

# Čimbenici rizika za javljanje intraventrikularnog krvarenja u prijevremeno rođene novorođenčadi u Jedinici novorođenačkog intenzivnog liječenja Klinike za ginekologiju i porodništvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka

Risk factors of intraventricular hemorrhage in preterm infants in the Neonatal Intensive Care Unit, University Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Center Rijeka

Iva Bilić Čače<sup>1</sup>, Ana Milardović<sup>2\*</sup>, Ivana Babić Božović<sup>3</sup>, Maja Kolak

**Sažetak. Cilj:** Intraventrikularno krvarenje (IVH) jedno je od najznačajnijih uzroka oštećenja središnjeg živčanog sustava u prijevremeno rođene novorođenčadi. Niz je istraženih čimbenika rizika za nastanak IVH-a u prematurusa: genetski, prenatalni, faktori poroda te čimbenici novorođenačkog razdoblja. Neki od njih jatrogene su prirode, što sugerira potrebu za znanstveno-istraživačkim pristupom u cilju njihove detekcije. **Ispitanici i metode:** Retrospektivno su analizirani podatci iz medicinske dokumentacije Jedinice novorođenačkog intenzivnog liječenja Klinike za ginekologiju i porodništvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka. Izdvojeni su podatci o prematurusima u kojih je postavljena dijagnoza intraventrikularnog krvarenja (I. – IV. stupanj) tijekom 2013. i 2014. godine. Analizirani su podatci šezdesetero djece koji se odnose na trudnoću, porod i novorođenačko razdoblje. Ispitanici su podijeljeni u skupine ovisno o stupnju IVH-a, a rezultati su statistički obrađeni. **Rezultati:** Korioamnionitis majke u trudnoći, Apgar ocjene u 1. i 5. minuti, perinatalna asfiksija, gestacijska dob, prisutnost respiratornog distresa, rodna masa, epizode hiper/hipokapnije, primjena reanimacije, svježe smrznute plazme (SSP), natrijeva hidrogenkarbonata ( $\text{NaHCO}_3$ ) i filtriranih eritrocita (FE) u prvom tjednu života pokazali su statistički značajnu razliku među skupinama ispitanika s različitim stupnjevima IVH-a. Čimbenici koji su značajno utjecali na stupanj IVH-a jesu gestacijska dob ( $P = 0,004$ ) i primjena FE-a u 1. tjednu ( $P = 0,001$ ). Primjena FE-a u 1. tjednu života samostalno je pridonijela 11,74 %, a gestacijska dob 7,80 % u objašnjavanju stupnja IVH-a. **Zaključci:** Osobito je važno da medicinsko osoblje, koje skrbi o prijevremeno rođenom novorođenčetu i trudnici, poznaje čimbenike rizika za javljanje IVH-a, posebice one jatrogene prirode, u cilju njihovog minimiziranja i/ili uklanjanja.

**Ključne riječi:** čimbenici rizika; intraventrikularno krvarenje; prijevremeno rođena novorođenčad

**Abstract. Objective:** Intraventricular hemorrhage (IVH) is one of the most important causes of damage to the central nervous system in preterm infants. There are a number of investigated risk factors for IVH in premature infants: genetic, prenatal, delivery factors, and factors related to neonatal period. Some of them are of iatrogenic nature, suggesting the need for scientific-research approach to detect them. **Patients and methods:** We retrospectively analyzed data from medical records of Neonatal Intensive Care Unit, at the Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Center Rijeka. Selected were the data on premature infants who were diagnosed with intraventricular hemorrhage (I-IV degree), during 2013 and 2014. We analyzed the data of 60 children relating to pregnancy,

<sup>1</sup> Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka, Rijeka

<sup>2</sup> Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka, Rijeka

<sup>3</sup> Zavod za biologiju i medicinsku genetiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

**\*Adresa za dopisivanje:**

Dr. sc. Ana Milardović, dr. med.  
Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka, Rijeka  
Istarska 43, 51 000 Rijeka  
e-mail: milarda9@yahoo.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

childbirth and neonatal period. Subjects were divided into groups, depending on the degree of IVH, and the results were statistically analyzed. **Results:** Chorioamnionitis during pregnancy, Apgar score at 1<sup>st</sup> and 5<sup>th</sup> minutes, perinatal asphyxia, gestational age, the presence of respiratory distress, birth weight, hyper- / hypocapnia, resuscitation, the use of fresh frozen plasma (FFP), sodium bicarbonate (NaHCO<sub>3</sub>) and the filtered red blood cells (FRBC) in the first week of life, showed a statistically significant association with the development of higher degree IVH. Factors that significantly influenced the degree of IVH are gestational age (P = 0.004) and the application of FE in the first week (P = 0.001). In explaining the degree of IVH, application of FE in the first week of life independently contributed with 11.74 %, while gestational age with 7.80 %. **Conclusions:** It is particularly important that the medical staff, which takes care of preterm newborn and pregnant woman, is familiar with the risk factors for developing IVH, particularly those of iatrogenic nature, for the purpose of their minimization and/or elimination.

**Key words:** intraventricular hemorrhage; premature infants; risk factors

Intraventricularno krvarenje (IVH) – krvarenje unutar moždanih komora s mogućnošću širenja u okolnu bijelu tvar mozga jedno je od najznačajnijih uzroka oštećenja središnjeg živčanog sustava u prijevremeno rođene novorođenčadi. Posljedice IVH-a na neurorazvojni ishod djece obilježene su različitim stupnjevima oštećenja motorike, senzoričkih i kognitivnih funkcija, psihološkim i psihijatrijskim poremećajima.

#### UVOD

Intraventricularno krvarenje (engl. *Intraventricular haemorrhage*, IVH), krvarenje unutar moždanih komora s mogućnošću širenja u okolnu bijelu tvar mozga, jedno je od najznačajnijih uzroka oštećenja središnjeg živčanog sustava u prijevremeno rođene novorođenčadi. Incidencija IVH-a, posebice u djece vrlo niske rodne mase (< 1500 g; engl. *very low birth weight* – VLBW), posljednjih desetljeća značajno opada. Ipak, napretkom perinatološke skrbi te neonatološkog liječenja i njege došlo je do porasta preživljenja prijevremeno rođene djece s IVH-om, a time i do njihovog većeg ukupnog broja u općoj populaciji. Posljedice IVH-a na neurorazvojni ishod djece povezane su s krvarenjem, ali i pridruženim oštećenjima – posthemoragijskim hidrocefalusom i periventricularnom leukomalacijom.

Obilježene su različitim stupnjevima oštećenja motorike, senzoričkih i kognitivnih funkcija, psihološkim i psihijatrijskim poremećajima te nemogućnošću ostvarivanja punog genskog potencijala. U kasnijoj životnoj dobi navedena djeca često zahtijevaju pojačanu medicinsku skrb te predstavljaju važan zdravstveni, socijalni i ekonomski faktor svakog društva<sup>1,2</sup>.

Mjesta krvarenja u prijevremeno rođene novorođenčadi prvenstveno su male krvne žile (kapilare) subependimalnog ili germinativnog matriksa, lociranog između nukleusa kaudatusa i talamusa, u razini foramina Monroi. Patogenetski mehanizmi nastanka uključuju ranjivost germinativnog matriksa zbog nezrelosti te poremećaje i nestabilnosti moždane perfuzije zbog hipoksije, ishemije te reperfuzije, povišenog venskog tlaka i porasta arterijskog protoka<sup>3</sup>. Ocjena težine IVH-a zasniva se na procjeni proširenosti krvarenja te se IVH, u ovisnosti o tome je li krvarenje ograničeno na primarnu regiju germinativnog matriksa ili se širi u ventrikularni sustav i/ili intraparenhimno, dijeli u četiri stupnja (tablica 1).

Niz je manje ili više istraženih čimbenika rizika za nastanak IVH-a u prijevremeno rođene novorođenčadi: genetski čimbenici, prenatalni čimbenici, faktori poroda te čimbenici u neonatalnom razdoblju<sup>5-43</sup>. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike te ultrazvučne pretrage<sup>4,44</sup>. Polovinu slučajeva IVH-a karakterizira odsutnost manifestnih kliničkih simptoma<sup>4</sup>. Kada se jave, prisutni su u rasponu od diskretnih do alarmantnih: redukcija spontane motorike, hipotonija, anemija uz pad hematokrita, apneja, abnormalni pokreti očnih jabučica, ali i ispućena fontanela, decerebrirajući položaj tijela, hipotenzija, hipoksija, konvulzivne atake te kolaps. Kako se velika većina IVH-a razvija unutar prvih pet dana života, ultrazvučni je pregled rutinski indiciran krajem prvog tjedna života te mora predstavljati osnovu suvremene kliničke prakse<sup>4</sup>. Specifično liječenje s ciljem smanjenja stupnja IVH-a ne postoji. Pristup je pacijentu suportivan i usmjeren na očuvanje moždanog protoka, minimiziranje daljnjih oštećenja mozga te ranu detekciju komplikacija. Opći principi su održanje arterijske perfuzije radi izbjegavanja hipo/hipertenzije i očuvanja moždanog protoka, odgovarajuća oksiji-

**Tablica 1.** Stupnjevanje intraventrikularnog krvarenja

Stupnjevi I IVH	
I.	Krvarenje je prisutno u germinativnom matriksu
II.	IVH obuhvaća do 50 % lateralnih moždanih komora
III.	IVH obuhvaća više od 50 % lateralnih moždanih komora
IV.	Hemoragijski infarkt u periventrikularnoj bijeloj tvari ipsilateralno krvarenju

IVH = intraventrikularno krvarenje (engl. *intraventricular haemorrhage*)

genacija i ventilacija s ciljem izbjegavanja hipo/hiperkarbije i acidoze te odgovarajuća opskrba tekućinom, metabolitima i hranjivim tvarima. Najznačajnija komplikacija IVH-a je posthemoragični hidrocefalus (progresivna ventrikularna dilatacija) koji se javlja u 25 % zahvaćene djece. Najčešće se javlja kao posljedica IVH-a III. i IV. stupnja, a uobičajeno tijekom 1. – 3. tjedna poslije javljanja samog IVH-a<sup>45</sup>.

#### ISPITANICI I METODE

Retrospektivno su analizirani podatci iz medicinske dokumentacije Jedinice novorođenačkog intenzivnog liječenja Klinike za ginekologiju i porodništvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka. Izdvojeni su podatci o prijevremeno rođenoj novorođenčadi (gestacijska dob < 37 tjedana) u koje je postavljena dijagnoza intraventrikularnog krvarenja (IVH I-IV stupnja) tijekom 2013. i 2014. godine. Sveukupno su analizirani podatci šezdesetero premturane novorođenčadi koji se odnose na trudnoću, porod i novorođenačko razdoblje. Za svakog su ispitanika prikupljene informacije o majčinoj primjeni kortikosteroida i acetilsalicilne kiseline, pušenju i korioamnionitisu u trudnoći. Nadalje, izdvojeni su podatci o gestacijskoj dobi, načinu dovršenja poroda, prezentaciji vodeće česti u porodu, spolu, rodnoj masi, Apgar ocjeni u 1. i 5. minuti te podatci o tome je li dijete bilo maleno s obzirom na gestaciju dob (engl. *small for gestational age*, SGA), je li postavljena dijagnoza perinatalne asfiksije, podatci o potrebi za mjerama oživljavanja (ventilacija, masaža srca), o pojavi hipoglikemije u 1. tjednu života, hiperkapnije, hipokapnije, respiratornog distresa, hipotermije, o primjeni natrijeva hidrogenkarbonata (NaHCO<sub>3</sub>) nakon 1. sata života te krvnih derivata (svježa smrznuta plazma – SSP, filtrirani eritrociti

– FE) u 1. tjednu života i prije postavljanja dijagnoze IVH-a. Evaluirane su i vrijednosti pH i laktata iz krvi pupkovine te vrijednosti leukocita, trombocita te C-reaktivnog proteina (CRP) u prvom uzorkovanju seruma novorođenčeta. Ispitanici su podijeljeni u 3 skupine ovisno o stupnju intraventrikularnog krvarenja. S obzirom na to da su samo dva ispitanika imala IV. stupanj IVH-a, u svim su analizama ispitanici III. i IV. stupnja IVH-a združeni u jednu skupinu. Podatci su upisani u tablicu računalnog programa Excell i statistički su obrađeni.

#### Statistička obrada podataka

Statistička obrada podataka napravljena je uz pomoć računalnih programa Statistika for Windows, inačica 10.0 (StatSoft, Inc., Tulsa, USA) i MedCalc (Copyrights 12.4.0. 1993-2012) i VassarStats; Website for Statistical Computation (Richard Lowry 1998-2016). Razlike u gestacijskoj dobi, rodnoj masi, Apgar ocjeni u 1. i 5. minuti, laktatima i pH u pupkovini među 3 skupine ispitanika s različitim stupnjem IVH-a analizirane su Kruskal-Wallisovim testom, dok je *post-hoc* analizom utvrđeno između kojih je skupina postojala statistički značajna razlika. Povezanost između navedenih varijabli i stupnja IVH-a testirala se Spearmanovim rank korelacijskim testom. Razlike u spolu, SGA-u, načinu dovršenja poroda, prisutnosti hipotermije, epizoda hiperkapnije, hipokapnije, respiratornog distresa, perinatalne asfiksije, primjeni reanimacije ventilacijom, primjeni FE-a u 1. tjednu života i NaHCO<sub>3</sub> nakon 1. sata života, SSP-u te korištenju acetilsalicilne kiseline i kortikosteroida tijekom trudnoće, pušenju u trudnoći i korioamnitisu majke među trima skupinama ispitanika određivale su se  $\chi^2$ -testom i Fisherovim testom. Povezanost svih navedenih čimbenika sa stupnjem IVH-a

ispitivala se stupnjevito regresijskom analizom (engl. *Stepwise regression analysis*). Stupnjevita regresijska analiza omogućila je otkrivanje onih nezavisnih varijabli koje su statistički značajno korelirale sa stupnjem IVH-a. Multipli koeficijent determinacije  $R^2$  pokazao je koliki je udio promjena stupnja IVH-a objašnjen (uzrokovan) promjenama u nezavisnih varijabli. Kao ulazni kriterij značajnosti koeficijenta korelacije za nezavisnu varijablu korištena je vrijednost faktora  $F = 4$ , dok je kao izlazni kriterij korištena vrijednost  $F = 1$ .

Dijagnoza IVH-a postavlja se na temelju kliničke slike te ultrazvučne pretrage. Specifično liječenje s ciljem smanjenja stupnja IVH-a ne postoji. Pristup je pacijentu suportivan i usmjeren na očuvanje moždanog protoka, minimiziranje daljnjih oštećenja mozga te ranu detekciju komplikacija.

Statistički značajne razlike u svim analizama potvrđene su na razini  $P < 0,05$ . Učinak gestacijske dobi na stupanj IVH-a utvrđivao se Kruskal-Wallisovim testom. Učinak primjene FE-a u 1. tjednu života na stupanj IVH-a utvrđivao se  $\chi^2$ -testom i Fisherovim testom. Procjena rizika primjene FE-a u 1. tjednu života za stupanj IVH-a temeljila se na omjeru izgleda (engl. *Odds ratios – OR*) i pripadajućeg 95-postotnog raspona pouzdanosti (engl. *Confidence interval – CI*).

## REZULTATI

U istraživanje je uključeno 60 prijevremeno rođene novorođenčadi s intraventrikularnim krvarenjem. Za svakog ispitanika prikupljeni su podatci o stupnju IVH-a, gestacijskoj dobi, načinu dovršenja poroda, prezentaciji, spolu, rodnoj masi, Apgar ocjeni u 1. i 5. minuti, podatci o tome je li dijete bilo maleno s obzirom na gestaciju dob (SGA), je li postavljena dijagnoza perinatalne asfiksije, o potrebi mjera oživljavanja, o pojavi hipoglikemije u 1. tjednu života, hiperkapnije, hipokapnije, respiratornog distresa, hipotermije, o primjeni SSP-a,  $\text{NaHCO}_3$  nakon 1. sata života i FE-a u 1. tjednu života. Evaluirane su i vrijednosti pH i laktata iz krvi pupkovine te vrijednosti leukocita, trombocita te CRP-a u prvom uzorkovanju krvi novorođenčeta. Prikupljeni su i podatci o pri-

mjeni lijekova u trudnoći (kortikosteroidi, acetylsalicilna kiselina), pušenju majke i prisutnosti korioamnionitisa u trudnoći.

U tablicama 2, 3 i 4 prikazani su podatci svih ispitanika, podijeljeni u 3 skupine ovisno o stupnju intraventrikularnog krvarenja. U tablici 2 opisani su čimbenici trudnoće, u tablici 3 čimbenici poroda a u tablici 4 čimbenici novorođenčeta, u poveznici sa stupnjem IVH-a. Od navedenih čimbenika trudnoće, u prisutnosti korioamnionitisa uočava se statistički značajna razlika između ispitanika s različitim stupnjem IVH-a (tablica 2).

Razvidno je da su, od navedenih čimbenika poroda, Apgar ocjene u 1. i 5. minuti te perinatalna asfiksija pokazale statistički značajnu razliku među ispitanicima s različitim stupnjem IVH-a (tablica 3). *Post-hoc* analiza pokazala je da su u 1. minuti života ispitanici s IVH-om I. stupnja ocijenjeni sa statistički značajno višom Apgar ocjenom u odnosu na ispitanike s IVH-om II. ( $P = 0,001$ ) i III. stupnja ( $P = 0,001$ ). Isto tako su i u 5. minuti života ispitanici s IVH-om I. stupnja ocijenjeni sa statistički značajno višom Apgar ocjenom u odnosu na ispitanike s IVH-om II. ( $P < 0,001$ ) i III. stupnja ( $P < 0,001$ ).

Među ispitanicima s različitim stupnjem IVH-a utvrđena je statistički značajna razlika s obzirom na gestacijsku dob, prisutnost respiratornog distresa, rodnu masu, epizode hiperkapnije, hipokapnije i hipotermije, reanimaciju ventilacijom i/ili masažom srca te primjenu SSP-a,  $\text{NaHCO}_3$  nakon 1. sata te FE-a u prvom tjednu života (tablica 4). *Post-hoc* analiza pokazala je da je gestacijska dob ispitanika s IVH-om I. stupnja bila statistički značajno viša u odnosu na ispitanike s IVH-om II. ( $P = 0,001$ ) i III. stupnja ( $P < 0,001$ ). Rodna masa ispitanika s IVH-om I. stupnja bila je statistički značajno viša u odnosu na ispitanike s IVH-om II. stupnja ( $P = 0,001$ ) i III. stupnja ( $P < 0,001$ ).

Utjecaj čimbenika navedenih u tablicama 2, 3 i 4, kao prediktora za stupanj IVH-a, analiziran je pomoću stupnjevite multiple regresijske analize. Ovi čimbenici mogu objasniti oko 64 % ukupne varijabilnosti stupnja IVH-a ( $R = 0,818$ ;  $R^2 = 0,643$ ;  $P < 0,000$ ;  $N = 60$ ). Prikazan je sažetak stupnjevite regresijske analize za stupanj IVH-a. Čimbenici koji su značajno utjecali na stupanj IVH-a jesu gestacijska dob ( $P = 0,004$ ) i primjena FE-a u 1. tjed-

**Tablica 2.** Čimbenici trudnoće opisani u svih ispitanika (N = 60) podijeljeni ovisno o stupnju intraventricularnog krvarenja

Čimbenici trudnoće	Stupanj I	Stupanj II	Stupanj III	P
Kortikosteroidi				
Da	5 (14)	3 (23)	3 (25)	0,600
Ne	30 (86)	10 (77)	9 (75)	
Acetilsalicilna kiselina (N = 59)				
Da	3 (9)	0 (0)	1 (8)	0,638
Ne	31 (91)	13 (100)	11 (92)	
Pušenje majke (N = 58)				
Da	6 (18)	3 (23)	4 (34)	0,522
Ne	27 (82)	10 (77)	8 (66)	
Korioamnionitis (N = 57)				
Da	5 (15)	7 (54)	6 (50)	0,009
Ne	29 (85)	6 (46)	6 (50)	

**Tablica 3.** Čimbenici poroda opisani u svih ispitanika (N = 60) podijeljeni ovisno o stupnju intraventricularnog krvarenja

Čimbenici poroda	Stupanj I	Stupanj II	Stupanj III	P
Prezentacija				
Glava	27 (77)	11 (85)	8 (67)	0,334
Zadak	8 (23)	2 (15)	3 (25)	
Poprečno	0 (0)	0 (0)	1 (8)	
Dovršenje poroda				
Vaginalno	12 (34)	8 (62)	6 (50)	0,208
Carski rez	23 (66)	5 (38)	6 (50)	
Apgar ocjena u 1. minuti median (min – maks)	8 (1 – 10)	5 (1 – 9)	4,5 (1 – 8)	< 0,001
Apgar ocjena u 5. minuti median (min – maks)	9 (3 – 10)	6 (1 – 9)	6,5 (1 – 8)	< 0,001
Perinatalna asfiksija				
Da	3 (9)	5 (38)	7 (58)	0,001
Ne	32 (91)	8 (62)	5 (42)	

nu ( $P = 0,001$ ). Primjena FE-a u 1. tjednu života samostalno je pridonijela 11,74 %, a gestacijska dob 7,80 % u objašnjavanju stupnja IVH-a. Negativna  $\beta$  vrijednost za gestacijsku dob ukazuje da postoji statistički značajna vjerojatnost da novorođenčad niže gestacijske dobi ima više stupnjeve IVH-a u odnosu na novorođenčad više gestacijske dobi (tablica 5). Navedeno je u skladu s rezultatima prikazanim u tablici 4. Pozitivna  $\beta$  vrijednost

za primjenu FE-a u 1. tjednu života pokazuje da je primjena FE-a u 1. tjednu života statistički značajno povezana s višim stupnjem IVH-a (tablica 5). Navedeno je u skladu s rezultatima prikazanim u tablici 6. Rizik za pojavu IVH-a III. i IV. stupnja je 75 puta veći od rizika za IVH I. i II. stupnja, radi primjene FE-a u 1. tjednu života (tablica 6). Ostali čimbenici nisu značajno pridonijeli stupnju IVH-a.

**Tablica 4.** Čimbenici novorođenčeta opisani u svih ispitanika (N = 60) podijeljeni ovisno o stupnju intraventrikularnog krvarenja

Čimbenici novorođenčeta		Stupanj I	Stupanj II	Stupanj III	P
Gestacijska dob (tjedan) Median (min – maks)		33 (25 – 37)	27 (25 – 31)	27 (24 – 31)	< 0,001
Respiratorni distress	Da	5 (14)	9 (69)	9 (75)	< 0,001
	Ne	30 (86)	4 (31)	3 (25)	
pH pupkovine median (min – maks)		7,30 (6,99 – 7,43)	7,34 (6,83 – 7,49)	7,31 (7,18 – 7,45)	0,243
Laktati iz pupkovine median (min – maks)		2,44 (1,43 – 11,81)	3,16 (1,85 – 7,71)	3,26 (1,68 – 9,64)	0,227
Spol N (%)	Ženski	22 (63)	7 (54)	8 (66)	0,816
	Muški	13 (37)	6 (46)	4 (34)	
Rodna masa median (min – maks)		1900 (640 – 2650)	1070 (400 – 1750)	770 (510 – 1410)	< 0,001
Small for gestational age	Da	16 (46)	3 (23)	6 (50)	0,302
	Ne	19 (54)	10 (77)	6 (50)	
Krvna slika Leukociti (N = 58)	Normalni	24 (69)	7 (58)	8 (73)	0,241
	Sniženi	2 (6)	0 (0)	2 (18)	
	Povišeni	9 (25)	5 (42)	1 (9)	
Trombociti (N = 58)	Normalni	28 (80)	10 (83)	7 (64)	0,445
	Sniženi	7 (20)	2 (17)	4 (36)	
	Povišeni	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Serumska vrijednost CRP-a (N = 57)	Normalni	30 (86)	7 (64)	8 (73)	0,250
	Sniženi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Povišeni	5 (14)	4 (36)	3 (27)	
Primjena NaHCO <sub>3</sub> nakon 1. sata	Da	1 (3)	1 (8)	3 (25)	0,036
	Ne	34 (97)	12 (92)	9 (75)	
Hipoglikemija u 1. tjednu (N = 57)	Da	16 (46)	5 (42)	1 (1)	0,116
	Ne	19 (54)	7 (58)	9 (90)	
Epizode hiperkapnije (N = 58)	Da	20 (57)	7 (58)	11 (100)	0,020
	Ne	15 (43)	5 (42)	0 (0)	
Epizode hipokapnije (N = 58)	Da	1 (3)	3 (25)	5 (45)	0,002
	Ne	34 (97)	9 (75)	6 (55)	
Reanimacija ventilacijom i masažom	Da	6 (17)	8 (62)	8 (66)	0,001
	Ne	29 (83)	5 (38)	4 (34)	
Primjena SSP-a (N = 59)	Da	8 (23)	10 (83)	11 (92)	< 0,001
	Ne	27 (77)	2 (17)	1 (8)	
Primjena FE-a (N = 59)	Da	2 (6)	4 (34)	11 (92)	< 0,001
	Ne	33 (94)	8 (66)	1 (8)	
Hipotermija (N = 49)	Da	19 (76)	8 (66)	10 (83)	0,756
	Ne	6 (24)	4 (34)	2 (17)	

CRP = C reaktivni protein, SSP = svježe smrznuta plazma, FE = filtrirani eritrociti, NaHCO<sub>3</sub> = natrijev bikarbonat**Tablica 5.** Sažetak stupnjevite multiple regresijske analize za stupanj intraventrikularnog krvarenja

Zavisna varijabla	Stupanj intraventrikularnog krvarenja			
	β	sr	Udio samostalnog doprinosa (%)	P
Primjena filtriranih eritrocita u 1. tjednu života	0,442	0,343	11,74	0,001
Gestacijska dob	-0,350	-0,281	7,80	0,004
Epizode hipokapnije	0,194	0,186	3,76	0,075

Kriteriji za ulazak i izlazak nezavisne varijable iz regresijske jednadžbe: F za ulazak = 3, F za izlazak = 1. β – koeficijent korelacije nezavisne varijable sa zavisnom; sr – semiparcijalna korelacija

**Tablica 6.** Stupanj intraventricularnog krvarenja u ovisnosti o primjeni filtriranih eritrocita u 1. tjednu života

Stupanj IVH-a (N = 59)	Primjena FE u 1. tjednu života		OR (95 % CI)	P
	DA N (%)	NE N (%)		
I	2 (12)	33 (79)	0,036 (0,007 do 0,189)	< 0,001
II	4 (23)	8 (19)	1,308 (0,336 do 5,094)	0,699
III i IV	11 (65)	1 (2)	75,168 (8,170 do 691,523)	< 0,001

FE = filtrirani eritrociti, IVH = intraventricularno krvarenje (engl. *intraventricular haemorrhage*)

## RASPRAVA

Unatoč značajnom padu incidencije IVH-a u skupini novorođenčadi izrazito niske rodne mase, od 70-ih godina prošlog stoljeća do danas, razvojem struke, preživljavanje je navedene novorođenčadi u porastu te apsolutan broj djece s IVH-om u općoj populaciji ostaje značajan<sup>4,46</sup>. Lokalizacija krvarenja u prijevremeno rođene novorođenčadi primarno je u području kapilarne mreže subependimnog ili germinativnog matriksa. U ovisnosti o lokalizaciji i proširenosti krvarenja razlikuju se četiri stupnja IVH-a<sup>4</sup>. Patofiziološki mehanizmi nastanka krvarenja u prijevremeno rođene novorođenčadi u prvom redu uključuju nezrelost subependimnog ili germinativnog matriksa te izostanak razvoja strukturalne potpore. Oni dovode do pojačane fragilnosti, uz izostanak autoregulacije protoka, te nastup poremećaja cerebralne perfuzije<sup>3</sup>. U novorođenačkoj dobi klinička prezentacija IVH-a varira<sup>4</sup>. U gotovo polovine slučajeva radi se o subkliničkoj prezentaciji, onoj u kojoj ne dolazi do nastanka simptoma i znakova bolesti<sup>4</sup>. Navedeno sugerira važnost rutinske primjene ultrazvučne dijagnostike mozga u sve prijevremeno rođene novorođenčadi. To je posebice važno u novorođenčadi rođenoj prije 30. tjedna gestacije, budući da involucija germinativnog matriksa, koja smanjuje mogućnost javljanja IVH-a, započinje netom ranije. Gotovo svi oblici IVH-a u prematurusa nastaju u prvim postnatalnim danima<sup>4</sup>. U velike većine prematurusa, u kojih dođe do smrtnog ishoda, pored IVH-a postoje i pridružene lezije (nekroza ponsa, periventricularna leukomalacija i sl.), što je dokazano u neuropatološkim istraživanjima<sup>4</sup>. IVH i prateće lezije, poput periventricularne leukomalacije i posthemoragijskog hidrocefalusa, predstavljaju važan uzrok oštećenja mozga u prematurusa. Njihove poslje-

dice sežu do u odraslu dob. Neurorazvojni ishod prematurusa nerijetko je obilježen manjim ili većim odstupanjima u svim njegovim aspektima – motorike, kognitivnih funkcija, senzoričkih funkcija te psihološkog funkcioniranja<sup>47-50</sup>. Dugoročni ishod prijevremeno rođene novorođenčadi s IVH-om ovisan je o gestacijskoj dobi i stupnju IVH-a. Rezultati niza istraživanja upućuju na lošiji neurorazvojni ishod prematurusa, u kojih je došlo do pojave IVH-a, u odnosu na one čiji klinički tijek nije bio kompliciran navedenom pojavom<sup>51-52</sup>. Također, dokazano je da je razvoj neuroloških oštećenja izravno proporcionalan stupnju IVH-a, odnosno da djeca s višim stupnjem IVH-a imaju teže posljedice<sup>52,53</sup>.

Niz je poznatih ili pretpostavljenih čimbenika rizika za nastanak IVH-a. Oni potiču i (ili) podržavaju patofiziološke mehanizme i rezultiraju nastankom (ili progresijom) IVH-a, poput porasta cerebralnog venskog tlaka ili fluktuacija u cerebralnoj perfuziji<sup>3</sup>. Navedeni se čimbenici svrstavaju u četiri skupine: genetski čimbenici i čimbenici trudnoće<sup>3,5,7-10,13,18,54-57</sup>, čimbenici vezani uz porod<sup>4,22,58,59</sup> te čimbenici vezani uz novorođenački period<sup>4,27,30,34,39</sup>. Od genetskih faktora, koji predisponiraju javljanje IVH-a, najčešće se u oskudnim literaturnim izvorima spominju hemostatski geni (faktor V Leiden, protrombin G20210A, mutacije faktora VII i XIII), geni odgovorni za sintezu kolagena (Col4a1) te proupalni geni (IL-6) i nisu bili predmetom našeg istraživanja. Neki od istraživanih čimbenika trudnoće, poroda i neonatalnog perioda jatrogene su prirode, što sugerira potrebu za znanstveno-istraživačkim pristupom u cilju njihove detekcije i uklanjanja (ili modifikacije) radi smanjenja učestalosti i težine IVH-a.

Našim retrospektivnim istraživanjem utvrdili smo jesu li i u kojoj mjeri, s obzirom na stupanj IVH-a,

ciljani dokazani ili pretpostavljeni rizični čimbenici stvarali statistički značajnu razliku među prematurusima naše istraživane populacije. Rezultati su pokazali da je među ispitanicima s IVH-om II. i III. stupnja statistički značajno češće bio potvrđen korioamnionitis majke u trudnoći, što je u skladu s dostupnom literaturom. Naime, velika multicentrična Kanadska studija na 3094 prijevremeno rođene novorođenčadi (< 33. tjedna gestacije) uočila je 1,6 puta povećan rizik javljanja teškog IVH-a u djece s prenatalnom anamnezom opterećenom pojavom korioamnionitisa u odnosu na one bez navedenog<sup>13,17</sup>. Posredni dokaz za to ponudila je i metaanaliza kojom se utvrdilo da se primjenom antibiotika u majki s prolongiranom rupturom vodenjaka reducira incidencija svih stupnjeva IVH-a<sup>54</sup>. Isto tako, niski apsolutan broj neutrofila (< 1000/microl), povezan s infekcijom tijekom prva 2,5 h života prematurusa, doveden je u korelaciju s javljanjem i težinom IVH-a<sup>60</sup>. U našem istraživanju među ispitanicima s različitim stupnjem IVH-a nije utvrđena statistički značajna razlika s obzirom na pokazatelje infekcije (razina leukocita i CRP-a) u prvom uzorkovanom serumu novorođenčeta. Isto tako, nije bilo statistički značajne razlike među ispitanicima s obzirom na primjenu kortikosteroida, acetilsalicilne kiseline i pušenje majke tijekom trudnoće. Navedeno je razumljivo, s obzirom na to da je tijekom trudnoće svega 7 % majki (N = 4) koristilo acetilsalicilnu kiselinu, a 18 % (N = 11) kortikosteroide. Za konačne je zaključke o povezanosti ovih čimbenika majki sa stupnjem IVH-a u novorođenčadi nužan veći broj ispitanika. Rezultati ranije objavljenih istraživanja, povezanih sa spomenutim čimbenicima trudnoće, također su kontradiktorni. Naime, mnogobrojna istraživanja pokazala su da majčino korištenje nekih lijekova u trudnoći, kao što su steroidi, indometacin i aspirin, može utjecati na pojavnost IVH-a u prematurusa. Antenatalno uzimanje kortikosteroida, primjerice, može sniziti rizik za javljanje IVH-a<sup>56,61,62</sup>. S druge strane, u metaanalizi Hammersa i suradnika pokazalo se da primjena indometacina u trudnoći povećava rizik za javljanje teškog IVH-a<sup>57</sup>. Isto tako, nije još u potpunosti razjašnjeno je li primjena aspirina povezana s incidencijom IVH-a. Naime, u jednom sistematskom pregledu, stupanj IVH-a nije bio

različit među djecom majki koje su niskom dozom aspirina prevenirale preeklampsiju u odnosu na one koje to nisu činile<sup>20</sup>.

Također nismo verificirali statistički značajnu razliku u pojavnosti viših stupnjeva IVH-a u prematurusa s obzirom na prezentaciju djeteta (glava, zadak, poprečno) pri porodu, niti s obzirom na način dovršenja poroda (vaginalno, carski rez). Pregledom literature razvidno je da pitanje načina dovršenja poroda (vaginalni porod vs. carski rez) i utjecaja na razvoj IVH-a ostaje otvoreno<sup>21</sup>. Neka istraživanja govore u prilog većoj vjerojatnosti rane pojavnosti te dvostruko većoj učestalosti IVH-a u djece rođene vaginalnim putem<sup>58,63</sup>, dok rezultat retrospektivnog kohortnog istraživanja na više od 20.000 premturune novorođenčadi opovrgava navedenu tvrdnju i suglasan je rezultatu koji smo dobili našim istraživanjem<sup>59</sup>. Naime, prema zapažanjima Volpe i suradnika, tijekom vaginalnog poroda pritisci na fetalnu glavicu mogu dovesti do promjene cerebralnog venskog tlaka koji može pogodovati javljanju IVH-a<sup>4</sup>. Ipak, zaključak jednog sistematskog preglednog istraživanja randomiziranih i kontroliranih studija bio je taj da se ne može zaključiti kako carski rez smanjuje rizik za javljanje IVH-a u prematurusa<sup>21</sup>. Rezultati opservacijskih studija jednako su nekonzistentni<sup>58,63,64</sup>. Rezultati našeg istraživanja pokazali su da je dijagnoza perinatalne asfiksije, poremećaja protoka krvi i izmjene plinova fetusa u ranom perinatalnom periodu statistički značajno češća u ispitanika s višim stupnjem IVH-a. S obzirom na to da sama dijagnoza perinatalne asfiksije u osnovi predstavlja skup znakova i simptoma koji, zasebno gledano, pozitivno koreliraju s razvojem IVH-a, navedeni je rezultat logičan. U kontekst perinatalne asfiksije važno je uklopiti i faktore Apgar ocjena u 1. i 5. minuti, budući da upravo one verificiraju vitalnost novorođenčeta u najmanjem vremenskom odmaku od samog poroda. S obzirom na rečeno, razumljivo je da je naše istraživanje pokazalo i statistički značajno niže vrijednosti Apgar ocjena u 1. i 5. minuti u ispitanika s višim stupnjem IVH-a.

Najčešće spominjane varijable novorođenčeta povezane s javljanjem IVH-a su prematuritet, respiratorni distres povezan s epizodama hipokapnije, hiperkapnije, hipoksije i/ili acidemije (pH krvi



pupkovine, laktat iz krvi pupkovine) koje se javlja-ju uz fluktuacije protoka krvi kroz mozak te povišeni cerebralni venski tlak<sup>27</sup>. Naši rezultati pokazali su da su gestacijska dob i rodna masa statistički značajno povezane s javljanjem višeg stupnja IVH-a u istraživanih prematurusa. Utvrđena je povezanost i niže gestacijske dobi djeteta s višim stupnjem IVH-a, što je sukladno rezultatima dosadašnjih istraživanja<sup>65</sup>. Niža gestacijska dob u pravilu podrazumijeva i nižu rodnu masu premturnog novorođenčeta, a dodatno patološko sniženje rodne mase (SGA) u našem istraživanju nije pokazalo dodatni statistički značajan odjek na javljanje IVH-a višeg stupnja. Suprotno rezultatima ranijeg istraživanja Mohameda i suradnika, u kojemu je muški spol djeteta povezan s većom vjerojatnošću razvoja IVH-a te višim stupnjem IVH-a, u našem istraživanju, s obzirom na spol djeteta, nije dokazana statistički značajna razlika među skupinama ispitanika<sup>66</sup>. Novorođenčad kod koje je u trenutku poroda pristupljeno postupcima reanimacije (ventilacija i/ili masaža srca), u našem je istraživanju pokazala statistički značajnu razliku s obzirom na javljanje IVH-a višeg stupnja u odnosu na nereanimiranu novorođenčad, što je sukladno ranijim rezultatima istraživanja. Naime, u istraživanju Handleyja i suradnika utvrđeno je da kardiopulmonalna reanimacija povećava ukupni rizik javljanja višeg stupnja IVH-a u ekstremnih prematurusa<sup>30</sup>. Ipak, naše istraživanje provedeno je na premalenom broju djece da bi se izvodili konačni zaključci. S druge strane, ranije naveden nizak apsolutan broj reanimirane djece, u odnosu na ukupan broj rođene djece u datom vremenskom periodu u suglasnosti je s pretpostavljenim brojem novorođenčadi koja bi prema preporukama tražila mjere reanimacije pri porodu. Hipokapnija se u našem istraživanju statistički značajno učestalije javljala u novorođenčadi s višim stupnjem IVH-a, što je sukladno rezultatima ranijih istraživanja<sup>27</sup>. Hipokapnija je izravno povezana s mehaničkom ventilacijom, također poznatim rizičnim čimbenikom za nastanak IVH-a, vjerojatno radi porasta cerebralnog venskog tlaka i fluktuacija u cerebralnoj perfuziji<sup>28</sup>. Također, primjena natrijeva hidrogenkarbonata, dokazana i u našem istraživanju, statistički je značajno češće primjenjivana u

novorođenčadi s višim stupnjem IVH-a<sup>4,29</sup>. Pretpostavljeni patofiziološki mehanizam koji bi mogao pridonositi javljanju IVH-a u navedene novorođenčadi je promjena u cerebralnoj perfuziji radi hiperosmolarnosti<sup>4,29</sup>. Opravdanost primjene NaHCO<sub>3</sub> u novorođenačkoj dobi svakako je predmet sadašnjih i, vjerujemo, budućih rasprava u stručnim krugovima. Indikacije su jasne i ciljane, no primjena je u praksi često prekomjerna, postavljena na temeljima (pre)давних istraživanja. Autori ovog rada mišljenja su kako je potreba za primjenom bikarbonata u djece ispitivane kohorte bila klinički upitna. S obzirom na stupanj IVH-a u našem su se istraživanju pokazale statistički značajne razlike među ispitanicima u kojih su primijenjeni SSP i FE u 1. tjednu života, ali prije dijagnoze IVH-a u odnosu na one u kojih se navedena primjena nije provela. Iz literature je razvidno da su povišene vrijednosti arterijskog tlaka, koje mogu biti uzrokovane brzim bolusima tekućine i anemijom te drugim faktorima (npr. provođenje sukcija), povezane s povišenjem moždanog protoka i pogodovanju javljanja IVH-a<sup>4</sup>. Posebno se u našem statističkom modelu istaknuo čimbenik primjene FE-a kao visoko značajan za javljanje IVH-a višeg stupnja, što možda ukazuje na potrebu reevaluacije indikacijskog područja navedene terapije u našoj radnoj sredini. Podatci iz literature kontroverzni su kada se razmatraju koagulacijske i trombocitne abnormalnosti te hipotermija kao čimbenici koji pogoduju javljanju IVH-a. Nekoliko opservacijskih studija pokazalo je povezanost, ali je, s obzirom na navedeno, ostalo nejasno imaju li oni zaista uzročnu vezu u patogenezi ili ne<sup>39,41</sup>. Sumnja je dodatno naglašena kliničkim neuspjehom primjene prokoagulantne terapije s ciljem smanjenja incidencije IVH-a<sup>42,43</sup>. U našem istraživanju nije dokazana statistički značajna razlika među ispitivanim skupinama s obzirom na vrijednosti trombocita, što je u skladu s ranije spomenutim istraživanjima. U nekim istraživanjima hipotermija se verificirala kao faktor rizika za javljanje IVH-a<sup>34</sup>, ali je navedeno u drugima opovrgnuto<sup>35</sup>. To se objašnjava razlikama u definiciji hipotermije, nekonzistentnosti u veličini promatranih skupina djece i različitim dizajnima istraživanja. U našem istraživanju nije dobita statistički značajna razlika u javljanju IVH-a

između prematurusa koji su bili hipotermni u odnosu na one koje je cijelo vrijeme karakterizirala normalna tjelesna temperatura. Hipoglikemija prematurusa, jednako tako, u našem istraživanju nije pokazala statistički značajnu razliku među ispitanicima, s obzirom na javljanje IVH-a višeg stupnja. Naime, metaboličke nestabilnosti, posebice one koje mijenjaju transport tvari na razini stanične membrane (hiperosmolarnost, hiperglikemija, hipoglikemija), smatra se, valja prevenirati, ali i terapijski korigirati s ciljem zaštite prematurnog novorođenčeta od javljanja IVH-a. Ipak, i nadalje su prisutne kontroverze kad i kod kojih razina pojedinih tvari djelovati, upravo radi izbjegavanja hemodinamske nestabilnosti prematurusa.

### ZAKLJUČCI

Korioamnionitis majke u trudnoći, Apgar ocjene u 1. i 5 minuti, perinatalna asfiksija, gestacijska dob, prisutnost respiratornog distresa, rodna masa, epizode hiper/hipokapnije, primjena reanimacije, svježe smrznute plazme (SSP), natrijeva hidrogenkarbonata ( $\text{NaHCO}_3$ ) i filtriranih eritrocita (FE) u prvom tjednu života, pokazali su statistički značajnu razliku između skupina ispitanika s različitim stupnjevima IVH-a. Čimbenici koji su značajno utjecali na stupanj IVH-a jesu gestacijska dob i primjena FE-a u 1. tjednu. Osobito je važno da sveukupno medicinsko osoblje, koje skrbi o prijevremeno rođenom novorođenčetu i trudnici, poznaje navedene čimbenike rizika s ciljem njihovog minimiziranja i, idealno, potpunog uklanjanja.

**Izjava o sukobu interesa:** Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

### LITERATURA

- Owens R. Intraventricular hemorrhage in the premature neonate. *Neonatal Netw* 2005;24:55-71.
- Kenet G, Kuperman AA, Straus T, Brenner B. Neonatal IVH-mechanisms and management. *Tromb Res* 2011;127 Suppl 3:S120-2.
- Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res* 2010;67:1-8.
- Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage. In: *Neurology of the Newborn*, 5th Edition. Philadelphia: Saunders, 2008; 517-21.
- Bhandari V, Bizzaro MJ, Shetty A, Zhong X, Page GP, Zhang H et al. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics* 2006;117:1901-6.
- Härtel C, König I, Köster S, Kattner E, Kuhls E, Küster H et al. Genetic polymorphisms of hemostasis genes and primary outcome of very low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;118:683-9.
- Komlósi K, Havasi V, Bene J, Storz J, Stankovics J, Mohay G et al. Increased prevalence of factor V Leiden mutation in premature but not in full-term infants with grade I intracranial haemorrhage. *Biol Neonate* 2005;87:56-9.
- Ryckmann KK, Dagle JM, Kelsey K, Momany AM, Murray JC. Replication of genetic association in inflammation, complement, and coagulation pathways with intraventricular hemorrhage in LBW preterm neonates. *Pediatr Res* 2011;70:90-5.
- Gould DB, Phalen FC, Breedveld GJ, van Mil SE, Smith RS, Schimenti JC et al. Mutation in Col4a1 cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly. *Science* 2005;308:1167-71.
- de Vries LS, Koopman C, Groenendaal F, Van Schooneveld M, Verheijen FW, Verbeek E et al. COL4A1 mutation in two preterm siblings with antenatal onset of parenchymal hemorrhage. *Ann Neurol* 2009;65:12-8.
- Harding DR, Dhamrait S, Whitelaw A, Humphries SE, Marlow N, Montgomery HE. Does interleukin-6 genotype influence cerebral injury or developmental progress after preterm birth? *Pediatrics* 2004;114:941-7.
- Göpel W, Härtel C, Ahrens P, König I, Kattner E, Kuhls E et al. Interleukin-6-174-genotype, sepsis and cerebral injury in very low birth weight infants. *Genes Immun* 2006;7:65-8.
- Been JV, Degraeuwe PL, Kramer BW, Zimmermann LJ. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis. *BJOG* 2011;118:113-22.
- Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, Sauve RS, Lee SK; Canadian Neonatal Network. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:372.e1-6.
- Kasper DC, Mechtler TP, Böhm J, Petricevic L, Gleiss A, Spargser J et al. In utero exposure to Ureaplasma spp. Is associated with increased rate of bronchopulmonary dysplasia and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *J Perinat Med* 2011;39:331-6.
- Zanardo V, Vedovato S, Suppiej A, Trevisanuto D, Migliore M, Di Venosa B et al. Histological inflammatory responses in placenta and early neonatal brain injury. *Pediatr Dev Pathol* 2008;11:350-4.
- Furukawa S, Sameshima H, Ikenoue T. Circulatory disturbances during the first postnatal 24 hours in extremely premature infants 25 weeks or less of gestation with histological fetal inflammation. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:27-33.
- Kim HY, Sohn YS, Lim YH, Kim EH, Kwon JY, Park YW et al. Neonatal outcome after preterm delivery in HELLP syndrome. *Yonsei Med J* 2006;47:393.
- Cetinkaya M, Ozkan H, Köksal N, Karali Z, Özgür T. Neonatal outcomes of premature infants born to preeclamptic mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23:425-30.
- Duley L, Henderson-Smith DJ, Knight JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004659.
- Alfirevic Z, Milan SJ, Livio S. Cesarean section versus vaginal delivery for preterm birth singletons. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD000078.

22. Jelin AC, Zlatnik MG, Kuppermann M, Gregorich SE, Nakagawa S, Clyman R. Clamp late and maintain perfusion (CLAMP) policy: delayed cord clamping in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:1705-9.
23. Zayek MM, Alrifai W, Whitehurst RM Jr, Kua KL, Martino A, Eyal FG. Acidemia versus hypercapnia and risk for severe intraventricular hemorrhage. *Am J Perinatol* 2014;31:345-52.
24. Altaany D, Natarajan G, Gupta D, Zidan M, Chawla S. Severe Intraventricular Hemorrhage in Extremely Premature Infants: Are high Carbon Dioxide Pressure Or Fluctuation the Culprit? *Am J Perinatol* 2015;32:839-44.
25. Ambalavanan N, Carlo WA, Wrage LA, Das A, Laughon M, Cotten CM et al. PaCO<sub>2</sub> in surfactant, positive pressure, and oxygenation randomised trial (SUPPORT). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100:F145-9.
26. Thome Uh, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, Schmid M, Fuchs H, Rohde O *et al.* Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants (PHELBI): a randomised controlled multicentre trial. *Lancet Respir Med* 2015;3:534-43.
27. Fabres J, Carlo WA, Phillips V, Howard G, Ambalavanan N. Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuation in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatrics* 2007;119:299-305.
28. Aly H, Hammad TA, Essers J, Wung JT. Is mechanical ventilation associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants? *Brain Dev* 2012;34:201-5.
29. Goddard-Finegold J. Pharmacological prevention of intraventricular hemorrhage. In: *Current Topics Neonatology*, Hansen TN, McIntosh N (Eds). Philadelphia: WB Saunders, 1997;170-1.
30. Handley Sc, Sun Y, Wyckoff MH, Lee HC. Outcomes of extremely preterm infants after delivery room cardiopulmonary resuscitation in a population-based cohort. *J Perinatol* 2015;35:379-83.
31. Mohamed MA, Aly H. Transport of premature infants is associated with increased risk for intraventricular hemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F403-7.
32. Watson A, Saville B, Lu Z, Walsh W. It is not the ride: inter-hospital transport is not an independent risk factor for intraventricular hemorrhage among very low birth weights infants. *J Perinatol* 2013;33:366-70.
33. Longhini F, Jourdain G, Ammar F, Mokthari M, Boithias C, Romain O et al. Outcomes of Preterm Neonates Transferred Between Tertiary Perinatal Centers. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:733-8.
34. Miller SS, Lee HC, Gould JB. Hypothermia in very low birth weight infants: distribution, risk factors and outcomes. *J Perinatol* 2011;31 Suppl 1:S49-56.
35. Audeh S, Smolkin T, Bental Y, Haramati Z, Blazer S, Litig E. Does admission hypothermia predispose to intraventricular hemorrhage in very-low-birth-weight infants? *Neonatology* 2011;110:373-9.
36. Mehrabani D, Gowen CW Jr, Kopelman AE. Association of pneumothorax and hypotension with intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child* 1991;66:48-51.
37. Bassan H, Feldman HA, Limperopoulos C, Benson CB, Ringer SA, Veracruz E et al. Periventricular hemorrhagic infarction: risk factors and neonatal outcome. *Pediatr Neurol* 2006;35:85-92.
38. Bhatia R, Davis PG, Doyle LW, Wong C, Morley CJ. Identification of pneumothorax in very preterm infants. *J Pediatr* 2011;159:115-20.
39. von Lindern JS, van den Bruele T, Lopriore E, Walther FJ. Trombocytopenia in neonates and the risk of intraventricular hemorrhage: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr* 2011;11:16.
40. Salonvaara M, Riikonen P, Kekomäki R, Vahtera E, Mahlamäki E, Kiekara O et al. Intraventricular haemorrhage in very-low-birthweight preterm infants: association with low prothrombin activity at birth. *Acta Paediatr* 2005;94:807-11.
41. Poralla C, Hertfelder HJ, Oldenburg J, Müller A, Bartmann P, Heep A et al. Elevated interleukin-6 concentration and alterations of the coagulation system are associated with the development of intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *Neonatology* 2012;102:270-5.
42. Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. *Clin Perinatol* 2009;36:737.
43. 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.
44. Plaisier A, Raets MM, Ecury-Goossens Gm, Govaert P, Feijen-Roon M, Reiss IK *et al.* Serial cranial ultrasonography or early MRI for detecting preterm brain injury? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100:F293-300.
45. Radic JA, Vincer M, McNeely PD. Temporal trends of intraventricular hemorrhage of prematurity in Nova Scotia from 1993 to 2012. *J Neurosurg Pediatr* 2015;15:573-9.
46. Groenendaal F, Termote JU, van der Heide-Jalving M, van Haastert IC, de Vries LS. Complications affecting preterm neonates from 1991 to 2006: what have we gained? *Acta Paediatr* 2010;99:354-8.
47. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:378-84.
48. Johnson S, Fawke J, Hennessy E, Rowell V, Thomas S, Wolke D et al. Neurodevelopmental disability through 11 years of age in children born before 26 weeks of gestation. *Pediatrics* 2009;124:e249-57.
49. Litt JS, Gerry Taylor H, Margevicius S, Schluchter M, Andreias L, Hack M. Academic achievement of adolescents born with extremely low birth weight. *Acta Paediatr* 2012;101:1240-5.
50. Johnson S, Evans TA, Draper ES, Field DJ, Manktelow BN, Marlow N et al. Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100:F301-8.
51. Vohr BR, Allan W, Katz KH, Schneider KC, Ment LR. Adolescents born prematurely with isolated grade 2 haemorrhage in the early 1990s face increased risks of learning challenges. *Acta Paediatr* 2014;103:1066-71.
52. Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2015;136:1132-43.
53. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, Pierrat V, Marret S, Matis J et al. Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-ba-

- sed cohort study. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: e119-25.
54. Hutzal CE, Boyle EM, Kenyon SL, Nash JV, Winsor S, Taylor DJ et al. Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199: 620.e1-8.
55. Mendola P, Mumford SL, Männistö TI, Holston A, Reddy UM, Laughon SK. Controlled direct effects of preeclampsia on neonatal health after accounting for mediation by preterm birth. *Epidemiology* 2015;26:17-26.
56. Bajwa NM, Berner M, Worley S, Pfister RE, Swiss Neonatal Network. Population based age stratified morbidities of premature infants in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13212.
57. Hammers AL, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Antenatal exposure to indomethacin increase the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis and periventricular leukomalacia: a systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:505. e1-13.
58. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics* 2003;112:33-9.
59. Werner EF, Han CS, Savitz DA, Goldshore M, Lipkind HS. Health outcomes for vaginal compared with cesarean delivery of appropriately grown preterm neonates. *Obstet Gynecol* 2013;121:1195-200.
60. Palta M, Sadek-Badawi M, Carlton DP. Association of BPD and IVH with early neutrophil and white count in VLBW neonates with gestational age < 32 weeks. *J Perinatol* 2008;28:604-10.
61. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics* 2006;117:1503-10.
62. Elimian A, Garry D, Figueroa R, Spitzer A, Wiencek V, Quirk JG. Antenatal betamethasone compared with dexamethasone (betacode trial): a randomised controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:26-30.
63. Dani C, Poggi C, Bertini G, Pratesi S, Di Tommaso M, Scarselli G et al. Method of delivery and intraventricular haemorrhage in extremely preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:1419-23.
64. Durie DE, Sciscione AC, Hoffman MK, Mackley AB, Paul DA. Mode of delivery and outcomes in very-low-birth-weight infants in the vertex presentation. *Am J Perinatol* 2011;28:195-200.
65. EXPRESS Group, Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Källén K et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 2009;301:2225-33.
66. Mohamed MA, Aly H. Male gender is associated with intraventricular hemorrhage. *Pediatrics* 2010;125: 333-9.