilir" hale getirir [27,28]. Sigara içme oranının yüksek olduğu Aborjinlerle, düşük olan Bangladeşliler karşılaştırıldığında, Aborjinlerde ani bebek ölüm oranı daha yüksek bulunmuştur. Sigara maruziyeti, IL1-β yapımında artma ve artmış pro-inflamatuvar yanıtla karakterize polimorfizme yol açmaktadır. Ayrıca, sigara dumanına maruziyet potansiyel patojen bakteriler tarafından kolonizasyonu artırmakta ve solunum yolu enfeksiyonu gelişimini kolaylaştırmaktadır [29]. ABÖ nedeniyle kaybedilen bebeklerde ki postmortem sonuçları gösteren bir çalışma da diğer nedenlerle ölenlere göre nikotin ve kotininin [sigara dumanına maruziyetin biyolojik belirteci] vücut sıvılarında konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir [30].

Enfeksiyon ve inflamatuvar mekanizma

Ani bebek ölümü ile kaybedilen olguların ölümleri öncesinde enfeksiyonun minor semptomlarının, özellikle de solunum yolu semptomlarının olduğu bildirilmektedir [31-32]. Örneğin Avon çalışmasında, ölümden önceki son hafta, solunum yolu semptomlarının ABÖ grubunda (%69,5) kontrol grubundan (%40,5) daha çok olduğu saptanmıştır [33]. Ölümlerin en sık görüldüğü 8 - 16. haftalar arası anneden geçen antikörlerin kaybolmaya başladığı ve bebeğin kendi antikörlerini üretmediği dönemdir ve bu bebekler yaşayan sağlıklı bebeklerle karşılaştırıldığında, bakteriyel toksinlere karşı antikör düzeylerinin çok düşük düzeyde veya hiç olmadığı gösterilmiştir. 1996 - 2005 yılları arası yapılan otopsilerden, 7 -365 gün arası ölümler incelendiğinde, ani beklenmedik ölüm olanların sayısı 507, bakteriyolojik inceleme yapılanların sayısı ise 470 olarak bulunmuştur. Bunlardan 173 tanesinde (%37) Staph. aureus saptanmıştır [34]. Bir başka çalışmada da Staph. aureus yanı sıra Escherichia coli bakterilerinin de yüksek konsantrasyonda olduğu bildirilmektedir [35].

Normal sağlıklı bebeklerin %50'den fazlası, nazofarinks ısısı

37 ile 40 derece arasında olduğu zaman pirojenik toksin oluşturabilen Staph. aureus taşır [36]. Normalde nazofarinks ısı bu düzeyin altında iken, yüzükoyun yatış pozisyonu veya viral üst solunum yolu enfeksiyonu nazofarinkteki ısıyı artırır [37]. Bu nedenle, Staph. aureus'un pirojenik toksinine karşı kontrol edilemeyen inflamatuvar reaksiyon ya da toksinlerin kardiyorespiratuvar aktivite ve nöral kontrol üzerine direkt etkisi ile ABÖ'ne neden olabileceği düşünülmektedir [29,38].

Yakın zamandı çalışmaların sonuçları da mikroorganizmaların rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ferrante ve ark. [39] çalışmasında, Staph. aureus enterotoksini, toksijenik E. Coli, Clostridium perfringes, ve barsak mikrobiyatasındaki değişiklikler ABÖ ile ilişkilendirilmektedir. Steay-Pedersen ve ark. [40] çalışmasında da, gaitada H. Pylori antijeni bulunan ABÖ olgularında beyin omurilik sıvısı IL-6 düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiş ve gaitada H. Pylori antijeni varlığının enfeksiyona ve ABÖ'ne katkıda bulunabilecek bir faktör olduğu düşünülmüştür. Vege ve ark. [41] çalışmasında da benzer şekilde, ölmeden önce hafif enfeksiyon belirtileri olan bu bebeklerin laringeal mukozasında IGA ve HLA-DR ekspresyonunun arttığını ve bu bebeklerin beyin omurilik sıvısında ki IL-6 düzeylerinin menenjitteki kadar yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Genetik çalışmalarda, bu bebeklerin genotipinin enfeksiyonlara karşı daha hassas olduğu ve immünolojik olarak aşırı reaksiyon gösterdiklerini düşündüren ipuçları nedeniyle de bu bebeklerde mikroorganizmalarla ilişkili olsun olmasın inflamatuvar yanıtta bir problem olduğu düşünülmektedir. Kadhim ve ark. [42] çalışmasında da ABÖ ile kaybedilmiş olgularda azalmış kardiyorespiratuvar ve uyanıklık yanıtlarından sorumlu beyin sapında aşırı nöronal interlökin 2 (IL-2) immünreaktivite aktivitesi nedeniyle artmış inflamatuvar yanıtın sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

Toksik gazlar

Kot yataklarına yanmayı engelleyici ve fungusid özelliği nedeniyle eklenen fosfor, arsenik ve antimon gibi materyellerin biyometilasyonundan oluşan uçucu toksik gazların solunmasının ölümden sorumlu olabileceği öne sürülmüştür [43,44]. Ailelerin daha sonra ki çocuklarda da aynı yatağı kullanmaya meyilli oldukları iddia edilmiş ve yatağın daha uzun süre kullanımının ölüm şansını artıracığı bildirilmiştir [45]. Ölüm riskinin kardeşten kardeşe artması da bu hipotezi desteklemektedir. Bununla beraber Trimethylarsine toksisitesi çok düşüktür ve deliller bu hipotezi desteklememektedir [46]. Yaşamın son günü akut olarak yüksek düzeyde dış mekanda nitrojen dioksit (NO₂) maruziyetinin sorumlu olabileceği öne sürülmüşse de sebep olarak kabul edilemeyeceği düşünülmektedir [47].

Aşılama

İki - 4 aylar arası ABÖ'nün en sık görüldüğü dönemdir ve bu dönemde bebeklerde aşılama başlamaktadır. İki olayın bir araya gelmesi iki olayın ilişkili olabileceğini düşündürmekle birlikte, çalışmalar aşılamanın risk faktörü oluşturmadığını desteklemektedir. Aksine meta analiz sonuçları aşılama hemen sonraki günlerde beklenenden daha az risk olduğunu göstermiştir [48].

İç kulak zedelenmesi

Ani bebek ölümü tanısı almış bebeklerin işitmesini değerlendiren bir çalışmada oto akustik emisyon (OAE) kayıtları incelenmiş ve normal bebeklerle karşılaştırıldığında ölen bebeklerde sinyal/

gürültü oranına spesifik OAE'nun sağ kulakta azalmış olduğu bulunmuştur [49]. İç kulaktaki vestibüler aparatın uyku sırasında ki solunum kontrolünde önemli rol oynadığı, bu nedenle iç kulakta zedelenmenin ABÖ ile ilişkili olabileceği speküle edilmiştir. Özellikle doğum sırasında ki uzamış kontraksiyonların plasentada kan basıncında artışa sebep olarak zedelenmenin doğum sırasında oluştuğu düşünülmektedir [50].

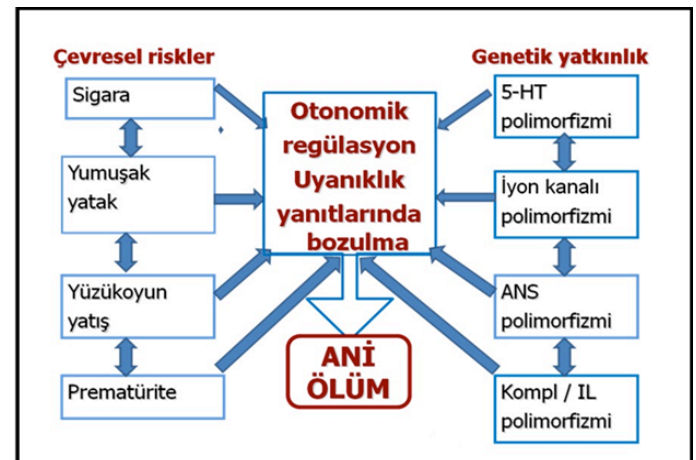
Servikal spinal zedelenme

Doğum sırasında bebeğin kafası döndürülürken üst servikal spinal zedelenmeye yol açabileceği ve üst servikal spinal kord zedelenmesi tanımlanmamış olan bebeğin yüzüstü yatırılmışsa kafasını çevirmek için zorlanabileceği ve bu durumun solunum zorluğu ve ölüme sonuçlanabileceği öne sürülmekle birlikte kabul görmemiştir [51].

Kardiyak patolojiler

Vagal uyarıya anormal yanıt ve uzun QT sendromu gibi ileti anomalilerinin de etyolojide rol aldığı düşünülmektedir. Glengary ve ark. [52] çalışmasında Yeni Zelanda'da 40 yıllık bir süre içinde 102 ABÖ nedeni ile kaybedilmiş vakaya moleküler otopsi yapılmış ve 8 olguda (%8) uzun QT sendromu ile ilişkili gen mutasyonu tespit edilmiştir. Norveç'te yapılan bir başka çalışmada ise ABÖ ile kaybedilen olgularda, uzun QT sendromu ile ilişkili gen mutasyonu %12,9 olarak bildirilmiştir [53]. Toplumlar arasında ki bu farkın irksal ve çevresel etkilerle uzun QT sendromu arasındaki ilişkiye bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, ani bebek ölümü multifaktöryeldir ve kompleks bir mekanizma sorumludur. İncinebilir gelişim döneminde olma, genetik yatkınlık ve aşırı immün yanıt ani bebek ölümünde ki ölümcül üçgeni oluşturur ve kritik periyotta bulunan bebeğin çevresel risk faktörlerinin etkisine maruz kalması sonucunda gelişir [54,55]. 5-HT polimorfizmi, iyon kanalı polimorfizmi, ANS polimorfizmi, kompleman/ IL polimorfizmi genetik yatkınlığı oluşturur ve tüm bunlar otonomik regülasyon ve uyanıklık yanıtlarında bozulmaya sebep olur. Şekil 1 de ani ölüme neden olan faktörlerin bir algoritması görülmektedir [56].



Şekil 1. Ani ölüme neden olan çevresel riskler ve genetik yatkınlık otonom yanıtı etkileyerek uyanıklık yanıtlarında bozulmaya neden olur [56] (Moon RY, Horne RS, Hauck FR. Sudden infant death syndrome. Lancet 2007;370(9598): 1578-87 modifiye edilerek alınmıştır).

Sigara, yumuşak yatak, prematürel, yüzükoyun yatış

pozisyonu ise çevresel riskleri oluşturur. Bu nedenle koruyucu önlemler risklerin ortadan kaldırılmasına dayanır. Bunlar, sırtüstü pozisyon ve yumuşak olmayan yatak yüzeyinde uyuma, çevre ısısının çok sıcak ya da çok soğuk olmasından kaçınma, yumuşak nesnelere yataktan uzak olması, sigaraya maruziyetin kaldırılması, anne sütü ile beslenme ve emzik kullanımınıdır.

Çıkar çatışması ve finansman beyanı

Bu çalışmada çıkar çatışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Beckwith JB. Observations on the pathological anatomy of the sudden infant death syndrome. In: A. B. Bergman, J. B. Beckwith, & C. G. Ray (Eds.), Sudden infant death syndrome (pp. 83–107). Seattle: University of Washington Press 1970.
2. Carpenter RG, Irgens LM, Blair PS, England PD, Fleming P, Huber J, et al. Sudden unexplained infant death in 20 regions in Europe: case control study *The Lancet* 2004; 363: 185-91.
3. Mathews TJ, Menacker F, MacDorman MF, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Infant mortality statistics from the 2002 period: linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2004; 53: 1.
4. Hoffman HJ, Damus K, Hillman L, Krongrad E. Risk factors for SIDS. Results of the National Institute of Child Health and Human Development SIDS Cooperative Epidemiological Study. *Ann NY Acad Sci* 1988; 533: 13.
5. Getahun D, Amre D, Rhoads GG, Demissie K. Maternal and obstetric risk factors for sudden infant death syndrome in the United States. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 646.
6. Escott A, Elder DE, Zuccollo JM. Sudden unexpected infant death and bed sharing: referrals to the Wellington Coroner 1997-2006. *NZ Med J* 2009; 122: 59-68.
7. Task Force on Sudden Infant Death Syndrome. "The changing concept of sudden infant death syndrome: diagnostic coding shifts, controversies regarding the sleeping environment, and new variables to consider in reducing risk". *Pediatrics* 2005; 116: 1245–55.
8. Tappin D, Ecob R, Brooke H. Bedsharing, roomsharing, and sudden infant death syndrome in Scotland: a case-control study. *J Pediatr* 2005; 147:32.
9. Trachtenberg FL, Haas EA, Kinney HC, Stanley C, Krous HF. Risk factor changes for sudden infant death syndrome after initiation of Back-to-Sleep campaign. *Pediatrics* 2012; 129: 630-8.
10. Blair PS, Sidebotham P, Pease A, Fleming PJ. Bed-sharing in the absence of hazardous circumstances: is there a risk of sudden infant death syndrome? An analysis from two case-control studies conducted in the UK. *Plos One* [serial online]. 2014; 9: e107799.
11. McGarvey C, McDonnell M, Hamilton K, O'Regan M, Matthews T. An 8 year study of risk factors for SIDS: bed-sharing versus non-bed-sharing. *Arch Dis Child* 2006; 91: 318-23.
12. Beal SM, Finch CF. An overview of retrospective case-control studies investigating the relationship between prone sleeping position and SIDS. *J Paediatr Child Health* 1991; 27: 334-9.
13. Guntheroth WG, Spiers PS. Sleeping prone and the risk of sudden infant death syndrome. *JAMA* 1992; 267: 2359-62.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Suffocation deaths associated with use of infant sleep positioners--United States, 1997-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 933-7.
15. Task Force on Sudden Infant Death Syndrome, Moon RY. SIDS and other sleep-related infant deaths: expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics* 2011; 128: e1341.
16. Fyfe KL, Yiallourou SR, Wong FY, Odoi A, Walker AM, Horne RS. Cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics* 2014; 134: 435-45.
17. Hauck FR, Omojokun OO, Siadaty MS. Do pacifiers reduce the risk of sudden infant death syndrome? A meta-analysis. *Pediatrics* 2005; 116: e716-23.
18. Meadow R. Munchausen syndrome by proxy. The hinterland of child abuse. *Lancet* 1977; 2: 343-5.
19. About Statistics and the Law (Website). Royal Statistical Society. (2001-10-23) Retrieved on 2007-09-22.
20. Steinschneider, A. Prolonged apnea and the sudden infant death syndrome: Clinical and laboratory observations. *Pediatrics* 1972; 50: 646-54.
21. Poets CF. Apparent life-threatening events and sudden infant death on a monitor. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5 (Suppl A), S383–6.
22. Tonkin S. Sudden infant death syndrome: Hypothesis of causation. *Pediatrics* 1975; 55(5), 650–661.
23. Katz DM. Regulation of respiratory neuron development by neurotrophic and transcriptional signaling mechanisms. *Resp Physiol Neurobiol* 2005; 149: 99-109.
24. Paterson DS, Trachtenberg FL, Thompson EG, Belliveau RA, Beggs AH, Darnall R, et al. Multiple serotonergic brainstem abnormalities in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2006; 296: 2124-32.
25. Duncan JR, Paterson DS, Hoffman JM, Mokler DJ, Borenstein NS, Belliveau RA, et al. Brainstem serotonergic deficiency in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2010; 303: 430-7.
26. Mitchell EA. WHO/NCD/TFI Reports . <http://www.who.int/tobacco/media/en/mitchell.pdf>
27. Tirosh E, Libon D, Bader D. The effect of maternal smoking during pregnancy on sleep respiratory and arousal patterns in neonates. *J Perinatol* 1996; 16: 435-8.
28. Horne RSC, Franco P, Adamson TM, Groswasser J, Kahn A. Influences of maternal cigarette smoking on infant arousability. *Early Hum Develop* 2004; 79: 49-58.
29. Harrison LM, Morris JA, Telford DR, Brown SM, Jones K. The nasopharyngeal bacterial flora in infancy: Effects of age, gender, season, viral upper respiratory Developmental Psychobiology Mechanism of SIDS 219 tract infection and sleeping position. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 25: 19-28.
30. Bajanowski T, Brinkmann B, Mitchell E, et al. Nicotine and cotinine in infants dying from sudden infant death syndrome. *Int J Legal Med* 2008; 122: 23-28.

31. Gilbert R, Rudd P, Berry PJ, et al. Combined effect of infection and heavy wrapping on the risk of sudden unexpected infant death. *Arc Dis Child* 1992; 67: 171-7.
32. Helweg-Larsen K, Lundemose JB, Oyen N, et al. Interactions of infectious symptoms and modifiable risk factors in sudden infant death syndrome. The Nordic Epidemiological SIDS study. *Acta Paediatr.* 1999; 88: 521-7.
33. Gilbert RE, Fleming PJ, Azaz Y, Rudd PT. Signs of illness preceding sudden unexpected death in infants. *BMJ.* 1990 May 12; 300: 1237-9. Erratum in: *BMJ* 1990 May 26; 300: 1378.
34. Weber MA, Hartley JC, Klein NJ, Risdon RA, Malone M, Sebire NJ. Staphylococcal toxins in sudden unexpected death in infancy: experience from a single specialist centre. *Forensic Sci Med Pathol.* 2011; 7:141-7.
35. Weber MA, Klein NJ, Hartley JC, Lock PE, Malone M, Sebire NJ. Infection and sudden unexpected death in infancy: a systematic retrospective case review. *Lancet* 2008; 371: 1848-53.
36. Blackwell CC, Weir DM. The role of infection in sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 25: 1-6.
37. Molony N, Blackwell CC, Busuttill A. The effect of prone posture on nasal temperature in children in relation to induction of staphylococcal toxins implicated in sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1999;25: 109-13.
38. Blackwell CC, Weir DM, Busuttill A, et al. The role of infectious agents in sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1994; 9: 91-100.
39. Ferrante L, Opdal SH. Sudden infant death syndrome and the genetics of inflammation. *Front Immunol* 2015; 6: 63.
40. Stray-Pedersen A, Vege A, Rognum TO. Helicobacter pylori antigen in stool is associated with SIDS and sudden infant deaths due to infectious disease. *Pediatr Res* 2008; 64: 405-10.
41. Vege A, Rognum TO, Anestad G. IL-6 cerebrospinal fluid levels are related to laryngeal IgA and epithelial HLA-DR response in sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* 1999; 45: 803-9.
42. Kadhim H, Deltenre P, De Prez C, Sébire G. Interleukin-2 as a neuromodulator possibly implicated in the physiopathology of sudden infant death syndrome. *F Neurosci Lett* 2010; 480: 122-6.
43. Richardson BA. Cot mattress biodeterioration and SIDS. *Lancet* 1990; 335: 670.
44. Richardson BA. Sudden infant death syndrome: A possible primary cause. *J Forensic Sci Soc* 1994; 34: 199-204.
45. Fleming PJ, Blair PS, Mitchell EA. Mattresses, microenvironments, and multivariate analyses. *BMJ* 2002; 325: 981-2.
46. Cullen WR. The toxicity of trimethylarsine: An urban myth. *J Environ Monit* 2005; 7: 11-5.
47. Klonoff-Cohen H, Lam PK, Lewis A. Outdoor carbonmonoxide, nitrogendioxide, and sudden infant death syndrome. *Arch Dis Child* 2005; 90: 750-3.
48. Vennemann MMT, Hoffgen M, Bajanowski T, Hense HW, Mitchell EA. Do immunisations reduce the risk for SIDS? A meta-analysis. *Vaccine* 2007; 25: 4875-9.
49. Rubens DD, Vohr BR, Tucker R, O'Neil CA, Chung W. Newborn oto-acoustic emission hearing screening tests: preliminary evidence for a marker of susceptibility to SIDS. *Early Hum Develop* 2008; 84, 225-9.
50. Alastruey J, Sherwin SJ, Parker KH, Rubens DD. Placental transfusion insult in the predisposition for SIDS: a mathematical study. *Early Hum Dev* 2009; 85 (7): 455-9.
51. Towbin A: "Latent spinal cord and brain stem injury in newborn infants." *Develop Med Child Neurol* 1969; 11: 54.
52. Glengarry JM, Crawford J, Morrow PL, Stables SR, Love DR, Skinner JR. Long QT molecular autopsy in sudden infant death syndrome. *Arch Dis Child.* 2014 ; 99: 635-40.
53. Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation* 2007; 115: 361-7.
54. Vege A, Ole Rognum T. Sudden infant death syndrome, infection and inflammatory responses. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004; 42: 3-10.
55. Filiano JJ, Kinney HC. A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: the triple-risk model. *Biol Neonate.* 1994; 65: 194-7.
56. Moon RY, Horne RS, Hauck FR. Sudden infant death syndrome. *Lancet* 2007; 370: 1578-87.