

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Üçüncü Düzey Bir Ünite de Germinal Matriks-Intraventriküler Kanama Tanısı Alan Pretermilerin İncelenmesi: 4 Yıllık Deneyim

Ezgi Deniz AÇAR ÇELİK¹, İpek GÜNEY VARAL², Pelin DOĞAN²,
Elif GÜLER KAZANCI³

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi, Bursa, Türkiye.

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi Neonatoloji, Bursa, Türkiye.

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji, Bursa, Türkiye.

ÖZET

Germinal matrix kanaması-intraventriküler kanama, özellikle erken doğumların önemli bir komplikasyonu olup pretermelerde görülen beyin hasarının en sık nedenidir. Etiyolojisi karmaşık ve multifaktöriyel olup yenidoğanlarda sık görülen morbidite ve mortalite nedenlerindendir. Hastanemiz Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde doğum ağırlığı 1500 gramın ve gestasyon yaşı 32 haftanın altında doğan toplam 391 yenidoğan (n=119 prematüre germinal matrix kanaması-intraventriküler kanama, n=27 prematüre ileri evre kanama tanılı) çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen pretermelerin %30,4'ü germinal matrix kanaması-intraventriküler kanama, bu bebeklerin %6,9'u ileri evre kanama tanısı almıştır. Hastaların doğum ağırlığı ve gestasyon haftası azaldıkça germinal matrix kanaması-intraventriküler kanama ve ileri evre kanama riskinin anlamlı düzeyde arttığı ve mortalite üzerine olumsuz etkisi gösterilmiştir. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatış süresi boyunca kanama riski olan bebekler ve eşlik eden morbideteler değerlendirilmiştir. Biz bu çalışmada ileri derece preterm bebeklerin hayatta kalma şansı arttıkça, güncel bir problem olan germinal matrix kanaması-intraventriküler kanamanın önlenmesi için riskli grupları gösterdik.

Anahtar Kelimeler: Germinal matriks kanaması-intraventriküler kanama. Prematürite. Risk faktörleri.

Investigation of Preterms Diagnosed with Germinal Matrix Hemorrhage-Intraventricular Haemorrhage in the Third Level Intensive Care Unit: 4-Years Experience

ABSTRACT

Germinal matrix hemorrhage-intraventricular hemorrhage is a serious complication of premature births and is the most common cause of brain damage in preterm babies. The etiology of germinal matrix hemorrhage and intraventricular hemorrhage is complex and multifactorial. Germinal matrix hemorrhage-intraventricular hemorrhage are common causes of morbidity and mortality in neonates. A total of 391 neonates (n=119 preterms with germinal matrix hemorrhage and intraventricular hemorrhage, n=27 preterms with high grade hemorrhage with born in the our Neonatal Intensive Care Unit, birth weight <1500 grams and <32 weeks of gestation were included in the study. Of the included infants, 30.4% had germinal matrix hemorrhage and intraventricular hemorrhage, and 6.9% of germinal matrix hemorrhage-intraventricular hemorrhage diagnosed infants had high grade hemorrhage. Germinal matrix hemorrhage-intraventricular hemorrhage were found to be higher in premature babies with gestational week and birth weight decreased. At risk of germinal matrix hemorrhage-intraventricular hemorrhage and the clinical morbidities they experienced were evaluated during their stay in the Neonatal Intensive Care Unit. In this study, we demonstrated the risk groups for the prevention of germinal matrix hemorrhage-intraventricular hemorrhage, which is a current problem as the chance of survival of severe preterm infants increases.

Keywords: Germinal matrix hemorrhage-intraventricular hemorrhage. Prematurity. Risk factors.

Geliş Tarihi: 20.Kasım.2024

Kabul Tarihi: 27.Ocak.2025

İpek GÜNEY VARAL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim
Araştırma Hastanesi, Bursa, Türkiye
Tel: 0532 341 33 89

E-posta Adresi: ipekguneyvaral@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Ezgi Deniz AÇAR ÇELİK: 0000-0003-2845-4314

İpek GÜNEY VARAL: 0000-0002-3298-066X

Pelin DOĞAN: 0000-0003-4926-7657

Elif GÜLER KAZANCI: 0000-0003-0910-1142

Germinal matrix kanaması-intraventriküler kanama (GMK-İVK), özellikle erken doğumların önemli bir komplikasyonu olup pretermelerde görülen beyin hasarının en sık nedenidir¹. Günümüzde perinatoloji ve neonatolojideki tüm yeniliklere ve gelişmelere rağmen mortalite ve nörolojik gelişimi olumsuz etkileyen ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir². Hayatın ilk günlerinde gerçekleşen bu GMK-İVK'lar erken dönemde ölüme, uzun vadede ise ömür boyu kalıcı hasar bırakarak nörolojik hasara yol açmaktadır. GMK-İVK sıklığı maturasyon ile ters orantılıdır ve

32. gestasyonel hafta ve 1500 gramın altında doğan preterm bebeklerde daha sıktır. Güncel literatürde insidans, %20-25 olarak bildirilmektedir^{1,2}. Prematürelerin gestasyon haftaları azaldıkça bu insidansın daha da arttığı, özellikle yirmi altı gestasyon haftasından önce doğan çok küçük preterm grubunun ise yaklaşık %45'i GMK-İVK'dan etkilendiği bilinmektedir¹.

Prematüre bebeklerde solunum sistemi, gastrointestinal, kardiyovasküler sistem gibi birçok sistem gelişimi immatür olup çeşitli problemlerle karşımıza gelse de; uzun vadede prognoz üzerine en olumsuz sonuçlara neden olan GMK-İVK'dır. Bu nedenle neonatolojideki güncel yaklaşım öncelikle riskli grupların belirlenmesi ve gereken önlemlerin alınmasıdır. Germinal matriks kanaması ve intraventriküler kanamanın en önemli risk faktörü prematürite olduğundan, önlemenin en etkili yolu da prematüritenin de önlenmesidir³. Bizim çalışmamızdaki amacımız GMK-İVK ve ileri evre GMK-İVK tanısı alan bebeklerin etiyojisi, morbidite ve mortaliteyle ilişkisini değerlendirmek ve riskli grupları belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi doğum salonu ve sezaryen ameliyathanesinde doğan ve YYBÜ'de 1 Ocak 2018-1 Ocak 2022 tarihleri arasında 32. gestasyonel haftanın altında veya 1500 gram altında doğan preterm bebekler dahil edildi. Dışlanma kriterlerine uymayan, bilgilerine ulaşılamayan ve ailesinden onam alınamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar belirlenen preterm ultrasonografik izlem protokolüne göre aynı iki neonatolog tarafından çift kör değerlendirilmiştir. Tüm hastalara ilki yatış sonrası ilk 24 saatte olmak üzere iki veya üç kez kranial ultrasound görüntülemesi (kUS) yapıldı. Daha sonra haftalık kUS izlemine alındı. GMK-İVK sınıflaması Volpe'ye göre yapıldı. Hastaların izlemde görülen en yüksek evre GMK-İVK dereceleri kaydedildi. Volpe sınıflaması patofizyoloji zeminine dayanır ve kUS görüntülerini baz alır. Evre 1'de GMK ventrikülün içine taşabilir ancak ventrikülün <%10'unu doldurur. Evre 2, ventrikül alanının %10-50'sini dolduran kanamadır. Evre 3, ventrikül alanının >%50'sini dolduran kanamadır. Periventriküler hemorajik infarkt ise kanamanın olduğu tarafta parankimal kanamadır ve herhangi bir evreye eşlik edebilir². Çalışmaya dahil edilen hastalar GMK-İVK tanısı alanlar ve almayanlar olarak iki gruba ayrıldı. GMK-İVK tanısı alan hastalarda düşük evre (Evre 1 ve 2), ileri evre kanama (Evre 3, periventriküler hemorajik infarkt) olarak iki gruba ayrıldı. Tüm hastalar antenatal ve postnatal özellikleri, risk faktörleri ve eşlik eden anomaliler

açısından değerlendirildi. Araştırma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (tarih: 01.06.2022, no: 2022/03-22 kararı) onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri IBM SPSS V 25.0 (IBM SPSS, Türkiye) istatistiksel paket programı ile değerlendirildi. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında veriler normal dağıldığı durumda bağımsız örneklem t testi, normal dağılmadığı durumda ise Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Betimleyici istatistikler olarak ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (IQR) değerleri verilmiştir. Kategorik değişkenler için betimleyici istatistikler n (%) ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında ise Pearson ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılmıştır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılarak odds oranları (OR) hesaplamaları yapıldı. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak belirlendi.

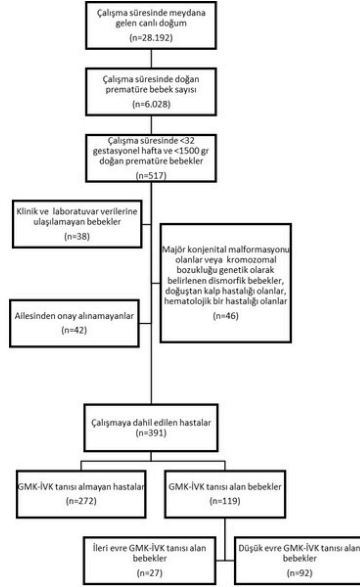
Bulgular

Çalışma süresince hastanemizin kadın doğum ameliyathanesinde ve doğum salonunda toplam 28.192 canlı doğum, 6.028 prematüre bebek, <32 gestasyonel hafta ve <1500 gram 517 bebek dünyaya gelmiştir. Çalışmaya, dışlama kriterlerine uyan bebekler, verilerine ulaşılamayanlar ve ailesi tarafından onam verilmeyenler elendikten sonra 391 prematüre bebek dahil edilmiştir. Dışlanma kriteri olarak majör konjenital anomali, doğuştan kalp hastalığı, kromozomal bozukluğu, hematolojik hastalıklar belirlendi. Çalışmaya dahil edilen tüm prematüre bebeklerin yüzde 30,4'ünde germinal matriks kanaması-intraventriküler kanama görülürken, yüzde 6,9'unda ileri evre germinal matriks kanaması-intraventriküler kanama görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların ayrıntılı akış şeması şekil 1'de gösterilmektedir.

GMK-İVK tanısı alan ve almayan bebekler karşılaştırıldığında, doğum ağırlığı ve gestasyonel hafta azaldıkça GMK-İVK daha çok görülmektedir ($p<0,001$). GMK-İVK tanısı alan bebeklerde APGAR 1. dakika ve 5. dakika değerleri düştükçe GMK-İVK daha sık ortaya çıkmaktadır ($p<0,001$). Antenatal kortikosteroid tedavisi, çalışmamızda eksik ve tam doz olarak değerlendirildiği için GMK-İVK ile arasında istatistiksel ilişki gösterilemese de GMK-İVK oluşmasını azalttığı bilinmektedir. GMK-İVK tanısı alan ve almayan bebeklerin demografik özelliklerine göre karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 1'de yer almaktadır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile diğer faktörler dahil edildiğinde,

Pretermelerde Germinal Matris-İntraventriküler Kanama

gebelik haftasının azalmasının GMK-İVK gelişiminde bağımsız rol oynadığı görüldü. Aynı şekilde APGAR 1. ve 5. Dakika değerinin düşük olmasının GMK-İVK gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu görüldü. Diğer değişkenler çoklu regresyon analizinde anlamlı bulunmadı.



Şekil 1.

Çalışmaya dahil edilen hastaların akış şeması. YYBÜ: yenidoğan yoğun bakım ünitesi; GMK-İVK: germinal matris-intraventriküler kanama

Tablo I. GMK-İVK Tanısı Alan ve Almayan Bebeklerin Demografik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

	GMK-İVK		p
	Yok (n=272)	Var (n=119)	
Cinsiyet (Kız), n (%)	112 (%41,2)	59 (%49,6)	0,123**
Doğum Ağırlığı gr	1130 (900-1391)	730 (620-850)	<0,001*
Doğum Şekli (C/S)	222 (%81,6)	109 (%91,6)	0,012**
Gestasyonel Hafta (hf)	29 (27-31)	25 (24-27)	<0,001*
APGAR 1.-5. Dakika	7 (5-8)	4,5 (3-6)	<0,001*
IUGR, n (%)	41 (%15,1)	13 (%10,9)	0,274**
Anne Yaşı	27 (24-32)	28 (24-32)	0,710**
Multiparite, n (%)	133 (%48,9)	77 (%64,7)	0,004**
Çoğul Gebelik, n (%)	42 (%15,4)	20 (%16,8)	0,734**
Maternal Hastalık, n (%)	52 (%19)	25 (%21)	0,268**
Oligoanhidroamnios, n (%)	40 (%14,7)	19 (%16,0)	0,749**
EMR, n (%)	48 (%17,6)	20 (%16,8)	0,840**
AKS	Yok	134 (%49,3)	0,068**
	Eksik	52 (%19,1)	
	Tam	86 (%31,6)	

Tanımlayıcı istatistikler medyan (minimum-maksimum), frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtildi.

*Mann-Whitney U testi, ** Pearson ki-kare testi. (C/S: Sezaryen Doğum, IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği, EMR: Erken Membran Ruptürü, AKS: Antenatal Kortikosteroid)

Düşük evre ve ileri evre GMK-İVK tanısı alan bebekler karşılaştırıldığında, ileri evre GMK-İVK tanısı alan bebeklerde erkek cinsiyet daha fazla görülmektedir (p=0,03). GMK-İVK tanısı alan bebeklerde gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı azaldıkça ileri evre GMK-İVK daha fazla ortaya çıkmaktadır (p=0,005). İleri evre GMK-İVK tanısı alan bebeklerde, düşük evreye göre daha fazla çoğul gebeliğe rastlanmaktadır (p=0,01). Düşük evre GMK-İVK'da maternal hastalıklardan preeklampsi en sık görülmektedir. İleri evre GMK-İVK tanısı alan bebeklerde ise koryoamniyonit, preeklampsiye göre daha sık görülmektedir (p=0,04). Düşük evre ve ileri evre GMK-İVK tanısı alan bebeklerin demografik özelliklerine göre karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo II'de yer almaktadır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile diğer faktörler dahil edildiğinde, erkek cinsiyetin ileri evre GMK-İVK oluşumunda bağımsız risk faktörü olduğu görüldü. Yine doğum ağırlığının azalması ve çoğul gebeliğin de ileri evre GMK-İVK gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu görüldü. Diğer değişkenler çoklu regresyon analizinde anlamlı bulunmadı.

Tablo II. Düşük Evre ve İleri Evre GMK-İVK Tanısı Alan Bebeklerin Demografik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

	GMK-İVK (n=119)		p
	Düşük evre (n=92)	İleri evre (n=27)	
Cinsiyet (Kız), n (%)	51 (%55,4)	8 (%29,6)	0,018**
Doğum Ağırlığı (gr)	735 (637-900)	650 (530-755)	0,005*
Doğum Şekli (C/S), n (%)	84 (%91,3)	25 (%92,6)	1,000***
Gestasyonel Hafta (hf)	26 (25-27)	24 (24-26)	0,006*
APGAR 1.-5. Dakika	5 (3-6)	4 (3-5)	0,351*
IUGR, n (%)	9 (%14)	4 (%14,8)	0,488**
Anne Yaşı, n (%)	27 (25-32)	28 (24-32)	0,145**
Multiparite, n (%)	58 (%63)	19 (%70,4)	0,484**
Çoğul Gebelik, n (%)	11 (%12)	9 (%33,3)	0,017***
Maternal Hastalık, n (%)	20 (%21)	5 (%18,5)	0,87***
Oligoanhidroamnios, n (%)	17 (%18,5)	2 (%7,4)	0,236***
EMR, n (%)	16 (%17,4)	4 (%14,8)	1,000***
AKS	Yok	46 (%50)	0,473**
	Eksik	25 (%27,2)	
	Tam	21 (%22,8)	

Tanımlayıcı istatistikler medyan (minimum-maksimum), frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtildi.

*Mann-Whitney U testi, ** Pearson ki-kare testi, *** Fisher'in kesin ki-kare testi. (C/S: Sezaryen Doğum, IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği, EMR: Erken Membran Ruptürü, AKS: Antenatal Kortikosteroid)

GMK-İVK tanısı alan ve almayan bebeklerin eşlik eden morbiditeleri karşılaştırıldığında GMK-İVK tanısı alan bebeklerde respiratuar distress sendrom

(RDS), orta-ağır bronkopulmoner displazi (BPD), pulmoner hipertansiyon, ventilatör ilişkili pnömoni, tedavi gerektiren patent duktus arteriosus (PDA) ve evre 3-4 prematüre retinopatisi (ROP) daha fazla görülmektedir ($p<0,001$). GMK-İVK tanısı alan bebeklerde inotrop ihtiyacı olan hipotansiyon ve böbrek yetmezliği daha fazla görülmektedir ($p<0,001$). GMK-İVK tanısı alan bebeklerde periventriküler lökomalazi ve konvulziyon daha fazla görülmektedir ($p<0,001$). GMK-İVK tanısı alan bebekler daha uzun süre TPN almakta ve daha uzun süre invaziv ve non invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç duymaktadır ($p<0,001$). GMK-İVK tanısı alan bebeklerin YYBÜ yatış süresi daha uzundur ($p<0,001$). GMK-İVK tanısı alan bebeklerde mortalite oranı daha fazladır ($p<0,001$). GMK-İVK tanısı alan ve almayan bebeklerin eşlik eden morbiditelere göre karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo III'te yer almaktadır.

Tablo III. GMK-İVK Tanısı Alan ve Almayan Bebeklerin Eşlik Eden Morbiditelere Göre Karşılaştırılması

	GMK-İVK		p
	Yok (n=272)	Var (n=119)	
RDS, n (%)	149 (%54,8)	106 (%89,1)	<0,001**
Orta-Ağır BPD, n (%)	36 (%13,2)	34 (%28,6)	<0,001**
Pulmoner hipertansiyon, n (%)	20 (%7,4)	23 (%19,3)	<0,001**
VİP, n (%)	16 (%5,9)	24 (%20,2)	<0,001**
Tedavi Gerektiren PDA, n (%)	58 (%21,3)	73 (%61,3)	<0,001**
PDA Tedavi Şekli İbuprofen	34 (%58,6)	11 (%15,3)	<0,001**
Parasetamol	24 (%41,4)	61 (%84,7)	
Evre 2-3 NEK, n (%)	12 (%4,4)	8 (%6,7)	0,340**
İnvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)	2 (2-7)	14 (4-15)	<0,001*
Noninvaziv mekanik ventilasyon süresi(gün)	4 (1-13)	13 (2-16)	<0,001*
Evre 3-4 ROP, n (%)	13 (%4,8)	33 (%27,7)	<0,001**
Inotrop ihtiyacı Olan Hipotansiyon, n (%)	38 (%14,0)	45 (%37,8)	<0,001**
Böbrek Yetmezliği, n (%)	4 (%1,5)	11 (%9,2)	<0,001**
TPN Alma Süresi, n (%)	9 (6-14)	16 (7-17)	<0,001*
Konvulziyon, n (%)	4 (%1,5)	16 (%13,4)	<0,001**
PVL, n (%)	54 (%19,9)	44 (%37)	<0,001**
Hastane yatış süresi (gün)	34 (21-57)	61 (13-101)	<0,001**
Mortalite, n (%)	54 (%19,9)	52 (%43,7)	<0,001**

Tanımlayıcı istatistikler medyan (minimum-maksimum), frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtildi.

*Mann-Whitney U testi, ** Pearson ki-kare testi. (RDS: Respiratuar Distres Sendromu, BPD: Bronkopulmoner Displazi, VİP: Ventilatör ilişkili Pnömoni, PDA: Patent Duktus Arteriosus, NEK: Nekrotizan Entrokolit, ROP: Prematüre Retinopatisi, PVL: Periventriküler Lökmalazi)

Düşük evre ve ileri evre GMK-İVK tanısı alan bebeklerin eşlik eden morbiditelere göre karşılaştırıldığında, ileri evre GMK-İVK tanısı alan

bebeklerde RDS ($p<0,001$) ve tedavi gerektiren PDA ($p=0,002$) daha fazla görülmektedir. İleri evre GMK-İVK tanısı alan bebeklerde mortalite oranı daha fazladır ($p<0,001$). Düşük evre ve ileri evre GMK-İVK tanısı alan bebeklerin eşlik eden morbiditelere göre karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo IV'te yer almaktadır.

Tablo IV. Düşük Evre GMK-İVK ve İleri Evre GMK-İVK Tanısı Alan Bebeklerin Eşlik Eden Morbiditelere Göre Karşılaştırılması

	GMK-İVK (n=119)		p
	Düşük evre (n=92)	İleri evre (n=27)	
RDS, n (%)	63 (%68,5)	27 (%100)	<0,001**
Orta Ağır BPD, n (%)	18 (%19,6)	5 (%18,5)	0,904**
Pulmoner Hipertansiyon, n (%)	10 (%10,9)	6 (%22,2)	0,195***
VİP, n (%)	10 (%10,9)	4 (%14,8)	0,519***
Tedavi Gerektiren PDA, n (%)	31 (%33,7)	18 (%66,7)	0,002**
PDA Tedavi Şekli İbuprofen	9 (%17)	1 (%5,6)	0,434***
Parasetamol	44 (%83)	17 (%94,4)	
Evre 2-3 NEK, n (%)	5 (%5,4)	3 (%11,1)	0,379***
Evre 3-4 ROP, n (%)	11 (%12)	7 (%25,9)	0,122***
Inotrop İhtiyacı Olan Hipotansiyon	19 (%20,7)	15 (%55,6)	<0,001**
Böbrek Yetmezliği, n (%)	8 (%8,7)	3 (%11,1)	0,711***
Konvulziyon, n (%)	8 (%8,7)	8 (%29,6)	0,009***
PVL, n (%)	30 (%32,6)	14 (%51,9)	0,069**
Mortalite, n (%)	24 (%26,1)	19 (%70,4)	<0,001**

*Mann-Whitney U testi, ** Pearson ki-kare testi, *** Fisher'in kesin ki-kare testi (RDS: Respiratuar Distres Sendromu, BPD: Bronkopulmoner Displazi, VİP: Ventilatör ilişkili Pnömoni, PDA: Patent Duktus Arteriosus, NEK: Nekrotizan Entrokolit, ROP: Prematüre Retinopatisi, PVL: Periventriküler Lökmalazi)

GMK-İVK tanısı alan bebeklerde çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Tablo V'te yer almaktadır. Modele gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, APGAR 1.-5. dakika skoru, RDS, tedavi gerektiren PDA, orta-ağır BPD, mortalite eklendi. Analiz sonucunda gestasyonel haftanın, doğum ağırlığının ve APGAR 1.-5. dakika skorunun azalmasının, GMK-İVK sıklığını anlamlı derecede arttırdığı bulundu.

Tablo V. GMK-İVK Tanısı Alan Bebeklerde Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

	p	Odds Oranı	Odds Oranı (%95 Güven aralığı)
Doğum Ağırlığı	<0,001	0,995	0,993-0,997
Tedavi Gerektiren PDA	0,084	1,833	0,924-3,664
Mortalite	0,126	1,818	0,844-3,928
Apgar 1.-5. Dakika	0,002	0,751	0,622-0,901
Orta-ağır BPD	0,071	2,187	0,941-5,188

Tartışma ve Sonuç

Daha küçük bebekler hayatta kalmayı başardıkça GMK-İVK, yenidoğan yoğun bakımlar için daha büyük sorun oluşturmaya başlamıştır⁴. Doğum sonrası ilk günlerinde gerçekleşen bu durum hem hayatta kalma şansını azaltmakta hem de hayat boyu kalıcı hasarlara neden olmaktadır. Bu amaçla çalışmamız en riskli ve prematür bebeklerin izlendiği üçüncü düzey merkezlerdeki güncel GMK-İVK oranlarını belirlemeyi ve riskli bebekleri bulmayı hedeflemiştir. Çalışmamızda, <32. gestasyonel hafta, <1500 gr bebeklerin %30,4'ü GMK-İVK tanısı almış olup, tüm bebeklerin %6,9'u ileri evre, %23,5'i erken evre GMK-İVK tanısı almıştır. Literatürle uyumlu olarak ileri evre GMK-İVK tanısı alan bebeklerde erkek cinsiyeti bağımsız risk faktörü olarak gösterdik⁵.

Bilindiği üzere düşük doğum ağırlığı ve gestasyon haftası; GMK-İVK risk faktörleri arasında en bilinenlerinden birisidir⁶. Bizim çalışmamızda GMK-İVK tanısı alan bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 730 gram, ortalama gestasyon haftası 25 haftaydı. Doğum ağırlığı ve gestasyon haftası azaldıkça GMK-İVK sıklığında artış görüldü. Sezaryen doğum şeklinin, normal doğum şekline göre GMK-İVK sıklığını azalttığına dair yeterli çalışma yoktur. Humberg ve ark.⁶ tarafından yapılan bir çalışmada, GMK-İVK prevelansı vajinal doğumda %26,6, acil sezaryen doğumda %31,1 ve planlı sezaryen doğumda %17,2 olarak bulundu. Vajinal doğum ve acil sezaryen doğum, bağımsız olarak GMK-İVK ile ilişkilendirildi. Bizim yaptığımız çalışmada GMK-İVK tanısı alan bebeklerin sezaryen doğum oranını %91,6, vajinal doğum oranını %8,4 olarak bulduk. Doğum yöntemi kararı sadece prematüriteye bağlı olarak verilmemeli diğer risk faktörleri de göz önüne alınarak karar verilmelidir.

Prematüre bebeklerde germinal matriks ve germinal matriksi çevreleyen destekleyici tabakalar tam olgunlaşmamıştır⁷. Asfiksi ve hipoksi gibi durumlarda olgunlaşmamış yapıların spontan perforasyonu GMK-İVK oluşumuna yol açar. Düşük APGAR skorları hipoksi ve asfiksiye neden olarak, GMK-İVK oluşumuna zemin hazırlar⁷. Çalışmamızda literatüre uygun olarak GMK-İVK tanısı alan prematüre bebeklerde, APGAR 1. ve 5. Dakika skorları düşüktür. Özdemir ve ark.⁸ prematüre bebeklerle yaptıkları çalışmada, GMK-İVK tanısı alan bebeklerde çoğul gebelik oranı %12,5 olarak bulundu. Bizim çalışmamızda da GMK-İVK tanısı alan ve GMK-İVK tanısı almayan bebeklerde çoğul gebeliğe rastlanma açısından fark yoktu. Biz bu durumu, doğum öncesi kadın hastalıkları ve doğum ekibinden çoğul gebelik bilgisi aldıktan sonra yenidoğan canlandırması ve resüsitasyonunu etkin bilen bir ekiple doğuma katılmamıza bağladık. Fakat bu bebekler çoğunlukla düşük doğum ağırlıklı ve prematür olduğu için

takiplerinde GMK-İVK'ya yatkındır ve ileri evre GMK-İVK'ya ilerlemesi muhtemeldir⁹. Çalışmamızda çoğul gebeliğin ileri evre GMK-İVK gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu görüldü.

Enflamasyonun ve koryoamniyonitin GMK-İVK patogeneziindeki yeri hala açıklanamamış değildir. Literatürde birbirinden farklı bulgular bulunmakla beraber, bizim çalışmamızda da GMK-İVK tanısı alan bebeklerde koryoamniyonitte artış yoktu. Kim ve ekibinin yaptığı çalışmada preeklampsili annelerdeki uteroplental disfonksiyona karşı bebeğin adaptasyon sağladığı ve bu bebeklerde GMK-İVK ve ileri evre GMK-İVK riskinin azaldığını söylediler¹⁰. Yapılan başka bir çalışmada preeklampsinin ileri evre GMK-İVK için potansiyel koruyucu faktörlerden olduğu, nöroprotektif etkili ve nöronal maturasyonu hızlandırdığı söylendi¹¹. Çalışmamızda GMK-İVK tanısı alanlar daha fazla preeklampitik anne bebeğiydi fakat istatistiksel açıdan fark yoktu. GMK-İVK tanısı alan preeklampitik anne bebekleri, prematüre bebekler olmaların rağmen ileri evre kanamaya daha az rastladık. Bu durumu da bebeklerin uteroplental disfonksiyona adaptasyon sağlamasına ve preeklampsinin nöroprotektif etkisine bağladık. Bununla beraber erken membran rüptüründe (EMR) insidans artışı yoktu. Bunun nedeninin EMR' de hızlı antibiyoterapiye başlamamız olduğunu düşünmekteyiz.

İnvaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyon serebral kan akışını bozabilir ve lokal inflamatuvar yanıtı indükleyebilir; böylece GMK-İVK'ya eğilim artar¹². Biz de GMK-İVK tanısı alan bebeklerin daha uzun süre invaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç duyduğunu ve daha uzun süre oksijen desteği aldığını bulduk. RDS; hipoksemi, hiperkarbi ve hipotansiyona yol açarak beyine hasar veren mekanizmalardan biridir ve bunu GMK-İVK'ya yol açarak yapar¹³. Biz de literatürle uyumlu olarak GMK-İVK ve ileri evre GMK-İVK tanısı alan bebeklerde RDS'yi daha fazla bulduk. BPD solunum iş yükünü, hipoksi ve hiperkarbiyi, mekanik ventilasyon ihtiyacını arttıran bir diğer hastalıktır. GMK-İVK oluşumunu kolaylaştırır¹⁴. Bizim çalışmamızda da GMK-İVK tanısı alan bebeklerde BPD daha fazladır.

Pulmoner hipertansiyon (PHT) doğumdan sonra gelişen değişken hipoksemi ve diferansiyel siyanoz (preduktal spo2'nin, postduktal spo2'den yüksek olması) şeklinde kliniğe yansır¹⁵. Bizim çalışmamızda da GMK-İVK tanısı alan bebeklerde PHT daha sık görülmüştür. Zamanında ve etkili kapatılmayan PDA sonucunda soldan sağa şant meydana gelebilir. Soldan sağa şant ise böbrek yetmezliği, osteodisplazi, NEK, GMK-İVK, PVL, BPD, konjestif kalp yetmezliği ve pulmoner kanamaya neden olabilir¹⁶. Bizim çalışmamızda da GMK-İVK tanısı alan bebeklerde tedavi gerektiren PDA daha fazlaydı.

Beslenme problemleri ve nekrotizan enterokolit (NEK), GMK-İVK için bilinen bir risk faktörleri

değildir; fakat bu hastalıklar riskli bebeklerde görüldüğü için birbirine sık eşlik ederler¹⁷. Bizim çalışmamızda GMK-İVK tanısı alan bebeklerde daha çok beslenme problemleri görülmektedir, daha uzun süre TPN almaktadır ve tam enteral beslenmeye daha uzun sürede geçmektedir. Çalışmamızda GMK-İVK ve ileri evre GMK-İVK tanısı alan bebeklerde NEK daha fazla görülmüştür. Preterm doğum öncesi AKS tedavisinin RDS, GMK-İVK, NEK ve mortalite sıklığını azalttığı bilinmektedir¹⁷. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak GMK-İVK tanısı alan bebeklerde AKS tedavisinin %55,2, ileri evre GMK-İVK tanısı alan bebeklerde %64 oranında verilmediğini bulduk. Asfiksi, apne, RDS, BPD, asidoz varlığı gibi ciddi oksijen tedavisi gerektiren hastalıklarda ROP gelişime riski artar¹⁷. Bizim çalışmamızda GMK-İVK tanısı alan hastalarda RDS, BPD, oksijen ihtiyacı, mekanik ventilasyon ihtiyacı dolayısıyla da ROP insidansı artmış olarak bulundu.

Al-Muqdad ve ekibinin, Yenidoğanlarda Dünya Çapında Akut Böbrek Hasarı Epidemiyolojisinin Değerlendirilmesi çalışmasını dikkate alarak yaptıkları çalışmada, GMK-İVK tanısı alan hastalarda ABY daha fazla görüldü¹⁸. Bizim yaptığımız çalışmada da GMK-İVK tanısı alan bebeklerde ABY daha fazladır. Prematüre bebekler için GMK-İVK ve PVL risk faktörleri yaklaşık olarak aynıdır¹⁹. Bizim yaptığımız çalışmada GMK-İVK ve ileri evre GMK-İVK tanısı alan bebeklerde PVL fazlaydı.

Ohlin ve arkadaşlarının İsveç'te yaptıkları çalışmada sepsis ve GMK-İVK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı²⁰. Bizim çalışmamızda GMK-İVK tanısı alan bebeklerde sepsis, tanı almayanlara göre fazla değildi; son zamanlardaki yenidoğan yoğun bakım ünitemizdeki gelişmelerin bunda etkisi vardır. Bizim çalışmamızda GMK-İVK tanısı alan bebeklerde geç sepsis oranı daha yüksek bulundu; çünkü prematüre ve GMK-İVK'lı bebekler, YYBÜ'de uzun süre yatmaktadır. Bu sebeple geç sepsis olma ihtimalleri de artmaktadır. Bizim ünitemizde sepsis etkeni olarak gram pozitif erkenler fazla olmasına rağmen GMK-İVK tanısı alan bebeklerde gram negatif etkenler fazla görüldü. Bu nedenle özellikle bu hastaların geç sepsis tanısında gram negatif etkenler akla gelmelidir.

GMK-İVK, bilindiği üzere mortalite üzerindeki en önemli faktörlerden birisidir¹⁷. Ülkemizde Kazan ve ark.'nın prematüre bebeklerle yaptıkları çalışmada GMK-İVK olan bebeklerde mortalite oranı %38 bulundu²¹. Christian ve ark.'nın prematüre bebeklerle yaptıkları çalışmada düşük evre GMK-İVK'nın mortalite oranını %14; ileri evre GMK-İVK oranını %60'dı¹. Bizim çalışmamızda GMK-İVK tanısı alan bebeklerin mortalite oranı %43,7, ileri evre GMK-İVK tanısı alan bebeklerin mortalite oranı %70,4 bulunmuş olup literatürle uyumludur.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif olmasıdır. Ayrıca ünitemizin üçüncü düzey bir merkez olması ve hastanemize riskli bebeklerin sevk edilmesi nedeniyle yatan prematüre hastalarımızın mortalitesi ve morbiditesi genel popülasyondan daha yüksektir. Çalışmamızın güçlü yanları ise hasta öncelikle sayımızın çok olması ve takipte radyolojik izlemin aynı 2 neonatolog tarafından yapılması ile tanılarının benzer konulmasıdır.

Sonuç olarak biz bu çalışmada günümüzde çok küçük pretermelere bakım veren üst düzey yenidoğan yoğun bakım merkezlerinin önemli bir problemi olan GMK-İVK tanısı alan bebeklerin, risk faktörlerini ve eşlik eden klinik durumlarını ayrıntılı olarak değerlendirdik. GMK-İVK ve ileri evre GMK-İVK'nın mortalite ile birebir ilişkili olduğunu göstermiş olup, çalışmamızın bunların önlenmesi için riskli grupların belirlenmesinde literatüre katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

Etik Kurul Onay Bilgisi

Onaylayan Kurul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu
Onay Tarihi: 01.06.2022
Karar No: 2022/03-22

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: İ.G.V.; Veri toplama ve işleme: E.A.D.Ç.; Analiz ve verilerin yorumlanması: İ.G.V, P.D., E.G.K.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: İ.G.V, E.A.D.Ç.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Yazarların destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. 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. *J Neurosurg Pediatr.* 2016;17(3):260-9.
2. Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:173-99.
3. Hou D, Shetty U, Phillips M, Gray PH. Cerebellar haemorrhage in the extremely preterm infant. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(4):350-5.
4. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1977;56(3):247-53.
5. Huang J, Meng J, Choonara I, Xiong T, Wang Y, Wang H, et al. Antenatal infection and intraventricular hemorrhage in preterm infants: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(31):e16665.
6. Humberg A, Hartel C, Paul P, Hanke K, Bossung V, Hartz A, et al. Delivery mode and intraventricular hemorrhage risk in very-low-birth-weight infants: Observational data of the German Neonatal Network. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;212:144-9.
7. Zhao Y, Zhang W, Tian X. Analysis of risk factors of early intraventricular hemorrhage in very-low-birth-weight premature

Pretermelerde Germinal Matriks-İntraventriküler Kanama

- infants: a single center retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):890.
8. Özdemir ÖMA, Gürses M, Küçüktaşçı K, Koçyiğit A, Ergin H. Risk factors of newborns with periventricular/intraventricular hemorrhage. *J Dr Behcet Uz Child Hosp*. 2015;5(3):161-6.
 9. Jang HG, Choi S, Noh OK, Hwang JH, Lee JH, Korean Neonatal N. Comparison of neonatal outcomes between multiples and singletons among very low birth weight infants: the Korean Neonatal Network cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(2):2245530.
 10. Kim HR, Lee BK. Outcomes of singleton preterm very low birth weight infants born to mothers with pregnancy-induced hypertension. *Sci Rep*. 2023;13(1):6100.
 11. Spiegler J, Stichtenoth G, Weichert J, König IR, Schlaud M, A VDW, et al. Pregnancy risk factors for very premature delivery: what role do hypertension, obesity and diabetes play? *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288(1):57-64.
 12. Wei W, Sun Z, He S, Zhang W, Chen S, Cao YN, et al. Mechanical ventilation induces lung and brain injury through ATP production, P2Y1 receptor activation and dopamine release. *Bioengineered*. 2022;13(2):2346-59.
 13. Helwich E, Rutkowska M, Bokinić R, Gulczynska E, Hozejowski R. Intraventricular hemorrhage in premature infants with Respiratory Distress Syndrome treated with surfactant: incidence and risk factors in the prospective cohort study. *Dev Period Med*. 2017;21(4):328-35.
 14. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, Zemlin M, Duppre 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.
 15. Fuloria M, Aschner JL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(4):220-6.
 16. Kim KR, Jung SW, Kim DW. Risk factors associated with germinal matrix-intraventricular hemorrhage in preterm neonates. *J Korean Neurosurg Soc*. 2014;56(4):334-7.
 17. Cizmeci MN, Akin MA, Ozek E. Turkish Neonatal Society Guideline on the Diagnosis and Management of Germinal Matrix Hemorrhage-Intraventricular Hemorrhage and Related Complications. *Turk Arch Pediatr*. 2021;56(5):499-512.
 18. Al-Mouqdad MM, Huseynova R, Khalil TM, Asfour YS, Asfour SS. Relationship between intraventricular hemorrhage and acute kidney injury in premature infants and its effect on neonatal mortality. *Sci Rep*. 2021;11(1):13262.
 19. Hatzidaki E, Giahnakis E, Maraka S, Korakaki E, Manoura A, Saitakis E, et al. Risk factors for periventricular leukomalacia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(1):110-5.
 20. Ohlin A, Bjorkman L, Serenius F, Schollin J, Kallen K. Sepsis as a risk factor for neonatal morbidity in extremely preterm infants. *Acta Paediatr*. 2015;104(11):1070-6.
 21. Kazan S, Gura A, Ucar T, Korkmaz E, Ongun H, Akyuz M. Hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm and low-birth weight infants: analysis of associated risk factors for ventriculoperitoneal shunting. *Surg Neurol*. 2005;64 Suppl 2:S77-81; discussion S.

