

**T.C.  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

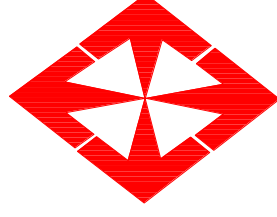
**GEÇ PRETERM BEBEKLERDE MATERNAL RİSK FAKTÖRLERİNİN  
VE PLASENTA HİSTOPATOLOJİLERİNİN NEONATAL  
MORBİDİTEYE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Arife DUTUCU**

**ANKARA**

**2018**



**T.C.  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GEÇ PRETERM BEBEKLERDE MATERNAL RİSK FAKTÖRLERİNİN  
VE PLASENTA HİSTOPATOLOJİLERİNİN NEONATAL  
MORBİDİTEYE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Arife DUTUCU**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Deniz ANUK İNCE**

**ANKARA**

**2018**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübesiyle bana yardımcı olan, değerli zamanını hiçbir zaman esirgemeyen, asistanlığım boyunca iyi bir hekim olma yolunda örnek aldığım tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Deniz Anuk İnce'ye,

Çocuk hekimi olmanın onurunu hissettirip iyi bir hekim ve insan olma yolunda deneyimlerini aktararak bize örnek olan değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sıdıka Esra Baskın'a,

Tez çalışmam boyunca yardımlarını, deneyimlerini ve bilgisini paylaşmaktan hiçbir zaman çekinmeyen, değerli hocam Yenidoğan Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Ayşe Nur Ecevit'e,

Tez çalışmam boyunca değerli zamanını her zaman ayırıp bana yardımcı olan ve tezimin verilerinin patolojik incelemelerini gerçekleştiren Patoloji Anabilim Dalı'ndan hocam Doç. Dr. Ebru Şebnem Ayva'ya, tezimin verilerinin toplanmasında yardımcı olan Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan hocam Doç. Dr. Sertaç Esin'e,

Eğitim sürem boyunca klinik bilgi ve deneyimleriyle yetişmemize katkıda bulunan tüm hocalarıma,

Tez çalışmamın istatistiksel analizlerini yapan Yrd. Doç. Dr. Mustafa Agâh Tekindal'a,

Çalışmanın yürütülmesinde emeği geçen tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında ve her konuda desteklerini esirgemeyen, sevgileriyle her zaman yanımda olan aile olmanın mutluluğunu yaşatan canım annem, babam ve kardeşime,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana güvenen ve destek olan eşim Muhammet Dutucu'ya,

Ve canım minik kızım Âmine Asya'ya teşekkür ederim.

Dr. Arife DUTUCU

## ÖZET

**Dutucu A, Geç preterm bebeklerde maternal risk faktörlerinin ve plasenta histopatolojilerinin neonatal morbiditeye etkisi. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2018.**

Preterm doğumlar, neonatal morbidite ve mortaliteyi oluşturan en önemli risk faktörüdür. Gebelik haftası 37 haftadan önce olan tüm bebekler preterm olarak tanımlanmaktadır. Bu bebeklerin yaklaşık %65-70'ini 34<sup>0/7</sup>- 36<sup>6/7</sup> hafta arasında doğan geç preterm bebekler oluşturmaktadır. Geç preterm bebekler çoğunlukla fonksiyonel ve gelişimsel olarak matür olarak düşünülür ve term bebekler gibi ele alınırlar, bu nedenle sorunları gözden kaçabilir.

Bu çalışmaya Ocak 2018-Temmuz 2018 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Uygulama ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan ünitesinde izlenen gebelik yaşı 34<sup>0/7</sup>-36<sup>6/7</sup> hafta olan toplam 62 bebek dahil edilmiştir. Çalışmamızda plasental patoloji ve maternal risk faktörlerine göre bu bebeklerde oluşan neonatal morbiditeler değerlendirilmiştir. Multipl konjenital anomalisi, kromozomal bozukluğu olan bebekler ve farklı hastanelerde doğup hastanemize yatırılan geç preterm yenidoğanlar çalışma dışında bırakıldı. Bu çalışmada en sık görülen morbiditeler beslenme intoleransı (%56.5), hiperbilirubinemi (%50), hipoglisemi (%32.3), yenidoğanın geçici takipnesi (%16.1), polisitemi (%9.7), sepsis (%8.1) ve respiratuvar distres sendromu (%6.5) olarak saptandı. Geç preterm bebeklerde gebelik haftalarına (34., 35. ve 36. haftalar) göre karşılaştırdığımızda; yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki yatış süreleri, morbidite sıklığı ve tedavi gereksinimi en yüksek oranda 34. gebelik haftasında doğan bebeklerde görüldü. Plasentasında maternal uterin malperfüzyon patolojisi görülen bebeklerde hiperbilirubinemi ve intrakranial kanamanın; kronik inflamasyon patolojisi olanlarda polisitemi, beslenme intoleransı ve tekrarlayan hastaneye yatış riskinin; fetal obliteratif vaskülopati patolojisi olanlarda polisiteminin; plasentomegalisi olanlarda erken neonatal sepsis ve beslenme intoleransının ve plasentasında hematomu olan bebeklerde ise pnömotoraksın istatistiksel olarak yüksek görüldüğü belirlendi. Preeklampitik anne bebeklerinde hiperbilirubinemi ve beslenme intoleransının; EMR'li anne bebeklerinde beslenme intoleransının; oligohidroamniyotik anne bebeklerinde hiperbilirubinemi ve beslenme intoleransının; plasenta previası olan anne bebeklerinde RDS ve intrakranial kanamanın; trombofilisi olan anne bebeklerinde hiperbilirubinemi, erken neonatal sepsis ve beslenme intoleransının ve maternal enfeksiyonu olan anne bebeklerinde ise erken neonatal sepsis ve tekrarlayan hastane yatış riskinin anlamlı şekilde yüksek görüldüğü belirlendi.

Sonuç olarak; çalışmamızda 34.gebelik haftasında doğan bebeklerde, diğer gebelik haftalarına göre daha çok morbidite saptanmıştır. Annede preeklampsi, oligohidroamniyoz, trombofili, enfeksiyon gibi risk faktörlerinin ve maternal uterin malperfüzyon, kronik inflamasyon, plasentomegali gibi plasentaya ait problemlerin olmasının bebeklerde morbiditeyi artırdığı belirlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** geç preterm, morbidite, plasental patoloji, maternal risk faktörleri

## ABSTRACT

**Dutucu A, Effect of maternal risk factors and placental histopathology on neonatal morbidity in late preterm infants. Baskent University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis, Ankara, 2018.**

Preterm births are the most important risk factor for neonatal morbidity and mortality. All infants born before 37 gestational weeks are defined as preterm. About 65-70% of these babies are late preterm infants who were born between 34<sup>0/7</sup>- 36<sup>6/7</sup> gestational weeks. Late preterm infants are often considered to be mature functionally and developmentally, they were also considered as full-term babies. Therefore, these problems can be overlooked in late preterm infants.

This study was carried out between January 2018 and July 2018 at Baskent University Faculty of Medicine including a total of 62 late preterm infants. We evaluated neonatal morbidities in these infants according to placental pathology and maternal risk factors. Multiple congenital anomalies, chromosomal abnormalities and late preterm newborns who were born at the other hospitals were excluded from the study. The most frequent morbidities were feeding intolerance (56.5%), hyperbilirubinemia (50%), hypoglycemia (32.3%), neonatal transient tachypnea (16.1%), polycythemia (9.7%), sepsis (8.1%) and respiratory distress syndrome (6.5%). When we compared according to gestational weeks (34th, 35th and 36th weeks) of late preterm infants; the length of hospitalization, morbidities and treatment requirement were found to be highest in 34<sup>th</sup> weeks of gestation. Maternal malperfusion pathology in the placenta was related to hyperbilirubinemia and intracranial hemorrhage; chronic inflammation pathology was related to polycythemia, feeding intolerance and recurrent hospitalization; fetal obliterative vasculopathy pathology was related to polycythemia; placentomegaly was related to early neonatal sepsis and feeding intolerance; placental hematomas were related to pneumothorax that all were found to be statistically significant. The following diseases were observed more frequently in the presence of these maternal risk factors, respectively. These included hyperbilirubinemia and feeding intolerance which were mostly observed in infants of preeclamptic mothers; also feeding intolerance in infants of mothers who have PPROM; hyperbilirubinemia and feeding intolerance in infants of oligohydramniotic mothers; RDS and intracranial hemorrhage in infants of mothers with placenta previa; hyperbilirubinemia, early neonatal sepsis and feeding intolerance in infants of mothers with maternal thrombophilia and

early neonatal sepsis and re-hospitalization in infants of mothers with maternal infections that were found to be statistically significant.

Consequently; in our study, the babies who were born at the 34<sup>th</sup> gestational weeks have more morbidities than the late preterm infants born in other gestational weeks. It has been determined that risk factors such as preeclampsia, oligohydramnios, thrombophilia, infection and placental problems such as maternal malperfusion, chronic inflammation and placentomegaly increase morbidities in late preterm infants.

**Keywords:** late preterm, morbidity, placental pathology, maternal risk factors

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv-v
ABSTRACT	v1-v11
İÇİNDEKİLER	v111-1X
SİMGELER VE KISALTMALAR	x-x11
ŞEKİLLER DİZİNİ	x111
TABLolar DİZİNİ	x1V
RESİMLER DİZİNİ	xV
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1 Tanım	3
2.2 Geç preterm bebeklerde görülen problemler	4
2.2.1 Respiratuvar distres sendromu	4
2.2.2 Neonatal pnömöni	4
2.2.3 Yenidoğan geçici takipnesi	5
2.2.4 Apne	5
2.2.5 Hava kaçağı sendromları	5
2.2.6 Hiperbilirubinemi	6
2.2.7 Neonatal sepsis	8
2.2.8 Hipoglisemi	9
2.2.9 Hipotermi	10
2.2.10 Polisitemi	10
2.2.11 Nekrotizan enterokolit	11
2.2.12 Beslenme intoleransı	12
2.2.13 Nörolojik sorunlar	13
2.2.14 Hastaneden taburculuk, tekrarlayan başvuru ve yatış	13
2.3 Maternal risk faktörleri	14
2.3.1 Anne yaşı	14
2.3.2 Oligohidroamniyoz ve polihidroamniyoz	14
2.3.3 Gestasyonel diyabet	15



2.3.4 Erken membran rüptürü	15
2.3.5 Koryoamniyonit	16
2.3.6 Plasenta previa	16
2.3.7 Ablasyo plasenta	17
2.3.8 Preeklampsi	17
2.3.9 Maternal enfeksiyonlar	18
2.3.10 Trombofililer	18
2.3.11 Maternal hipotiroidi	19
2.4 Plasenta ve histopatolojisi	19
2.4.1 Plasenta ve fetal beslenme	21
2.4.2 Plasentanın gelişim evreleri	22
2.4.3 Perinatal mortalite ve morbidite ile ilişkili plasental patolojiler	23
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	28
<b>4. BULGULAR</b>	33
<b>5. TARTIŞMA</b>	52
<b>6. SONUÇLAR</b>	64
<b>7. EKLER</b>	67
<b>8. KAYNAKLAR</b>	71

## **SİMGELER ve KISALTMALAR**

AAP, Amerikan Pediatri Akademisi

ACOG, Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji

AFS, antifosfolipid sendromu

AFA, antifosfolipid antikorları

AGA, appropriate for gestational age

ALT, alanin aminotransferaz

ASİ, amniyon sıvı indeksi

AST, aspartat aminotransferaz

ASD, atrial septal defekt

APC, aktive protein C

aPCR, aktive protein C rezistansı

AWHONN, Amerikan Kadın Sağlığı, Obstetrik ve Yenidoğan Hemşireliği Uygulama Projesi

BIND, bilirubin indüklediği nörolojik disfonksiyon

BPD, bronkopulmoner displazi

C/S, cesarean section

cfDNA, serbest fetal DNA (deoksiribo nükleik asit)

CMV, sitomegalovirüs

CPAP, devamlı pozitif hava yolu basıncı

CRP, c-reaktif protein

CVS, koryon villüs biyopsisi

DA, MK diamniotik monokoryonik

DA, DK diamniotik dikoryonik

DM, diyabetes mellitus

EH, esansiyel hipertansiyon

EMR, erken membran rüptürü  
EPO, eritropoietin  
FVS, fetal varisella sendromu  
FVL, faktör V leiden  
G6PD, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz  
GBS, grup B streptokok  
GDM, gestasyonel diyabetes mellitus  
GOH, gebelikte ortaya çıkan hipertansiyon  
HSV, herpes simplex virüs  
IKK, intrakranial kanama  
IUGR, intrautein gelişme geriliği  
IVIG, intravenöz immunoglobulin  
IVF, invitro fertilizasyon  
LA, lupus antikoagülanı  
LBW, düşük doğum ağırlığı  
LGA, Large for gestational age  
MV, mekanik ventilasyon  
NEK, nekrotizan enterokolit  
NIPPV, noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon  
PAI-1, plazminojen aktivatör inhibitör-1  
PCT, prokalsitonin  
PDA, patent duktus arteriozus  
PEEP, pozitif ekspirasyon sonu basınç  
PERM, prematür erken membran rüptürü

PHH, post hemorajik hidrosefali  
PVL, periventriküler lökomalazi  
RDS, respiratuvar distres sendromu  
RSV, respiratuvar sinsisyal virüs  
ROP, prematüre retinopatisi  
SGA, small for gestational age  
SLE, sistemik lupus eritematozus  
SPSS, Statistical Program in Social Sciences  
USG, ultrasonagrafi  
VLBW, çok düşük doğum ağırlığı  
VSD, ventriküler septal defekt  
YGT, yenidoğan geçici takipnesi  
YYBÜ, yenidoğan yoğun bakım ünitesi

## ŞEKİLLER

ŞEKİL		SAYFA
Şekil 2.1	≥35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları	7
Şekil 2.2	Koryon ve plasenta	20
Şekil 2.3	Uteroplasental dolaşım	22
Şekil 4.1	Gestasyonel haftalarına göre anne yanına verilme oranları	36
Şekil 4.2	Gestasyonel haftalarına göre beslenme intoleransı	37
Şekil 4.3	Gestasyonel haftalarına göre hiperbilirubinemi	37
Şekil 4.4	Gestasyonel haftalara göre maternal uterin malperfüzyon tanı kategorisinde yer alan olguların histopatolojik bulgularının dağılımı	44

## TABLolar

TABLO		SAYFA
<b>Tablo 2.1</b>	Gebelik haftası <35 hafta olan bebeklerde fototerapi ve kan değişimi sınırları	8
<b>Tablo 2.2</b>	Türk Neonatoloji Derneği hipoglisemi yönetimi	10
<b>Tablo 2.3</b>	Plasentanın gelişim evreleri	22
<b>Tablo 2.4</b>	Plasentanın histopatolojik değerlendirilmesi	23
<b>Tablo 4.1</b>	Bebeklerin demografik özellikleri	33
<b>Tablo 4.2</b>	Gestasyonel haftalarına göre bebeklerin demografik özellikleri	35
<b>Tablo 4.3</b>	Gestasyonel haftalarına göre c/s endikasyonları	36
<b>Tablo 4.4</b>	Gestasyonel haftalarına göre neonatal morbiditelerin karşılaştırılması	38
<b>Tablo 4.5</b>	Gestasyonel haftalarına göre tedavi verileri	39
<b>Tablo 4.6</b>	Gestasyonel haftalarına göre maternal risk faktörleri dağılımı	40
<b>Tablo 4.7</b>	Gestasyonel haftalarına göre makroskopik plasenta özellikleri	41
<b>Tablo 4.8</b>	Gestasyonel haftalarına göre yedi ayrı tanı kategorisinde değerlendirilen plasental patolojilerin histopatolojik bulgularının dağılımı	43
<b>Tablo 4.9</b>	Gestasyonel haftalarına göre diğer izlenen plasenta patolojilerinin histopatolojik dağılımı	44
<b>Tablo 4.10</b>	Maternal risk faktörleri ile neonatal morbiditeler ilişkisi	47
<b>Tablo 4.11</b>	Plasenta tanısal kategorileri içinde değerlendirilen histopatolojik bulgular ile neonatal morbiditeler ilişkisi	49
<b>Tablo 4.12</b>	Plasenta tanısal kategorileri içinde değerlendirilen histopatolojik bulgular ile maternal risk faktörlerinin ilişkisi	51

## RESİMLER

RESİM		SAYFA
<b>Resim 3.1</b>	Plasental membranda mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu	30
<b>Resim 3.2</b>	Distal villöz hipoplazi varlığı	30
<b>Resim 3.3</b>	İnfarkt ile uyumlu panoramik histopatolojik görünüm	30
<b>Resim 3.4</b>	Kronik villitis ile uyumlu terminal koryon villusunu destrükte eden kronik inflamasyon varlığı	31

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preterm doğumlar neonatal morbidite ve mortaliteyi oluşturan en önemli risk faktörlerinden biridir. Gebelik haftası 37 haftadan önce doğan tüm bebekler preterm olarak tanımlanmakta ve bu bebeklerin yaklaşık %65-70'ini 34<sup>0/7</sup>- 36<sup>6/7</sup> haftalar arasında doğan geç preterm bebekler oluşturmaktadır (1).

Geç preterm bebekler genellikle zamanında doğan bebekler gibi düşünülmemekte ancak zamanında doğan bebeklere göre 3.5 kat fazla morbidite ve 4.6 kat fazla mortalite riskine sahiptir (2,3). Geç preterm bebeklerde görülen başlıca sorunlar; solunum ve beslenme problemleri, sepsis, hiperbilirubinemi, hipoglisemi görülme riskinde artış, uzun süreli hastane yatışları ve tekrarlayan hastane başvurularını içermektedir. Bu nedenle geç preterm bebekler zamanında doğan bebekler gibi kabul edilmemeli ve deneyimli kişiler tarafından yakın izlenmeli böylece ortaya çıkabilecek sorunların önceden belirlenmesi ve erken tedavisi mümkün olabilecektir (4,5).

Geç preterm bebeklerin yenidoğan sorunlarında maternal ve plasental risk faktörleri de rol oynamaktadır. Erken müdahaleye yönelik bu risk faktörlerinin bilinmesi önem taşımaktadır. Bunlar; erken membran rüptürü (EMR), koryoamniyonit, preeklampsi, gestasyonel diyabet, oligohidroamniyoz, polihidroamniyoz, plasenta previa, ablasyo plasenta ve trombofilidir. Erken membran rüptürünün varlığı, geç preterm bebeklerde neonatal sepsis ve respiratuvar distres sendromu (RDS) riskini artırmaktadır (6,7). Koryoamniyonitin ise preterm doğum, fetal ve neonatal enfeksiyonlar, intrauterin hipoksi, düşük Apgar skoru ve respiratuvar distrese neden olduğu bilinmektedir. Preeklampsik anneden doğan bebeklerde RDS ve SGA (gestasyonel haftasına göre düşük doğum ağırlığı) sık görülmekte, etiyolojide uteroplazental yetmezlik, vasküler disfonksiyon ve patolojik inflamasyon yer almaktadır (8). Gestasyonel diyabetin gebelik sürecinde yakın izlemi ve glukoz düzeyinin kontrol altına alınması geç preterm bebeklerde morbidite ve mortalite riskini azaltmaktadır. Gestasyonel diyabetli anne bebeklerinde RDS, metabolik problemler ve polisiteminin sık görüldüğü bilinmektedir (9,10). Bu nedenle maternal risk faktörü olan bebeklerin hangi morbiditelerle daha sık karşılabileceğinin önceden belirlenmesi, erken dönemde önlemlerin alınması, gerekli izlem ve tedavinin yapılmasını kolaylaştıracaktır.

Plasenta gebelik sırasında anne ile fetüs arasında besin ve oksijen transferini sağlarken, temel bir endokrin organ görevini de görür. Doğum ağırlığı; plasenta ağırlığı ve villus yüzey alanı ile yakın ilişki içindedir (11).



Plasenta previa, membranöz ve halka şeklinde plasentalar maternal antepartum hemorajiye yol açıp, fetusu riske sokmaktadır. İnfarkt, maternal uteroplasental yetmezliğin en kolay izlenebilen işaretlerindendir. Plasenta hacminin %5-10'u kadar küçük bir infarkt bile perinatal komplikasyonlar ile ilişkili olabilir. Plasental infarkt, intrauterin gelişme geriliği, fetal hipoksi, intrauterin fetus ölümü, neonatal mortalite ve morbidite nedenlerindendir (12,13).

Klinik olarak ablasyo plasenta olarak bilinen retroplasental hematoma gebeliklerin %4'ünde izlenmekte ve preeklampside 3 kat sık görülmektedir. Vakaların %50'si ise maternal sigara içimi, ilerlemiş anne yaşı ve akut koryoamniyonit ile ilişkilidir. Perinatal sorun lezyonun büyüklüğü ve eşlik eden preeklampsi, sistemik lupus eritematozus (SLE), infarkt gibi hastalıklarla ilişkili olabilir. Bu hastalıkların varlığında küçük çaplı hematomlar bile önem taşımakta, perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilmektedir (12,13).

İntervillöz aralıkta perivillöz fibrin birikimi term dönemdeki plasentaların %20'sinde gözlemlenebilir. Fibrin birikiminin plasenta hacminin %40'ını geçmediği sürece, perinatal mortalite veya morbiditeye neden olmadığı gösterilmiştir. Villöz ödem diyabetes mellitus, Rh uyuşmazlığı, preeklampsi, koranjyoma, toksoplazmozis, sitomegalovirus gibi enfeksiyonlarda daha sık görülmektedir. Fetal hipoksi ve gelişme geriliği ile belirgin ilişkisi bulunmaktadır (13).

Plasental histopatolojiler, yenidoğan sorunları ile yakın ilişkilidir. Bu çalışmada, plasental histopatoloji ve maternal risk faktörleri ile yenidoğan morbidite ve mortalite sonuçlarının incelenmesi ve erken dönemde sorunların tanımlanması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TANIM

Prematüre bebek Dünya Sağlık Örgütü tarafından yaşayabilirlik sınırı olan 22. gestasyon haftasının üzerinde, 37. gestasyon haftası öncesinde doğan bebek olarak tanımlanmıştır. Prematüre doğum oranları özellikle de geç prematüre doğum oranları son 20 yılda belirgin olarak artış göstermekte ancak tanım aralığının genişliği bu bebeklerde yaşanabilecek sorunların farklılığını belirlemede yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle Temmuz 2005 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Kolu ve daha sonra 2007'de Amerikan Pediatri Akademisi (AAP); 32<sup>0/7</sup> hafta altındaki doğumları ileri prematüre, 32<sup>0/7</sup>-33<sup>6/7</sup> haftası arasındaki doğumları orta derecede prematüre, 34<sup>0/7</sup>-36<sup>6/7</sup> hafta arasındaki doğumları geç prematüre olarak tanımlamıştır (1).

Türkiye'de her yıl 1 milyon 500 bin canlı doğum gerçekleşmekte ve bunların %12'sini (150.000) prematüre bebekler oluşturmaktadır. Geç preterm doğum sayısı da yaklaşık 100.000 olarak tahmin edilmekte ve bu prematüre doğumların yaklaşık %65-70'ini oluşturmaktadır (14). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada, geç preterm doğum oranı %9.4 bulunmuştur (14). Ülkemizde 2015 yılında yapılan bir çalışmada ise bu oran %11.2 olarak bildirilmiştir (15). Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniği'nde 2012 yılındaki bir çalışmada toplam doğum sayısı 17.690 olup, bu doğumların 13.975'ini (%79) term doğum, 1981'ini (%11.2) ise geç preterm doğumlar oluşturmaktadır. Geç preterm bebekler toplam preterm bebeklerin %55'ini oluştururken, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oranı geç pretermelerde %21.5 (n=426), termelerde ise %5.5 (n=765)'di (16).

Geç preterm doğan bebekler, çoğunlukla yüksek risk grubunda değerlendirilmemelerine rağmen, artmış kısa ve uzun dönem morbidite ve mortalite riskine sahiptir. Geç preterm bebeklerde term bebekler ile karşılaştırıldığında; RDS (respiratuvar distres sendromu), YGT (yenidoğan geçici takipnesi), beslenme problemi, hiperbilirubinemi, hipoglisemi, sepsis, tekrarlayan hastaneye yatış oranı daha sık görülmektedir (4,5).

## 2.2. GEÇ PRETERM BEBEKLERDE GÖRÜLEN PROBLEMLER

### 2.2.1 Respiratuvar Distres Sendromu

Respiratuvar distres sendromu (RDS) alveolar surfaktan eksikliği ve akciğerlerin immatüritesinden kaynaklanan solunum sıkıntısı sendromudur. Yapılan birçok klinik çalışmanın ortak sonucu olarak, geç preterm bebekler gestasyonel haftasına göre değerlendirildiğinde 34. gebelik haftasında RDS sıklığı %7.4-13.7 iken, 35. gebelik haftasında % 4.5-6.4 ve 36. gebelik haftasında %2.3-3.6 olduğu saptanmıştır (17).

Akciğer gelişimi beş evreden oluşmaktadır; bunlar embriyolojik, psödoglandüler, kanaliküler, sakküler ve alveolar evredir. Alveolar evre 36. gebelik haftasında başlar. Geç preterm doğan bebeklerin bir grubunun akciğer gelişim evresi sakküler evrede olup, surfaktan ve antioksidan sistemleri tam gelişmediği için RDS gelişebilir (18). Alveollerin yüzey gerilimini sağlayan fosfatidilkolin içeriği son trimesterde artar, 35. gebelik haftasında alveolar total surfaktan miktarı term bebeklerdeki miktara ulaşsa da fosfatidilgliserol içeriğinin yeterli olmaması surfaktan fonksiyonunu bozabilir (19).

RDS'de klinik olarak doğumdan hemen sonra veya birkaç saat içinde solunum sıkıntısı bulguları gelişir (20). RDS tedavisinin temel prensipleri; semptomatik tedavi ile akciğerdeki eksik surfaktanın yerine konması, sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) veya uygun modlarda mekanik ventilasyon ile solunum desteği şeklindedir (21).

### 2.2.2 Neonatal Pnömoni

Zamanında doğan bebeklere oranla neonatal pnömoni 34. gebelik haftasında doğan bebeklerde 15 kat fazla görülmektedir (19). Hibbard ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı bir çalışmada geç preterm bebeklerdeki pnömoni sıklığı %1, term bebeklerde ise %0.1 olarak bildirilmiştir (22).

Akciğer immatüritesinden kaynaklanan fizyolojik eksiklikler enfeksiyonlara yatkınlığı arttırmaktadır. Erken başlangıçlı pnömoni için EMR, koryoamniyonit, prematürite, fetal taşikardi ve annede intrapartum ateş; geç başlangıçlı pnömoni içinse mekanik ventilasyon, hava yollarında anomali, uzamış hastane yatışı ve mide içeriğinin aspirasyonu risk etmenleri arasındadır. Erken başlangıçlı pnömoninin gelişmiş ülkelerde en önemli etkeni *grup B streptokoklardır* ve doğum sonrasında başlayan solunum sıkıntısına enfeksiyonun diğer belirtileri eklenir. Geç başlangıçlı yenidoğan pnömonisinde *S.aureus*, *S.pneumoniae* ve *S.pyogenes* yanı sıra gram negatif çomaklar, viral enfeksiyonlar, kandida suşları etken olabilir

(23). Hipoksemi ve apnenin düzeltilmesi, termoregülasyon, kan şekeri izlemi, sıvı-elektrolit tedavisi ile birlikte anne sütü ile beslenmenin desteklenmesi gerekmektedir (23).

### 2.2.3 Yenidoğanın Geçici Takipnesi

Yenidoğanın geçici takipnesi (YGT), yenidoğan döneminde solunum sıkıntısının en sık karşılaşılan nedenleri arasında yer alır. Hibbard ve arkadaşlarının  $\geq 34$  gebelik haftasında olan 233.844 bebeği incelediği çalışmada YGT sıklığının en fazla (%6.4) 34. gebelik haftasında doğan bebeklerde görüldüğü gösterilmiştir. Bu oranın ilerleyen haftalarda ise azaldığı bulunmuştur (22).

Klinik bulgular doğum sonrası ilk saatler içinde başlayan takipne, inleme, retraksiyon, burun kanadı solunumu ile kendini gösterir. Siyanoz görülebilir. Tedavide en önemli nokta yeterli oksijenizasyon ve ventilasyonun sağlanmasıdır. Genellikle prognozu iyi seyreder. Her ne kadar benign bir hastalık olarak bilinse de aslında artmış morbidite ile ilişkilidir. Nadiren bu hastalarda hastanede yatış süresi uzamakta, girişimsel işlem sayısında artış ile ilişkili sepsis riski artmakta bu nedenle daha uzun süreli antibiyotik kullanılmaktadır (24).

### 2.2.4 Apne

Prematüre bebeklerin %30-40'ında görülen apne, 15-20 saniyeden daha uzun süren ve çoğu kez bradikardi (kalp tepe atımı 100/dakikanın altında) ve siyanoz ile birlikte olan solunum durmasıdır (25). Geç preterm bebeklerde %4-7, term bebeklerde %1-2 oranında görülmektedir. Sıklığı doğumdan sonraki ilk 2 ay içinde azalır. Apne tedavisi, atakların sıklığı ve şiddeti ile ilişkilidir. Tedavide ilk seçenek metilksantinlerdir (kafein, teofilin veya aminofilin) (26).

### 2.2.5 Hava Kaçağı Sendromları

Hava kaçağı sendromları; pulmoner interstisyel amfizem, pnömotoraks, pnömomediastinum, pnömoperikardiyum, pnömoperitoneum, subkutan amfizem ve sistemik hava embolisini içerir. Görülme insidansı doğum ağırlığı ile ters orantılıdır, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ve mekonyum aspirasyon sendromunda artmaktadır. Hava kaçağı asemptomatikse spesifik bir tedavisi yoktur. Tansiyon pnömotoraks veya kardiyak tamponadlı pnömoperikardiyumun acil yaklaşımında iğne aspirasyonu ve/veya tüp drenajı uygulanır. Önlem amaçlı düşük basınç, düşük tidal volüm, düşük inspirasyon zamanı ve yüksek hız, uygun PEEP (pozitif ekspirasyon sonu basınç) değerleri ile mekanik ventilasyon uygulanması önerilir (27).

## 2.2.6 Hiperbilirubinemi

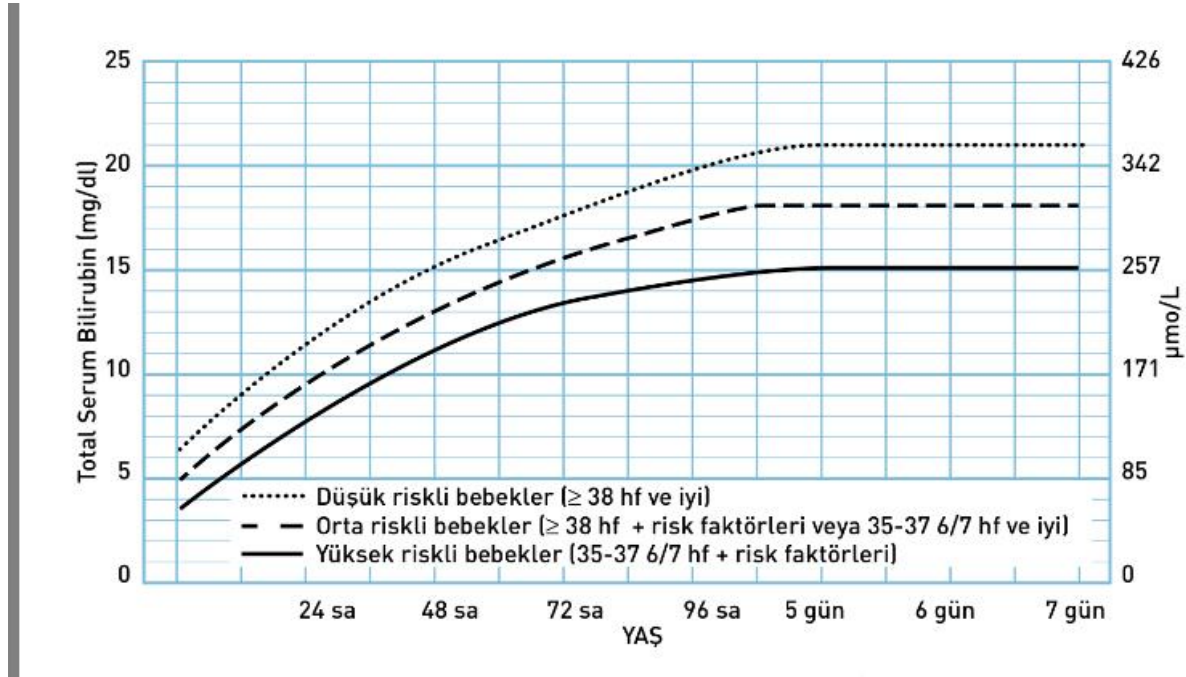
Hiperbilirubinemi yenidoğan döneminde en sık değerlendirme ve tedavi gerektiren ve yaşamın ilk haftasında en sık hastaneye yeniden başvuru nedeni olabilen bir durumdur (28,29). Yaşamın ilk haftasında hiperbilirubinemi termlerde %60-70, pretermelerde %80 oranında görülmektedir (30). Geç preterm bebekler termlerle benzer eritrosit döngüsü ve hem yıkım hızına sahiptir. Ancak bu bebekler bilirubin yükünün etkin olarak uzaklaştırılması aşamasında term bebeklerden farklılık gösterir. Geç preterm bebeklerde hepatik bilirubin alımı ve bilirubin konjugasyonu term bebeklere göre daha az gelişmiştir (31). Hiperbilirubinemi, geç preterm bebeklerde karaciğer immatüritesi ve beslenme güçlüğü nedeniyle term bebeklerden daha sık görülmektedir (32).

Yapılan son çalışmalarda term ve geç preterm bebeklerin %80'inde serum total bilirubinin insan gözünün hiperbilirubinemiye farkedebildiği düzey olan 5 mg/dl'nin üzerinde olduğu saptanmıştır (33). Emme-yutma koordinasyonu 34. gebelik haftasından itibaren gelişse de ilk günlerde term bebekler kadar olgunlaşmamıştır. Bu nedenle geç preterm bebekler besleyici emme yeteneğini daha geç kazanabilir (34). Buna bağlı olarak yetersiz emme dehidratasyona yol açarak bilirubinin enterohepatik dolaşımını ve sonuçta serum bilirubin yükünü arttırmaktadır (28). Otuz altı haftalık yenidoğan bir bebekte total bilirubin değerinin 20 mg/dl'nin üzerine çıkma riskinin, 41 hafta ve üzerinde doğan bebeklere göre 8 kat fazla olduğu bildirilmiştir (35).

Geç preterm bebeklerde bilirubin nörotoksitesisi term bebeklere göre daha erken dönemlerde görülür. Bu bebeklerin bilirubin bağımlı beyin hasarına daha yatkın olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle hiperbilirubinemi tedavi protokollerinde, preterm ve geç preterm bebeklerde termlere göre daha düşük serum total bilirubin değerlerinde tedavi önerilmektedir (36). Geç preterm bebeklerde term bebeklere göre daha düşük değerlerde kernikterus görülebilir. Son yıllarda bilirubin ensefalopatisi ile ilişkili değişiklikler bilirubin indüklediği nörolojik disfonksiyon (BIND) olarak tanımlanır. Bilirubin indüklediği nörolojik disfonksiyon hafif ve belirsiz nörolojik bozukluklardan (izole işitsel nöropati, hareket bozuklukları, distoni, bilişsel bozukluklar, hafif zeka geriliği), akut bilirubin ensefalopatisi ve postikterik sekelleri (nöromotor/işitsel) de içine alan geniş bir spektrum gösterir (37). Geç preterm bebeklerin hiperbilirubinemi ve kernikterus nedeniyle hastaneye daha sık başvurduğu gösterilmiştir. Geç preterm bebekler beslenme ve hiperbilirubinemi yönünden yakından izlenmelidir. Hiperbilirubinemiye bağlı morbiditenin azaltılabilmesi için hastanede yatış sırasında emzirme desteklenmeli, aileye beslenme eğitimi verilmeli, taburculuk öncesi mutlaka hiperbilirubinemi

açısından değerlendirme yapılmalı ve riskli grup taburculuk sonrası erken dönemde kontrole çağırılmalıdır (28).

Fototerapinin amacı bilirubin düzeyini düşürüp kan değişimi ihtiyacını azaltmak ve bilirubin ensefalopatisi gelişmesini engellemektir. Tedavi kararı total serum bilirubin düzeyi, serum bilirubin düzeyinin artış hızı, bebeğin doğum ağırlığı, gebelik haftası, postnatal yaşı ve risk faktörlerinin varlığına göre verilir. Fototerapiye başlama tedavi eşikleri için, 35 haftanın üstündeki bebeklerde Şekil 2.1, 35 haftanın altındaki bebeklerde ise Tablo 2.1 kullanılır (37). Kan değişiminde amaç kernikterus gelişimini engellemektir. Serum bilirubin düzeyi yoğun fototerapi ve gerekli durumlarda IVIG tedavisine rağmen bebeğin postnatal yaşı ve bilirubin nörotoksitesitesi açısından taşıdığı potansiyel risk faktörlerine göre belirlenen tedavi eşiklerine ulaştığında kan değişimi uygulanır.



Şekil 2.1: ≥35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları. Risk faktörleri: izoimmun hemolitik hastalık, G6PD (glukoz 6 fosfat dehidrogenaz) eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin <3 gr/dl (eğer ölçülürse). Tüm risk faktörleri ekarte edilmedikçe bebek riskli sayılır ve bir alt eğri kullanılır. Tedavi kararı total bilirubin düzeyi ile verilir, direkt bilirubin total bilirubinden çıkartılmaz.

Tablo 2.1: Gebelik haftası 35 haftanın altında olan bebeklerde fototerapi ve kan değişimi sınırları

Doğum ağırlığı(gr)	24-48 saat	49-72 saat	72.saatten sonra
<1000	4 (10)	5 (11)	6 (12)
1000-1499	5 (12)	7 (14)	8 (16)
1500- 1999	7 (15)	9 (16)	10 (17)
>2000	8 (17)	12 (18)	14 (19)

İlk değer fototerapi sınırını, parantez içindeki değer kan değişimi sınırını göstermektedir (mg/dl). Risk faktörü varsa bu değerlerin 2 birim altı kabul edilir. Risk faktörleri: izoimmun hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin <3 gr/dl (eğer ölçülürse).

### 2.2.7. Neonatal Sepsis

Sepsis yenidoğan bebeklerde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Neonatal sepsis klinik bulguların ortaya çıkış zamanına göre erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı sepsis olmak üzere ikiye ayrılır. Erken başlangıçlı sepsis yaşamın 3. gününden (<72 saat) önce, geç başlangıçlı sepsis yaşamın 4-30. günlerinde gelişir (38). Neonatal sepsis görölme sıklığı prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde daha fazladır. Ülkemizde geç başlangıçlı sepsis sıklığı %6.4-14.1 olarak bildirilmiştir. Helvacı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada geç preterm bebeklerde klinik erken ve geç başlangıçlı sepsis oranı sırasıyla %8.3 ve %9.7 olarak bulunmuştur (38).

Patojenin doğum kanalından kazanılması çoğunlukla doğum sırasında bazen de doğumdan önce serviks, vajen veya rektumda bulunan mikroorganizmaların asendan yolla koryoamniyonite yol açması ile gerçekleşir. Erken başlangıçlı sepsis etkenleri bebeğe hematojen (transplasental) yolla da bulaşabilir. Geç başlangıçlı sepsise neden olan mikroorganizmalar ise doğumdan sonra doğum odasından, hastane çalışanlarının ellerinden, çevredeki aletlerden ve girişimsel işlemler (göbek ven kateteri, idrar sonda gibi) sırasında alınır (39). Erken başlangıçlı sepsiste en sık rastlanan etkenler *grup B streptokok (GBS)* ve *Eshericia coli*'dir. Geç başlangıçlı sepsiste gelişmiş ölkelerde başta *Staphylococcus epidermidis* olmak üzere koagölaz negatif stafilokoklar (%53,2-77,9) en sık görölen etken iken *E.coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* türleri gibi gram negatif basiller de etken olmaktadır

(23). Yenidoğan sepsisinde bulgu ve semptomlar genellikle nonspesifiktir. Tanı için en özgün yöntem patojen organizmanın kandan izole edilmesidir. Sepsiste rutin kültürler alındıktan sonra hızlıca geniş spektrumlu parenteral antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Antibiyoterapi yanında destekleyici tedavi de önemli rol oynar (40).

### 2.2.8. Hipoglisemi

Hipoglisemi, kan şekerinin azalması sonucu ortaya çıkan ve çeşitli klinik bulgularla kendini gösteren semptomlar kompleksidir. Klinik önemi olan hipogliseminin tanımı, yenidoğanlarda en karışık ve tartışmalı konulardan biri olmaya devam etmektedir. Uzlaşma olmamakla birlikte, eşğin 47 mg/dl olarak kabul edilmesi yaygın bir görüştür. İleriye dönük bir kohort çalışmada hipoglisemik (kan glukozu <47 mg/dl) term ve geç preterm bebeklerde (n=216) kan glukoz düzeyinin 47 mg/dl'nin üstünde tutulması ile iki yaşında nörogelişimsel sonuçların benzer ve iyi olduğu bildirilmiştir (41). Ancak, yenidoğan hipoglisemisinin tanımı ile ilgili fikir birliğine varılmamış olması gibi hangi değerde nörolojik zedelenme ve kalıcı beyin hasarı gelişebileceği ve en iyi yönetimin ne olduğu konusu da açık değildir. Amerikan Pediatri Akademisinin 2011 rehberinde geç preterm bebekler için yaşamın ilk 4 saati içinde olan asemptomatik hipoglisemi alt sınırı 25 mg/dl, 4-24 saat arası alt sınır 35 mg/dl, 24-48 saat arası alt sınır 50 mg/dl ve ilk 48 saati dolduran geç preterm bebekler için hipoglisemi alt sınırı 60 mg/dl olarak kabul edilmiştir (42).

Geç preterm bebeklerde hipoglisemi sıklığı term bebeklerden 3 kat daha fazladır. Geç preterm bebekler hipoglisemi açısından riskli grupta olup, bu bebeklerin %10-15'inde en az bir kez hipoglisemi atağı görülebilmektedir (42). Geç preterm bebeklerde karaciğer glikojen-yağ depoları az, hepatik enzim sistemleri, hormonal regülasyon ve salınımları tam gelişmemiştir. Bunlarla birlikte eşlik eden perinatal stres, hipoksi, hipotermi, beslenme sorunları hipoglisemiye neden olabilir. Glukoz beyin metabolizmasının en temel substratı olup, primer enerji kaynağını oluşturmaktadır. Açlık durumunda beyin, enerji kaynağı olarak keton cisimleri ve laktatı kullanır. Geç preterm bebeklerde hipoglisemiye ketojenik yanıt yetersizdir. Bu nedenle geç preterm bebekler hipoglisemiye bağlı nörolojik hasara daha açıktır (43). Geç preterm bebeklerin hipoglisemi açısından yüksek risk grubunda olması nedeni ile doğum sonrası yakın izlemi gerekmektedir.



Tablo 2.2: Türk Neonatoloji Derneği hipoglisemi yönetimi (41)

<b>Geç - Preterm bebekler, Term SGA'lar, 34 haftanın üstündeki diyabetik anne bebekleri ve LGA' lar da Postnatal Glukoz Hemostazının Takibi ve Yönetimi</b>			
Geç preterm ve SGA'lar 24 saat, 34 haftanın üstü diyabetik anne bebekleri ve LGA' lar 12 saat takip edilmelidir			
Semptomatik ve <40 mg/dl $\Rightarrow$ iv glukoz			
<b>Asemptomatik</b>			
<b>İlk 4 saat</b>		<b>4-24. saatler arası</b>	
İlk bir saat içinde besle ve beslendikten 30 dk sonra kan şekere bak		İki-Üç saatte bir besle ve her beslenme öncesinde kan şekeri bak	
KŞ<25 mg/dl ise		KŞ< 35 mg/dl ise	
Besle ve bir saat sonra tekrar bak		Besle ve bir saat sonra tekrar bak	
Hala KŞ<25 mg/dl $\Downarrow$ İv glukoz başla	Hala KŞ :25 -40 mg/dl $\Downarrow$ Tekra besle veya İv glukoz başla	Hala KŞ < 35 mg/dl $\Downarrow$ İv glukoz başla	Hala KŞ: 35 -45 mg/dl $\Downarrow$ Tekrar besle veya İv glukoz başla
<b>Rutin beslenme öncesi hedef kan şekeri &gt; 45 mg/dl</b>			
<b>İv glukoz:</b> 2cc/kg %10 dextroz, sonrasında veya birlikte 5 -8 mg/kg/dk infüzyon			
<b>Hipoglisemiye bağlı semptomlar:</b> İrritabilite , jitters, abartılı moro refleksi, tiz sesle ağlama, nöbet, letarji, hipotoni, siyanoz, apne, beslenme güçlüğü.			

### 2.2.9. Hipotermi

Koltuk altı ısısının 36.5°C'nin altında olması hipotermi olarak tanımlanır. Geç preterm bebeklerin, kahverengi yağ dokularının azlığı, vücut yüzey alanlarının fazlalığı ve arka hipotalamus bölgesindeki ısı merkezinin tam gelişmemesi nedeniyle tiroksin, nörepinefrin gibi termojenik hormonlara yanıtı zayıftır. İmmatür sinir sisteminin termal regülasyona yeterli cevap verememesi ile vazokonstrüksiyon sağlanamaz ve hipotermi ortaya çıkar (19). Geç preterm bebeklerde hipotermi sıklığı %6-10 olarak bildirilmiştir (22). Termoregülasyonun sağlanamaması respiratuvar distres gibi önemli komplikasyonları da beraberinde getirir. Bu nedenle geç preterm bebek doğum odasında iken hemen kurulmalı, sıcak örtülerle ısıtılmalı ve sorun yoksa anne yanına verilmelidir (44).

### 2.2.10. Polisitemi

Yenidoğan bebeklerde venöz hematokrit düzeyinin % 65'den fazla olması polisitemi olarak kabul edilir. Polisitemi gebelik yaşına göre küçük (SGA) bebeklerde, diyabetik anne

bebeklerinde daha sık olup, gebelik haftası 34 haftanın altındaki bebeklerde daha seyrek görülmektedir (45,46). Semptomlar genellikle hiperviskozite ve doku perfüzyonunda bozulma veya hipoglisemi ve hipokalsemi gibi birlikte görülen metabolik sorunlara bağlıdır. Sık görülenler; pletore, siyanoz (periferik staz nedeniyle), letarji, hipotoni, emme-beslenme güçlüğü ve titremedir. Ciddi komplikasyonlar ise kardiyorespiratuvar distres, konvülsiyon, periferik gangren, nekrotizan enterokolit ve renal yetmezliktir (seyrek olarak renal ven trombozu nedeniyle). Artmış eritrosit kütleli hemoglobin katabolizmasını arttıracak için hiperbilirubinemi sık görülür ve bazen safra taşlarına rastlanabilir. Ancak bu bulguların hemen hepsi özgün olmayıp, polisitemiye neden olan hastalıklarla ilişkilidir (45,46). Tedavide uygun hidrasyon ve parsiyel exchange tedavisi uygulanabilir (46).

#### 2.2.11. Nekrotizan Enterokolit

Nekrotizan enterokolit (NEK), bağırsağın akut enflamatuar nekrozu olup, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen bebeklerde mortalite nedenleri arasında önemli yer tutan gastrointestinal acil bir durumdur (34). İnsidansı değişik merkezlerde farklılık göstermekle birlikte %3-28 arasındadır. Gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile NEK insidansı arasında ters orantı vardır. Prematürelere %90-95, term bebeklerde % 5- 10 oranında görülür (47).

Nekrotizan enterokolit gelişimindeki en önemli risk faktörü prematüreliktir. NEK'te bakteriyel enfeksiyonun rolü net değildir (48). En sık bulgular, beslenme intoleransı, batın distansiyonu, batında renk değişikliği, gastrik rezidülerin artması, safralı kusma ve kanlı dışkılamadır. Ayrıca ısı düzensizliği, apne, bradikardi veya neonatal sepsisin diğer bulguları gibi nonspesifik belirtilerle ortaya çıkabilir. İlerleyen vakalarda barsak perforasyonu, peritonit ve şok görülebilir (49). Ayakta direkt batın grafisinde ilk evrelerde ileus, barsak duvarı ödemi gibi özgül olmayan bulgular varken, ilerleyen evrelerde pnömotozis intestinalis, portal vende hava, batında serbest hava görünümü ortaya çıkar (47). Klinik evreleme ilk defa Bell ve arkadaşları tarafından yapılmış, daha sonra Walsh ve Kliegman tarafından radyolojik bulgular evrelendirmeye eklenmiştir.

Tedavide öncelikle enteral beslenme kesilir ve gastrik drenaj uygulanır. Tedavinin önemli bir kısmını destek tedavisi ile sıvı elektrolit dengesinin sağlanması, sepsis riski nedeniyle empirik antibiyotik başlanması, beslenmenin kesilmesi, asidoz, anemi ve trombositopeninin düzeltilmesi oluşturmaktadır. Nekrotizan enterokolite bağlı mortalite %10-30 arasındadır (47). Prematüre doğumların önlenmesi, anne sütüyle beslenme, minimal enteral beslenme

olarak adlandırılan düşük hacimlerle ve yavaş artışlarla yapılan beslenme NEK sıklığının azaltılmasında önemlidir (47).

### 2.2.12. Beslenme İntoleransı

Bir yenidoğanın beslenme toleransı, emme-yutma-solunum koordinasyonundan başlayarak tüm sindirim fonksiyonlarını uygun olarak yapabilmesi ile ilişkilidir. Beslenme intoleransı, temelde sinir ve sindirim sistemlerinin immatüritesine bağlıdır. Gebelik yaşı küçüldükçe beslenme intoleransı artış gösterir (50). Beslenme intoleransının kanıta dayalı bir tanımı bulunmamaktadır. Tanıda klinik bulgular, mide içeriği, laboratuvar ve radyolojik bulgular yol gösterici kabul edilir. Beslenme intoleransı bebeğin apne, bradikardi veya desaturasyon atakları gibi klinik durumundaki bozulmayı; batın distansiyonu ve hassasiyeti gibi fizik muayene bulgularını; kusmayı ve gastrik rezidüel sıvının artmasını içerebilir (51).

Normal bir yenidoğan bebekte emme refleksi intrauterin 17. haftada başlayıp emme-yutma-solunum koordinasyonu 34. haftalarda gelişir. Sağlıklı zamanında doğan bebek emme-yutma-solunum koordinasyonunu doğumdan hemen sonra gerçekleştirebilir. Gastrointestinal sistem motilitesi, koordineli peristaltik hareketler, sfinkter fonksiyonlarının matürasyonu 3. trimesterde gelişir. Prematüre bebeklerde uygun beslenme ile intrauterin büyüme hızını yakalamak ve bebeğin ideal büyümesini sağlamak amaçlanmıştır (52). Geç preterm bebekler 3. trimesterdeki hızlı büyüme fazını kaçırdığı için, beslenme bu bebeklerde daha fazla önem kazanmaktadır (53). Zamanında doğan bebeklere göre, geç preterm bebeklerde emme-yutma koordinasyonu, ösefagus peristaltik hareketleri, mide sfinkter kontrolü ve bağırsak motilitesi henüz tam olgunlaşmamıştır. Bu immatüriteye bağlı olarak geç preterm bebeklerde emme-yutma gücü ve emzirmede başarısızlıklar sık görülür. Buna bağlı olarak geç preterm bebeklerde postnatal erken dönemde yetersiz kilo alımı ve dehidratasyon gelişebilir (54). Geç preterm bebeklerin beslenmesinde sık görülen problemler emerken çabuk yorulma, emme sırasında uyanıklığı koruyamayıp kısa aralıklarla emmeleridir. Bu nedenlerle prematüre bebeklerde besleyici emmenin gelişimi zaman alır (35). Geç preterm bebeklerdeki beslenme problemleri dehidratasyon, hiperbilirubinemi, hipoglisemi ve kilo kaybı gibi problemlere de neden olmakta ve hastaneye yeniden yatışları arttırmaktadır.

Escobar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yenidoğanlarda yeniden hastaneye yatışların %26'sının nedeni beslenme problemleri olup, geç preterm bebeklerde bu oranın daha fazla olduğu belirtilmiştir. Geç preterm bebeklerde beslenme gücü riski gebelik haftası arttıkça azalmakta olup, gebeliğin 34., 35. ve 36. haftalarında% 51'den % 34'e ve % 22'ye düşmektedir

(53). Amerikan Kadın Sağlığı, Obstetrik ve Yenidoğan Hemşireliği Uygulama Projesinde (AWHONN) 14 hastaneden toplanan verilerde 34<sup>0/7</sup>-36<sup>6/7</sup> hafta arası doğan 802 geç preterm bebekte yapılan çalışmada geç preterm bebeklerde sık görülen morbiditenin (%41) beslenme güçlüğü olduğu tespit edilmiş ve bu sorunun gestasyonel yaş arttıkça azaldığı bildirilmiştir (55).

### 2.2.13. Nörolojik Sorunlar

Geç preterm bebeklerde gebelik yaşı ve doğum ağırlığı nörogelişimi belirleyen önemli faktörlerdendir. Geç preterm bebeklerde uzun dönem davranışsal ve gelişimsel morbiditeler ile ilgili sorunlar yaşanabileceği gösterilmiştir. Geç preterm bebeklerde okul problemleri, psikiyatrik, sosyal, gelişimsel ve davranışsal sorunlar term bebeklere kıyasla daha fazla görülebilmektedir. Bu bebekler term bebekler ile karşılaştırıldığında dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu için %80 artmış riske sahiptir (56). Mental retardasyon ve gelişimsel gecikme, term bebeklere göre 1.3-2 kat daha fazla görülmektedir. Geç preterm bebeklerin term bebeklere göre eğitimin ilk döneminde öğrenme skorlarının %24 daha düşük olduğu görülmüştür. Term bebeklerle karşılaştırıldığında özel eğitim için 1.4-2.1 arasında değişen risk oranı rapor edilmiştir. Geç pretermelerde oyun çocukluğu döneminde dil yeteneği, akıcı konuşma becerisi, görsel beceriler zayıf bulunabilmektedir. Bu bebekler okul çağına geldiklerinde özellikle sınıf tekrarı, okuma ve yazmada sorunlar term bebeklere göre daha fazla gözlenmektedir (57).

### 2.2.14. Hastaneden Taburculuk, Tekrarlayan Başvuru ve Hastaneye Yatış

Geç preterm bebeklerin, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış ve yeniden başvuru gereksinimi term bebeklere göre daha fazladır. Geç preterm bebeklerde en sık hastaneye başvuru ve yatış nedenlerini dehidratasyon, beslenme problemleri, solunum sıkıntısı, apne, ateş, enfeksiyonlar ve hiperbilirubinemi oluşturmaktadır (58). Teorik olarak taburculuk kararı, bebeğin sağlık durumu ve ebeveynlerin bebeğin bakımına hazır olma durumuna göre verilir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1970'lerden 1990'lı yıllara doğru term bebeklerin hastanede yatış süresi belirgin olarak kısalmıştır. Erken postnatal taburculuğun artmış neonatal morbiditeyle ilişkili olup olmadığı 1990'lardan bu yana tartışma konusudur (59). Vajinal yolla doğumu takiben 24 saatten; sezaryenle doğumu takiben 48 saatten önce yapılan taburculuklar erken postnatal taburculuk olarak kabul edilir. Amerikan Pediatri Akademisi erken postnatal taburculuğun 38-42. gebelik haftasında doğmuş, gebelik yaşına göre uygun doğum ağırlığında olan sağlıklı tekil bebeklerle sınırlandırılmasını önermektedir (60). Ancak pratikte geç

preterm bebekler de erken taburcu edilmektedir. Pratikteki bu uygulamalar geç preterm bebekleri YYBÜ'nden (yenidoğan yoğun bakım ünitesi) taburcu olduktan sonra çeşitli problemlerle tekrarlayan hastaneye başvuru ve yatış riskiyle karşı karşıya bırakmaktadır.

Escobar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada geç preterm bebekler, tüm gestasyonel yaş grupları arasında yeniden hastaneye yatış oranının en yüksek olduğu grubu oluşturmuştur. Bununla birlikte geç preterm bebeklerde en sık hastaneye yeniden başvuru ve yatış nedeninin hiperbilirubinemi ve beslenme problemi olduğu bildirilmiştir (29). Aynı araştırmacının 2005'teki çalışmasında ise tüm yaş gruplarıyla karşılaştırıldığında YYBÜ'ne hiç alınmamış 34-36 gebelik haftasındaki geç pretermelerin yeniden hastaneye yatış oranlarının term bebeklere göre 3 kat daha fazla olduğunu saptanmıştır (29).

### 2.3. MATERNAL RİSK FAKTÖRLERİ

Geç preterm bebeklerin yenidoğan sorunlarının oluşmasında maternal risk faktörleri de etkilidir. Bunlar; erken membran rüptürü (EMR), koryoamniyonit, preeklampsi, gestasyonel diyabet, oligohidroamniyoz, polihidroamniyoz, trombofili ve plasenta previa, ablasyo plasenta gibi plasenta patolojileridir. Maternal risk faktörü olan bebeklerin hangi morbiditelerle daha sık karşılabileceğinin önceden belirlenmesi, erken dönemde önlemlerin alınmasını, gerekli izlem ve tedavinin yapılmasını kolaylaştıracaktır.

#### 2.3.1 Annenin Yaşı

Hem perinatal morbidite ve mortalite hem de maternal morbidite ve mortalite 20-29 yaşlar arasında daha nadir görülmektedir. Adölesan gebeliklerde (19 yaş ve altı) düşük doğum ağırlığı (LBW), çok düşük doğum ağırlığı (VLBW), erken preterm eylem, anemi, intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR) artarken; ileri yaştaki (35 yaş ve üstü) gebeliklerde ise LBW, 4000 gr üzeri bebek, ölü doğum hızı ve perinatal mortalitede artış vardır (61).

#### 2.3.2 Oligohidroamniyoz ve Polihidroamniyoz

Oligohidroamniyoz, ultrasonografide (USG'de) amniyon sıvı indeksinin (ASİ) düşük olması ile karakterizedir. Amniyon sıvı indeksinin 50 mm'den az olması veya en derin vertikal cep ölçümünün 20 cm'den az olması oligohidroamniyoz olarak kabul edilir. Oligohidroamniyoz için en önemli risk faktörü erken membran rüptürüdür. Oligohidroamniyoz kord basısına, fetal deformitelere (club foot, fetusa amnion yapışması) ve pulmoner hipoplaziye yol açar (62).

Ultrasonografide amniyon sıvı indeksinin 80 mm'den yüksek olması veya en derin vertikal cep ölçümünün 25 cm'nin üzerinde olması ile polihidroamniyoz tanısı konulur.

Polihidramniotik olgularda postpartum kanama, plasenta dekolmanı riski ve perinatal mortalite artmıştır. Polihidroamniyozda artmış perinatal mortalitenin en önemli nedeni preterm eylem ve doğumdur (62).

### 2.3.3 Gestasyonel diyabet

Gestasyonel diyabet gebelikte ortaya çıkan veya ilk defa gebelikte tanı alan glukoz intoleransıdır. Gebeliklerin %8-9'unu komplike eder. Gebeliğin son 4-8 haftasında açlık glukoz düzeyinin >105 mg/dl olması, fetal ölüm riskinde artışla beraber, maternal hipertansiyon ve sezaryen doğum sıklığını arttırmıştır (63).

Maternal hiperglisemi, özellikle gebeliğin ikinci yarısında aşırı somatik büyümenin uyarılmasına yol açan fetal hiperinsülinemiye neden olur. Sonuç makrozomidir, doğum ağırlığı >4000 gr olan bebekler makrozomik olarak tanımlanır. Spesifik olarak, diyabetik anne bebeklerinin omuz ve gövdelerinde omuz distozisi ya da sezaryen doğum gereksinimine yol açan aşırı yağ birikimi vardır. Ayrıca neonatal hiperinsülinemi doğumdan sonra dakikalar içinde neonatal hipoglisemiye başlatabilir (64). Diyabetli anne bebeklerinde respiratuvar distres sendromu, hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilürubinemi, polisitemi ve kardiyomiyopati riski yüksektir. Ayrıca diyabetik gebelerde abortus, preeklampsi / gestasyonel hipertansiyon, polihidroamniyoz, preterm doğum gibi obstetrik komplikasyonlarda ve sezaryen oranında artış vardır (64). Prekonsepsiyonel dönemden doğuma kadar olan dönemde, glisemik kontrolün iyi sağlanması; konjenital malformasyonların görülme riskini, fetal ve neonatal risklerin sağlıklı gebelerdeki görülme düzeylerine indirebilir.

### 2.3.4 Erken Membran Ruptürü

Erken membran ruptürü; amniyon kesesinin doğum henüz başlamadan yırtılması ve amniyon sıvısının gelmeye başlamasıdır. Otuzyedinci gebelik haftasından önce amniyotik membran yırtılmış ise prematüre erken membran ruptürü (PEMR) denir. Amniyon sıvısının gelmesinin üzerinden 18 saatten fazla süre geçmesine rağmen halen doğumun gerçekleşmemesi erken membran ruptürü olarak kabul edilir (65).

EMR tüm gebeliklerin %10'unda görülmekle birlikte %80'i termde meydana gelmektedir (66). Prematüre erken membran ruptürü ise tüm gebeliklerin yaklaşık olarak %3-5'ini komplike eder ve preterm doğumların %30-40'ından sorumludur (67). Normalde erken gebelikte fetal membranlar ruptür açısından daha dayanıklıdır, term döneme doğru yaklaşıldıkça membranlar giderek zayıflamaya başlar ve büyüyen fetusla birlikte uterin

gerginliğin artması, uterin kontraksiyonlar ve fetal hareketler membran bütünlüğünün bozulmasını kolaylaştırır (68). Özellikle gestasyonel yaşın küçük olduğu gebelerde meydana gelen preterm EMR birçok problemi beraberinde getirmektedir. Bunlar arasında en önemlileri; prematürite, perinatal enfeksiyonlar, oligohidroamniyoz neticesinde gelişen umbilikal kord basısı, fetal pulmoner hipoplazi ve bunların sonucunda oluşan perinatal morbitide ve mortalite artışı şeklinde özetlenebilir. Metabolik komplikasyonlar ise hiperbilirubinemi, hipoglisemi ve hipotermiyi içerir (69).

### 2.3.5 Koryoamniyonit

Koryoamniyonit amniyotik sıvı, plasenta ve/veya desiduanın enfeksiyonudur. Koryonik tabakada, koryoamniyotik zarda, umbilikal kordda ve amniyotik sıvıda inflamatuvar değişiklikler meydana gelir. Tüm gebeliklerin %1-4'ünde, term gebeliklerin %1-13'ünde ve preterm gebeliklerin %40-70'inde görülür. Gebeliğin 21-24. haftaları arasında %67 sıklıkta görülürken, 33-36. haftaları arasında %22 oranında görülmektedir (70,71).

Yenidoğanlarda önemli bir morbidite nedenidir. Assendan yol (servikovajinal yol) en sık enfeksiyon yoludur ve uzamış erken membran rüptürüne sekonder olarak gelişir. Pelvik organlardan komşuluk yoluyla ve invaziv prosedürler (amniyosentez, CVS) sonucu hematojen yolla da görülebilir. Neonatal sonuçları preterm doğum, fetal büyüme geriliği, RDS, bronkopulmoner displazi (BPD), patent duktus arteriozus (PDA), sepsis, periventriküler lökomalazi (PVL) ve NEK'tir (71). Koryoamniyonit erken neonatal sepsis riskini 2-10 kez artırır iken geç neonatal sepsis sıklığını azaltmaktadır. Koryoamniyonit, RDS sıklığını ve şiddetinde artışa neden olmakta, bu duruma surfaktan inaktivasyonu ve disfonksiyonuna neden olarak ve ekzojen surfaktan yanıtını azaltarak yol açmaktadır. Koryoamniyonit ve BPD ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Türk Neonatoloji Derneği 2014 rehberinde; ELGAN çalışmasındaki bebeklerin %50'si koryoamniyonit ile karşılaşmış olmalarına karşın, koryoamniyonit ile ne RDS ağırlık derecesi ne de BPD gelişimi arasında bir ilişki kurulamamıştır (72).

### 2.3.6 Plasenta Previa

Plasenta previa, plasentanın internal os'a yakın yerleştiği bir plasenta implantasyon anomalisidir ve plasentanın uterus alt segmentine kısmen veya tam olarak yerleşebilir. İnsidans verileri farklı çalışma serilerinde çeşitlilik göstermekle birlikte, plasenta previa yaklaşık olarak 300 doğumda 1 görülmektedir (73). Plasenta previada perinatal ölüm oranı doğrudan doğumdaki gebelik haftasıyla ilişkilidir. Brenner ve arkadaşlarının çalışmasında

plasenta previa saptanan gebeliklerin % 40'ının erken membran rüptürü, spontan doğum eylemi veya prematüre doğum ile sonuçlandığı gösterilmiştir (74). Ek olarak plasenta previa olgularının % 10'una plasenta ayrışması (ablasyo plasenta) da eşlik edebilir.

### 2.3.7 Ablasyo plasenta

Ablasyo plasenta; plasentanın uterusu implante olduğu alandan, desidua basalis içine olan kanama sonucunda fetusun doğumu henüz gerçekleşmeden tam ya da kısmi olarak ayrılmasıdır. Acil bir tablo olarak ortaya çıkar ve yaklaşık gebelerin 1/200'inde görülmektedir (75). Maternal ve neonatal sonuçları hafif etkileyebilen ya da hiç etkilemeyen çok küçük plasental ayrılmalardan, fetal ölüm ve ağır maternal morbidite yaratabilecek ciddi plasental ayrılmaya kadar geniş bir spektrum içerisinde olabilir. İzlem sırasında ultrasonla yapılan düzenli takipte saptanan fetal büyüme kısıtlanması, ablasyo plasentayla ilgili genel bir bulgu olarak gözlenebilir (76). Prematürite ve prematüriteye bağlı sorunlar, fetal hipoksi ve fetal ölüm en sık karşılaşılan perinatal komplikasyonlardır. Fetal ölüm sıklıkla ciddi ayrılma ve pıhtılaşma bozukluğunda görülür (77).

### 2.3.8 Preeklampsi

Preeklampsi, hem maternal hem de fetal veya neonatal morbidite ve mortaliteye neden olan oldukça yaygın bir gebelik komplikasyonudur. İlk trimesterden sonra hala devam eden gebeliklerin %4'ünde görülen preeklampsinin başlıca bulguları hipertansiyon ve proteinüridir. Hipertansiyona ve sistemik birçok mekanizmaya bağlı olarak renal, hepatik, gastrointestinal, hematolojik, nörolojik etkiler de görülür (77). Ayrıca gebelikte hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombositopeni görülmesi durumunda HELLP (hemoliz, karaciğer enzimlerinin yüksekliği, trombositopeni) sendromu da akla gelmelidir (77).

Preeklampsi etiyolojisi ya da patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmış değildir, fakat birçok faktörün rolü gösterilmiştir. Nulliparite, kronik hipertansiyon, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, romatolojik hastalıklar, obesite, çoğul gebelikler, ileri anne yaşı (>35), ailede preeklampsi öyküsü ve hidatiform mol gebeliğin preeklampsi açısından risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır ve birçok faktörün ilişkisi de araştırılmaya devam etmektedir (77).

Ağır plasental yetmezlik olması durumunda fetusta umbilikal arterde diyastol sonu akım yokluğu ya da tersine dönmesi, orta serebral arter akımında redistribüsyon ve umbilikal ven vurusunda artış görülür. Preeklampsik gebeliklerde plasenta komplikasyonsuz gebeliklere göre daha ufak olur. Plasenta/fetal ağırlık oranı artmıştır. Plasentada infarktüs görülme sıklığı



hafif preeklampside ~%33 iken ağır preeklampside ~%60'dır. Yaygın infarktüs ciddi preeklampsi vakalarının ~%30'unda görülür. Retroplasental hematoma gözlenebilir. Preeklampşik gebelerde plasenta değişiklikleri azalmış uteroplazental kan akımına eşlik eder. Preeklampşik annelerden doğan bebeklerdeki morbiditelere etiyojideki bu uteroplazental yetmezlik, vasküler disfonksiyon ve patolojik inflamasyon neden olur (78,79).

### 2.3.9 Maternal Enfeksiyonlar

İntrauterin dönemde fetüs enfeksiyonlara çok duyarlıdır; özellikle organogenez döneminde geçirilen enfeksiyonlar teratojen etki gösterebilir. Teratojenik etkiye sahip oldukları bilinen enfeksiyon ajanları rubella, sitomegalovirus (CMV), varisella, toksoplazma, sifiliz ve diğerleridir. Teratojenik enfeksiyonun gebeyi ve fetüsü etkilemesi enfeksiyonun geçirilme zamanına, etkilenen sisteme ve enfeksiyonun şiddetine göre değişmektedir (80).

### 2.3.10 Trombofililer

#### 2.3.10.1 Edinsel Trombofililer

Antifosfolipid sendromu (AFS) ; Arteriyel ve venöz tromboz eğilimi, tekrarlayan düşükler ve antifosfolipid antikorlarının (AFA) varlığı ile karakterize antifosfolipid sendromu (AFS), edinsel trombofilili nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır (81). Çeşitli AFA'lar tariflenmişse de sadece Antikardiolipin antikor ve Lupus antikoagulan (LA) yaygın kabul görmüştür. Abortusa yol açtığı iddia edilen mekanizmalar arasında uteroplazental dolaşımda tromboz oluşumu ve/veya oluşan antikorların trofoblastların maternal spiral arterlere yeterli invazyon yapmasını engellemesi ve bu sayede etkin fetoplazental dolaşımın gerçekleşmemesi düşünülmektedir. AFA-tromboz ilişkisini açıklamaya çalışan in vitro çalışmalar şu şekilde özetlenebilir: 1) AFA'nın endotelden pro-adeziv ve pro-inflamatuar maddelerin salınımını arttırdığı, doku faktörü salınımını indüklediği, apoptozu indüklediği, endotelin salınımını arttırdığı, anneksin V'in prokoagulan etkisini arttırdığı gösterilmiştir. 2) Doğal antikoagulan sistem ile etkileşme: AFA'nın protein C ve S'i kofaktör olarak kullandığı ve inhibe ettiği, edinsel APC direncine neden olduğu, anneksin V çatısını bozduğu, antitrombini inhibe ettiği bildirilmiştir. 3) Trombositlerin aktivasyonunu sağladığı ve agregasyonunu indüklediği gösterilmiştir. 4) AFA'nın eikazonoid metabolizmasıyla etkileşmesi: Endotelden prostasiklin yapımının azaldığı, trombositlerden ise tromboksan A2 üretiminin arttığı; bu şekilde tromboksan/prostosiklin oranının belirgin arttığı gösterilmiştir. 5) AFA'nın fibrinolitik mekanizmaları bozduğuna dair yayınlar mevcuttur (82).

### 2.3.10.2 Kalıtsal (herediter ) Trombofililer

Normal gebelikte fibrinojen, faktör II, VII, X, XII ve plazminojen aktivatör inhibitör- 1(PAI-1) seviyelerinde artış ve protein S miktarlarında azalma sonucu pıhtılaşma eğilimi artmaktadır. Bu grupta aktive protein C rezistansı (aPCR), protrombin mutasyonu, hiperhomosisteinemi, protein S, protein C ve antitrombin III eksiklikleri sayılabilir. Kalıtsal trombozların en sık sebebi olan aPCR'nın %95'inde sebep bir nokta mutasyonudur (Faktör V Leiden, FVL). Trombofili ile ilişkili diğer obstetrik komplikasyonlar midtrimester abortusları, ölü doğumlar, erken preeklampsi, IUGR ve dekolman plasentadır (83) .

### 2.3.11 Maternal Hipotiroidi

Gebeliklerin yaklaşık %2.5'inde görülen hipotiroidizm genellikle artmış TSH değeri ile karakterize bir durumdur. Fetal gelişim ve maturasyon için tiroid hormonu gereklidir. Tiroid hormonu normal plasentasyon için de gereklidir. Gebeliğin çok erken döneminde annenin hipotiroid olması ve maternal hipotiroidinin ağır olması sonucunda; anemi, preeklampsi, ablasyo placentae, postpartum hemoraji, laktasyonunun gecikmesi, miad geçmesi gibi komplikasyonlar görülebilir (84).

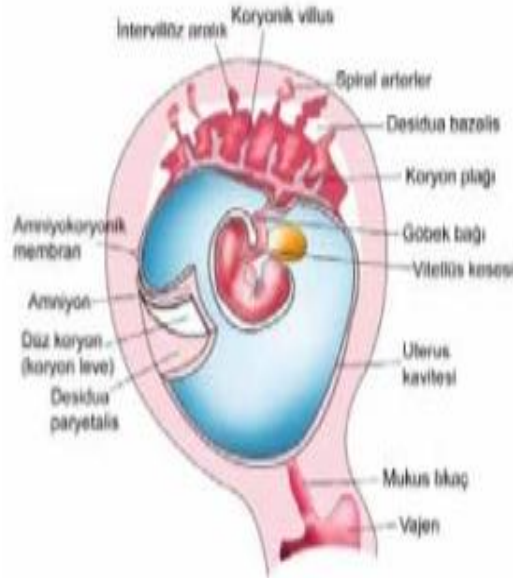
## 2.4. PLASENTA VE HİSTOPATOLOJİSİ

Plasenta gebelik sırasında anne ile fetus arasında besin ve oksijen transferini sağlarken, temel bir endokrin organ görevini de görür. İmplantasyondan 7-8 gün sonra gelişmeye başlar. Beşinci ayda, insan plasentası son biçimine ve büyüklüğüne ulaşmıştır. Bu durumunu gebeliğin sonuna kadar devam ettirir ve doğumla birlikte uterusdan atılır. Olgun insan plasentası disk şeklinde olup ortalama 400-600 gram ağırlığında ve 18x16x2.3 cm boyutlarındadır. Plasenta hem fetal hem de anneden gelen yapılar tarafından oluşturulur. Sekizinci hafta başladığında, koryon villusları koryon kesesinin tümünü çevreler. Kese büyüdükçe, desidua kapsularis ile ilişkili villuslar fizyolojik olarak baskı altında kaldıklarından kanlanmaları azalır. Bu villuslar daha sonra dejenere olurlar ve geriye düz koryon ya da koryon leve (L. levis, düz) denilen, damarları ileri derecede azalmış bir tabaka kalır. Bu alandaki villusların kaybolmasıyla, desidua bazalisle ilişkili villusların sayısı hızla artar, çok sayıda dallanmalar yaparak büyürler. Koryon kesesinin bu bölümüne villöz koryon ya da koryon frondozum (L. frondosus, yapraklı) denir. Yapının fetal yüzü amniyon epiteli, anne kan gölcüklerine bakan yüzü (villuslar) ise trofoblast hücreleriyle örtülüdür. Koryon villuslarında gerçekleşen fetus ile anne kanı arasındaki madde alışverişinde bariyer olarak, damar endoteli, embriyoner bağ dokusu ile trofoblast hücre tabakası vardır. Bu yolla anne

kanı ile fötüse ait damarlar arasında madde alışverişi yapılır. Bu yapıya plasenta bariyeri denir. Hiçbir şekilde kan hücrelerinin geçişi olmaz (85,86).

Plasantanın anneye ait bölümü ise annenin endometriyumunun fonksiyonel tabakası anlamına gelen desidua tarafından yapılır. Endometriyumun bu bölümü doğumdan sonra uterusun geri kalanından ayrılır ve dışarı atılır. Desidua, implantasyon yeriyle olan ilişkisine göre, üç bölüme ayrılır: Desidua bazalis, embriyo ve onu saran zarların hemen altındaki bölümdür ve plasantanın maternal (anneye ait) kısmını oluşturur. Desidua kapsularis, koryon kesesini çevreleyen yüzeyel bölümdür. Desidua parietalis ise desiduanın geri kalan bölümüdür. Uterus endometriyumunu eriterek ilerleyen koryon villusları annenin damarlarına ulaşır ve damar duvarını eritirler. Duvarları yırtılan damarların birleşmesiyle oluşan ve içinde anne kanının yer aldığı boşluklar gelişir. Villusların çoğalıp dallanmaları devam ederken anne kanını içeren bu boşluklar da genişler, 4.-5. aylarda bu boşluklar endometrium dokusundan (desidua) oluşmuş ince septumlarla ayrılmıştır ve birbirleriyle ilişkilidir. Plasenta septumları ile ayrılmış tam izole olmayan bu boşluklarda anne kanı vardır ve koryon villusları bu kan gölü içinde serbestçe dalgalanırlar. Normal maternal plasantanın kan gölcüklerinde yaklaşık 150 ml kan bulunur ve bu kan dakikada 3-4 defa değişir (85,86).

Şekil 2.2: Koryon ve plasantanın kısımları (85)



Göbek kordonunun uzunluğu önemlidir. Çok kısa veya çok uzun olması bazı patolojilerle beraber izlenebilir. Gebelik süresi arttıkça kordun uzunluğu da artar. Yirmi haftalık gebelikte ortalama 32 cm iken termde 55 cm'dir. Göbek kordonunun tam santral veya periferik yerleşimi az görülür. Kord plasental diske genellikle parasantral olarak girer. Çok azı ise periferde membranlarda sonlanır. Buna velamentöz kord denir. Kordun kesitinde iki arter bir ven izlenmelidir. Umbilikal arterlerden birinin yokluğu yenidoğanda konjenital anomalilerle beraber olabilir (87).

#### 2.4.1 Plasenta ve Fetal Beslenme

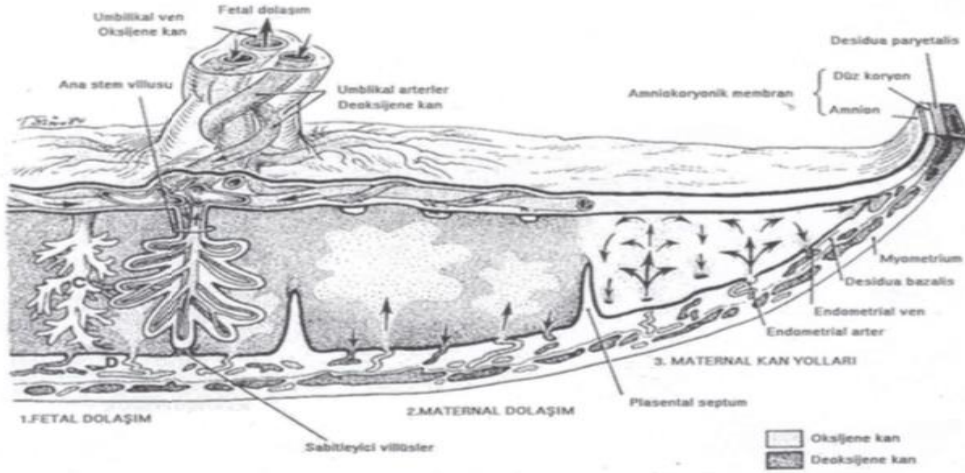
##### 2.4.1.1. Fetoplasental Dolaşım

Fetal deoksijene-venöz kan göbek kordonu yoluyla ve iki umbilikal arter ile plasentaya ulaşır, amniyon zarı altında dallara ayrılır ve kotiledonlara girer. Kotiledon arterleri terminal arterlerdir. Her kotiledonun bir arter ve bir veni vardır. Villus dallanmalarına eşlik ederek bölünürler. Villus dalları terminal villuslara ayrılırken, damarlarda arterio-venöz mikrosirkülasyon son bulur. Oksijenden zengin kan ise plasentadan fetusa tek bir umbilikal ven ile ulaşır (88).

##### 2.4.1.2. Uteroplasental Dolaşım

Uterusun kanlanması uterus arterleri tarafından sağlanır. Miyometriuma girdikten sonra uterus arterleri arkuat arterlere, arkuat arterler ise radial arterlere dallanmaktadır. Radial arterler miyometriumun orta 1/3 kısmını geçtikten sonra endometriumu besleyen bazal arterlere dallanır. Bazal arterler ise desidua ve intervillöz sahaya besleyen spiral arterlere (~100 -120 spiral arter) dallanır. Normal bir gebelikte ilk olarak postkonsepsiyonel 12'inci günde miyometriyumun yüzeysel kısmını invaze eden trofoblastlar, spiral arterlerin duvarları boyunca ilerler. Spiral arterler ile intervillöz sahaya giren kan, venler ile geri döner. Fizyolojik bir gebelik sırasında uterusu yönelik kan akımı 50 ml/dk.dan, gebelik sonunda 500 ml/dk.ya ulaşır (88).

Şekil 2.3: Uteroplazental Dolaşım (88)



#### 2.4.2 Plasentanın Gelişim Evreleri

Tablo 2.4: Plasentanın gelişim evreleri (89)

Yirminci gebelik haftası altında villuslar, immatür intermediate villuslardır.

	21-24 gebelik haftası	25-28 gebelik haftası	29-32 gebelik haftası	33-36 gebelik haftası	37-40 gebelik haftası
Fetal Ağırlık	290-600 g	600-1050 g	1050-1600 g	1600-2400 g	2400-3400 g
Plasenta Çapı	10-12 cm	12-15cm	15-17 cm	17-20 cm	0-22 cm
Plasenta Ağırlığı	120-190 g	190-260 g	260-320 g	320-400 g	400-470 g
Kord Uzunluğu	31 -36 cm	36-41 cm	41-45 cm	45-49 cm	49-52 cm
Villus özellikleri	Villuslar genellikle stem ve matür intermediate villuslardır. İlk defa terminal villuslar belirmeye başlar.	İmmatür intermediate villuslar stem villuslara dönüşür. Terminal ve matür intermediate villuslar artar.	Genellikle izlenen villuslar matür intermediate ve stem villuslardır.	Villusların çoğu matür intermediate ve terminal villustur. Ufak gruplar halinde immatür intermediate villuslar izlenir (Aktif büyümenin göstergesidir)	Matür villus

Terminal villuslar tüm villus hacminin %40'ını oluşturur. Villusların %20'si stem villuslardır. Term dönemde villusların maksimum %10'u immatür intermediate villus olmalıdır. Term dönemdeki plasentada villusların üzerinde ve çevresinde değişen derecelerde fibrinoid izlenir (89).

#### 2.4.3 Perinatal Mortalite ve Morbidite ile İlişkili Plasental Patolojiler

Doğum ağırlığı, plasenta ağırlığı ve villus yüzey alanı ile yakın ilişki içindedir. Optimal plasental fonksiyon, plasentadaki makroskopik ve mikroskopik olaylara bağlıdır. Plasental yetersizlik gelişir ise plasenta fonksiyonlarını yerine getiremez. Plasentada çok çeşitli patolojiler saptanabilir. Plasentanın histopatolojik değerlendirilmesi, 2016 yılında Stanford (USA) Üniversitesi'nde yapılan preterm infantlardaki morbiditelerin plasental histopatolojilerle karşılaştırıldığı çalışmaya göre sınıflandırılmıştır (90).

Tablo 2.5: Plasentanın histopatolojik değerlendirilmesi (90)

1- Amniyon Sıvı Enfeksiyon Sekansı	
-Fetal inflamatuvar yanıt	- İki'den fazla koryonik tabaka damarlarında vaskülit - Umbilikal arterit
-Maternal inflamatuvar yanıt	- Abse formasyonu ile akut subkoryonitis - Subakut veya nekrotizan akut koryoamniyonit
2- Maternal Uterin Malperfüzyon	- Plasental ağırlığının 10 persentil altında olması - Distal villöz hipoplazisi - İki'den fazla infarkt - Ciddi maternal desidual vaskülopati
3- Tam Kat Perivillöz Fibrin Birikimi (maternal taban infarktı)	
4- Kronik İnflamasyon	- Kronik koryonit ve bazal kronik villit - Parankimal kronik villit
5- Fetal Obliteratif Vaskülopati	- Büyük damar trombüsü - Fetal iskemiye bağlı villöz hasar
6- Plasentomegali	- Plasental ağırlığının 90 persentil üstünde olması - Villöz Ödem
7- Hematom	- İntraplasental, subkoryonik, tam kat, retroplasental, biyopsiye ikincil
8- Normal	- Normal (gebelik haftası ile uyumlu morfoloji)
9- Diğer	- Marjinal veya velamentöz kord insersiyonu - Subkoryonik kist - Tek arter anomalisi - Koranjiozis - Koranjioma - Maturasyonda gecikme - Büyük damar anastomozu

#### 2.4.3.1 Gelişimsel Anomaliler

Plasenta previa, membranöz ve halka şeklinde plasentalar maternal antepartum hemorajiye yol açıp fetusu riske sokar. Bilobar, multilobar plasentalarda fetal damarların rüptürüne neden olabilir (91).

#### 2.4.3.2 İşlevsel Villus Kitlesini Azaltan Lezyonlar

##### Perivillöz Fibrin Toplanması (Maternal Taban İnfarktı):

Miyadındaki her plasentada villuslar arasındaki mesafede bir miktar fibrin bulunur. Fakat plasentada gözle görülebilen plak şeklinde sert, beyazımsı tabakanın oluşması için bu fibrin maddesinin oldukça fazla olması gerekir. Perivillöz fibrin plak, miadındaki komplikasyonsuz gebeliklerin %22-25'inde, preeklampsi ve hipertansiyonun eşlik ettiği gebeliklerin %12-13'ünde görülür. Fibrin içinde bulunan villöz sinsisyotrofoblastlarının hipoksisi sonucu iskemik villöz nekroz gelişebilir. İntrauterin gelişme geriliğine neden olabilecek plasental lezyonlar arasında sayılır. Tekrarlayan erken ve geç dönem gebelik kayıpları ve intrauterin gelişme geriliklerinin nedenlerindedir (92).

##### İnfarkt

Maternal uteroplasental yetmezliğin en kolay izlenebilen işaretlerindedir. Makroskopik olarak sınırları belli, koyu kırmızı ve orta derecede sert bir lezyon olan infarktüs en çok periferik kısımlarda görülür. Miadında komplikasyonsuz gebeliklerin %25'inde plasentada villus parankiminin %5'inden azını tutan küçük infarkt alanları vardır. Fakat villus parankiminin %10'undan fazlasını tutan yaygın plasental infarktüs durumunda fetal hipoksi, İUGG ve intrauterin ölüm görülme sıklığı yüksektir (88).

##### Plasentanın Primer Büyüme Defekti:

Villus kitlesinin normalin altına inmesi ile plasental büyümenin etkilendiği, dolayısıyla plasentanın fizyolojik kapasitesinin azaldığı ve fetal büyümeyi etkilediği düşünülmektedir (100). Plasentanın ağırlığının gestasyonel yaşa göre % 10 persentil altı ile % 90 persentil üstü olması maternal ve fetal hastalıkları düşündürmelidir (93).

%10 altı= Gebelikte ortaya çıkan hipertansiyon (GOH), Esansiyel hipertansiyon (EH), Maternal uteroplasental yetmezlik

%90 üstü= Villöz ödem, Maternal diyabetes mellitus, Rh uyuşmazlığı, Maternal veya fetal anemi

### 2.4.3.3 Hematomlar ve Trombüsler

Kanamalar plasental bölgeye olan anatomik ilişkilerine göre sınıflandırılır. Retroplasental alanda oluşursa (plasenta ve myometriyum arasında) plasental dekolman, fetal membranların (amnion) altında olursa preplasental (plasenta ile amniotik sıvı/plasental membranlar arasında, sıklıkla subamniotik kanama diye adlandırılır), koryonik plak altında (myometriyum ile plasental membran ve/veya plasenta sınırı arasında) oluşursa subkoryonik hematoma adı verilir (88).

#### Retroplasental Hematom

Plasentanın bazal tabakası ile uterus duvarı arasında kan toplanmasıdır. Plasentanın maternal yüzünde belirgindir ve fetal yüze doğru kompresyon yapacak şekilde ilerler ve altta yatan villus dokusunun infarktüsüne yol açar. Reproplasental hematomlar uteroplasental arter rüptürüne ya da plasental venöz dönüş obstrüksiyonuna bağlı olabilir. Tüm plasentaların yaklaşık %5'inde görülmekle beraber preeklampatik kadınların plasentalarında görülme sıklığı 3 kat fazladır. Retroplasental hematoma görülen olguların %35'inde plasenta dekolmanının klinik belirtileri mevcuttur. Yüzde kırktan fazla bir oranda villus kitlesi, maternal kan akımından yoksun kalır ise fetal hipoksi ve ölüm görülme sıklığı yükselir (88).

#### İntervillöz Trombüs

İntervillöz alanda villuslardan bağımsız bir trombüsdür. Fetal ve maternal kan karışımından oluşur. İntervillöz alana fetal kanamayı gösterir. Tüm plasentaların %40'ında görülür. Rh, ABO uyuşmazlığında, preeklampside bildirilmiştir (94).

#### Fetal Arter Trombozu

Fetal arter trombozu termdeki plasentaların %4-10'unda bulunmaktadır. Diyabetes mellitusda oran artmaktadır. Bu lezyon koryonik plağın yüzeyindeki damarlarda trombüs ve plasental dokuda iyi sınırlı soluk alan ile karakterizedir. Klinik olarak anlamlı olabilmesi için plasentanın %50'sinin tutulması gereklidir (94).

### 2.4.3.4 Plasentanın Histolojik Anomalileri

Villus anomalileri; villus matürasyon ve diferansiyasyon bozuklukları, azalmış maternal kan akımına ikincil değişiklikler, azalmış fetal villus kan akımına ikincil değişiklikler ve patogenezi bilinmeyen anomaliler olarak değerlendirilebilir (88).



Villus matürasyon ve diferansiyasyon bozuklukları:

Villus yapısını oluşturan küçük terminal villuslar, maternofetal transferin en iyi şekilde gerçekleştirilebilmesi için optimal adaptasyon sağlarlar. Villus ağacının maturasyonu ile 20 ile 40. gebelik haftaları arasında plasentanın transfer kapasitesi 6 misli arttırılmış olur. Villus ağacının matürasyonu, plasentanın fonksiyonlarını eksiksiz yerine getirebilmesi için gereklidir. Villus ağacının tam matürasyonu gerçekleşmeyip, terminal villus yetersizliği söz konusu olur ise plasentanın fonksiyonel etkinliği azalır. Bu nedenle gebeliğin sonuna doğru gelişen ve villus immatürasyonu olarak ifade edilen bu terminal villus yetersizliği durumunun, fetal hipoksi ve gelişme geriliği ile birlikte görülme sıklığı yüksektir (88).

Akut villit, genellikle bakteriyel enfeksiyonlara bağlı olarak gelişir. Beraberinde koryoamniyonit nadiren izlenir. Kronik villitin spesifik formlarında fetal enfeksiyon önemlidir. Nonspesifik formlarda ise %30'un üzerinde villus harabiyeti perinatal ölümle sonuçlanır. Etyolojisi bilinmeyen kronik villitler sonraki gebeliklerde tekrarlayabilir ve kötü perinatal sonuçlarla giden patolojilerdir (95).

Koryoamniyonit fetal membranların inflamasyonudur ve genellikle uzamış erken membran rüptürü sonucu görülebileceği gibi uzamış eyleme bağlı olarak da görülebilir. Geniş bir mikroorganizma grubu koryoamniyonite sebep olabilir. Etken bakteriler genellikle genital mikoplazmalar, anaeroblar, enterik gram-negatif basiller ve grup B streptokoklardır. Spesifik olarak yenidoğan sepsisi, respiratuvar distres, intraventriküler kanama ve serebral palsy; koryoamniyoniti olan annelerin bebeklerinde daha yaygın olarak görülmektedir (96).

Villöz ödem, plasenta villuslarında hacim artışı olup intervillöz alanın kapasitesini düşürür ve plasentaya maternal kan akımını kısıtlar. Villöz ödem DM, Rh uyumsuzluğu, preeklampsi, koranjyoma ve toksoplazmozis, sitomegalovirus gibi enfeksiyonlarda görülebilir. Preterm plasentalarda daha ciddidir. Koryoamniyonit ve antenatal fetal hipoksi ile kuvvetli ilişki saptayan çalışmalar vardır. Ödem nedeni ile villöz kapillerlerin basıya uğradığı ve hipoksinin oluştuğu düşünülmektedir (91).

Azalmış Uteroplasental Kan Akımına İkincil Değişiklikler:

Ciddi maternal preeklampsi vakalarında olduğu gibi azalmış uteroplasental kan akımına maruz kalan villuslar sabit ve karakteristik bozukluklar gösterir. Trofoblastik bazal membranda düzensiz kalınlaşma ile birlikte villöz trofoblastik hücrelerde sayıca artış olur.

Uterin arter rezistans indeksi ve midtrimester uterin arter doppler bulguları, gebeliğin plasental vasküler riskini tahmin etmede en iyi yöntemdir (97).

Azalmış Fetal Kan Akımına İkincil Değişiklikler:

Lokalize villus gruplarında görülen bir patolojidir. İyi oksijenize maternal kan ile temas etmelerine rağmen, fetal arterin trombozuna bağlı fetal dolaşımında azalma söz konusudur. Bu villuslarda stromal fibrozis ve aşırı sinsisyal düğümler göze çarpar. Bu düğümlerin görülmesi genelde dejeneratif bir olayın meydana geldiğini göstermektedir. Yani trofoblastik hipoksi veya iskeminin bir belirtisidir. Uteroplasental iskemi, sinsisyal düğümleri arttıran en önemli etkendir (94).

#### 2.4.3.5 Diğer Anomaliler

Septal kistler, koranjiozis ve koranjioma gibi anomaliler sayılabilir. Septal kistler, DM ve Rh uyuşmazlığında sık izlenmekle birlikte maternal veya fetal klinik önemi yoktur. Koranjiozisin (villöz hipervaskülarite), nedeni belli olmayan kompensatuvar hiperplazi olduğu varsayılmaktadır. Diyabetes mellitus, preeklampsi ve Rh uyuşmazlığı ile ilişkili olup önemi açık değildir. Koranjioma; kapiller ve villöz stromanın proliferasyonu ile karakterize, en sık saptanan plasental benign vasküler neoplazidir. Küçük koranjiomaların prevalansı term plasenta muayenesinde yaklaşık %1 olarak bildirilmiştir. Küçük koranjiomaların çoğu asemptomatik olarak kalır ve gebelik seyri sırasında herhangi bir komplikasyona neden olmaz. Geniş (dev) koranjiomalar >4-5 cm tümörlerdir, prevalansı daha nadir olup, sıklıkla prenatal dönemde yapılan ultrasonografi sırasında veya plasentanın rutin patolojik muayenesinde tanı konur (91).

Göbek kordonunun 30-32 cm'den kısa olması (kısa göbek kordonu) doğum eyleminin ikinci evresinde fetusun çıkmasında gecikmeye ve kord rüptürüne neden olur. Kısa kordun düşük Apgar skorunu, ciddi neonatal nörolojik anormallikleri, düşük IQ ve büyük çocuklarda nörolojik anormallikleri üç kat arttırdığı saptanmıştır. Göbek kordonunun 72 cm'den uzun olması (uzun göbek kordonu) halinde de gerçek düğümler, fetusun basısı ve kord sarkması gibi riskler artmıştır. Gerçek kord düğümleri %1 oranında izlenir. Velamentöz insersiyoda fetal hemoraji ve korunmayan damarlara bası riski vardır. Tek umbilikal arter vakalarının %50'sinde konjenital anomaliler eşlik edebilir ve bu anomaliler genellikle çokludur (95).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2018-Temmuz 2018 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Uygulama ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan ünitesinde izlenen gebelik yaşı 34<sup>0/7</sup>-36<sup>6/7</sup> hafta olan 62 geç preterm bebek cinsiyet ayrımı olmaksızın alındı. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde veya anne yanında izlenen geç preterm bebekler doğum tarihlerine göre sırayla çalışmaya alındı. Çalışma için Başkent Üniversitesi Etik Kurulu'ndan izin alındı.

Çalışmamıza alınan 62 geç preterm bebeğin doğum tarihleri, doğum ağırlıkları, gebelik haftaları, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri ve görülen morbiditeler, uygulanan tedaviler, maternal risk faktörleri ve plasentaya ait histopatoloji sonuçları veri toplama formlarına kaydedildi. Çalışma süresince hastanemizde doğan tüm yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilen veya anne yanında izlenen geç preterm bebekler ilk günden itibaren solunum desteği ihtiyacı, beslenme intoleransı, hipoglisemi, sepsis, hiperbilirubinemi, polisitemi, intraventrikuler kanama ve nekrotizan enterokolit açısından değerlendirildi. Çalışmaya alınan geç preterm bebeklerin maternal risk faktörleri kaydedilip, doğum esnasında annelerin plasentaları histopatolojik inceleme için Patoloji Bölümüne gönderildi.

Solunum sıkıntısı olan bebekler mevcut klinik bulgularına göre respiratuvar morbiditeler ana başlığı altında: RDS, pnömoni, YGT ve pnömotoraks alt başlıklarına ayrılarak değerlendirildi. Kan şekeri 50 mg/dl'nin altında olan bebekler hipoglisemik olarak tanımlandı. Koltuk altı ısısı 36.5°C'nin altındaki bebekler hipotermik, venöz hematokrit değeri % 65 ve üzerinde olan bebekler polisitemik kabul edildi. Gestasyonel haftasına ve eşlik eden risk faktörlerine göre Amerikan Pediatri Akademisi'nin fototerapi sınırları çizelgesine bakılarak hiperbilirubinemi ve tedavi gereksinimini olan bebekler belirlendi.

Sepsis değerlendirmesi tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP) ve kan, idrar kültür taramaları ile yapıldı. Kültür (+) sepsis; kan kültüründe üremesi olan bebekleri, şüpheli sepsis ise; CRP yüksekliği ile birlikte klinik bulgularla sepsis tanısı konulan ancak kültürlerde üremesi olmayan bebekleri içermekteydi. Neonatal sepsis; erken başlangıçlı sepsis yaşamın 3. gününden (<72 saat) önce olan ve geç başlangıçlı sepsis yaşamın 4-30. günlerinde olan olarak iki gruba ayrıldı. Nekrotizan enterokolit saptanan olgular; klinik bulguları, ayakta direkt batın grafisi ve enfeksiyon belirteçleri doğrultusunda belirlendi. Kranial ultrasonografi (USG) bulgularına göre intrakranial kanaması olan bebekler belirlendi. Ayrıca hastaların taburculuktaki kiloları ve tekrarlayan hastane başvuru veya yatış bilgileri de kaydedildi.

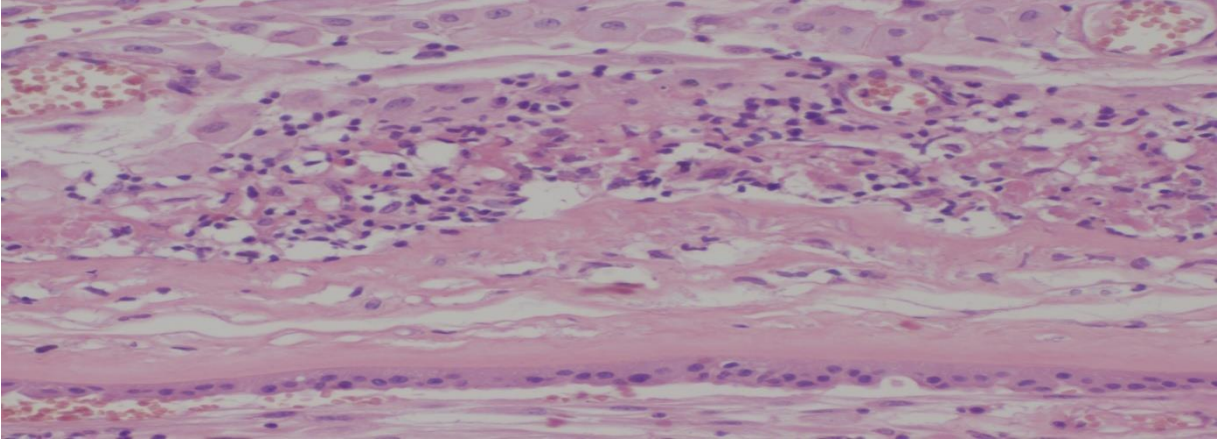
Maternal risk faktörleri olarak; anne yaşı, plasenta problemleri (plasenta previa, ablasyo plasenta), preeklampsi, GDM, polihidroamniyoz-oligohidroamniyoz, intrauterin enfeksiyon, trombofili ve EMR alındı. Plasenta patolojileri, tanı kategorilerine göre (1- Amniyon sıvı enfeksiyon sekansı, 2- Maternal uterin malperfüzyon, 3- Tam kat perivillöz fibrin birikimi, maternal taban infarktı, 4- Kronik inflamasyon, 5- Fetal obliteratif vaskülopati, 6- Plasentomegali, 7- Hematom, 8- Normal, 9- Diğer) değerlendirilerek alt risk faktörleri araştırıldı.

Bu çalışmada 62 geç preterm bebeğin plasentasını makroskopik ve mikroskopik histopatolojik inceleme için Patoloji Bölümü'ne incelemeye gönderildi. Histolojik kesitlerde umbilikal kord, membranlar ve 3 tam kat plasenta kesitleri yer aldı. Plasental patolojinin önemli neonatal morbiditeler ile ilişkili olabileceği düşünüldüğünden, daha ileri analiz için 16 ana bulgu seçildi. Hematoksilen-eozin ile boyanmış olan tüm preparatlar; plasentada bulunan anomaliler açısından Patologlar tarafından değerlendirildi. Boyama öncesinde preparatlar 60 santigrad sıcaklığındaki etüvde 30 dakika bekletildikten sonra ksilole alınarak deparafinize edildi. Boyama işleminde önce preparatlar %70, %90, ve %95'lik alkol kaplarında 20'er dakika bekletildi. Yıkama sonrası hematoksilende 2 dk, asit alkolde 5 saniye muamele edildikten sonra yıkandı ve eozin boyasında 30 saniye bekletildi. Ardından sırasıyla %95, %90 ve %70'lik alkolde 15'er dk, ksilolde toplam 30 dk bekletilerek entellan yardımıyla lamel ile kapatıldı.

Tekil ve ikiz plasentalar için ağırlıkları ve gebelik haftalarına göre persentilleri kaydedildi. Plasenta ağırlığı/doğum ağırlığı oranları hesaplandı. Füzyona uğramış plasentaları olan ikizler için plasenta ağırlıkları ikiye bölündü.

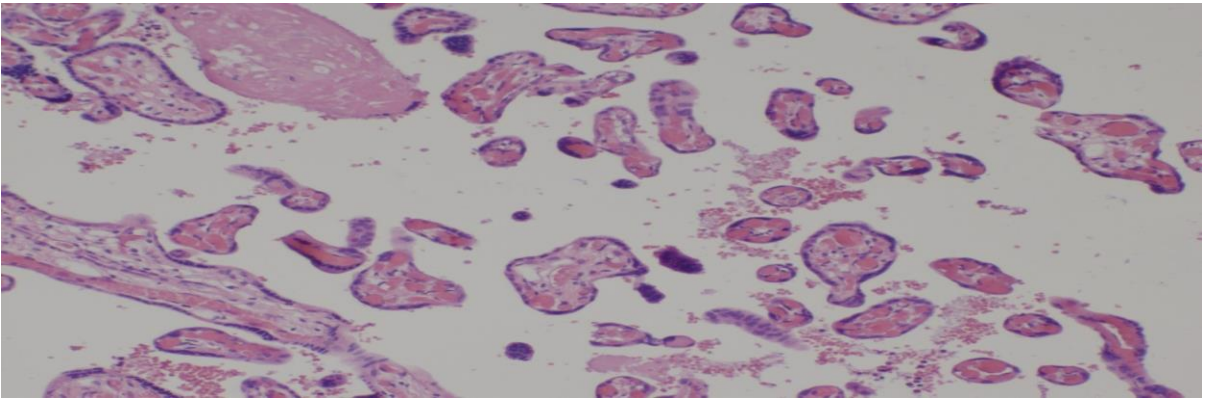
İki fetal ve iki maternal değişken, amniyon sıvı enfeksiyon sekansının özellikleri olarak sınıflandırıldı: fetal inflamatuvar yanıt (umbilikal arterit ve vaskülitli  $\geq 2$  koryonik plakal damar) ve maternal inflamatuvar yanıt (apse oluşumu ile akut subkoryonit ve subakut veya nekrotizan akut koryoamnionit).

Resim 3.1: Plasental membranda mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu (H&E, x200)

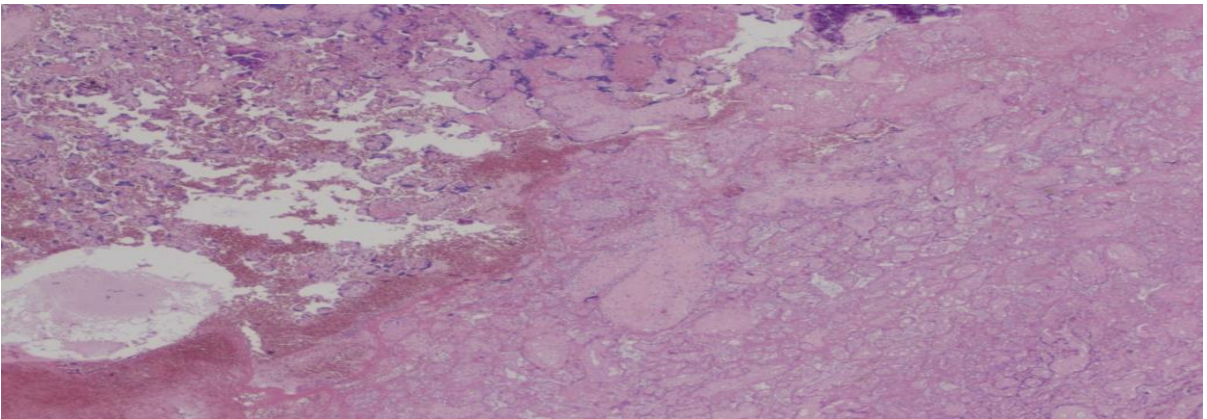


Maternal uterin malperfüzyon dört özellik ile belirlendi: plasenta ağırlığının 10 persentil altında olması, distal villöz hipoplazi, ciddi maternal desidual vaskülopati (fibrinoid nekroz ve/veya akut ateromatöz değişiklikler) ve ikiden fazla infarkt.

Resim 3.2: Distal villöz hipoplazi varlığı (H&E, x200)

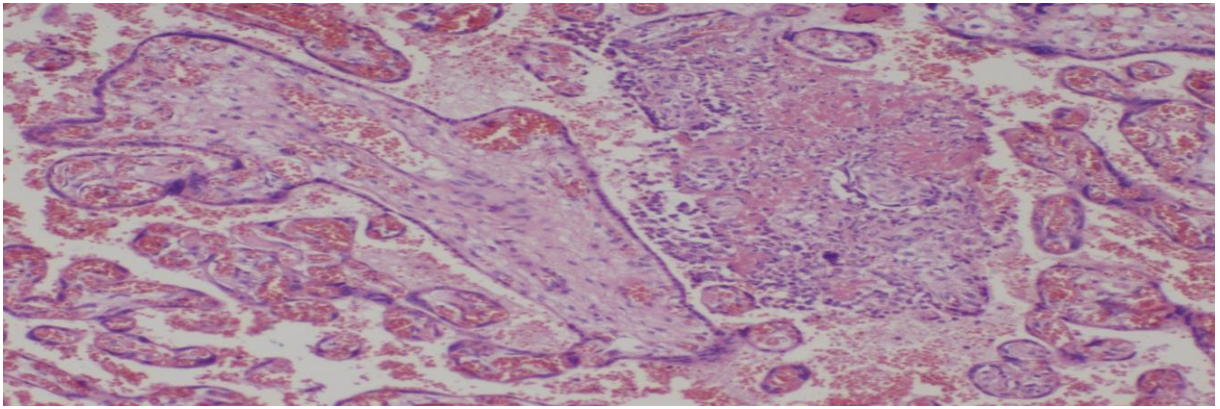


Resim 3.3: İnfarkt ile uyumlu panoramik histopatolojik görünüm (H&E, x40)



Kronik inflamasyonun iki özelliği; kronik koryonit/bazal kronik villit ve parankimal kronik villit, anormal maternal immün yanıtın özellikleri olarak belirlendi. Kronik koryonit, membranöz sitotrofoblastik hücreler ile ilişkili mononükleer hücrelerin bant benzeri infiltratlarının varlığına ve/veya bazal koryonik plağın lenfositik inflamasyonuna dayanarak teşhis edildi. Bazal kronik villit, desidua bazalise bitişik ya da bitişik alanla sınırlı olan kronik villit olarak belirlendi. Parankimal kronik villit olguları, etiyojisi bilinmeyen tüm villitler olup, birden fazla odakda (yüksek dereceli villit) 10 villüs'dan fazla tutulum olarak belirlendi.

Resim 3.4: Kronik villitis ile uyumlu terminal koryon villusunu destrükte eden kronik inflamasyon varlığı (H&E, x200)



Fetal iskemiye bağlı villöz hasar ve büyük damar trombüsü, iki değişken olarak fetal obliteratif vaskülopati başlığı altında toplandı. Plasentomegali, plasenta ağırlığının 90 persentil üstünde olması ve villöz ödem olarak alt gruplara ayrıldı. Marjinal veya velamentöz kord girişi, subkoryonik kist, tek arter anomalisi, koranjiozis, koranjioma, maturasyonda gecikme ve büyük damar anastomozu ek değişkenler olarak belirlendi.

Prenatal dönemde ikili, üçlü testler gibi biyokimyasal tarama testleri ve gebeliğin 20. haftasında ayrıntılı ultrasonografi ile genetik hastalıklar ve doğuştan anomalilere yönelik risk değerlendirilmesi yapılmaktadır. İleri inceleme gereken durumlarda genetik hastalıkların prenatal tanısına yönelik ilk trimestrda koryon villus incelemesi ve 16-18. haftalarda ise amniyosentez yapılmaktadır. Ayrıca son dönemlerde non invaziv bir test olan cell- free DNA (serbest fetal DNA) testi de kullanılmaktadır. Anöploidiyi destekleyen fetal ultrasonografi bulgularının olması veya biyokimyasal tarama testi sonuçlarında pozitiflik saptanması halinde gebeliğin 10. haftasından sonra gebenin kan örneği alınmakta ve anne kanındaki serbest fetal DNA (cfDNA)'nın rölatif miktarı ölçülmektedir. Doğumdan sonra ise kromozomal bozukluk

düşündüren dismorfik fizik muayene bulguları olan bebekler ileri genetik incelemeye alınmaktadır. Tüm bu testler ve fizik inceleme sonrası doğuştan anomalisi ve kromozom bozukluğu olan geç preterm bebekler çalışma dışında bırakılmıştır.

### 3.1. İstatistiksel Analiz

“Geç Preterm Bebeklerde Maternal Risk Faktörlerinin ve Plasenta Histopatolojilerinin Neonatal Morbiditelere Etkisi” isimli projede Ki-Kare testi için yapılan güç analizleri sonucu gerekli örneklem genişliği toplamda en az 61 denek olarak belirlenmiştir. Bu durumda testin gücünün yaklaşık olarak %80,718 olarak elde edilmesi beklenmektedir. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statisticsfor Windows, Version25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılmıştır. Değişkenler için ortalama±standart sapma ve medyan (Maksimum-Minimum) yüzde ve frekans değerleri kullanılmıştır. Verilerin tekrarlanan ölçümleri varyans analizine uygunluğu Mauchy’s Küresellik Testi ve Box-M Varyansların Homojenliği Testi ile değerlendirilmiştir. Ortalamaların karşılaştırmaları için faktöriyel düzende tekrarlanan ölçümler varyans analizi kullanılmıştır. Eğer parametrik testlerin (faktöriyel düzende tekrarlanan ölçümler varyans analizi) önşartlarını sağlamıyorsa serbestlik derecesi düzeltmeli *Greenhouse-Geisser (1959)* ya da Huynh-Feldt (1976) testlerinden biri kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalar ise Düzeltilmiş Bonferroni Testi ile gerçekleştirilmiştir. Kategorik veriler Fisher’s Exact Test, Ki Kare testi ve Cochran Q testi ile analiz edilmiştir. Beklenen frekansların %20’den küçük olduğu durumlarda bu frekansların analize dahil edilmesi için “Monte Carlo Simulasyon Yöntemi” ile değerlendirme yapılmıştır. Testlerin anlamlılık düzeyi için  $p<0,05$  ve  $p<0,01$  değeri kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 62 bebeğin demografik bilgileri Tablo 4.1’de sunulmuştur. Geç preterm bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 2400,7±421,8 gr olup doğumların tümü sezeryan (C/S) ile gerçekleşti. Bebeklerin %48.4’ü kız, %51.6’sı erkekti. Gebeliklerin %61’i IVF gebelik olup tüm gebeliklerin %27.4’ü tekiz gebelik, %72.5’i çoğul gebelikti. Bebeklerin %41.9’u doğum salonundan anne yanına verildi. Tüm bebeklerin hastanede yatış süresi ortalama 5,9±5,0 (1-21) gün olup, %12.9’u izlemde tekrar hastaneye yattı. Bebeklerin %38.7’sinin SGA (small for gestational age), %58.1’inin AGA (appropriate for gestational age) ve %3.2’sinin ise LGA (large for gestational age) olduğu görüldü (Tablo 4.1). Tek doğum 17, ikiz doğum 21 ve üçüz doğum 1 olmak üzere toplam 49 doğum gerçekleşti. Çalışmada mortalite gözlenmedi.

**Tablo 4.1: Bebeklerin demografik özellikleri**

	<b>Gebelik haftası</b> (34 <sup>0/7</sup> - 36 <sup>6/7</sup> ) (n: 62)
<b>Doğum ağırlığı (g)</b>	2400,7±421,8
<b>(min-mak.) (g)</b>	(1555-3820)
<b>Erkek/kız (n)</b>	32 / 30
<b>Çoğul gebelik n(%)</b>	45 (%72.5)
<b>Spontan/ IVF(n)</b>	24 / 38
<b>SGA<sup>●</sup> n(%)</b>	24 (%38.7)
<b>AGA<sup>■</sup>n(%)</b>	36 (%58.1)
<b>LGA<sup>▲</sup>n(%)</b>	2 (%3.2)
<b>Hastanede yatış süresi (gün)</b>	5,9±5,0 (1-21)
<b>Anne yanına verilme n(%)</b>	26 (%41.9)
<b>Hastaneye tekrar yatış n(%)</b>	8 (%12.9)

●: SGA (small for gestational age): Doğum ağırlığının gebelik haftasına göre 10 persentilin altında olması

■: AGA (appropriate for gestational age): Doğum ağırlığının gebelik haftasına göre 10- 90 persentil arasında olması

▲: LGA (large for gestational age): Doğum ağırlığının gebelik haftasına göre 90 persentilin üzerinde olması



Çalışmaya alınan 62 bebeğin %20.9'u 34.gebelik haftasında, %20.9'u 35.gebelik haftasında ve %58'i 36.gebelik haftasında doğan bebeklerden oluştu (Tablo 4.2). Otuzdördüncü gebelik haftasında doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 1965 (1900-2345) g, 35.gebelik haftasında 2300 (2060-2582) g, 36.gebelik haftasında ise 2535 (2310-2785) g'dı. Haftalarına göre bebeklerin doğum ağırlıkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık saptandı ( $p=0.001$ ) (Tablo 4.2).

Hastanede kalış süreleri açısından değerlendirdiğimizde 34.gebelik haftasında doğan bebeklerin ortalama kalış süreleri 8 (5.5-14) gün, 35.gebelik haftasında doğanların 5 (2.5-10) gün, 36.gebelik haftasında doğanların ise 2 (2-6.25) gündü. En uzun hastanede yatış 34.gebelik haftasında görülüp istatistiksel açıdan anlamlı saptandı ( $p<0.001$ ) (Tablo 4.2).

Gebelik haftasına göre tekrarlayan hastane yatışları değerlendirildiğinde 34.gebelik haftasında %30.8, 35.gebelik haftasında %7.7, 36.gebelik haftasında %8.3 olarak saptandı. En sık tekrarlayan hastane başvuru ve yatışı 34.gebelik haftasında doğanlarda olmakla birlikte istatistiksel açıdan fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.2). Otuzdördüncü gebelik haftasında doğanlardan tekrar hastane yatışı %50 (n:2) hiperbilirubinemi, %50 (n:2) RSV (respiratuvar sinsisyal virüs) enfeksiyonu nedeniyle gerçekleşti. Otuzbeşinci gebelik haftasında tekrar hastane yatışının nedeni hiperbilirubinemi idi. Otuzaltıncı gebelik haftasında doğanlardan tekrar hastaneye yatan üç bebeğin yatış nedenleri; ikisinin hiperbilirubinemi, birisinin ise idrar yolu enfeksiyonuydu.

Gebelik haftalarına göre anne yanına verilme oranları karşılaştırıldığında 34.gebelik haftasında doğan hiçbir bebek doğum salonundan anne yanına verilmemiş olup yenidoğan yoğun bakım ünitesine alınmıştır. Anne yanına verilme oranı en yüksek 36.gebelik haftasında gözlenmiş olup istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ( $p:0.001$ ) (Tablo 4.2) (Şekil 4.1).

**Tablo 4.2: Gestasyonel haftalarına göre bebeklerin demografik özellikleri**

Gebelik haftası	34.gebelik hf	35.gebelik hf	36.gebelik hf	P
	n(%): 13 (%20.9)	n(%): 13 (%20.9)	n(%): 36 (%58.0)	
<b>Doğum ağırlığı (g)</b> <b>(min-max)</b>	1965 (1900-2345)	2300 (2060-2582)	2535 (2310-2785)	<b>0.001*</b>
<b>Erkek/kız (n)</b>	7/ 6	7 / 6	18 / 18	0.956
<b>Gebelik şekilleri</b>				0.255
<b>c/s tekiz</b>	3 (%23.1)	2 (%15.4)	12 (%33.3)	
<b>c/s ikiz</b>	10 (%76.9)	8 (%61.5)	24 (%66.7)	
<b>c/s üçüz</b>	0 (%0)	3 (%23.1)	0 (%0)	
<b>Çoğul gebelik n(%)</b>	10 (%76.9)	11 (%84.6)	24 (%66.7)	0.346
<b>Spontan/ ivf n(%)</b>	7(%53.8) / 6(%46.2)	6(%46.2) / 7(%53.8)	11(%30.6) / 25(%69.4)	0.177
<b>SGA<sup>●</sup> n(%)</b>	4 (%30.8)	4 (%30.8)	16 (%44.4)	0.597
<b>AGA<sup>■</sup> n(%)</b>	9 (%69.2)	9 (%69.2)	18 (%50.0)	
<b>LGA<sup>▲</sup>n(%)</b>	0 (%0)	0 (%0)	2 (%5.6)	
<b>Hastanede yatış süresi (gün)</b>	8 (5.5-14)	5 (2.5-10)	2 (2-6.25)	<b>&lt;0.001*</b>
<b>Anne yanına verilme n(%)</b>	0 (%0)	2 (%15.3)	24 (%66.6)	<b>0.001*</b>
<b>Tekrar hastaneye yatış n(%)</b>	4 (%30.8)	1 (%7.7)	3 (%8.3)	0.065

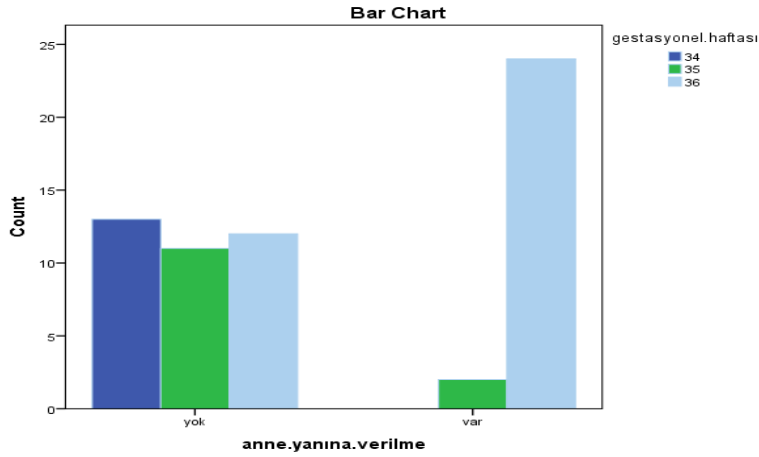
\*: p< 0.05

●: SGA (small for gestational age): Doğum ağırlığının gebelik haftasına göre 10 percentilin altında olması

■: AGA (appropriate for gestational age): Doğum ağırlığının gebelik haftasına göre 10- 90 percentil arasında olması

▲: LGA (large for gestational age): Doğum ağırlığının gebelik haftasına göre 90 percentilin üzerinde olması

**Şekil 4.1: Gestasyonel haftalarına göre anne yanına verilme oranları**



**Şekil 4.1:**Gestasyonel haftalara göre anne yanına verilme oranları değerlendirildiğinde en yüksek oranda 36. gebelik haftasında verildiği saptanmış olup istatistiksel olarak da anlamlıdır (p:0.001).

Çalışmamızdaki tüm bebeklerin doğumu C/S ile gerçekleşti. Tablo 4.3'te C/S endikasyonları verilmiştir. Sezeryan endikasyonlarına bakıldığında en fazla yeri %43.5 ile çoğul gebeliğin eşlik ettiği erken eylem ve %16.1 ile akut fetal distresin eşlik ettiği oligohidroamniyoz almaktadır (Tablo 4.3).

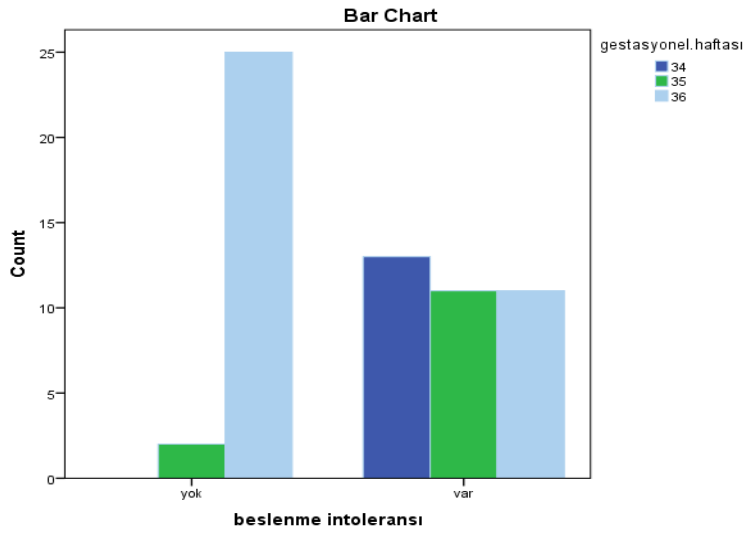
**Tablo 4.3: Gestasyonel haftalarına göre C/S endikasyonları**

	Toplam n:62	34. GH (n)	35.GH (n)	36.GH (n)
Erken eylem (tekiz) n(%)	6 (%9.6)	1	0	5
Erken eylem+çoğul gebelik (ikiz) n(%)	24 (%38.7)	6	6	12
Erken eylem+çoğul gebelik (üçüz) n(%)	3 (%4.8)	0	3	0
Oligohidroamniyoz+Koryoamniyonit n(%)	1 (%1.6)	1	0	0
Oligohidroamniyoz+akut fetal distres n(%)	10 (%16.1)	0	0	10
Polihidroamniyoz+akut fetal distres n(%)	2 (%3.2)	0	0	2
Preeklampsi n(%)	2 (%3.2)	0	1	1
Plasenta previa n(%)	2 (%3.2)	1	0	1
Ablasyo plasenta n(%)	1 (%1.6)	0	1	0
Diskordans+erken eylem n(%)	4 (%6.4)	2	0	2
Akut fetal distres n(%)	6 (%9.6)	2	2	2
Fetal bradikardi n(%)	1 (%1.6)	0	0	1

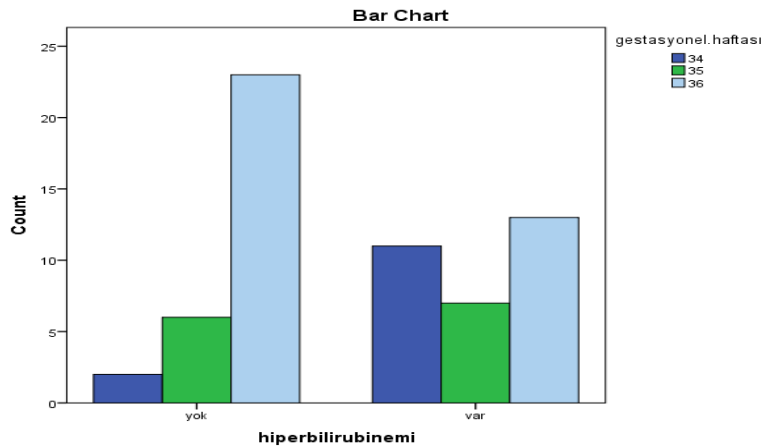
Çalışmamızdaki en sık görülen neonatal morbiditeler; beslenme intoleransı (%56.5), hiperbilirubinemi (%50), hipoglisemi (%32.3), yenidoğanın geçici takipnesi (%16.1), polisitemi (%9.7), sepsis (%8.1) ve respiratuvar distres sendromu (%6.5) olarak saptandı. Gestasyonel haftalara göre neonatal morbiditelerin karşılaştırılması Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Gestasyonel haftalara göre neonatal morbiditeler karşılaştırıldığında; hiperbilirubinemi (p:0.011), polisitemi (p:0.026), intrakranial kanama (p:0.016), beslenme intoleransı (p:<0.001) ve tam enteral beslenmeye geçiş süresi (p:<0.001) ile gestasyonel haftalar arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Hastanede yatış süreleri (p:0.001) ve tekrarlayan hastane yatışları değerlendirildiğinde en yüksek oranda 34.gebelik haftasında doğanlarda olduğu görüldü (Tablo 4.2 ve 4.4). Neonatal morbiditelere bakıldığında en riskli grubu 34.gebelik haftasındaki yenidoğan bebeklerin oluşturduğu saptandı.

**Şekil 4.2: Gestasyonel haftalarına göre beslenme intoleransı**



**Şekil 4.3: Gestasyonel haftalarına göre hiperbilirubinemi**



**Tablo 4.4: Gestasyonel haftalarına göre neonatal morbiditelerin karşılaştırılması**

<b>Toplam</b>	<b>34 hafta n(%)</b>	<b>35 hafta n(%)</b>	<b>36 hafta n(%)</b>	<b>p</b>
62	n=13	n=13	n=36	
<b>Apne,bradikardi (n:2)</b>	1 (%7.7)	0 (%0)	1 (%2.8)	0.513
<b>RDS,pnömöni (n:4)</b>	2 (%15.4)	0 (%0)	2 (%5.6)	0.346
<b>YGT (n:10)</b>	2 (%15.4)	6 (%46.2)	2 (%5.6)	0.116
<b>Pnömotoraks (n:1)</b>	0 (%0)	0 (%0)	1 (%2.8)	0.436
<b>Hiperbilirubinemi (n:31)</b>	11 (%84.6)	7 (%53.8)	13 (%36.1)	<b>0.011*</b>
<b>Neonatal sepsis</b>	1 (%7.7)	2 (%15.4)	2 (%5.6)	0.624
<b>Erken sepsis (n:1)</b>	0 (%0)	0 (%0)	1 (%2.8)	0.436
<b>Geç sepsis (n:4)</b>	1 (%7.7)	2 (%15.4)	1 (%2.8)	0.346
<b>Hipoglisemi (n:20)</b>	4 (%30.8)	4 (%30.8)	12 (%33.3)	0.846
<b>Polisitemi (n:6)</b>	4 (%30.8)	0 (%0)	2 (%5.6)	<b>0.026*</b>
<b>İntrakranial kanama (n:2)</b>	2 (%15.4)	0 (%0)	0 (%0)	<b>0.016*</b>
<b>Nekrotizan enterokolit (n:2)</b>	0 (%0)	0 (%0)	2 (%5.6)	0.267
<b>Beslenme intoleransı (n:35)</b>	13 (%100)	11 (%84.6)	11 (%30.6)	<b>&lt;0.001*</b>
<b>İlk enteral (gün)</b>	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	0.697
<b>Tam enteral (gün)</b>	5 (3-6.5)	3 (2-6)	1 (1-3)	<b>&lt;0.001*</b>
<b>Hastanede yatış süresi (gün) (min-max)</b>	8 (5.5-14)	5 (2.5-10)	2 (2-6.25)	<b>0.001*</b>
<b>Tekrar hastaneye yatış (n:8)</b>	4 (%30.8)	1 (%7.7)	3 (%8.3)	0.065
<b>Taburcu kilosu (g) (min-max)</b>	2080 (1957-2207)	2090 (1960-2350)	2495 (2226-2767)	<b>&lt;0.001*</b>

\*: p&lt; 0.05

YGT: yenidoğan geçici takipnesi

Gestasyonel haftalara göre uygulanan tedavi verileri Tablo 4.5'te sunulmuştur. Gestasyonel haftalara uygulanan tedavi sayısı açısından karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde farklar olduğu saptandı. Otuzdördüncü gebelik haftasında doğan bebeklere diğer gebelik haftalarına göre daha fazla sayıda tedavi uygulandığı görüldü. Fototerapi tedavisi alınan gün sayısı (p:0.002), bebeklere verilen oksijen desteği (p:0.022) ve bebeklerin CPAP ihtiyaçları (p:0.024) 34.gebelik haftasında diğer iki gruba göre daha yüksek saptanıp istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5: Gestasyonel haftalarına göre tedavi verileri**

	<b>34. GH</b> n:13	<b>35.gebelik hf</b> n:13	<b>36.gebelik hf</b> n:36	<b>p</b>
<b>Oksijen alımı n(%)</b>	6 (%46.2)	6 (%46.2)	6 (%16.7)	<b>0.022*</b>
<b>NIPPV/CPAP n(%)</b>	4 (%30.8)	1 (%7.7)	2 (%5.6)	<b>0.024*</b>
<b>Entübasyon n(%)</b>	2 (%15.4)	0 (%0)	2 (%5.6)	0.346
<b>Antibiyotik tedavisi n(%)</b>	3 (%23.1)	2 (%15.4)	6 (%16.7)	0.659
<b>Fototerapi (gün)</b>	2 (1-2.5)	1 (0-2.5)	0 (0-1)	<b>0.002*</b>
<b>Parsiyel Exchange n(%)</b>	2 (%15.4)	0 (%0)	1 (%2.8)	0.125

\*: p< 0.05

CPAP: devamlı pozitif hava yolu basıncı

NIPPV: noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon

Çalışmamızda en sık görülen maternal risk faktörleri: %22.6'sı GDM, %17.7'si oligohidroamniyoz, %14.5'u trombofili (trombofilili gebelerin; %50'sini faktör V Leiden eksikliği, %33'ünü antifosfolipit sendromu ve %16'sını protrombin mutasyonu oluşturmaktadır), %12.9'u preeklampsi, EMR, maternal enfeksiyon, polihidroamniyoz, plasenta previa, ablasyo plasenta ve koriyoamniyonit olarak belirlendi. Bu maternal risk faktörlerinin gestasyonel haftalara göre dağılımı Tablo 4.6'da verilmiştir.

Gestasyonel haftalara göre maternal risk faktörleri değerlendirildiğinde, EMR 34 ve 35.gebelik haftalarında görülmezken, 36.gebelik haftasındakilerin %16.7'sinde görülüp istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p:0.047) (Tablo 4.6). Oligohidroamniyoz 34.gebelik haftasında %7.7, 35.gebelik haftasında %0, 36.gebelik haftasında ise %27.8 şeklinde

görülmüş; 36.gebelik haftasında diğer iki gruba göre daha fazla görülmesi istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (p:0.045) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6: Gestasyonel haftalarına göre maternal risk faktörleri dağılımı**

Toplam	34. GH (n%)	35.haftalar (n%)	36. haftalar(n%)	p
62	n=13	13	36	
EMR (n:6)	0 (%0)	0 (%0)	6 (%16.7)	<b>0.047*</b>
Koriyoamniyonit (n:1)	1 (%7.7)	0 (%0)	0 (%0)	0.09
Preeklampsi (n:8)	3 (%23.1)	3 (%23.1)	2 (%5.6)	0.065
Gestasyonel diyabet (n:14)	1 (%7.7)	4 (%30.8)	9 (%25)	0.295
Oligohidroamniyoz (n:11)	1 (%7.7)	0 (%0)	10 (%27.8)	<b>0.045*</b>
Polihidroamniyoz (n:3)	0 (%0)	1 (%7.7)	2 (%5.6)	0.519
Plasenta previa (n:2)	1 (%7.7)	0 (%0)	1 (%2.8)	0.513
Ablasyo plasenta (n:1)	0 (%0)	1 (%7.7)	0 (%0)	0.646
Trombofili (n:9)	0 (%0)	2 (%15.4)	7 (%19.4)	0.105
Maternal Enfeksiyon (n:4)	1 (%7.7)	2 (%15.4)	1 (%2.8)	0.346

\*: p< 0.05

EMR: erken membran rüptürü

Gebelik haftalarına göre plasentaların makroskopik özellikleri Tablo 4.7’de verilmiştir. Plasenta ağırlıkları değerlendirildiğinde 34. gebelik haftasında ortalama 419.38 (329-586) g, 35.gebelik haftasında 517.92 (337-692) g, 36.gebelik haftasında ise 534.33 (415-735) g olarak bulundu. Gebelik haftasının artmasıyla plasenta ağırlığının da artması istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p:0.003). Plasenta ağırlıklarına göre plasenta persentillerine bakıldığında en fazla 90 persentil üstü (%40.3) ve 90 persentilde (%17.7) plasenta olduğu, en az ise 10-25 persentilde (%3.2) plasenta bulunduğu görüldü. Plasenta persentilinin en düşük 34.gebelik haftasında, en yüksek 36.gebelik haftasında olduğu ve aynı şekilde bunun da gebelik haftası artışı ile korele olduğu görüldü (p:0.001). İkiz koryonite açısından değerlendirildiğinde, 36.gebelik haftasında diğer iki gruba göre oranın daha fazla olduğu görülmüş olup bu istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (p:0.031) (Tablo 4.7). Plasenta ağırlığı / bebek ağırlığı oranları değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan fark saptanmadı (p>0.05). Plasenta ağırlığı ile bebek ağırlığı oranları arasında anlamlı fark bulunmaması, plasenta ile bebek ağırlıklarının

uyumlu olduğunu düşündürdü. Plasental histopatolojik incelemeler sonucunda 40 (%64.5) bebeğin plasentasında plasental patoloji saptandı. Gebelik haftalarına göre değerlendirildiğinde 34.gebelik haftasında %84.6, 35.gebelik haftasında %46.1, 36.gebelik haftasında ise %63.8 oranında plasental patoloji saptandı. Otuzdördüncü gebelik haftasında plasental anomali saptama yüzdesi diğer iki gruba göre daha yüksek olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7: Gestasyonel haftalarına göre makroskopik plasenta özellikleri**

Toplam (62)	34.gebelik hf (n:13)	35.gebelik hf (n:13)	36.gebelik hf (n:36)	p
<b>Plasenta ağırlık (g)</b>	419.38	517.92	534.33	<b>0.003*</b>
<b>Min-max</b>	(329-586)	(337-692)	(415-735)	
<b>Plasenta g /bebek g</b>	0.19	0.22	0.20	0.100
<b>Min-max</b>	(0.14-0.26)	(0.14-0.28)	(0.16-0.29)	
<b>Plasenta ağırlığı persentili n(%)</b>				<b>0.001*</b>
<b>10-25 persentil</b> 2(%3.2)	2	0	0	
<b>25-50 persentil</b> 5(%8)	3	2	0	
<b>50 persentil</b> 5(%8)	2	0	3	
<b>50-75 persentil</b> 4(%6.4)	2	0	2	
<b>75 persentil</b> 7(%11.2)	0	0	7	
<b>75-90 persentil</b> 3(%4.8)	0	0	3	
<b>90 persentil</b> 11(%17.7)	1	6	4	
<b>90 persentil üstü</b> 25(%40.3)	3	5	17	
<b>İkiz koryonite n(%)</b>				<b>0.031*</b>
<b>İkiz DA,MK2(%3.2)</b>	0	0	2	
<b>İkiz DA,DK30(%48.3)</b>	6	4	20	
<b>İkiz DA,DK füzyon</b> 12(%19.3)	4	6	2	
<b>Üçüz</b> 1(%1.6)	0	1	0	
<b>Plasental patoloji varlığı n(%)</b>	11 (%84.6)	6 (%46.1)	23 (%63.8)	0.122

\*:  $p<0.05$

DA, MK: diamniyonik monokoryonik

DA, DK: diamniyonik dikoryonik



Yedi ayrı kategoride değerlendirilen plasental patolojilerden en sık görülenler: %19.3'ü kronik inflamasyon, %16.1'i plasentomegali, %11.2'si hematoma, %9.6'sı maternal uterin malperfüzyon, tam kat perivillöz fibrin birikimi, fetal obliteratif vaskülopati ve amniyon sıvı enfeksiyon sekansı olarak belirlendi. Plasental histopatolojik bulguların gestasyonel haftalara göre dağılımı Tablo 4.8'de sunulmuştur.

Maternal uterin malperfüzyonun 34.gebelik haftasında %23.1, 35.gebelik haftasında %15.4, 36.gebelik haftasında ise %2.8 oranında görüldüğü saptandı. Maternal uterin malperfüzyon patolojisinin gebelik haftası küçüldükçe görülme sıklığının artması istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ( $p:0.035$ ). Maternal uterin malperfüzyon gösteren olgularda histopatolojik bulgu olarak en sık distal villöz hipoplazi izlendi. Distal villöz hipoplaziyi ikinci sırada infarkt izledi (Tablo 4.8) (Şekil 4.4).

Fetal obliteratif vaskülopatiyeye ikincil iskemik villöz hasar, 34.gebelik haftasında diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p:0.016$ ) (Tablo 4.8).

Gestasyonel haftalar, diğer tanı kategorileri olan amniyon sıvı enfeksiyon sekansı, tam kat perivillöz fibrin birikimi, kronik inflamasyon, plasentomegali ve hematoma açısından değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.8).

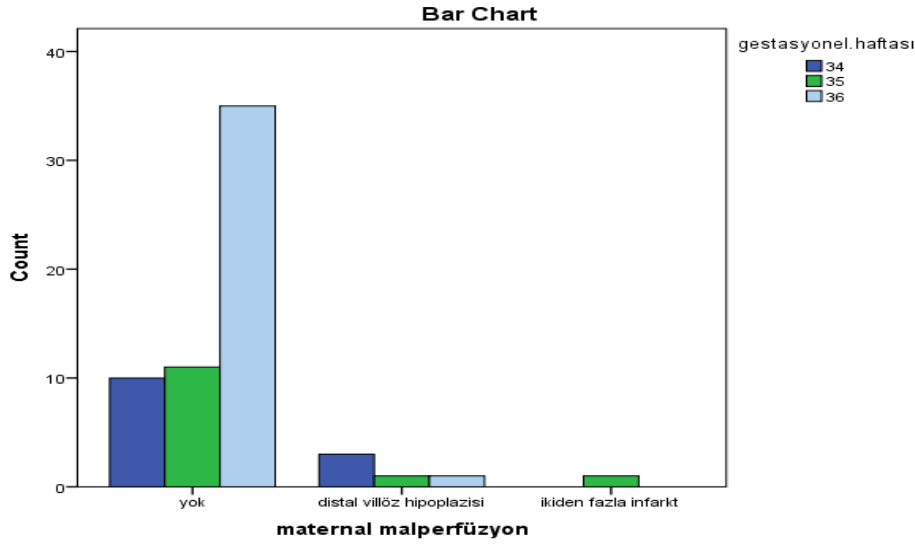
Plasentomegali 34.gebelik haftasında %7.7, 35.gebelik haftasında %0, 36.gebelik haftasında ise %25 ile en fazla 36.gebelik haftasında görüldü ancak istatistiksel açıdan fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Yine 36.gebelik haftasında hematoma saptama yüzdesi diğer iki gruba göre daha yüksek olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8: Gestasyonel haftalara göre yedi ayrı tanı kategorisinde değerlendirilen plasental patolojilerin histopatolojik bulgularının dağılımı**

<b>Toplam</b>	<b>34. haftalar (n%)</b>	<b>35.haftalar (n%)</b>	<b>36.haftalar (n%)</b>	<b>p</b>
62	13	13	36	
<b>Amniyon Sıvı Enfeksiyon Sekansı (n:1)</b> -fetal inflamatuvar yanıt -maternal inflamatuvar yanıt	0(%0) 0(%0)	0(%0) 1(%7.7)	0(%0) 0(%0)	0.646
<b>Maternal Uterin Malperfüzyon (n:6)</b> -plasental ağırlığın 10 persentil altında olması -distal villöz hipoplazisi -ikiden fazla infarkt -ciddi maternal desidual vaskülopati	0(%0) 3(%23.1) 0(%0) 0(%0)	0(%0) 1(%7.7) 1(%7.7) 0(%0)	0(%0) 1(%2.8) 0(%0) 0(%0)	<b>0.035*</b>
<b>Tam Kat Perivillöz Fibrin Birikimi (n:2)</b>	0(%0)	0(%0)	2(%5.6)	0.267
<b>Kronik İnflamasyon (n:12)</b> -kronik koriyonitis ve bazal kronik villitis -parankimal kronik villitis	2(%15.4) 2(%15.4)	2(%15.4) 1(%7.7)	3(%8.3) 2(%5.6)	0.168
<b>Fetal Obliteratif Vaskülopati (n:2)</b> -büyük damar trombüsü -fetal iskemiye bağlı villöz hasar	0(%0) 2(%15.4)	0(%0) 0(%0)	0(%0) 0(%0)	<b>0.016*</b>
<b>Plasentomegali (n:10)</b> -plasenta ağırlığının 90 persentil üstünde olması -villöz ödem	1(%7.7) 0(%0)	0(%0) 0(%0)	9(%25) 0(%0)	0.069
<b>Hematom (n:7)</b>	1(%7.7)	0(%0)	6(%16.7)	0.236

\*: p< 0.05

**Şekil 4.4: Gestasyonel haftalara göre maternal uterin malperfüzyon tanı kategorisinde yer alan olguların histopatolojik bulgularının dağılımı**



Yedi tanı kategorisi dışında izlenen histopatolojik bulgular kaydedildi. En sık izlenen bulgu umbilikal kordun membranöz girişidir. Bunu ikinci sırada subkoryonik kist varlığı izlemektedir. Bununla birlikte gestasyonel haftalar ile bu histopatolojik bulgular arasında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9: Gestasyonel haftalarına göre diğer izlenen plasenta patolojilerinin histopatolojik dağılımı**

	Toplam n:62	34.gebelik hf	35.gebelik hf	36.gebelik hf
Marjinal veya velamentöz kord girişi (membranöz giriş) n(%)	5 (%8)	1	2	2
Subkoryonik kist n(%)	3 (%4.8)	0	0	3
Tek arter anomali n(%)	2 (%3.2)	0	0	2
Koranjiyozis n(%)	2 (%3.2)	1	0	1
Koranjioma n(%)	2 (%3.2)	0	0	2
Maturasyonda gecikme n(%)	2 (%3.2)	2	0	0
Büyük damar anastomozu n(%)	2 (%3.2)	0	2	0

Maternal risk faktörleri ile neonatal morbiditeler arasındaki ilişki Tablo 4.10'da sunulmuştur. Çalışmamızda en sık görülen maternal risk faktörü olan gestasyonel diyabet ile neonatal morbiditeler arasında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Gestasyonel diyabetten sonra maternal risk faktörlerinden sık görülenlerden oligohidroamniyoz, trombofili ve preeklampsi neonatal morbiditeler ile anlamlı ilişkilerde bulunmuştur.

Erken membran rüptürü bulunan annelerin bebeklerinde %16.7 oranında beslenme intoleransı gözlenmiş olup bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p:0.039$ ). Koriyoamniyonitin eşlik ettiği anne bebekleri ile de tekrarlayan hastane yatışı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p:0.009$ ) (Tablo 4.10).

Preeklampşik anne bebeklerinde %87.5'inde hiperbilirubinemi ( $p:0.023$ ) ve %100'ünde beslenme intoleransı ( $p:0.008$ ) gözlenmiş olup preeklampsi ile hiperbilirubinemi ve beslenme intoleransı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 4.10). Hiperbilirubinemi, preeklampsi ve plasental patolojilerden maternal uterin malperfüzyon ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki içinde bulunmuştur (Tablo 4.10 ve Tablo 4.11). Preeklampşik annelerin plasentaları incelendiğinde %50 oranında maternal uterin malperfüzyon patolojisi saptanmıştır ( $p:0.001$ ) (Tablo 4.12). Patolojisinde maternal uterin malperfüzyonu bulunan bu preeklampşik annelerin %75'inin bebeklerinde de hiperbilirubinemi ortaya çıkmıştır.

Oligohidroamniyozu olan anne bebeklerinin %18.2'sinde hiperbilirubinemi ( $p:0.02$ ) ve yine %18.2'sinde beslenme intoleransı ( $p:0.005$ ) saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.10).

Plasenta previalı annelerin bebeklerinin %50'sinde RDS ( $p:0.011$ ) ve yine %50'sinde intrakranial kanama ( $p:0.001$ ) görülmüş olup, plasenta previa ile RDS ve intrakranial kanama arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 4.10). İntrakranial kanama (İKK) gözlenen iki bebekten birinin annesinde plasenta previa mevcut olup bu annenin plasenta patolojisi maternal uterin malperfüzyon olarak sonuçlanmıştır. Maternal uterin malperfüzyon patolojisi ile İKK (Tablo 4.11) ve plasenta previa ile İKK (Tablo 4.10) istatistiksel olarak anlamlı bulunsa da maternal uterin malperfüzyon patojisi ile plasenta previa arasında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.12).

Ablasyo plasentanin varlığında ise yenidoğan geçici takipnesi ( $p:0.022$ ) ve geç neonatal sepsis ( $p:0.001$ ) saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır (Tablo 4.10). Trombofili bulunan anne bebeklerinin %22.2'sinde beslenme intoleransı ( $p:0.025$ ), %11.1'inde hiperbilirubinemi ( $p:0.012$ ) ve %11.1'inde erken neonatal sepsis ( $p:0.014$ ) gözlenmiş ve

anlamli bulunmuştur (Tablo 4.10). Trombofili bulunan anne bebeklerinde beslenme intoleransı, hiperbilirubinemi ve erken neonatal sepsis gibi morbiditelerin eşlik edebileceği görölmüştür.

Çalışmada koriyoamniyonit dışında maternal enfeksiyonu bulunan (n:4, idrar yolu enfeksiyonu) annelerin bebeklerinin %25'inde erken neonatal sepsis ve %50'sinde tekrarlayan hastane yatışı gözlenmiştir. Maternal enfeksiyon ile erken neonatal sepsis (p:0.001) ve tekrarlayan hastane yatışı (p:0.022) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Tekrarlayan hastane yatışı maternal enfeksiyon ve plasental patolojilerden kronik inflamasyon ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkide tespit edilmiştir (Tablo 4.10 ve Tablo 4.11). Maternal enfeksiyonlu annelerin plasentaları incelendiğinde %50 sinde kronik inflamasyon olduğu gözlenmiştir (p: 0.038) (Tablo 4.12). Patolojisinde kronik inflamasyon bulunan maternal enfeksiyonlu bu annelerin bebeklerinin hepsinin tekrar hastaneye yattığı görölmüştür.

Maternal risk faktörlerinden gestasyonel diyabet ve polihidroamniyoz ile neonatal morbiditeler arasında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10: Maternal risk faktörleri ile neonatal morbiditeler ilişkisi n(%) (\*: p< 0.05)**

	Toplam	Apne bradikardi	RDS pnömöni	Yenidoğan geçici takipnesi	Pnömotoraks	Hiperbilirubinemi	Erken sepsis	Geç sepsis	Hipoglisemi	Polisitemi	İntrakranial kanama	Nekrotizan enterokolit	Beslenme intoleransı	Tekrar hastane yatışı
<b>Toplam</b>	62	2 / 62 (%3.2)	4 / 62 (%6.5)	10 / 62 (%16.1)	1 / 62 (%1.6)	31 / 62 (%50)	1 / 62 (%1.6)	4 / 62 (%6.5)	20 / 62 (%32.3)	6 / 62 (%9.7)	2 / 62 (%3.2)	2 / 62 (%3.2)	35 / 62 (%56.5)	8 / 62 (%12.9)
<b>Erken membran rüptürü</b>	6/62 (%9.7)	0 / 6 (%0)	1/6 (%16.7)	0/6 (%0)	1/6 (%16.7)	3/6 (%50)	0/6 (%0)	0/6 (%0)	4/6 (%66.7)	0/6 (%0)	0/6 (%0)	0/6 (%0)	<b>1/6</b> <b>(%16.7)*</b>	2/6 (%33.3)
<b>Koriyoamniyonit</b>	1/62 (%1.6)	0/1 (%0)	0/1 (%0)	0/1 (%0)	0/1 (%0)	1/1 (%100)	0/1 (%0)	0/1 (%0)	0/1 (%0)	0/1 (%0)	0/1 (%0)	0/1 (%0)	1/1 (%100)	<b>1/1</b> <b>(%100)*</b>
<b>Preeklampsi</b>	8/62 (%12.9)	0/8 (%0)	0/8 (%0)	3/8 (%37.5)	0/8 (%0)	<b>7/8</b> <b>(%87.5)*</b>	0/8 (%0)	0/8 (%0)	4/8 (%50)	2/8 (%25)	0/8 (%0)	1 / 8 (%12.5)	<b>8/8</b> <b>(%100)*</b>	1/8 (%12.5)
<b>GDM</b>	14/62 (%22.6)	0/14 (%0)	1/14 (%7.1)	3/14 (%21.4)	1/14 (%7.1)	5/14 (%35.7)	1/14 (%7.1)	0/14 (%0)	7/14 (%50)	0/14 (%0)	0 / 14 (%0)	1/14 (%7.1)	7/14 (%50)	1/14 (%7.1)
<b>Oligohidroamniyoz</b>	11/62 (%17.7)	0/11 (%0)	0/11 (%0)	1/11 (%9.1)	0/11 (%0)	<b>2/11</b> <b>(%18.2)*</b>	0/11 (%0)	0/11 (%0)	1/11 (%9.1)	1/11 (%9.1)	0/11 (%0)	0/11 (%0)	<b>2/11</b> <b>(%18.2)*</b>	2/11 (%18.2)
<b>Polihidroamniyoz</b>	3/62 (%4.8)	0/3 (%0)	0/3 (%0)	1/3 (%33.3)	0/3 (%0)	3/3 (%100)	0/3 (%0)	0/3 (%0)	0/3 (%0)	0/3 (%0)	0/3 (%0)	0/3 (%0)	3/3 (%100)	0/3 (%0)
<b>Plasenta previa</b>	2/62 (%3.2)	0/2 (%0)	<b>1 / 2</b> <b>(%50)*</b>	0/2 (%0)	0/2 (%0)	1 / 2 (%50)	0/2 (%0)	0/2 (%0)	0/2 (%0)	0/2 (%0)	<b>1 / 2</b> <b>(%50)*</b>	0/2 (%0)	1 / 2 (%50)	1 / 2 (%50)
<b>Ablasyo plasenta</b>	1/62 (%1.6)	0/1 (%0)	0/1 (%0)	<b>1/1</b> <b>(%100)*</b>	0/1 (%0)	1/1 (%100)	0/1 (%0)	<b>1/1</b> <b>(%100)*</b>	0/1 (%0)	0/1 (%0)	0/1 (%0)	0/1 (%0)	1/1 (%100)	0/1 (%0)
<b>Trombofili</b>	9/62 (%14.5)	0/9 (%0)	0/9 (%0)	1/9 (%11.1)	0/9 (%0)	<b>1/9</b> <b>(%11.1)*</b>	<b>1/9</b> <b>(%11.1)*</b>	0/9 (%0)	3/9 (%33.3)	0/9 (%0)	0/9 (%0)	0/9 (%0)	<b>2/9</b> <b>(%22.2)*</b>	2/9 (%22.2)
<b>Maternal enfeksiyon</b>	4/62 (%6.5)	0/4 (%0)	0/4 (%0)	1 / 4 (%25)	0/4 (%0)	3 / 4 (%75)	<b>1 / 4</b> <b>(%25)*</b>	0/4 (%0)	2/4 (%50)	0/4 (%0)	0/4 (%0)	0/4 (%0)	4/4 (%100)	<b>2/4</b> <b>(%50)*</b>

Plasental histopatolojik bulgular ile neonatal morbiditeler ilişkisi Tablo 4.11'de verilmiştir. En fazla neonatal morbiditeler ile plasental patolojilerden sık görülen kronik inflamasyon, plasentomegali ve maternal uterin malperfüzyon arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır.

Maternal uterin malperfüzyon patolojisi olan bebeklerin %83.3'ünde neonatal morbiditelerden hiperbilirubinemi gözlenmiş olup bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p:0.043). Ayrıca plasentada maternal uterin malperfüzyonun görüldüğü bebeklerin %33.3'ünde intrakranial kanama görülerek anlamlı bulunmuştur (p:0.035). Maternal uterin malperfüzyon patolojisi neonatal morbiditelerden hiperbilirubinemi ve intrakranial kanama ile anlamlı ilişkili bulunmuştur (Tablo 4.11).

Plasental incelenme sonucunda kronik inflamasyon patolojisinin bulunması polisitemi (p:0.046), beslenme intoleransı (p:0.015) ve tekrarlayan hastane yatışları (p:0.035) ile istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Kronik inflamasyonun bulunduğu durumda, bebeklerde %91.6'sında beslenme intoleransı, %25'inde tekrarlayan hastane yatışı ve %16.6'sında da polisitemi gözlenmiştir (Tablo 4.11).

Plasental patoloji olarak fetal obliteratif vaskülopati bulunduğu durumda ise %50 oranında polisitemi gözlenmiş olup bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.049). Hematomun olması halinde ise %14.3 oranında pnömotoraks gözlenmiş olup anlamlı sonuçlanmıştır (p:0.005) (Tablo 4.11).

Plasentomegalinin görülmesi durumunda %30 oranında neonatal sepsis gözlenmiş olup bunun %10'u erken neonatal sepsistir ve erken neonatal sepsis ile arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmıştır (p:0.005). Ayrıca plasentomegalinin bulunduğu durumda bebeklerde %20 oranında beslenme intoleransı gözlenmiştir (p:0.011). Plasentomegali, erken neonatal sepsis ve beslenme intoleransı ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 4.11).

Plasenta patolojilerinden amniyon sıvı enfeksiyon sekansı ve tam kat perivillöz fibrin birikimi ile neonatal morbiditeler arasında istatistiksel açıdan fark izlenmemiştir (p>0.05).

**Tablo 4.11: Plasenta tanısal kategorileri içinde değerlendirilen histopatolojik bulgular ile neonatal morbiditeler ilişkisi n(%)**

	Toplam	Apne bradikardi	RDS pnömöni	Yenidoğan geçici takipnesi	Pnömotoraks	Hiperbilirubinemi	Erken sepsis	Geç sepsis	Hipoglisemi	Polisitemi	İntrakranial kanama	Nekrotizan enterokolit	Beslenme intoleransı	Tekrar hastane yatışı
<b>Toplam</b>	62	2/62 (%3.2)	4/62 (%6.5)	10/62 (%16.1)	1/62 (%1.6)	31/62 (%50)	1/62 (%1.6)	4/62 (%6.5)	20/62 (%32.3)	6/62 (%9.7)	2/62 (%3.2)	2/62 (%3.2)	35/62 (%56.5)	8/62 (%12.9)
<b>Amniyon sıvı enfeksiyon sekansı</b>	1/62 (%1.6)	0/1 (%0)	0/1 (%0)	1/1 (%100)	0/1 (%0)	1/1 (%100)	0/1 (%0)	0/1 (%0)	0/1 (%0)	0/1 (%0)	0/1 (%0)	0/1 (%0)	1/1 (%100)	0/1 (%0)
<b>Maternal uterin malperfüzyon</b>	6/62 (%9.6)	0/6 (%0)	1/6 (%16.7)	2/6 (%33.3)	0/6 (%0)	<b>5/6 (%83.3)*</b>	0/6 (%0)	0/6 (%0)	3/6 (%50)	1/6 (%16.7)	<b>2/6 (%33.3)*</b>	1/6 (%16.7)	6/6 (%100)	2/6 (%33.3)
<b>Tam kat perivillöz fibrin birikimi</b>	2/62 (%3.2)	0/2 (%0)	0/2 (%0)	0/2 (%0)	0/2 (%0)	1 / 2 (%50)	0/2 (%0)	0/2 (%0)	1 / 2 (%50)	0/2 (%0)	0/2 (%0)	0/2 (%0)	0/2 (%0)	0/2 (%0)
<b>Kronik inflamasyon</b>	12/62 (%19.3)	1/12 (%8.3)	1/12 (%8.3)	3/12 (%25)	0/12 (%0)	7/12 (%58.3)	0/12 (%0)	0/12 (%0)	2/12 (%16.6)	<b>2/12 (%16.6)*</b>	0/12 (%0)	0/12 (%0)	<b>11/12 (%91.6)*</b>	<b>3/12 (%25)*</b>
<b>Fetal obliteratif vaskülopati</b>	2/62 (%3.2)	0/2 (%0)	0/2 (%0)	0/2 (%0)	0/2 (%0)	2/2 (%100)	0/2 (%0)	0/2 (%0)	1 / 2 (%50)	<b>1 / 2 (%50)*</b>	0/2 (%0)	0/2 (%0)	2/2 (%100)	0/2 (%0)
<b>Plasentomegali</b>	10/62 (%16.1)	1/10 (%10)	1/10 (%10)	0/10 (%0)	0/10 (%0)	4/10 (%40)	<b>1/10 (%10)*</b>	2/10 (%20)	5/10 (%50)	0/10 (%0)	0/10 (%0)	0/10 (%0)	<b>2/10 (%20)*</b>	2/10 (%20)
<b>Hematom</b>	7/62 (%11.2)	0/7 (%0)	1/7 (%14.3)	1/7 (%14.3)	<b>1/7 (%14.3)*</b>	4/7 (%57.1)	0/7 (%0)	0/7 (%0)	2/7 (%28.6)	0/7 (%0)	0/7 (%0)	0/7 (%0)	3/7 (%42.9)	1/7 (%14.3)

\*: p< 0.05



Plasental histopatolojik bulgular ile maternal risk faktörlerinin ilişkisi Tablo 4.12’de sunulmuştur. Plasental patolojisi pozitif olan anneler taşıdıkları risk faktörleri açısından da incelenmiştir.

Patolojisinde amniyon sıvı enfeksiyon sekansı bulunan tek annede preeklampsi ve polihidroamniyozun mevcut olduğu görülmüş ve amniyon sıvı enfeksiyon sekansı, preeklampsi (p:0.009) ve polihidroamniyoz (p:0.048) ile istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (Tablo 4.12). Placenta patolojisi maternal uterin malperfüzyon olan annelerin %16.7’sinde koryoamniyonitin (p:0.003), %66.6’sında preeklampsinin (p:0.001) ve %66.6’sında gestasyonel diyabetin (p:0.017) eşlik ettiği görülmüştür. Maternal uterin malperfüzyon patolojisi ile maternal risk faktörlerinden koryoamniyonit, preeklampsi ve gestasyonel diyabet istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulunmuştur (Tablo 4.12).

Patolojisi tam kat perivillöz fibrin birikimi olan iki annenin ikisinde de erken membran rüptürü görülerek istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p:0.001) (Tablo 4.12). Tam kat perivillöz fibrin birikimi patolojisi ve EMR sadece 36.gebelik haftasında görülmüştür (Tablo 4.6 ve Tablo 4.8).

Plasentası kronik inflamasyonlu annelerin %16.6’sında maternal enfeksiyon saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.038) (Tablo 4.12). Maternal enfeksiyonu olan annelerin plasentalarının birçok neonatal morbiditeye neden olan kronik inflamasyon patolojisi (Tablo 4.11) açısından dikkatli incelenmesi gerektiği anlaşılmıştır.

Plasental patolojilerden fetal obliteratif vaskülopati, plasentomegali ve hematoma ile maternal risk faktörleri arasında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır (p>0.005) (Tablo 4.12).

Plasentomegalisi bulunan annelerin %40’ında gestasyonel diyabetin eşlik ettiği görülmüştür (Tablo 4.12). Plasentomegalisi bulunan gestasyonel diyabetli anne bebeklerinin %75’inde de hipoglisemi saptanmış ama bu oranlar yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel açıdan fark tespit edilmemiştir (p>0.05).

**Tablo 4.12: Plasenta tanısal kategorileri içinde değerlendirilen histopatolojik bulgular ile maternal risk faktörlerinin ilişkisi n(%)**

	Toplam	Erken membran rüptürü	Koriyoamniyonit	Preeklampsi	Gestasyonel diyabet	Oligohidroamniyoz	Polihidroamniyoz	Plasenta previa	Ablasyo plasenta	Trombofili	Maternal enfeksiyon
<b>Toplam</b>	62	6 / 62 (%9.7)	1/62 (%1.6)	8/62 (%12.9)	14/62 (%22.6)	11/62 (%17.7)	3/62 (%4.8)	2/62 (%3.2)	1/62 (%1.6)	9/62 (%14.5)	4/62 (%6.5)
<b>Amniyon sıvı enfeksiyon sekansı</b>	1/62 (%1.6)	0/1 (%0)	0/1 (%0)	<b>1/1</b> <b>(%100)*</b>	0/1 (%0)	0/1 (%0)	<b>1/1</b> <b>(%100)*</b>	0/1 (%0)	0/1 (%0)	0/1 (%0)	0/1 (%0)
<b>Maternal uterin malperfüzyon</b>	6/62 (%9.6)	0/6 (%0)	<b>1/6</b> <b>(%16.6)*</b>	<b>4/6</b> <b>(%66.6)*</b>	<b>4/6</b> <b>(%66.6)*</b>	1/6 (%16.6)	0/6 (%0)	1/6 (%16.6)	0/6 (%0)	0/6 (%0)	1/6 (%16.6)
<b>Tam kat perivillöz fibrin birikimi</b>	2/62 (%3.2)	<b>2/2</b> <b>(%100)*</b>	0/2 (%0)	0/2 (%0)	0/2 (%0)	0/2 (%0)	0/2 (%0)	0/2 (%0)	0/2 (%0)	0/2 (%0)	0/2 (%0)
<b>Kronik inflamasyon</b>	12/62 (%19.3)	0/12 (%0)	0/12 (%0)	1/12 (%8.3)	1/12 (%8.3)	1/12 (%8.3)	0/12 (%0)	0/12 (%0)	0/12 (%0)	1/12 (%8.3)	<b>2/12</b> <b>(%16.6)*</b>
<b>Fetal obliteratif vaskülopati</b>	2/62 (%3.2)	0/2 (%0)	0/2 (%0)	1 / 2 (%50)	0/2 (%0)	0/2 (%0)	0/2 (%0)	0/2 (%0)	0/2 (%0)	0/2 (%0)	0/2 (%0)
<b>Plasentomegali</b>	10/62 (%16.1)	2/10 (%20)	0/10 (%0)	0/10 (%0)	4/10 (%40)	1/10 (%10)	0/10 (%0)	0/10 (%0)	0/10 (%0)	3/10 (%30)	1/10 (%10)
<b>Hematom</b>	7/62 (%11.2)	1/7 (%14.3)	0/7 (%0)	1/7 (%14.3)	1/7 (%14.3)	3/7 (%42.9)	0/7 (%0)	1/7 (%14.3)	0/7 (%0)	1/7 (%14.3)	0/7 (%0)

\*: p&lt; 0.05

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada maternal risk faktörlerinin ve plasenta histopatolojilerinin geç preterm bebeklerin morbidite ve mortalitelerine etkisi araştırılmıştır. Plasental sorunlar ve maternal risk faktörleri, preterm doğuma neden olabilen ve neonatal morbiditeyi etkileyen durumlardır. Çalışmalar preterm bebek grubunun en büyük kısmını oluşturan geç preterm bebeklerin; term bebeklere göre daha fazla solunum ve beslenme sorunları, sepsis, hiperbilirubinemi, hipoglisemi, uzun süreli ve tekrarlayan hastane yatışı gibi problemlerle karşı karşıya olduklarını göstermektedir. Ayrıca term bebeklere göre mortalitenin de bu grupta daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmektedir (4,5). Bizim çalışmamızda da geç preterm bebeklerin, artmış kısa ve uzun dönem morbiditeler ile karşı karşıya oldukları saptanmıştır. Çalışmamızda en sık görülen neonatal morbiditeler; beslenme intoleransı (%56.5), hiperbilirubinemi (%50), hipoglisemi (%32.3), yenidoğanın geçici takipnesi (%16.1), polisitemi (%9.7), sepsis (%8.1) ve respiratuvar distres sendromu'dur (%6.5). Gianni ve arkadaşlarının 2011-2013 yılları arasında 1768 geç preterm bebekte yaptıkları çalışmada neonatal morbiditeler; beslenme intoleransı (%35), solunum sıkıntısı (%14), hiperbilirubinemi (%10) ve hipoglisemi (%8) olarak sıralanmıştır (98). Çalışmamızdaki geç preterm bebeklerde görülen morbiditelerin literatür ile benzer olduğu görülmüştür.

Amerikan Patoloji Birliği tarafından son yıllarda plasenta anatomisi ve histolojisini bilmenin önemi vurgulanmış ve hangi patolojilerin perinatal mortalite ve morbidite ile ilişkili olabileceğini saptamanın önemi belirtilmiştir (87). Distal villöz hipoplazi gibi maternal uterin malperfüzyonun veya kronik koryonit gibi kronik inflamasyonların, neonatal hastalıklar için risk faktörü olabileceği yeteri kadar bilinmemektedir. Çalışmamızda geç preterm doğumlara neden olan en sık plasental sorunların; %19.3'ünü kronik inflamasyon, %16.1'ini plasentomegali, %11.2'sini hematoma ve %9.6'sını maternal uterin malperfüzyon oluşturmaktaydı. Chisholm ve arkadaşlarının 102 geç preterm bebek ile yaptıkları çalışmada, bu bebeklerin plasentalarının incelenmesi sonucunda %45'inde maternal uterin malperfüzyon, %37'sinde plasentomegali ve %33'ünde kronik inflamasyon patolojisi görülmüştür (90). Literatürdeki bu çalışma ile sık görülen patolojiler açısından çalışmamız benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda geç preterm doğumlara neden olan en sık maternal sorunlar ise %22.6 GDM, %17.7 oligohidroamniyoz, %14.5 trombofili ve %12.9 preeklampsi idi. Chadakarn ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada geç preterm doğumların maternal nedenleri arasında

%33.7 GDM, %28 preeklampsi, %6 plasental problemler (plasenta previa, ablasyo plasenta), % 2 intrauterin enfeksiyon saptanmıştır (99).

Çalışmamızda maternal risk faktörleri ile neonatal morbiditelerin ilişkisi incelendiğinde; yenidoğan bebeklerde morbiditelere en fazla yol açan maternal nedenlerin preeklampsi, trombofili ve oligohidroamniyoz olduğu görüldü.

Çalışmamızda maternal risk faktörleri içinde preeklampsi oranı %12.9 saptandı. Hauth ve arkadaşlarının 217 geç preterm bebekte yaptığı çalışmada preeklampsi oranı %10.6 (100), Hnat ve arkadaşlarının 86 geç preterm bebekte yaptığı çalışmada ise preeklampsi oranı % 11.7 (101) saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da geç preterm bebeklerde maternal risk faktörü olarak preeklampsi oranı literatür ile uyumlu bulundu. Margaret ve arkadaşlarının 3150 geç preterm bebeği içeren çalışmasında preeklampsinin YYBÜ'ne yatış riskini yaklaşık 3 kat artırdığı gösterilmiştir (102). Barton ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada preeklampsili annelerden doğan geç preterm bebeklerde sağlıklı annelerden doğan geç preterm bebeklere göre anlamlı şekilde fazla oranda SGA ve YYBÜ'ne yatış olduğu bildirilmiştir (103). Langenveld ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da preeklampsili annelerden doğan geç preterm bebeklerde daha fazla oranda RDS, YGT veya 24 saatten fazla süren oksijen ihtiyacı/CPAP/ventilasyon içeren solunum problemlerinin ve İKK'nın görüldüğü saptanmıştır (104). Çalışmamızda da maternal risk faktörü olarak preeklampsisi olan annelerin geç preterm bebeklerinde, preeklampsiye bağlı morbiditelere istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu saptandı. Bunlardan en önemlisi, preeklampitik anne bebeklerinin tümünde beslenme intoleransı gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0.008).

Preeklampitik annelerden doğan geç preterm bebeklerde uteroplasental yetmezlik, vasküler disfonksiyon veya patolojik inflamasyon nedeniyle sağlıklı annelerden doğan geç preterm bebeklere göre daha yüksek oranda SGA, RDS, YGT ve beslenme problemleri gibi morbiditeler görülmektedir. Suhonen ve arkadaşlarının 284 gebeyi içeren çalışmasında preeklampitik anne bebeklerinde hiperbilirubinemi sık görülmüştür (105). Bizim çalışmamızda da preeklampitik anne bebeklerinde %87.5 oranında hiperbilirubinemi gözlemlendi (p:0.023). Ayrıca literatürdeki çalışmalara benzer şekilde preeklampitik anne bebeklerinde YGT sık gözlemlendi (%37.5) fakat çalışmamızda istatistiksel açıdan fark bulunmadı. Preeklampitik anne bebeklerinin solunumsal ve beslenme problemleri ile hiperbilirubinemi açısından riskli grupta olduğu görüldü.

Literatürde maternal risk faktörlerinden trombofilinin bulunduğu anne bebeklerinde solunum sistemi ilişkili morbidite ve neonatal sepsis riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (106). Boffa ve arkadaşlarının yaptığı çoğunluğu antifosfolipid antikoru pozitif trombofilili gebelerin bebeklerinin oluşturduğu çalışmada hidrops fetalis, intrauterin büyüme geriliği ve sepsis riskinde artış saptanmıştır (107). Çalışmamızda trombofilili sık gözlenen maternal risk faktörlerinden biri olup %14.5 oranında görülmüştür. Trombofilili neonatal morbiditelerden erken neonatal sepsis ile anlamlı ilişkili bulunmuş (p:0.014) ve literatürle benzerlik göstermiştir. Ancak çalışmamız literatürdeki örnekten farklı olarak faktör V Leiden eksikliğin çoğunlukta olduğu trombofilili grubunu içermektedir. Hiltunen ve arkadaşlarının 1076 bebeği inceledikleri çalışmada, trombofililerden özellikle Faktör V Leiden eksikliğin daha çok gebeliğin 32. haftasından sonraki geç preterm doğumlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (108). Çalışmamızda da trombofilili gebelerde faktör V Leiden eksikliğin çoğunlukta olması ve bebeklerin %77'sinin 36.gebelik haftasında doğması literatürdeki bu çalışma ile uyumludur.

Ayrıca çalışmamızda annesinde trombofilili bulunan bebeklerde hiperbilirubinemi (p:0.012) ve beslenme intoleransı (p:0.025) da sık gözlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlıdır. Trombofilinin plasental yetersizliğe bağlı etkin fetoplasental dolaşımın gerçekleşmemesine neden olarak neonatal morbiditelere yol açtığı düşünülmektedir. Neonatal morbiditelere sık neden olduğu literatürdeki çalışmalarda da görülen trombofilili, önemli maternal risk faktörlerinden biridir.

Brzezinski-Sinai ve arkadaşlarının 144 oligohidroamniyozlu gebe ve 10.445 amniyon sıvısı yeterli olan gebeyi içeren geç preterm bebekler ile yaptıkları çalışmada oligohidroamniyoz ile YGT arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p:0.02) (109). Bu durumu, oligohidroamniyozun plasental yetmezlik, hipovolemi veya intrauterin büyüme geriliği sonucu gelişebileceği ve fetüsün akciğerlerinin gelişimini etkileyebileceğini vurgulayarak açıklamışlardır. Çalışmamızda oligohidroamniyoz %17.7 oranında görülerek sık rastlanan maternal risk faktörleri arasındadır. Oligohidroamniyozlu bebeklerin %90'ının gestasyonel yaşı 36.gebelik haftası içindedir ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p:0.045). Literatürden farklı olarak oligohidroamniyoz ile solunumsal morbiditeler arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (p>0.05). Karahanoğlu ve arkadaşlarının 1213 oligohidroamniyozlu vakayı içeren çalışmasında ise bebeklerde hiperbilirubinemi görülme oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (%37.8) (110). Hiperbilirubineminin sık gözlenmesi bu bebeklerde eşlik eden beslenme intoleransının da olmasına bağlanmıştır.

Literatürdeki çalışma ile uyumlu olarak, çalışmamızda da oligohidroamniyozlu bebeklerde hiperbilirubinemi (%18.2) daha sık görülerek, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0.02). Ek olarak beslenme intoleransı da %18.2 oranında eşlik ederek anlamlı saptandı (p:0.005).

Çalışma grubumuzdaki annelerin %22.6'sında GDM saptanarak en sık gözlenen maternal sorun olmuştur. GDM'nin geç preterm bebeklerde birden çok neonatal morbiditeye neden olduğu ve bunların içerisinde de solunum problemlerinin önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da GDM'nin geç preterm bebeklerde RDS (%7.1) ve YGT (%21.4) gibi solunumsal problemleri, hiperbilirubinemi riskini (%35.7), hipoglisemiyi (%50) ve beslenme intoleransını (%50) arttırdığını saptamamıza rağmen bu morbiditeler ile arasında istatistiksel açıdan fark tespit edilmemiştir (p>0.05).

Margaret ve arkadaşlarının 3150 geç preterm bebeği içeren çalışmasında erken membran rüptürünün morbidite riskini istatistiksel olarak arttırdığı ve YYBÜ'ne yatış riskini yaklaşık 3 kat arttırdığı bildirilmiştir (102). Van der Ham ve arkadaşları EMR'li annelerden doğan 200 geç preterm bebekte yaptıkları çalışmada en yaygın majör neonatal morbiditenin RDS (%16.3), en yaygın minör morbiditenin de hiperbilirubinemi olduğu saptanmıştır (111). Çalışmamızda EMR %9.7 oranında gözlenmiş olup, EMR'li tüm bebekler 36.gebelik haftası içinde doğmuştur. Diğer iki gruba göre EMR'li bebeklerin 36.gebelik haftasında yer alması istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p:0.047). Çalışmamızda EMR'li bebeklerde beslenme intoleransı %16.7 oranında görülerek istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.039). Cui ve arkadaşlarının 76 preterm bebeği içeren çalışmasında da EMR'li bebeklerde beslenme intoleransı sık gözlenmiş ve EMR'nin perinatal asfiksiye yol açarak bu duruma neden olabileceği düşünülmüştür (112).

Erken membran rüptürü olan gebelerin plasentaları incelendiğinde tam kat perivillöz fibrin birikimi patolojisi sık rastlanmıştır olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.001). Ancak literatürde tam kat perivillöz fibrin birikimi patolojisi ile EMR arasındaki ilişkiden söz eden bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda plasentasında tam kat perivillöz fibrin birikimi olan EMR'li anne bebeklerinde herhangi bir neonatal morbidite gözlenmemiştir. Literatürdeki tam kat perivillöz fibrin birikimi ve neonatal morbiditeler ile ilgili tek çalışmada da bu patoloji ile neonatal morbiditeler arasında fark saptanmamıştır (90). Bu çalışmada ve bizim çalışmamızda tam kat perivillöz fibrin birikimi patolojisi ilerleyen gebelik haftalarında gözlenmiştir. EMR'nin de sadece 36.gebelik haftasında gözlenmesi çalışmamızdaki tam kat perivillöz fibrin birikimi ve EMR'nin ortak özelliğidir.

Lin ve arkadaşlarının çalışmasında plasenta previası olan annelerden doğan 40 preterm bebek incelenmiştir. Plasenta previa gebeliklerinde bebeklerin daha yüksek oranda RDS için risk altında olduğu saptanmıştır ( $p<0.01$ ) (113). Aynı şekilde Bekku ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da gebeliğin 30-35.haftalarında sezaryen ile doğum yapan plasenta previalı 99 gebe ile elektif sezaryen geçiren 102 gebe karşılaştırılmıştır. Plasenta previa grubunda RDS insidansı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ( $p<0.0001$ ). Plasenta previalı annelerin bebeklerinde RDS insidansının anlamlı olarak daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (114).

Çalışmamızda plasenta previa %3.2 oranında gözlenerek, seyrek görülen maternal risk faktörleri arasındadır. Ama sonuçlar literatürdeki birçok çalışma ile benzerdir. Plasenta previalı ile RDS insidansı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p:0.011$ ). Plasenta previanın antenatal kanamaya neden olarak bu bebeklerde RDS riskini arttırdığı, fetal hipoksiye ve anemiye yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamızda plasenta previa ile İKK arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p:0.001$ ). Yoshimoto ve arkadaşlarının intrakranial kanama ile ilişkili obstetrik faktörleri inceleyen 98 prematüre bebeği içeren çalışmalarında ise plasenta previa ile arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak İKK grubunda, İKK olmayan gruba göre ablasyo plasenta daha yüksek saptanmıştır (115).

Çalışmamızda sadece bir gebede görülen ablasyo plasenta ile YGT ( $p:0.022$ ) ve neonatal sepsis ( $p:0.001$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu gebenin bebeğinde YGT ve geç neonatal sepsis gözlenmiş olup literatürde bunu destekleyebilecek bir çalışma bulunmamaktadır. Olgu sayısı artırılarak, ablasyo plasentanın neonatal risk oranlarının belirlenmesi sağlanabilir. Yoshimoto ve arkadaşlarının intrakraniyal kanama ile ilişkili obstetrik faktörleri inceleyen 98 prematüre bebeği içeren çalışmalarında İKK grubunda, İKK olmayan gruba göre ablasyo plasenta daha yüksek görülmüş ve İKK ile ablasyo plasenta anlamlı ilişkili bulunmuştur (115). Literatürde ablasyo plasentanın maternal ve neonatal sonuçları hafif etkileyebilen ya da hiç etkilemeyen çok küçük plasental ayrılmalardan, fetal hipoksi, fetal ölüm ve ağır maternal morbidite yaratabilecek ciddi plasental ayrılmaya kadar geniş bir spektrum içerisinde olabileceğine değinilmiştir.

Çalışmamızda gebelikte idrar yolu enfeksiyonu geçiren 4 annenin bebeklerinde morbiditeler incelenmiş ve bu bebeklerde erken neonatal sepsisin ( $p:0.001$ ) ve tekrarlayan hastane yatışının ( $p:0.022$ ) sık olduğu görülmüştür. Maternal enfeksiyon ile erken neonatal sepsis literatürdeki birçok çalışmada olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Marahatta ve arkadaşlarının 600 gebeyi kapsayan çalışmalarında pyelonefrit geçiren annelerin bebeklerinde

erken neonatal sepsisin sık gözleendiği bildirilmiştir (116). Chan ve arkadaşlarının araştırmasında, 1960-2013 tarihleri arasında yayınlanmış olan 4712 makaleden 83'ünde maternal enfeksiyonun yenidoğan sepsisine etkisi incelenmiş olup; yaşamın ilk haftasındaki yenidoğan sepsisinin, maternal enfeksiyon ve kolonizasyon ile yakın ilişkili olduğu tespit edilmiştir (117). Bizim verilerimiz de bu çalışmalarını desteklemektedir.

Çalışmamızda plasental patolojiler ile neonatal morbiditelerin ilişkisi incelendiğinde; morbiditelere en fazla yol açan plasentaya ait patolojik nedenlerin kronik inflamasyon, maternal uterin malperfüzyon ve plasentomegali olduğu görüldü.

Plasental kronik inflamasyonun olası neonatal sonuçlarını değerlendiren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Literatürdeki bu çalışmalarda, kronik inflamasyon patolojisi ile neonatal sepsis ve serebral morbiditeler ilişkili saptanmıştır (90,118). Yamada ve arkadaşlarının 34. gebelik haftasının altında doğan 272 prematüre yenidoğan bebeği içeren çalışmasında, plasental kronik inflamasyon şiddetinin sepsis, intraventriküler kanama, kronik akciğer hastalığı ve nekrotizan enterokolit insidansları ile korele olarak artığı bildirilmektedir (118). Plasental kronik inflamasyonlu vakalarda gebelik yaşının küçük olduğu ve plasental kronik inflamasyonun ciddi neonatal sonuçlarla ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Chisholm ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, plasenta patolojilerinden kronik inflamasyon 102 bebekten 34'ünde (%33.3) görülmüş olup, post hemorajik hidrosefali (PHH) ve neonatal sepsis ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulunmuştur (90). Genel olarak kronik inflamasyonun özellikle kronik koryonit ve bazal kronik villitin, PHH riskini anlamlı bir şekilde arttırdığı gözlenmiştir. Bu çalışmada neonatal sepsis genel olarak amniyotik sıvı enfeksiyon patolojisi olanlarla ilişkili çıksa da ek olarak kronik inflamasyon ile de korele sonuçlanmıştır (90). Bir diğer çalışmada, Kovo ve arkadaşları, kronik inflamasyon patolojisi olan ve olmayan 1203 plasentayı incelemiş ve kronik villitin eşlik ettiği inflamasyonlu grupta SGA görölme riskinin daha fazla olduğunu göstermiştir (119).

Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak kronik inflamasyon patolojisi polisitemi (p:0.046) ve beslenme intoleransı (p:0.015) ile istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Ayrıca bu patolojiye sahip gebelerin bebeklerinin tekrarlayan hastane yatış oranlarının da daha fazla olduğu gözlenmiştir (p:0.035). Çalışmamızda kronik inflamasyon patolojisi %19.3 oranında saptanmış olup, literatürdeki çalışmanın aksine gebelik yaşının büyük olduğu grupta (36.gebelik haftasında) daha fazla görülmüştür. Maternal enfeksiyonu olan gebelerin plasentaları incelendiğinde kronik inflamasyon patolojisinin sık olduğu gözlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.038). Bu gebeliklerden doğan bebeklerin de



beslenme intoleransı ve tekrarlayan hastane yatışı açısından risk altında olduğu saptanmıştır. Plasental kronik inflamasyonun hipoksiye ve plasenta yetmezliğe neden olarak neonatal morbiditelere yol açtığı çalışmalarda bildirilmiştir.

Plasental maternal uterin malperfüzyon patolojisi de neonatal morbiditeler ile yakın ilişki içindedir. Wright ve arkadaşlarının 856 gebe ile yaptıkları çalışmada 72 gebenin (%8.4) plasentasında maternal uterin malperfüzyon patolojisi saptanmıştır. Bu patolojiye sahip gebelerde preeklampsi riski daha yüksek bulunmuş (%8.3) ve bebeklerin de %47'sinde SGA görülmüştür. Maternal uterin malperfüzyon plasental patolojisi gözlenen gebeliklerde preeklampsi gelişme riskinin 4,5 kat daha fazla olduğu ve daha yüksek oranda SGA bebek doğduğu vurgulanmıştır (120). Weiner ve arkadaşlarının 2008-2016 yılları arasında 284 preeklamptik gebe ile yaptıkları çalışmada en sık görülen plasental patolojinin maternal uterin malperfüzyon olduğu saptanmıştır ( $p < 0.005$ ). Maternal uterin malperfüzyon patolojisi saptanan bu gebelerin bebeklerinde SGA ( $p:0.016$ ), hiperbilirubinemi ( $p:0.002$ ) ve daha az oranlarda sepsis ve respiratuvar sorunlar gözlenmiştir. Bu çalışmada maternal uterin malperfüzyon, preeklampsi ile anlamlı ilişkili bulunmuş ve neonatal morbiditelerden de SGA ve hiperbilirubinemi ile ilişkilendirilmiştir (121). Scifres ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, GDM'li 1187 gebede plasental lezyonlar çalışılmış ve maternal uterin malperfüzyon lezyonları en sık görülen plasental lezyon olarak bulunmuştur ( $n:362$ , %30.5). Maternal uterin malperfüzyon lezyonları özellikle infarkt, desidual vaskülopati, villöz hipoplazi, perivillöz fibrin ve fibrin birikmesi şeklinde gruplanmıştır. Plasentada maternal uterin malperfüzyon lezyonları bulunan bebekler, gestasyonel haftalarına göre düşük doğum ağırlığı (SGA) ile ilişkili bulunmuş ( $p = 0.002$ ) ve bu lezyonların preterm doğum riskini arttırdığı vurgulanmıştır (122). Chisholm KM ve arkadaşlarının 67 SGA'lı bebeğin plasentasını inceledikleri çalışmada da en yüksek oranda plasental patolojinin maternal uterin malperfüzyon olduğu saptanmış ve bu patolojinin SGA sıklığını uteroplasental perfüzyon bozukluğuna yol açarak arttırdığı vurgulanmıştır (123).

Bizim çalışmamızda maternal uterin malperfüzyon plasental patolojisi %9.6 sıklıkla görülmüş olup, en sık 34.gebelik haftasında (%76.9) gözlenmiştir. Gebelik haftasının azalmasıyla daha fazla görülmesi istatistiksel olarak da anlamlı sonuçlanmıştır ( $p:0.035$ ). Maternal uterin malperfüzyonun bulunduğu gebeliklerden doğan bebeklerde %83.3 hiperbilirubinemi ( $p:0.043$ ) ve %33.3 intrakranial kanama ( $p:0.035$ ) görülerek istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda maternal uterin malperfüzyon patolojisi ile SGA arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ama maternal uterin malperfüzyon patolojisi bulunan gebeler

incelendiğinde bizim çalışmamız da bu patoloji ile GDM ve preeklampsi arasında anlamlı ilişki saptamıştır. Maternal uterin malperfüzyonlu gebelerde preeklampsi (p:0.001) ve GDM (p:0.017) sık saptanmış olup bu ilişki istatistiksel olarak da anlamlıdır. Maternal uterin malperfüzyon patolojisi ve hiperbilirubinemi ilişkisi literatürdeki başka çalışmalar ile uyumlu sonuçlanmakla birlikte intrakranial kanama ile ilgili arasındaki ilişki literatürde başka bir çalışmada yer almamaktadır. Çalışmamızdaki intrakranial kanaması olan iki bebek de 34.gestasyonel haftada doğmuş olup ikisinin de plasental patolojisinde maternal uterin malperfüzyon mevcuttur. Annelerden birinde herhangi bir maternal risk faktörü yokken, diğer annede plasenta previa bulunmaktadır. Maternal uterin malperfüzyon patolojisi literatürde de görüldüğü gibi bizim çalışmamızda da preeklampsi ve GDM ile anlamlı ilişkili bulunmuş ancak plasenta previa ile arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (p>0.05).

Plasenta ağırlığının %90'dan fazla olması olarak bilinen plasentomegali neonatal morbiditeler ile sıklıkla ilişkili görülmektedir. Plasentomegalinin özellikle GDM'nin eşlik ettiği gebeliklerde sık görüldüğü bilinmektedir. Chisholm ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, plasenta patolojilerinden plasentomegali 102 bebekten 38'inde (%37.3) görülmüş olup; RDS ile anlamlı ilişkili bulunmuştur. Buna ek olarak villöz ödem; düşük Apgar skoru, doğumda resüsitasyon ihtiyacı, artmış hyalin membran defekti ve neonatal mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Plasenta ağırlığının 90 persentilden büyük olması ise RDS ile korelasyon gösterirken, villöz ödem akut hemodinamik instabilite ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulunmuştur (90).

Çalışmamızda plasentomegali %16.1 oranında görülmüş olup, en fazla 36.gebelik haftasında rastlanmıştır ve beslenme intoleransı (p:0.011), erken neonatal sepsis (p:0.022) ile aralarında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda literatürdeki gibi plasentomegali bulunan bebeklerin %10'unda RDS görülmüş, fakat istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır (p>0.05). Plasentomegalinin prenatal izlemde bir süre sonra uteroplental kan akımının azalmasına yol açarak neonatal sorunlara zemin hazırladığı bilinmektedir. Berceanu ve arkadaşlarının 53'ü gebelik öncesi diyabeti ve 16'sı gestasyonel diyabet içeren 69 gebeliği kapsayan çalışmasında plasentomegali anlamlı derecede yüksek oranlarda (%58.4) saptanmıştır. Tüm olgular spesifik obstetrik ultrasonografi değerlendirmesi ve ayrıntılı plasental incelemeye tabi tutulmuştur. Bu çalışmada ultrasonografide ikinci trimesterde bile plasental kalınlık artışı, ilk yarıda belirgin artışlar ve üçüncü trimesterin sonunda ise plasentomegali saptanmıştır (124). Gestasyonel diyabetli gebelerde beklenen plasentomegali literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da %40 oranında görülmüş olmakla birlikte istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır (p>0.05).

Plasentomegalisi bulunan gestasyonel diyabetli annelerin bebeklerinin %75'inde de hipoglisemi saptanmış fakat oran yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel fark tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ).

Plasental hematoma neonatal morbiditelere sık yol açan ve çalışmamızda da sık görülen bir patolojidir. Nagy ve arkadaşlarının plasental hematoma 187 gebe ile 2005 yılında yaptıkları çalışmada, hematoma varlığının, olumsuz maternal ve neonatal komplikasyonlara yol açtığı saptanmıştır. Hematoma varlığında preterm doğum oranı, intrauterin büyüme geriliği, fetal distres ve mekonyum boyalı amniyon sıvısı risklerinin arttığı saptanmıştır. Ayrıca, hematoma varlığında intrauterin ölüm ve perinatal mortalite sıklığının arttığı görülmüş ancak bu fark anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (125). Bendon RW'nin 2010 yılında yaptığı çalışmada ise, plasental hematoma ile akut asfiksi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Plasentalın %50'sinden fazlasında hematoma varlığında, intratorasik peteşiler gösterilmiş ve intratorasik peteşilerin, bebeklerde akut asfiksinin bir göstergesi olduğu vurgulanmıştır. Yirmialtıncı gebelik haftasının üzerinde doğan ve plasental hematoma bulunan 21 bebeğin otopsipleri değerlendirilmiş ve hematoma'nın intrauterin asfiksi için bir belirteç olduğu hipotezi savunulmuştur (126). Kain ve arkadaşlarının 2015 yılında dört aylık dönemde yaptığı çalışmada, 28.gebelik haftasının üzerinde olan ve plasental hematoma bulunan tüm gebeler çalışmaya alınmıştır. Bu süreçte altı ikiz gebelik ile 166 doğum, 60 ölü doğum ve 106 canlı doğum meydana gelmiş olup, karşılaşılan çeşitli neonatal morbiditeler başlıca büyüme geriliği (% 33.1), prematürite (% 19.9) ve solunum sıkıntısı (% 19.3) şeklinde belirtilmiştir (127).

Çalışmamızda plasental hematoma %11.2 oranında görülmüş olup en sık 36.gebelik haftasında meydana gelmiştir. Plasental hematoma olan bebeklerde literatür ile uyumlu olarak solunum morbiditelerinden %14.3 oranında RDS ve yine %14.3 oranında yenidoğan geçici takipnesi görülmüş ancak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Çalışmada yer alan tek pnömotorakslı bebeğin plasental patolojisinde hematoma çıkmış ve plasental hematoma ile pnömotoraks istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0.005$ ). Plasental hematoma olan bu bebekte literatür ile uyumlu olarak RDS gelişmiş olup takibinde pnömotoraks eklenmiştir ama bu vaka sayısının azlığı ile de ilişkilidir.

Chisholm ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, plasenta patolojisi olarak amniyon sıvı enfeksiyonuna fetal inflamatuvar yanıt geliştiren bebeklerde yüksek oranda neonatal morbidite olduğu vurgulanmıştır. Çalışmadaki 102 bebekten 22'sinde (%21.6) amniyon sıvı enfeksiyon sekansı görülmüştür. Bu çalışma artmış fetal inflamatuvar cevabın, erken gestasyonel yaş ve düşük doğum ağırlığıyla korele olduğunu göstermektedir. Ayrıca fetal inflamatuvar cevabın,

artmış RDS riskiyle korele olduğunu ve neonatal sepsise eğilim gösterdiğini doğrulamışlardır. Güncel çalışmalar sepsis ile subakut veya akut nekrotizan koryoamniyonit (maternal inflamatuvar yanıt) arasında da anlamlı ilişki saptamıştır. Neonatal sepsis ile koryoamniyonit arasındaki bağlantı çalışmalarda kanıtlanmıştır (90).

Çalışmamızda amniyotik sıvı enfeksiyon sekansı ile neonatal morbiditeler arasında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır. Bu çalışmadaki ilişkilendirilmelerin zayıflığı vaka sayısının azlığına bağlıdır. Çalışmamızdaki 62 bebeğin sadece birisinin plasentasında amniyotik sıvı enfeksiyon sekansı (koryoamniyonit-maternal inflamatuvar cevap) saptanmıştır. Otuzbeşinci gestasyonel haftasında doğan bu bebekte neonatal morbiditelerden YGT ve beslenme intoleransı görülmüştür. Ancak istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Amniyon sıvı enfeksiyon sekansı patolojisinin literatürden daha az sıklıkta görülmesinin, prospektif yapılan bu çalışmada gebelerin düzenli takipte olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Chisholm ve arkadaşlarının 102 preterm bebeği içeren çalışmasında, plasenta patolojilerinden tam kat perivillöz fibrin birikimi 102 bebekten 10'unda (%9.8) görülmüş olup, neonatal morbiditeler ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tam kat perivillöz birikiminin preterm plasentalarda nadir görüldüğü vurgulanmıştır. Çalışma tam kat perivillöz fibrin birikimi ile artmış gestasyonel yaş arasında güçlü korelasyon olduğunu göstermiş ve tam kat perivillöz fibrin birikimi olanlarda daha az neonatal morbidite gözlendiğini saptamıştır (90).

Bizim çalışmamızın verileri de bu çalışma ile uyumlu sonuçlanmıştır. Çalışmamızda tam kat perivillöz fibrin birikimi %3.2 oranında görülmüş olup, bu patolojinin olduğu gebelikler sadece 36.gebelik haftasındadır. Tam kat perivillöz fibrin birikimi patolojisi olan sadece bir bebekte hiperbilirubinemi ve hipoglisemi gözlenmiş olup herhangi bir neonatal morbidite ile arasında istatistiksel açıdan bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Çalışmamız, tam kat perivillöz fibrin birikiminin ilerleyen gebelik haftalarında gözlenmesi ve neonatal morbiditelerle arasında anlamlı ilişki saptanmaması açısından literatürdeki çalışma ile uyumluluk göstermektedir.

Chisholm ve arkadaşlarının çalışmasında, plasenta patolojilerinden fetal obliteratif vaskülopati 102 bebekten 26'sında (%25.5) görülmüş olup; NEK, ROP, trombotik sorunlar ve BPD ile anlamlı ilişkili saptanmıştır. Plasentanın geniş damarlarındaki trombüslerin sistemik vaskülopati ile ilişkili olabileceğini, trombüs ve mikrotrombüslerin plasentada oksijen

dağılımında bozulmaya ve hipoksiye neden olarak bu sorunları ortaya çıkarabileceğini savunmuşlardır. Böylece fetal obliteratif vaskülopatinin, trombotik sorunların gelişmesine yol açabileceği vurgulanmıştır (90).

Çalışmamızda fetal obliteratif vaskülopati %3.2 oranında görülmüş olup sadece 34.gebelik haftasında saptanmıştır (p:0.016). Çalışmamızda fetal obliteratif vaskülopati polisitemi ile ilişkili bulunmuştur (p:0.049). Polisiteminin, hedef organlarda mikrotrombüs ve hipoksiye zemin hazırlayarak, yenidoğanda ciddi morbiditeye neden olabilen önemli bir hematolojik sorun olduğu bilindiği gibi fetal obliteratif vaskülopatinin de aynı mekanizma ile neonatal morbiditelere neden olduğu literatürdeki çalışmada bildirilmiştir (90). Fetal obliteratif vaskülopatinin trombotik sorunlara eğilimi arttırdığını düşünürsek, polisitemi ile olan anlamlı ilişkisi literatürdeki çalışma ile de uyum sağlamaktadır.

Çalışmamızda geç preterm bebeklerin birçok morbidite ile karşı karşıya olduğu görüldü. En çok morbiditenin ve tedavi gereksiniminin 34.gebelik haftasında görüldüğü saptandı. Geç preterm bebeklerin gebelik haftası ilerledikçe hastanede kalış süresi ve tekrarlayan hastaneye yatış riskinin azaldığı gözlemlendi.

Geç preterm ve term bebekler arasında belirgin farklar olduğu bilinmektedir. Geç preterm bebeklerde hastanede kalış süresi term bebeklere göre daha fazladır, örneğin 34. gebelik haftasında doğan bir bebek için ortalama hastanede kalış süresi 10-13 gün iken, term bebekler için bu süre 1-2 gün olabilmektedir (54). Geç preterm bebeklerin hastaneye tekrarlayan yatışları da term bebeklere göre 2-3 kat daha fazladır (54). Ayrıca literatürde geç preterm bebeklerde hem yenidoğan hem de süt çocukluğu döneminde mortalitenin term bebeklerden anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir. McIntire ve Leveno'nun 133.022 tekil, malformasyonu olmayan geç preterm ve term bebekte yaptığı çalışmada neonatal mortalite 34. haftada 1000 canlı doğumda 1.1, 35. haftada 1.5, 36. haftada 0.5 olarak saptanmıştır (128). Young ve arkadaşları 34. haftada 1000 canlı doğumda 8.2, 35. haftada 5.1, 36. haftada 3.8 oranında mortalite tespit etmişlerdir (129).

Çalışmamız 34<sup>0/7</sup>- 36<sup>6/7</sup> gebelik haftaları arasında doğan geç preterm bebekleri, literatürle uyumlu olarak birçok sorunun beklediğini göstermektedir. Bu bebeklerin hiperbilirubinemi, beslenme intoleransı, hipoglisemi, solunum sıkıntısı ve enfeksiyon riski gibi gelişebilecek hastalıklar açısından değerlendirilmeleri çok önemlidir. Geç preterm bebeklerin kontrollere erken çağrılmaları ve hastaneye yeniden yatış olasılığı açısından yakın izlenmeleri

önerilmelidir. Prospektif olarak yapılan bu çalışmanın sınırlılıklarından biri, vaka sayısının 62 olması ve bir diğeri ikiz gebeliklerin ve plasentalarının yüksek oranda bulunmasıdır.

Sonuç olarak geç preterm bebeklerin yenidoğan döneminde term bebek gibi değerlendirilmeleri, altta yatabilecek bir patolojinin göz ardı edilmesine neden olabilir. Çalışmamız geç preterm bebeklerde, neonatal morbiditeler ile plasenta patolojileri arasında belirgin korelasyon bulunduğunu göstermektedir. Plasental değerlendirme, ultrasonografik incelemelerde ve doğum sırasında mutlaka önemsenmelidir. Antenatal takipte ve doğum sırasında plasentomegalisi olduğu düşünülen, infarkt alanı gözlenen veya kanama izlenen plasentaların doğumu takiben histopatolojik değerlendirme için patoloji bölümüne yönlendirilmesi gerekmektedir. Bebeklerde mortalite ve morbiditeyi etkileyen maternal ve plasental risk faktörlerinin iyi bilinmesi, ortaya çıkabilecek problemlerin erken dönemde saptanmasına, morbiditelerin önlenmesi ve hastalıkların erken tedavisine olanak sağlayacaktır.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışma grubumuzu oluşturan 62 geç preterm bebeğin; 13'ü 34.gebelik haftasında, 13'ü 35.gebelik haftasında ve 36'sı da 36.gebelik haftasında doğdu. Haftalar arasında erkek/kız oranları açısından fark yoktu. Tüm doğumlar c/s ile gerçekleşti. Gebeliklerin %27.4'ü tekiz gebelik, %72.5'i çoğul gebelikti. Tek doğum 17, ikiz doğum 21 ve üçüz doğum 1 olmak üzere toplam 49 doğum gerçekleşti.

2. Otuzdördüncü gebelik haftasında doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 1965 (1900-2345) gr, 35.gebelik haftasında doğanların 2300 (2060-2582) gr ve 36.gebelik haftasında doğanların ise 2535 (2310-2785) gr'dı. Gebelik haftasına göre doğum ağırlıklarına baktığımızda SGA-AGA-LGA oranları açısından haftalar arasında farklılık bulunmadı. Ancak her bir gebelik haftasında en fazla AGA doğum saptandı.

3. Hastanede kalış süreleri açısından değerlendirdiğimizde 34.gebelik haftasında doğan bebeklerin hastanede yatış süreleri istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha uzundu ( $p<0.001$ ). Aynı şekilde gestasyonel haftalarına göre tedavi gereksinimi açısından 34.gebelik haftasında doğanlara diğer iki gruba göre daha fazla sayıda tedavi uygulandığı görüldü.

4. Doğum salonundan anne yanına verilme oranı en yüksek 36.gebelik haftasında gözlenmiş olup istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ( $p:0.001$ ).

5. En sık görülen neonatal morbiditeler; beslenme intoleransı (%56.5), hiperbilirubinemi (%50), hipoglisemi (%32.3), yenidoğanın geçici takipnesi (%16.1), polisitemi (%9.7), sepsis (%8.1) ve respiratuvar distres sendromu (%6.5) saptandı.

6. En sık görülen maternal risk faktörleri: %22.6'sı GDM, %17.7'si oligohidroamniyoz, %14.5'u trombofili, %12.9'u preeklampsi, EMR, maternal enfeksiyon, polihidroamniyoz, plasenta previa, ablasyo plasenta ve koriyoamniyonit olarak belirlendi.

7. En sık görülen plasenta patolojileri: %19.3'ü kronik inflamasyon, %16.1'i plasentomegali, %11.2'si hematoma, %9.6'sı maternal uterin malperfüzyon, tam kat perivillöz fibrin birikimi, fetal obliteratif vaskülopati ve amniyon sıvı enfeksiyon sekansı olarak belirlendi.

8. Gestasyonel haftalarına göre plasenta özelliklerine bakıldığında, plasenta ağırlığı ve persentilinin gebelik haftası ilerledikçe arttığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı (sırasıyla  $p:0.003$  ve  $p:0.001$ ).

9. Plasental histopatolojik incelemeler sonucunda toplam 40 (%64.5) bebeğin plasentasında plasental patoloji saptandı. Otuzdördüncü gebelik haftasında plasental anomali saptama yüzdesi diğer iki gruba göre daha yüksek olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

10. Gestasyonel haftalarına göre neonatal morbiditelere bakıldığında; hiperbilirubinemi ( $p:0.011$ ), polisitemi ( $p:0.026$ ), intrakranial kanama ( $p:0.016$ ), beslenme intoleransı ( $p<0.001$ ) ve tam enteral beslenmede gecikme ( $p<0.001$ ) 34.gebelik haftasında diğer iki gruba göre daha sık rastlanıp istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

11. Gestasyonel haftalara göre maternal risk faktörleri değerlendirildiğinde, EMR ve oligohidroamniyoz 36.gebelik haftasında sık gözlenerek istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla  $p:0.047$  ve  $p:0.045$ ).

12. Gestasyonel haftalara göre plasenta patolojileri dağılımına bakıldığında maternal uterin malperfüzyon patolojisi en sık 34.gebelik haftasında görülüp, gebelik haftası küçüldükçe sıklığının artması istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ( $p:0.035$ ). Aynı şekilde fetal obliteratif vaskülopatiye ikincil iskemik villöz hasar, 34.gebelik haftasında diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p:0.016$ ).

13. Erken membran rüptürü bulunan annelerin bebeklerinde beslenme intoleransı ( $p:0.039$ ), oligohidroamniyozu olan anne bebeklerinde hiperbilirubinemi ( $p:0.02$ ) ve beslenme intoleransı ( $p:0.005$ ), plasenta previalı annelerin bebeklerinde ise RDS ( $p:0.011$ ) ve intrakranial kanama ( $p:0.001$ ) görülerek istatistiksel olarak aralarında anlamlı ilişki saptandı.

14. Preeklampitik anne bebeklerinde hiperbilirubinemi ( $p:0.023$ ) ve beslenme intoleransı ( $p:0.008$ ), çalışmada nadir görülen ablasyo plasenta varlığında ise yenidoğan geçici takipnesi ( $p:0.022$ ) ve geç neonatal sepsis ( $p:0.001$ ) gözlenerek istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

15. Çalışmada maternal enfeksiyonu bulunan ( $n:4$ , idrar yolu enfeksiyonu) annelerin bebeklerinin erken neonatal sepsis ( $p:0.001$ ) ve tekrarlayan hastane yatışı ( $p:0.022$ ) sık gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Trombofilili anne bebeklerinde ise beslenme intoleransı ( $p:0.025$ ), hiperbilirubinemi ( $p:0.012$ ) ve erken neonatal sepsis ( $p:0.014$ ) sık gözlenerek istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Trombofilinin çalışmada sık gözlenmesi ve birden fazla morbiditeye yol açması, dikkat edilmesi gereken bir maternal risk faktörü olduğunu gösterdi.



16. Plasentasında maternal uterin malperfüzyon patolojisi bulunan gebelerin bebeklerinde hiperbilirubinemi(p:0.043) ve intrakranial kanama (p:0.035); kronik inflamasyon patolojisi bulunanlarda ise polisitemi (p:0.046), beslenme intoleransı (p:0.015) ve tekrarlayan hastane yatışları (p:0.035) sık gözlenerek istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

17. Plasental patoloji olarak nadir görülen fetal obliteratif vaskülopati ile polisitemi (p:0.049), hematom ile pnömötöraks (p:0.005), plasentomegali ile de erken neonatal sepsis (p:0.005) ve beslenme intoleransı (p:0.011) gözlenerek istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

18. Placenta patolojileri ile maternal sorunlar arasındaki ilişkiye bakıldığında; maternal uterin malperfüzyon patolojisinin maternal risk faktörlerinden koryoamniyonitte (p:0.003), preeklampside (p:0.001) ve gestasyonel diyabette (p:0.017) sık görüldüğü gözlenip istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

## 7.EKLER

### 7.1: Tez Verileri Toplama Formu

Hasta Adı-Soyadı:

Dosya Numarası:

Doğum Tarihi:

Doğum Ağırlığı:.....gr

Doğum Şekli: c/s:(..)endikasyon(....) nsvy:(..)

Cinsiyet: kız:(..) erkek:(..)

Getasyonel Haftası:

Gebelik Sayısı:....gebelik....yaşayan

Tedavi Gebelik: IVF:(..) spontan:(..)

Apgar Skoru: 1.dakika:(..) 5.dakika:(..)

#### PRENATAL SORGULAMA:

Anne Yaşı:

Anne Kan Grubu:

Sigara Kullanımı: var:(..) yok:(..)

Akrabalık: var:(..) yok:(..)

Antenatal Steroid:(..) ....kez

Erken Membran Ruptürü:(..)....gün Koryoamniyonit:(..)

Preeklampsi:(..)

Getasyonel Diyabet:(..)

Oligohidroamnioz:(..) Polihidroamnioz:(..)

Plasenta Previa:(..) Ablasyo Plasenta:(..)

Trombofili:(..)

Maternal Enfeksiyon:(..)

Diğer:(.....)

Doğum Salonunda Canlandırma İhtiyacı:

Pozitif Basınçlı Ventilasyon:(..) Entübasyon:(..) Exitus: (..)

Anne yanına verildi:(..)

## POSTNATAL SORGULAMA

Toplam Oksijen Alım Süresi:.....gün

Serbest Oksijen:(..) Hood İçi Oksijen:(..) NIPPV / CPAP:(..)gün

Entübe:(..) ... gün Mekanik Ventilasyon Tipi:

Antibiyotik Tedavisi:(..) .....gün

İv Sıvı:(...)

Apne/bradikardi:(..)

Respiratuvar Distres Sendromu / Neonatal Pnömoni:(..)

Yenidoğan Geçici Takipnesi:(..)

Surfaktan: (..)....kez

Pnömotoraks:(..) Göğüs Tüpü:(...)

Hiperbilirubinemi:(..) Fototerapi:(...)...gün

Exchange:(..)

ABO uyumsuzluğu:(..) Rh uyumsuzluğu:(..) Subgrup uyumsuzluğu:(..)

Neonatal sepsis:(..) Erken:(..) Geç:(..)

Antibiyotik Süresi:.....gün

Hipoglisemi:(..) İv Sıvı:(..)

Hipotermi:(..)

Polisitemi:(..) İv Sıvı:(..) Parsiyel Exchange:(..)

İntrakranial Kanama:(..)

Nekrotizan Enterekolit:(..)

Beslenme intoleransı:(..)

İlk Enteral Beslenme:

Tam Enteral Beslenmeye Geçiş:

Anne Sütü:(..) Anne sütü+Formula:(..) Formula:(..)

Total Parenteral Nutrisyon:(..)....gün

Yenidoğan Ünitesinde Kalış Süresi:.....gün

Taburculuktaki Kilosu:.....gr

Tekrarlayan Hastaneye Yatışı :(..)

Mortalite:(..)

## PLASENTANIN HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ:

### Tanı Kategorileri

- 1- Amniyon Sıvı Enfeksiyon Sekansı
- 2- Maternal uterin malperfüzyon
- 3- Tam Kat Perivillöz Fibrin Birikimi (maternal taban infarktı)
- 4- Kronik İnflamasyon
- 5- Fetal Obliteratif Vaskülopati
- 6- Plasentomegali
- 7- Hematom
- 8- Normal
- 9- Diğer

### Alt Risk Faktörleri

- 1-Amniyon Sıvı Enfeksiyon Sekansı
  - Fetal inflamatuvar yanıt
    - İki'den fazla korionik tabaka damarlarında vaskülit
    - Umblikal arterit
  - Maternal inflamatuvar yanıt
    - Abse formasyonu ile akut subkoryonitis
    - Subakut veya nekrotizan akut koryoamniyonitis
- 2- Maternal uterin malperfüzyon
  - Plasental ağırlığın 10 persentil altında olması
  - Distal villöz hipoplazisi
  - İki'den fazla infarkt
  - Ciddi maternal desidual vaskülopati
- 3- Tam Kat Perivillöz Fibrin Birikimi (maternal taban infarktı)
- 4- Kronik İnflamasyon
  - Kronik koryonitis ve bazal kronik villitis
  - Parankimal kronik villitis

#### 5- Fetal Obliteratif Vaskülopati

- Büyük damar trombüsü
- Fetal iskemiye bağlı villöz hasar

#### 6- Plasentomegali

- Plasental ağırlığın 90 persentil üstünde olması
- Villöz Ödem

#### 7- Hematom

- İntraplasental, subkoryonik, tam kat, retroplasental, biyopsiye ikincil

#### 8- Normal

#### 9- Diğer

- Marjinal veya velamentöz kord insersiyonu
- Subkoryonik kist
- Tek arter anomalisi
- Koranjiozis
- Koranjioma
- Maturasyonda gecikme
- Büyük damar anastomozu

## 8. KAYNAKLAR

- 1) Raju TNK, Higgins RD, Stark A et al. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the NICHD. *Pediatrics* 2006;118:1207-14
- 2) Jenkins AW. Near-term but still a preemie. *AWHONN Lifelines* 2005; 9(4): 295-7.
- 3) Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP et al. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004;114:372-6.
- 4) Clark RH. The epidemiology of respiratory failure in neonates born at an estimated gestational age of 34 weeks or more. *J Perinatol* 2005; 25(4): 251-7.
- 5) Escobar GJ, Greene JD, Hulac P et al. Rehospitalisation after birth hospitalization: patterns among infants of all gestations. *Arch Dis Child* 2005; 90: 125-31.
- 6) Margaret C, Elly X, Alan H et al. Neonatal intensive care unit admissions and their associations with late preterm birth and maternal risk factors in a population based study. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2012; 25(4): 343-345.
- 7) Mateus J, Fox K, Jain S et al. Preterm premature rupture of membranes: Clinical outcomes of late preterm infants. *Clinical Pediatrics* 2010; 49(1): 60-65.
- 8) Habli M, Levine RJ, Qian C et al. Neonatal outcome in pregnancies with preeclampsia or gestational hypertension and in normotensive pregnancies that delivered at 35, 36 or 37 weeks of gestation. *Am J Obstetric Gynecology* 2007; 406: 1-7.
- 9) Vignoles P, Gire C, Mancini J et al. Gestational diabetes: a strong independent risk factor for severe neonatal respiratory failure after 34 weeks. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 1099-1104.
- 10) Chitayat L, Jovanovic L, Hod M. New modalities in the treatment of pregnancies complicated by diabetes: drugs and devices. *Sem Fetal Neonat Medicine* 2009; 14: 72-76.
- 11) Kaufmann P, Castellucci M. *Obstetrical and Gynecological Pathology*. Fox H(ed) Vol:2, 4th ed. Chapter 46, 1995.
- 12) Macpherson T. Fact and fancy. What can we really tell from the placenta. *Arch Pathol Lab Med* 115: 672-681, 1991.
- 13) Kaplan C, Lowell DM, Salafia C. College of American Pathologists Conference XIX on the examination of the placenta. Report of the working group on the definition of structural changes associated with abnormal function in the maternal/fetal/placental unit in the second and third trimesters. *Arch Pathol Lab Med* 115: 709-716, 1991.

- 14) Atasay B, Okulu E, Akın Mungan İ et al. The Early Clinical Outcomes of Late Preterm Newborns 2010; 4(1): 30-35.
- 15) Arayıcı S, Şimşek G, Say B et al. Geç Preterm Yenidoğanlar ve Yoğun Bakım Ünitelerine Yatış Nedenleri. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2015; 177: 22-6.
- 16) Çelik İ, Canpolat F, Demirel G et al. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi yenidoğan işitme tarama sonuçları ve hastaların değerlendirilmesi. Türk Ped Arş 2014; 49: 138-41.
- 17) Ramachandrapa A, Jain L. The late preterm infant. In Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 10th ed. (Eds RJ Martin, AA Fanaroff, MC Walsh):577-90. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015.
- 18) Dudell GG, Jain L. Hypoxic respiratory failure in the late preterm infant. Clin Perinatol. 2006; 33: 803-30.
- 19) Sahni R, Polin RA. Physiologic underpinnings for clinical problems in moderately preterm and late preterm infants. Clin Perinatol, 2013; 40: 645-63.
- 20) Wambach JA, Hamva A. Respiratory distress syndrome in the neonate. In Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 10th ed. (Eds RJ Martin, AA Fanaroff, MC Walsh):1074-86. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015.
- 21) Jackson JC. Respiratory distress in the preterm infant. In Avery's Diseases of the Newborn, 9th ed (Eds CA Gleason, SU Devaskar): 633-46. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012.
- 22) Hibbard JU, Wilkins I, Sun L et al. Respiratory morbidity in late preterm births. JAMA. 2010; 304: 419-25.
- 23) Satar M, Arısoy A, Çelik İ. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi. 2018; 53(suppl 1): S88-S100.
- 24) Özkan H. Yenidoğan geçici takipnesi. In Türkiye Milli Pediatri Derneği Temel Pediatri (Eds E Hasanoğlu, R Düşünsel, A Bideci): 471-4. Ankara, Güneş Kitabevi, 2010.
- 25) Can G, İnce Z. Preterm doğanlar, intrauterin büyüme geriliği, makrozomi, çoğul gebelikler. In Pediatri, 4. Baskı (Eds O Neyzi, T Ertuğrul): 367-85. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2010.
- 26) Gauda EB, Martin RJ. Control of breathing. In Avery's Diseases of the Newborn, 9th ed (Eds CA Gleason, SU Devaskar): 584-97. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012.
- 27) Salhab WA, Perlman JM. Severe fetal acidemia and subsequent neonatal encephalopathy in the larger premature infant. Pediatr Neurol 2005; 32: 25-29.

- 28) Miller MJ, Fanaroff AA, Martin RJ. Respiratory Disorders in Preterm and Term Infants. In: Neonatal-Perinatal Medicine, Eighth Edition, Eds. Fanaroff A.A, Martin R.J, Rodriguez RJ, Mosby, Philadelphia, 2006, USA s.1126-1141.
- 29) Gordon N. Nutrition and cognitive function. *Brain Dev* 1997; 19(3): 165-70.
- 30) Morley R, Lucas A. Randomized diet in the neonatal period and growth performance until 7.5-8 y of age in preterm children. *Am J Clin Nutr* 2000; 7: 822-828.
- 31) Georgieff MK. Nutrition. In: Avery's Neonatology, Sixth Edition, Eds. MacDonald MG, Mullet MD, Seshia MMK, Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005, USA s. 380.
- 32) Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics* 2003; 111: 986-90.
- 33) Blackwell MT, Eichenwald EC, McAlmon K et al. International intensive care unit variation in growth rates and feeding practices in healthy moderately premature infants. *J Perinatol* 2005; 25: 47885.
- 34) Anuk İnce D, Ecevit A, Acar Oskay B et al. Noninvasive evaluation of swallowing sound is an effective way of diagnosing feeding maturation in newborn infants. *Acta Paediatrica* 2014.
- 35) Kavanaugh K, Meier P, Zimmermann B et al. The rewards outweigh the efforts: breastfeeding outcomes for mothers of preterm infants. *J Hum Lact.* 1997; 13(1): 1521.
- 36) Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Weiss J et al. Early discharge among late preterm and term newborns and risk of neonatal morbidity. *Semin Perinatol* 2006; 30: 61-68.
- 37) Çoban A, Türkmen M, Gürsoy T. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi. 2018; 53(suppl 1): S172-S179.
- 38) Helvacı H, Bozgül A, Helvacı YO et al. Geç preterm bebeklerde yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış gerektiren erken neonatal sorunlar. İzmir Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi. 2014; 4: 44-50.
- 39) Cengiz AB. Yenidoğan sepsisi. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi.* 2009; 3: 174-81.
- 40) Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28: 1052-6.
- 41) Aliefendioğlu D, Çoban A, Hatipoğlu N et al. Yenidoğanda Hipoglisemiye Yaklaşım: Türk Neonatoloji ve Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Dernekleri Uzlaşma Raporu. 2018; 53(suppl 1): S224-S233.
- 42) Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics.* 2011; 127: 575-9.
- 43) Garg M, Devaskar SU. Glucose metabolism in the late preterm infant. *Clin Perinatol.* 2006; 33: 85370.



- 44) Phillips RM, Goldstein M, Houglan K et al. Multidisciplinary guidelines for the care of late preterm infants. *J Perinatol.* 2013; 33: 5-22.
- 45) American Academy of Pediatrics. *Guidelines for Perinatal Care*, 5th ed. Elk Grove Village, American Academy of Pediatrics, 2002.
- 46) Baysoy N, Kavuncuoğlu S. Düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerin taburculuk sonrası izlemi ve rehospitalizasyon sıklığının ve nedenlerinin araştırılması (Uzmanlık tezi). İstanbul, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2011.
- 47) Reber KM, Nankervis CA. Necrotizing enterocolitis: preventative strategies. *Clin Perinatol.* 2004; 3: 157-67.
- 48) Claud EC, Walker WA. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB J.* 2001; 15: 1398-403.
- 49) Caplan M. Neonatal necrotizing enterocolitis. In *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. 10th ed. (Eds RJ Martin, AA Fanaroff, MC Walsh): 1423-42. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015.
- 50) Fanoro S. Strategies to improve feeding tolerance in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 4: 54-6.
- 51) Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Türk Neonatoloji Derneği Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi 2014. Ankara, Türk Neonatoloji Derneği, 2014.
- 52) Georgieff MK. Nutrition. In: *Avery's Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn*, 6th ed. (Eds MG MacDonald, MMK Seshia): 380-8. New York, Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
- 53) Dene SC. Nutrition and metabolism in the high-risk neonate. In *Fanaroff and Martin's Neonatal Perinatal Medicine*, 8th ed. (Eds RJ Martin, AA Fanaroff, MC Walsh): 661-78. Philadelphia, Elsevier, 2006.
- 54) Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M et al. Risk factors for neonatal morbidity and mortality among "healthy," late preterm newborns. *Semin Perinatol.* 2006; 30: 54-60.
- 55) Russell RB, Green NS, Steiner CA et al. Cost of hospitalization for preterm and low birth weight infants in the United States. *Pediatrics.* 2007; 120: 1-9.
- 56) Gray RF, Indurkha A, McCormick MC. Prevalence, stability and predictors of clinically significant behavior problems in low birth weight children at 3, 5 and 8 years of age. *Pediatrics.* 2004; 114: 736-43.
- 57) Chyi LJ, Lee HC, Hintz SR et al. School outcomes of late preterm infants: special needs and challenges for infants born at 32 to 36 weeks gestation. *J Pediatr.* 2008; 153: 25-31.

- 58) Engle WA, Kominiarek MA. Late preterm infants, early term infants and timing of elective deliveries. *Clin Perinatol*. 2008; 35: 325-41.
- 59) Jong M, Verhoeven M, Van Baar AL. School outcome, cognitive functioning, and behaviour soruns in moderate and late preterm children and adults: a review. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012; 17: 163-9.
- 60) Gray RF, Indurkha A, McCormick MC. Prevalence, stability and predictors of clinically significant behavior problems in low birth weight children at 3, 5 and 8 years of age. *Pediatrics*. 2004; 114: 736-43.
- 61) Demir SC, Evr ke C, Kadayıfçı O. Perinatal mortalite ve morbidite. In: Beksaç MS, Demir N, Koç A et al. *Obstetrik maternal fetal tıp ve perinatoloji*. MN medikal nobel Ankara-2001, 1194-1211.
- 62) Moore TR. Abnormal Amniotic Fluid Volume. In: Queenan JT, Hobbins JC, Spong CY et al. *Protocols for High Risk Pregnancies (5th ed)*. Oxford: Blackwell Publishing, 2010: 399-413.
- 63) DeSisto CL, Kim SY, Sharma AJ. Prevalence Estimates of Gestational Diyabetes Mellitus in the United States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2007-2010. *Prev Chronic Dis* 2014; 11: E104.
- 64) Cunnigham FG, Leveno KJ, Bloom SL et al (Çev. edit: Ceylan Y, Yıldırım G, Gedikbaşı A, Aslan H, G l A). *Williams Obstetrik*. İstanbul: Nobel Tıp kitabevleri; 2010, 1104-1121.
- 65) Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF et al. Erken Membran Rüptürü. *Danforth's Obstetrik ve Jinekoloji*, 10. Baskı Güneş Tıp Kitabevleri 2010: 186-97.
- 66) Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: diagnosis and management. *Clin Perinatol* 2004; 31(4): 765-82.
- 67) Aagaard-Tillery KM, Nuthalapaty FS, Ramsey PS et al. Preterm premature rupture of membranes: perspectivessurrounding controversies in management. *Am J Perinatol* 2005; 22: 287-97.
- 68) Garite TJ. Premature rupture of the membranes. In Creasy RK, Rcsnik R (eds): *Maternal and Fetal Medicine, Principles and Practice*. Philadelphia: WB Saunders 1994: 625-38.
- 69) Yuan. Analysis of preterm deliveries below 35 weeks' gestation in a tertiary referral hospital in the UK. A case-control survey *BMC Research Notes* 2010; 3: 119.
- 70) Ecevit A, Anuk İnce D, Yapakçı E et al. Association of respiratory distresss syndrome and perinatal hypoxia with histologic chorioamnionitis in preterm infants. *Turk J Pediatr*. 2014 Jan-Feb; 56(1): 56-61.

- 71) ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2007; 109(4): 1007–19.
- 72) Arsan S, Korkmaz A, Oğuz S. Türk Neonatoloji Derneği Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İzlem Rehberi. 2018; 53(suppl 1): S138-S150.
- 73) Crane JMG, Van Den Hof MC, Dodds L et al. Neonatal outcomes in placenta previa. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 541.
- 74) Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH. Characteristics of patients with placenta previa and results of ‘expectant management’. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 180–91.
- 75) Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ et al. Births: Final data for 2001. National Vital Statistics report. Hyattsville: National Center for Health Statistics, 2002.
- 76) Abdella TN, Sibai BM, Hays JM Jr et al. Relationship of hypertensive disease to abruptio placentae. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 365–70.
- 77) Roberts JM, Funai EF. Pregnancy-related hypertension. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR (eds). *Creasy & Resnik’s Maternal-Fetal Medicine* (6th ed). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009: 651-688.
- 78) Orgeig S, Crittenden TA, Marchant C et al. Intrauterine growth restriction delays surfactant protein maturation in the sheep fetus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010; 298: L575-L583.
- 79) Simchen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviathan N et al. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinatol* 2000; 17: 187-192.
- 80) Shet A. Congenital and perinatal infections: throwing new light with an old TORCH. *Indian J Pediatr* 2011; 78: 88-95.
- 81) Francis J, Rai R, Sebire NJ et al. Impaired expression of endometrial differentiation markers and complement regulatory proteins in patients with recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. *Mol Hum Reprod*, 12(7): 435-42, 2006.
- 82) Carp HJ, Sapir T, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin and recurrent pregnancy loss. *Clin Rev Allergy Immunol*, 29(3): 327-32, 2005.
- 83) Rai R, Shlebak A, Cohen H et al. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, 16(5): 961-5, 2001.
- 84) Volumenie JL, Polak M, Guibourdenche J et al. Management of fetal thyroid goitres: a report of 11 cases in a single perinatal unit. *Prenat Diagn* 2000; 20: 799-806.
- 85) Gartner LP, Hiatt JL. *Color Textbook of Histology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001.

- 86) Sadler TW. Langman's Medical Embryology. Çeviri ed. Can Başaklar, 7. baskı, Ankara: Palme Yayın, 1996.
- 87) Altshuler G, Deppisch LM. College of American Pathologists Conference XIX on the examination of the placenta. Report of the working group on indications for placental examination. Arch Pathol Lab Med 115: 701-703, 1991.
- 88) Kaufmann P, Castellucci M. Obstetrical and Gynecological Pathology. Fox H (ed) Vol:2, 4th ed. Chapter 46, 1995.
- 89) Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. 2nd. ed. Springer Verlag, New York 1990.
- 90) Chisholm KM, Heerema-McKenney A, Tian L et al. Correlation of preterm infant illness severity with placental histology. Placenta 39(2016): 61-69.
- 91) Macpherson T. Fact and fancy. What can we really tell from the placenta. Arch Pathol Lab Med 115: 672-681, 1991.
- 92) Mayhew TM, Brotherton L, Holliday E, et al. Fibrin-type fibrinoid in placentae from pregnancies associated with maternal smoking: association with villous trophoblast and impact on intervillous porosity. Placenta. 24(5): 501-9; 2003.
- 93) Pardi G, Marconi AM, Cetin I. Pathophysiology of intrauterine growth retardation: role of the placenta. Acta Pediatr Suppl. 423: 170-2; 1997.
- 94) Fanaroff AA. Neonatal Perinatal Medicine. Sixth Edition Chapter 12. 1997;Page 203-237.
- 95) Kaplan C, Lowell DM, Salafia C. College of American Pathologists Conference XIX on the examination of the placenta. Report of the working group on the definition of structural changes associated with abnormal function in the maternal/fetal/placental unit in the second and third trimesters. Arch Pathol Lab Med 115: 709-716, 1991.
- 96) Savasan ZA, Romero R, Chaiworapongsa T. Evidence in support of a role for anti-angiogenic factors in preterm prelabor rupture of membranes. J Matern Fetal Neonatal Med 2010; 23(8): 828-41.
- 97) Winer N, Hamidou M, El Kouri D et al. Maternal and obstetrical risk factors of placental vascular pathology. Ann Med Interne 154(5-6): 316-24; 2003.
- 98) Gianni ML, Roggero P, Piemontese P et al. Is nutritional support needed in late preterm infants. BMC Pediatr. 2015 Nov 23; 15: 194.
- 99) Chadakarn P, Sumonmal M, Payon B. Risk score comprising maternal and obstetric factors to identify late preterm infants at risk for neonatal intensive care unit admission. The Journal of Obstetric and Gynaecology Research 2015; 41: 680-688.

- 100) Hauth JC, Ewell MG, Lewine RJ et al. Pregnancy outcomes in healthy nullipares who developed hypertension. *Obstetric and Gynecology* 2000; 95: 24-28.
- 101) Hnat MD, Sibai BM, Caritis S et al. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nullipares. *Am J Obstetric Gynecology* 2002; 186: 422-426.
- 102) Margaret C, Elly X, Alan H et al. Neonatal intensive care unit admissions and their associations with late preterm birth and maternal risk factors in a populationbased study. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2012; 25(4): 343-345.
- 103) Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstetric and Gynecology* 2008; 112: 359-372.
- 104) Langenveld J, Anita C, Ravelli J et al. Neonatal outcome of pregnancies complicated by hypertensive disorders between 34 and 36 weeks of gestation: a 7 year retrospective analysis of national registry. *Am J Obstetric Gynecology* 2011; 205: 1-7.
- 105) Suhonen L, Teramo K. Hypertension and preeclampsia in women with gestational glucose intolerance. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993 May; 72(4): 269-72.
- 106) Khashu M, Narayanan M, Bhargava S et al. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: a population-based cohort study. *Pediatrics.* 2009 Jan; 123(1): 109-13.
- 107) Boffa MC, Lachassinne E. Infant perinatal thrombosis and antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2007; 16(8): 634-41.
- 108) Hiltunen LM, Laivuori H, Rautanen A et al. Factor V Leiden as a risk factor for preterm birth. *J Thromb Haemost.* 2011 Jan; 9(1): 71-8.
- 109) Brzezinski-Sinai NA, Stavsky M, Rafaeli-Yehudai T et al. Induction of labor in cases of late preterm isolated oligohydramnios: is it justified? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Feb 1: 1-9.
- 110) Karahanoğlu E, Akpınar F, Demirdağ E et al. Obstetric outcomes of isolated oligohydramnios during early-term, full-term and late-term periods and determination of optimal timing of delivery. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016 Sep; 42(9): 1119-24.
- 111) Van der Ham DP, Van der Heyden JL, Opmeer BC. Management of late preterm premature rupture of membranes: the PPROMEXIL-2 trial. *Am J Obstetric and Gynecology* 2012; 207: 1-10.
- 112) Cui X, Li J. Fecal calprotectin levels in preterm infants during the early neonatal period. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2012 Mar; 14(3): 165-8.

- 113) Lin C, Hsu Y, Chang F et al. Increased incidence of respiratory distress syndrome in neonates of mothers with abnormally invasive placentation. *Early Hum Dev.* 2001; 60(3): 215-24.
- 114) Bekku S, Mitsuda N, Ogita K et al. High incidence of respiratory distress syndrome in infants born to mothers with placenta previa. *J Matern Fetal Med.* 2000 Mar-Apr; 9(2): 110-3.
- 115) Yoshimoto Y, Koyama M, Irie M et al. Obstetric factors associated with intracranial hemorrhage (ICH) in premature infants and antenatal prediction of ICH. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1986 Apr; 38(4): 485-92.
- 116) Marahatta R, Dhungel BA, Pradhan P et al. Asymptomatic bacteriuria among pregnant women visiting Nepal Medical College Teaching Hospital, Kathmandu, Nepal. *Nepal Med Coll J.* 2011 Jun; 13(2): 107-10.
- 117) Chan GJ, Lee AC, Baqui AH et al. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization. *PLoS Med.* 2013 Aug; 10(8): e1001502.
- 118) Yamada N, Sato Y, Moriquichi-Goto S. Histological severity of fetal inflammation is useful in predicting neonatal outcome. *Placenta* 2015 Dec; 36(12): 1490-3.
- 119) Kovo M, Ganer Herman H, Gold E et al. Villitis of unknown etiology-prevalance and clinical associations. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Oct; 29(19): 3110-4.
- 120) Wright E, Audette MC, Ye XY et al. Maternal vascular malperfusion and adverse perinatal outcomes in low risk nulliparous women. *Obstet Gynecol.* 2017 Nov; 130(5): 1112-1120.
- 121) Weiner E, Feldstein O, Tamayev L et al. Placental histopathological lesions in correlation with neonatal outcome in preeclampsia with and without severe features. *Pregnancy Hypertens.* 2018 Apr; 12: 6-10.
- 122) Scifres CM, Parks WT, Freqhali M et al. Placental maternal vascular malperfusion and adverse pregnancy outcomes in gestational diabetes mellitus. *Placenta* 2017 Jan; 49: 10-15.
- 123) Chisholm KM, Folkins AK. Placental and clinical characteristics of term small for gestational age neonates. *Pediatr Dev Pathol.* 2016 Jan-Feb; 19(1): 37-46.
- 124) Berceanu C, Tetileanu AV, Ofiters AM et al. Morphological and ultrasound findings in the placenta of diabetic pregnancy. *Rom J Morphol Embryol.* 2018; 59(1): 175-186.
- 125) Nagy S, Bush M, Stone J et al. Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Orv Hetil.* 2005 Oct 16; 146(42): 2157-61.
- 126) Bendon RW. Review of autopsies of stillborn infants with retroplacental hematoma or hemorrhage. *Pediatr Dev Pathol.* 2011 Jan-Feb; 14(1): 10-5.

- 127) Kain DP, Ajavon RD, Zamane H et al. Obstetric hemorrhages at the CHU-Yalgado Ouedraogo of Ouagadougou: etiological, therapeutic and prognostic aspects. *Med Sante Trop.* 2017 Aug 1; 27(3): 301-304.
- 128) McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstetric and Gynecology* 2008; 111: 35-41.
- 129) Young PC, Glasgow TS, Li X et al. Mortality of latepreterm (near-term) newborns in Utah. *Pediatrics* 2007; 119: 659-665.