



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**MATERNAL TAM KAN PARAMETRELERİ VE
SİSTEMİK İNFLAMATUAR İNDEKSİN YENİDOĞAN
YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE YATIŞI ÖNGÖRMEDE
ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gizem ÇETİNKAYA

Ankara, 2021

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**MATERNAL TAM KAN PARAMETRELERİ VE
SİSTEMİK İNFLAMATUAR İNDEKSİN YENİDOĞAN
YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE YATIŞI ÖNGÖRMEDE
ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gizem ÇETİNKAYA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşe Filiz YAVUZ

Ankara, 2021

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin tüm aşamalarında gerekli kurum ve kuruluşlardan izin aldığımı, bu kurum ve kuruluşların talimatlarına uygun davrandığımı, patent ve telif haklarını ihlal eden etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri etik ve akademik kurullar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm yorum ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

06.06.2021

GİZEM ÇETİNKAYA

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım Ankara Şehir Hastanesi'nde bizlere iyi bir eğitim ve çalışma ortamı sağlayan başhekimimiz; sayın Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN'e,

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda yol gösterici olan, bilgi ve deneyimini her zaman paylaşan, kendisinden doktorluğun yanında insanlığa dair de çok şey öğrendiğim sayın tez danışmanım ve borcu ödenmeyecek kıymetli hocam Prof. Dr. Ayşe Filiz YAVUZ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca benden bilgi, beceri ve ilgilerini esirgemeyen, her koşulda etik kuralları en önde tutan, mesleki incelikleri kazanmamda çok büyük emekleri geçen tüm saygıdeğer uzman abi ve ablalarım,

Kliniğe adım attığım ilk günden itibaren beni kendi kardeşleri gibi gören, bilgi ve tecrübelerini karşılıksız aktaran, bu yolda yürümemi kolaylaştıran çok sevgili ve kıymetli kıdemlim abi ve ablalarım,

Bu süreçte birlikte yol aldığım, her zaman varlıklarından güç aldığım, birlikte güldüğümüz, birlikte üzüldüğümüz sevgili çalışma arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde büyük emekleri olan ve her zaman desteklerini arkamda hissettiğim canım aileme,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Gizem ÇETİNKAYA

Ankara-2021

ÖZET

Maternal Tam Kan Parametreleri ve Sistemik İnflamatuvar İndeksin Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine Yatışı Öngörmede Önemi

Amaç: Geç preterm eylemin etyolojisinde yer alan maternal inflamasyon, fetüste de bir inflamatuvar yanıt başlatarak fetüsün büyüyen dokularında iskemi ve hasarlanmaya sebep olur. Bu durum doğumdan sonra kötü neonatal sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. İnflamasyon ilişkili geç preterm doğumlarda hem prematüritenin getirdiği riskler hem de fetal sistemik inflamatuvar yanıtın getirdiği riskler yenidoğanı etkilemektedir. Yenidoğan sonuçlarının antenatal tahmin edilmesi, hasta yaklaşımı konusunda ortak görüşün sağlanamadığı geç preterm dönemdeki gebelerin takibinde önemlidir. Bu mekanizmadan yola çıkarak çalışmamızın amacı, maternal inflamasyonun derecesinin yeni nesil inflamasyon belirteçleri ile tespiti ve neonatal yoğun bakım ünitesine yatış gereksinimi ile maternal sistemik dolaşımdaki inflamasyon derecesi arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 01/10/2019-30/04/2020 tarihleri arasında 34 hafta 0 gün ve 36 hafta 6 gün arasında doğum yapmış olan spontan geç preterm eylem tanısı ile doğum salonuna yatışı yapılan, membranları intakt olan toplam 153 hasta dahil edildi. Hastalar seçilirken maternal enfeksiyonu olan hastalar (üriner sistem enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu v.b.), maternal taşikardi, fetal taşikardi, ateş, koryoamniyonit bulgusu, gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel diyabet, preeklampsi-eklampsi, maternal sistemik inflamatuvar hastalık, covid-19 tanısı olan gebeler çalışmadan dışlandı. Hastalar, doğumdan sonra bebeklerinde yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış gereken 70, yatış gerekmeyen 83 hasta olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Hastanın doğum salonuna kabulü esnasında alınan maternal tam kandan elde edilen parametreler kaydedildi. Yenidoğanların 1. dakika ve 5. dakika apgar skorları, doğum boyu ve kilosu, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışının yapılıp yapılmadığı, yatış endikasyonu ve süresi kaydedildi. Normal dağılıma uyan veriler için parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. Normal dağılıma

uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri), bağımsız üç veya daha fazla grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan ölçüm değerlerinin birbirleriyle ilişkisinin incelenmesinde Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Neonatal yoğun bakım yatış risk durumunun incelenmesinde Binary (ikili) Lojistik Regresyon, Backward:LR yöntemi kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza neonatal yoğun bakım ünitesinde (NYBÜ) yatan 70, neonatal yoğun bakım ünitesinde yatmayan 83 hasta olmak üzere toplam 153 hasta dahil edilmiştir. İki grup demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında yaş, gravida, parite, gebelik haftası, gebelik gün sayısı, hastaneye yatıştan doğuma kadar geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p \geq 0.05$). Gruplar ile preterm doğum öyküsü, doğum şekli, bebeğin cinsiyeti ve antenatal steroid uygulanması durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p > 0.05$). Gruplar belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojendir.

Neonatal yoğun bakım ünitesinde yatış gerekmeyen grupta hemoglobin, lenfosit yüzdesi, lenfosit, monosit yüzdesi ve MPV değerleri, NYBÜ yatanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p < 0.05$). Neonatal yoğun bakım ünitesine yatış gereken grupta WBC, PLT, nötrofil yüzdesi, nötrofil, NLO, PLO, MLO ve SII değerleri, NYBÜ’ne yatış gerekmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p < 0.05$). Kırmızı kan hücresi dağılım hacmi (RDW) ve ortalama eritrosit hacmi (MCV) açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p = 0.24$ ve $p = 0.41$).

Neonatal yoğun bakıma yatış risk durumlarıyla kurulan modelde tek değişkenli analizde anlamlı bulunan tüm parametreler dahil edilerek uygulanan Backward:LR lojistik regresyon analizi sonucunda elde edile optimal modele göre; WBC, monosit yüzdesi ve SII değerinin NYBÜ yatış risk durumu üzerinde anlamlı bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). WBC değeri 1 birim arttığında, NYBÜ yatış riski 3,400 kat, monosit yüzdesi değeri 1 birim arttığında risk 1,948 kat (%94,8), SII değeri 1 birim arttığında risk 1,006 kat (%0,6) artacaktır. SII için optimal ortalama amplitud

(min) değeri %80,0 sensivite ve %84,3 spesifite ile 943,22 olarak tespit edilmiştir (AUC=0,885; $p<0,05$).

NYBÜ yatış gereken ve gerekmeyen her iki gruptaki hastaların gebelik haftası ile NLO, PLO, MLO ve SII değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$). Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış gereken grupta, bebeklerin yoğun bakım ünitesindeki yatış süresi ile maternal kanda bakılan NLO, PLO, MLO ve SII değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamız, maternal tam kan parametrelerinden kolaylıkla bakılabilecek olan SII değerinin, geç preterm dönemde yenidoğanın yoğun bakım ünitesine yatış riskini predikte edebildiğini ortaya koymuştur. SII değerinin yoğun bakımda yatış süresi ile bir ilişkisi saptanmamıştır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış gereken bebeklerin annelerinden, travaya kabulde alınan tam kan sayımındaki NLO, PLO, MLO ve SII değerlerinin istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Gebelik haftası ile inflamasyon belirteçleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Neonatal sonuçların tahmini açısından tam kan sayımı raporuna basitçe eklenebilecek SII değerinin yol gösterici olacağı sonucuna ulaşılmıştır.

SUMMARY

Maternal Complete Blood Count Parameters and Systemic Inflammatory Index in Prediction of the Hospitalization in Newborn Intensive Care Unit

Objective: Maternal inflammation, which is involved in the etiology of late preterm labor, initiates an inflammatory response in the fetus, causing ischemia and damage to the growing tissues of the fetus. This condition has been associated with poor neonatal outcomes after birth. In inflammation-related late preterm deliveries, both the risks of prematurity and the risks of fetal systemic inflammatory response affect the newborn. Antenatal estimation of newborn outcomes is important in the follow-up of pregnant women in the late preterm period, where a consensus on patient approach cannot be achieved. Based on this mechanism, the aim of our study is to determine the degree of maternal inflammation with new generation inflammation biomarkers and to examine the relationship between the need for neonatal intensive care unit and the degree of inflammation in the maternal systemic circulation.

Materials and Methods: This retrospective study was conducted in Ankara City Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic, between 01/10/2019-30/04/2020, between 34 weeks 0 days and 36 weeks 6 days, who were admitted to the delivery room with the diagnosis of spontaneous late preterm labor. A total of 153 patients with intact membranes were included. Patients with maternal infection (urinary tract infection, upper respiratory tract infection, etc.), maternal tachycardia, fetal tachycardia, fever, chorioamnionitis, gestational hypertension, gestational diabetes, preeclampsia-eclampsia, maternal systemic inflammatory disease, covid-19 diagnosis excluded from the study. The patients were divided into two groups as 70 patients whose babies required hospitalization in the neonatal intensive care unit (NICU) and 83 patients who did not require hospitalization in NICU. Demographic and clinical characteristics of the patients were recorded. Parameters obtained from maternal blood whole taken during admission to the delivery room were recorded. The 1st and 5th minute Apgar scores of the newborns, their birth length and weight, whether they were admitted to the neonatal intensive care unit, and the indication and duration of hospitalization were recorded.

The “Independent Sample-t” test (t-table value) method was used to compare the measurement values of two independent groups, in accordance with the parametric methods, for the data conforming to the normal distribution. For measurement values that do not conform to the normal distribution, in accordance with non-parametric methods, the "Mann-Whitney U" test (Z-table value) is used to compare the measurement values of two independent groups, and the "Kruskal-Wallis H" test for the comparison of the measurement values of three or more independent groups (χ^2 -table value) method was used. Spearman correlation coefficient was used to examine the relationship between measurement values that do not have a normal distribution. Binary Logistic Regression, Backward:LR method was used to examine the risk status of neonatal intensive care hospitalization.

Results: A total of 153 patients, 70 of whom were hospitalized in the neonatal intensive care unit (NICU) and 83 patients who were not hospitalized in the neonatal intensive care unit, were included in our study. When the two groups were compared in terms of demographic characteristics, no statistically significant difference was found between age, gravida, parity, gestational week, number of days of gestation, and time from hospitalization to delivery ($p \geq 0.05$). There was no statistically significant relationship between the groups and the history of preterm birth, route of delivery, baby's gender and antenatal steroid administration ($p > 0.05$). The groups are independent and homogeneous in terms of the specified characteristics.

Hemoglobin, lymphocyte percentage, lymphocyte, monocyte percentage and MPV values were statistically significantly higher in the group that did not require hospitalization in the neonatal intensive care unit compared to those hospitalized in NICU ($p < 0.05$). WBC, PLT, neutrophil percentage, neutrophil, NLR, PLR, MLR and SII values were statistically significantly higher in the group requiring hospitalization in the neonatal intensive care unit compared to the group not requiring admission to NICU ($p < 0.05$). There was no significant difference between the two groups in terms of red blood cell distribution volume (RDW) and mean red cell volume (MCV) ($p = 0.24$ and $p = 0.41$, respectively).

As a result of the Backward:LR logistic regression analysis, which was applied by including all the parameters found to be significant in the univariate analysis in the model established with the risk status of admission to the neonatal intensive care unit;

according to the optimal model; WBC, percentage of monocytes and SII value were found to be significant risk factors on NICU admission risk status ($p < 0.05$). When the WBC value increases by 1 unit, the risk of NICU hospitalization will increase 3.400 times, when the monocyte % value increases by 1 unit, the risk will increase 1.948 times (94.8%), and when the SII value increases by 1 unit, the risk will increase 1.006 times (0.6%). The optimal mean amplitude (min) value for SII was found to be 943.22 with 80.0% sensitivity and 84.3% specificity (AUC=0.885; $p < 0.05$).

There is no statistically significant relationship between the gestational week of the patients in both groups and NLR, PLR, MLR and SII values ($p > 0.05$). In the group requiring hospitalization in the neonatal intensive care unit, there was no statistically significant relationship between the length of stay of the infants in the intensive care unit and the NLR, PLR, MLR and SII values measured in maternal blood ($p > 0.05$).

Conclusion: Our study revealed that the SII value, which can be easily measured from maternal complete blood count, can predict the risk of hospitalization in the intensive care unit in the late preterm period. No relation was found between the SII value and the length of stay in the NICU. It was determined that the NLR, PLR, MLR and SII values in the complete blood count taken from the mothers of the babies who needed to be admitted to the neonatal intensive care unit were statistically significantly higher. No correlation was found between gestational week and inflammation markers. It has been concluded that the SII value, which can be simply added to the complete blood count report, will be a guide for the estimation of neonatal outcomes.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
TABLolar LİSTESİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Preterm Doğum Eylemi.....	5
2.1.1. Preterm Eylem Risk Faktörleri.....	6
2.1.2. Preterm Eylemin Nedenleri	6
2.1.3. Spontan Preterm Doğum Eylemi.....	7
2.1.3.1. Spontan Preterm Doğum Eylemi Patofizyolojisi.....	7
2.1.3.1.1. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aksın	
Stres Nedeni ile Erken Aktivasyonu	7
2.1.3.1.2. İnflamasyon ve Enfeksiyonların Etkisi	
ile Tetiklenen Erken Doğum Eylemi	8
2.1.3.1.3. Desidual Kanama Sonucu Tetiklenen	
Erken Doğum Eylemi	11
2.1.3.1.4. Uterusun Gerilmesi ile Oluşan	
Kuvvetler ile Tetiklenen Erken Doğum	
Eylemi	11
2.1.4. Preterm Eylem Tanısı	12
2.1.5. Geç Preterm Eyleme Yaklaşım	12
2.1.5.1. Geç Preterm Eylemde Antenatal	
Kortikosteroidlerin Yeri	13
2.2. Geç Preterm Yenidoğanlar	13
2.2.1. Geç Preterm Yenidoğanlarda Morbidite Ve Mortalite	14
2.2.1.1. Kısa Dönem Morbiditeler	15
2.2.2.2. Uzun Dönem Morbiditeler.....	20

2.2.2.3. Mortalite	20
2.2.2. Geç Preterm Yenidoğan Taburculuk Kriterleri	20
2.2.3. Geç Preterm Yenidoğanlarda Yoğun Bakım Takibi Gerektiren Durumlar	21
2.3. Tam Kan Parametreleri ve İnflamasyonla İlişkisi	22
2.3.1. Kanın Hücresel Elemanları ve Üretimi	22
2.3.1.1. Lökosit(WBC)	22
2.3.1.2. Nötrofil	23
2.3.1.3. Eozinofil ve Bazofil.....	23
2.3.1.4. Monosit.....	24
2.3.1.5. Lenfosit.....	24
2.3.1.6. Eritrosit (RBC)	25
2.3.1.7. Trombosit (PLT).....	25
2.3.2. Tam Kanda Bakılan Diğer Parametreler	26
2.3.2.1. MCV (Ortalama Eritrosit Hacmi).....	26
2.3.2.2. Hemoglobin (HB)	26
2.3.2.3. Kırmızı Kan Hücresi Dağılım Genişliği (RDW)	26
2.3.2.4. Ortalama Platelet Hacmi (MPV)	27
2.3.3. Yeni Nesil İnflamasyon Biyobelirteçleri.....	27
2.3.3.1. Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO).....	27
2.3.3.2. Platelet-Lenfosit Oranı (PLO) (Trombosit- Lenfosit Oranı)	28
2.3.3.3. Monosit-Lenfosit Oranı (MLO).....	29
2.3.3.4. Sistemik İmmün-Inflamatuvar İndeks (SII)	30
3. MATERYAL VE METHOD	31
3.1. Yöntem	31
3.2. Hasta Seçimi.....	31
3.3. Hasta Bilgilerinin Toplanması ve Verilerin Kaydedilmesi	32
3.4. Araştırma Bütçesi.....	32
3.5. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri	34
4.2. Olguların Tam Kan Sayımı Özellikleri	36

4.3. Grupların Kendi İçerisinde Gebelik Haftası ile İnflamatuvar Parametrelerin Değerlendirilmesi.....	40
4.4. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Bebeklerin Özelliklerinin Değerlendirilmesi	42
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	53
7. KAYNAKÇA.....	55
8. ÖZGEÇMİŞ	67



KISALTMALAR

AAP	: Amerikan Pediatri Derneği (American Academy of Pediatrics)
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologist (Amerikan Obsterik ve Jinekoloji Derneği)
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
BD	: Bronkopulmoner Displazi
CPAP	: Continous Positive Airway Pressure (Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı)
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CRP	: C-Reaktif Protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü (The World Health Organization)
Hgb	: Hemoglobin
IL	: Interlökin
IVK	: İntraventriküler Kanama
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi (Mean Corpuscular Volume)
MLO	: Monosit-Lenfosit Oranı
MMP	: Metalloproteinaz
MPV	: Ortalama Platelet Hacmi (Mean Platelet Volume)
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NICE	: The National Institute for Health and Care Excellence (İngiltere Ulusal Sağlık Ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü)
NYBÜ(NICU)	: Neonatal Yoğun Bakım Ünitesi (Neonatal Intensive Care Unit)
NLO	: Nötrofil-Lenfosit Oranı
PLO	: Platelet-Lenfosit Oranı
PROM	: Preterm Membran Ruptürü (Preterm Rupture of Membrane)
PPROM	: Preterm Prematür Membran Ruptürü (Preterm Premature Rupture of Membrane)
RBC	: Eritrosit (Red Blood Cell)
RDS	: Respiratuar Distres Sendrom
RDW	: Eritrosit Dağılım Hacmi (Red Cell Distribution Width)
SII	: Sistemik-İmmün İnflamatuar İndeks
SMFM	: (Society of Maternal-Fetal Medicine) (Maternal-Fetal Tıp Cemiyeti)

TLR	: Toll-Like Receptors (Toll Benzeri Reseptör)
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü- α
WBC	: Lökosit (White Blood Cell)



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Preterm eylem ve inflamasyon ilişkisi.....	11
Şekil 2.2. Kanın hücresel elemanları	22
Şekil 4.5. NYBÜ yatış durumu açısından SII değerine göre ROC analizi.	39



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Preterm eylem risk faktörleri.	6
Tablo 2.2. Geç preterm yenidoğanlarda artmış riskler.	15
Tablo 4.1. Gruplara göre bazı parametrelerin karşılaştırılması.	35
Tablo 4.2. Gruplar ile bazı parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesi.	36
Tablo 4.3. Gruplara göre tam kan parametrelerin karşılaştırılması.	38
Tablo 4.4. NYBÜ yatış risk durumu baz alınarak kurulan Lojistik Regresyon modeli.	39
Tablo 4.5. Gruplar açısından gebelik haftası ile bazı parametrelerin ilişkilerinin incelenmesi.	40
Tablo 4.6. Gruplara göre gebelik haftası ile bazı parametreler arasındaki ilişkilerin detaylı incelenmesi	41
Tablo 4.7. NYBÜ yatışı gereken gruptaki bebeklerde bazı bulguların dağılımı.	42
Tablo 4.8. NYBÜ yatan bebeklerde yoğun bakım yatış süresi ile maternal kandaki bazı parametrelerin ilişkilerinin incelenmesi	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preterm doğum 37 hafta öncesinde meydana gelen doğumlara verilen isimdir. Preterm eylem kendi içerisinde geç preterm (34-36⁺⁶ hafta), erken preterm (34 hafta altı) olarak ikiye ayrılır. Preterm doğumlar yenidoğan ölümü ve morbiditesini arttıran en önemli nedenlerin başında gelir(1). Tüm doğumların %5-12'sini preterm doğumlar oluşturur. Preterm eylem sebeplerine bakıldığında, preterm erken membran rüptürü %30, maternal ve fetal gerekçeler ile gebeliğin sonlandırılması ihtiyacı %20-25, spontan preterm eylem ise %40-45 oranında erken doğum eyleminden sorumludur(2). Spontan erken doğum eylemi multifaktöriyel nedenlerle ortaya çıkmaktadır. Spontan preterm eylemde hastanın demografik özellikleri, stres, genitoüriner veya sistemik enfeksiyonlar ve inflamasyonlar önemli rol oynar.

Gebelik, başarılı bir semi-allogreft gibi değerlendirilebilir. Sistemik immün ve inflamatuvar sistemin dengede seyretmesi trofoblastların proliferasyonu, infiltrasyonu ve plasental gelişime olanak sağlar. İmmün ve inflamatuvar sistemin aşırı aktivasyonu sonucunda plasental yetmezlik, buna bağlı olarak görülen preeklampsi ve preterm eylem gibi gebeliğin komplikasyonları meydana gelmektedir.

İntrauterin enfeksiyonlar geç preterm doğumların etyolojisinde önemli bir yer tutmaktadır. İntrauterin enfeksiyonlar maternal ateş, taşikardi, fetal taşikardi, uterin hassasiyet, erken membran rüptürü gibi semptomlarla seyredebildiği gibi asemptomatik olarak da görülebilmektedir. Histolojik olarak plasentanın incelenmesi sırasında koryoamniyonit tanısı alan birçok asemptomatik hasta bulunmaktadır. Enfeksiyona bağlı oluşan immün sistem aktivasyonu ile desidua ve fetal zarlarda görülen makrofaj aktivasyonunun preterm doğum eyleminin tetiğini çeken mekanizmalardan en önemlisi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca artan tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin-1 β (IL-1 β), amniyon ve desidüadan prostoglandin ve metalloproteinazların salgılanmasını artırır. Böylece doğum eyleminin başlaması sağlanır. İntrauterin enfeksiyonlar annede sistemik immün ve inflamatuvar yanıtın oluşmasına sebep olur. Bu yanıt prostoglandin salınımını arttırarak uterin kontraksiyonların oluşmasına sebep olur ve doğum eyleminin başlangıç tetiğini çeker. Eyleme sebep olan inflamasyon sonucunda erken dönemde sitokinlerin salınımını

artar ve artan sitokinler lökosit alttıplerinde değişime sebep olur. İntrauterin enfeksiyonlara karşı maternal sistemik dolaşımda bir immün yanıt oluşur ve nötrofil, lenfosit gibi lökositler salınır. Preterm eyleme sebep olan intrauterin enfeksiyonlar değişik laboratuvar parametreleri ile maternal dolaşımda saptanabilir. Sistemik dolaşımdaki artmış lökosit sayıları subklinik bir intraamniyotik enfeksiyonun belirtisi olabilmektedir. İntrauterin inflamasyonun kesin tanısı için amniyosentez gibi invazif işlemler gerekmektedir. Ancak sistemik kandaki lökosit sayısı, C-reaktif protein(CRP), İnterlökin-6(IL-6), IL-8, IL-10 gibi kimyasal belirteçler enfeksiyon ve inflamasyonu tespit etmekte kullanılmaktadır. İntrauterin inflamasyon değişkenlerinin düzeyini belirlemek için genellikle pahalı ve zor tetkikler olan immünassay çalışmalar kullanılmaktadır. Bu tetkiklerin maliyetinin yüksek olması nedeni ile araştırmaların alanı sınırlanmaktadır. Bu durum maternal tam kan parametreleri ile inflamasyonun tespit edilmesinin, ucuz, pratik ve girişimsel olmayan bir teknik olması sebebi ile son dönemlerde daha fazla ön plana çıkmasına sebep olmuştur. Nötrofil-lenfosit oranı(NLO), platelet-lenfosit oranı(PLO), monosit-lenfosit oranı (MLO), MPV(ortalama platelet hacmi) ve RDW(alyuvar dağılım hacmi) en sık kullanılan parametrelerdir(3).

Nötrofiller doğal bağışıklık sisteminin inflamasyona ilk cevap veren hücreleridir. Birincil görevi fagositoz ve apoptosistir. Bir inflamatuvar süreçte olay yerine ilk intikal eden hücreler nötrofillerdir. Nötrofil artışından sonra diğer hücreler ve sitokinler salınmaya ve inflamasyon bölgesine gelmeye başlar. Nötrofillerin akut inflamasyonun ilk göstergesi olmasının yanında çok daha karmaşık fonksiyonlarının olduğu ve kronik inflamatuvar süreçlerde de önemli bir rol oynadığı çok yakın tarihte gösterilmiştir(4). Lenfositler ise lökositlerin %20-40 kadarını oluşturur ve asıl görevi antijenlere karşı savaşmaktır. Lenfositler kazanılmış bağışıklığın primer hücreleridir. Salgıladıkları antikorlar aracılığı ile hümmoral ve hüccresel immün yanıtın oluşmasını sağlarlar.

Sistemik inflamasyonda periferik kanda nötrofili, lenfopeni ve trombositoz gibi değişiklikler görülmektedir. Son zamanlarda sistemik inflamasyonun belirlenmesinde tam kan parametreleri ile kolayca hesaplanabilen yeni biyolojik belirteçler kullanılarak inflamasyonun belirlenmesi kolaylaştırılmaya çalışılmıştır. Nötrofil-lenfosit oranı(NLO) mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölümü ile hesaplanır. NLO'nun koroner arter hastalıkları, diabetes mellitus, preeklampsi,

hiperemesis gravidarum gibi birçok hastalığın prognozunu belirlemede önemli olduğu da gösterilmiştir(5, 6). Yine NLO değerinin meme ve over kanserlerinde mortalite ve morbiditeyi belirlemede önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir(7). Ayrıca yapılan birçok çalışmada NLO değerinin preterm doğum eyleminde daha yüksek olduğu ve preterm doğum eylemini predikte etmekte kullanılabileceği sonuçları elde edilmiştir(8, 9). Trombosit-lenfosit oranı(TLO) mutlak trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilir. TLO, yeni bir inflamasyon belirteci olarak birçok çalışmada yer almaktadır. Ayrıca TLO'nun bazı onkolojik ve kardiyak hastalıklarda trombosit aktivasyonunun ve inflamasyonun önemli bir belirteci olduğu gösterilmiştir(10). Özellikle yüksek dereceli enfeksiyonlarda, inflamasyon alanında trombositler kümeleşir. Bu kümeleşmeye bağlı olarak ortalama trombosit hacmi(MPV) azalmış olarak izlenebilir. Doğum eyleminin doğal sürecinin trombosit aktive edici etkilerinin yanında, preterm eylem etyolojisinde yer alan inflamasyonun da trombosit aktivasyonuna sebep olması sebebi ile MPV değeri preterm eylemde olan hastalarda azalmış olarak izlenmektedir(11). Tüm bu parametrelerin bir arada kullanıldığı, Sistemik İmmün-inflamatuvar İndeks(SII) denilen yeni bir inflamasyon belirteci ilk kez 2014 yılında hepatoselüler karsinomlarda kullanılmıştır(12). Nötrofil sayısının trombosit sayısı ile çarpıldıktan sonra lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen bu yeni birim özellikle onkoloji olmak üzere tüm araştırma alanlarında inflamasyonu belirlemede kullanılmaya başlanmıştır(13, 14).

Spontan geç preterm eylemin oluşmasında inflamatuvar yanıt önemli bir yer tutar. Fetüste strese sebep olan her durumda inflamatuvar yanıt ve buna bağlı olarak da preterm eylem görülebilmektedir. Yine inflamasyonun kendisi de fetüste strese sebep olmaktadır. İnflamasyona bağlı oluşan fetal stres, fetal kortisol seviyelerinde artışa sebep olarak fetal hipotalamo-hipofizo-adrenal aksın indüklenmesine ve erken doğum eylemine neden olmaktadır.(15). Annede bulunan intrauterin ve genitoüriner enfeksiyonlar maternal sistemik inflamatuvar cevaba sebep olur ve bu inflamasyon fetüste strese ve inflamatuvar yanıtı sebebiyet verir. Preterm eylemle başvuran hastalarda maternal kanda NLO oranları term hastalara kıyasla fazla olarak gösterilmiştir(16). Bununla beraber, bilinen enfeksiyöz paterni olmayan, spontan preterm eylemde olan hastalarda da nötrofil sayısı artmış, lenfosit sayısı azalmış buna bağlı olarak da nötrofil-lenfosit oranı artmış olarak görülmektedir(17).

Geç preterm yenidoğanlar çoğunlukla yüksek riskli olarak kabul edilmeselerde, erken dönem mortalite ve morbiditeleri artmıştır. Bu hasta grubunda solunum sıkıntısı, sarılık, beslenme intoleransı gibi sebeplerle yenidoğan yoğun bakımına yatış term bebeklere kıyasla daha fazladır. Geç preterm yenidoğanlarda solunum sıkıntısı nedeni ile yoğun bakıma yatış oranını %76,7, %46,5 , %14,3 olarak hesaplamış çalışmalar mevcuttur (18). Preeklampsi, gestasyonel diyabet, koryoamniyonit, erken membran rüptürü, genitoüriner sistem enfeksiyonları olan anne bebeklerinde yoğun bakım yatış ihtiyacı daha fazladır. Ancak ek risk faktörü olmayan annelerin bebeklerinde de yoğun bakım ihtiyacı azımsanmayacak kadar çoktur. Preterm eylemde neonatal sonuçları belirleyen en önemli faktör doğumun gerçekleştiği gebelik yaşı ve akciğer matürasyonunun gerçekleşip gerçekleşmediğidir. Bununla birlikte erken doğum eyleminin başlamasında inflamatuvar etkenlerin yerinin yadsınamaz olduğu gerçeği de göz önünde bulundurulduğunda, maternal inflamasyonun doğrudan ve dolaylı yoldan yenidoğanın yoğun bakım ihtiyacını etkileyeceği sonucuna varılmaktadır. İnflamasyon birçok patolojinin etyolojisinde yer alan önemli bir etkidir. İnflamasyonun preterm eylemin patofizyolojisindeki yeri halihazırda bilinen bir gerçektir. Bununla birlikte preterm erken membran rüptürü, bilinen maternal ek hastalık, preeklampsi, fetal anomali, kordon prolapsusu, fetal distress gibi yenidoğan yoğun bakım ihtiyacını arttırabilecek ek risk faktörleri olmayan hastalarda, maternal inflamasyonun kendisinin yenidoğan sonuçları üzerinde etkili olup olmadığı halen bilinmezliğini korumaktadır. Maternal sistemik inflamasyonun yenidoğan sonuçlarını incelemeyi hedefleyen bu çalışmada geç preterm dönemde olan ve ek risk faktörü olmayan spontan doğum eyleminde olan hasta grubundaki maternal kandaki NLO, PLO, MLO ve SII değerleri ile yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, APGAR skorlarının karşılaştırılması planlanmıştır.

Bu ucuz ve rutin bakılan parametrelerin yenidoğan yoğun bakım ihtiyacını öngörmesinin, özellikle sınırlı imkanları olan, yenidoğan yoğun bakım ünitesi olmayan veya yetersiz olan alanlarda çalışan hekimlere fayda sağlayacağını düşünmekteyiz. Ek bir risk faktörü olmayan geç preterm hastalarda da yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olabilmektedir. Doğum salonuna kabul edilen bir hastadan bakılan rutin tam kandan elde edilen NLO, MLO, PLO ve SII ile ek bir risk faktörü olmayan hastalarda dahi yenidoğan sonuçlarının öngörülebilmesi hasta yaklaşımı açısından önemlidir.

2. GENEL BİLGİLER

1903 yılında Whitridge Williams; Williams Obstetrik kitabının birinci baskısında doğum eyleminin son adet tarihinden itibaren 280 gün sonra gerçekleşmesinin nedeninin tatminkâr ve kapsamlı sebebinin ortaya konulamadığını vurgulamıştır. Aradan geçen yüz yıldan fazla zaman olmasına karşın bu sorunun cevabını bugün net olarak belirtmek halen mümkün olmamaktadır. Doğum eylemini başlatan sistemler ve mekanizmalar günümüzde yapılan tüm çalışmalara rağmen net olarak ortaya konulamamıştır. Eklenen çalışmalar ve bilgi birikimi sonucunda; en kuvveti ihtimal, fetoplasental ünite tarafından düzenlenen ve kontrol edilen birtakım olaylar zincirinin doğum eyleminin başlangıcından ve devamından sorumlu olmasıdır. Gebelik süresince uterin ve servikal aktiviteyi baskılayan mekanizmaların ortadan kalkmasının, doğum eyleminin başlangıcının tetiğini çektiği düşünülmektedir. Bunu uterin kasılmayı sağlayan uyarıcı mekanizmalar takip eder. Böylece fetüsün doğumu için gerekli şartlar sağlanmış olur. Preterm eylemde de aynı mekanizmaların erken devreye girmesi söz konusudur.

2.1. Preterm Doğum Eylemi

Preterm doğum eylemi, son adet tarihine göre 20 hafta ve 37 hafta arasında gerçekleşen doğumlara verilen isimdir. Preterm eylem kendi içerisinde geç preterm (34-36⁺⁶ hafta), erken preterm (34 hafta altında) olarak ikiye ayrılır. Tüm preterm doğumların %70'ini geç preterm doğumlar oluşturur. Preterm doğumlar yenidoğan mortalite ve morbiditesini arttıran en önemli nedenlerin başında gelir(1). Preterm doğumlar spontan preterm eylem nedeni ile olabileceği gibi, kötü neonatal sonuçları önlemek için maternal ve fetal endikasyonlarla planlı olarak da olabilmektedir. Spontan preterm eylem %30, preterm erken membran rüptürü nedeni ile preterm eylem %5-40, çoğul gebelik nedeni ile preterm eylem %10-30, preeklampsi-eklampsi nedeni ile preterm eylem %12, intrauterin gelişme geriliği nedeni ile preterm eylem ise %2-4 oranında görülmektedir(19).

2.1.1. Preterm Eylem Risk Faktörleri

Preterm eylem, maternal ve fetal nedenlerle meydana gelebilir. Ancak preterm eylemlerin çoğu spontan preterm eylem olarak karşımıza çıkmaktadır. Maternal ve fetal iyilik halinin devamını sağlamak amacı ile de iyatrojenik olarak preterm doğum gerçekleştirilebilir. İyatrojenik preterm doğumlar tüm preterm doğumların %30'unu oluşturur. En önemli risk faktörü geçirilmiş preterm eylemdir ve genellikle ilk gebelikte ortaya çıktığı gebelik haftalarında tekrar eder. Kendisi erken doğum eylemi sonucunda dünyaya gelmiş olan kadınlarda preterm eylem riski daha fazladır. Kız kardeşinde spontan preterm eylem olan kadınlarda da spontan preterm eylem görülme sıklığı %80 olarak gösterilmiştir (20).

Tablo 2.1. Preterm eylem risk faktörleri.

MATERNAL RİSK FAKTÖRLERİ	FETAL RİSK FAKTÖRLERİ
• Geçirilmiş preterm eylem • Geçirilmiş servikal operasyon (konizasyon, LEEP) • Uterin anomaliler • 17 yaşından küçük olmak • 35 yaşından büyük olmak • İki gebelik arası sürenin 6 aydan az olması • Çoğul gebelik • Birinci veya ikinci trimesterde vajinal kanama • Plasenta previa • Sigara / alkol /kokain kullanımı • Gestasyonel hipertansiyon • Preeklampsi/eklampsi • Gestasyonel diyabet • Genitoüriner enfeksiyonlar • 14-28. Haftada kısa serviks	• Kromozomal anomaliler • Polihidroamniyoz / oligohidromamniyoz • İntrauterin gelişme geriliği

2.1.2. Preterm Eylemin Nedenleri

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda preterm doğumun 4 ana nedeni olarak; fetal zarlar sağlamken spontan başlayan eylem, idiyopatik preterm erken membran rüptürü, maternal ve ya fetal endikasyonlarla preterm eylem, çoğul

gebelikler gösterilmiştir(21). Preterm doğum eyleminin nedenleri sıklıkla birbiri ile ilişkili ve multifaktöriyeldir.

2.1.3. Spontan Preterm Doğum Eylemi

Preterm doğumların %30-50'si spontan preterm eylem olarak kendini göstermektedir. Sağlam fetal zarlar ile başlayan erken doğumlara spontan erken doğumlar denilmektedir ve preterm erken membran rüptüründen mutlaka ayırt edilmelidir. Spontan erken doğum kendi içinde dahi çok homojen bir grup değildir. Spontan preterm eylemin dört ana nedeni vardır. Bunlar; maternal ya da fetal hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın erken aktivasyonu, enfeksiyon ya da inflamasyon, desidual kanama ve uterusun aşırı gerginliğidir(22). Tüm bu farklara rağmen, ortak bir sonuç olarak serviksin erken dilatasyonu, efesmanı ve uterus kasılmaları meydana gelmektedir.

2.1.3.1. Spontan Preterm Doğum Eylemi Patofizyolojisi

Preterm eylemde normal doğum eylemini başlatan mekanizmaların erken aktivasyonu ana etken olarak görülmektedir. Spontan preterm doğum eyleminden sorumlu tutulan dört ana mekanizma vardır.

2.1.3.1.1. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aksın Stres Nedeni ile Erken Aktivasyonu

Preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği gibi plasental yetmezlik ile birlikte seyreden durumlarda fetal stres gelişmektedir. Plasental vasküler hasarın histolojik olarak kanıtlandığı hastalara bakıldığında, spontan preterm eylem görülme sıklığı 4-7 kat daha fazla olarak tespit edilmiştir(23). Annede görülen depresyon, post-travmatik stres bozukluğu gibi durumlar maternal hipotalamo-hipofizer aksın aktivasyonuna ve spontan preterm eyleme neden olabilmektedir. Erken gebelik haftalarında depresyon belirtileri gösteren annelerde spontan preterm eylem riskinin 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir(24).

Fetal ya da maternal stres sonucunda plasentadan salınan kortikotropin salgılatıcı hormon(CRH) miktarı artar. Plasental CRH, maternal ve fetal hipofizde

Adrenokortikotropik hormon (ACTH), adrenal bezde ise kortisol salınımını uyarır. Maternal kortisol plasental CRH'ı baskımlarken, fetal adrenal bezden salınan kortizol ise plasental CRH'ı aktive eder ve pozitif feedback etkiye sebep olur. Artan plasental CRH etkisi ile amniyon, koryon ve desiduadan prostoglandin(PG) salınımı artar. Gebelik ilerledikçe maternal kanda, fetal kanda ve amniyon sıvısında glukokortikoid ve prostoglandin miktarı artar. Artan prostoglandinler servikal olgunlaşma ve uterus kasılmalarından sorumludur (25, 26).

2.1.3.1.2. İnflamasyon ve Enfeksiyonların Etkisi ile Tetiklenen Erken Doğum Eylemi

İnflamasyona bağılı oluşan preterm doğumların patofizyolojisinden farklı mekanizmalar sorumlu tutulmuştur. Kabul gören teorilerden biri; fetal stres ya da enfeksiyonlara sekonder oluşan inflamatuvar yanıtla salınan sitokinlerin, plasental CRH salınımı tetikleyerek hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın aktivasyonu ile preterm eyleme sebep olduğı görüşüdür(15). Ayrıca salınan sitokinler, metalloproteinaz ve prostoglandin üretimini doğrudan tetikleyerek de preterm eyleme katkıda bulunmaktadır. Bakterilerden salgılanan fosfolipaz A2 ve endotoksinler de prostoglandin sentezine sebep olarak preterm eyleme neden olur. Tüm bu mekanizmalar birlikte hareket ederek inflamatuvar ve immün yanıtla preterm eylemin tetiğini çekmektedir.

Fetal zarları sağlam olan preterm doğumların %25-40'ını intraamniyotik enfeksiyonlar oluşturur. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda preterm eylem ile sistemik ve genitoüriner enfeksiyon sıklığı arasındaki ilişki ortaya konulmuştur. Asemptomatik bakteriürisi olan hastalarda preterm eylem riski artmış olarak gösterilmiştir (Rölatif Risk[RR] 1.6, 95% CI 1.5-1.7)(27). Yine preterm doğumlarda hem klinik hem de subklinik enfeksiyonlar daha sık görölmektedir. Vajinal florada azalmış laktobasil miktarı, artmış üreoplazma ve gardrenella miktarı preterm eylem ile ilişkili bulunmuştur. Buna rağmen bakteriyel vajinozis tedavisinin preterm eylemi önlemediğı de bilinen bir gerçektir(28).

Bakteriler, fosfolipaz A2 ve endotoksinler salgılayarak preterm eylemin oluşmasına katkı sağlarlar. Bakteriden salgılanan fosfolipaz A2, prostoglandin sentezini uyararak uterin kasılmaların başlamasını sağlar (29). Pseudomonas,

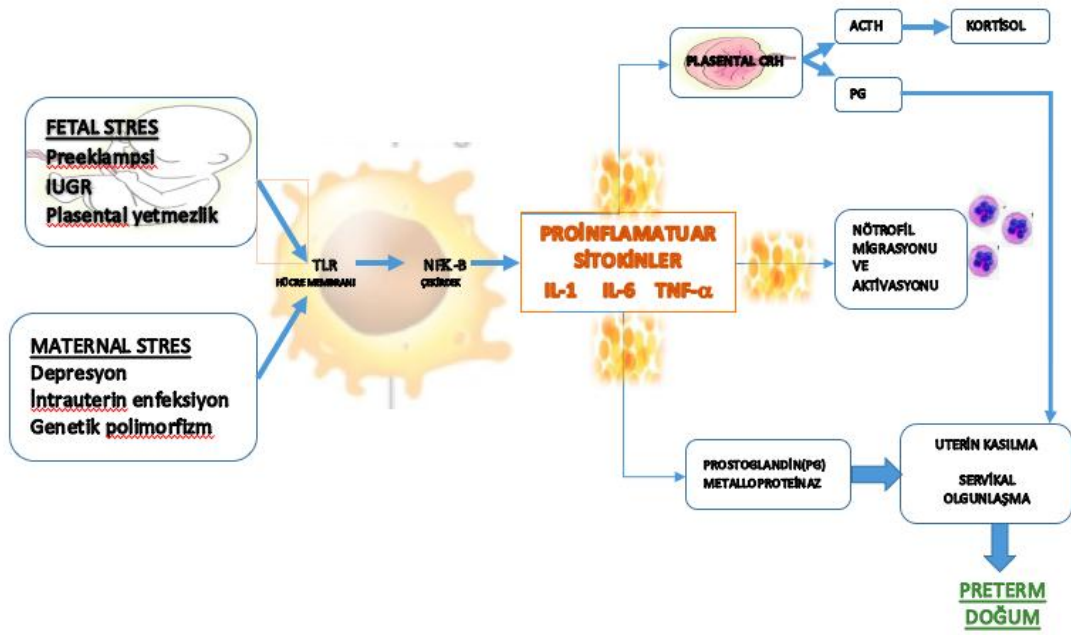
Staphylococcus, Streptococcus, Bacteroides gibi bazı organizmalar proteaz, kolajenaz gibi enzimler salgılayarak fetal membranların erken rüptürüne sebep olarak preterm eylemin tetiğini çekerler. Bakteriler, plasental, desidual, servikal ve lokal lökositlerin yüzeyindeki toll-benzeri reseptörlere (toll-like receptors) (TLR) bağlanarak transkripsiyon faktörü olan Nükleer Faktör-kappaB (NF- κ B)'yi uyarmak suretiyle maternal ve fetal inflammatuar yanıtı sağlar. TLR ilişkili doğal immün yanıtın oluşması için patojen ilişkili uyarı gibi strese sekonder hasar ilişkili uyarılar da önemlidir. Bu TLR ilişkili cevap ile esas olarak nötrofil aktivasyonu sağlanır. Nötrofillerin endotelden gestasyonel dokulara ulaşması için sitokinler ve kemokinler salgılanır. Proinflammatuar mediatörler olan interlökin-1(IL-1), interlökin-6(IL-6), interlökin-8(IL-8), tümör nekroz faktörü (TNF) bu nötrofil aktivasyon ve migrasyonunda önemli rol oynar. Ortamda biriken lökosit miktarı arttıkça pro-inflammatuar mediatör salınımı daha da artar. Buna bağlı olarak da inflammatuar yanıt artarak devam eder. Bunların yanında TLR ilişkili cevap ile makrofaj aktivasyonu sağlanır ve metalloproteinazlar (MMP) aktive olur. Oluşan IL-1 ve TNF, prostoglandin sentezini uyarak ve yıkımını engelleyerek preterm doğum eyleminin oluşmasına uterus kasılmayı uyarak sebep olurlar. Ayrıca IL-1 ve TNF, metalloproteinazların oluşumunu arttırarak erken membran rüptürüne sebebiyet verir. Bu uyarılardan dolayı bazı kaynaklar sitokinleri uterotoninler olarak adlandırmaktadır(30).

Preterm eylemde olan ve membranları sağlam olan hastalardan alınan amniyon sıvılarında inflammatuar mediatörler anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik amniyon kültürü pozitif olan hastalarda daha fazla olarak tespit edilmiştir. Preterm eylemde olan 6270 asemptomatik kadının ele alındığı 17 çalışmadan oluşan bir sistematik derlemede, gebelik ortasındaki servikovajinal veya amniyotik IL-6 seviyelerinin preterm eylemi öngördüğü sonucuna ulaşılmıştır(31). Tüm bu çalışmalar preterm eylemin inflamasyonun bir sonucu olarak geliştiğini göstermektedir. Bu inflamasyon kaskadının asemptomatik hastalarda ve belirlenebilen bir enfeksiyon kaynağı olmayan hastalarda da uyarıldığı görülmektedir. İntraamniyotik enfeksiyonu olan ancak klinik bulgu vermeyen hastalarda bazen histolojik olarak inflamasyonun kanıtları görülebilir. Bu tip durumlar subklinik enfeksiyon olarak adlandırılır. İntraamniyotik enfeksiyonun belirgin olduğu durumlarda klinik tablo çok gürültülü olsa bile amniyon mayisinde enfeksiyonun saptanmadığı –steril intraamniyotik inflamasyon- durumlarında enfeksiyon olmadan da inflammatuar yanıtın olduğu

aşikardır(32). Proinflatuar sitokin olan ve doğum eyleminin başlamasına katkıda bulunan IL-1 β 'in enfeksiyon olmayan term doğumlarda amniyon mayiinde, plasentada ve servikovajinal sıvılarda eylemde olmayan hastalara kıyasla arttığı gösterilmiştir(33). Ayrıca preterm doğan yenidoğanların kanında IL-1 β düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır. Bu nedenlerden dolayı IL-1'in preterm eylem oluşmasında katkıda bulunan ana inflamatuvar mediatör olduğu düşünülmektedir(30).

Kadınlarda doğum eyleminde lökositlerin yeri halen net ortaya konulamamıştır. Genelde enfeksiyona ikincil olarak ortaya çıkan inflamasyon durumunda inflamasyon alanındaki lökositlerce sitokinler salınır. Doğum esnasında bölgede bulunan lökositler, özellikle nötrofiller, serviks, alt uterin segment ve membranlara sızar. Bu lökositler myomerial sitokinlerin ana kaynağı olarak görülmektedir(34). Amniyotik sıvıda bulunan sitokinlerin preterm doğum eylemi ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Ancak bu sitokinlerin net kaynağı ortaya konulamamıştır. Genel kanı amniyotik sıvıdaki lökositler, özellikle nötrofillerden kaynaklandığı yönündedir.

İmmün ve inflamatuvar yanıt ile ilgili olan gen polimorfizmleri ile spontan preterm eylem arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur(20). İnflatuar cevap zararlı patojenlere karşı vücudu savunma mekanizmasıdır. Gebe bir kadında bulunan genetik polimorfizmler sonucunda, inflamatuvar yanıt yetersiz ya da gereğinden fazla olabilir. Japon kadınlarda yapılan bir çalışmada IL-1 α polimorfizmi ile spontan preterm eylem arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur(20). Brezilyalı kadınlarda yapılan bir çalışmada da IL-1 reseptör antagonist geni polimorfizmi olan kadınlarda spontan preterm eylem riskinde artış tespit edilmiştir (35). Yine Afrikan-Amerikan popülasyonda yapılan çalışmada inflamatuvar bir sitokin olan IL-6 ve IL-6 reseptör genlerinde görülen polimorfizmler ile spontan preterm eylem arasında ilişki tespit edilmiştir(36). TLR-2 ve TLR-4 genindeki polimorfizmler spontan preterm eylem ile ilişkili olarak saptanmıştır(37). Bilinen herhangi bir enfeksiyon odağı olmasa dahi inflamatuvar genlerde genetik polimorfizmi olan hastalarda da spontan preterm eylem riskinin artmış olması, spontan preterm eylem patafizyolojisinde inflamasyonun yerini daha net ortaya koymaktadır.



Şekil 2.1. Preterm eylem ve inflamasyon ilişkisi.

2.1.3.1.3. Desidual Kanama Sonucu Tetiklenen Erken Doğum Eylemi

Vajinal kanama ya da plasenta arkasında kanama alanı görülmesi ile bulgu veren plasental dekolman preterm eylemin tetikleyicisi olarak görülmektedir. Hemostazın sağlanması için salınımı artan doku faktörleri temel neden olarak görülmektedir. Ayrıca hemostaz kaskadı sonucu oluşan trombin, direkt olarak myometrial kasılmaların sıklık ve şiddetini artırarak ve metalloproteinazları aktive ederek preterm eylemde etkin rol oynar(38).

2.1.3.1.4. Uterusun Gerilmesi ile Oluşan Kuvvetler ile Tetiklenen Erken Doğum Eylemi

Çoğul gebelikler, polihidroamniyoz gibi uterusun normalden daha fazla gerilime maruz kaldığı durumlar spontan preterm eylemin iyi tanımlanmış nedenleri arasında yer almaktadır. Uterusun aşırı gerilmesi ile kontraksiyon ilişkili proteinlerin sayısı artar, oksitosin reseptör sayısı artar, prostoglandin ve inflamatuvar sitokinlerin salınımı artar. Böylece uterus kasılmalar ve servikal olgunlaşma başlar.

2.1.4. Preterm Eylem Tanısı

Preterm doğum, Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)) tanımına göre servikal değişikliğe sebep olan uterin kasılma olarak değerlendirilmiştir. Preterm eylem tanısında, spekulum muayenesi ile servikal dilatasyon, vajinal kanamanın ve amniyon akışının olup olmadığının değerlendirilmesi önemlidir. Arka forniksten alınan fetal fibronektin testi yine preterm eylemi öngörmede kullanılabilir ancak rutin kullanımı önerilmemektedir (ACOG-2016)(39). Fetal fibronektin koryon ve desidua arasında bulunan ekstraselüler matriks proteindir ve subklinik enfeksiyon, inflamasyon, ablasyo, uterin kasılma gibi herhangi bir nedenle bu bölgedeki ayrışma sonucunda salınır. Vajinal muayenede dilatasyon ve efesman değerlendirilir. Dilatasyonun 3 cm'den fazla olması anlamlıdır. Transvajinal ultrason ile servikal uzunluk ölçümünde serviksin 30 mm'den kısa olması preterm eylem için prediktif bir bulgudur. Fetal iyilik halinin değerlendirilmesi ve biyometrik ölçüm için abdominal ultrason mutlaka yapılmalıdır. Düzenli uterin kontraksiyonlar (20 dakikada 4 tane kasılma izlenmesi) ile birlikte servikal dilatasyonun 3 cm üzerinde olması veya transvajinal ultrason ile servikal uzunluğun 20 mm altında olması veya servikal uzunluk 20-30 mm arasında ölçülüp ve fetal fibronektin testi pozitif olması kriterlerinden herhangi birinin karşılanması preterm eylem olarak adlandırılır(40).

2.1.5. Geç Preterm Eyleme Yaklaşım

Geç preterm eylem ile yatışı yapılan hastada, fetal iyilik halinden emin olunmuş ve koryoamniyonit, preterm erken membran rüptürü ve dekolman dışlandıktan sonra hastanın vajinal muayenesinde 4-6 saat değişim olmadıysa hasta taburcu edilebilir. Maternal ve fetal morbiditeler ve mortalite için 34 hafta sınır olarak kabul edilmektedir. Bu haftadan sonra azalmış risklerden dolayı preterm eylemin durdurulması için tokoliz önerilmemektedir. Tokolitik ajanlar çoğu hastada uterin kontraksiyonları geçici olarak durdurmakta ve preterm doğumu uzun süre engellemede yetersiz kalmaktadır. Tokolitik tedavinin asıl amacı steroid kullanımı için gerekli zamanın kazanılmasıdır. Geç preterm dönemde tokolitik tedavi ve plaseboyu karşılaştıran hiçbir çalışmada olumsuz perinatal sonuçların azaldığı gösterilememiştir

(41). Doğum şekli fetal ve maternal kontraendikasyon olmadığı durumlarda normal vajinal yolla gerçekleştirilebilir.

Preterm doğumları önlemek için denenmiş olan antibiyotik kullanımı, progesteron tedavisi ve tokolitik ajanların preterm doğumları engellemek konusunda yeterli olmadığı birçok çalışmada vurgulanmıştır(42, 43).

2.1.5.1. Geç Preterm Eylemde Antenatal Kortikosteroidlerin Yeri

Geç preterm hasta grubunda antenatal steroid yapılması halen tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Geç preterm hasta grubunda 2831 gebe ile 2016 yılında yapılan çalışmada, steroid alan grupta solunumsal komplikasyonlar belirgin olarak daha az izlenmiştir (44). Bu bilgi ışığında, SMFM (Society of Maternal-Fetal Medicine) (Maternal-Fetal Tıp Cemiyeti) 34-37 hafta arasındaki 7 gün içerisinde doğumunun gerçekleşmesi beklenen preterm eylemdeki hastalara iki doz betametazon ile steroid tedavisinin düşülmesini önermektedir. Ancak tokoliz önerilmemektedir (45). Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG) (American College of Obstetricians and Gynecologists) de 34-37 hafta arasındaki geç preterm eylem ile başvuran hastalarda koryoamniyonit olmadığı takdirde antenatal steroid tedavisinin düşünülmesini önermektedir. Steroid süresini beklemek için tokoliz ise uygun görülmemiştir(46). Avrupa rehberleri ise uzun dönem yan etkilerinin bilinmiyor olması, neonatal hipoglisemi ve uzun dönem nöropsikiyatrik yan etkilerinden dolayı geç preterm hasta grubunda sağladığı faydanın risklere oranla daha az olması sebebi ile steroid tedavisini önermemektedir. En son 2020 yılında yayınlanan bir sistematik derlemede, 24-37 hafta arasındaki preterm eylem nedeni ile doğumunu gerçekleştirmiş hastalardan elde edilen sonuçlara göre neonatal mortalite, perinatal ölüm, respiratuar distress sendromu(RDS), mekanik ventilatör ihtiyacı ve intraventriküler kanama oranlarının steroid yapılan hastalarda belirgin olarak azalmış olduğu gösterilmiştir(47).

2.2. Geç Preterm Yenidoğanlar

Dünya Sağlık Örgütü (The World Health Organization (WHO)), Amerikan Pediatri Derneği (American Academy of Pediatrics (AAP)) ve Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG))

ortak bir tanım olarak, son adet tarihine göre 34 hafta ve 36 hafta 6 gün arasındaki gebelik yaşında doğan infantları geç preterm yenidoğanlar olarak adlandırmıştır(48). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde doğumların %10'unu preterm eylemdir. Preterm eylemlerin %70'i ise geç preterm eylem döneminde oluşur. Bunların yaklaşık %80'i kendiliğinden başlamış spontan eylem veya erken membran rüptürü sonucunda gerçekleşir(49).

2.2.1. Geç Preterm Yenidoğanlarda Morbidite Ve Mortalite

Geç preterm eylem olarak hastaneye yatan bir hastanın bebeğinde, term gruba kıyasla yenidoğan morbiditeleri yaklaşık 7 kat daha fazla görülmektedir (term grupta %3 ve geç preterm grupta %22). Bu duruma geç preterm eylem haricinde ek bir risk faktörü eklendiğinde ise, yenidoğan morbiditesi 14 kat kadar artmaktadır(50). Preterm eylemin riski arttırmasının yanında, maternal veya fetal ek risk faktörleri de morbidite üzerinde anlamlı bir fark oluşturmaktadır. Bu ek risk faktörleri; maternal hipertansiyon, maternal diyabet, antepartum kanamalar, maternal kronik hastalıklar ve enfeksiyondur. Risk faktörünün sayısı arttıkça yenidoğan morbidite riski de artar. Amerika Birleşik Devletleri'nde serebral palsi tanılı çocukların %45'inden, görme bozukluğu olan çocukların %35'inden, işitme problemi ve kognitif bozuklukları olan çocukların %30'undan preterm doğumlar sorumludur(51).

İngiltere'de 2009 yılında yayımlanan bir çalışmada, geç preterm dönemde doğan yenidoğanlarda term gruba kıyasla yenidoğan canlandırma ihtiyacı, pulmoner komplikasyonlar ve enfeksiyonlar, hastanede yatış süresi daha fazla bulunmuştur. Ayrıca yine aynı çalışmada, geç preterm hasta grubunda, hipertansiyon, diyabet, koryoamniyonit, preterm erken membran rüptürü gibi maternal risk faktörlerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir(52). Geç preterm yenidoğanların, term yenidoğanlara kıyasla hastanede yatış süresinin daha uzun olduğu ve ilk bir yıl içerisinde hastane başvuru sayısının da daha fazla olduğu bilinmektedir(53). Geç preterm yenidoğanların bakım ve hastane maliyetleri de term yenidoğanlara kıyasla daha fazladır. Hastanede yatış süresi uzadıkça maliyet de artmaktadır. Amerika'da yapılan bir çalışmada geç preterm hasta grubunda hastanede yatış süresi ortalama 8,8 gün iken term grupta 2,2 gün bulunmuştur. Ayrıca yenidoğan bakım ve tedavi maliyetleri de yaklaşık 10 kat fazla olarak tespit edilmiştir (geç preterm grupta \$26,054 ve term grupta \$2061)(54).

Tablo 2.2. Geç preterm yenidoğanlarda artmış riskler (55).

GEÇ PRETERM YENİDOĞANLARDA ARTMIŞ RİSKLER
• HİPOTERMİ • HİPOGLİSEMİ • RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMU(RDS) • APNE • DÜŞÜK APGAR SKORU (<4) • HİPERBİLURİBİNEMİ • BESLENME İNTOLERANSI

2.2.1.1. Kısa Dönem Morbiditeler

HİPOTERMİ: Geç preterm bebekler beyaz yağ dokusunun az olması ve vücut ağırlığına düşen vücut yüzey alanının fazla olması nedeni ile daha kolay ısı kaybederler (55). Preterm infantlarda hipotermi, mortalite ve intraventriküler kanama riskini arttırır. Dolayısı ile hipotermiden kaçınmak önem arzeder. Özellikle doğum salonu, ameliyathane ve yoğun bakım ünitesine transfer esnasında hipotermiye sebebiyet verilebilmektedir. Hipotermi için risk faktörleri; oda ısısının 25 dereceden düşük olması, anne vücut ısısının 36 dereceden düşük olması, sezaryen ile doğum, soğuk hava ile solunum desteği verilmesi ve düşük doğum ağırlığı sayılabilir. Hipotermiden korunmak için doğumun gerçekleştiği oda ısısının minimum 26 derece olarak ayarlanması, bebeğin hızlıca kurulanması ve ıslak örtülerin uzaklaştırılması, bebeğe müdahalenin mutlaka radyan ısıtıcı altında yapılması önemlidir. Erken preterm infantlarda özellikle 28. Haftadan önce doğanlarda polietilen plastik torba kullanımı ile hipotermi engellenebilir. Bu yöntem geç preterm dönemde tercih edilmemektedir.

HİPOGLİSEMİ: Geç preterm infantlarda hipoglisemi riski terme kıyasla 3 kat daha fazladır. Nedeni anneden gelen glukoz desteğinin kesilmesine karşı oluşan metabolik cevabın yetersiz olmasıdır. Doğum sonrası saatlik veya iki saatte bir olmak üzere kan şekeri takibi yapılmalıdır.

RESPIRATUAR KOMPLİKASYONLAR: Respiratuar distres sendromu (RDS), yenidoğanın geçici takipnesi (YGT), pnömoni, ventilasyon desteği ihtiyacı geç preterm yenidoğanlarda daha fazladır. Gebelik haftası azaldıkça respiratuar morbidite de artar. Yenidoğan yoğunbakım yatışı ihtiyacı geç preterm hasta grubunda %36,5 iken term hastalarda %7,2 olarak tespit edilmiştir. En önemli yenidoğan yoğun bakım

ihtiyacı nedeni olarak geç preterm hasta grubunda respiratuar komplikasyonlar olarak gösterilmiştir. Ayrıca oksijen desteği, entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacı geç preterm hasta grubunda terme kıyasla daha fazla gösterilmiş ve 39 haftadan sonra azaldığı tespit edilmiştir(56).

Geç preterm yenidoğanlardaki respiratuar komplikasyonların nedeni, yetersiz sürfaktan üretimi ve immatür akciğerlerdir. Akciğer gelişimi özellikle alveollerin gelişimi 34-36. haftalarda devam eder. Bu nedenle özellikle de antenatal steroid almamış olan geç preterm yenidoğanlarda RDS daha fazladır. Normal doğum esnasında meydana gelen biyokimyasal değişiklikler fetal akciğer gelişimini uyarır. Buna bağlı olarak da sezaryen ile meydana gelen doğumlarda RDS daha fazla gösterilmiştir(57).

RDS diğer bir adıyla hiyalin membran hastalığı için primer neden gelişimini tamamlamamış akciğer ve sürfaktan eksikliğidir. Fetal akciğer gelişimi gestasyonun 26. gününde ve asıl gaz değişim ünitesi olan alveollerin oluşumu yaklaşık 24. haftada başlar. Viabilitenin 24. hafta olarak kabul edilmesinin en önemli nedeni de bu durumdur. Bu haftada 50'lerde olan alveol sayısı 32. haftada 150 milyona ulaşır ve alveoler gelişim doğumdan sonra bebek 2 yaşına gelene kadar devam eder. İntrauterin yaşamda akciğerler solunum fonksiyonunu yerine getirmez ve sıvı ile doludur. Fetal akciğerlerde solunuma hazırlık olarak 20. haftadan itibaren sürfaktan üretimi başlar. Sürfaktan, tip 2 alveoler hücrelerden sentezlenerek alveollerin gerilimini sağlar ve kollabe olmasını engeller. Preterm doğumlar sürfaktan eksikliğinin en önemli nedenidir. Ayrıca pretermde üretilen sürfaktan aktivitesi term fetüslere kıyasla daha düşüktür. Bunun nedeni protein ve lipid kompozisyonundaki farklılıklardır. Daha aktif olan fosfotidil gliserol üretimi özellikle 35. haftadan sonra artar(58). Prematür bebeklerde sürfaktan eksikliğine bağlı olarak, atelektazi, ventilasyon-perfüzyon bozukluğuna bağlı olarak hipoksemi, respiratuar epiteldeki inflamasyona sekonder olarak akciğer ödemi görülebilir. Güvenli Doğum Konsorsiyumu (Safe Labor Consortium)'un 2010 yılında 233 844 hasta ile yaptığı çalışmada RDS riski, 34 haftada doğan bebeklerde %10,5, 35 haftada doğan bebeklerde %6, 36 haftada doğan bebeklerde %2,8, 37 haftada doğan bebeklerde %1 olarak hesaplanmıştır(56). Geç preterm hasta grubunda erkek cinsiyet RDS ile ilişkili bulunmuştur.

RDS genellikle doğumdan sonraki ilk dakika ve saatler içinde bulgu verir. Eğer tedavi edilmezse ilk 48 saat içerisinde şiddetlenerek kötüleşir. Semptomları takipne, burun kanadı solunumu, interkostal ya da subkostal çekilme ve siyanoz şeklinde kendini gösterebilir. Dinlemekle solunum sesleri azalmıştır. Yenidoğanda periferik ödem ve idrar çıkışında azalma görülebilir. Ekzojen sürfaktan verilmeyen olgularda, endojen sürfaktan üretimi başlayana kadar ilk 48-72 saat tablo kötüleşir ancak sonraki ilk bir hafta içerisinde RDS çözülür. Ekzojen sürfaktan tedavisi ile birlikte pulmoner fonksiyon dramatik olarak artar ve semptomların süresi kısalmır. Ayrıca pozitif basınçlı ventilasyon ile birlikte sürfaktan verilmese bile semptomlarda gerileme izlenir. Tanıda doğumu takiben başlayan solunum sıkıntısı ve röntgen anlamlıdır. Röntgende düşük akciğer volümü ve difüz retikuloglandüler buzlu cam görünümü ve hava bronkogramları izlenir. 32 hafta altındaki RDS için yüksek riskli olan preterm yenidoğanlara atelektaziyi önlemek için erken dönemde pozitif basınçlı ventilasyon sağlamak önemlidir. Sürfaktan tedavisi, nCPAP (nazal devamlı pozitif basınçlı ventilasyon) kullanımına rağmen oksijen saturasyonunu (SpO₂) yüzde 90'ın üzerinde tutmak için FiO₂ > 0,3 ila 0,4'e ihtiyaç duyan bebeklere uygulanır(59).

RDS'nin ana komplikasyonu bronkopulmoner displazi (BD)'dir. RDS tedavilerindeki gelişmelere rağmen BD oranı azalmamıştır. Volüm ve basınca bağlı travmalar, oksijen toksisitesi, enfeksiyon ve inflamasyonlar ana nedendir. Klinik olarak postgestasyonel 36. hafta ya da doğumdan sonraki 28. güne kadar oksijen ihtiyacı olması ile tanı konulur.

Yenidoğanın geçici takipnesi (YGT), akciğerlerde intrauterin dönemden kalan sıvının temizlenmesinin gecikmesi sonucunda meydana gelen ve genellikle ilk 24-48 saatte destek tedavisi ile düzelen bir durumdur. Genellikle geç preterm ve term yenidoğanlarda görülür ve bu hasta grubunda solunum sıkıntısının en sık nedenidir. Sezaryen doğumda insidansı artar. Diabetes mellitusu ve astımı olan anne bebeklerinde 3 kat daha fazla görülmektedir. Genellikle doğumdan sonraki 2 saat içinde takipne, siyanoz ve solunum sıkıntısı ile kendini gösterir. Röntgende akciğer volümü artmıştır ve diyafram düzleşmiştir.

APNE: Geç preterm yenidoğanlarda, solunumun kontrolünü sağlayan beyin sapının gelişimindeki yetersizlik nedeni ile apne sıklığı artmıştır. Hipoksiye karşı oluşan geçici hiperventilasyonun ardından solunum hızında azalma görülür. Ayrıca

parasempatik sistemin gelişimi tamamlanmadığı için özellikle uyku sırasında bradikardiye eğilim artar(60). Preterm bebeklerde apne genellikle geçici ve ek tedavi gerektirmeyen bir bulgudur. Ancak apne atakları 20 saniyeden uzun sürüyor yada ataklar sırasında hipoksi (oksijen saturasyonu- $SpO_2 < \%80-85$) ve/ve ya bradikardi (kalp atım hızı $< 70-80$ atım/dk) görülüyorsa klinik olarak anlamlı kabul edilir(61). Tedavide genellikle nazal pozitif basınçlı devamlı ventilasyon (nCPAP), solunum fonksiyonu yerine gelene kadar yeterli olmaktadır. Ayrıca metilksantin (kafein, teofilin) kullanımı ile mekanik ventilasyon ihtiyacında azalma ve oksijen desteğinin daha erken kesilmesi ile ilişkili bulunmuştur(62). Metilksantinler adenozin reseptörleri için antagonistik etki gösterirler ve etkisini bu mekanizma ile gösterirler. Adenozinin respiratuar merkezdeki inhibitör etkisini kaldırarak solunumu uyarır ve apneyi engeller. Kafein tedavisi geç preterm dönemde özellikle 35 haftada apne gerilediği takdirde kesilmektedir.

HİPERBİLİRUBİNEMİ: Karaciğerdeki bilirubin konjugasyon mekanizmalarının gelişimindeki yetersizlikler nedeni ile geç preterm yenidoğanlarda, özellikle yaşamın ilk 5 gününde artmış unkonjuge bilirubin seviyeleri nedeni ile uzamış sarılık, term yenidoğanlara kıyasla iki kat daha fazla görülmektedir(63). Yine beslenmeye başlamadaki gecikmeler de bilirubinin enterohepatik sirkülasyonunu engeller ve serum bilirubin seviyelerinde artışa sebep olur. Kan-beyin bariyerinin immatürasyonu nedeni ile geç preterm yenidoğanlarda hiperbilirubinemiye bağlı beyin hasarı ve kernikterus, term gruba kıyasla daha fazla görülür.

İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA: Preterm bebeklerde intraventriküler kanama genellikle fragil olan, subependimal ve subventriküler uzanan germinal matriksten kaynaklanır ve doğum ağırlığı azaldıkça risk artar. Önlemek için beynin otoregülasyonunu bozan hipoksi, hiperoksi, hiperkarbi ve hemodinamik instabiliteden kaçınmak gerekmektedir. Germinal matriksteki kapiller damarlar, serebral arter ve venlerin artmış permabilite ile oluşturduğu ağdır ve hipoksiye oldukça duyarlıdır. Bu alanda meydana gelen kanamalar genişlerse lateral ventriküllere yayılabilir. Kanamanın şiddetinin sınıflaması da buna göre yapılmaktadır. Terme yaklaştıkça germinal matriksin vaskülarizasyonu azalır.

- Grade 1 IVK: Kanama germinal metriks ve ventriküllerin %10'unu kaplıyordur.

- Grade 2 IVK: Kanama lateral ventriküllerin %10 – 50’sini kaplıyordur.
- Grade 3 IVK: Kanama lateral ventriküllerin %50’sinden fazlasını kaplıyor ve kan hacminden dolayı ventriküler distansiyon gelişmiştir.
- Grade 4 IVK (Periventriküler Infarkt): Periventriküler beyaz maddede hemorajik infarkt izlenir. Genellikle daha dilate olan ventrikül ile aynı taraftadır. Daha çok parietal ve frontal loblarda görülür. Hastaların yarısında kliniğini spastik hemiparazili serebral palsi olarak gösterir (64).

IVK tek taraflı veya çift taraflı olabildiği gibi, asimetric veya simetric olarak görülebilir. Preterm bebekler, termelerde olduğu gibi basıncı algılayarak serebral kan akımını yönetemezler. Bu serebral kan akımındaki değişikliklerin düzenlenememesine bağlı olarak da kanamalar daha sık görülür. Sistemik kan basıncındaki değişimler, anemi, asidemi, hiperkarbi gibi nedenlerle intraventriküler kanamalar meydana gelebilir. Geç preterm ve term bebeklerdeki intraventriküler kanama nedenleri daha çok, doğum sırasındaki travmalar, koagülasyon bozuklukları, hipoksik-iskemik ensefalopati olarak karşımıza çıkmaktadır. Geç preterm bebeklerde kranial ultrason rutin olarak önerilmez. Sadece semptom varsa ya da ek risk faktörü varsa düşünülebilir.

NEKROTİZAN ENTEROKOLİT: Daha sıklıkla çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde izlenmektedir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %10’unda izlenir ve mortalite bu grupta daha fazladır. Geç preterm dönemde çok nadirdir. Bağırsak dolaşımının sağlanamamasına bağlı olarak intestinal mukozada inflamasyon ve iskemik nekroz görülür. Nekrotizan enterokolitli bebeklerin %90’a yakını 32. haftadan önce doğmuş ve çok düşük doğum ağırlığı(<1500gr) olan bebeklerdir. Her ne kadar preterm bebeklerde daha fazla görülse de geç preterm ve term bebeklerde NEK %10 oranında görülebilmektedir(65). Geç preterm ve term bebeklerdeki nedenler daha çok, perinatal hipoksi, anne sütü ile beslenmeme, konjenital kardiyak hastalıklar ve sepsis olarak görülmektedir. İlk bulgu olarak beslenme intoleransı görülür. Ayrıca abdominal distansiyon, kusma, ishal, rektal kanama, beslenme drenaj tüpüne safra gelmesi, abdominal krepitasyon, abdominal duvarda eritem gibi bulgularla da kendini gösterebilir. Genellikle yaşamın 7-12. günleri arasında bulgu vermektedir. NEK kesin tanısı postmortem histolojik bulgular ya da cerrahi esnasında

konulur. Tanıda abdominal görüntülemeye pnömatosis intestinalis denilen barsak duvarında gaz izlenmesi kritik öneme sahiptir.

2.2.2.2. Uzun Dönem Morbiditeler

NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUKLAR: Geç preterm bebeklerdeki nörogelişimsel sorunların term doğan bebeklere kıyasla çok daha fazla olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Geç preterm dönemde fetal beyindeki sulkus sayısı ve beyin ağırlığı terme kıyasla daha azdır. Uzun dönem nörogelişimin takibi dış etkenlerin çok fazla olması nedeni ile zor olsa da birçok çalışmada geç preterm dönemde doğan bebeklerde nörogelişimsel hasarlar gözlemsel çalışmalarla gösterilmiştir. Serebral palsiyi de kapsayan motor kayıplar, sensörinöral işitme kaybı, düşük okul performansı gibi birçok nörogelişimsel bozukluğun geç preterm dönemde doğan çocuklarda daha fazla olduğu gösterilmiştir(66).

2.2.2.3. Mortalite

İngiliz popülasyonu ile 1999-2002 yılları arasındaki verilere dayanarak yapılan bir çalışmada geç preterm yenidoğanlarda, perinatal ölüm 8 kat, neonatal ölüm 5,5 kat, postneonatal ölüm ise 3,5 kat daha fazla bulunmuştur(52). Yine 2016 yılında Finlandiya’da yapılan bir retrospektif çalışmada perinatal ölüm geç preterm yenidoğanlarda daha fazla bulunmuştur (rölatif risk [RR] 2.4, 95% CI 2.14-2.69)(67). Bu dönemdeki neonatal ölümlerin çoğu intrauterin dönemde gelişim defekti veya anomalisi olan bebeklerde görülmektedir. Mortalite doğumun gerçekleştiği gebelik haftası ile ilişkilidir ve gebelik haftası arttıkça mortalite azalır (68).

2.2.2. Geç Preterm Yenidoğan Taburculuk Kriterleri

Amerikan Pediatri Akademisi(AAP) geç preterm yenidoğanların hastaneden taburculuk öncesinde bazı kriterleri sağlaması gerekliliğini vurgular. Bu kriterler(55);

- Vücut sıcaklığını regüle edebilmesi (aksiller ölçümde 36.5-37.4°C)
- Yeterli beslenme sağlanabilmesi (günlük kilo kaybı 2-3 persentili geçmemeli, emme ve yutma refleksleri yeterli olmalıdır.)

- Vital bulgularının stabil olması (kalp hızı: 100-160 atım/dk ve solunum sayısı 60 altında olmalıdır.)

- En az bir kez dışkılamış olmasıdır.

2.2.3. Geç Preterm Yenidoğanlarda Yoğun Bakım Takibi Gerektiren Durumlar

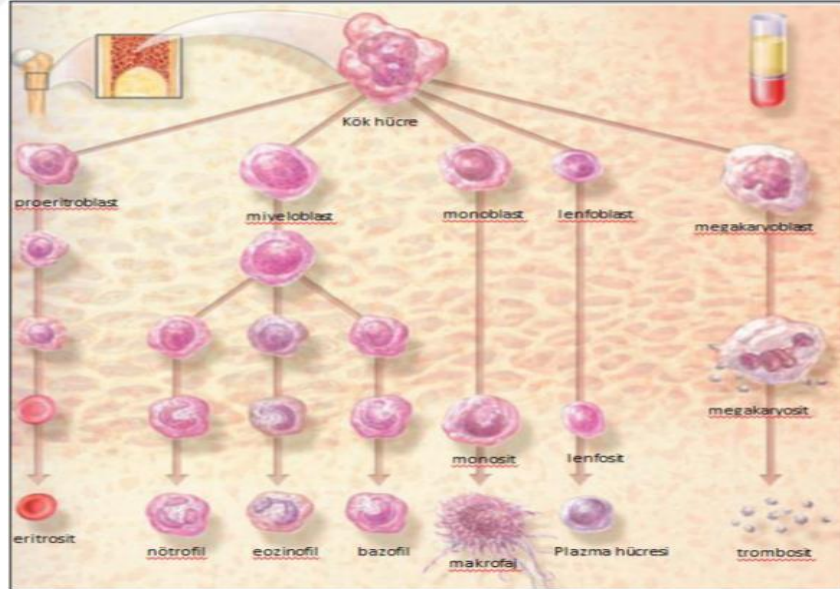
Geç preterm yenidoğanlar ne kadar yüksek riskli grup olarak düşünülmesede yoğun bakım gereksinimi farklı nedenlerle doğabilmektedir. Geç preterm hasta grubunda yoğun bakım gerektiren nedenler(69);

- Düşük doğum ağırlığı olan yenidoğan (<2500 gr)
- Oksijen desteğine rağmen devam eden siyanoz
- Doğum sonrası apne, inleme, siyanoz, takipne, interkostal çekilme gibi solunum problemi olan yeni doğanlar
- Resüsitasyon ihtiyacı olmuş olan yenidoğanlar
- Entübasyon ya da pozitif basınçlı ventilasyon ile solunum desteği yapılmış olması
- Ağır solunum yetmezliği
- Konvülziyon
- Sistemik enfeksiyon bulguları veya sepsis
- Tedaviye yanıtız hipoglisemi
- Antenatal tanıli veya şüpheli kardiyak hastalıklar
- Konjenital anomaliler
- Metabolik hastalık şüphesi olarak sıralanabilir.

2.3. Tam Kan Parametreleri ve İnflamasyonla İlişkisi

2.3.1. Kanın Hücresel Elemanları ve Üretimi

Kemik iliğinde bulunan pluripotent yapıdaki hematopoetik kök hücreden mitoz bölünme ile eritrosit, lökosit ve trombosit gibi kanın ana elemanları üretilmektedir(70). Bu hematopoetik hücreler kendini yenileyebilir ve tüm kan elemanlarını oluşturabilir. Hangi kan elemanının ne zaman üretileceğini belirleyen ise interlökinler ve hematopoetik büyüme faktörleridir. Hematopoez, fertilizasyonun 19. gününde embriyonun yolk kesesinde eritropoezle başlar ve fetal hemoglobin üretilmeye başlanır. Altıncı haftadan sonra ise bu görevi fetal karaciğer üstlenir. Bu süreçte trombosit ve lökosit üretimleri de başlar. Altıncı aydan itibaren ise yaşam boyunca hematopoezin merkezi olacak kemik iliği bu görevi devam ettirir. Kemik iliğinde pluripotent kök hücre öncelikli olarak lenfoid seri ve myeloid seriye dönüşür. Myeloid multipotent hücrelerden ise eritrosit, trombosit, monosit ve granülositler (nötrofil, eizinoofil, bazofil) oluşur. Multipotent yapıdaki lenfoid hücrelerden ise B lenfositler ve T lenfositler oluşur.



Şekil 2.2. Kanın hücresel elemanları (70).

2.3.1.1. Lökosit(WBC)

Lökositler (beyaz kan hücreleri) iki temel gruba ayrılır. Granülositler nötrofil, bazofil ve eozinofili içerirken agranülositler lenfosit ve monositleri içerir. Lökositler

vücuttaki enfeksiyonlarla savaşır ve fagositoz işlemini gerçekleştirirler. Aynı zamanda antikorların üretimi, taşınması ve dağıtımında da görev alırlar. Normal değer aralığı ölçüm yapılan laboratuvara göre değişmekle birlikte sağlıklı yetişkin bir insanda normal sınırı $4 \times 10^9/L$ - $11.1 \times 10^{10}/L$ olarak kabul edilmektedir. Lökosit sayısının bu sınırın üstünde olmasına lökositoz, altında olmasına ise lökopeni denilir. Lökositoz sağlıklı bir immün sistemin göstergesidir. Otoimmün ve neoplastik durumlarda da lökositoz görülmektedir. Dolaşımdaki lökositlerin %60-70'ini nötrofiller oluşturur. Lenfositler lökositlerin %30'unu, eizinofiller %2-4'ünü oluşturmaktadır.

2.3.1.2. Nötrofil

Nötrofillerin asıl görevi fagositozdur. Nötrofillerde, fagosit edilecek olan ürünün tanınmasını sağlayacak olan immünglobülin-G Fc reseptörü ve kompleman faktör C3b reseptörleri bulunur. Böylece hedef hücre tanınır ve nötrofil içerisine alınarak fagositik bir vakuol oluşturulur. Nötrofil granülleri içerisindeki myeloperoksidaz, asit hidrolaz, kollejenaz gibi enzimlerle bu vakuollerde hedef hücreler yıkılır. Kemik iliğinde üretilen nötrofiller öncelikle kana, oradan da etki göstereceği dokuya hareket eder. Nötrofiller doğal immünitenin birincil hücreleridir. İnflamasyon alanına ilk göç eden hücrelerdir. Nötrofiller dolaşımda 8-12 saat, dokuda ise 4-5 gün kalabilirler.

Tam kan sayımında ölçülen nötrofil dolaşımda transit haldeki nötrofillerdir. Dolaşımdaki nötrofillerin yarısı endotele tutunmuş halde bulunur ve herhangi bir stres ya da inflamasyon durumunda dakikalar içerisinde dolaşıma salınabilirler. Nötrofil sayısı kemik iliğinde yapımın arttığı myeloproliferatif hastalıklar (kronik myeloid lösemi, polistemia vera) gibi durumlarda primer olarak artar. Sekonder artış nedenleri ise enfeksiyon, inflamasyon, stres (fiziksel, emosyonel, ağır egzersiz), sigara, solid tümörler olarak sayılabilir.

2.3.1.3. Eozinofil ve Bazofil

Tıpkı nötrofiller gibi kendi granülleri bulunan granülositik hücrelerdir. İnflamasyon ve alerjik reaksiyonlarda rol oynarlar. Ayrıca parazit ve helmintlere karşı oluşan immün cevapta etkili rol oynarlar.

Eizinofiller uyarıldıklarında içeriğini salgılayan granüller içerir ve parazitik enfeksiyonlara karşı savunmada temel rolü üstlenirler. Ayrıca antiviral özellik de göstermektedir. Dolaşımında eizinofil bulunur ancak eizinofiller asıl olarak gastrointestinal sistemin lamina propriasında bulunurlar. Bu konumu nedeni ile birçok gastrointestinal hastalığa aracılık ederler. Bunlardan en sık olanı eizinofilik özafajittir. Ayrıca aterosklerotik plak oluşumunda eizinofiller trombositler ile birleşerek görev alırlar.

Bazofiller immünglobulin E (Ig E) reseptörü üretiminde görev alır. Primer olarak histamin aracılı alerjik yanıt ve helmintik enfeksiyonlara yanıttan sorumludurlar.

2.3.1.4. Monosit

Granülositik hücrelerden, granülosit-makrofaj uyarıcı faktör(GM-SF) ve makrofaj uyarıcı faktör(M-SF) etkisi ile salgılanırlar. Damar duvarlarında yerleşmiş olan monositler, dokulara doğru göç ederken makrofajlara dönüşürler. Bu hücreler, tıpkı nötrofiller gibi fagositozla hedef hücrelere saldırır ve yok eder. Monositler ayrıca immün sistemde de aktif rol oynar. Antikor bağımlı ve bağımlı olmayan sitotoksistide görev alırlar.

2.3.1.5. Lenfosit

Lenfositler immün sistemin temel hücreleridir ve özgül immüniteden sorumludur. B-lenfosit ve T-lenfosit olmak üzere iki grup lenfosit mevcuttur. Lenfositlerin %80-90'ı T-lenfositlerden kalan kısmı ise B-lenfositlerden oluşur. T-lenfosit öncü hücreleri kemik iliğinden çıkarak olgun hale gelecekleri timusa giderler. Timusta T-lenfositler spesifik yüzey reseptörleri olan CD3, CD4 ve CD8 gibi yüzey reseptörlerini kazanır. CD8 reseptörüne sahip olan CD8+ lenfositler hücrel sitotoksisteden sorumludur. Hedef hücreyi öldürürler veya immün yanıtı baskırlar. Bu nedenle sitotoksik T hücre ya da baskılayıcı T-lenfosit olarak adlandırılırlar. CD4 reseptörü pozitif olan t-lenfositler ise B-lenfosit veya diğer immün sistem hücrelerini aktive ederler. Bu nedenle yardımcı T hücreler olarak adlandırılırlar. T-lenfositler hücreye özgül sitotoksiste gösterir ve sadece hücre yüzeyinde MHC reseptörü bulunan hedef hücreleri tanıyıp tepki verebilirler.

B-lenfositlerin en önemli görevi, antijene özgü antikor üreterek humoral immüitenin sağlanmasıdır. B-lenfositlerin yüzeyinde immüngobulinler bulunur. Her bir antijene spesifik olarak yüzeydeki immünglobulin değişir ve birçok farklı B-lenfosit oluşur. Kemik iliğinde olgunlaşan B-lenfositler lenfoid dokulara göç ederler. Antijenlerin, B-lenfosit üzerindeki spesifik yüzey reseptörüne bağlanması ile B-lenfositler aktive olurlar. Aktive olan B-lenfositler plazma hücrelerine dönüşür ve antijene spesifik antikor üretir.

2.3.1.6. Eritrosit (RBC)

Kanda en fazla bulunan çekirdeksiz hücrelerdir. Birincil görevi oksijen ve karbondioksit alışverişini sağlamaktır. Yapısının %90'ı hemoglobin tarafından oluşturulur. Eritropoietin hormonu etkisi ile kemik iliğinde üretilirler. Erkeklerde bulunan eritrosit miktarı 4,7-6,1 milyon aralığındaiken, kadınlarda bulunan eritrosit miktarı ise 4,2-5,4 milyon aralığında seyretmektedir. Dolaşımdaki ömrü ortalama 130 gündür.

Eritrositlerin immün sistem ve inflamatuvar süreç üzerinde etkileri gösterilmiştir. Bakteri gibi patojenler tarafından parçalanarak RBC'lerden salınan hemoglobinler serbest oksijen radikalleri salgılar. Bu serbest radikaller patojenin hücre duvarına zarar verir(71).

2.3.1.7. Trombosit (PLT)

Trombositlerin hemostazdaki primer rolünün yanında yara iyileşmesi, inflamasyonun gerilemesi ve vücut savunmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Trombositler p-selektin aracılığı ile endotel ve lökositler ile etkileşime girerek proinflamatuvar süreçte rol alır. Ayrıca lökositleri inflamasyon alanına toplar ve sitokin üretimine katkı sağlar(72). Bu nedenlerle inflamatuvar süreçler olan ateroskleroz ve sepsiste aktif rol oynarlar.

2.3.2. Tam Kanda Bakılan Diğer Parametreler

2.3.2.1. MCV (Ortalama Eritrosit Hacmi)

Tam kanda otomatik sayım cihazları ve optik yöntem ile doğrudan ölçülür. Birimi femtolitredir(fL). Normal yetişkin bir insanda MCV 80-100 fL olmalıdır. Eritrosit hacminin 80 fL'den küçük olmasına mikrosit, 100 fL'den büyük olmasına ise makrosit denilmektedir.

2.3.2.2. Hemoglobin (HB)

Kırmızı kan hücresi(RBC) içerisinde bulunan ve dokularda oksijen-karbondioksit değişiminden sorumlu olan bir proteindir. Başlıca sentez yeri kemik iliğidir. Sağlıklı yetişkin bir erkekte 13.8 – 18 gr/dl, kadında 12.1-15.1 gr/dl, gebe kadında ise 11-14 gr/dl olması beklenir. Gebe bir kadında 1. ve 3. trimesterde 11 gr/dl, 2. trimesterde 10,5 gr/dl altında olması anemi olarak değerlendirilir.

Kronik hastalık anemisi denilen durum uzun süreli immün sistem aktivasyonu gereken enfeksiyon, otoimmün süreçler ve neoplaziler gibi durumlarda görülmektedir. İnflamatuar süreç sonunda üretilen sitokinler ve hepsidin denilen demir homeostazının ana düzenleyicisi olan madde artışı ile barsaklardan demir emilimi azalır. Böylece inflammatuar süreçlerde anemi izlenir. Anemiye eritropoietin cevabının azalması da bu kronik anemik sürece katkı sağlar(73).

2.3.2.3. Kırmızı Kan Hücresi Dağılım Genişliği (RDW)

Eritrosit dağılım genişliği, eritrositlerin büyüklüklerinin farkını gösteren istatistiksel bir değerdir. Anizositozun göstergesi olarak kullanılır. Rutin kan sayımında bakılan değerler arasındadır. RDW'nin normal aralığı %11-14,5 arasındadır. RDW değerindeki artış eritrosit hacimleri arasındaki çeşitliliği gösterir. RDW, demir eksikliği, B12 vitamin eksikliği, folik asit eksikliği, hemoliz ve transfüzyon sonrasında artar. RDW azalmasının klinik olarak anlamı yoktur. RDW genellikle talasemi ve demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısında kullanılsa da son zamanlarda RDW değerinin, koroner arter hastalıkları, kronik obstruktif akciğer hastalığı, pulmoner emboli ve sepsis ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar

mevcuttur. Bu çalışmalarda RDW yüksekliğinin mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(74). İnflamasyon ve oksidatif stresin eritrosit stabilizasyonunu bozarak RDW değerinde artışa sebebiyet verdiği düşünülmektedir. Sistemik inflamasyonun etkisi ile immatür eritrositlerin dolaşıma erken salınarak da RDW’i etkilediği belirtilir. RDW değerinin neonatal sepsisi ve neonatal sepsisli yenidoğanlarda mortaliteyi öngörmede anlamlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(75).

2.3.2.4. Ortalama Platelet Hacmi (MPV)

İnflamasyonla birlikte aktive olan trombositlerde aynı zamanda şekil değişikliği de gözlenir. Disk şeklinde olan trombositler hücre iskelet proteinlerinin yeniden düzenlenmesi ile küre şekline dönüşür. Bu şekil değişikliği ile trombosit hacmi (MPV) değişir. Literatürde kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit, kronik diyabetes mellitus ve maliniteler gibi birçok inflamatuvar süreç ile MPV ilişkilendirilmiştir(76). Daha önce yapılan çalışmalarda preterm doğumun trombositler üzerinde aktivasyona sebep olduğu gösterilmiştir. Bu aktivasyon sonucunda trombositlerin şekli değişir, pseudopodları oluşur ve hacmi artar. Dolaşımda gezinen trombositler bu farklılaşma sonucunda daha heterojen bir topluluğa dönüşür ve boyut farklılıkları oluşmaya başlar. Artan trombosit hacmi tam kan sayımına artmış MPV değeri olarak yansır. Orta düzeyde inflamasyona sebep olan her durumda trombosit aktivasyonu görülmektedir. Trombosit hacmi arttıkça trombositlerin aktivasyonu da artar. MPV yüksek olan trombositler daha aktif olarak çalışmaktadır.

2.3.3. Yeni Nesil İnflamasyon Biyobelirteçleri

2.3.3.1. Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO)

Sistemik inflamasyonda periferik kanda nötrofili, lenfopeni ve trombositoz gibi değişiklik görülmektedir. Son zamanlarda sistemik inflamasyonun belirlenmesinde tam kan parametreleri ile kolayca hesaplanabilen yeni biyolojik belirteçler kullanılarak inflamasyonun belirlenmesi kolaylaştırılmaya çalışılmıştır. Bu değerlerden en önemlisi nötrofil-lenfosit oranıdır. Mutlak nötrofil sayısının, mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanan bir değerdir. Tam kan parametreleri ile hesaplandığı için maliyet oluşturmeyen bir belirteçtir. Lökositler strese karşı fizyolojik

bir yanıt oluşturur ve bu yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında azalma ile kendini gösterir. Buna bağlı olarak stres ve inflamasyon göstergesi olarak nötrofil-lenfosit oranı birçok durumda kullanılmıştır. NLO'nun, birçok hastalığın tanısında ve prognozunu belirlemedeki önemi yakın tarihte yapılan çalışmalarla defalarca kez kanıtlanmıştır. Örneğin 2008 yılında Cho ve ark.'nın yaptığı çalışmada, overyen kanserli hastalardaki preoperatif NLO değeri (ortalama 6.02), benign overyen tümörü olan (ortalama 2,57) ve sağlıklı kontrol grubundan (ortalama 2,55) belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. NLO değerinin over kanserini saptamada sensitivitesinin %66.1 (95% CI, 59.52– 72.68%), spesifitesinin ise %82.7 (95% CI, 79.02–86.38%) olduğu belirlenmiştir(6). NLO'nun ayrıca akciğer kanseri, böbrek ve mesane kanserleri, karaciğer malignitelerinde yaşam süresini ve prognozu öngörmede etkin olduğu saptanmıştır(77). NLO, diyabetes mellitus, koroner arter hastalıkları, ülseratif kolit ve inflamatuvar artritler gibi sistemik inflamasyonla birlikte seyreden hastalıklarda anlamlı olarak artmış bulunmuştur(78). Ayrıca yapılan birçok alışmada NLO değeri preterm doğum eyleminde daha yüksek olduğu ve preterm doğum eylemini predikte etmekte kullanılabileceği sonuçları elde edilmiştir(8, 9). Şiddetli preeklampsiyi öngörmede NLO değeri anlamlı olduğu ve hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(79).

2.3.3.2. Platelet-Lenfosit Oranı (PLO) (Trombosit-Lenfosit Oranı)

Trombositler çekirdeksiz hücreler olmakla birlikte granüler bir yapıya sahiptir. İçeriğinde α -granüller, dens granüller ve lizozimler olarak adlandırılan granüller mevcuttur. Bu granüller vasıtası ile salınan koagülasyon faktörleri, sitokinler, kemokinler, immünglobülinler ve proteazlar trombositlerin fonksiyonlarından sorumludurlar. Trombositlerin aktive olması ile birlikte salınan sitokinler ve kemokinler trombositlerin immün cevabında önemlidir. Endoteldeki inflamasyon bölgesine yapışan trombositler salgıladıkları kemokinlerle inflamasyon alanına lökositlerin gelmesine ve bu lökositlerin aktive olmasına katkı sağlar. Bu yeni bulgularla birlikte trombositlerin koagülasyon dışında immün ve inflamatuvar süreçte etkin olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca plateletler içerdiği mikrobisidal enzimler ve kemokinler aracılığı ile patojenlerle savaşmaktadır(80).

Platelet-lenfosit oranı rutin tam kanda bakılan platelet sayısının, lenfosit sayısına bölümü ile hesaplanır. Trombositlerin ana görevi hemostaz ve koagülasyon sistemi üzerindedir. Ayrıca kronik inflamatuvar süreçlerde megakaryosit serinin proliferasyonunda artış ve buna bağlı olarak trombosit sayısında artış izlenir. Lenfosit sayısı ise artan apoptosis nedeniyle azalma eğilimindedir. Buna bağlı olarak enfektif ve inflamatuvar süreçlerde PLO değerinde artış izlenmektedir(81). PLO rutin bakılan tam kan parametrelerinden elde edilen ucuz bir biyobelirteç olması nedeni ile yakın tarihte birçok çalışmada kullanılmıştır. PLO değerinin birçok kardiyovasküler hastalık ve malignitede prognostik faktör olduğu gösterilmiştir(82).

Trombositlerin maternal-fetal vasküler remodeling üzerindeki etkileri nedeni ile özellikle gebe popülasyonda PLO değerinin kullanımı anlam kazanmaktadır. Trombositlerden salınan kemokinlerin trofoblast invazyonu ve endometrial spiral arterlerin remodelingi için önemli olduğu gösterilmiştir(83). Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ve obezitenin birçok çalışmada subklinik inflamasyonla birlikte olduğu gösterilmiş ve bu düzlemde yapılan birçok çalışmada inflamasyon belirteci olan PLO değerinin GDM olan gebelerde anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir(84). PLO değeri daha önce yapılan birçok çalışmada inflamasyon belirteci olarak kullanılmıştır(85). Preterm erken membran rüptürü olan hastalarda PLO değerinin daha yüksek olduğu ve yeni bir inflamasyon belirteci olarak tanımlanabileceği bildirilmiştir(81).

2.3.3.3. Monosit-Lenfosit Oranı (MLO)

Monositler tıpkı nötrofiller gibi fagositoz yolu ile inflamatuvar yanıtta yer alır. Ayrıca salgıladığı sitokinler aracılığı ile de immün sistemde aktif rol oynarlar. Enfektif ve inflamatuvar süreçlerde monosit sayısında artış izlenmektedir. Monosit-lenfosit oranı (MLO), sistemik inflamasyonun tanısında kullanılmaya başlanan yeni nesil biyobelirteçler arasında yer almaktadır. Mutlak monosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölümü ile elde edilen bir orandır.

İnflamatuvar süreçte oluşan sitokinler monosit, makrofaj ve nötrofilleri uyarak sayılarında artışa sebep olmaktadır. Kemoatraktan sitokin de denilen interlökin-8 (IL-8), monosit/makrofaj ve nötrofillerin inflamasyon alanına göç etmesini ve fagositik etki ile inflamatuvar yanıtı arttırmasını sağlar. İnflamasyonun görüldüğü her alanda

monositler bulunabilir. Örneğin desiduada artan makrofaj aktivasyonu sonucunda TNF- α salınımı artar ve buna bağlı olarak trofoblastlarda apoptosis izlenir. Sonucunda ise trofoblast invazyonunu bozulması ile preeklampsi gelişir. Yapılan çalışmalarda da preeklampsi tanılı hastalarda maternal kanda bakılan MLO değeri daha yüksek, mutlak monosit sayısı fazla ve mutlak lenfosit sayısı düşük olarak bulunmuştur. Mutlak monosit ve lenfsosit sayısı ile kıyaslandığında monosit-lenfosit oranının preeklampsi tanısı açısından daha anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır(79). MLO kolorektal kanserler ve akciğer kanserleri gibi birçok malignitede prognozunu belirlemede bir inflamatuvar indikatör olarak kullanılmaktadır(86).

2.3.3.4. Sistemik İmmün-İnflamatuvar İndeks (SII)

Sistemik immün-inflamatuvar indeks (SII) tam kan parametreleri ile oluşturulmuş yeni nesil bir inflamatuvar biyobelirtecidir. Nötrofil sayısı ile trombosit sayısının çarpımının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen bir değerdir. Lökositler strese karşı fizyolojik bir yanıt oluşturur ve bu yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında azalma ile kendini gösterir. İnflamatuvar süreçlerde kandaki nötrofil sayısında artış görülür. Trombositlerin ana görevi hemostaz ve koagülasyon sistemi üzerine olmakla birlikte kronik inflamatuvar süreçlerde megakaryositik serinin proliferasyonunda artış ve buna bağlı olarak trombosit sayısında artış izlenir. Lenfosit sayısı ise artan apoptosis nedeniyle azalma eğilimindedir. Tüm bu değerlerin tek bir parametre altında toplanması SII'yi oluşturmuştur. İnflamasyon sürecinde yer alan tam kan parametrelerinden oluşturulmuş olan bu değer in flmasyon belirteci olarak kullanılması yakın tarihli yayınlarda önerilmektedir. SII inflamatuvar sürecin belirteci olarak özellikle malinitelerde prognostik faktör olarak kendine geniş bir yer bulmuştur (12-14).

3. MATERYAL VE METHOD

3.1. Yöntem

Maternal sistemik inflamasyonun yenidoğan sonuçlarını incelemeyi hedefleyen bu çalışmada; ek risk faktörü olmayan, geç preterm ve spontan eyleme girmiş hastalarda yenidoğan yoğun bakım yatışı yapılan ve yapılmayan hastalar arasında, maternal kandaki nötrofil-lenfosit oranı (NLO), platelet-lenfosit oranı (PLO) ve sistemik immün-inflamatuar indeks (SII) değerlerinin karşılaştırılması planlanmıştır. İkincil hedef olarak ise bu iki grup arasında APGAR skoru, bebek doğum ağırlığı ve doğumun gerçekleştiği gebelik haftası arasındaki ilişkinin incelenmesi planlanmıştır.

Çalışmamızın tasarımı retrospektif çalışmadır.

Araştırmamız Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Etik Kurulu'nun 26.05.2021 tarihli 54 sayılı numaralı kararı ile onay almıştır (Ek 1). Etik kurul onayı ardından, 01.10.2019 ve 30.04.2020 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi doğum salonuna yatışı yapılan son adet tarihine göre 34-37 hafta arasında gebeliği olan, spontan preterm eylem ile başvurmuş ve membranları intakt olan, doğumunu sezaryen veya normal vajinal yolla gerçekleştirmiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Hasta Seçimi

Çalışma grubu; 70 geç preterm dönemde doğumunu gerçekleştirmiş ve bebeğinin yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatması gerekmiş, 83 geç preterm dönemde doğumunu gerçekleştirmiş ve bebeğinin yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatması gerekmeyen olmak üzere toplam 153 hastadan oluşmaktadır. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (yaş, gravida, parite, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, varsa medikal hastalık ve geçirilmiş cerrahi öyküleri, son adet tarihine göre gebelik haftası ve günü) kaydedilmiştir. Hastanın doğum salonuna kabulü sırasındaki servikal dilatasyon, efasman, kabulden doğuma kadar geçen süre kaydedilmiştir.

Çalışmaya dahil olma kriterleri; hastaların 18-40 yaş arasında olması, 34-36⁺⁶ gebelik haftaları arasında bulunması, tekil gebeliği olması, doğum salonuna kabulünde

4 cm'den fazla servikal dilatasyonun olması ve/veya regüler uterin kontraksiyonların olmasıdır. Çalışma dışlanma kriterleri; 18 yaş altı veya 40 yaş üstü olmak, çoğul gebelikler, maternal nörolojik, kardiyak, böbrek ve karaciğer hastalığı olması, erken membran rüptürü olması, doğumun spontan olarak başlamamış olması, doğum indüksiyonu ihtiyacı olması, koryoamniyonit şüphesi (yüksek ateş, lökositoz, uterin hassasiyet, maternal ve/veya fetal taşikardi), maternal infamatuvar hastalıklar, maternal idrar yolu enfeksiyonu olması, gestasyonel diyabet, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, intrauterin gelişme geriliği olması, doğumun herhangi bir endikasyon ile iatrojenik olarak başlatılması, maternal ateş, maternal taşikardi, fetal taşikardi, COVID-19 tanısı olmasıdır. Doğum sonrasında bebek doğum kilosu, boyu, baş çevresi ölçümleri, 1. ve 5. dakika apgar skorları ve yenidoğan yoğun bakıma yatış gerekip gerekmediği, entübasyon ihtiyacı olup olmaması, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış süresi kaydedilmiştir.

3.3. Hasta Bilgilerinin Toplanması ve Verilerin Kaydedilmesi

Doğum salonuna 01.10.2019 ve 30.04.2020 tarihleri arasında yatışı yapılan son adet tarihine göre 34-36⁺⁶ hafta arasında doğumunu gerçekleştirmiş olan hastalar belirlenmiş ve kayıt edilmiştir. Kriterleri karşılayan hastaların ayrıştırılması amacı ile hastane veri sistemi üzerinden hasta bilgileri elde edilmiştir. Kriterleri karşılayan hastaların dosyaları incelenmiş ve veriler hasta dosyaları ve hastane kayıt sisteminden elde edilerek kayıt altına alınmıştır. Hastaların hastaneye kabulünde, herhangi bir tedavi verilmeden önce alınmış olan venöz kandan elde edilen tam kan sayımı sonuçları kullanılmıştır. Tüm örnekler aynı tip cihazda çalışılmıştır (Beckman Coulter Automated Blood Count Analyzer (BECKMAN COULTER Inc., U.S.A.)).

3.4. Araştırma Bütçesi

Çalışmamızda kullanılan parametreler, hastaneye yatan her hastadan rutin olarak bakılması zorunlu olan tam kan tetkiki içerisinde yer almaktadır ve ilaveten bir tetkik istenmemiştir. Çalışmamızın hasta ve hastaneye ek bir maliyeti olmamıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 24) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Daha önce yapılan çalışmalardan yola çıkılarak, çalışmamızda yoğun bakım yatışı olan ve olmayan hastalar arasında 300 ($10^9/L$) SII farkının anlamlı kabul edileceği varsayımı ile $d=0.44$ etki büyüklüğünde %80 power ve 0.05 yanılma düzeyinde toplam örneklem büyüklüğünün 82 olması gerektiği hesaplanmıştır. Dengeli tasarımlarda çalışmanın doğruluğu artacağı için her iki grupta en az 41 hasta alınması öngörülmüştür. Hesaplama G*Power Ver.3.1.9.2 programı kullanılmıştır (3).

Normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri), bağımsız üç veya daha fazla grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde beklenen değer düzeylerine göre “süreklilik düzeltmesi” veya “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

Normal dağılıma sahip olmayan ölçüm değerlerinin birbirleriyle ilişkisinin incelenmesinde Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Neonatal yoğun bakım yatış risk durumunun incelenmesinde Binary (ikili) Lojistik Regresyon, Backward:LR yöntemi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmamıza neonatal yoğun bakım ünitesinde(NYBÜ) yatan 70, neonatal yoğun bakım ünitesinde yatmayan 83 hasta olmak üzere toplam 153 hasta dahil edildi. İki grup demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında yaş, gravida, parite, gebelik haftası, gebelik gün sayısı, hastaneye yatıştan doğuma kadar geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı($p \geq 0.05$).

NYBÜ’nde yatan hastaların yaş ortalama değeri 27,73 (yıl), NYBÜ’nde yatmayan hastaların yaş ortalama değeri ise 28,71 (yıl) olarak izlendi. NYBÜ’nde yatış gereken hastaların gravida, parite ortanca değerleri sırasıyla; 2,0 ve 1,0, NYBÜ’nde yatmayan hastalar için ise 3,0 ve 1,0 olarak izlendi. Ortanca gebelik gün sayısı NYBÜ yatış olan grupta 252, NYBÜ yatışı olmayan grupta ise 254 olarak hesaplandı ($p \geq 0.05$) ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. NYBÜ yatışı gereken ve gerekmeyen her iki grupta da gebelik haftası ortanca değeri 36,1 olarak izlendi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p \geq 0.05$). Hastaların hastaneye yatıştan doğuma kadar geçen süreleri NYBÜ’ne yatış gereken grupta 243 dakika, yatış gerekmeyen grupta ise 255 dakika olarak görüldü. İki grup arasında yatıştan doğuma kadar geçen süre açısından anlamlı bir fark izlenmedi($p \geq 0.05$). Yenidoğan özellikleri açısından bakıldığında, bebek kilosu ortanca değeri NYBÜ yatışı gereken grupta 2829 gram, yatış gerekmeyen grupta ise 2820 gram olarak izlendi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi($p \geq 0.05$). NYBÜ yatışı gereken ve gerekmeyen her iki grupta da bebek boyları ve baş çevreleri ortanca değerleri sırasıyla 49 ve 34 olarak izlendi ve iki grup arasında fark görülmedi ($p \geq 0.05$). Gruplara göre parametrelerin karşılaştırılması tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Gruplara göre bazı parametrelerin karşılaştırılması.

Grup	NYBÜ yatan (n=70)		NYBÜ yatmayan (n=83)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. D.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. D.$	Medyan [Min-Max]	
Yaş (yıl) ^a	27,73±4,83	27,5 [19,0-39,0]	28,71±5,56	29,0 [18,0-40,0]	p=0,250
Gravida ^b	2,87±1,58	2,0 [1,0-10,0]	2,71±1,24	3,0 [1,0-6,0]	p=0,914
Parite ^b	1,60±1,39	1,0 [0,0-9,0]	1,46±1,09	1,0 [0,0-5,0]	p=0,861
Gebelik haftası ^b	35,93±0,90	36,1 [31,1-37,0]	36,07±0,67	36,1 [34,6-37,0]	p=0,480
Gebelik gün sayısı ^b	251,84±5,00	252,0 [239,0-259,0]	252,69±4,76	254,0 [242,0-259,0]	p=0,332
Yatıştan doğuma kadar geçen süre (dk) ^b	324,10±273,06	243,0 [42,0-1447,0]	340,89±311,55	255,0 [27,0-1620,0]	p=0,879
Bebğin boyu ^b	48,64±1,92	49,0 [44,0-53,0]	48,61±1,70	49,0 [46,0-54,0]	p=0,624
Bebğin kilosu ^b	2829,82±508,11	2829,0 [620,0-4180,0]	2828,19±286,56	2820,0 [2170,0-3700,0]	p=0,897
Bebğin baş çevresi ^b	34,10±2,07	34,0 [22,0-38,0]	34,11±1,52	34,0 [25,0-37,0]	p=0,842

*Normal dağılıma sahip olan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

$\bar{X}$: Ortalama

S.D.: Standart Sapma (Standart Deviation)

a: Normal dağılıma uyan veriler

b: Normal dağılıma uymayan veriler

Neonatal yoğun bakım ünitesinde yatan (n=70) hasta grubunda, daha önceki gebeliklerinin herhangi birinde preterm doğum gerçekleştirmiş olan hasta sayısı 9 (%12,9), preterm doğum öyküsü olmayan hasta sayısı 61 (%87,1) olarak görüldü. Neonatal yoğun bakım ünitesinde yatmayan grupta (n=83) daha önceki gebeliklerinden herhangi biri preterm doğum ile sonuçlanmış olan hasta sayısı 5 (%6), preterm doğum öyküsü olmayan hasta sayısı 78 (%94) olarak görüldü. Doğum şekli açısından bakıldığında, NYBÜ’de yatış gereken hastalarda (n=70) normal vajinal yolla doğumunu gerçekleştirmiş olan hasta sayısı 27 (%38,6), sezaryen ile doğumunu gerçekleştirmiş hasta sayısı 43 (%61,4) olarak izlendi. NYBÜ yatışı gerekmeyen hasta grubunda (n=83) normal vajinal yolla doğumunu gerçekleştirmiş olan hasta sayısı 26 (%31,3), sezaryen ile doğumunu gerçekleştirmiş olan hasta sayısı 57 (%68,7) olarak izlendi. Doğum şekli açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı(p≥0.05). NYBÜ yatışı gereken hasta grubunda 29 kız bebek (%41,4) ve 41

erkek bebek (%58,6), NYBÜ yatışı gerekmeyen hasta grubunda ise 42 kız bebek (%50,6) ve 41 erkek bebek (%49,4) izlendi. İki grup arasında bebek cinsiyeti açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p \geq 0.05$). NYBÜ yatışı gereken hastaların %38,6'sına, yatış gerekmeyen hastaların ise %36,1'ine antenatal steroid uygulanmış olup iki grup arasında antenatal steroid uygulanması açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p \geq 0.05$). Gruplar ile preterm doğum öyküsü, doğum şekli, bebeğin cinsiyeti ve antenatal steroid uygulanması durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p > 0.05$). Gruplar belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojendir. Gruplar ve parametreler arasındaki ilişki tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Gruplar ile bazı parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesi.

Değişken	NYBÜ yatan (n=70)		NYBÜ yatmayan (n=83)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	n	%	
Preterm doğum öyküsü					
Yok	61	87,1	78	94,0	$\chi^2=1,390$
Var	9	12,9	5	6,0	$p=0,238$
Doğum şekli					
Normal doğum	27	38,6	26	31,3	$\chi^2=0,590$
Sezaryen	43	61,4	57	68,7	$p=0,443$
Bebeğin cinsiyeti					
Kız	29	41,4	42	50,6	$\chi^2=1,285$
Erkek	41	58,6	41	49,4	$p=0,257$
Antenatal steroid uygulanması					
Yok	43	61,4	53	63,9	$\chi^2=0,096$
Var	27	38,6	30	36,1	$p=0,757$

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde beklenen değer düzeylerine göre “süreklilik düzeltmesi” veya “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

4.2. Olguların Tam Kan Sayımı Özellikleri

Gruplara göre hemoglobin(Hgb), lökosit (WBC), trombosit (PLT), nötrofil yüzdesi (nötrofil %), nötrofil, lenfosit yüzdesi (lenfosit %), lenfosit, monosit yüzdesi (monosit %), MPV, NLO, PLO, MLO ve SII değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

NYBÜ yatmayanların Hgb, lenfosit %, lenfosit, monosit % ve MPV değerleri, NYBÜ yatanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. Bunlara ek olarak, NYBÜ yatanların WBC, PLT, nötrofil %, nötrofil, NLO, PLO, MLO ve SII değerleri, NYBÜ yatmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir (Tablo 4.3).

NYBÜ yatışı gereken hasta grubunda maternal kanda bakılan hemoglobin (Hgb) ortalama değeri $11,47 \pm 1,46$ iken yatış gerekmeyen grupta $12,00 \pm 1,26$ olarak bulunmuştur ve iki grup arasında NBYÜ yatışı gereken hasta grubundaki maternal hgb değeri istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,016$). Beyaz küre sayısı (WBC) açısından bakıldığında NYBÜ yatış gereken grupta WBC ortanca değeri 10,9 olarak NYBÜ yatışı gerekmeyen gruba kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Nötrofil yüzdesi NYBÜ yatışı olan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuş iken, lenfosit yüzdesi ve monosit yüzdesi NYBÜ yatışı olmayan grupta anlamlı olarak yüksektir (Tablo 4.3).

Kırmızı kan hücresi dağılım hacmi (RDW) ve ortalama eritrosit hacmi (MCV) açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,24$ ve $p=0,41$). Maternal ortalama trombosit hacmi (MPV) yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hasta grubunda, yatmayan gruba kıyasla daha düşük bulunmuştur ($p=0,001$) (Tablo 4.3).

Maternal nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ortanca değeri, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış gereken hasta grubunda 4,6 iken, yatış gerekmeyen hasta grubunda 3,6 olarak izlendi ve iki grup arasında NLO, NYBÜ yatan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p= 0,000$). Maternal platelet-lenfosit oranı (PLO) ortanca değeri, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış gereken hasta grubunda 150,8 iken, yatış gerekmeyen hasta grubunda 110,8 olarak izlendi ve iki grup arasında PLO değeri NYBÜ yatan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p= 0,000$). Maternal monosit-lenfosit oranı (MLO) ortanca değeri, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış gereken hasta grubunda 0,4 iken, yatış gerekmeyen hasta grubunda 0,3 olarak izlendi ve iki grup arasında MLO değeri NYBÜ yatan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p= 0,003$) (Tablo 4.3.)

Sistemik immün-inflamatuar indeks (SII) ortanca değeri NYBÜ’de yatan hasta grubunda 1296,9 iken yatmayan hasta grubunda 767,5 olarak izlendi. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hasta grubundaki maternal kandan bakılan SII değeri, istatistiksel anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p=0,000$). (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Gruplara göre tam kan parametrelerin karşılaştırılması.

Grup	NYBÜ yatan (n=70)		NYBÜ yatmayan (n=83)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. D.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. D.$	Medyan [Min-Max]	
Hb ^a	11,47±1,46	11,6 [7,1-14,5]	12,00±1,26	12,1 [8,7-15,2]	p=0,016
WBC ^b	11,54±3,03	10,9 [6,2-21,9]	9,89±2,05	9,9 [4,9-14,8]	p=0,001
PLT ^b	278,03±77,89	256,0 [155,0-577,0]	218,96±54,67	213,0 [87,0-406,0]	p=0,000
RDW ^b	15,22±2,02	15,0 [12,2-22,0]	14,86±1,88	14,3 [12,2-22,8]	p=0,241
RBC ^a	4,21±0,39	4,1 [3,4-5,4]	4,20±0,36	4,1 [3,4-5,5]	p=0,862
Nötrofil% ^a	76,79±5,69	77,1 [66,7-90,9]	72,38±5,00	72,9 [59,4-86,4]	p=0,000
Nötrofil ^b	8,82±2,52	8,3 [4,3-16,2]	7,14±1,63	7,1 [3,1-11,7]	p=0,000
Lenfosit% ^a	16,17±4,41	16,6 [6,7-24,8]	19,51±3,96	19,4 [6,5-28,7]	p=0,000
Lenfosit ^a	1,79±0,55	1,8 [0,7-3,5]	1,97±0,51	2,0 [0,6-3,3]	p=0,032
Monosit% ^a	4,80±1,39	4,7 [1,4-8,9]	5,23±1,29	5,2 [2,8-11,2]	p=0,049
Monosit ^b	0,57±0,23	0,5 [0,2-1,6]	0,56±0,36	0,5 [0,3-3,4]	p=0,291
MPV ^b	8,69±1,21	8,5 [7,0-13,4]	9,37±1,54	9,1 [6,9-15,3]	p=0,001
MCV ^b	83,62±7,50	84,5 [64,2-98,6]	84,53±6,71	85,6 [67,9-97,1]	p=0,415
NLO ^b	5,46±2,61	4,6 [2,7-14,3]	3,80±1,39	3,6 [2,1-13,3]	p=0,000
PLO ^b	170,76±72,73	150,8 [71,8-447,1]	118,05±41,92	110,8 [50,3-287,5]	p=0,000
MLO ^b	0,34±0,17	0,4 [0,1-1,0]	0,29±0,21	0,3 [0,1-2,0]	p=0,003
SII ^b	1493,53±745,19	1296,9 [571,4-4471,4]	735,47±251,52	767,5 [112,4-2118,9]	p=0,000

*Normal dağılıma sahip olan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

$\bar{X}$: Ortalama

S.D.: Standart Sapma (Standart Deviation)

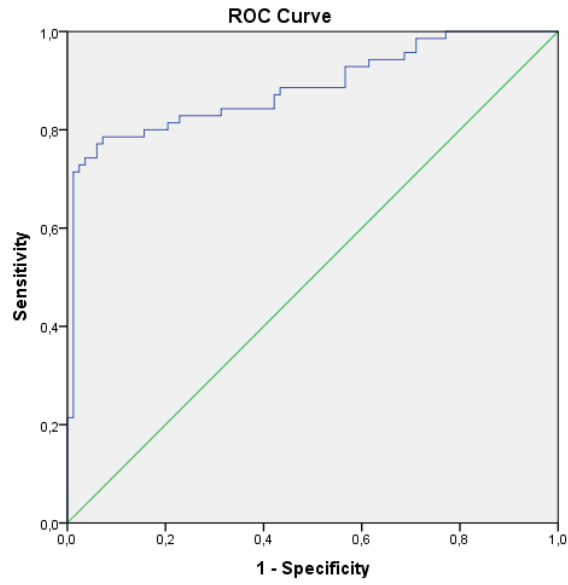
a: Normal dağılıma uyan veriler (t-test kullanılmıştır.)

b: Normal dağılıma uymayan veriler (Mann-Whitney U test kullanılmıştır.)

NYBÜ yatış risk durumlarıyla kurulan modelde tek değişkenli analizde anlamlı bulunan tüm parametreler dahil edilerek uygulanan Backward: LR lojistik regresyon analizi sonucu; optimal model tablo 4.4’te verilmiştir. Optimal modele göre; WBC, monosit yüzdesi ve SII değerlerinin NYBÜ yatış risk durumu üzerinde anlamlı birer risk faktörü olduğu belirlenmiştir (p<0,05). WBC değeri 1 birim arttığında, NYBÜ yatış riski 3,4 kat artacaktır. Monosit % değeri 1 birim arttığında, NYBÜ yatış riski 1,948 kat artacaktır. SII değeri 10 birim arttığında ise, NYBÜ yatış riski 1,006 kat artacaktır (%0,6 artacaktır) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. NYBÜ yatış risk durumu baz alınarak kurulan Lojistik Regresyon modeli.

Değişken	B	S.H.	Wald	sd	p	OR	95% G.A. (OR)	
							Alt	Üst
WBC	1,224	0,512	5,710	1	0,017	3,400	1,246	9,278
Nötrofil %	0,231	0,119	3,755	1	0,053	1,260	0,997	1,592
Monosit %	0,667	0,225	8,770	1	0,003	1,948	1,253	3,030
SII	0,006	0,001	24,474	1	0,000	1,006	1,004	1,009
Sabit	-42,185	13,915	9,190	1	0,002	0,000		
*CCR: 88,9%								



Değişken	Alan	Standart hata	p	AUC %95 Güven aralığı		Cut-off değeri
				Alt	Üst	
SII değeri	0,885	0,029	0,000	0,829	0,941	943,22

Şekil 4.5. NYBÜ yatış durumu açısından SII değerine göre ROC analizi.

SII için optimal ortalama amplitud (min) değeri %80,0 sensivite ve %84,3 spesifite ile 943,22 olarak tespit edilmiştir (AUC=0,885; p<0,05).

4.3. Grupların Kendi İçerisinde Gebelik Haftası ile İnflamatuvar Parametrelerin Değerlendirilmesi

NYBÜ yatış gereken ve gerekmeyen her iki gruptaki hastaların da gebelik haftası ile NLO, PLO, MLO ve SII değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Gruplar açısından gebelik haftası ile bazı parametrelerin ilişkilerinin incelenmesi.

Korelasyon*	Gebelik haftası			
	Nicu yatan (n=70)		Nicu yatmayan (n=83)	
	r	p	r	p
NLO	-0,110	0,365	0,011	0,924
PLO	-0,209	0,083	-0,070	0,531
MLO	-0,029	0,815	0,061	0,582
SII	-0,149	0,217	-0,078	0,484

*Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Her iki grup içerisinde gebelik haftası ile maternal kandaki inflamasyon parametreleri arasındaki ilişki tablo-6’da detaylı olarak incelendi. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış gereken hasta grubunda (n=70), 34-34⁺⁶ hafta arasında doğumunu gerçekleştirmiş olan 6 hasta, 35-35⁺⁶ hafta arasında doğumunu gerçekleştirmiş olan 24 hasta ve 36-36⁺⁶ hafta arasında doğumunu gerçekleştirmiş olan 40 hasta bulunmaktadır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış gerekmeyen hasta grubunda (n=83), 34-34⁺⁶ hafta arasında doğumunu gerçekleştirmiş olan 4 hasta, 35-35⁺⁶ hafta arasında doğumunu gerçekleştirmiş olan 29 hasta ve 36-36⁺⁶ hafta arasında doğumunu gerçekleştirmiş olan 50 hasta bulunmaktadır.

Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) açısından bakıldığında; NBYÜ yatışı gereken hasta grubunda 34-34⁺⁶ hafta arasında doğumunu gerçekleştirmiş olan hastaların maternal kandaki NLO ortalanca değeri 4,7 ve 35-35⁺⁶ hafta arasında doğumunu gerçekleştirmiş olan hastaların maternal kandaki NLO ortalanca değeri 4,8 ve 36-36⁺⁶ hafta arasında doğumunu gerçekleştirmiş olan hastaların maternal kandaki NLO ortalanca değeri 4,6 olarak izlendi. NBYÜ yatışı gerekmeyen hasta grubunda 34-34⁺⁶ hafta arasında doğumunu gerçekleştirmiş olan hastaların maternal kandaki NLO ortalanca değeri 3, ve 35-35⁺⁶ hafta arasında doğumunu gerçekleştirmiş olan hastaların maternal kandaki NLO ortalanca değeri 3,6 ve 36-36⁺⁶ hafta arasında doğumunu

gerçekleştirmiş olan hastaların maternal kandaki NLO ortanca değeri 3,7 olarak izlendi. Her iki grupta da gebelik haftası ile NLO değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,05$).

Sistemik immün-inflamatuvar indeks (SII) açısından bakıldığında; NBYÜ yatışı gereken hasta grubunda 34-34⁺⁶ hafta arasında doğumunu gerçekleştirmiş olan hastaların maternal kandaki SII medyan değeri 1308,1 ve 35-35⁺⁶ hafta arasında doğumunu gerçekleştirmiş olan hastaların maternal kandaki SII medyan değeri 1320,4 ve 36-36⁺⁶ hafta arasında doğumunu gerçekleştirmiş olan hastaların maternal kandaki SII medyan değeri 1296,9 olarak izlendi. NBYÜ yatışı gerekmeyen hasta grubunda 34-34⁺⁶ hafta arasında doğumunu gerçekleştirmiş olan hastaların maternal kandaki SII medyan değeri 794,1 ve 35-35⁺⁶ hafta arasında doğumunu gerçekleştirmiş olan hastaların maternal kandaki SII medyan değeri 769 ve 36-36⁺⁶ hafta arasında doğumunu gerçekleştirmiş olan hastaların maternal kandaki SII medyan değeri 751,7 olarak izlendi. Her iki grupta da gebelik haftası ile SII değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,05$).

Tablo 4.6. Gruplara göre gebelik haftası ile bazı parametreler arasındaki ilişkilerin detaylı incelenmesi

Değişken		NYBÜ yatan (n=70)		NYBÜ yatmayan (n=83)	
		n	Medyan [Min-Max]	n	Medyan [Min-Max]
NLO	Hafta				
	34-34 ⁺⁶	6	4,7 [3,7-5,7]	4	3,0 [2,1-4,1]
	35-35 ⁺⁶	24	4,8 [2,9-14,3]	29	3,6 [2,4-13,3]
	36-36 ⁺⁶	40	4,6 [2,7-13,2]	50	3,7 [2,4-7,0]
	Analiz* Olasılık	p=0,944		p=0,352	
PLO	Hafta				
	34-34 ⁺⁶	6	216,1 [93,7-282,6]	4	124,8 [97,9-145,1]
	35-35 ⁺⁶	24	152,3 [79,2-447,1]	29	114,9 [54,2-287,5]
	36-36 ⁺⁶	40	137,8 [71,8-386,7]	50	106,8 [50,3-222,4]
	Analiz Olasılık	p=0,330		p=0,675	
MLO	Hafta				
	34-34 ⁺⁶	6	0,3 [0,2-0,4]	4	0,2 [0,2-0,3]
	35-35 ⁺⁶	24	0,3 [0,1-0,9]	29	0,3 [0,1-0,8]
	36-36 ⁺⁶	40	0,3 [0,2-1,0]	50	0,3 [0,1-2,0]
	Analiz Olasılık	p=0,589		p=0,282	
SII	Hafta				
	34-34 ⁺⁶	6	1308,1 [1069,3-2003,5]	4	794,1 [479,5-955,1]
	35-35 ⁺⁶	24	1320,4 [604,3-4471,4]	29	769,0 [112,4-1017,0]
	36-36 ⁺⁶	40	1296,9 [571,4-3446,1]	50	751,7 [209,8-2118,9]
	Analiz Olasılık	p=0,779		p=0,915	

*Normal dağılıma sahip olmayan üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

4.4. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Bebeklerin Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Yenidoğan yoğun bakım yatışı gereken hasta grubunda yenidoğan özelliklerinin incelenmesi tablo 4.7’de verilmiştir. Yenidoğan yoğun bakım takibi gereken toplam 70 bebek mevcuttur. Bebeklerin tamamının yoğun bakım yatış endikasyonu solunum sıkıntısı oldu. Bebeklerin tamamının solunum desteği ihtiyacı mevcuttu. Serbest oksijen ile takip edilen hasta sayısı 17 (%24,2), pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacı olan hasta sayısı 37 (%52,9) ve entübasyon ihtiyacı olan hasta sayısı 16 (%22,9) idi. Yoğun bakıma yatan bebeklerden 4 tanesine (%5,7) neonatal sepsis tanısı konulmuştur.

Tablo 4.7. NYBÜ yatışı gereken gruptaki bebeklerde bazı bulguların dağılımı.

Değişken	n	%
Solunum desteği ihtiyacı		
Pozitif basınçlı ventilasyon (CPAP)	37	52,9
Entübasyon	16	22,9
Serbest oksijen	17	24,2
Sepsis		
Yok	66	94,3
Var	4	5,7
Antenatal steroid kullanımı		
Yok	43	61,4
Var	27	38,6

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış gereken grupta, bebeklerin yoğun bakım ünitesindeki yatış süresi ile maternal kanda bakılan NLO, PLO, MLO ve SII değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. NYBÜ yatan bebeklerde yoğun bakım yatış süresi ile maternal kandaki bazı parametrelerin ilişkilerinin incelenmesi

Korelasyon*	YB yatış süresi	
	r	p
NLO	-0,077	0,527
PLO	0,032	0,794
MLO	-0,030	0,805
SII	-0,090	0,458

*Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

5. TARTIŞMA

Geç preterm eylemin etyolojisinde birçok neden bulunmakla birlikte enfeksiyon ve inflamasyon özellikle spontan preterm eylem nedenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır(87). Daha önce yapılan çalışmalarda, preterm doğum eyleminde inflamatuvar sitokinler olan interlökin-1(IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), c-reaktif protein (CRP)'nin önemli bir rolü olduğu kanıtlanmıştır (30, 88). Herhangi bir stres faktörüne karşı gestasyonel dokulardan salınan proinflamatuvar sitokinler preterm doğumun tetikleyicisi olabilmektedirler. Tüm bu sitokinler arasında en çok çalışılan ve ilişkisi ortaya konulan sitokin olan IL-1, preterm eylemin tetiğini çeken inflamatuvar yanıtın merkezinde yer almaktadır(30). Bilinen enfeksiyonu olmayan term hasta grubunda doğum eyleminde amniyon mayiinde, plasentada ve servikovajinal sıvılarda IL-1 seviyesinin eylemde olmayan hastalara kıyasla arttığı gösterilmiştir(33). Ayrıca preterm doğan yenidoğanların kanında IL-1 düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır. Bu bulgular preterm eylemin başlangıcında belirgin ve klinik bulgu veren enfeksiyon olmasa dahi inflamatuvar yanıtın önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. İnflamatuvar yanıt birçok etkene cevaben başlayabilir ve bu etkenlerin tamamı günümüzde dahi net olarak ortaya konulamamıştır. Term bir gebede doğum eylemi esnasında görülen inflamatuvar yanıtın nedeninin yaşanan fetoplasental dokulardan kaynaklı oksidatif stres olduğu düşünülmektedir. Preterm eylemde ise inflamatuvar yanıtın tetiklenmesinin nedenleri net değildir. Genetik predispozan faktörler ile fetoplasental dokularda erken yaşlanma, enfeksiyon, maternal stres nedenler arasında sayılabilir.

Doğum eylemini, fetüse karşı gebelik boyunca devam eden immüntoleransın olduğu bir dönemden gebelik öncesi pro-inflamatuvar sürece geri dönüş olarak da tanımlamak mümkündür. Proinflamatuvar sitokinlerin fetüsün doğumu ve reddi için gerekli olan uterin aktiviteyi başlattığı düşünülmektedir. Ayrıca oluşan maternal inflamasyon fetüste de bir inflamatuvar yanıt başlatarak feto-plasental üniteye sitokin ve kemokinlerin salınımını arttırmaktadır. Oluşan aşırı inflamatuvar yanıt nedeni ile fetüsün büyüyen dokularında iskemi ve hasarlanma meydana gelmektedir. Bu durumda doğumdan sonra kötü neonatal sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Maternal inflamasyonun derecesinin tespitinin neonatal sonuçları öngörmeye bu mekanizma üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir.

İnflamasyon ilişkili preterm doğumlarda hem prematüritenin getirdiği riskler hem de sistemik inflamatuvar yanıtın getirdiği riskler yenidoğanı etkilemektedir. Bu nedenle yenidoğan sonuçlarını tahmin edebilmek hasta yaklaşımı açısından büyük önem taşımaktadır. Geç preterm hasta grubu (son adet tarihine göre 34-36⁺⁶ hafta gebeliği bulunan hastalar) birçok uygulama açısından kadın doğum hekimleri arasında ortak bir görüşün sağlanmasının zor olduğu grubu oluşturmaktadır. Bu durumun başlıca nedeni geç preterm hasta grubunda neonatal sonuçların öngörülebilmesinin kısıtlı olmasıdır. Erken preterm yenidoğanlar kadar şiddetli olmayan kötü neonatal sonuçları nedeni ile geç preterm gebeliklere yakın tarihe kadar term gebelik ile benzer şekilde yaklaşılmıştır. Ancak yapılan çalışmalar göstermektedir ki; geç preterm dönemde doğumunu gerçekleştirmiş bir hastanın bebeğinde, term gruba kıyasla yenidoğan morbiditeleri yaklaşık 7 kat daha fazla görülmektedir (term grupta %3 ve geç preterm grupta %22). Bu duruma geç preterm eylem haricinde ek bir risk faktörü eklendiğinde ise, yenidoğan morbiditesi 14 kat kadar artmaktadır(50). Maternal inflamasyonun prematürite ile birlikte, respiratuvar disstres sendromu(RDS), nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (IVK), serebral palsy ve neonatal ölüm gibi kötü neonatal sonuçlarla ilişkili olduğunu gösteren birçok yakın tarihli çalışma mevcuttur(3). Dolayısı ile neonatal sonuçları önceden tahmin edebilmek kadın doğum hekimi için hasta yaklaşımı açısından anahtar nokta olmaktadır. Özellikle neonatal yoğun bakım ihtiyacı olabilecek hastaları uygun zamanda uygun merkezlere sevk edebilmek amacı ile geç preterm dönemde neonatal sonuçların tahmini önemlidir.

Tam kan parametreleri kullanılarak elde edilen, basit, ucuz, kolay erişilebilir olan ve girişimsel olmayan yeni nesil inflamasyon belirteçlerinin kullanımı, sağladığı avantajlar nedeni ile sıklaşmıştır. Bu parametrelerin başında nötrofil-lenfosit oranı(NLO), platelet-lenfosit oranı(PLO), monosit-lenfosit oranı(MLO) ve sistemik immün-inflamatuvar indeks(SII) gelmektedir. Bu sistemik inflamatuvar parametreler ile klinik bulgu vermeyen, girişimsel yöntemler ya da histolojik inceleme ile tanı alabilecek olan intra-amniyotik enfeksiyon ve inflamasyonların tanısı kolaylaşmıştır. Beyaz küre ve CRP gibi inflamatuvar parametreler gebelikte bir miktar artmaktadır. Buna rağmen özellikle üçüncü trimesterde artmış CRP preterm eylem, preeklamps, koryoamniyonit ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkilidir(89, 90). Yüksek NLO değerlerinin plasental inflamasyonu göstermede CRP'den çok daha etkin olduğu ve

CRP yüksekliği olmayan hastalarda dahi preterm eylemi predikte edebildiği gösterilmiştir(91). İnflamasyon ile ilişkili komplikasyonlar ile seyreden obstetrik durumlar olan preterm eylem, preterm erken membran rüptürü, preeklampsi ve gebelik kolestazi gibi alanlarda maternal kandaki sistemik inflamatuvar parametreler ile bu durumlar arasındaki ilişki birçok çalışmada ortaya konulmuştur(5, 9, 17, 81). Min A Kim ve ark.'nın 2011 yılında yayınladığı çalışmada 175 adet preterm eylem tehdidi ile takip edilen 22-37 hafta arasındaki gebe ele alınmıştır. Hastalar preterm dönemde doğumunu gerçekleştiren(n=102) ve term dönemde doğumunu gerçekleştiren(n=73) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Preterm dönemde doğumunu gerçekleştiren grupta maternal kanda bakılan nötrofil, bazofil, CRP ve NLO değerleri daha yüksek olarak bulunmuştur. Maternal kanda bakılan NLO değeri term dönemde doğumunu gerçekleştiren hasta grubunda $4,5\pm1,7$ iken preterm dönemde doğumunu gerçekleştiren hasta grubunda $7,1\pm5,7$ olarak görölmüştür ve preterm dönemde doğumu gerçekleşmiş hasta grubunda anlamlı olarak yüksek izlenmiştir($p<0,001$). Preterm eylemi predikte etmek için servikal uzunluk ile birlikte CRP ve NLO değerlerinin kombinasyonunun %63 sensitivite ve %83 spesifite ile preterm eylemi en iyi predikte eden yöntem olduğu gösterilmiştir(92).

Maternal inflamasyon sonucunda feto-plasental dokulardan sitokin ve kemokin salınımının artması sonucunda fetüste de inflamatuvar bir süreç başlamaktadır. Aynı zamanda maternal inflamasyonun sonucunda ortaya çıkan preterm eylem ve preterm erken membran rüptürü gibi obstetrik komplikasyonların yenidoğanda kötü neonatal sonuçlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Maternal inflamasyon, hem preterm eylem üzerinden yenidoğanda prematüriteye sebep olması hem de yenidoğanda sistemik enfeksiyon ve inflamasyonda artışa sebep olması ile neonatal komplikasyonlar ile ilişkilidir. Maternal inflamasyonun neonatal sonuçlarını inceleyen yakın tarihli birçok çalışma mevcuttur. Karakoç ve ark. tarafından 2020 yılında yayınlanan çalışmada, 169 primigravid, 41. gebelik haftasını tamamlaması nedeni ile doğum indüksiyonu yapılan hastadan alınan maternal tam kandaki inflamasyon parametreleri ile yenidoğanlarda 5. dakika APGAR skoru karşılaştırılmıştır. APGAR skoru 7'nin altında olan hasta grubunda maternal kanda bakılan NLO ve PLO değerleri daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.000$ ve $p=0.007$). Ayrıca bu grupta sezaryen ile doğumun gerçekleşmesi daha yüksek oranda izlenmiştir(91). Bizim alışmamızda neonatal yoğun bakım ünitesine yatan ve yatmayan gruplar arasında bakılan APGAR skorları arasında fark

izlenmedi. Çalışmamızda NLO, PLO, MLO, SII değerleri ile apgar skoru ilişkisi incelenmedi.

Jaffar ve ark. tarafından toplam 639 adet hasta ile yapılmış olan 2018 tarihli çalışmada, 439 preterm ve 200 term dönemde doğumunu gerçekleştirmiş olan hastadan doğum esnasında alınan maternal tam kanda inflamatuvar parametreler bakılmıştır. Preterm dönemde doğumunu gerçekleştirmiş olan hasta grubunda PLO değeri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca preterm hasta grubunda PLO değeri 80 üzerinde olan hastalarda, RDS, IVK, neonatal ölüm, düşük APGAR skoru, düşük doğum ağırlığı riski anlamlı olarak artmış olarak izlenmiştir($p<0.05$)(93). Biz de bu çalışma ile uyumlu olarak neonatal yoğun bakım ünitesinde yatan grupta maternal kanda PLO ortanca değerini 150, yatmayan grupta 110 olarak bulduk ve yoğun bakım ünitesine yatış gereken hasta grubunda anlamlı olarak yüksek tespit ettik($p=0.000$). Jaffar ve ark.'nın çalışmasında neonatal sonuçlar ve PLO arasındaki ilişki sadece preterm dönem için anlamlı bulunmuştur. Biz de çalışmamıza sadece geç preterm dönemdeki hastaları dahil ettik ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde ettik. Bizim çalışmamızın neonatal sonuçları RDS, IVK, NEK gibi sınıflamaması ve yoğun bakım yatış nedenlerinin altgruplarını detaylı incelememesi çalışmanın dezavantajıdır.

Tanacan ve ark., 2020 yılında preterm erken membran rüptürü(PPROM) olan hastalarda maternal tam kandan elde edilen SII değeri ile neonatal sonuçlar arasındaki ilişkiyi incelenmiştir. PPROM tanılı hastalar 24-28 hafta arası (Grup I) ve 28-34 hafta arası (Grup II) hastalar olarak iki gruba ayrılmıştır. Hastalar ayrıca iyi neonatal sonuçlar ve kötü neonatal sonuçlar izlenen olmak üzere iki altgruba ayrılmıştır. İnflamasyon parametrelerinin hesaplandığı tam kan örnekleri hastalardan PPROM tanısı ile hastaneye yatışta tedavi verilmeden önce alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların hepsinin bebekleri neonatal yoğun bakım ünitesine yatmıştır. Kötü neonatal sonuç olarak; RDS, IVK, NEK, sepsis, pnömoni durumlarından en az bir tanesinin yenidoğanda izlenmesi kabul edilmiştir. Çalışmada her iki grupta da kötü neonatal sonuçları olan altgrupta SII ve trombosit değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($p<0.05$). SII'nın kötü neonatal sonuçları öngörmek için hesaplanan sınır değeri; grup I için %83.3 sensitivite ve %75,7 spesifite ile $1695,14 \times 10^9/L$ olarak, grup II için %71,4 sensitivite ve %85,7 spesifite ile $1430,90 \times 10^9/L$ olarak bulunmuştur (3).

Biz de çalışmamızda maternal inflamasyon parametreleri ile yenidoğan yoğun bakım yatış ihtiyacı olması arasındaki ilişkiyi inceleyerek, maternal inflamasyonun neonatal sonuçlar üzerindeki etkisini ortaya koymayı hedefledik. Çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış gereken grupta (n=70) WBC, PLT, nötrofil %, nötrofil, NLO, PLO, MLO ve SII değerleri, yatmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Maternal nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ortanca değeri, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış gereken hasta grubunda 4,6 iken, yatış gerekmeyen hasta grubunda 3,6 olarak izlendi ve NYBÜ yatan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (p= 0,000). Bizim çalışmamızda SII ortanca değeri NYBÜ’de yatan hasta grubunda 1296,9 10⁹/L iken yatmayan hasta grubunda 767,5 10⁹/L olarak izlendi. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hasta grubundaki maternal kandan bakılan SII değeri, istatistiksel anlamlı olarak yüksek olarak tespit edildi(p=0,000). Bu sonuçlar literatürdeki çalışmaları destekler nitelikte değerlendirilmiştir. Tanacan ve ark.’nın çalışmasındaki SII değerlerinin bizim çalışmamızdan daha yüksek olmasının nedeni olarak ilgili çalışmada PPROM tanılı hastaların alınmış olması olarak değerlendirilmiştir. İlgili çalışmada maternal kanların alındığı dönemde membran rüptürü gerçekleşmiş olup, üzerinden ne kadar süre geçtiğinin bilinmiyor oluşu, intraamniyotik enfeksiyon riskinin yüksek olması durumları inflamatuvar parametrelerin bizim çalışmamızdan daha yüksek değerlerde izlenmiş olmasını açıklamaktadır.

Biz çalışmamızda SII’nın neonatal yoğun bakım yatışı öngörmedeki sınır değerini %80,0 sensivite ve %84,3 spesifite ile 943,22 olarak tespit ettik (AUC=0,885; p<0,05). Tanacan ve ark.’nın erken preterm dönemde kötü neonatal sonuçlar için bulunduğu SII sınır değerlerinin bizim çalışmamızdan daha yüksek olarak tespit edilmiş olmasının nedeni bizim çalışmamızda geç preterm dönemde olan ve membran bütünlüğü bozulmamış olan hasta grubunun ele alınması olarak değerlendirilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda gebelik haftası ile inflamatuvar parametreler arasındaki negatif korelasyon ortaya konulmuştur(17). Dolayısı ile gebelik haftası daha ileride olan hastalarda NLO ve SII gibi inflamatuvar parametrelerde daha düşük değerler beklenmesi literatür ile uyumlu bir bulgudur.

Biz çalışmamızda neonatal sonuçları, yoğun bakıma yatış ihtiyacı olan ve olmayan bebekler olarak sınıflandırarak değerlendirdik. Bebeklerin tamamında yoğun bakım yatış endikasyonu solunum sıkıntısı olarak belirlendi. Yenidoğan yoğun bakıma

yatış gereken toplam 70 hastada, serbest oksijen ile takip edilen hasta sayısı 17 (%24,2), pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacı olan hasta sayısı 37 (%52,9) ve entübasyon ihtiyacı olan hasta sayısı 16 (%22,9) idi. Yoğun bakıma yatan bebeklerden 4 tanesine (%5,7) neonatal sepsis tanısı konuldu. Neonatal ölüm izlenmedi. Aslan ve ark.'nın 2020 yılında yaptığı çalışmada şiddetli preeklampsi tanısı olan 175 hastanın 13 tanesinde fetal kayıp izlenmiştir. Neonatal kaybı olan hasta grubunda üçüncü trimesterde maternal kanda bakılan NLO anlamlı olarak yüksek izlenmiştir ve sınır değeri 3,9 olarak verilmiştir($p=0.009$). Ancak PLO, MPV ile neonatal kayıp arasında ilişki bulunamamıştır (94). Bizim çalışmamızda neonatal ölüm olmaması sebebi ile neonatal ölüm ve inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki incelenememiştir.

Neonatal sepsis ile maternal kandaki inflamatuvar parametreler arasındaki ilişkinin incelendiği 2020 yılında yayınlanan, 485 preterm hasta ile yapılan çalışmada erken neonatal sepsis görülen hastalarda NLO, WBC ve nötrofil değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. NLO değerinin 5'in üstünde olmasının 34 hafta altındaki gebelerde erken neonatal sepsis riskini arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır. Yapılan lojistik regresyon analizi ile erken preterm gebeliklerde (34 hafta altı) neonatal sepsisi öngörmekte en önemli etkenin NLO değeri olduğu, geç preterm dönemde ise maternal ateş olduğu tespit edilmiştir(95). Bu çalışma ile beraber inflamatuvar belirteç olarak NLO kullanımının günümüz kliniğinde daha çok tercih edilen CRP'den üstün olduğu sonucuna ulaşılmaktadır.

Bizim çalışmamızda, neonatal yoğun bakım ünitesine yatış risk durumunu belirlemek amacı ile tek değişkenli analizde anlamlı bulunan tüm parametreler dahil edilerek uygulanan Backward:LR lojistik regresyon analizi sonucu elde edilen optimal modele göre; WBC, monosit yüzdesi ve SII değerlerinin NYBÜ yatış risk durumu üzerinde geç preterm hasta grubunda anlamlı bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). WBC değeri 1 birim arttığında, NYBÜ yatış riski 3,4 kat ve Monosit % değeri 1 birim arttığında, NYBÜ yatış riski 1,948 kat artacaktır. SII değeri 10 birim arttığında, NYBÜ yatış riski 1,006 kat artacaktır (%0,6 artacaktır). Bu bilgilerden yola çıkarak geç preterm dönemde olan ve bilinen başka bir risk faktörü olmayan hasta popülasyonunda tam kandan kolaylıkla temin edilebilecek olan SII değerinin neonatal yoğun bakıma yatışı predikte etmekte önemli olduğu görülmüştür. SII değeri 100 ($10^9/L$) arttığında NYBÜ yatış riskinin 10 kat artacağı sonucuna ulaşılmaktadır. Daha

önce yapılan çalışmaların hiçbirinde yenidoğan yoğun bakım yatışını bu denli kuvvetli öngörebilecek bir tam kan parametresi olmaması sebebi ile çalışmamız bu anlamda öncü çalışma olup diğer risk faktörleri ile birlikte SII düzeyini değerlendirecek ek çalışmaların yapılması gerekmektedir. Çalışmamızın üstünlüğü, nötrofili, lenfopeni ve trombositoz yapabileceği öngörülen tüm ek risk faktörlerinin dışlanmış olması ve izole olarak doğum eyleminin patofizyolojisinde yer alan mekanizmaların değerlendirilmesine olanak sağlamasıdır.

Gebelik haftası ile inflamatuvar parametreler arasındaki ilişkinin yeri literatürde belirsizliğini korumaktadır. Kurban ve ark.'nın 2020 yılında yaptığı çalışmada 138 hasta retrospektif olarak incelenmiş ve hastalar erken preterm(n=39), geç preterm(n=59) ve term(n=40) olarak gruplandırılmıştır. Hastalardan doğum salonuna kabul anında alınan tam kandan elde edilen değerler kullanılmıştır. Erken preterm hasta grubunda NLO değeri $6,1\pm 3$, geç preterm hasta grubunda $4,5\pm 2,5$ ve term hasta grubunda $3,9\pm 1,9$ olarak görülmüştür. NLO değeri en fazla erken preterm dönemde en az ise term dönemde izlenmiş olup gebelik haftası ile NLO arasında negatif korelasyon saptanmıştır($p=0,001$)(17). Preterm(n=137) ve term(n=145) hasta grupları arasındaki NLO ve RDW değerlerini karşılaştıran 2018 yılında yayınlanan başka bir çalışmada, birinci trimesterde, doğum amaçlı hastaneye kabulde ve doğum esnasında maternal kandaki NLO değerleri karşılaştırılmıştır. Birinci trimesterden doğuma doğru geçen süreçte maternal kandaki NLO değerlerinde artış görülmüştür. Bununla beraber preterm dönemde doğum esnasında NLO değerinin daha yüksek olduğu izlenmiştir(96).

Biz yaptığımız çalışmada geç preterm hasta grubunu çalışmaya dahil ettik. Neonatal yoğun bakım ünitesine yatışı gereken ve gerekmeyen gruplarda gebelik haftası ile NLO, PLO, MLO arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Neonatal yoğun bakım ünitesine yatan ve yatmayan her iki grup da kendi içerisinde $34-34^{+6}$ (n=6, n=4), $35-35^{+6}$ (n=24, n=29), $36-36^{+6}$ (n=40, n=50) hafta olmak üzere üç altgruba ayrıldı ve grupların içerisinde NLO, MLO, PLO ve SII değerleri karşılaştırıldı. Her iki grupta da gebelik haftası ile NLO, PLO, MLO ve SII değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Çalışmamızdaki bu sonucun nedenini, hasta sayısının diğer çalışmalara kıyasla az olması ve gebelik haftaları içerisinde homojen bir dağılım olmaması ile açıklamak mümkündür. Bununla

beraber, bizim çalışmamızla uyumlu olarak, Özdemir ve ark.'nın 2020 yılında yaptığı çalışmada gebelik yaşı ile NLO ve PLO arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmada 1127 hasta ele alınmış ve hastalar gebelik haftasına göre dört gruba ayrılmıştır. NLO değerleri, preterm dönemde doğumunu gerçekleştirmiş olan (n=42) hasta grubunda $3,79 \pm 2,24$, erken term dönemde doğumunu gerçekleştirmiş olan (n=638) hasta grubunda $3,09 \pm 1,99$, term dönemde doğumunu gerçekleştirmiş olan (n=432) hasta grubunda $3,27 \pm 1,94$, geç term dönemde doğumunu gerçekleştirmiş olan (n=15) hasta grubunda $3,67 \pm 1,49$ olarak izlenmiştir (p=0,414). Gruplar arasında gebelik haftası ile NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (97). Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi hasta gruplarının homojen dağılmamış olması çalışmanın eksikliğidir. Literatürde gebelik yaşı ile NLO değerleri arasında bir ilişki olup olmaması halen belirsizliğini devam ettirmektedir. Biz de bu çelişkili sonuçlara bir katkı sağlamak amacı ile çalışmamızda sekonder hedef olarak gebelik haftası ile NLO, PLO, MLO ve SII arasındaki ilişkiyi inceledik ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark geç preterm dönem içerisinde tespit edemedik.

İnflamasyon ve oksidatif stresin eritrosit stabilizasyonunu bozarak RDW değerinde artışa sebebiyet verdiği düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda artmış RDW değerleri sepsis ve mortalite ile ilişkili olarak tespit edilmiştir (75). Çalışmamızda inflamasyon biyobelirteci olarak kullanılan RDW'nin neonatal yoğun bakım ünitesine yatan ve yatmayan hasta grupları arasında değişmediği sonucuna ulaştık (p=0,241). Çalışmamızla benzer olarak Aslan ve ark., ciddi preeklampsili hastalarda fetal kaybı öngörmede RDW değerinin NLO'nun aksine anlamsız olduğunu belirtmişlerdir (94). Sistemik inflamasyonlarda immatür eritrositlerin dolaşıma salınmasına bağlı olarak RDW değerinin arttığı düşünülmektedir. Eritrositlerin yarı ömrünün 120 gün olduğu ve dolaşımda bu kadar kaldığı düşünülürse, sisteme salınan eritrositlerin RDW üzerine etkisinin daha çok kronik inflamasyonun göstergesi olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. Bizim çalışmamızda RDW değerinin değişmemesinin sebebi inflamasyonun akut bir inflamasyon olması ve eylemi akut dönemde tetiklemesi olabilir.

Trombositlerin hemostazın yanında inflamatuvar yanıtta da önemli rol oynadığı tespit edilmiştir. Trombositler, P-selektin aracılığı ile endotel hücreleri ve lökositler ile etkileşime girerek proinflamatuvar süreçte yer alırlar. Ayrıca lökositleri inflamasyon

alanına toplar ve sitokin üretimine katkı sağlar(72). İnflamasyonla birlikte trombosit sayısının arttığı bilinmektedir. Biz de çalışmamızda neonatal yoğun bakım ünitesine yatan hasta grubunda trombosit sayısını yatmayan gruba kıyasla artmış olarak tespit ettik ($p=0,000$). Bizim çalışmamıza benzer olarak Tanacan ve ark. trombosit değerini preterm prematür membran rüptürü olan hasta popülasyonunda kötü neonatal sonuçları olan grupta artmış olarak tespit etmişlerdir (3). Yine düşük apgar skorları olan hasta grubunda trombosit sayısında ve PLO değerinde artış izlenen çalışmalar mevcuttur(91). İnflamasyonla birlikte aktive olan trombositlerde aynı zamanda şekil değişikliği de gözlenir. Disk şeklinde olan trombositler hücre iskelet proteinlerinin yeniden düzenlenmesi ile küre şekline dönüşür. Bu şekil değişikliği ile trombosit hacmi (MPV) değişir. Daha büyük boyutlu trombositler daha genç ve aktif trombositlerdir. İnflamasyona cevap olarak öncelikle MPV artar ancak sonra trombositlerin inflamasyon alanında kullanılması ile trombosit hacmi azalma eğilimde olur ve MPV azalır(98). Literatürde kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit, chron, diyabetes mellitus ve maliniteler gibi birçok inflamatuvar süreç ile MPV ilişkilendirilmiştir (76). Biz çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış gereken grupta maternal kanda MPV değerini yatmayan gruba kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük tespit ettik ($p<0,05$). Yenidoğan yoğun bakıma yatışı tespit etmek için yapılmış farklı bir çalışma olmamakla birlikte şiddetli preeklampsili olgularda fetal ölümü araştıran bir çalışmada fetal ölüm ile maternal MPV değeri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır(94). Kurban ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise preterm eylem ile MPV'nin azaldığı NLO'nun arttığı tespit edilmiştir ve inflamasyon göstergesi olarak kullanılmış olması bakımından bu sonuç bizim çalışmamız ile paraleldir. Çalışmalar arasındaki bu farklılığın nedeninin MPV değerinin inflamasyon derecesine göre artmış ya da azalmış tespit edilebilir olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda inflamatuvar sürece katkısından dolayı COVID-19 tanımlı hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Koc ve ark.'nın 2020 yılında Ankara şehir Hastanesinde COVID-19 tanımlı hastalarda neonatal sonuçları ve maternal inflamatuvar parametreleri inceleyen çalışmasında, COVID tanısı olan($n=39$) ve olmayan($n=69$) hasta grupları arasında neonatal sonuçlar arasında fark görülmemiştir. Ancak MLO değerinin COVID-19 grubunda artmış olduğu tespit edilmiştir. MLO değerinin 0,35 üzerinde olmasının gebe popülasyonda COVID tanısında PCR testine yardımcı olarak

kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır(99). Bizim çalışmamızda maternal inflamasyona sebep olabilecek COVID-19 gibi komorbiditesi olan hastalar inflamatuvar parametreleri ve neonatal sonuçları etkileyebileceği gerekçesi ile çalışmadan dışlandı.

Çalışmada kullandığımız yeni nesil inflamasyon belirteçleri için sağlıklı bir gebelikte net bir alt ve üst limit vermek günümüzde halen mümkün değildir. Güney Kore’de yapılan bir çalışmada sağlıklı üreme çağındaki bir kadında NLO değerinin normal aralığı $1,73 \pm 1,55$ olarak bulunmuştur. Bu değer PLO için $133,7 \pm 85,6$ olarak verilmiştir(100). Gebe popülasyonda 2018 yılında yayınlanan Klement ve ark.’nın yaptığı çalışmada ise NLO ve PLO normal değerleri 1. Trimester için 2.6 ± 1 ve 136.3 ± 44.3 ikinci trimester için, 4.0 ± 1.4 ve 144.6 ± 47.1 üçüncü trimester içinse 3.5 ± 1.2 ve 118.1 ± 42 olarak verilmiştir(101). Biz çalışmamıza sadece spontan eyleme girmiş olan geç preterm hasta grubunu dahil etmemiz sebebi ile sağlıklı term bir gebelikteki değerler ile ilgili bir bilgi elde edemedik. Bu konudaki yayınların yetersizliği nedeni ile anormal durumların tespitinin kolaylaştırılması amacı ile normal gebe popülasyonlarında yapılan çalışmaların arttırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Geç preterm dönemde doğum zamanının planlanması, antenatal steroid uygulanması gibi birçok konuda günümüzde dahi ortak bir kanıya varılamamaktadır. Bu durumun önde gelen sebeplerinin başında neonatal sonuçların net olarak bilinmemesi bulunmaktadır. Bu nedenle yenidoğan sonuçlarını tahmin edebilmek hasta yaklaşımı açısından büyük önem taşımaktadır. Biz de bu bilgiler ışığında, spontan geç preterm eylem etyolojisinde yer alan inflamatuvar sürecin yenidoğan üzerine olan etkilerini incelemek amacı ile hastaları, bebekleri yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan ve yatmayan olmak üzere iki grup halinde inceledik. Çalışmamızda maternal inflamasyonu değerlendirmek amacı ile ucuz, girişimsel olmayan, her hastadan rutin olarak bakılan tam kan tetkikinden elde edilen parametreler ile oluşturulmuş yeni nesil inflamasyon belirteçleri olan nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (PLO), monosit-lenfosit oranı (MLO) ve sistemik immün-inflamatuvar indeks (SII) değerlerini kullandık. Çalışmamıza neonatal yoğun bakım ünitesinde (NYBÜ) yatan 70, neonatal yoğun bakım ünitesinde yatmayan 83 hasta olmak üzere toplam 153 hasta dahil edildi. İki grup demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında yaş, gravida, parite, gebelik haftası, gebelik gün sayısı, hastaneye yatıştan doğuma kadar geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p \geq 0.05$).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış gerekmeyen hasta grubunda hemoglobin, lenfosit yüzdesi, lenfosit ve MPV değerleri, yatanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek izlendi. Bunlara ek olarak, neonatal yoğun bakım ünitesi (NYBÜ)'nde yatış gereken grupta WBC, PLT, nötrofil yüzdesi, nötrofil, NLO, PLO, MLO ve SII değerleri, NYBÜ yatmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p < 0.05$). Kırmızı kan hücresi dağılım hacmi (RDW) ve ortalama eritrosit hacmi (MCV) açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla $p = 0.24$ ve $p = 0.41$). Maternal ortalama trombosit hacmi (MPV) yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hasta grubunda, yatmayan gruba kıyasla daha düşük bulundu ($p = 0.001$).

NYBÜ yatış risk durumlarıyla kurulan modelde tek değişkenli analizde anlamlı bulunan tüm parametreler dahil edilerek uygulanan Backward:LR lojistik regresyon

analizi sonucunda elde edilen verilerde; SII değerinin NYBÜ yatış risk durumu üzerinde anlamlı bir risk faktörü olduğu belirlendi ($p<0,05$). SII değeri 10 birim arttığında, NYBÜ yatış riskinin 1,006 kat artacağı belirlendi (%0,6 artış). SII için optimal ortalama amplitud (min) değeri %80,0 sensitivite ve %84,3 spesifite ile 943,22 olarak tespit edildi ($AUC=0,885$; $p<0,05$).

Gebelik haftası ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki açısından, NYBÜ yatış gereken ve gerekmeyen her iki gruptaki hastalarda da gebelik haftası ile NLO, PLO, MLO ve SII değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p>0,05$). Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış gereken grupta, bebeklerin yoğun bakım ünitesindeki yatış süresi ile maternal kanda bakılan NLO, PLO, MLO ve SII değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p>0,05$).

Çalışmamızda maternal kanda bakılan inflamasyon belirteçlerinin, spontan eyleme girmiş, ek risk faktörü olmayan geç preterm hasta grubunda yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışı öngörmede etkin olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış ile maternal inflamasyon arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olması sebebi ile çalışmamızın bu konuda öncü olacağı görüşünderiz. Özellikle yenidoğan imkanları kısıtlı olan bölgelerde çalışan hekimler için gebelik yaşına ek olarak neonatal sonuçların tahmininde NLO, MLO, PLO ve SII'nın kullanılmasının hasta yaklaşımı açısından değerli olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile L-A, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics*. 2001;107(1):e1-e.
2. Krupa F, Faltin D, Cecatti J, Surita F, Souza J. Predictors of preterm birth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006;94(1):5-11.
3. Tanacan A, Uyanik E, Unal C, Beksac MS. A cut-off value for systemic immune-inflammation index in the prediction of adverse neonatal outcomes in preterm premature rupture of the membranes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2020;46(8):1333-41.
4. Kolaczkowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nature reviews immunology*. 2013;13(3):159-75.
5. Kirbas A, Ersoy AO, Daglar K, Dikici T, Biberoglu EH, Kirbas O, et al. Prediction of preeclampsia by first trimester combined test and simple complete blood count parameters. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2015;9(11):QC20.
6. Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer immunology, immunotherapy*. 2009;58(1):15-23.
7. Mei Z, Shi L, Wang B, Yang J, Xiao Z, Du P, et al. Prognostic role of pretreatment blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in advanced cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of 66 cohort studies. *Cancer treatment reviews*. 2017;58:1-13.
8. Ma M, Zhu M, Zhuo B, Li L, Chen H, Xu L, et al. Use of complete blood count for predicting preterm birth in asymptomatic pregnant women: A propensity

score-matched analysis. Journal of clinical laboratory analysis. 2020;34(8):e23313.

9. Farzaneh F, Ghobadi S, Absalan A. The accuracy of selected hematology and inflammatory indices for predicting preterm labor; a cross-sectional study. Immunopathologia Persa. 2019;5(1):e05-e.
10. Koh C, Bhoo-Pathy N, Ng K, Jabir R, Tan G, See M, et al. Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer. British journal of cancer. 2015;113(1):150-8.
11. Dunder O, Yoruk P, Tutuncu L, Akyol Erikci A, Muhcu M, Ergur AR, et al. Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of pre-eclampsia. Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis. 2008;28(11):1052-6.
12. Hu B, Yang X-R, Xu Y, Sun Y-F, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. Clinical Cancer Research. 2014;20(23):6212-22.
13. Sun Y, Li W, Li A-J, Su H, Yue J, Yu J. Increased systemic immune-inflammation index independently predicts poor survival for hormone receptor-negative, HER2-positive breast cancer patients. Cancer management and research. 2019;11:3153.
14. Ustundag Y, Huysal K, Gecgel SK, Unal D. Relationship between C-reactive protein, systemic immune-inflammation index, and routine hemogram-related inflammatory markers in low-grade inflammation. Int J Med Biochem. 2018;1(1):24-8.
15. Buhimschi CS, Turan OM, Funai EF, Azpurua H, Bahtiyar MO, Turan S, et al. Fetal adrenal gland volume and cortisol/dehydroepiandrosterone sulfate ratio in inflammation-associated preterm birth. Obstetrics and gynecology. 2008;111(3):715-22.

16. Vakili S, Torabinavid P, Tabrizi R, Shojazadeh A, Asadi N, Hessami K. The Association of Inflammatory Biomarker of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Spontaneous Preterm Delivery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mediators of inflammation*. 2021;2021.
17. Kurban Y, Alan Y, Uyar İ, Atak Z, Aydemir Ö, Öktem A. Investigation of Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume in Patients Diagnosed with Preterm Labor. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2020.
18. HELVACI H, BOZGÜL A, HELVACI ONURSAL Y, GÜNEŞ TATLI B, ORBATU D, GÜNEŞ S. Geç preterm bebeklerde Yenidoğan yoğun bakım ünitesi'ne yatışı gerektiren erken neonatal sorunlar. *İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi*. 2014;4(1):44-50.
19. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *The Lancet*. 2002;360(9344):1489-97.
20. Sheikh IA, Ahmad E, Jamal MS, Rehan M, Assidi M, Tayubi IA, et al. Spontaneous preterm birth and single nucleotide gene polymorphisms: a recent update. *BMC genomics*. 2016;17(9):39-50.
21. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The lancet*. 2008;371(9606):75-84.
22. Mandy GT, Weisman L, Kim M. Incidence and mortality of the preterm infant. *Massachusetts: UpToDate*. 2017.
23. Kelly R, Holzman C, Senagore P, Wang J, Tian Y, Rahbar M, et al. Placental vascular pathology findings and pathways to preterm delivery. *American journal of epidemiology*. 2009;170(2):148-58.
24. Li D, Liu L, Odouli R. Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study. *Human reproduction*. 2009;24(1):146-53.
25. McLean M, Smith R. Corticotrophin-releasing hormone and human parturition. *Reproduction (Cambridge, England)*. 2001;121(4):493-501.

26. Majzoub JA, McGregor JA, Lockwood CJ, Smith R, Taggart MS, Schulkin J. A central theory of preterm and term labor: putative role for corticotropin-releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(1 Pt 3):S232-41.
27. Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2009;22(5):423-7.
28. Nygren P, Fu R, Freeman M, Bougatsos C, Klebanoff M, Guise JM. Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: an update review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine.* 2008;148(3):220-33.
29. Gibbs R, Romero R, Hillier S, Eschenbach D, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1992;166(5):1515-28.
30. Nadeau-Vallée M, Obari D, Quiniou C, Lubell WD, Olson DM, Girard S, et al. A critical role of interleukin-1 in preterm labor. *Cytokine & growth factor reviews.* 2016;28:37-51.
31. Wei S-Q, Fraser W, Luo Z-C. Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology.* 2010;116(2):393-401.
32. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Korzeniewski SJ, Chaemsaihong P, Gotsch F, et al. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *American journal of reproductive immunology.* 2014;72(5):458-74.
33. Romero R, Parvizi S, Oyarzun E, Mazor M, Wu YK, Avila C, et al. Amniotic fluid interleukin-1 in spontaneous labor at term. *The Journal of reproductive medicine.* 1990;35(3):235-8.

34. Young A, Thomson AJ, Ledingham M, Jordan F, Greer IA, Norman JE. Immunolocalization of proinflammatory cytokines in myometrium, cervix, and fetal membranes during human parturition at term. *Biology of reproduction*. 2002;66(2):445-9.
35. Chaves JHB, Babayan A, de Melo Bezerra C, Linhares IM, Witkin SS. Maternal and neonatal interleukin-1 receptor antagonist genotype and pregnancy outcome in a population with a high rate of pre-term birth. *American journal of reproductive immunology*. 2008;60(4):312-7.
36. Velez D, Menon R, Thorsen P, Jiang L, Simhan H, Morgan N, et al. Ethnic differences in interleukin 6 (IL-6) and IL6 receptor genes in spontaneous preterm birth and effects on amniotic fluid protein levels. *Annals of human genetics*. 2007;71(5):586-600.
37. Krediet TG, Wiertsema SP, Vossers MJ, Hoeks SB, Fleer A, Ruven HJ, et al. Toll-like receptor 2 polymorphism is associated with preterm birth. *Pediatric research*. 2007;62(4):474-6.
38. Buhimschi CS, Schatz F, Krikun G, Buhimschi IA, Lockwood CJ. Novel insights into molecular mechanisms of abruption-induced preterm birth. *Expert reviews in molecular medicine*. 2010;12:e35.
39. Obstetricians ACo, Gynecologists. Practice bulletin No. 171: management of preterm labor. *Obstetrics and gynecology*. 2016;128(4):e155-e64.
40. Lockwood C. Preterm labor: Clinical findings, diagnostic evaluation, and initial treatment. UpToDate Available at: URL: [https://www/uptodate.com/contents/preterm-labor-clinical-findings-diagnostic-evaluationand-initial-treatment](https://www.uptodate.com/contents/preterm-labor-clinical-findings-diagnostic-evaluationand-initial-treatment) last updated. 2019.
41. Walker KF, Thornton JG. Tocolysis and preterm labour. *The Lancet*. 2016;387(10033):2068-70.
42. Committee SfM-FMP. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;206(5):376-86.

43. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(24):2379-85.
44. Gyamfi-Bannerman C. 1: Antenatal Late Preterm Steroids (ALPS): a randomized trial to reduce neonatal respiratory morbidity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2016;214(1):S2.
45. Committee SfM-FMP. Implementation of the use of antenatal corticosteroids in the late preterm birth period in women at risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(2):B13-5.
46. Practice CoO. Committee Opinion No. 713: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstetrics and gynecology*. 2017;130(2):e102-e9.
47. Lee M-J, Guinn D, Martin R. Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal respiratory morbidity and mortality from preterm delivery. *UpToDate* Waltham, MA: UpToDate. 2018.
48. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics*. 2006;118(3):1207-14.
49. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstetrics & Gynecology*. 2008;111(1):35-41.
50. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Nannini A, Weiss J, et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics*. 2008;121(2):e223-e32.
51. Mandy GT. Short-term complications of the preterm infant. *UpToDate* Waltham, MA: UpToDate. 2018.

52. Khashu M, Narayanan M, Bhargava S, Osiovich H. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: a population-based cohort study. *Pediatrics*. 2009;123(1):109-13.
53. Stewart DL, Barfield WD. Updates on an at-risk population: late-preterm and early-term infants. *Pediatrics*. 2019;144(5).
54. McLaurin KK, Hall CB, Jackson EA, Owens OV, Mahadevia PJ. Persistence of morbidity and cost differences between late-preterm and term infants during the first year of life. *Pediatrics*. 2009;123(2):653-9.
55. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C. "Late-preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics*. 2007;120(6):1390-401.
56. Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M, et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2010;304(4):419.
57. Jain L. Respiratory morbidity in late-preterm infants: prevention is better than cure! *American journal of perinatology*. 2008;25(02):075-8.
58. Hallman M, Kulovich M, Kirkpatrick E, Sugarman RG, Gluck L. Phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: indices of lung maturity. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1976;125(5):613-7.
59. Ng EH, Shah V. Guidelines for surfactant replacement therapy in neonates. *Paediatrics & Child Health*. 2021;26(1):35-41.
60. Uslu S, Zübarioğlu U, Bülbül A. Geç preterm bebeklerde erken dönem solunum problemleri. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*. 2017;51(3):184-90.
61. Eichenwald EC. Apnea of prematurity. *Pediatrics*. 2016;137(1).
62. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(20):2112-21.

63. Sarici SÜ, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics*. 2004;113(4):775-80.
64. De Vries LS, Van Haastert I-LC, Rademaker KJ, Koopman C, Groenendaal F. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. *The Journal of pediatrics*. 2004;144(6):815-20.
65. Maayan-Metzger A, Itzhak A, Mazkereth R, Kuint J. Necrotizing enterocolitis in full-term infants: case–control study and review of the literature. *Journal of perinatology*. 2004;24(8):494-9.
66. Teune MJ, Bakhuizen S, Bannerman CG, Opmeer BC, Van Kaam AH, Van Wassenaer AG, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;205(4):374. e1-. e9.
67. Seikku L, Gissler M, Andersson S, Rahkonen P, Stefanovic V, Tikkanen M, et al. Asphyxia, neurologic morbidity, and perinatal mortality in early-term and postterm birth. *Pediatrics*. 2016;137(6).
68. Ely DM, Driscoll AK. Infant mortality in the United States, 2017: data from the period linked birth/infant death file. 2019.
69. Narlı N, Kırımı E, Uslu HS. YENİDOĞAN BEBEĞİN GÜVENLİ NAKLİ REHBERİ.
70. Turgeon ML. *Clinical hematology: theory and procedures*: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
71. Kesava S. Red blood cells do more than just carry oxygen. New findings by NUS team show they aggressively attack bacteria too. *The Straits Times*. 2007.
72. Semple JW, Freedman J. Platelets and innate immunity. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2010;67(4):499-511.
73. Ganz T. Anemia of Inflammation. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(12):1148-57.

74. Zorlu A, Bektasoglu G, Guven FMK, Dogan OT, Gucuk E, Ege MR, et al. Usefulness of admission red cell distribution width as a predictor of early mortality in patients with acute pulmonary embolism. *The American journal of cardiology*. 2012;109(1):128-34.
75. Hu Z-D, Lippi G, Montagnana M. Diagnostic and prognostic value of red blood cell distribution width in sepsis: A narrative review. *Clinical biochemistry*. 2020;77:1-6.
76. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemon H, Dymicka-Piekarska V. Mean platelet volume (MPV): new perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions. *Mediators of inflammation*. 2019;2019.
77. Halazun K, Aldoori A, Malik H, Al-Mukhtar A, Prasad K, Toogood G, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2008;34(1):55-60.
78. Oflazoglu U, Alacacioglu A, Somali I, Yuce M, Buyruk AM, Varol U, et al. Nötrofil/Lenfosit Oranı, Trombosit/Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacminin Kolorektal Karsinomlu Hastalardaki Prognostik Değeri [İzmir Onkoloji Grubu (IZOG) Çalışması]. *ACTA ONCOLOGICA TURCICA*. 2017;50(1):1-6.
79. Wang J, Zhu Q-W, Cheng X-Y, Liu J-y, Zhang L-l, Tao Y-M, et al. Assessment efficacy of neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio in preeclampsia. *Journal of reproductive immunology*. 2019;132:29-34.
80. McFadyen JD, Kaplan ZS. Platelets are not just for clots. *Transfusion Medicine Reviews*. 2015;29(2):110-9.
81. Toprak E, Bozkurt M, Çakmak BD, Özçimen EE, Silahlı M, Yumru AE, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: A new inflammatory marker for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2017;18(3):122.

82. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(12):3378-84.
83. Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thrombosis and haemostasis*. 2011;105(S 06):S13-S33.
84. Sahbaz A, Cicekler H, Aynioglu O, Isik H, Ozmen U. Comparison of the predictive value of plateletcrit with various other blood parameters in gestational diabetes development. *Journal of obstetrics and gynaecology*. 2016;36(5):589-93.
85. Li N. Platelet-lymphocyte cross-talk. *Journal of leukocyte biology*. 2008;83(5):1069-78.
86. Stotz M, Pichler M, Absenger G, Szkandera J, Armingier F, Schaberl-Moser R, et al. The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage III colon cancer. *British journal of cancer*. 2014;110(2):435-40.
87. Cappelletti M, Presicce P, Lawson MJ, Chaturvedi V, Stankiewicz TE, Vanoni S, et al. Type I interferons regulate susceptibility to inflammation-induced preterm birth. *JCI insight*. 2017;2(5).
88. Dixon CL, Richardson L, Sheller-Miller S, Saade G, Menon R. A distinct mechanism of senescence activation in amnion epithelial cells by infection, inflammation, and oxidative stress. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2018;79(3):e12790.
89. Kuzawa CW, Adair LS, Borja J, Mcdade TW. C-reactive protein by pregnancy and lactational status among Filipino young adult women. *American Journal of Human Biology*. 2013;25(1):131-4.
90. Teran E, Escudero C, Calle A. C-reactive protein during normal pregnancy and preeclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2005;89(3):299-300.

91. ER P, NA IJR. The relationship between the low Apgar scores of the newborns and hematologic parameters which are inflammatory markers. *Perinatal Journal*. 2020;28(3):157-63.
92. Kim MA, Lee BS, Park YW, Seo K. Serum markers for prediction of spontaneous preterm delivery in preterm labour. *European journal of clinical investigation*. 2011;41(7):773-80.
93. Jaffar DW, Rabie MAF. Maternal platelet-to-lymphocyte ratio at delivery can predict poor neonatal outcome in preterm births. *Turkish journal of obstetrics and gynecology*. 2018;15(4):254.
94. Aslan MM, Yeler MT, Yuvacı HU, Cerci IA, Cevrioğlu AS, Ozden S. Can the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts fetal loss in preeclampsia with severe features? *Pregnancy Hypertension*. 2020;22:14-6.
95. Chayawongrungreung T, Luengmettakul J, Srilar A. Relationship between Antenatal Maternal Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Early Onset Neonatal Sepsis in Preterm Neonates. *Thai Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2020:94-102.
96. Melissa C, Aaron H, Jonathan H, Angel G, James A. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Red Blood Cell Distribution Width Levels in Preterm vs. Term Births. *J Mol Genet Med*. 2018;12(317):1747-0862.1000317.
97. Ozdemir ED, Ozdemir H. Evaluate the correlations of maternal systemic inflammatory markers such as neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio with gestation age. *Tropical Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2020;37(1):62.
98. Afsar N, Afroze IA, Tahniath H, Abid Z. Role of mean platelet volume as an adjunct in evaluation of acute inflammation. *Annals of Pathology and Laboratory Medicine*. 2017;4(4):A466-A9.
99. Koç EME, Fındık RB, Akkaya H, Karadağ I, Tokalıoğlu EÖ, Tekin ÖM. Comparison of hematological parameters and perinatal outcomes between

COVID-19 pregnancies and healthy pregnancy cohort. *Journal of Perinatal Medicine*. 2020;1(ahead-of-print).

100. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine*. 2018;97(26).
101. Hershko Klement A, Hadi E, Asali A, Shavit T, Wisner A, Haikin E, et al. Neutrophils to lymphocytes ratio and platelets to lymphocytes ratio in pregnancy: A population study. *PloS one*. 2018;13(5):e0196706.



9. ÖZGEÇMİŞ

I. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: Gizem ÇETİNKAYA

Doğum tarihi: 1991

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: Ankara Şehir Hastanesi – Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

E-posta adresi: cetinkaya__gizem@hotmail.com

Telefon: 0507 170 09 52

II. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülteyi lütfen belirtiniz: Yeditepe Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihini lütfen yıl olarak belirtiniz: 2015

Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: Asis. Dr

III. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşları lütfen belirtiniz:

İstanbul Bahçelievler Toplum Sağlığı Merkezi: 16.09. 2015 – 28.10.2015
mecburi hizmet

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Ankara Şehir Hastanesi Kadın
Hastalıkları ve Doğum Kliniği : 27.03.2017 - halen