

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Betül A. ACUNAŞ

**İLERİ DERECE PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA
ERKEN NEONATAL DÖNEMDEKİ KAN HÜCRE VE
İNDEKSLERİ MORBİDİTE VE MORTALİTEYİ
ÖNGÖREBİLİR Mİ?**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. İbrahim ARCANLI

EDİRNE – 2022

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimi kazanmamda sonsuz desteklerini gördüğüm ve tezim için her türlü yardımlarını esirgemeyen, değerli hocam ve tez danışmanım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Betül ACUNAŞ'a ve hocalarım Prof. Dr. Serap KARASALIHOđLU, Prof. Dr. Mehtap YAZICIOđLU, Prof. Dr. Filiz TÚTUNCÜLER KÖKENLİ, Prof. Dr. Rıdvan DURAN, Prof. Dr. Neőe ÖZKAYIN, Doç. Dr. Nükhet ALADAđ ÇİFTDEMİR, Dr. Öğr. Üyesi Yasemin KARAL, Dr. Öğr. Üyesi Murat DEVECİ, Dr. Öğr. Üyesi Tuba EREN, Dr. Öğr. Üyesi Pınar GÖKMİRZA ÖZDEMİR, Dr. Öğr. Üyesi Peren Perk YÜCEL, Dr. Öğr. Üyesi Emine PEKTAŐ'a, her zaman yanımda olan ve hiçbir zaman desteklerini benden eksik etmeyen canım aileme, yanımda olup bu zorlu süreci benimle paylaşan tüm arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
PREMATÜRE YENİDOĞANLAR.....	2
PREMATÜRE SORUNLARI.....	5
KAN HÜCRELERİ VE KAN HÜCRE İNDEKSLERİ.....	14
HEMATOLOJİK İNDEKSLERLE NEONATAL MORBİDİTE VE	
MORTALİTE İLİŞKİSİ	24
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
BULGULAR.....	33
TARTIŞMA.....	47
SONUÇLAR.....	52
ÖZET	55
SUMMARY	56
KAYNAKLAR	57
EKLER	

KISALTMALAR

AGA	: Appropriate-For-Gestationel Age (Gebelik haftasına göre uygun ölçülerde)
BKS	: Beyaz Küre Sayısı
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
BAZO	: Bazofil Sayısı
C/S	: Sezeryan ile Doğum
CRP	: C-reaktif Protein
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
EOZ	: Eozonofil Sayısı
ERT	: Eritrosit Transfüzyonu
Hct	: Hematokrit
Hgb	: Hemoglobin
IVK	: İntraventriküler Kanama
IYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
KKS	: Kırmızı Küre Sayısı
MCH	: Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
MCV	: Mean Corpuscular Volume
MLS	: Mutlak Lenfosit Sayısı
MNS	: Mutlak Nötrofil Sayısı
MONO	: Monosit Sayısı
MPV	: Mean Platelet Volume
NEK	: Nekrotizan Enterokolit

- NSVYD** : Normal Spontan Vajinal Yolla Doğum
PDA : Patent Duktus Arteriyosus
PMI : Platelet Mass Index
PR : Prematüre Retinopatisi
RDS : Respiratuvar Distres Sendromu
RDW : Red Cell Distribution Width
TS : Trombosit sayısı
SGA : Small-For-Gestational Age (Gebelik haftasına göre küçük)
YYBÜ : Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi



GİRİŞ VE AMAÇ

Prematüre doğumlar, neonatal morbidite ve mortalitenin küresel olarak önde gelen nedenidir (1). Prematüre yenidoğanların, özellikle ileri derecede prematüre bebeklerin (32.gebelik haftasından önce doğan yenidoğanlar) Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde (YYBÜ) uzun süreli takip ve tedavileri gerekmekte, mortalite ve morbiditeye yol açabilen nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler kanama (IVK), prematüre retinopatisi (PR), gibi morbiditeler açısından yüksek risk taşımaktadırlar.

Bu bebeklerin YYBÜ'lerindeki takipleri sırasında sıklıkla tam kan sayımı alınmakta olup, güncel otomatize kan sayımı cihazları ile kan hücrelerinin sayıları, bununla birlikte büyüklüğü ve değişkenliği de saptanabilmektedir. Bazı çalışmalar bu hematolojik indekslerden doğum sonrası ilk saatlerdeki yüksek ortalama trombosit hacminin (MPV) NEK, BPD ve İVK gelişimine işaret ettiğini (2, 3) trombosit kütle indeksinin (platelet mass index-PMI) PR, NEK ve İVK ile ilişkili olduğunu göstermektedir (4).

Ayrıca trombosit parametrelerinin prematüre yenidoğanlarda mortalite ve morbiditeyi öngörebileceği (5), hematolojik parametrelerin BPD'yi (6), nötrofil/lenfosit oranının PR'yi (6) ve NEK'i (7), kırmızı küre dağılım genişliği/trombosit oranının ise PDA'nın tanısı ve izleminde (8) kullanılabileceğini öne sürmektedir. Bununla birlikte çoğu çalışma tek bir hematolojik indeks ya da tek bir morbidite ile ilişkiyi veya öngörüü araştırmaktadır.

Bu nedenle çalışmamızda YYBÜ'mizde takip edilen, son 5 yıllık süreç içerisinde 32 hafta öncesinde doğan ileri derecede prematüre yenidoğanlar geriye dönük olarak incelenerek postnatal dönemde incelenen detaylı tam kan sayımı indekslerinin bu bebeklerin takiplerinde prematüriteyle ilişkili gelişen morbiditeleri ve mortaliteyi öngörebilme değerini ortaya konması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

PREMATÜRE YENİDOĞANLAR

Normal gestasyon süresi, son adet tarihinin ilk gününden bebeğin doğumuna kadar geçen zamandır. Bu süre 38 ile 42 hafta arasında değişebilir. Bu süre zarfında dünyaya gelen bebeklere “matür” ya da “term” yenidoğan, 42.gebelik haftasından sonra dünyaya gelenler ise “postterm” ya da “postmatür” bebek olarak kabul edilirler (9).

37. gebelik haftasından önceki tüm doğumlar ‘prematüre doğum’ olarak adlandırılır. İleri derecede prematüre yenidoğanlar ise 32. gestasyonel haftayı tamamlamadan doğan bebeklerdir (10).

Günümüzde yaygın olarak kabul edilen postnatal gebelik yaşı belirleme yöntemi, Yeni Ballard skorlaması olarak adlandırılan skorlama sistemidir. Özellikle prematüre yenidoğanların değerlendirilmesinde önemli bir yöntemdir. Bu skorlama ile 20-44 hafta arasında doğan bebeklerin gestasyonel yaşı saptanabilmektedir. Yeni Ballard skorlaması, altı fiziksel ve altı nöromüsküler kriterden oluşur. Bu skora göre bebeğin gebelik haftası belirlenir (Şekil 1) (11). Prematüre doğan bebekler gestasyon haftalarına göre, ileri derecede prematüre (32 hafta altı), orta derecede prematüre (32 hafta + 1 gün ile 37 hafta arası), sınırda prematüre (32 hafta +1 gün 37 hafta + 7 gün arası) yenidoğan olarak adlandırılır.

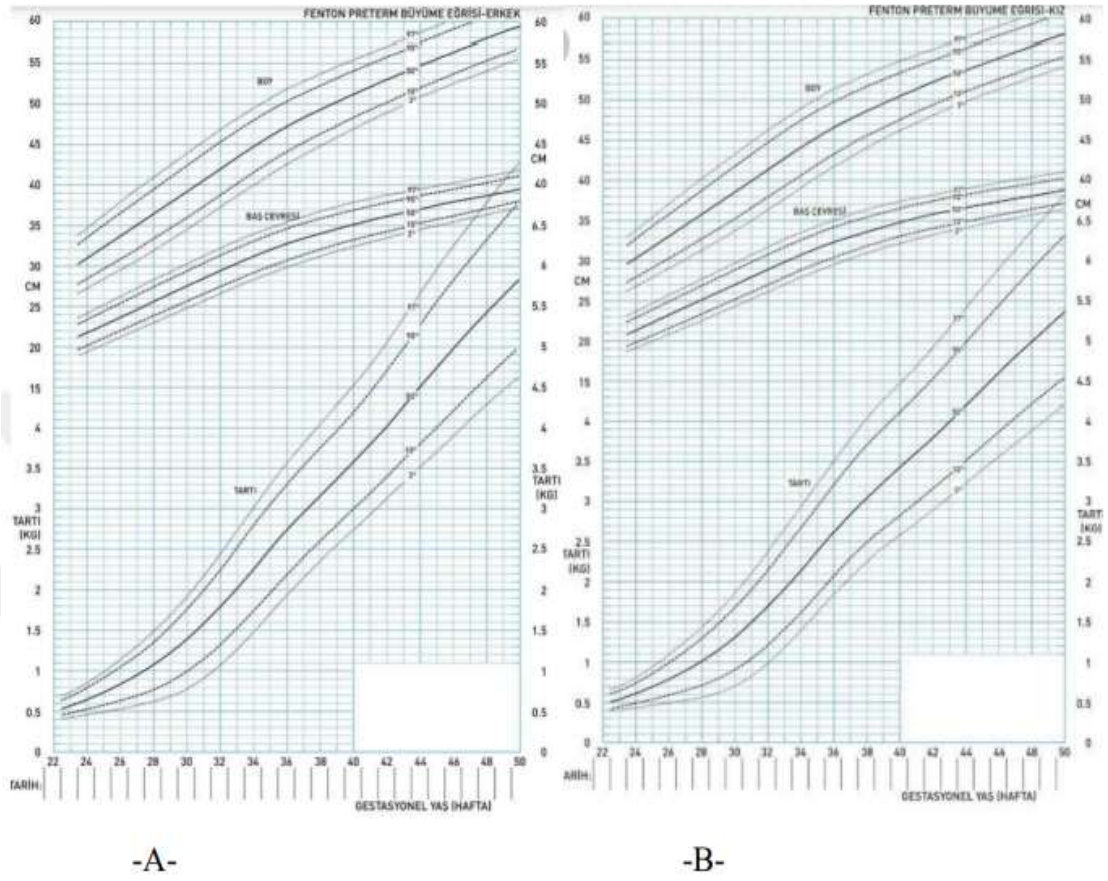
Nöromusküler Matürite													
Nöromusküler Matürite Bulgusu	Skor							Skoru Buraya Yaz					
	-1	0	1	2	3	4	5						
Postür													
Kare pencere (el bileği)													
Kol germe													
Popliteal aç													
Ekstremiteler													
Topuk-kulak testi													
Toplam Nöromusküler Matürite Skoru													
Fiziksel Matürite													
Fiziksel Matürite Belirtisi	Skor							Skoru Buraya Yaz					
	-1	0	1	2	3	4	5						
Deri	Yapışkan, traj, paffal	İletimci, kırıntı, yan paffal	Düz, açık pembe, görülmüyor	Yüzeyel kızılma veya dokunulduğunda kızılma	Kıvrık, suluk alanlar, seyrek yanlar	Periyodik, derin çizgiler, damar yok	Lateji, çatık deri, lanugo yok						
Lanugo	Yok	Seyrek	Sık	İnce kıllar	Kıllı alanlar	Kıllı alan çok az							
Ayak tabanı	Topuk-baş parmak 40-50 mm 1-1.5 mm-2	>50 mm, çizgi yok	Belirgin kemur çizgiler	Sadece anterior transverse kırık	Ön 2/3 kemur kırıklar	Tüm tabanda belirgin kemur kırıklar							
Meme	Seçilemez	Zorlukla seçilebilir	Düz areola, meme başı yok	Barektil areola, 1-2 mm meme tomurcuğu	Kabarık areola, 3-4 mm meme tomurcuğu	Tam areola, 5-10 mm meme tomurcuğu							
Gözkulak	Göz kapakları kapalı, gözyeş -1 sıklık -2	Göz kapakları açık, kulak kepçesi düz, kurumuş kıl	Hafif kurumuş kulak kepçesi, yumuşak, yavaşça düzleşir	Kurumuş tam kulak kepçesi, yumuşak fakat hemen düzleşir	Gelişmiş, sert areola normal yükseklikte alır	Normal kulak, kulak sert							
Genital (Erkek)	Skrotum düzdür	Skrotum boğur, hafif ruga	Testisler üst karnelâ, nadir ruga	Testis inmştir, alt ruga	Testis inmştir, iyi rugalar	Testisler sarık, derin rugalar							
Genital (Kız)	Klitoris belirgin ve kalın düz	Belirgin klitoris ve küçük labium minör	Belirgin klitoris ve geniş labium minör	Labium minör ve majörler eşit derinlikle gelişmiş	Labium majör büyük, minör küçük	Labium majör ve minör klitoris öter							
Toplam Fiziksel Matürite Skoru													
Matürite Skoru	-10	-5	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Gebelik Haftası	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44

Şekil 1. Ballard skorlama sistemi (11)

Yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesi ile prematüre ve çoğul gebelik oranları artmıştır. Prematüre doğum oranı tüm dünyada %9,6 olarak bildirilmiştir. Prematüre doğumun belirlenebilen sebepleri; çoğul gebelik, fetal distres, plasenta previa, hidrops fetalis, servikal yetmezlik, uterus anomalileri, preeklampsi, servikal enfeksiyon, annede inflamasyon ve ateş, erken membran rüptürü, uteroplasental yetmezlik sayılabilir (12).

Prematüre veya matür yenidoğanlar, gestasyonel yaşlarına uygun doğum ağırlıklarının bulunduğu persantillere göre bakıldığında; gebelik yaşına göre küçük yenidoğan: < 10. persantil, gebelik yaşına göre uygun yenidoğan: 10-90. persantil ve gebelik yaşına göre büyük yenidoğan: > 90. persantil olarak adlandırılır.

Günümüzde 2003 yılında oluşturulan ve 2013 yılında revize edilen cinsiyete göre farklı hazırlanmış, gestasyon haftasına göre düzenlenmiş Fenton büyüme eğrisi kullanılmaktadır (Şekil 2) (13)



Şekil 2. Fenton Büyüme Eğrisi: A (erkek), B (kız) (13)

Pretermatürelde fizyolojik bir hipotoni mevcuttur. Gövde başa göre daha küçüktür, geniş ön fontanel, yumuşak göğüs duvarına sahiptirler. Ciltte ince ve jelatinöz bir görünüm mevcuttur ve cilt verniks kazeoza ile örtülüdür. Kulak kıkırdağı ise yumuşaktır. Küçük prematürelde meme başı çapı palpe edilemez. Sıklıkla sırtta ve omuz başlarında olmak üzere lanuga tüyleri boldur. Gelişmemiş ayak tabanı çizgileri mevcuttur. Genital yapılar daha az gelişmiştir (9).

Prematüre yenidoğanlarda vücut yüzeyinin geniş olması, az miktarda kahverengi yağ dokusu varlığı ve glikojen depolarının yetersiz olması dolayısıyla matür bebeklere göre ısı ve sıvı kaybı fazla olup, hipotermiye daha yatkındırlar ve hipoglisemi gelişme durumu daha sıktır (14).

PREMATÜRE SORUNLARI

Respiratuar Distres Sendromu (RDS)

İmmatür akciğere eşlik eden sürfaktan eksikliğinin neden olduğu, prematüre bebekler açısından çeşitli morbiditeler ve mortalite ile sonuçlanabilen bir durumdur. Sürfaktan akciğerlerde yüzey gerilimini azaltarak akciğerlerin açık kalmasını sağlar. Sürfaktan eksikliği sonucu yaygın atelektaziler ve bunun sonucunda gaz değişimi ve ventilasyon perfüzyon dengesinin bozulması söz konusudur. Görülme sıklığı gestasyonel yaş azalmasına bağlı olarak artar (15).

RDS klinik olarak; hızlı soluk alıp verme, çekilme, inleme, siyanoz gibi solunum sistemi bulguları görülür. Kan gazı değerleri ile solunum yetmezliği tespit edilip, direk grafilerinde akciğerde hava bronkogramları ve buzlu cam görülmesi ile desteklenir (15, 16). Bu bebeklerde, antenatal steroid verilmesi, sürfaktan tedavisi ve mekanik ventilasyon desteği RDS ye ait klinik bulguların daha az gelişmesini sağlamaktadır (17).

Patent Duktus Arteriyozus (PDA)

Duktus arteriozusun kapanması programlanmış, hazırlığı anne karnında başlayıp doğumdan sonra biten bir süreçtir. Doğumdan sonra kandaki oksijen saturasyonu yükselir, dolaşımdaki oksijen seviyesinde yükselme lokal prostoglandin metabolizmasını etkiler ve prostoglandin üretimi azalır. Plasentadan salınan prostoglandinler ortadan kalkar. Akciğer kanlanması artınca prostoglandin yıkımı artar ve kan düzeyleri düşer ve duktus kapanması gerçekleşir.

Trombositler kanda damar duvarında bulunup adezyondan sorumludurlar. Fakat endotelyum hasarında aktive olan trombositler şekil değiştirerek hasarlı yerde birleşirler. Hemostaz sürecinde, damar hasarının olduğu bölgede fibrin ile stabilize olan bir hemostatik plak oluşur. Prematüre yenidoğanlarda sağlıklı matür infantların tersine trombositlerinin ekstraselüler matrikse adezyonu azalmıştır. VWF seviyeleri prematüre infantlarda matür bebeklere benzediğinden dolayı, prematürlerde azalmış bu adezyondan intrinsik trombosit özellikleri etkili olabilir (18).

Yaşamın ilk 3 gününden sonra duktus arteriozusun henüz kapanmamış olmasına PDA denir. PDA gebelik yaşı ve doğum tartısı azaldıkça daha fazla görülmektedir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin üçte birinde görülürken, matür yenidoğanlarda 100.000 canlı doğumdan sadece 57'sinde görülür. Prematürelerde yapılan çalışmalarda ise oran %29-80 arası değişir.

PDA sıklığına bakıldığında 28.gebelik haftasından önce doğanlarda %60-70, doğum tartısı 1000 gramdan küçük olan bebeklerde ise bu oran %40-45 olarak belirtilmektedir (19).

Duktusun açık kalması kan akışının sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma yönelmesine sebep olur. Dengeleyici mekanizmaların yetersiz kalması sonucunda hemodinamik anlamlı PDA oluşur (20, 21).

Hemodinamik olarak anlamlı PDA bulguları; ekokardiyografide duktus çapının 1,4 mm/kg'dan fazla olması, end-diyastolik hızın $>20\text{cm/sn}$, artan veya pulsatil akım, periferik arterde akımın olmaması veya ters olmasıdır (20, 21).

İntraventriküler Kanama (IVK)

Doğum haftası ile IVK arasında ters orantı vardır ve 32. gebelik haftasından önce ve 1500 gramdan küçük doğan prematüre bebeklerde sık görülür. Bu kanama sıklıkla germinal matrikste görülmektedir. IVK genellikle hayatın ilk günlerinde görülüp, olguların büyük kısmında ilk gün içerisinde ortaya çıkar (11). IVK görülme oranı postnatal ilk günde %50 civarında iken, ilerleyen günlerde görülme sıklığı azalır (22). IVK, ependimal hasara neden olarak hemoglobinin beyin omurilik sıvısından beyin parankimine girişini kolaylaştırabilir. Hemoglobin haptoglobine kompleks oluşturduğunda, CD163 reseptörü aracılığıyla mikroglia / makrofajlara alınabilir. Aynı zamanda, hemoglobinden salınan hem, CD91 aracılığıyla mikroglial hücreler tarafından alınabilir. Mikroglia içinde, hemoglobin / hem, heme oksijenaz-1 (HO-1) tarafından demir, karbon monoksit ve biliverdine indirgenir. HO-1 indüklenbilirdir ve beyin kanamasını takiben reseptör sayısında artış gözlenir. Mikroglia da, HO-1 tarafından üretilen demir, ferritin tarafından şelatlanabilir demir aracılı hasarı azaltır. Son kanıtlar, nöronların ayrıca CD163 eksprese edebildiğini ve bu hücrelere hemoglobin alımının, ferritin eksikliği nedeniyle daha toksik olabileceğini göstermektedir. Nöronlar, hem oksijenazın, HO-2'nin kurucu bir formunu ifade eder. BOS'taki hemoglobin ayrıca koroid pleksusa zarar verebilir ve bu, beyin omurilik sıvısı homeostazını etkileyebilir, lökositlerin infiltrasyonuna neden olabilir ve üzerinde çalışılmamış bir alan olan hidrosefaliye potansiyel olarak neden olabilir (Şekil 3) (23).

Akut Tablo: Beslenme bozuklukları, anormal nörolojik bulgular, anormal solunum paterni görülebilir.

Katastrofik Tablo: Genel durumun hızlı bozulması ile kendini gösterir.

Kanamamanın yayılımına, ak madde tutulumu ve ventrikül dilatasyonuna göre evreleme yapılır (24, 25) (Tablo 1).

Tablo 1. Volpe'ye göre IVK sınıflaması (24, 25)

Evre	Parasagittal kranial ultrasonografi kesitindeki görünüm
Evre I	Geminal matris kanaması (GMK) Bu kanama ventrikülün içine taşabilir ancak ventrikülün <%10'unu doldurur
Evre II	Ventrikül alanının %10-50'sini dolduran kanama
Evre III	Ventrikül alanının >%50'sini dolduran kanama (posthemorajik ventrikül dilatasyon eşlik edebilir)
Periventriküler hemorajik infarkt	Kanamamanın olduğu tarafta parankimal kanama (herhangi bir evreye eşlik edebilir)

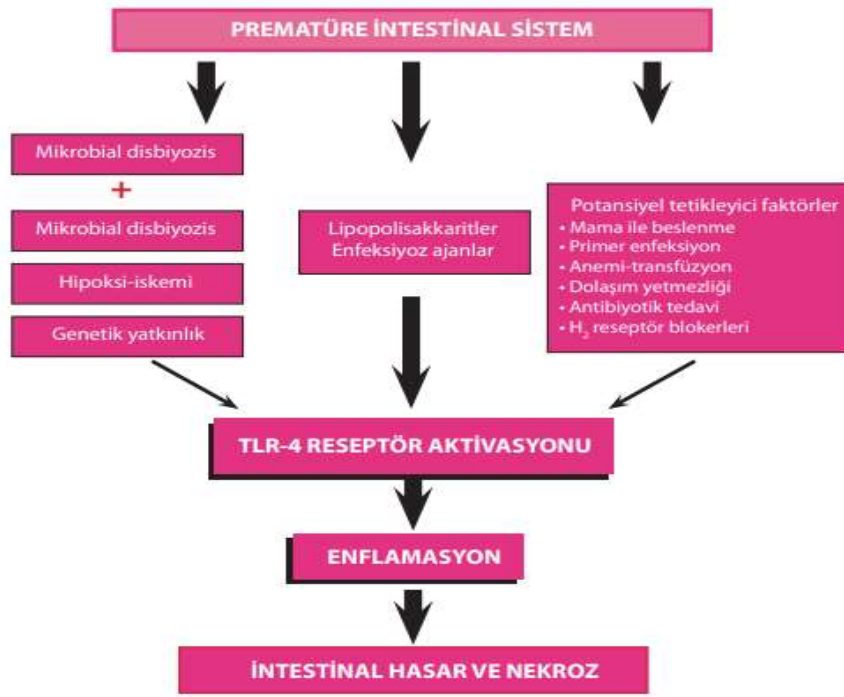
Prematürite, koryoamniyonit, antenatal steroid uygulanmaması, uygun olmayan neonatal transport, mekanik ventilatör gereksinimi, IVK gelişim riskini artırır (24).

Antenatal betametazon yapılması ve MgSO₄ uygulanması IVK gelişimini önleyici tedbirlerdendir (26).

Nekrotizan Enterokolit (NEK)

Yenidoğan döneminde NEK, sindirim sisteminde görülen en acil sorunlardan biridir. Yenidoğan yoğun bakım servislerinde görülen olguların büyük bir kısmını 32. gestasyon haftasının altındaki prematüre bebekler oluşturmaktadır (27).

NEK'in patogenezi tam olarak anlaşılamamakla birlikte çeşitli mekanizmalar öne sürülmektedir. Etiyolojisinde çoklu faktörlerin etkili olduğu bilinse bile, NEK gelişen vakaların çoğunun prematüre olması temel sebebin intestinal immatürite olduğunu düşündürüyor. (Şekil 5) (28, 29).



Şekil 5. NEK patogenezi (29)

Nekrotizan enterokolit; apne atakları, letarji, hipotermi ya da hipertermi, perfüzyon bozukluğu gibi spesifik olmayan bulgular ya da hızla ilerleyen şok veya ölümle sonuçlanabilir. Gastrointestinal sisteme özgü en erken bulgular abdominal distansiyon, beslenmeyi tolere edememe ve kusmadır. NEK’li bebeklerde çoğunlukla safralı kusma görülür. Abdominal distansiyon da erken bulgulardan bir diğeridir, rektal kanama eşlik edebilir. Abdominal hassasiyet, karın cildinde renk değişikliği, ele gelen kitle daha ileri gastrointestinal bulgulardır. Trombositopeni ve lökopeni sıklıkla görülen hematolojik bulgulardır (30).

Nekrotizan enterokolit tanı ve izleminde kullanılan başlıca görüntüleme yöntemleri abdominal grafi ve ultrasonografidir (USG). Abdominal grafinin, USG ile karşılaştırıldığında NEK tanısında özgüllüğü ve duyarlılığı düşüktür ancak yaygın olarak kullanılmaktadır. Tanı ve izleminde abdominal grafiden faydalanılmakla birlikte abdominal USG’de tanıya yardımcıdır (29).

Nekrotizan enterokolit (NEK), ilk kez Bell ve arkadaşları tarafından sınıflandırılmış, sonrasında Walsh ve Kliegman tarafından Bell kriterleri klinik, radyoloji ve laboratuvar bulgularına dayalı olarak yeniden düzenlenmiştir (Tablo 2).

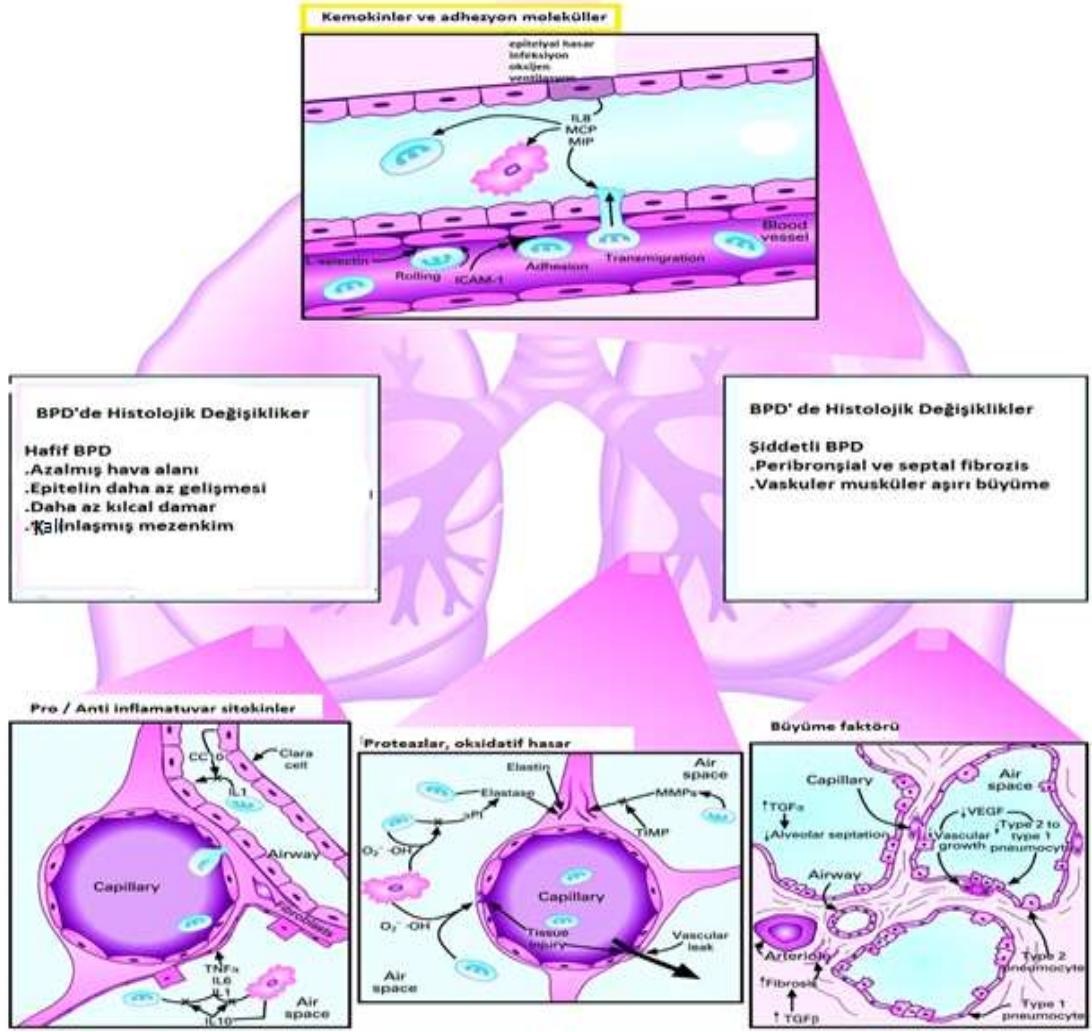
Tablo 2. Modifiye Bell Kriterleri (29)

EVRE	ABDOMİNAL BULGULAR	SİSTEMİK BULGULAR	RADYOLOJİK BULGULAR	
ŞÜPHELİ NEK	IA	Distansiyon, kusma, dışkıda gizli kan	Apne Letarji İsı düzensizliği	Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal dilatasyon
	IB	IA ile aynı bulgular Dışkıda aşikar kan	IA ile aynı bulgular	Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal dilatasyon
KESİN NEK	IIA	Distansiyon Bağırsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet	IA ile aynı bulgular	İntestinal dilatasyon Pnömatozis intestinalis
	IIB	Distansiyon Bağırsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal selülit Palpabl bağırsak ansları	Apne Letarji İsı düzensizliği Orta derecede metabolik asidoz Trombositopeni	İntestinal dilatasyon Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Asit
İLERİ NEK	IIIA	Distansiyon Bağırsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal selülit veya sağ alt kadranda kitle Generalize peritonit	Ciddi apne Hipotansiyon Miks asidoz, Koagülopati Nötropeni	İntestinal dilatasyon Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit
	IIIB	IIIA ile aynı bulgular	IIIA ile aynı bulgular	İntestinal dilatasyon Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit Pnömooperitonyum

NEK: Nekrotizan enterokolit

Bronkopulmoner Displazi (BPD)

Bronkopulmoner displazi (BPD), ilk olarak Northway ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve o dönemde, çoğunlukla respiratuar distres sendromu (RDS) nedeniyle entübe edilerek konvansiyonel ventilasyon desteği almış, göreceli olarak büyük prematüre bebeklerin kronik akciğer hastalığı olarak algılanmıştır (31). İnflamasyon, remodelling ve akciğer hasarı bronkopulmoner displazinin etiopatogenezinde kritik rol oynamaktadır (Şekil 6) (32).



Şekil 6. Bronkopulmoner displazi (BPD) ile sonuçlanan akciğer iltihabı, yaralanma ve tekrardan şekillenmede kritik adımların ve ilişkili araçların şematik gösterimi (32).

Bronkopulmoner displazi (BPD), sıklıkla aşırı düşük doğum ağırlıklı ileri derecede prematüre bebeklerde, gestasyonel yaşı 32 haftadan küçük olan prematüreler için postmenstrüel 36. haftada veya erken olursa taburculuk sırasında, gebelik yaşı ≥ 32 hafta olan prematüreler için postnatal 28. günde veya erken olursa taburculuk sırasında Tablo 3'teki haliyle tanımlanmıştır (17, 33).

Tablo 3. BPD tanı ölçütleri (17)

Değerlendirme zamanı	Gebelik Yaşı <32 hafta	Gebelik Yaşı ≥32 hafta
	Postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	>28. gün- <56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	En az 28 gün ≥%21 O ₂ gereksinimi + PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması	En az 28 gün ≥%21 O ₂ gereksinimi + Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması
Orta BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O ₂ gereksiniminin olması	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O ₂ gereksiniminin olması
Ağır BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O ₂ gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O ₂ gereksinimi veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi

PBV: Pozitif Başınçlı Ventilasyon, **NCPAP:** Nazal Continue Positive Airway Pressure

Klinik olarak bronkospazm atakları, ağır olgularda pulmoner hipertansiyon ve kalp yetmezliği görülebilir. Oksijen desteği, sıvı kısıtlaması, yeterli kalori desteği, diüretikler, bronkodilatatör ajanlar ve kortikosteroidler tedavide kullanılabilir (33). Korunmada en önemli faktör prematür doğumların engellenmesidir. Antenatal steroid ve postnatal sürfaktan verilmesi, daha iyi ventilasyon yöntemleri ile BPD'nin şiddeti azalmıştır (14).

Prematüre Retinopatisi (PR)

Düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde oksijen tedavisi nedeniyle immatür retinal kan damarlarında oluşan körlükle sonuçlanabilen ciddi bir göz hastalığıdır. Gebelik yaşı ve doğum tartısı azaldıkça görülme riski artmaktadır (34).

Gebeliğin 16. haftasından önce retinada kan damarları yoktur ve yaklaşık 6. haftadan sonra gözün ön segmenti hyaloid arter ile perfüze olur. Bu arter optik disk ve vitreusu geçtikten sonra lens ve irise ulaşır. Gebeliğin 34. haftasından sonra tümüyle resorbe olur. Fetusta retinal damarların oluşumu gebeliğin 15-18. haftasında başlar. Vaskülarizasyon optik diskten periferde doğru gelişir ve yaklaşık olarak 40. haftalarda tamamlanır. Vaskülarizasyonun tamamlanması postmenstrüel (PM) 48-52. haftaya kadar gecikebilir (35).

Prematüre retinopati patogenezinin iki aşamalı bir süreçte geliştiği düşünülmektedir. Prematüre doğan bebekte intrauterin ortamda başlamış olan retinal vaskülarizasyon herhangi bir hasarlandırıcı etkiyle duraklar. Uzamış oksijen tedavisi, asfiksi, ısı düzensizlikleri, asidoz, E vitamini eksikliği ve omega-3 poliansatüre yağ asitlerinin azlığı gibi faktörler ilk hasarlanmanın olası nedenleri arasındadır (35, 36). Plasental enfeksiyon ve inflamasyon gibi antenatal duyarlanma yapan nedenler bu gelişimde rol oynayabilir ve bu süreç bazı araştırmacılar tarafından prefaz olarak adlandırılır (37).

Hastalığın sınıflandırılması Prematüre Retinopatisinin Uluslararası Sınıflandırmasına (ICROP-3) göre aşağıda sunulmaktadır (38).

Yerleşim durumu (Zonlar): Yerleşim durumuna göre 3 bölgeye ayrılmaktadır (Şekil 7) (ICROP-3 çalışmasından alınmıştır) (38).

Zon I: Optik sinir ve makulada yer alan fovea arası mesafenin iki katı yarıçaplı dairesel alandır. Optik sinir başı (OSB) bu zonun merkezidir. 25 veya 28D lens ile OSB görüntünün kenarında kalacak şekilde ayarlandığında görüntülenen alan zon I olarak kabul edilmektedir.

Zon II: Optik sinir başından nazal ora serraya kadar yarıçaplı dairenin zon I dışında kalan halkasal alanıdır.

Zon III: Zon II dışında kalan temporaldeki hilal şeklindeki alandır.

Evre (Vasküler proliferasyon derecesi): 5 evreden oluşmaktadır. Henüz PR gelişmemişse, avasküler retinanın hangi zonda olduğu belirtilmelidir.

Evre 1: Vasküler ve avasküler arasındaki demarkasyon çizgisi

Evre 2: Yüzeyden hafif kabarık neovasküler proliferasyon (3. boyut kazanmış)

Evre 3: Ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon başlaması

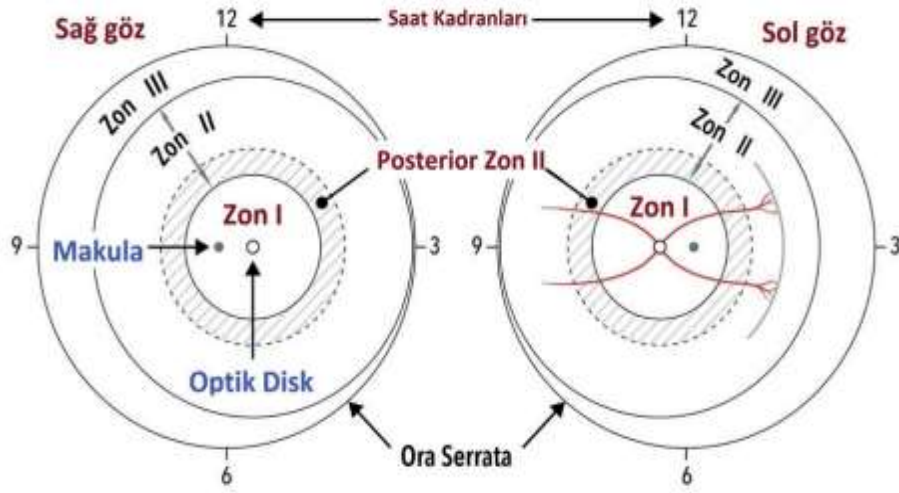
Evre 4A: Makula tutulumunun olmadığı parsiyel retinal ayrılma

Evre 4B: Makula tutulumunun olduğu parsiyel retinal ayrılma

Evre 5A: Arka kutbun oftalmoskopik olarak görülebildiği total traksiyonel retina dekolmanı

Evre 5B: Retinanın tamamen lens arkasında toplandığı, lökokorişeklinde görülen ve sıklıkla kapalı huni retina dekolmanının eşlik ettiği total traksiyonel retina dekolmanı

Evre 5C: Ön kamaranın daralıp irido-korneo-lentiküler sineşilerin oluştuğu ve zamanla korneal opasifikasyona giden lökokorik traksiyonel retina dekolmanı



Şekil 7. Hastalığın yerleşim durumu (38)

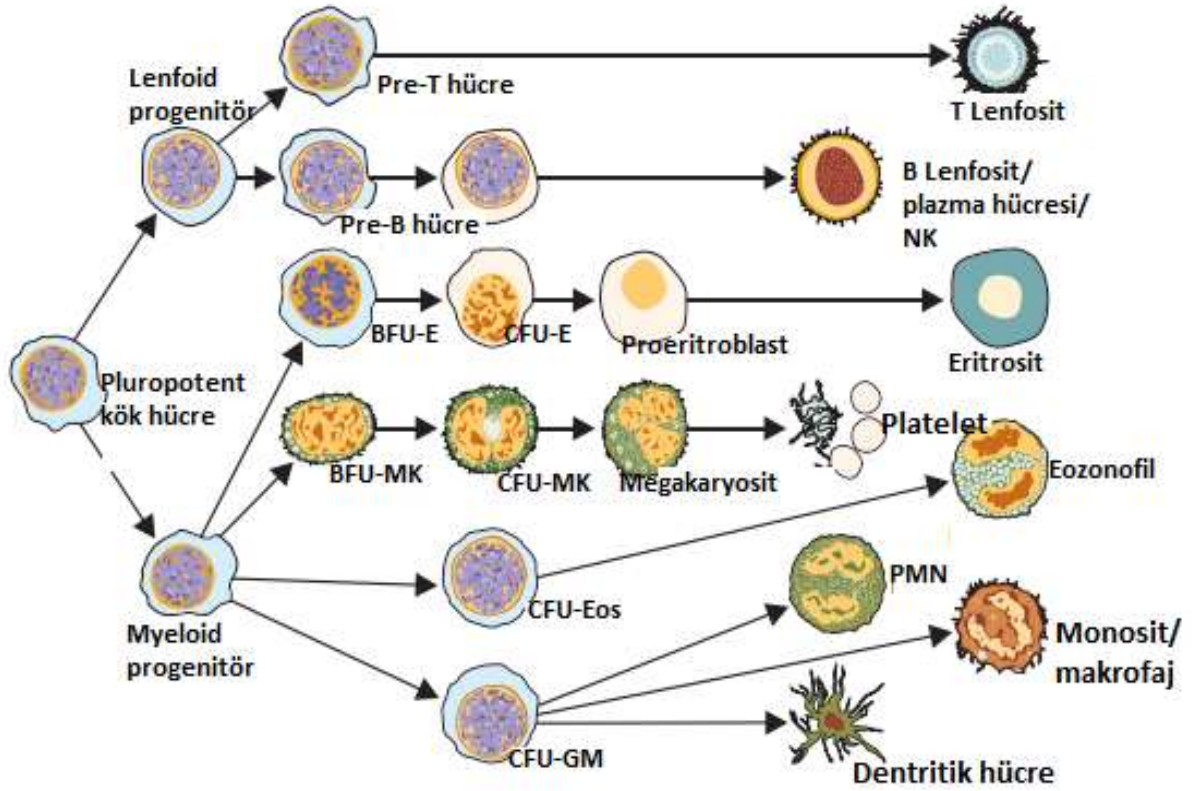
Evre 3 hastalar bevalizumab (anti- VEGF), kriyoterapi ve lazer ile fotokoagülasyon ile tedavi edilirken, evre 4-5 olan hastalar ise cerrahi ile tedavi edilir (39).

Ülkemizde; gebelik haftası <34 hafta ya da doğum ağırlığı ≤ 1700 gram olan bebeklerin prematüre retinopatisi açısından taranması önerilir. Gebelik haftası ≥ 34 hafta veya doğum ağırlığı >1700 gram olup kardiyak veya solunum destek tedavisi uygulanmış bebeklerde ise klinisyenin, PR gelişimi açısından riskli gördüğü bebeklerin taranması önerilmektedir (39).

KAN HÜCRELERİ VE KAN HÜCRE İNDEKSLERİ

Embriyonik Hematopoez'e Giriş

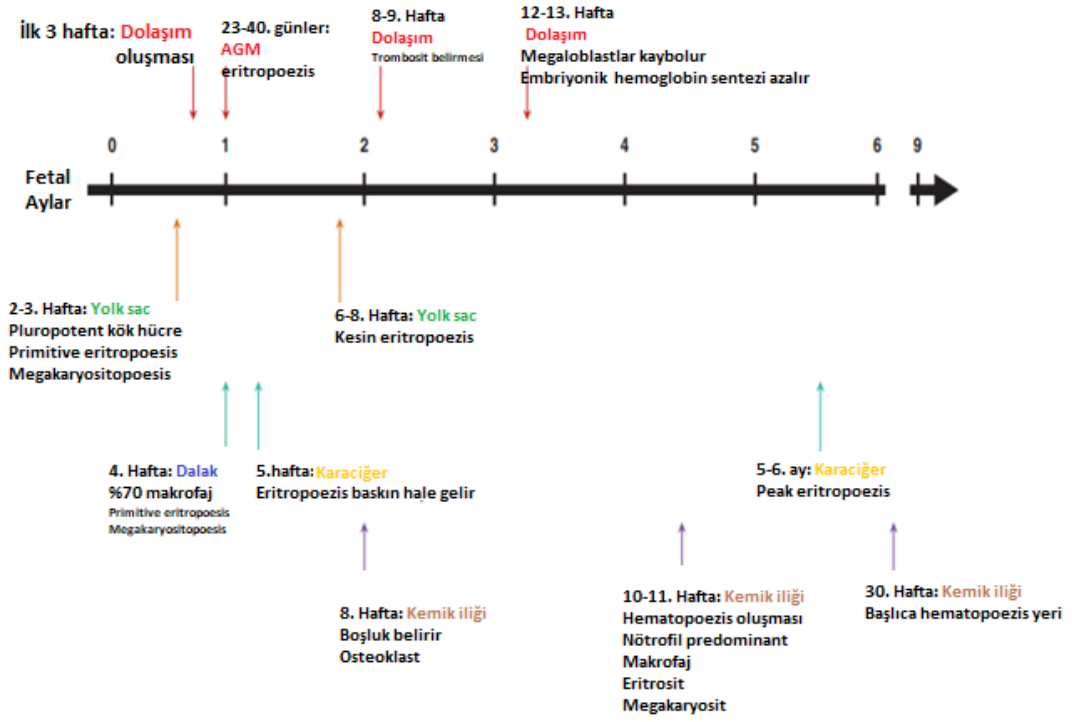
Hematopoez, kendini yenileyen çok potansiyelli kök hücrelerin farklılaşarak tüm kan hücrelerinin oluşumunu sağlamasıdır (Şekil 8) (40).



Şekil 8. Hematopoeze Genel Bakış. Bu basitleştirilmiş genel bakışta hematopoietik soylar ana hatlarıyla verilmiştir. BFU-E , Patlama oluşturan birim – eritroid; BFU-MK, patlama oluşturan birim-megakaryosit; CFU-E, koloni oluşturan birim – eritroid; CFU-Eos, koloni oluşturan birim–eozinofil; CFU-MK, koloni oluşturan birim–megakaryosit; CFU-GM, koloni oluşturan birim-granülosit-makrofaj; NK, natural killer; PMN, polimorfonükleer lökosit (40).

Eritropoezisin Gelişimsel Yönleri

Eritropoez, sürekli kırmızı kan hücresi üretimi sürecidir. Üretilen hücrelerin türü, mikroçevre ve gelişme ilerledikçe üretim yerleri değişir (Şekil 9) (40).

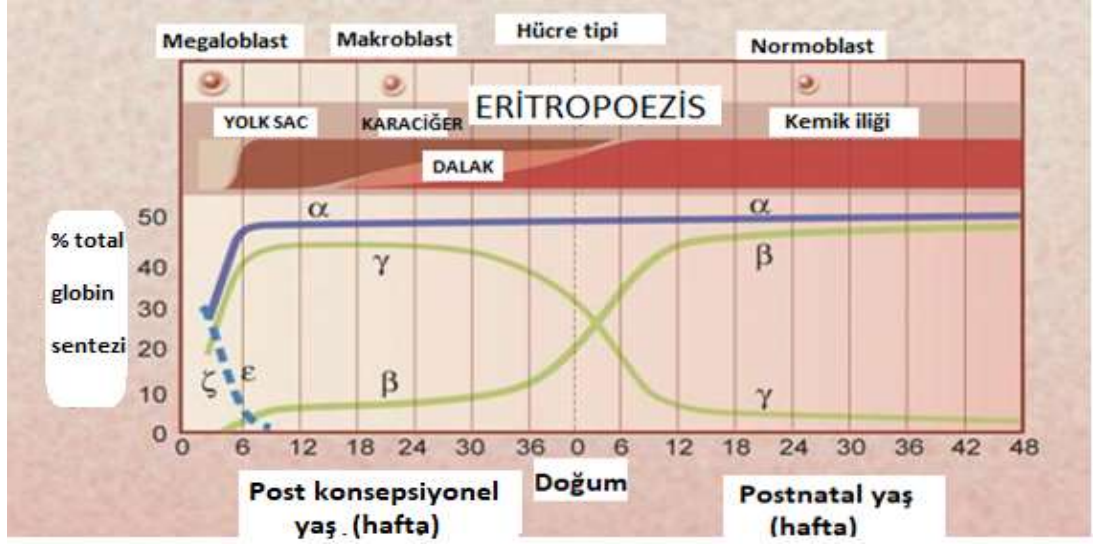


AGM: Aortgonadomezonefron

Şekil 9. Kan hücreleri üretim yerleri (40)

Fetusta hematopoez erişkinden çok farklıdır. Erişkinde hematopoezik dengenin idamesi söz konusu olduğu halde, embriyo ve fetüste hematopoezin bütün evrelerinde sürekli değişim vardır. Gelişimsel eritropoez, fetusun sürekli büyümesi sonucu eritrosit ihtiyacı artmıştır. Ayrıca relatif olarak düşük oksijen basıncı ve fetal dokuların yüksek metabolik hızı erişkinden farklı bir şekilde oksijenin dokulara bırakılmasını gerektirir. Gelişimsel hematopoezin bilinmesi, postnatal hematolojik bulguları ve prematüre yenidoğanlardaki eritropoezik kapasiteyi değerlendirmekte yararlıdır (41).

Hematopoez, ömür boyu tüm kan hücrelerinin üretimini sağlayan süreçtir. Yenidoğan döneminde hematopoez hayatın diğer dönemlerinden farklıdır. Çeşitli mediyatörler etkisiyle gebeliğin 14. gününde vitellüs kesesinde (yolk sac) başlayıp yaşam boyuca devam eder (42). Şekil 10'da gelişimsel hematopoezin evreleri ve globülin zincirinin gelişimi gösterilmiştir (43).



Şekil 10. Gelişimsel hematopoezin evreleri (43)

Fetal hematopoez 3 dönemde gerçekleşir.

1- Mezoblastik Dönem: İntrauterin yaşamda kan yapımı vitellus kesesinde başlar. 14. günde mezenşimal hücreler kök hücreye dönüşüp adacıklar halinde kan hücreleri topluluğu oluşur.

2- Hepatik Dönem: Kan hücrelerinin yapımı gebeliğin 4-6. haftasında vitellus kesesinde azalırken, karaciğerde yapım başlar. 12. haftada ise kan üretimi dalakta başlar.

3- Miyeloid Dönem: Kemik iliğinde kan yapımı intrauterin hayatın 20. haftasında başlar. Doğum sonrası kan üretimi kemik iliğinde devam eder (44).

Miyelopoez

Granülosit, makrofaj, monosit ve dentritik hücreler lökositlerin alt grubu olup hepsine birden miyeloid hücre denir. Bu hücreler sürekli dolaşım sistemi içerisinde ve farklı kemokinlerin etkisiyle enflamasyonun olduğu bölgelere göçerler. Kemokinlerin etkisiyle miyeloid hücreler ayrıca dokularda fagositoz, doku tamiri ve hemostazda görev alırlar. Memelilerdeki embriyonik gelişim esnasında miyeloid hücrelerin oluşumu 'vitellus' kesesinden kemik iliğine kadar basamak basamak gerçekleşir (42).

Fetal dolaşımında yenilenebilen hematopoetik kök hücreler fetal karaciğere gelmesiyle monositler oluşur. Hematopoetik kök hücreler, multipotent kök hücrelerinden makrofaj, monosit ve dentritik hücre projenitörlerine dönüşür. Yenidoğan döneminde dolaşımdaki monosit sayısı erişkin döneme göre eşit ya da fazla iken doku makrofaj sayısı daha azdır. Doğumda monosit üretiminin normal ama doku makrofajı sayısının az olması, monositlerin

enflamasyon bölgesine gecikmiş göçü ve preterm monositlerinde azalmış enflamatuvar sitokin üretimi, piyojenik bakteri enfeksiyonlarının artmasına neden olur. Konak savunmasında rol alan hücrelerin immatür olması, fetal ve yenidoğan dönemindeki fizyolojik immün yetmezliğe zemin oluşturur (42).

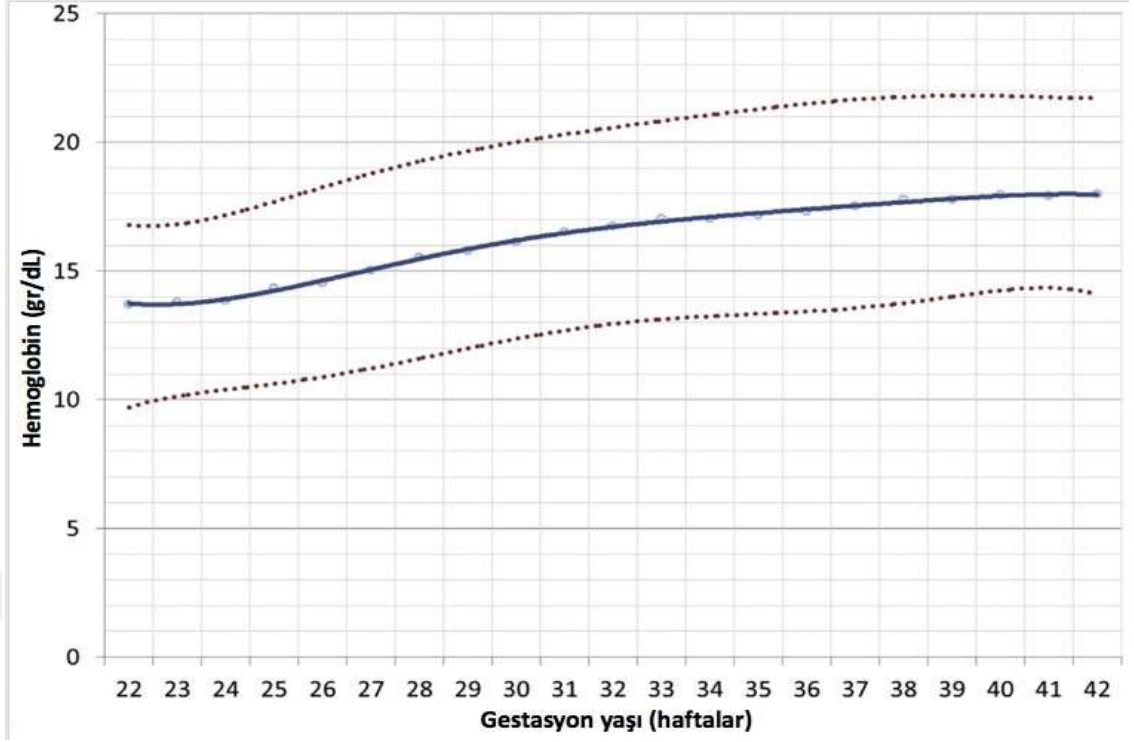
Granülositler nötrofil, eozonofil, bazofil gruplarından oluşan tüm yaş gruplarında en bol bulunan kan hücreleridir. Granülopöz C/EBPa, PU. 1 ve GATA binding protein 2 (GATA-2) transkripsiyon faktörlerine bağlı olarak fetüs karaciğerinde ortaya çıkması gebeliğin 5. haftasında olur (42).

Gestasyondan sonra en erken 6. haftada eozinopöz fetal karaciğerde gözlenir. Fetal karaciğer eozinofilleri klasik kök hücre belirleyicilerini henüz kaybetmelerine rağmen kendini yenileme kapasitesine sahiptir. Fetal kord kanı daha fazla öncü hücre ve daha fazla eozonofil içerir ve erişkine göre daha fazla eozonofil yapma kapasitesi vardır. Prematüre bebeklerde doğum sonrası ilk haftada eozonofil sayısı yüksektir. Bazofiller kanda en az görülen granülositik hücrelerdir. Enflamatuvar olaylarda ve alerjik reaksiyonlarda rol alıp; proteaz, histamin, sitokinler ve kemotaktik faktörlerin salınmasını sağlarlar (42).

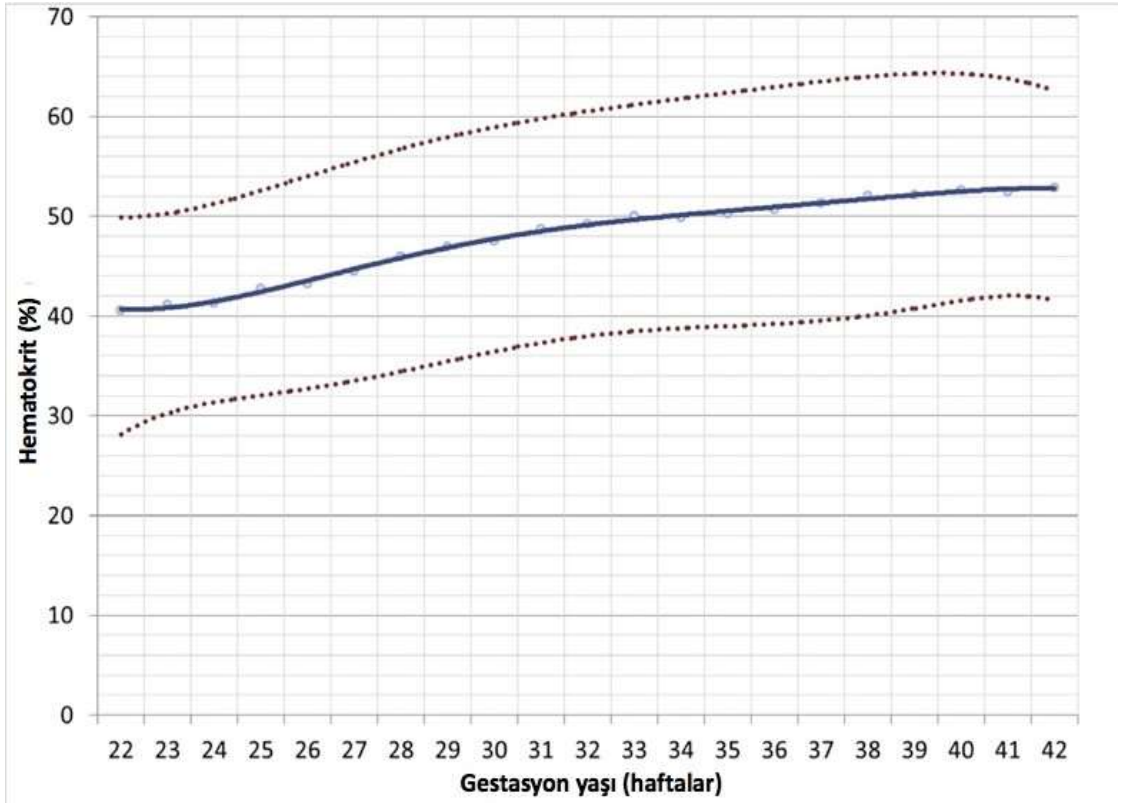
Lenfositler ise edinsel immün yanıtta rol alan, farklı antijenik determinantlara klonal olarak farklılık gösteren, antijen reseptörleri eksprese eden hücrelerdir. Lenfositlerin yüzey reseptörleri, sitokin salınımı ve fonksiyonlarına göre farklı alt tipleri bulunmaktadır. B lenfositleri antikor üretiminden sorumlu olup olgunlaşmalarının erken evreleri kemik iliğinde gerçekleşmektedir. Hücrel immünitede rol olan T lenfositleri kemik iliğinden köken alıp timüste olgunlaşmaktadır (42).

Beyaz küre sayısı (BKS), mutlak nötrofil sayısı (MNS), mutlak lenfosit sayısı (MLS), monosit sayısı (MONO), eozinofil sayısı (EOZ), bazofil sayısı (BAZO) ise bir milimetre küp kan içindeki hücre sayılarını gösterir. Enfeksiyon, neoplaziler ve otoimmün hastalık durumuna göre farklılık gösterir (45).

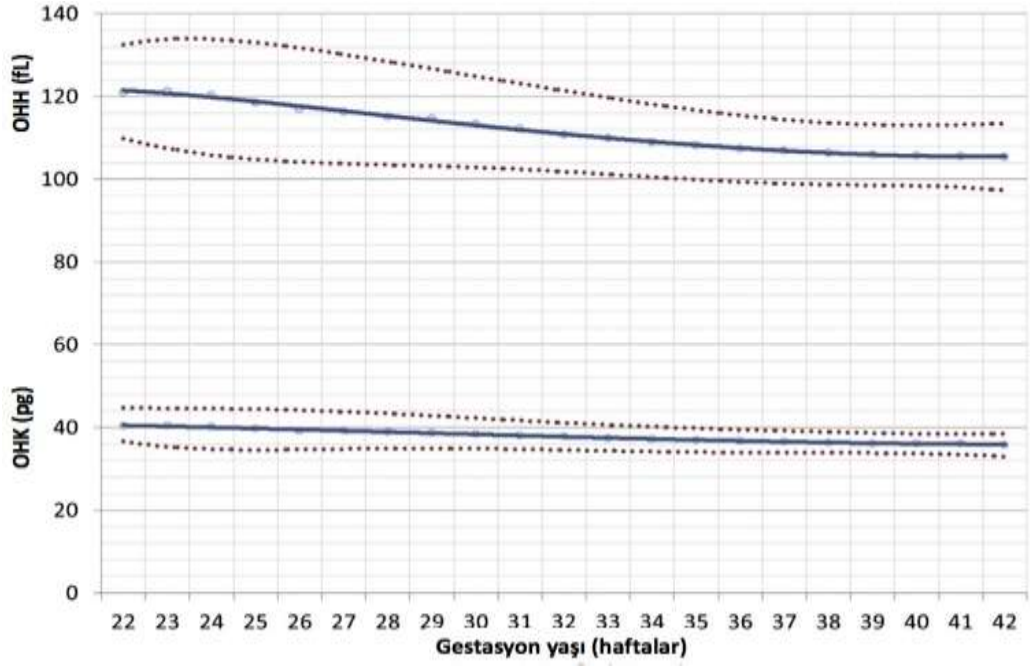
Kan hücre parametreleri ve indeksleri yenidoğanlarda gestasyon yaşına göre farklılık gösterir. Şekil 11-16'da çalışmalar sonucunda bulunan ortalama veriler belirtilmiştir. (46). Tablo 4'te ise haftalara göre prematüre bebeklerin ortalama tam kan sayımı değerleri görülmektedir (47).



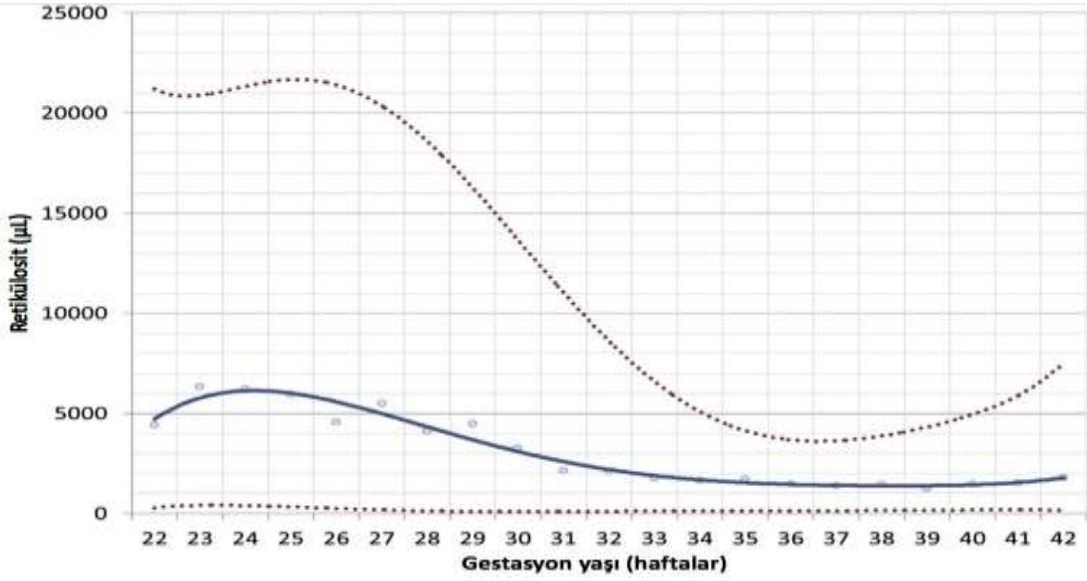
Şekil 11. Gestasyon yaşına göre hemoglobin değerleri (46)



Şekil 12. Gestasyon yaşına göre hematokrit değerleri (46)

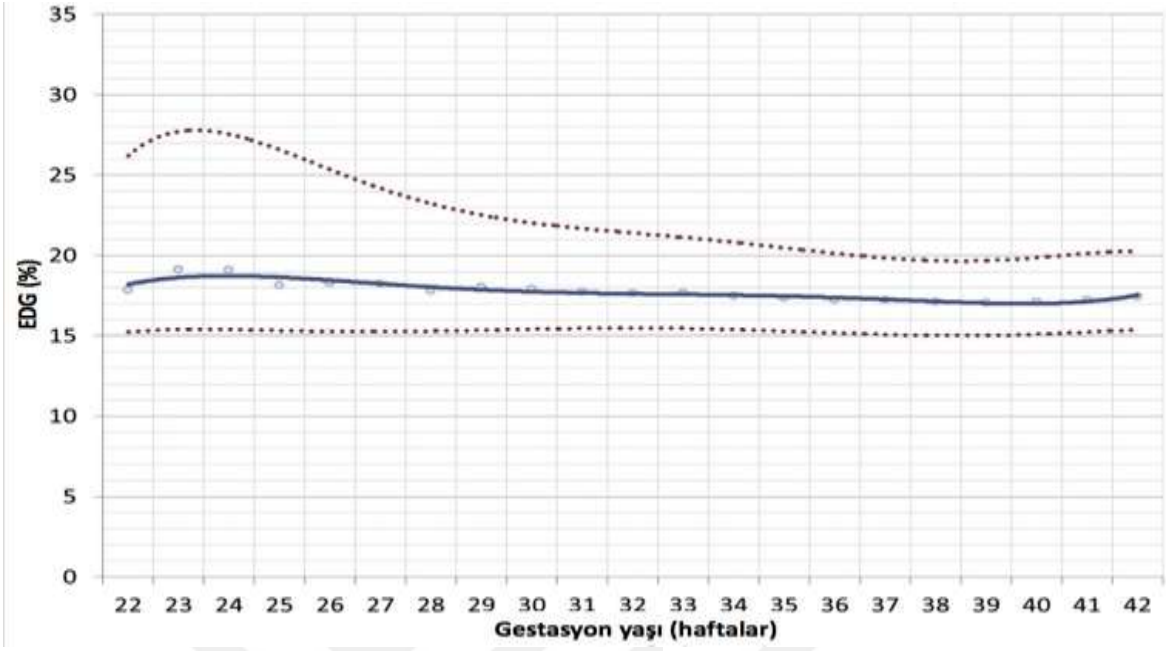


Şekil 13. Gestasyon yaşına göre MCV, MCHC değerleri (46).

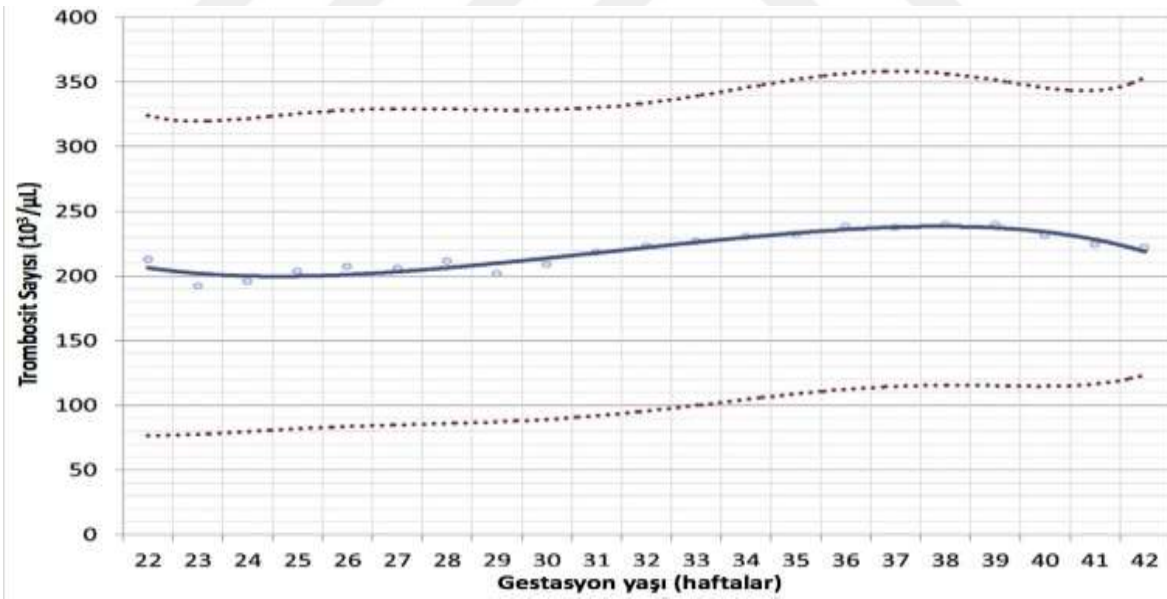


Şekil

14. Gestasyon yaşına göre retikülosit sayısı (46)



Şekil 15. Gestasyon yaşına göre RDW değerleri (46)



Şekil 16. Gestasyon yaşına göre trombosit sayısı (46)

Tablo 4. Prematürelere normal hematolojik değerler (47)

	24-26 Hafta Arası	26-28 Hafta Arası	28-30 Hafta Arası	30-32 Hafta Arası
Hgb (g/dl)	19.4 ± 1.5	19 ± 2.5	19.3 ± 1.8	19.1 ± 2.1
Hct (%)	0.63 ± 0.04	0.62 ± 0.08	0.60 ± 0.07	0.60 ± 0.08
MCV (fl)	135 ± 0.02	132 ± 14.4	131 ± 13.5	127 ± 12.7
Retikülosit Sayısı (/mm ³)	279000 ± 23000	454000 ± 15000	347000 ± 12000	278000 ± 10000
TS (/mm ³)	150.000–450.000	150.000–450.000	150.000–450.000	150.000–450.000

Hgb: Hemoglobin Hct: Hematokrit MCV: Mean Corpuscular Volum TS: Trombosit sayısı

Hematopoez ile meydana gelen lökosit, eritrosit, trombositlerin miktarını gösteren tam kan sayımı ve parametreleri yenidoğan hastalıklarına yaklaşım ve tedavide çokça kullanılmaktadır.

Tam kan sayımı ile Hct, Hb, KKS, MCV, ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), MCHC, kırmızı hücre çaplarındaki (anizositoz), kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), BKS'lerin sayısı, farklı tiplerin sayıları ve yüzdeleri (lenfositler, segmentler, monositler, eozinofiller, bazofiller), TS sayısı ve MPV değerlendirilebilir (48).

Hemoglobin, siyanmethemoglobin yöntemi kullanılarak fotometrik olarak ölçülür. Ölçüme dayalı bir parametre olduğu için otomatik cihazlarla iki farklı parametre kullanılarak hesaplanan hematokrit değerine kıyasla anemi tanısında daha doğru sonuçlar verir. Üst ve alt sınırlar yaşa göre değişir (49). Anemi durumunda düşer, polisitemi, malign hastalık durumunda ya da fizyolojik olarak yükselir. (45).

Kırmızı küre sayısı (KKS), bir milimetre küp kanda bulunan kırmızı küre miktarını gösterir. Hemoglobinopati, sigara içimi, yüksek rakım, kronik akciğer hastalığı ve neoplazilerde artarken anemide azalmaktadır (45).

Hematokrit, kırmızı kan hücrelerinin dolaşımdaki kan miktarına göre hacminin oranını ifade eder. Hemoglobin kırmızı küre sayısı ile orantılıdır. Hemoglobinin ortalama 3 katı hematokrit değerini gösterir (45).

Ortalama eritrosit hacmi, $10 \times \text{Hct} (\%) / \text{KKS}$ (milyon/mm³) olarak hesaplanır. Kırmızı kürelerin femtolitre cinsinden ölçülen hacmi olup anemilerin sınıflamasında kullanılır (45).

Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), her bir eritrosit başına düşen hemoglobin miktarını pikogram türünden gösterir. Demir eksikliğinde azalırken hemolitik anemilerde artar.

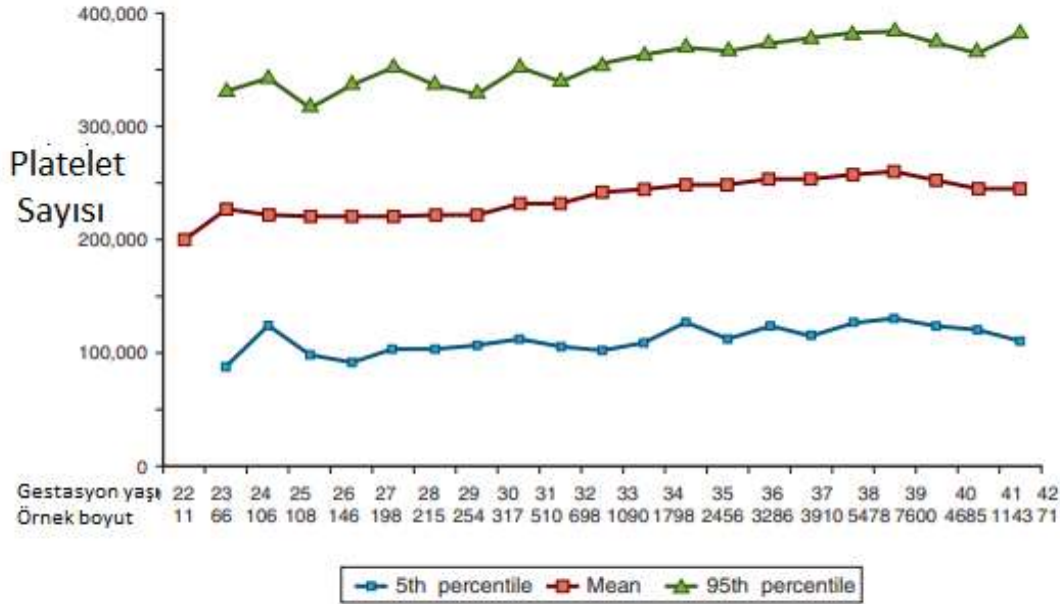
Kırmızı küre dağılım genişliği (RDW), kırmızı kürelerin boyutlarındaki farklılığın çeşitliliğini yüzdesel gösterimidir. Demir eksikliği ve diğer bazı hastalıkların tanısında değerli bir kan sayımı parametresidir (45).

Fetal ve Neonatal Trombosit Üretimi

Son 10 yılda ortaya çıkan ve artan kanıtlar, fetal/neonatal ve yetişkin megakaryositler ve trombositler arasında önemli morfolojik ve biyolojik farklılıklar olduğunu açıkça göstermiştir. Gelişim evresine özgü farklılıklar ontogenetik açıdan önemlidir, çünkü olağanüstü hızlı büyüme ile karakterize edilen bir zaman periyodunda kan hacmi hızla genişlerken fetüsün stabil trombosit sayılarını korumasına izin verir.

Trombosit üretiminin karmaşık süreci şu şekilde temsil edilebilir: dört ana adımdan oluşur: Trombopoietik üretim faktörler (başlıca trombopoietin [TPO]), megakaryosit progenitörlerinin çoğalması, benzersiz bir endomitoz süreci yoluyla megakaryositlerin farklılaşması ve olgunlaşması ve son olarak, trombositlerin üretilmesi ve dolaşımında serbest bırakılması (40).

Yakın zamanda, Wiedmeier ve ark (50), 22 ile 42. gebelik haftaları arasında dünyaya gelen yaklaşık 47.000 bebeği içeren, yenidoğan trombosit sayıları üzerine şimdiye kadar yapılmış en geniş çalışmayı yayınladılar. Bu çalışma, trombosit sayısının ilerleyen gebelik yaşı ile arttığını göstermiştir (Şekil 17).



Şekil 17. 22 ila 42. gebelik haftaları arasında doğan yenidoğanlarda doğumdan sonraki ilk 3 günde elde edilen ilk kaydedilen trombosit sayıları. Ortalama değerler kırmızı çizgi ile gösterilir ve 5. ve 95. yüzdilikler sırasıyla mavi ve yeşil çizgilerle gösterilir (50).

Trombosit sayısı, bir milimetre küp kandaki trombosit sayısını gösterir ve 150.000 / μ L altında olmasına trombositopeni denir. Trombositopeni yenidoğan döneminde sık rastladığımız hematolojik bozukluklardandır (51, 52). Prematüre bebeklerde (% 20-30) trombositopeni term doğmuş bebeklerden (<% 1) daha sık görülür (53). Zamanında doğan yenidoğanlarda görülebilmekle birlikte sıklıkla üçüncü basamak merkezlerin yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) yatan prematüre bebeklerde gözlenmektedir (54). YYBÜ’de yatan bebeklerin %22-35’inde trombositopeni gelişmekte, gestasyon haftası düştükçe prevalansı artmaktadır (55).

Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombositlerin ortalama büyüklüğüdür ve kemik iliğindeki trombosit üretimiyle ilgili bilgi verir. Trombosit üretimi artıkça MPV değeride artar (56).

HEMATOLOJİK İNDEKSLERLE NEONATAL MORBİDİTE VE MORTALİTE İLİŞKİSİ

Neonataloji alanında hematolojik parametreler ile ilgili giderek artan veriler mevcuttur. Sağlıklı matür ve prematür bebekleri karşılaştıran bir çalışmada bebeklerin MPV değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmazken prematüre bebeklerin trombosit sayılarının daha düşük olduğu görülmüştür (3). Çok küçük premature bebeklerde yaşamın 48. saatinde MPV değerindeki yüksekliğin İVK ve BPD ile ilişkili olduğu, özellikle MPV’nin 11 fl ‘nin üzerinde olduğu bebeklerde BPD gelişim riskinin arttığı bildirilmiştir (2, 57). Yüksek MPV’nin sürfaktan yapımını inhibe ederek RDS’yi kötüleştirdiği, bunun da BPD oluşum riskini arttırdığı öne sürülmüştür (2). Benzer şekilde 34. gebelik haftasından önce doğan prematüre bebeklerde MPV değerinin yüksekliği ile BPD, İVK ve NEK arasında ilişki bildirilmiştir (2).

Prematüre bebeklerde geç başlangıçlı lökositozun, sepsis ve NEK ile ilişkili olduğu saptanmıştır (58).

Hematolojik parametrelerinin ve oranlarının prematüre retinopatisi (PR) gelişimi için belirleyici bir risk faktörü olup olmadığını belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada, prematürelere düşük BKS sayılarının doğum sonrası ilk gün gelişen PR’de daha yüksek olduğunu bulmuştur (59). İVK, NEK, BPD, PR ve taburcu olmadan önce ölümün birincil sonuçları doğumdaki hemoglobin seviyesi ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Doğumda Hb düzeyi <12 g/dL olan bebeklerde, \geq 18 g/dL olanlara kıyasla bu durumlar daha sık görülmüştür (60).

İntraventriküler kanama (İVK) ile trombositopeni arasında ilişki olduğuna dair çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. İVK \geq evre 2 ile ağır trombositopeni arasında bir ilişki bulmuşlardır (61, 62). Ülkemizde yapılan çalışmada, erken doğmuş bebeklerde PDA ile düşük trombosit sayısı arasında ilişki saptanmıştır (63).

Bronkopolmoner displazi (BPD), kısa ya da uzun süreli, morbidite ve mortalitede artışa neden olan prematüre sorunlarından bir tanesidir. Bazı çalışmalarda yaşamın ilk günlerindeki bazı hematolojik parametrelerin, artmış BPD riski ile ilişkisi saptanmıştır. Gebelik yaşı <32 hafta olan çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda erken nötrofil ve beyaz küre sayımları ile BPD ve İVK ilişkisi saptanmıştır (64).

Bir diğer tam kan sayımı parametresi kırmızı küre dağılım genişliğidir. Yüksek kırmızı küre dağılım genişliği düzeyleri bazı çalışmalarda BPD, PDA ve sepsis gibi hastalıkların bir belirteci olarak bulunmuştur (65).

Mevcut veriler prematüre yenidoğanlarda morbiditeleri saptamada kan hücre sayımı ve indekslerinin faydalı olabileceğine göstermektedir. Hızlıca değerlendirilebilen bu indekslerin geniş vaka grubunda, mortalite ve morbidite arasındaki ilişkilerinin ortaya konarak incelenmesinin, erken tanı ve tedavi açısından anlamlı olabileceği düşünülmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

01.01.2015 ve 01.01.2020 tarihleri arasında 5 yıllık süreçte tarafımızca takip edilmiş ileri derecede prematüre yenidoğanlar geriye dönük olarak incelenerek, yoğun bakım sürecinde yaşadıkları morbidite ve mortalite verilerine ve hematolojik verilerine hasta dosyaları ve hastanenin elektronik bilgi sisteminden ulaşıldı.

Çalışmadan önce Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu tarafından 29.06.2020 tarih ve 2020/233 sayılı protokol numarasıyla etik kurul onayı alındı (Ek 1).

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 1- Çalışma sürecinde hastanemizde Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak tedavi edilmiş olması
- 2- Gebelik yaşı 32. haftayı tamamlamadan doğmuş olması
- 3- İlk 24 saatte, 3.gün ve 5.gün tam kan sayımı değerlerinin olması
- 4- Major konjenital anomali olmaması
- 5- Ağır kardiyorepiratuvar sorununun olmaması

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 1- Çalışma sürecinde hastanemiz Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak tedavi edilmeyenler
- 2- Gebelik yaşı >32 hafta olması
- 3- İlk 24 saatte, 3.gün ve 5.gün tam kan sayımı değerlerinin olmaması
- 4- Major konjenital anomalisi olması
- 5- Ağır kardiyorepiratuvar sorununun olması

Vakların prenatal, natal ve postnatal verileri takip ve tedavi gördükleri yenidoğan yoğun bakım ünitemizin dosya, epikriz ve Kadın Doğum Anabilim Dalı'ndaki annelerin hasta izlem verilerinden elde edildi.

Çalışmaya alınan bütün yenidoğanların dosyalarından cinsiyetleri, gestasyon süreleri, doğum ağırlığı ile intrauterin büyüme gelişme durumları (AGA, SGA, LGA) gibi özellikleri kaydedildi. Olası risk etkenleri olarak düşünülen prenatal, natal ve postnatal özellikler dosya kayıtlarından araştırılarak aşağıda belirtildi.

Prenatal Özellikler

Annenin yaşı, annede kronik hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, diabet öyküsü, annede erken membran rüptürü, koriyoamniyonit, idrar yolu enfeksiyonu, antenatal steroid uygulaması, doppler kan akımında anormallik ve gebelikte sigara kullanımı.

Natal Özellikler

Doğum yeri (TÜTF/dış merkez), doğum şekli (Normal vajinal doğum / Sezeryan), doğumda canlandırma gereksinimi olup olmadığı, 1. ve 5.dakika Apgar skorları.

Postnatal Özellikler

Tip 1 RDS, sürfaktan verilmesi, oksijen destek tedavisi aldığı gün sayısı, mekanik ventilasyon (MV) ve sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) aldığı gün sayısı, evre ≥ 2 İVK varlığı, hemodinamik anlamlı PDA varlığı, orta-ağır BPD tanısı alma, kanıtlanmış sepsis varlığı, bebekte trombositopeni, tranfüzyon gerektiren anemi, taburculuk günü ve taburculuk sırasındaki ağırlığı, kan transfüzyonu sayısı, NEK tanısı alma, mortalite, hastanede izlem süresi.

Değerlendirmemizde kullanılan tanımlamalar aşağıda belirtilmiştir;

Preeklampsi: Normotansif gebede, 20. gestasyon haftasından sonra başlayan dört saat aralıklarla yapılan en az iki ölçümde sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg saptanmasına proteinürinin eşlik etmesi olarak tanımlandı (66).

Eklampsi: Preeklampitik bir gebede epilepsi veya konvulsif bozukluklardan kaynaklanmayan nöbetlerin eşlik etmesi olarak tanımlandı (66).

Koriyoamnionit: Annede ≥ 38 C⁰ ateş ile beraber; annede saptanan başka enfeksiyon kaynağı olmaksızın beyaz küre sayısı artışı (> 15.000 hücre / μ l), annede taşikardi (>100 atım/dk) ve fetal taşikardi (>160 atım/dk) bulgularından iki veya daha fazla bulgunun birlikte bulunması olarak tanımlandı (67).

Erken Membran Rüptürü: Doğum eyleminden ya da 37. gebelik haftasından öncesinde membranların rüptüre olması olarak tanımlandı (67).

Respiratuvar Distres Sendromu: Doğumdan sonra inleme, çekilme, burun kanadı solunumu, taşipne ile seyreden klinik durum olarak tanımlandı (68).

Bronkopulmoner Displazi: Gebelik yaşına, postnatal 28.gün veya postkonsepsiyonel 36. haftadaki oksijen ihtiyacına göre tanımlandı (33).

Patent Duktus Arteriozus: Yaşamın ilk 3 gününden sonra duktus arteriozusun halen kapanmaması olarak tanımlanmaktadır. Doppler ekokardiyografi incelemesi sonucuna göre tedavi kararı alındı (69).

İntraventriküler Kanama: İVK sınıflamasında evre 2 ve üzerindeki hastalar kabul edildi (70).

Kesin Sepsis: Klinik gözlem ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ve kültürde etkenin gösterildiği hastalar olarak tanımlandı (71).

Prematüre Retinopatisi (PR): Prematüre yenidoğanlarda retinal damarların anormal proliferasyonu sonucu ilerleyen dönemde körlüğe neden olabilecek durum olup, yapılan muayenelerde tedavi gerektirenler PR açısından anlamlı kabul edildi (39).

Nekrotizan Enterokolit varlığı: Modifiye Bell tanı kriterleri kullanılarak, evre 2 ve üzerindeki NEK tanısı alan hastalar kabul edildi (72).

Kan numunelerinin alınması ve örneklerin çalışılması

01.01.2015 ve 01.01.2020 tarihleri arasında TÜTF YYBÜ' de takip edilen 32 gebelik haftası ve öncesinde doğan 250 prematüre yenidoğanın dosyaları incelendi. Bunların 100'ünün doğumdan sonraki ilk 5 gün içerisinde kaybedilmesi, yatış sırasında tutulan dosyaların eksik olması, anneye ait bilgilerin eksik olması veya majör anomalisi olması gibi sebeplerle çalışmaya dahil edilmedi.

Bebeğin doğumunu takiben, hemogram ve kan kültürü için numune alınan yenidoğanlar çalışmaya alındı. Hemogram, kan numunesi laboratuva ulaştıktan yaklaşık 2 saat içinde çalışıldı. Kan kültürü için örnekler periferik yoldan steril şekilde alınmış olup, laboratuvarında 3 gün içinde sonuçlandırıldı öğrenildi. Kan sayımı için işlem SYSMEX marka cihaz ile yapılmaktaydı. Örnekler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi biyokimya laboratuvarında çalışılan sonuçlardı. Tam kan sayımında hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayısı, nötrofil, lenfosit, eozonofil, bazofil, monosit, MCV, MCH, MCHC, RDW, trombosit ve eritrosit bakılabilen parametrelerdi. Bu parametreler hastanenin ENLİL sisteminden alınan değerlerdi.

İlk 24 saat içindeki, 48-72. saatler arasında ve ortalama 5 gün sonra alınan tam kan sayımı parametrelerine ait hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayısı, nötrofil, lenfosit, eozonofil, bazofil, monosit, MCV, MCH, MCHC, RDW, trombosit, eritrosit ve hesaplanan oran verileri ile morbiditeler ve antenatal, natal ve postnatal özellikler kayıt altına alındı (Tablo 5).

Tablo 5. Veri kayıt çizelgesi

DEMOGRAFİK		
HASTA NO		
DOĞUM TARİHİ		
ANTENATAL		
PREEKLAMPSİ/EKLAMPSİ	YOK (0)	VAR (1)
KRONİK HASTALIK (GDM/HT)	YOK (0)	VAR (1)
KORYOAMNİYONİT	YOK (0)	VAR (1)
EMR	YOK (0)	VAR (1)
ANNEDE İYE	YOK(0)	VAR (1)
ANNEDE SİGARA İÇİMİ	YOK (0)	VAR (1)
ANTENATAL STEROİD	YOK (0)	VAR (1)
GESTASYON SAYISI		
NATAL		
CİNSİYET	KIZ (0) I ERKEK (1)	
GESTASYON YAŞI		
DOĞUM AĞIRLIĞI (SGA/AGA/LGA)	
APGAR (1.DK VE 5. DK)		
CANLANDIRMA	YOK (0)	VAR(1)
DOĞUM ŞEKLİ	NSVY(0)	C/S(1)
POSTNATAL		
SÜRFAKTAN	YOK (0)	VAR(1)
Non-invaziv MV	YOK (0)	VAR(1)
İnvaziv MV	YOK (0)	VAR(1)
02 TEDAVİ SÜRESİ	()	GÜN
ERİTROSİT SÜSPANSİYONU ALMA(TOTAL DOZ)	YOK (0)	VAR(1)
TROMBOSİT SÜSPANSİYONU ALMA(TOTAL DOZ)	YOK(0)	VAR(1)
ÇIKIŞ TARTISI		GRM
HASTANE YATIŞ GÜNÜ	()	GÜN

MORBİDİTELER		
BPD	YOK (0)	VAR (1) HAFİF/ORTA/AĞIR
PDA	YOK (0)	VAR (1) ANLAMLI/ANLAMSIZ
PR	YOK (0)	VAR (1) TEDAVİLİ/TEDAVİSİZ
RDS	YOK (0)	VAR (1)
NEK	YOK (0)	VAR (1) EVRE:
IVK	YOK (0)	VAR (1) EVRE:
PVL	YOK (0)	VAR (1)
KANITLANMIŞ SEPSİS	YOK (0)	VAR (1)
MORTALİTE	YOK (0)	VAR (1)

Tablo 5. Veri kayıt çizelgesi (devamı)

Postnatal Gün	1.GÜN	3.GÜN	5.GÜN
BEYAZ KÜRE SAYISI			
NÖTROFİL SAYISI			
LENFOSİT SAYISI			
MONOSİT SAYISI			
EOZONOFİL SAYISI			
BAZOFİL SAYISI			
HEMOGLOBİN			
HEMATOKRİT			
MCV			
MCH			
MCHC			
RDW			
TROMBOSİT SAYISI			
MPV			
TROMBOSİT KİTLE İNDEKSİ			
NÖTROFİL/LENFOSİT			

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

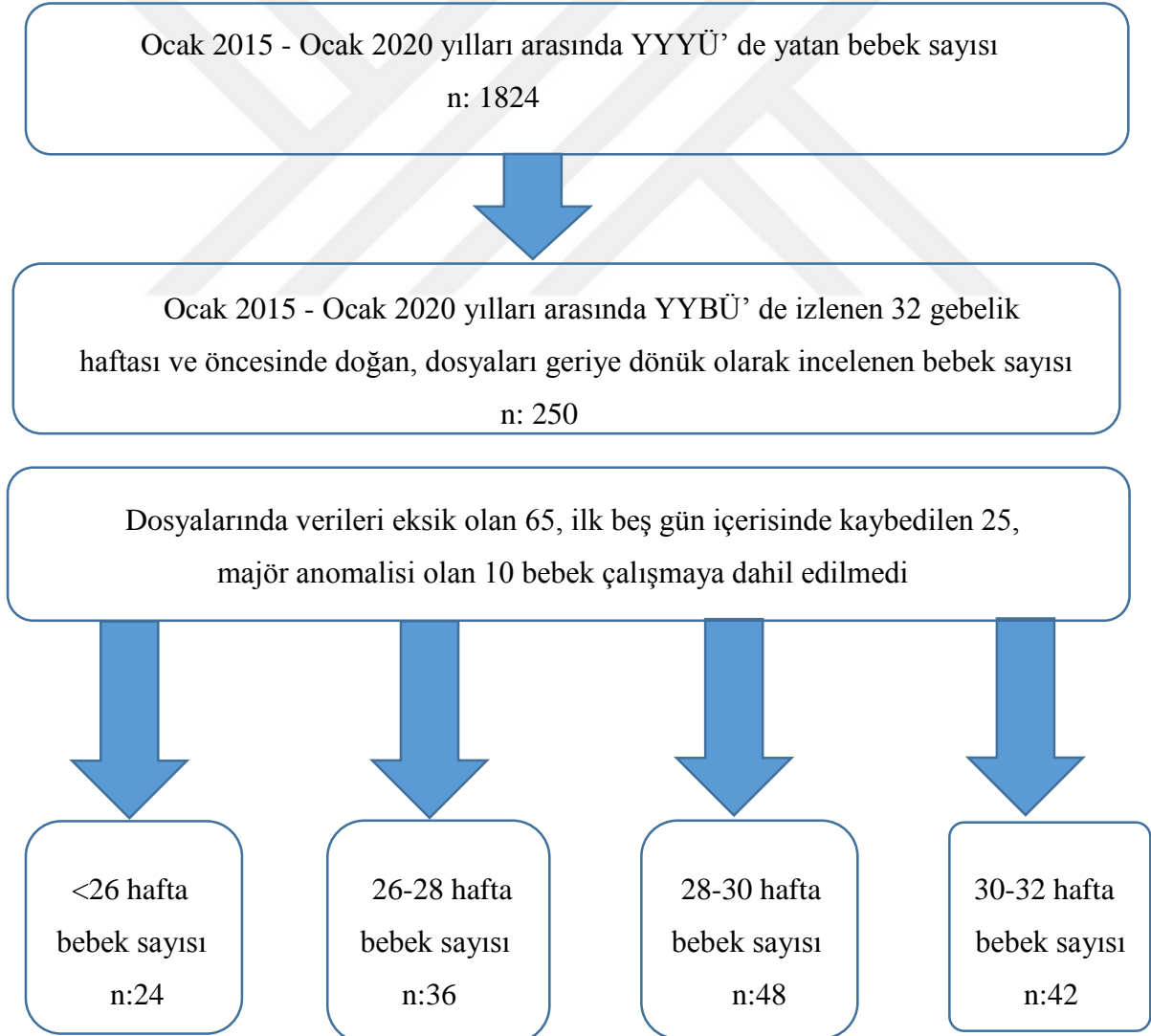
Çalışmamızda istatistik analiz için 10240642 lisans numaralı SPSS versiyon 26.0 kullanıldı. Sayısal değişkenlerin ortalamaları ve standart sapmaları birlikte verildi. Lilliefors düzeltmesi ile birlikte Kolmogorov-Smirnov testi değişken verilerinin normal dağılımda olup olmadığını saptamak için kullanıldı. Student t - testi normal dağılım gösteren veriler için, Mann-Whitney-U testi normal dağılım göstermeyen verilere uygulandı. Kategorik verilerin arasında ilişki olup olmadığını saptamak için Fisher's Exact testi ve Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Bağımsız değişkenler olarak hastaya ait demografik verilerin, kan hücre sayımları ve indekslerine ait değerlerin değişkenler olarak RDS, PDA, NEK, IVK, PVL, BPD ve PR üzerine etkisi tek ve çok yönlü analizler ile araştırıldı. ROC analizi kullanılarak eğri altındaki alan

(EAA) 0.70 olan değerler için duyarlılık ve seçicilik hesaplandı. Tüm testlerde $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Çalışmamıza 01.01.2015 ve 01.01.2020 tarihleri arasında TÜTF YYBÜ' de takip edilen 32. gebelik haftası ve öncesinde doğan, yatış sırasında tutulan dosyaları eksik olmayan, anneye ait bilgilerin tam olduğu ve majör anomalisi olmayan 150 prematüre yenidoğan dahil edildi. Çalışmanın akış şeması Şekil 17'de gösterilmiştir.



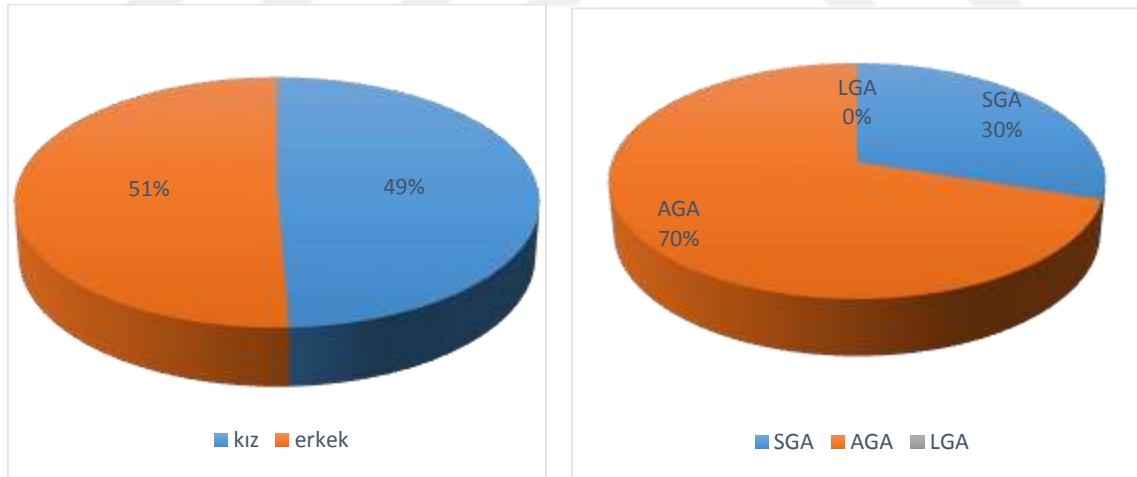
Şekil 17. Çalışmamızın akış şeması

Toplam 150 hastadan 74'ü (%49,33) kız, 76'sı (%50,67) erkekti (Şekil 18). Ortalama gebelik yaşı 28,74 ($\pm 2,26$) haftaydı. Ortalama doğum ağırlığı 1208,69 gram ($\pm 445,01$) saptandı. Hastaların 45'i (%30) SGA, 105'i (%70) AGA olarak saptandı (Şekil 18). Çalışmamızdaki olguların demografik özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Çalışmadaki olguların demografik özellikleri

Gestasyon Yaşı (hafta) Ort\pmSS	28,74 \pm 2,26
Doğum Şekli Sezaryen, n (%) NSVY, n (%)	135 (%90,00) 15 (%10,00)
Cinsiyet Erkek, n (%) Kız, n (%)	76 (%50,67) 74 (%49,33)
Doğum Ağırlığı (gr) Ort\pmSS	1208,69 \pm 445,01
Gestasyon haftasına göre doğum ağırlığı SGA, n (%) AGA, n (%) LGA, n (%)	45 (%30,00) 105 (%70,00) 0 (%0,00)

SGA: Gebelik yaşına göre küçük **AGA:** Gebelik yaşına uygun **LGA:** Gebelik yaşına göre büyük **NSVY:** Normal Spontan Vajinal Yolla Doğum



(SGA: Gebelik yaşına göre küçük AGA: Gebelik yaşına uygun LGA: Gebelik yaşına göre büyük).

Şekil 18. Çalışma grubunu oluşturan hastaların cinsiyet ve gebelik yaşına göre büyüme dağılımı

Antenatal Özellikler

Olguların 49'unun (%32,67) preeklampitik ve / veya eklampitik, 21'inin (%14,00) kronik hastalığı olan anne bebeği olduğu görüldü. Olguların 64'ünde (%42,67) koryoamniyonit, 54'ünde (%36) erken membran rüptürü mevcuttu. Antenatal steroid tedavisi 86 (%57,33) bebeğe uygulanmıştı. Çalışmamıza alınan 150 prematüre bebeğin antenatal özellikleri Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Çalışmaya alınan olguların antenatal özellikleri

Antenatal Özellikler	N=150	%
Preeklampsi/Eklampsi	49	%32,67
Kronik Hastalık (GDM/HT)	21	%14,00
Koryoamniyonit	64	%42,67
Erken Membran Rüptürü (>18 saat)	54	%36,00
İYE Öyküsü	44	%29,33
Sigara Kullanımı	26	%17,33
Antenatal Steroid (Tam Kür)	86	%57,33

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus **HT:** Hipertansiyon

Natal ve Postnatal Özellikler

Çalışmamıza alınan olguların natal ve postnatal özellikleri Tablo 8'de özetlenmiştir. Hastaların APGAR 1. ve 5. dakika ortanca değerleri sırası ile 6 ve 8 saptandı. Doğum salonunda bebeklerin %50'sine resüsitasyon uygulandığı görüldü.

Olgular sürfaktan alanlar ve almayanlar olarak ayrıldı. 54'ünün (%36) sürfaktan tedavisi aldığı görüldü. İnvazif mekanik ventilasyon (İMV) alanlar %26,72 (n:31), non invazif solunum desteği alanlar %68,10 (n:79) olarak görüldü. Toplam oksijen destek tedavisi süresi ortanca değeri ise 4,5 gün (0-175) olarak saptandı.

Olguların %28,45'i sadece anne sütü, %11,21'i formüla, %60,34'ünün anne sütü + formüla aldığı belirlendi. Hastaneden taburcu edilirken bakılan ortalama tartı değeri 2120 gram olarak kayıt edildi.

Olguların hastanede yatış süresi ortalama 6,5 hafta (Min-max: 1-25) olarak saptandı.

Morbidite ve mortalite arasındaki ilişki değerlendirilirken, eritrosit ve trombosit transfüzyonu alıp almamalarına, aldı ise kaç doz aldığına bakıldı. Olguların 62'si (%53,4) eritrosit süspansiyonu almıştı. Ortalama eritrosit süspansiyonu alma sayısı 1 (0-13) idi. Trombosit süspansiyonu alan olguların oranı 9 (%7,76), ortalama trombosit alma sayısı 0 (0-7) saptandı.

Tablo 8. Çalışmaya alınan olguların natal ve postnatal klinik özellikleri

Resüsitasyon Varlığı, n (%)	50 (%33,33)
Sümfaktan Tedavisi Var, n (%)	54 (%36,00)
Ventilasyon ve Oksijen Tedavisi*	
Nonivazif var, n (%)	79 (%68,10)
İnvazif var, n (%)	31 (%26,72)
Oksijen Tedavi Süresi* Ort±SS	15,85±25,15
Eritrosit süspansiyonu alan*, n (%)	62 (%53,45)
Eritrosit süspansiyon dozu* Ort±SS	1,78±2,57
Trombosit süspansiyonu alan*, n (%)	9 (%7,76)
Trombosit süspansiyon doz* Ort±SS	0,22±0,99
Çıkış Tartısı* Ort±SS	2136,97±396,18
Yatış Süresi (hafta)* Ort±SS	6,68±4,23
Mortalite, n (%)	34 (%22,67)

SGA: Gebelik yaşına göre küçük **AGA:** Gebelik yaşına uygun **LGA:** Gebelik yaşına göre büyük **NSVY:** Normal Spontan Vajinal Yolla Doğum

Morbidite ve Mortalite Verileri

Çalışmamızda morbidite ve mortalite durumuna ilişkin veriler Tablo 9’da görülmektedir. Olguların %4,31’inde orta, %7,76’sında ağır BPD saptanmıştır. 84 (%72,41) olguda RDS saptanmıştır.

Olguların 15 (%12,93)’inde hemodinamik anlamlı PDA gelişmiştir. Olguların 15’inde (%12,93) herhangi bir muayenede PR saptanmış olup, tedavi amacı ile ileri bir merkeze transport gereksinimi olmuştur. Olguların 44’ünde (%37,93) NEK saptanmış olup, yalnızca 1 (%0,86) olgu evre 3 olarak değerlendirilmiştir. Evre 2 ≥ İVK gelişen olguların sayısı 8 (%6,89) olarak saptanmıştır. 6 olguda (%5,17) priventriküler lökomalazi (PVL) görülmüştür.

Tablo 9. Çalışmaya alınan olguların morbidite ve mortalite değerleri

Özellik	
RDS* n(%)	84 (%72,41)
IVK* Evre 2 n (%) Evre 3 n (%) Evre 4 n (%)	7 (%6,03) 1 (%0,86) 0 (%0,00)
PDA Anlamlı* n (%)	15 (%12,93)
PR Tedavi Gerektiren* n (%)	15 (%12,93)
NEK* Evre 2 n (%) Evre 3 n (%)	43 (%37,07) 1 (%0,86)
PVL*	6 (%5,17)
BPD* Orta n (%) Ağır n (%)	5 (%4,31) 9 (%7,76)
Kanıtlanmış Sepsis	44 (%29,33)
Mortalite	34 (%22,67)

*: Mortalite ile sonuçlanan hastalar hariç tutularak değerlendirilmiştir.

BPD: Bronkopulmoner Displazi **PDA:** Patent Duktus Arteriyosus **PR:** Prematüre Retinopatisi **RDS:** Respiratuvar Distres Sendromu **NEK:** Nekrotizan Enterokolit **IVK:** İntraventriküler Kanama **PVL:** Periventriküler Lökomalazi

Hastaların yatışları süresince alınan kan kültürlerinde en az bir kültür pozitifliği olan, kanıtlanmış sepsis oranı %29,33 olarak bulunmuştur. Mortalite oranı %22,67 olarak kayıt edilmiştir.

Kan Sayımı ve İndeksleri

Tüm olguların ilk 24 saatte, 72. saatte ve ortalama 5. Gündeki kan sayımı parametreleri kaydedilmiştir. Tablo 10'da ilk 24 saatte, Tablo 11'te 72. saatte ve Tablo 12'da ortalama 5.gündeki tam kan sayımı parametreleri özetlenmiştir.

Tablo 10. Olguların 1. Gün Kan Parametreleri

	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Min	Max
BKS (/mm ³)	11495,53	7917,87	9175,00	1600,00	48500,00
MNS (/mm ³)	5062,20	6466,20	2775,00	200,00	40500,00
MLS (/mm ³)	5024,93	2496,17	4505,00	1200,00	15780,00
MONO (/mm ³)	1084,93	902,19	855,00	0,00	5820,00
EOZ (/mm ³)	238,67	284,52	175,00	0,00	2150,00
BAZO (/mm ³)	64,93	90,98	40,00	0,00	700,00
Hgb (g/dl)	16,54	2,23	16,65	10,20	21,60
Hct (%)	49,41	6,44	49,85	29,40	63,80
MCV (fl)	114,10	14,12	115,45	11,40	142,40
MCH (pg)	38,61	2,50	38,55	27,10	43,90
MCHC (g/dl)	33,48	1,39	33,75	28,70	36,80
RDW (%)	17,64	2,11	16,90	14,60	27,20
TS (/mm ³)	223633,33	76226,56	219500,00	47000,00	422000,00
MPV (fl)	9,68	1,30	9,55	7,70	12,80
KKS (milyon/mm ³)	4,29	0,54	4,29	2,70	5,31
MNS/MLS	1,13	1,47	0,62	0,03	9,91
Trombosit Kitle İndeksi	2143,48	731,95	2059,80	408,90	4521,00

Tablo 11. Olguların 3.Gün Kan Parametreleri

	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Min	Max
BKS (/mm ³)	10801,27	9210,44	8255,00	2300,00	59900,00
MNS (/mm ³)	5674,47	7810,33	3240,00	200,00	47500,00
MLS (/mm ³)	3430,20	1787,85	3000,00	100,00	11360,00
MONO (/mm ³)	1338,93	1074,48	1000,00	100,00	5820,00
EOZ (/mm ³)	270,73	270,66	200,00	0,00	1820,00
BAZO (/mm ³)	67,60	100,39	30,00	0,00	700,00
Hgb (g/dl)	15,44	2,63	15,60	8,50	22,00
Hct (%)	45,04	7,52	45,20	22,40	65,10
MCV (fl)	111,20	7,59	110,80	78,60	133,00
MCH (pg)	38,15	3,32	37,95	26,70	64,30
MCHC (g/dl)	34,11	3,14	34,20	3,00	49,40
RDW (%)	17,62	2,63	16,90	14,40	34,30
TS (/mm ³)	203233,33	85199,29	191500,00	37000,00	440000,00
MPV (fl)	10,06	1,34	10,05	7,50	13,40
KKS (milyon/mm ³)	4,04	0,73	4,09	0,73	5,79
MNS/MLS	2,58	10,04	1,04	0,03	121,00
Trombosit Kitle İndeksi	2038,94	857,45	1969,45	288,60	4483,50

Tablo 12. Olguların 5. Gün Kan Parametreleri

	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Min	Max
BKS (/mm ³)	12464,67	8687,66	9630,00	1300,00	48500,00
MNS (/mm ³)	5765,93	7181,12	3200,00	200,00	40500,00
MLS (/mm ³)	4674,07	2610,28	4200,00	540,00	20000,00
MONO (/mm ³)	1641,40	1226,87	1340,00	0,00	6200,00
EOZ (/mm ³)	308,57	285,42	210,00	0,00	1620,00
BAZO (/mm ³)	150,67	276,54	30,00	0,00	1900,00
Hgb (g/dl)	13,71	2,70	13,95	7,20	21,70
Hct (%)	39,56	7,64	39,75	20,90	59,10
MCV (fl)	106,61	7,68	106,95	76,10	123,90
MCH (pg)	36,99	3,64	36,50	26,30	59,30
MCHC (g/dl)	34,70	2,19	34,45	26,10	49,60
RDW (%)	17,97	2,75	17,00	14,20	29,40
TS (/mm ³)	236866,67	108088,25	217000,00	27000,00	569000,00
MPV (fl)	10,56	1,24	10,60	7,50	13,20
KKS (milyon/mm ³)	3,72	0,70	3,75	1,84	5,77
MNS/MLS	1,33	1,40	0,88	0,03	8,80
Trombosit Kitle İndeksi	2489,69	1154,58	2389,20	267,30	6423,20

BAZO: Bazofil Sayısı **EOZ:** Eozonofil Sayısı **Hgb:** Hemoglobün **Hct:** Hematokrit **KKS:** Kırmızı Küre Sayısı **MCH :** Mean Corpuscular Hemoglobün **MCHC:** Mean Corpuscular Hemoglobün Concentration **MCV:** Mean Corpuscular Volume **MLS:** Mutlak Lenfosit Sayısı **MNS:** Mutlak Nötrofil Sayısı **MONO:** Monosit Sayısı **MPV:** Mean Platelet Volume **TS:** Trombosit sayısı **RDW:** Red Cell Distribution Width **BKS:** Beyaz Küre Sayısı

Prenatal, Natal ve Postnatal Özelliklerin Mortalite ve Morbidite İlişkisi

Çalışmadaki bebeklerin prenatal klinik özelliklerinden preeklampsi, eklampsi, koryoamniyonit, erken membran rüptürü, annede idrar yolu enfeksiyonu ve sigara içimi, antenatal steroid tedavisi; natal klinik özelliklerinden cinsiyet, gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, APGAR skoru, doğum şekli, resüsitasyon gerekip gerekmediği; postnatal sürfaktan tedavisi, invazif ve non invazif ventilasyon varlığı, oksijen tedavi süresi, kan transfüzyonu gereksinimi değerlendirilerek morbiditeler ve mortalite karşılaştırıldı.

Tablo 13'te BPD, PDA, PR, NEK, IVK gelişme ile eritrosit süspansiyonu alma arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tablo 13. Eritrosit süspansiyonu alma ile morbiditeler arasındaki ilişki

	ES alma var	ES alma yok	P
IVK* n (%)	39 (%33,62)	10 (%8,62)	<0,001
PDA* n (%)	29 (%25)	5 (%4,31)	<0,001
PR* n (%)	31 (%26,72)	6 (%5,17)	<0,001
NEK* n (%)	53 (%45,69)	12 (%10,34)	<0,001
BPD* n (%)	36 (%31,03)	3 (%2,59)	<0,001

Pearson Ki-kare testi, *: Mortalite ile sonuçlanan hastalar hariç tutularak değerlendirilmiştir.

Kan Sayımı Ve İndekslerinin Morbiditeler ve Mortalite İle İlişkisi

Çalışmaya alınan bebeklerin postnatal ilk 24 saatte, 3.günde ve 5.günde tam kan sayımı parametreleri ile morbiditeler arasında anlamlı fark olanlar ($p<0,05$) Tablo 14-19 arasında gösterilmiştir.

Tablo 14. Kan parametreleri ile IVK gelişimi arasındaki anlamlı ilişkiler

1.Gün	IVK*		Ort. Farkı (%95 GA)	p Değeri
	Yok (n:108)	Var (n:8)		
MLS (/mm ³)	5337,01±2628,64	4289,8±1345,28	1047,22 (305,02 - 1789,42)	=0,006
BAZO (/mm ³)	71,49±62,79	38,78±50,85	32,72 (11,09 - 54,34)	=0,003
KKS (milyon/mm ³)	4,47±0,43	4,29±0,46	0,19 (0,02 - 0,35)	=0,028
3.Gün	IVK*		Ort. Farkı (%95 GA)	p Değeri
	Yok (n:108)	Var (n:8)		
EOZ (/mm ³)	335,82±243,36	230,41±322,34	105,41(1,39 -209,43)	=0,047
Hgb (g/dl)	16,5±2,47	15,25±2,27	1,25 (0,36 - 2,14)	=0,006
Hct (%)	47,89±6,96	44,56±6,51	3,33 (0,8 - 5,85)	=0,01
MCV (fl)	108,71±6,65	111,83±7,27	-3,12 (-5,7 - -0,54)	=0,018
KKS (milyon/mm ³)	4,34±0,72	3,98±0,52	0,36 (0,12 - 0,59)	=0,004
5.Gün	IVK*		Ort. Farkı (%95 GA)	p Değeri
	Yok (n:108)	Var (n:8)		
BKS (/mm ³)	9966,12±3776,15	12706,33±8339,61	-2740,21 (-5293,67 - -186,74)	=0,036
MNS (/mm ³)	3639,7±2590,46	5624,29±6132,17	-1984,58 (-3847,36 - -121,81)	=0,037
EOZ	373,82±276,43	271,02±254,84	102,8 (3,17 - 202,43)	=0,043
Hgb (g/dl)	15±2,43	13,23±2,38	1,77 (0,87 - 2,67)	<0,001
Hct (%)	43,41±6,62	38,13±6,73	5,28 (2,8 - 7,76)	<0,001
KKS (milyon/mm ³)	4,09±0,59	3,53±0,58	0,56 (0,34 - 0,78)	<0,001

Bağımsız Örneklem T testi uygulandı, **BAZO:** Bazofil Sayısı **EOZ:** Eozonofil Sayısı **Hgb:** Hemoglobin **Hct:** Hematokrit **KKS:** Kırmızı Küre Sayısı **MCV:** Mean Corpuscular Volume **MLS:** Mutlak Lenfosit Sayısı **MNS:** Mutlak Nötrofil Sayısı **BKS:** Beyaz Küre Sayısı

İntraventricüler kanama (IVK) görülen olguların postnatal 1.gün MLS, BAZO, KKS düzeyleri IVK görülmeyenlere göre düşük belirlendi. IVK görülen olguların postnatal 3.gün Hgb, EOZ, Hct, KKS düzeyleri IVK görülmeyenlere göre düşük; MCV düzeyi ise anlamlı olarak yüksekti. IVK görülen olguların postnatal 5.gün EOZ, Hgb, Hct, KKS düzeyleri IVK görülmeyenlere göre düşük; BKS ve MNS düzeyi ise anlamlı olarak yüksek bulundu.

Tablo 15. Kan parametreleri ile Hemodinamik anlamlı PDA gelişimi arasındaki anlamlı ilişkiler

1.Gün	PDA*			
	Yok (n:101)	Var (n:15)	Ort. Farkı (%95 GA)	p Değeri
Hgb (g/dl)	17,12±2,13	16,28±1,68	0,84 (0,02 - 1,65)	=0,044
KKS (milyon/mm³)	4,46±0,46	4,23±0,4	0,23 (0,05 - 0,41)	=0,013
3.Gün	PDA*			
	Yok (n:101)	Var (n:15)	Ort. Farkı (%95 GA)	p Değeri
Hgb (g/dl)	16,51±2,48	14,69±1,87	1,82 (0,88 - 2,76)	<0,001
Hct (%)	47,79±7,02	43,33±5,71	4,46 (1,77 - 7,16)	=0,001
TS (/mm³)	219634,15±84209,69	185235,29±81932,74	34398,85 (635,31 - 68162,39)	=0,046
KKS (milyon/mm³)	4,32±0,67	3,89±0,53	0,43 (0,17 - 0,69)	=0,001
Trombosit Kitle İndeksi	2185,88±799,46	1845,08±843,32	340,8 (12,53 - 669,08)	=0,042
5.Gün	PDA*			
	Yok (n:101)	Var (n:15)	Ort. Farkı (%95 GA)	p Değeri
MNS (/mm³)	3743,17±2835,89	6250,29±6868,53	-2507,12 (-4975,11 - -39,13)	=0,047
Hgb (g/dl)	14,89±2,41	12,7±2,21	2,19 (1,24 - 3,15)	<0,001
Hct (%)	42,85±6,79	37,16±6,36	5,69 (3 - 8,39)	<0,001
KKS (milyon/mm³)	4,02±0,58	3,46±0,63	0,56 (0,32 - 0,8)	<0,001

Bağımsız Örneklem T testi uygulandı, **Hgb:** Hemoglobin **Hct:** Hematokrit **KKS:** Kırmızı Küre Sayısı **MLS:** Mutlak Lenfosit Sayısı **MNS:** Mutlak Nötrofil Sayısı **TS:** Trombosit sayısı **RDW:** Red Cell Distribution Width **BKS:** Beyaz Küre Sayısı

PDA görülen olguların postnatal 1.gün, 3.gün ve 5.gün Hgb, KKS düzeyleri PDA görülmeyenlere göre düşüktü. PDA görülenlerin postnatal 3.gün ve 5.gün Hct, TS düzeyleri PDA görülmeyenlere göre düşüktü.

PDA görülenlerin postnatal 5.gün MNS düzeyi ise anlamlı olarak yüksekti.

Tablo 16. Kan parametreleri ile mortalite arasındaki anlamlı ilişkiler

1.Gün	Mortalite		p Değeri
	Yok	Var	
BKS (/mm ³)	10503,62±6563,88	14879,71±10847,37	=0,031
MNS (/mm ³)	4233,97±4877,04	7887,94±9760,09	=0,042
Hgb (g/dl)	16,87±2,04	15,39±2,48	=0,001
Hct (%)	50,15±5,9	46,91±7,6	=0,009
MCV (fl)	112,43±15	119,78±8,51	=0,007
KKS (milyon/mm ³)	4,39±0,45	3,93±0,66	<0,001
MNS/MLS	0,93±0,96	1,82±2,43	=0,044
3.Gün	Mortalite		p Değeri
	Yok	Var	
BKS (/mm ³)	9145,6±5529,64	16450±15295,86	=0,01
MNS (/mm ³)	4291,81±4183,83	10391,76±13593,46	=0,014
Hgb (g/dl)	15,97±2,46	13,63±2,39	<0,001
Hct (%)	46,48±6,95	40,13±7,41	<0,001
MCV (fl)	110,03±7,06	115,19±8,08	<0,001
MCH (pg)	37,8±2,59	39,33±4,94	=0,017
RDW (%)	17,13±1,71	19,28±4,18	=0,006
KKS (milyon/mm ³)	4,19±0,66	3,51±0,72	<0,001
5.Gün	Mortalite		p Değeri
	Yok	Var	
BKS (/mm ³)	11123,62±6249,86	17040±13295,58	=0,016
Hgb (g/dl)	14,25±2,55	11,86±2,4	<0,001
Hct (%)	41,18±7,13	34,03±6,74	<0,001
RDW (%)	17,41±1,87	19,88±4,13	=0,002
TS (/mm ³)	255206,9±107069,79	174294,12±87088,44	<0,001
KKS (milyon/mm ³)	3,86±0,65	3,24±0,68	<0,001
MNS/MLS	1,09±1,02	2,15±2,1	=0,007
Trombosit Kitle İndeksi	2680,95±1148,74	1837,18±923,62	<0,001

Bağımsız Örneklem T testi uygulandı, **Hgb**: Hemoglobin **Hct**: Hematokrit **KKS**: Kırmızı Küre Sayısı **MCH** : Mean Corpuscular Hemoglobin **MCHC**: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration **MCV**: Mean Corpuscular Volume **MLS**: Mutlak Lenfosit Sayısı **MNS**: Mutlak Nötrofil Sayısı **TS**: Trombosit sayısı **RDW**: Red Cell Distribution Width **BKS**: Beyaz Küre Sayısı

Mortalite görülenlerde postnatal 1.gün, 3.gün ve 5. günde Hgb, Hct, KKS düzeyleri ve 5.gün trombosit kitle indeksi mortalite görülmeyenlere göre düşüktü.

Mortalite görülenlerde postnatal 1.gün, 3.gün ve 5. günde BKS düzeyleri, mortalite görülmeyenlere göre yüksekti. Mortalite görülen olgularda postnatal 1.gün ve 5.gün Mns/MLS oranı, 1.gün MNS düzeyi, 1.gün ve 3.gün MCV düzeyleri, 3.gün RDW düzeyi mortalite görülmeyenlere göre anlamlı düzeyde yüksekti.

Tablo 17. Kan parametreleri ile tedavi gerektiren PR gelişimi arasındaki anlamlı ilişkiler

1.Gün	PR*			
	Yok (n:101)	Var (n:15)	Ort. Farkı (%95 GA)	p Değeri
KKS (milyon/mm ³)	4,47±0,44	4,23±0,43	0,24 (0,07 - 0,42)	=0,007
3.Gün	PR*			
	Yok (n:101)	Var (n:15)	Ort. Farkı (%95 GA)	p Değeri
Hgb (g/dl)	16,31±2,42	15,26±2,43	1,05 (0,09 - 2)	=0,032
Hct (%)	47,37±7	44,58±6,52	2,8 (0,09 - 5,5)	=0,043
MCV (fl)	108,84±5,73	112,57±8,85	-3,73 (-6,44 - -1,02)	=0,007
KKS (milyon/mm ³)	4,35±0,57	3,84±0,71	0,51 (0,26 - 0,75)	<0,001
5.Gün	PR*			
	Yok (n:101)	Var (n:15)	Ort. Farkı (%95 GA)	p Değeri
Hgb (g/dl)	14,75±2,5	13,19±2,36	1,56 (0,59 - 2,53)	=0,002
Hct (%)	42,67±7,01	37,99±6,38	4,68 (1,99 - 7,38)	=0,001
KKS (milyon/mm ³)	4,03±0,62	3,49±0,56	0,54 (0,31 - 0,78)	<0,001

Bağımsız Örneklem T testi uygulandı, **Hgb:** Hemoglobin **Hct:** Hematokrit **KKS:** Kırmızı Küre Sayısı **MCV:** Mean Corpuscular Volume **MLS:** Mutlak Lenfosit Sayısı **MNS:** Mutlak Nötrofil Sayısı **MONO:** Monosit Sayısı **BKS:** Beyaz Küre Sayısı

PR gelişenlerin postnatal 1.gün, 3.gün ve 5.gün KKS düzeyleri, postnatal 3.gün ve 5.gün Hgb ve Hct düzeyleri, PR gelişmeyenlere göre düşük saptandı.

PR gelişenlerin postnatal 3.gün MCV düzeyleri ise anlamlı olarak yüksekti.

Tablo 18. Kan parametreleri ile NEK arasındaki anlamlı ilişkiler

	NEK*			
1.Gün	Yok (n:72)	Var (n:44)	Ort. Farkı (%95 GA)	p Değeri
BKS (/mm ³)	12290,39±7120,64	9101,69±5767,6	3188,7 (818,4 - 5559)	=0,009
MLS (/mm ³)	5551,76±2726,99	4379,08±1595,05	1172,69 (316,17 - 2029,2)	=0,008
BAZO (/mm ³)	77,65±69,18	42±46,61	35,65 (13,21 - 58,08)	=0,002
MCH (pg)	37,89±2,18	38,83±2,78	-0,94 (-1,88 - 0)	=0,049
3.Gün	NEK*			
	Yok (n:72)	Var (n:44)	Ort. Farkı (%95 GA)	p Değeri
Hgb (g/dl)	16,64±2,26	15,45±2,5	1,18 (0,29 - 2,07)	=0,01
Hct (%)	48,26±6,46	45,08±7,05	3,18 (0,66 - 5,7)	=0,014
MCV (fl)	108,17±6,06	111,49±7,48	-3,32 (-5,87 - -0,77)	=0,011
MCH (pg)	37,26±1,96	38,22±2,94	-0,96 (-1,86 - -0,06)	=0,037
KKS (milyon/mm ³)	4,46±0,52	3,98±0,68	0,48 (0,25 - 0,71)	<0,001
5.Gün	NEK*			
	Yok (n:72)	Var (n:44)	Ort. Farkı (%95 GA)	p Değeri
EOZ (/mm ³)	396,78±285,28	278,31±249,67	118,48 (19,95 - 217)	=0,019
Hgb (g/dl)	15,3±2,27	13,42±2,47	1,88 (1 - 2,76)	<0,001
Hct (%)	44,19±6,47	38,82±6,77	5,38 (2,92 - 7,84)	<0,001
RDW (%)	16,91±1,65	17,8±1,96	-0,89 (-1,57 - -0,21)	=0,01
KKS (milyon/mm ³)	4,18±0,56	3,6±0,6	0,58 (0,37 - 0,8)	<0,001

Bağımsız Örneklem T testi uygulandı, **BAZO**: Bazofil Sayısı **EOZ**: Eozonofil Sayısı **Hgb**: Hemoglobün **Hct**: Hematokrit **MCH** : Mean Corpuscular Hemoglobün **MCV**: Mean Corpuscular Volume **MLS**: Mutlak Lenfosit Sayısı **MNS**: Mutlak Nötrofil Sayısı **RDW**: Red Cell Distribution Width **BKS**: Beyaz Küre Sayısı

Nekrotizan enterokolit (NEK) saptanan olgularda postnatal 1.gün BKS, MLS, BAZO düzeyleri, saptanmayanlara göre düşük görüldü.

Nekrotizan enterokolit (NEK) saptanan olgularda 3.gün Hgb, Hct, KKS düzeyleri NEK saptanmayanlara göre düşük; MCV ve MCH düzeyleri ise anlamlı olarak yüksekti.

Nekrotizan enterokolit (NEK) saptanan olgularda postnatal 5.gün EOZ, Hgb, Hct, KKS düzeyleri NEK saptanmayanlara göre düşük; MCH ve RDW düzeyleri ise anlamlı olarak yüksek bulundu.

Tablo 19. Kan parametreleri ile BPD arasındaki anlamlı ilişkiler

1. Gün	BPD*		
	Yok (n:102)	Var (n:14)	p Değeri
Hct (%)	50,93±5,91	48,61±5,66	=0,045
KKS (milyon/mm³)	4,47±0,44	4,24±0,45	=0,007
3. Gün	BPD*		
	Yok (n:102)	Var (n:14)	p Değeri
Hgb (g/dl)	16,55±2,39	14,84±2,21	<0,001
Hct (%)	47,95±6,84	43,58±6,29	=0,001
MPV (fl)	9,84±1,32	10,4±1,38	=0,033
KKS (milyon/mm³)	4,39±0,55	3,8±0,7	<0,001
5.Gün	BPD*		
	Yok (n:102)	Var (n:14)	p Değeri
BKS (/mm³)	9931,04±4345,72	13478,21±8477,48	=0,018
MNS (/mm³)	3370,13±2602,61	6665,38±6414,27	=0,004
MONO (/mm³)	1514,68±801,05	2100±1475,15	=0,025
Hgb (g/dl)	14,96±2,46	12,83±2,13	<0,001
Hct (%)	43,18±6,81	37,23±6,09	<0,001
KKS (milyon/mm³)	4,05±0,59	3,47±0,58	<0,001
MNS/MLS	0,83±0,7	1,61±1,32	=0,001

Bağımsız Örneklem T testi uygulandı, **Hgb:** Hemoglobin **Hct:** Hematokrit **KKS:** Kırmızı Küre Sayısı **MLS:** Mutlak Lenfosit Sayısı **MNS:** Mutlak Nötrofil Sayısı **MONO:** Monosit Sayısı **MPV:** Mean Platelet Volume **BKS:** Beyaz Küre Sayısı

BPD görülenlerin postnatal 1.gün ve 3. gün Hct ve KKS düzeyleri, 3.gün Hgb düzeyleri, 5.gün Hgb, Hct ve KKS düzeyleri BPD görülmeyenlere göre düşük saptandı.

BPD görülenlerin postnatal 3.gün MPV düzeyleri, 5.gün BKS, MNS düzeyleri BPD görülmeyenlere göre yüksek saptandı.

Hematolojik İndekslerle Neonatal Morbidite ve Mortalite Arasındaki Anlamlı ROC Analiz Sonuçları

Tablo 20’de tek yönlü analizlerde anlamlı fark saptanan kan sayımı parametrelerinin ROC analizinde eğri altında kalan alanı %70’den büyük olanların sonuçları ve kesim değerleri ile duyarlılık ve seçicilik yüzdeleri günlere göre gösterilmiştir.

Tablo 20. Morbiditeler ve mortalite ile ilişkili kan sayımı parametrelerinin ROC analizi sonuçları

Korelasyon	Parametre	EAA	P	%95 GA	Kesim	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
ORTA VE AĞIR BPD							
Negatif	Hct 1.gün	0,71	0,012	0,56 - 0,86	45,4	0,571	0,824
Negatif	KKS 1.gün	0,76	0,002	0,64 - 0,88	4,31	0,857	0,588
Negatif	Hgb 3.gün	0,77	0,001	0,65 - 0,9	14,85	0,786	0,696
Negatif	Hct 3.gün	0,77	0,001	0,65 - 0,88	44,55	0,857	0,676
Negatif	KKS 3.gün	0,83	<0,001	0,74 - 0,92	4,095	0,929	0,657
Negatif	Hgb 5.gün	0,9	<0,001	0,83 - 0,96	12,75	0,929	0,794
Negatif	Hct 5.gün	0,89	<0,001	0,83 - 0,95	38,65	1	0,706
Negatif	KKS 5.gün	0,91	<0,001	0,86 - 0,97	3,54	1	0,794
Pozitif	MNS/MLS 5.gün	0,71	0,011	0,56 - 0,87	0,8812	0,857	0,569
HEMODİNAMİK ANLAMLI PDA							
Negatif	KKS 3.gün	0,73	0,004	0,6 - 0,86	3,935	0,733	0,733
Negatif	KKS 5.gün	0,73	0,004	0,59 - 0,86	3,505	0,667	0,782
TEDAVİ GEREKTİREN PR							
Negatif	Hct 1.gün	0,73	0,005	0,6 - 0,86	47,35	0,733	0,743
Negatif	KKS 1.gün	0,74	0,002	0,62 - 0,87	4,31	0,867	0,594
Negatif	Hgb 3.gün	0,72	0,007	0,58 - 0,85	16,45	0,933	0,436
Negatif	KKS 3.gün	0,75	0,002	0,63 - 0,87	4,265	0,933	0,475
Negatif	Hgb 5.gün	0,79	<0,001	0,69 - 0,9	12,75	0,733	0,772
Negatif	Hct 5.gün	0,8	<0,001	0,69 - 0,91	37,2	0,733	0,752
Negatif	KKS 5.gün	0,81	<0,001	0,71 - 0,91	3,54	0,733	0,762
EVRE 2 VE 3 NEK							
Pozitif	MCH 1.gün	0,71	<0,001	0,61 - 0,81	38,25	0,773	0,611
EVRE 2 VE 3 IVK							
Negatif	MLS 3.gün	0,73	0,029	0,52 - 0,94	2505	0,75	0,741
Pozitif	MONO 3.gün	0,78	0,009	0,61 - 0,95	1790	0,75	0,806
MORTALİTE VAR							
Negatif	KKS 1.gün	0,7	<0,001	0,2 - 0,4	3,98	0,471	0,836
Negatif	Hgb 3.gün	0,76	<0,001	0,15 - 0,33	15,55	0,824	0,603
Negatif	Hct 3.gün	0,74	<0,001	0,17 - 0,36	40,05	0,529	0,871
Negatif	KKS 3.gün	0,78	<0,001	0,13 - 0,32	3,775	0,706	0,776
Negatif	Hgb 5.gün	0,76	<0,001	0,16 - 0,33	12,25	0,618	0,802
Negatif	Hct 5.gün	0,77	<0,001	0,14 - 0,33	36,45	0,706	0,741
Negatif	TS 5.gün	0,74	<0,001	0,16 - 0,36	155500	0,559	0,853
Negatif	KKS 5.gün	0,74	<0,001	0,17 - 0,36	3,505	0,647	0,724
Negatif	Trombosit Kitle indeksi 5.gün	0,74	<0,001	0,64 - 0,83	1668,3	0,588	0,819

TARTIŞMA

Çalışmamıza 01.01.2015 ve 01.01.2020 tarihleri arasında TÛTF YYBÛ' de takip edilen 32 gebelik haftası ve öncesinde doğan, yatış sırasında tutulan dosyaları eksik olmayan, anneye ait bilgilerin tam olduğu ve majör anomalisi olmayan 150 prematüre yenidoğan dahil edilmiştir.

26 haftadan önce doğanların sayısı 24 (%16), 26-28 haftalar arasında doğanların sayısı 36 (%24), 28-30 haftalar arasında doğanların sayısı 48 (%32), 30-32 haftalar arasında doğanların sayısı 42 (%28) olup, olguların %50,67'u erkek, %49,33'ü kızdı. 28-32 hafta arasında doğan bebeklerde oksijen tedavisi alma ve süresi, RDS, PDA, BPD, İVK, PR, PVL, NEK ve mortalite 28 haftadan önce doğanlara göre daha fazla bulundu. Hwang ve ark. (73) 25-31 hafta aralığında doğan prematüre bebeklerde BPD, PDA, NEK ve İVK morbiditelerinin gestasyon haftası azaldıkça daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir.

Çalışma dönemindeki senelerde YYBÛ'mizde ileri derecede prematür gruba ait mortalite oranı %22,67 bulunmuştur. Erdem ve ark. (74)'ın, doğum ağırlığı >500 gram ve gebelik haftası >22 hafta olan 92587 yenidoğanı içeren 29 merkezden toplanan verilerle yapılan çalışmada prematürite ve buna bağlı sorunlara bağlı mortalite oranını %26 olarak bulmuşlardır. Yalaz ve ark. (75)'nin yaptığı çalışmada YYBÛ mortalitesi %6,6, doğum ağırlığı <1500 gram bebeklerde ise bu oran %9,8 olarak saptanmıştır. Atasay ve ark. (76)'ın 2003 tarihli 133 bebeği kapsayan, doğum ağırlığı <1500 gram olan, mortalite ve morbidite oranlarını saptamaya çalışan çalışmasında mortalite oranı %16,5 bulunmuştur. Çalışma grubumuzun ileri derecede prematürelere oluşması, buna bağlı olarak daha fazla tedavi ve girişimsel işlemde bulunulması mortalite oranının yüksek bulunmasının temel nedenlerindedir.

Çalışmamızda eritrosit süspansiyonu alan bebeklerde BPD, PDA, PR, NEK ve IVK gibi morbiditelerin daha fazla gözleendiğini saptadık. Bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit (NEK) ve prematüre retinopatisi (PR) oksidatif hasar sonucu geliştiği düşünölmektedir.

Christensen ve ark (77, 78)'ının yaptığı çalışmada intraventriküler hemoraji gelişmesi ile eritrosit transfüzyonu arasında ilişki saptanmıştır. Mohamed A ve ark (79)'ının yaptığı çalışmada, transfüzyon verilen vakalarda daha fazla nekrotizan enterokolit geliştiği saptanmıştır. Lundgren ve ark (80) yaptığı çalışmaya göre BPD ile benzer şekilde, hastaların aldığı eritrosit transfüzyonu sayısı ile PR gelişimi arasında anlamlı sonuç bulunmuştur.

Çalışmamızda IVK tanılı olgularda IVK gelişenlerin postnatal 1.gün MLS, BAZO, KKS düzeyleri IVK gelişmeyen gruptan daha düşük bulundu. IVK gelişenlerin postnatal 3.gün Hgb, EOZ, Hct, KKS düzeyleri IVK gelişmeyenlere göre düşük; MCV düzeyi ise anlamlı olarak yüksekti. IVK gelişenlerin postnatal 5.gün EOZ, Hgb, Hct, KKS düzeyleri IVK gelişmeyenlere göre düşük; BKS ve MNS düzeyi ise anlamlı olarak yüksek bulundu. IVK ile trombositopeninin ilişkili olduğuna dair literatürler sıklıkla göröldü. Bolat ve ark (81) yaptığı çalışmada IVK \geq evre 2 ile şiddetli trombosit düşüklüğü arasında bir ilişki bulmuşlardır. Benzer sonuçlar Von Lindern ve ark. (62) çalışmalarında göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise IVK tanılı olgularda azalmış trombosit değerleri izlenmemiştir. IVK \geq evre 2 saptanan bebeklerin sayısı 8 (%6.89) olmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca Baer ve ark. (82) çalışmasında bu saptanmamıştır.

Eozonofili biyolojik belirteç olarak prematüre bebeklerde yaygındır, ancak klinik önemi bilinmemektedir. Wahidi ve ark (83) NEK ile eozonofili arasında ilişkiyi, Yamamoto ve ark (84) BPD ile eozonofili ilişkiyi saptamışlar. Bizim çalışmamızda IVK gelişen 8 vakada 3.gün ve 5.gün ortalama eozonofil düzeyini anlamlı şekilde düşük saptadık. Daha fazla hasta ile ileri çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünöyoruz.

Trombosit düşüklüğü ile PDA arasındaki korelasyon birçok çalışmada saptanmıştır. Dizdar ve ark (63)'ın çalışmasında hemodinamik anlamlı PDA'sı olan 154 ve PDA'sı olmayan 207 yenidoğanın postnatal 3. günde bakılan trombosit değerleri karşılaştırıldığında, PDA'sı olan grupta trombosit sayısı, kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır. Sallmon ve ark (85)'ın yaptığı; trombosit sayısı ile PDA arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmada PDA'nın yaşamın ilk günlerinde saptanan hafif, orta veya şiddetli trombositopeni ile ilişkinin olmadığını saptamışlar. Bizim çalışmamızda PDA tanılı olgularda postnatal 3. günde azalmış trombosit değerlerini anlamlı olarak belirledik. Hemodinamik anlamlı PDA tanılı vakalarda postnatal ilk

5 günde alınan kan örneklerinde azalmış hemoglobin ve KKS değerleri tespit ettik. Trombosit kitle indeksi (trombosit kitle indeksi (ortalama trombosit hacmi (MPV) x platelet sayısı/1000), trombosit fonksiyonunu belirlemek için tanımlanmış bir kavramdır. Okur ve ark doğumdan sonraki 3-7 gün boyunca trombosit kitle indeksinin BPD, NEK, PR ve IVK gelişimi için bir öngörücü olarak kullanılabileceğini ortaya koymuşlardır. MPV değerlerinde farklılık olmamasına rağmen yenidoğan morbiditelerinde trombosit kitle indeksi düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuş. Bizim çalışmamızda hemodinamik anlamlı PDA olgularında ve mortalite görülen olgularda trombosit kitle indeksi düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda tedavi gereksinimi olan PR hasta oranı %12,93 saptanmıştır. Ülkemizde 69 merkezin katılımıyla yapılan çok merkezli TR-PR çalışması ile kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada herhangi bir evre PR sıklığı % 27 olarak görülürken tedavi gerektiren ağır PR sıklığı %2,7 olarak görülmüştür. Türkiye'den yapılan bu geniş çaplı çalışmada ağır PR için risk faktörleri olarak düşük gebelik haftası ve doğum ağırlığı, geç başlangıçlı sepsis, eritrosit süspansiyonu transfüzyon sıklığı ve kilo alımındaki yetersizlik bulunmuştur. Çalışmamızda vaka sayımız az olsa bile benzer risk faktörlerini saptadık (86).

Çalışmamızda PR tanılı olgularda azalmış ortalama hemoglobin ve hematokrit değerleri saptanmıştır. Englert ve ark (87) çalışmasında anemi, bağımsız bir risk faktörü olarak PR'nin şiddetini etkilememiştir fakat başka birkaç çalışma, anemi ve PR arasında bir ilişkinin varlığı saptanmıştır (60, 88). Literatür tarandığında bazı çalışmalar, trombosit düşüklüğü ile PR arasında bir ilişki olduğunu öne sürmektedirler (89, 90). Bizim çalışmamızda PR tanılı olgularda azalmış trombosit değerleri saptanmamıştır. Uzun süreli oksijen destek tedavisi ve uzun süreli mekanik ventilasyon şiddetli ve tedavi gerektiren PR için en sık tanımlanan risk faktörleri arasında literatürlerde gösterilmiştir. Çalışmamızda PR - oksijen tedavisi süresi literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise Çelik ve ark (59) PR gelişen prematüre bebeklerde postnatal ilk gündeki düşük lökosit sayımlarının daha fazla olduğunu bulmuştur. PR gelişimi için yaşının ilk günlerindeki tam kan sayımı parametreleri ile birlikte geç dönem tam kan sayımı parametrelerine de bakılması önerilir. 150 prematüre yenidoğanın tam kan sayımı indekslerini geriye yönelik incelediği başka bir çalışmada, PR grubunda Hb, Hct, KKS, MCH, MCHC gibi hematolojik parametreler daha düşük ve WBC sayısı daha yüksek bulunmuş. Bizim çalışmamızda da 3.gün ve 5.gün Hgb, Hct düzeyleri, 1.gün, 3.gün ve 5.gün KKS düzeyleri anlamlı düzeyde düşük saptandı.

Nekrotizan enterokolit, bağırsalarda inflamasyon ve nekroz ile seyrebilen, prematüre bebeklerde mortalite ile seyrebilecek sindirim sistemi hastalığıdır. Klinik bulguları spesifik

olmayıp sepsis ve diğerk bazı gastrointestinal hastalıklar ile karışabilir. Bu yüzden, NEK gelişimini öngörüp, gerekli önlemlerin alınması için erken teşhis yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Önceki çalışmalarda nütropeni veya lökositozun NEK'li bebeklerde mortalite ve bağırsak perforasyonunu öngörmeye önemli rol olduğu belirtilmiştir (91). Morag ve ark (58)'da geç başlangıçlı lökositozun, nekrotizan enterokolit ile de ilgili olduğunu saptamışlardır. Çetinkaya ve ark (92)'nın yaptığı çalışmalarda ise NEK'li bebeklerin daha düşük lökosit sayılarına sahip olduğu belirtilmektedir. Çalışmamızda benzer şekilde, NEK tanılı olgularda postnatal 1.gün içerisinde düşük ortalama lökosit ve lenfosit değerleri saptadık.

Yine çalışmamızda postnatal 3. ve 5. gün incelenen tam kan sayımlarında azalmış hemoglobin ve hematokrit değerleri saptanmıştır. Hällström ve ark (91)'in çalışmasında da hemoglobin değerleri, NEK başlangıcından önceki ve sonraki her gün (1, 2, 3 ve 4. günler), kontrol bebeklerindeki kadar önemli ölçüde daha düşüktü. Reddy ve ark (93)'in çalışmasında radyolojik olarak nekrotizan enterokolit ispat edilen tüm yenidoğanlarda neonatal trombositopeni olduğunu göstermişler ve bunun önemli bir laboratuvar bulgusu olduğunu belirtmişler. Ververidis ve ark (94)'in çalışmasında ise evre 2 ve üzeri NEK vakalarının %88'inde ağır trombositopeni olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Çetinkaya ve ark (92) trombositopeninin NEK'li bebeklerde önemli bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda azalmış trombosit değerleri saptanmadı. NEK gelişen ve mortalite ile seyreden vakaları çalışmamıza dahil etmememiz ve evre 3 NEK görülen ve mortalite ile seyretmeyen vaka sayımızın az olmasından dolayı benzer ilişki bulamadığımızı düşünüyoruz. NEK gelişimi karmaşık bir süreç olup bununla beraber klinik ve radyolojik açıdan neonatal birçok hastalık ile karışabilir. Hematolojik parametreler ile NEK arasında ilişki araştıran diğerk çalışmalardan farklı olarak Evre 2 ve üzeri NEK vakalarında 1.gün ve 3.gün MCH düzeyini yüksek saptadık. MCH değerinin 38,25 pg üstünde olması %77 duyarlılık ve %61 seçicilik ile NEK gelişimini öngörmüştür.

Bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre bebeklerde morbidite ve mortalite artışına yol açan komplikasyonlardan biridir. Yapılan çalışmalarda yaşamın ilk günlerindeki farklı hematolojik parametreler ile BPD artışı arasında ilişki saptanmıştır. Palta ve ark (64) doğum tartısı düşük olan bebeklerde, azalmış nütrofil sayısının BPD evresini öngördüğünü bulmuşlardır. Xueyu Chen ve ark (6)'ın yaptığı çalışmada tam tersi sonuçlar bulunmuş, nütrofil sayısı ile BPD riski arasındaki ilişkiyi doğrulamak için büyük çalışma grupları gerekmektedir diye eklemişlerdir. Bizim çalışmamızda 5.gün'de bakılan hemogramda artmış ortalama BKS, MNS ve MONO değerleri saptadık. Ayrıca bizim çalışmamızda bu olgularda hemoglobin ve

hematokrit değerlerini azalmış olarak saptadık. Trombositopeni ve BPD ilişkisi üzerine çekmez ve ark (2)'nin benzer gestasyon haftasına sahip BPD görülen ve görülmeyen grupları karşılaştıran çalışmada, BPD gelişen grupta 1. ve 3. gün bakılan trombosit sayıları daha düşük saptanmıştır. Literatrlerin aksine alışmamızda BPD ile trombosit değerleri arasında ilişki bulunamamıştır. 272 bebek üzerinde yine aynı çalışmada MPV değerleri BPD, IVK ve NEK olan bebeklerde yaşamın ilk gününde kontrol grubuna göre daha yüksekti. Bizim alışmada MPV ile sadece BPD arasındaki ilişkiyi benzer Şekilde saptadık.

Çalışmamızda tüm olguların ortalama tam kan sayımı parametre değerleri incelendiğinde hayatta kalan olgular ile yaşamını yitiren olgular karşılaştırıldığında azalmış ortalama beyaz küre sayısı, ntrofil değerleri saptandı. Benzer Şekilde mortalite görülen olgularda azalmış ortalama hemoglobun, hematokrit ve KKS değerleri saptanmıştır. Aynı zamanda mortalite grubunda 1.gün ve 3.gün MCV değerleri yüksek saptandı. Kaybedilen olgularda artmış beyaz küre sayısı ve mutlak ntrofil sayısının antenatal veya postnatal sorunlar ile ilgili olabileceğini düşündük ve mortalite artışıyla ilişkili olarak değerlendirdik.

Çalışmamızın başlıca kısıtlaması geriye yönelik bir çalışma olması ve <26 gestasyon haftasından küçük ileri derecede prematüre sayısının az olmasıydı. İleriye yönelik bir çalışma planlanır ve tüm gruplar eşit sayıda alınırsa daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir. Çalışmaya aldığımız olgulara ait tam kan sayımı parametrelerini sadece bir güne değil, beş güne kadar genişletmemiz çalışmamızın en önemli avantajı iken, morbidite görülen vaka sayısının az olması çalışmamıza ait en önemli dezavantaj idi.

Tüm bu veriler ileri derecede prematüre yenidoğanlarda gelişen birçok morbiditede Hgb, Htc, KKS gibi hematolojik indekslerin azaldığını, morbiditelere özgü azalma veya artışların beklenenden daha az olduğunu göstermektedir. Oysa daha önceki çalışmalarda çoğunlukla hematolojik indekslerin sadece bir morbidite ile ilişkisi değerlendirildiğinden daha anlamlı sonuçlar var Şeklinde rapor edildiğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

Prematüre yenidoğanlarda ilk 5 günde bakılan tam kan sayımı değerlerinin mortalite ve morbidite öngörüsünde bulunup bulunamayacağını saptamak amacı ile yapılan çalışmada Ocak 2015 – Ocak 2020 tarihleri arasında tarafımızca izlenen ve verileri eksiksiz 150 prematüre yenidoğan çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda gebelik haftası 32 haftadan önce olan 150 ileri derecede prematüre bebeğin postnatal kan sayımı parametrelerinin mortalite ve morbidite öngörme değeri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre;

1. Gestasyon yaşı ortalaması $28,74 \pm 2,26$ yıl saptandı.
2. %32,67'sinde preeklampsi veya eklampsi; %14'ünde GDM veya kronik hastalık; %36'sında erken membran rüptürü vardı. %57,33'üne antenatal steroid uygulanmıştı.
3. Olguların doğum kilolarının medyanı 1208,69 gr'dı. %30'u SGA; %70'i AGA idi.
4. %90'ı sezeryan ile doğmuştu. %50,67'si erkekti.
5. %36'sı sürfaktan tedavisi almıştı. Non-invazif ventilasyon %68,1 vakaya uygulanmıştı, invazif mekanik ventilasyon alanların oranı %26,72'idi.
6. Olguların yatış süresi medyanı 6,5 haftaydı. Taburculuktaki kilolarının medyanı 2112,50 gr idi.
7. Antenatal özelliklere baktığımızda; annelerin %14'ünde kronik hastalık, %36'sında erken membran rüptürü ve %32'sinde preeklampsi-eklampsi, %17,33'ünde sigara içme öyküsü bulundu.
8. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça prematürite ile ilişkili morbiditeler ve mortalite daha sık görüldü. Prematüre doğumların mümkün olduğunca önüne geçilmesi gerekmektedir.

9. Uzun süre yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde takip edilen bebeklerde KKS, Hgb ve Hct değerleri düşüklüğü ile morbiditeler arasında ilişki görüldü. İatrojenik kan kayıplarını azaltarak bu durumları en aza indirip korunabiliriz. Aynı zamanda doğum salonunda kordonun geç klemplenmesini rutine koymalıyız.

10. Çalışmamızda olguların %72,41'inde RDS; %12,9'ünde hemodinamik olarak anlamlı PDA; %6,8'inde evre 1 ve 2 İVK; %29,33'ünde kan kültürü ile kanıtlanmış neonatal sepsis; evre 2-3 olacak şekilde %37,8 NEK; %5,17 PVL; %12,07 orta veya ağır BPD; %12,9'unda tedavi gerektiren PR; %22,67 mortalite görülmüştü.

11. Mortalite görülen olgularda, hayatta kalan olgulara kıyasla anlamlı şekilde artmış ortalama beyaz küre sayısı değerleri saptanmıştır. Yine mortalite görülen olgularda azalmış ortalama hemoglobin, hematokrit ve KKS değerleri saptanmıştır.

12. Çalışmamızda hemodinamik anlamlı PDA tanılı olgularda postnatal 72. saatte bakılan tam kan sayımı parametrelerinden trombosit değerleri azalmış saptanmış olup, birçok literatür ile uyumlu olarak rapor edilmiştir. Ayrıca hemodinamik anlamlı PDA tanılı olgularda hemoglobin ve hematokrit sayısı azalmış olarak görülmüştür.

13. Çalışmamızda orta ve ağır tanılı BPD olgularında azalmış hemoglobin ve hematokrit değerleri saptadık. Ayrıca oksijen tedavi süresi ile BPD arasında yüksek ilişki saptanmıştır.

14. Çalışmamızda tedavi gerektiren PR tanılı vakalarda düşük ortalama hemoglobin ve hematokrit değerleri saptadık.

15. Birçok literatürden farklı olarak yaptığımız çalışmada evre 2 ve üzeri İVK tanılı olgularda azalmış trombosit değerleri saptanmadı. Yine çalışmamızda evre 2 ve üzeri İVK tanısı almış vakalarda azalmış ortalama beyaz küre sayısı, hemoglobin, hematokrit değerleri saptadık ama daha fazla vaka ile ilerideki çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

16. Çalışmamızda NEK tanısı alan olgularda azalmış ortalama beyaz küre, nötrofil ve lenfosit sayısı birçok çalışma ile benzer şekilde saptanmıştır.

17. Yine çalışmamızda evre 2 ve üzeri NEK vakalarında 1.gün ve 3.gün MCH düzeyini yüksek saptadık. MCH değerinin 38,25 pg üstünde olması %77 duyarlılık ve %61 seçicilik ile NEK gelişimini öngörmüştür.

18. Özellikle BPD, PR, PDA, İVK ve NEK hastalarının aldığı eritrosit transfüzyonu ilişkisi çok yüksek saptanmıştır.

19. Tüm bu veriler ileri derecede prematüre yenidoğanlarda gelişen birçok morbiditede Hgb, Htc, KKS gibi hematolojik indekslerin azaldığını, morbiditelere özgü azalma veya artışların beklenenden daha az olduğunu göstermektedir. Oysa daha önceki çalışmalarda

çoğunlukla hematolojik indekslerin sadece bir morbidite ile ilişkisi değerlendirildiğinden daha anlamlı sonuçlar var şeklinde rapor edildiğini düşünmekteyiz.



ÖZET

İleri derecede prematüre yenidoğanlarda ilk 5 gün içerisinde alınan tam kan sayımı indekslerinin morbidite ve mortalite tahmininde bulunup bulunamayacağını değerlendirmesini amaçladığımız bu çalışmada olgular Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı Neonatoloji kliniği tarafından Ocak 2015 – Ocak 2020 tarihleri arasında tarafımızca takip edilen 150 bebek dahil edildi. RDS, intraventriküler hemoraji, bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterokolit (NEK), prematüre retinopatisi (PR), patent duktus arteriosus (PDA), PVL morbiditelerinin varlığı kaydedildi. Hastaların postnatal 1.gün, 3.gün, 5.gününe ait hematolojik indeksleri kaydedildi. Ortalama gestasyonel yaşın $28,74 \pm 2,26$ hafta olarak belirlendiği çalışmada olguların morbiditeleri değerlendirildiğinde; %12,07 oranında orta ve ağır BPD, %37,93 evre 2 \geq NEK, %12,9 hemodinamik olarak anlamlı PDA, %12,9 tedavi gerektiren PR ve %6,89'ünde evre 2 \geq İVK rapor edilmiştir. Verilerimiz, yaşamın ilk 5 günündeki hematolojik parametreler ile prematüre bebeklerde görülen PDA, BPD, ROP, İVK, NEK ve sepsis gibi morbiditeler arasındaki ilişki hakkında bilgi azlığına daha fazla kanıt sunmaktadır. Bakılan hematolojik indekslerden öngörü düzeyi en yüksek hematolojik parametreler Hgb, Hct ve KKS olarak saptandı. Son yüzyılda artmış inflamatuvar yanıtın göstergesi olarak hematolojik parametreler özellikle prematüre bebeklerin mortalite ve morbiditesinde incelenmiştir. Konuyla alakalı daha çok araştırma yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: ileri derecede prematüre yenidoğan, morbidite, mortalite, tam kan sayımı indeks, öngörü

CAN BLOOD CELLS AND HEMATOLOGICAL INDEXES IN THE EARLY NEONATAL PERIOD PREDICT MORBIDITY AND MORTALITY IN VERY PREMATURE INFANTS

SUMMARY

In this study we aimed to evaluate if the complete blood count indexes of very extremely preterm newborns in the first 5 days help the prediction of mortality and morbidity, 150 babies that were being followed in Newborn Intensive Care Unit of Trakya University Pediatric Health and Diseases Department between January 2015 and January 2020 were included. The presence of RDS, Intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis (NEC), Patent ductus arteriosus (PDA), bronchopulmonary dysplasia (BPD), retinopathy of prematurity (PR), PVL were recorded. Patients' postnatal first day, third day and fifth day hematological indexes were recorded. In this study that the mean gestational age was determined as $28,74 \pm 2,26$, when the morbidity was evaluated ; 12,07% medium and severe BPD, 37,93% phase 2 \geq NEK, 12.9% hemodynamically important PDA, 12.9% PR that requires treatment and 6.89% phase 2 \geq IVH were reported. Our data offers more evidence for the lack of information about the relations between hematological parameters in the first 5 days of life and morbidities like PDA, BPD, ROP, IVH, NEK and sepsis in preterm newborns. Hgb, Hct and KKS were recorded to have the highest levels of forethought between studied hematological indexes. Especially in the last century, hematological parameters have been studied as indicators of increased inflammatory response in mortality and morbidity in preterm newborns. But there is a need for more studies to be prosecuted in this matter.

Key Words: extremely preterm newborn, morbidity, mortality, complete blood count index, foresight

KAYNAKLAR

1. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(2):147-8.
2. Cekmez F, Tanju I, Canpolat F, Aydinoz S, Aydemir G, Karademir F, et al. Mean platelet volume in very preterm infants: a predictor of morbidities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(1):134-7.
3. Dani C, Poggi C, Barp J, Berti E, Fontanelli G. Mean platelet volume and risk of bronchopulmonary dysplasia and intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2011;28(07):551-6.
4. Okur N, Buyuktiryaki M, Uras N, Oncel MY, Ertekin O, Canpolat FE, et al. Platelet mass index in very preterm infants: can it be used as a parameter for neonatal morbidities? *J Matern.-Fetal Neonatal Med* 2016;29(19):3218-22.
5. Go H, Ohto H, Nollet KE, Takano S, Kashiwabara N, Chishiki M, et al. Using platelet parameters to anticipate morbidity and mortality among preterm neonates: a retrospective study. *Frontiers in pediatrics* 2020;8:90.
6. Chen X, Li H, Qiu X, Yang C, Walther FJ. Neonatal hematological parameters and the risk of moderate-severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants. *BMC pediatrics* 2019;19(1):1-7.
7. Yang Y, Cao Z-l, Zhou X-y, Chen X-q, Pan J-j, Cheng R. Does neutrophil/lymphocyte ratio have good diagnostic value in neonatal necrotizing colitis? *J Matern.-Fetal Neonatal Med* 2019;32(18):3026-33.
8. Özer Bekmez B, Tayman C, Büyüktiryaki M, Çetinkaya AK, Çakır U, Derme T. A promising, novel index in the diagnosis and follow-up of patent ductus arteriosus: Red cell distribution width-to-platelet ratio. *J Clin Lab Anal* 2018;32(9):e22616.
9. Can G, İnce Z. Preterm doğanlar, intrauterin büyüme geriliği, makrozomi, çoğul gebelik. *Pediatrici*. 2002;1:367-9.

10. Can G, Çoban A, İnce Z, Ozmen M. Yenidoğan ve hastalıkları. Neyzi O Ertuğrul T(Eds) Pediatri Üçüncü baskı, Nobel tıp Kitapevleri; 2002.
11. Ballard J, Khoury J, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman B, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatr 1991;119(3):417-23.
12. Ananth CV, Friedman AM, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of moderate preterm, late preterm and early term delivery. Clin Perinatol 2013;40(4):601-10.
13. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC pediatrics 2013;13(1):1-13.
14. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). Prematürite. Neonatoloji'de Güneş Tıp Kitapevi, Ankara 2004:123-9.
15. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants Neonatology. 2013;103(4):353-68.
16. Dizdar EA, Sari FN, Aydemir C, Oguz SS, Erdeve O, Uras N, et al. A randomized, controlled trial of poractant alfa versus beractant in the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome. Am J Perinatol 2012;29(02):95-100.
17. Arsan S, Korkmaz A, Oğuz S. Türk Neonatoloji Derneği bronkopulmoner displazi korunma ve izlem rehberi. Turk Arch Pediatr 2018;53(Supp: 1):138-50.
18. Rajasekhar D, Barnard MR, Bednarek FJ, Michelson AD. Platelet hyporeactivity in very low birth weight neonates. Thrombosis and haemostasis. 1997;77(05):1002-7.
19. Köksal N, Aygün C, Uras N. prematüre bebekte patent duktus arteriosus'a yaklaşım rehberi 2016.
20. Wu T-W, Noori S. Recognition and management of neonatal hemodynamic compromise. Pediatr Neonatol 2021;62:S22-S9.
21. Weinberg JG, Evans FJ, Burns KM, Pearson GD, Kaltman JR. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in premature infants: trends and practice variation. Cardiology in the Young. 2016;26(6):1107-14.
22. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm intraventricular hemorrhage/posthemorrhagic hydrocephalus. Volpe's Neurology of the Newborn: Elsevier 2018. p. 637-98. e21.
23. Garton T, Hua Y, Xiang J, Xi G, Keep RF. Challenges for intraventricular hemorrhage research and emerging therapeutic targets. Expert opinion on therapeutic targets. 2017;21(12):1111-22.
24. de Vries LS, Leijser LM, Nordli Jr D. Germinal matrix hemorrhage and intraventricular hemorrhage (GMH-IVH) in the newborn: Pathogenesis, clinical presentation, and diagnosis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2018.

25. Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: Germinal matrix–intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handbook of clinical neurology*. 2019;162:173-99.
26. Akman İ, Galip N. Pretermde germinal matriks intraventriküler kanama. *J Ist Faculty Med* 2011;74(2):43-6.
27. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011;364(3):255-64.
28. Bilgen Nkpdh, Türkyılmaz C. Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi. 2018.
29. Ergenekon E, Tayman C, Özkan H. Nekrotizan enterokolit tanı, tedavi ve korunma rehberi Türk Neonatoloji Derneği s. 2021:1-50.
30. Monica Epelman M, Daneman A, Navarro OM, Faingold M, Taylor G, Gerstle JT. Necrotizing Enterocolitis: Review of State-of-the-Art Imaging Findings with Pathologic Correlation 2007.
31. Northway Jr WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276(7):357-68.
32. Bose CL, Dammann CE, Laughon MM. Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2008;93(6):455-61.
33. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(7):1723-9.
34. Fierson WM, Saunders RA, Good W, Palmer EA, Phelps D, Reynolds J, et al. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2013;131(1):189-95.
35. Stahl A, Hellström A, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Anti-Angiogenic Therapy in Ophthalmology: Springer*; 2016:21-9.
36. Coats DK, Olitsky SE. Retinopathy of prematurity: Pathogenesis, epidemiology, classification, and screening. 2017.
37. Lee J, Dammann O, editors. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; Elsevier 2012.
38. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Chan RP, Berrocal A, et al. International classification of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2021;128(10):51-68.

39. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H, Komisyonu T, et al. Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi. Türk Neonatoloji Derneği, Ankara 2021.
40. Gleason CA, Juul SE. Avery's diseases of the newborn e-book: Elsevier Health Sciences; 2017.
41. Acunaş BA. Eritrosit hastalıkları. Yurdakök M, Erdem G (editor). Neonatoloji'de. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara; 2004:581-601.
42. Patıroğlu T, Özcan A. Yenidoğan döneminde hematopoez ve yenidoğanda tam kan sayımı.
43. Schechter AN. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. Blood, Am J Hematol 2008;112(10):3927-38.
44. Anak S, Aydoğan G, Çetin M, İrken M, Kemahlı S, Öztürk G, et al. Pediatrik Hematoloji. Hematopoez, İstanbul: Medikal Yayıncılık. 2011:17-49.
45. Rifai N. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics-E-Book: Elsevier Health Sciences; 2017.
46. Henry E, Christensen RD. Reference intervals in neonatal hematology. Clin Perinatol 2015;42(3):483-97.
47. Oski FA. The erythrocyte and its disorders. Hematology of infancy and childhood: Saunders, Philadelphia, PA; 1993. p. 18-43.
48. Buttarello M, Plebani M. Automated blood cell counts: state of the art. Am J Clin Pathol 2008;130(1):104-16.
49. Celkan TT. What does a hemogram say to us? Turk J Pediatr Dis 2020;55(2):103.
50. Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner M, Christensen R. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47 000 patients in a multihospital healthcare system. Am J Perinatol 2009;29(2):130-6.
51. Castle V, Andrew M, Kelton J, Giron D, Johnston M, Carter C. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. J Pediatr 1986;108(5):749-55.
52. Mehta P, Vasa R, Neumann L, Karparkin M. Thrombocytopenia in the high-risk infant. J Pediatr 1980;97(5):791-4.
53. Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate. Blood reviews. 2008;22(4):173-86.
54. Sola M, Rimsza L. Mechanisms underlying thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. Acta Paediatr 2002;91:66-73.

55. Christensen R, Henry E, Wiedmeier S, Stoddard R, Sola-Visner M, Lambert D, et al. Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital healthcare system. *Am J Perinatol* 2006;26(6):348-53.
56. Lambert MP, Poncz M. Inherited thrombocytopenias. *Platelets: Elsevier*; 2019. p. 849-61.
57. Canpolat FE, Yurdakök M, Armangil D, Yiğit Ş. Mean platelet volume in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics International*. 2009;51(2):314-6.
58. Morag I, Dunn M, Nayot D, Shah P. Leukocytosis in very low birth weight neonates: associated clinical factors and neonatal outcomes. *Am J Perinatol* 2008;28(10):680-4.
59. Celik K, Ekinçi D, Asena M, Matur NO. Can Hematological Parameters be a Indicator Risk Factor in the Development of Retinopathy of Prematurity? *Klin Padiatr* 2021;233(05):216-20.
60. Banerjee J, Asamoah FK, Singhvi D, Kwan AW, Morris JK, Aladangady N. Haemoglobin level at birth is associated with short term outcomes and mortality in preterm infants. *BMC medicine* 2015;13(1):1-7.
61. Bolat F, Kılıç SÇ, Oflaz MB, Gülhan E, Kaya A, Güven AS, et al. The prevalence and outcomes of thrombocytopenia in a neonatal intensive care unit: a three-year report. *Pediatr Hematol Oncol* 2012;29(8):710-20.
62. Von Lindern JS, van den Bruele T, Lopriore E, Walther FJ. Thrombocytopenia in neonates and the risk of intraventricular hemorrhage: a retrospective cohort study. *BMC pediatrics* 2011;11(1):1-7.
63. Dizdar EA, Ozdemir R, Sari FN, Yurttutan S, Gokmen T, Erdeve O, et al. Low platelet count is associated with ductus arteriosus patency in preterm newborns. *Early Hum Dev* 2012;88(10):813-6.
64. Palta M, Sadek-Badawi M, Carlton DP. Association of BPD and IVH with early neutrophil and white counts in VLBW neonates with gestational age < 32 weeks. *Am J Perinatol* 2008;28(9):604-10.
65. Garofoli F, Ciardelli L, Mazzucchelli I, Borghesi A, Angelini M, Bollani L, et al. The red cell distribution width (RDW): value and role in preterm, IUGR (intrauterine growth restricted), full-term infants. *Hematology*. 2014;19(6):365-9.
66. Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158(4):892-8.
67. Wertheimer A, Shemer A, Hadar E, Berezowsky A, Wiznitzer A, Krispin E. The effect of meconium-stained amniotic fluid on perinatal outcome in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet* 2020;301(5):1181-7.

68. Özkan H, Erdeve Ö, Kutman HGK. Türk Neonatoloji Derneği respiratuvar distres sendromu ve surfaktan tedavisi rehberi. Turk Pediatri Ars 2018;53(Suppl 1):45-54.
69. Aygün NKPDC, Uraş N. Prematüre bebekte patent duktus arteriosus'a yaklaşım rehberi 2016.
70. Papile L-A, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. J. Pediatr 1978;92(4):529-34.
71. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberi. Türk Pediatri Arşivi. 2018;53(Suppl: 1):88-100.
72. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. Pediatr Clin N Am 1986;33(1):179-201.
73. Hwang Y-S, Ma M-C, Tseng Y-M, Tsai W-H. Associations among perinatal factors and age of achievement of full oral feeding in very preterm infants. Pediatr Neonatol 2013;54(5):309-14.
74. Erdem G. Perinatal mortality in Turkey. Paediatric and perinatal epidemiology. 2003;17(1):17-21.
75. Yalaz M, Arslan MT, Çoşar H, Akisu M, Kültürsay N, Profesörü EÜTFP. Neonatal mortalite riskinin belirlenmesinde farklı skorlama sistemlerinin karşılaştırılması: çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde CRIB ve SNAP-PE-II. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2006;49:1-7.
76. Atasay B, Günlemez A, Unal S, Arsan S. Outcomes of very low birth weight infants in a newborn tertiary center in Turkey, 1997-2000. Turk J Pediatr Dis 2003;45(4):283-9.
77. Christensen RD, editor Associations between "early" red blood cell transfusion and severe intraventricular hemorrhage, and between "late" red blood cell transfusion and necrotizing enterocolitis. Seminars in perinatology; 2012: Elsevier.
78. Christensen RD, Baer VL, Lambert DK, Ilstrup SJ, Eggert LD, Henry E. Association, among very- low- birthweight neonates, between red blood cell transfusions in the week after birth and severe intraventricular hemorrhage. Transfusion. 2014;54(1):104-8.
79. Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. Pediatrics. 2012;129(3):529-40.
80. Lundgren P, Athikarisamy SE, Patole S, Lam GC, Smith LE, Simmer K. Duration of anaemia during the first week of life is an independent risk factor for retinopathy of prematurity. Acta Paediatr 2018;107(5):759-66.
81. Bolat F, Kılıç SÇ, Oflaz MB, Gülhan E, Kaya A, Güven AS, et al. The prevalence and outcomes of thrombocytopenia in a neonatal intensive care unit: a three-year report. J Pediatr Hematol Oncol 2012;29(8):710-20.

82. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Severe thrombocytopenia in the NICU. *Pediatrics*. 2009;124(6):e1095-e100.
83. Wahidi LS, Sherman J, Miller MM, Zaghoulani H, Sherman MP. Early persistent blood eosinophilia in necrotizing enterocolitis is a predictor of late complications. *Neonatology*. 2015;108(2):137-42.
84. Yamamoto C, Kojima T, Hattori K, Nogi S, Imamura H, Tsubura A, et al. Eosinophilia in premature infants: correlation with chronic lung disease. *Acta Paediatr* 1996;85(10):1232-5.
85. Sallmon H, Weber SC, Hüning B, Stein A, Horn PA, Metze BC, et al. Thrombocytopenia in the first 24 hours after birth and incidence of patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 2012;130(3):e623-e30.
86. Bas AY, Demirel N, Koc E, Isik DU, Hirfanoglu İM, Tunc T. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol* 2018;102(12):1711-6.
87. Englert JA, Saunders RA, Purohit D, Hulsey TC, Ebeling M. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Am J Perinatol* 2001;21(1):21-6.
88. Kothuri M, Malshe N, Lalwani S. A prospective observational study of retinopathy of prematurity in a tertiary care centre with respect to its incidence, risk factors and short term outcomes. *Sri Lanka J Child Health* 2017;46(4):343-52.
89. Jensen AK, Ying G-s, Huang J, Karp K, Quinn GE, Binenbaum G. Thrombocytopenia and retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2011;15(5):447-50.
90. Lundgren P, Lundberg L, Hellgren G, Holmström G, Hård A-L, Smith LE, et al. Aggressive posterior retinopathy of prematurity is associated with multiple infectious episodes and thrombocytopenia. *Neonatology*. 2017;111(1):79-85.
91. Hällström M, Koivisto A-M, Janas M, Tammela O. Laboratory parameters predictive of developing necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation. *J Pediatr Surg* 2006;41(4):792-8.
92. Çetinkaya M, Özkan H, Köksal N, Akacı O, Özgür T. Comparison of the efficacy of serum amyloid A, C-reactive protein, and procalcitonin in the diagnosis and follow-up of necrotizing enterocolitis in premature infants. 2011.
93. Reddy PK, Kondle VK. Severity of thrombocytopenia and its outcome in preterm and term neonates admitted in neonatal intensive care unit in a rural tertiary care hospital. 2020.
94. Ververidis M, Kiely E, Spitz L, Drake D, Eaton S, Pierro A. The clinical significance of thrombocytopenia in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2001;36(5):799-803.

EKLER



EK1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARASTIRMA BASVURUSU ONAYBASVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TUTF-BAEK 2020/233	
	PROTOKOL ADI	İleri Derece Prematüre Yenidoğanlarda Erken Neonatal Dönemdeki Tam Kan Sayımı İndeksleri Morbidite ve Mortaliteyi Öngörebilir mi?	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Betül Ayye ACUNAŞ	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası	
Tarih: 29.06.2020			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 11.02		
	Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Betül Ayye ACUNAŞ'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araç Gör. Dr. İbrahim ARCANLI'nın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödendiği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TUTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Rügül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan UMIT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Emme NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
-Dekan a.
Dekan Yrd