T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

PREMATÜRELERDE İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA - PERİVENTRİKÜLER LÖKOMALAZİNİN RİSK FAKTÖRLERİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ VE YENİ BİR BELİRTEÇ OLAN NÖTROFİL / LENFOSİT ORANI İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mürüvvet ŞİŞMAN NARLI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Esin KOÇ

ANKARA
TEMMUZ 2021

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

PREMATÜRELERDE İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA - PERİVENTRİKÜLER LÖKOMALAZİNİN RİSK FAKTÖRLERİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ VE YENİ BİR BELİRTEÇ OLAN NÖTROFİL / LENFOSİT ORANI İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mürüvvet ŞİŞMAN NARLI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Esin KOÇ

ANKARA
TEMMUZ 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tezimin her aşamasında ilgisini, tecrübesini ve sabrını eksik etmeyen, çalışma prensibine, merhametine hayran olduğum, mesleki hayatım boyunca da rol model alacağım değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Esin KOÇ'a,

Bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, eğitimimiz için emek veren Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Aysun BİDECİ'ye,

Tezimin tamamlanmasında büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Zühre KAYA ve Doç. Dr. İ. Murat HİRFANOĞLU'na,

Her zaman olumlu tavırlarıyla beni yüreklendiren, zor günlerimde elimden tutan ve hayatıma da büyük katkıları olan çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ülker KOÇAK ve Doç. Dr. Arzu OKUR'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bende büyük emekleri olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının tüm saygıdeğer hocalarına,

Asistanlık süreci boyunca birbirimize destek olduğumuz, birlikte öğrendiğimiz ve birlikte çalışıp birlikte yorulduğumuz tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatıma dokunan, her an yanımda olan ismini yazamadığım birçok dostlarıma,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan hayatıma yol vermemde, bugünlere gelmemde büyük emekleri ve sonsuz fedakârlıkları olan canım annem, babam ve desteklerini her zaman arkamda hissettiğim ağabeylerim Mehmet ve Ali Rıza'ya, yaşam kaynağım, adaşım, yeğenim Mila Mürüvvet'e,

Desteğini ve sevgisini her an hissetiğim, sonsuz sabrı ve şevkati ile bu zorlu süreçte benimle beraber yürüyen, tezime de büyük katkısı olan yol arkadaşım, canım eşim Dr. Nuri Cihan NARLI'ya

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mürüvvet ŞİŞMAN NARLI

İÇİNDEKİLER

Teşekkür
İçindekiler
Şekiller Dizini
Tablolar Dizini
Kısaltmalar

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **5**
2.1. Prematürite **5**
2.1.1. Risk faktörleri ve önemi **6**
2.2. Germinal Matriks Kanaması-İntraventriküler Kanama **7**
2.2.1. GMK-İVK risk faktörleri **8**
2.2.2. GMK-İVK klinik bulgular **9**
2.2.3. GMK-İVK tanı **10**
2.2.4. GMK-İVK korunma ve tedavi **12**
2.2.5. GMK-İVK prognoz **15**
2.3. Periventriküler Lökomalazi **16**
2.3.1. PVL histopatolojik ayrım **17**
2.2.2. PVL risk faktörleri **18**
2.2.3. PVL klinik bulgular **18**
2.3.4. PVL tanı **19**
2.3.5. PVL tedavi **20**
2.4. Tam Kan Sayımı ve Koagülasyon Parametreleri **21**
3. GEREÇ VE YÖNTEM **23**
3.1. İstatistiksel Yöntemler **29**
4. BULGULAR **30**
4.1. GMK-İVK ve Evre 3-4 GMK-İVK Bulguları **30**
4.1.1. GMK-İVK vakalarının sosyodemografik özellikleri **30**

4.1.2. GMK-İVK vakalarının evrelerine göre dağılımı 31
4.1.3. GMK-İVK ve Evre 3-4 GMK-İVK ile prenatal risk faktörlerinin ilişkisi 32
4.1.4. GMK-İVK ve Evre 3-4 GMK-İVK ile Natal risk faktörlerinin ilişkisi 35
4.1.5. GMK-İVK ve Evre 3-4 GMK-İVK ile postnatal risk faktörlerinin ilişkisi 37
4.1.6. GMK-İVK vakalarında TKS parametrelerinin günlere göre değişimi 44
4.1.7. GMK-İVK Komplikasyonları ile Nötrofil / Lenfosit oranının ilişkisi 46
4.1.8. GMK-İVK vakalarında koagülasyon parametrelerinin günlere göre değişimi 47
4.2. PVL Bulguları 48
4.2.1. PVL vakalarının sosyodemografik özellikleri 48
4.2.2. PVL vakalarının evrelerine göre dağılımı 49
4.2.3. Periventriküler Lökomalazi ile prenatal risk faktörlerinin ilişkisi 50
4.2.4. Periventriküler Lökomalazi ile Natal risk faktörlerinin ilişkisi 50
4.2.5. Periventriküler Lökomalazi ile postnatal risk faktörlerinin ilişkisi 50
4.2.6. PVL vakalarında TKS parametrelerinin günlere göre değişimi 53
4.2.7. PVL Komplikasyonları ile Nötrofil / Lenfosit oranının ilişkisi 55
4.2.8. PVL vakalarında Koagülasyon parametrelerinin günlere göre değişimi 56
5. TARTIŞMA 58
5.1. GMK-İVK ve Evre 3-4 GMK-İVK Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi 58
5.1.1. GMK-İVK vakalarında TKS parametrelerinin günlere göre değişiminin değerlendirilmesi 67
5.1.2. GMK-İVK komplikasyonları ile NLO'nun ilişkisinin değerlendirilmesi 70

5.1.3. GMK-İVK grubunda koagülasyon parametrelerinin günlere göre değişiminin değerlendirilmesi 70
5.2. PVL Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi 71
5.2.1. PVL vakalarında TKS parametrelerinin günlere göre değişiminin değerlendirilmesi 74
5.2.2. PVL komplikasyonları ile NLO'nun ilişkisinin değerlendirilmesi 77
5.2.3. PVL grubunda koagülasyon parametrelerinin günlere göre değişiminin değerlendirilmesi 78
6. SONUÇLAR 80
7. KAYNAKLAR 85
8. ÖZET 102
9. SUMMARY 106
10. EKLER 110

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tüm GMK-İVK vakalarının evrelere göre dağılımı 32

Şekil 2. Tüm GMK-İVK vakalarının kısa dönem komplikasyonlarına göre dağılımı 42

Şekil 3. PVL vakalarının evrelere göre dağılımı 49

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tüm GMK-İVK vakalarının demografik verilere göre dağılımı 30

Tablo 2. Tüm GMK-İVK vakalarının evreleri ve tanı zamanları 31

Tablo 3. Tüm GMK-İVK vakalarının prenatal risk faktörleri ile ilişkisi 33

Tablo 4. Evre 3-4 GMK-İVK ile prenatal risk faktörleri ilişkisi 34

Tablo 5. Evre 3-4 GMK-İVK ile antenatal steroid kullanımının regresyon analizi 34

Tablo 6. Tüm GMK-İVK vakalarının natal risk faktörleri ile ilişkisi 35

Tablo 7. Tüm GMK-İVK vakaları ile entübasyonun regresyon analizi 35

Tablo 8. Evre 3-4 GMK-İVK ile ilişkili natal risk faktörleri 36

Tablo 9. Evre 3-4 GMK-İVK ile natal risk faktörlerinin regresyon analizi 36

Tablo 10. Tüm GMK-İVK vakalarının hospitalizasyon nedenleri ve sürelerine göre dağılımı 37

Tablo 11. Tüm GMK-İVK vakalarının postnatal risk faktörleri ile ilişkisi 38

Tablo 12. Evre 3-4 GMK-İVK grubunun postnatal risk faktörleri ile ilişkisi 39

Tablo 13. Evre 3-4 GMK-İVK ile hipotansiyonun regresyon analizi 39

Tablo 14. Evre 3-4 GMK-İVK grubunun laboratuvar sonuçları ile ilişkisi 40

Tablo 15. Evre 3-4 GMK-İVK ile Na'nın regresyon analizi 40

Tablo 16. Evre 3-4 GMK-İVK grubunun aldıkları tedavilerle ilişkisi 41

Tablo 17. Evre 3-4 GMK-İVK ile transfüzyonların regresyon analizi 42

Tablo 18. Evre 3-4 GMK-İVK grubunun kısa dönem komplikasyonları ile ilişkisi 43

Tablo 19. Evre 3-4 GMK-İVK ile hidrosefalinin regresyon analizi 43

Tablo 20. GMK-İVK tespit edildiği 0. ve 14. günlerde eritrosit parametrelerindeki değişim 44

Tablo 21. GMK-İVK tespit edildiği 0. ve 14. günlerde lökosit parametrelerindeki değişim 45

Tablo 22. GMK-İVK tespit edildiği 0. ve 14. günlerde trombosit parametrelerindeki değişim 45

Tablo 23. GMK-İVK olanlarda farklı izlem zamanlarındaki NLO'nun nöbet, hidrosefali, şant takılma ve eksitus ile ilişkisi 46
Tablo 24. GMK-İVK grubunda 0. ve 14. gün NLO'nun eşik değerleri ve sensitivite, spesifite oranları 47
Tablo 25. GMK-İVK tanı zamanı öncesi ve sonrası ölçülen koagülasyon değerindeki değişim 47
Tablo 26. PVL vakalarının demografik verilere göre dağılımı 48
Tablo 27. PVL evreleri ve tanı zamanları 49
Tablo 28. PVL grubunun natal risk faktörleri ile ilişkisi 50
Tablo 29. PVL vakalarının hospitalizasyon nedenleri ve sürelerine göre dağılımı 51
Tablo 30. PVL grubunun kan gazı sonuçları ile ilişkisi 51
Tablo 31. PVL grubunun ES transfüzyon sayısı ile ilişkisi 52
Tablo 32. PVL grubunun EEG sonucu ile ilişkisi 52
Tablo 33. PVL ile ilişkili klinik durumlar 52
Tablo 34. PVL ile nöbeti olanların regresyon analizi 53
Tablo 35. PVL tespit edildiği 0. ve 14. günlerde eritrosit parametrelerindeki değişim 54
Tablo 36. PVL tespit edildiği 0. ve 14. günlerde lökosit parametrelerindeki değişim 54
Tablo 37. PVL tespit edildiği 0. ve 14. günlerde trombosit parametrelerindeki değişim 55
Tablo 38. PVL olanlarda farklı zamanlardaki NLO'nun nöbet ve eksitus ile ilişkisi 56
Tablo 39. PVL grubunda 14. gün NLO'nun cut-off değerleri ve sensitivite, spesifite oranları 56
Tablo 40. PVL tanı zamanı öncesi ve sonrası koagülasyon değerlerindeki değişim 57

KISALTMALAR

ADDA	: Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı
AGA	: Appropriate Gestational Age (Gestasyonel Yaşa Göre Normal Olma)
APTT	: Aktive Kısmi Tromboplastin Zamanı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
C/S	: Cesarean Section (Sezaryen)
CFM	: Serebral Fonksiyon Monitör
CPAP	: Continious Positive Airway Pressure (Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı)
CPR	: Kardiyopulmoner Resüsitasyon
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlığı
DA	: Doğum Ağırlığı
DDA	: Düşük Doğum Ağırlığı
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
EEG	: Elektroensefalografi
EMR	: Erken Membran Rüptürü
ES	: Eritrosit
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GM	: Germinal Matriks
GMK-İVK	: Germinal Matriks Kanaması-İntraventriküler Kanama
gr	: Gram
GY	: Gestasyonel Yaş
HCT	: Hematokrit
HFLC	: Yüksek Floresan Lenfosit Sayısı
HGB	: Hemoglobin
INR	: International Normalized Ratio (Uluslararası Düzeltme Oranı)
IUGR	: İntrauterin Gelişme Geriliği
İHB	: İndirekt Hiperbilirubinemi

LGA : Large Gestational Age (Gestasyonel Yaşa Göre Büyük Olma)
LYMPH : Lenfosit
MACRO-R : Makrositik Eritrositler
MCH : Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCV : Ortalama Eritrosit Hacmi
MİCRO-R : Mikrositik Eritrositler
MONO : Monosit
MPV : Mean Platelet Volüm (Ortalama Platalet Hacmi)
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
Na : Sodyum
$NAHCO_3$: Sodyum Bikarbonat
NEK : Nekrozitan Enterokolit
NEUT : Nötrofil
NLO : Nötrofil / Lenfosit Oranı
NRBC : Çekirdekli Eritrositler
PCT : Platekrit
PDA : Patent Duktus Arteriozus
PDW : Platelet Distribution Width (Trombosit Dağılım Genişliği)
PHVD : Posthemorajik Ventriküler Dilatasyonun
PLT : Platelet
PPV : Pozitif Basınçlı Ventilasyon
PTD : Preterm Doğum
PTZ : Protrombin Zamanı
PVHİ : Periventriküler Hemorajik İnfarkt
PVL : Periventriküler Lökomalazi
RDW : Eritrosit Dağılım Hacmi
RET : Retikülosit Sayısı
ROP : Retinopathy of Prematurity (Prematüre retinopatisi)
RPI : Retikülosit Üretim İndeksi
SGA : Small for Gestation Age (Gestasyonel Yaşa Göre Küçük Olma)
SpO_2 : Oksijen Satürasyonu

SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TDP	: Taze Donmuş Plazma
TKS	: Tam Kan Sayımı
USG	: Ultrasonografi
YYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada her yıl yaklaşık olarak 135 milyon bebek doğmaktadır (1). Bu bebeklerin yaklaşık %10'u ilk nefes için yardım almakta, %1'den daha azında ise ileri resüsitasyon gerekmektedir (2,3). Yılda yaklaşık 15 milyon bebek zamanından önce doğmaktadır. Bu da erken doğum oranının yaklaşık %11 olduğunu göstermektedir. Preterm doğum komplikasyonlarına bağlı bebek ölümü 2015 yılında 1 milyon olup, bebek ölümleri nedenlerinin ilk sıralarında yer almaktadır (4). CDC verilerine göre 2019 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 3.747.540 bebek dünyaya gelmiş olup bunların %8,3'ü düşük doğum ağırlıklı, %10,2'si preterm doğumdur (5). Yani her 10 bebekten biri prematüre olarak dünyaya gelmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre; Türkiye' de 2020 yılında 1 milyon 112 bin 859 bebek canlı olarak dünyaya gelmiştir (6). Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü verilerine göre 2020 yılında canlı doğumların %7.7'si düşük doğum ağırlıklı, %11'i preterm doğumdur (7). Türk Neonatoloji Derneği'nin birçok merkezde gerçekleştirdiği çalışmanın verileri doğrultusunda gestasyonel yaş (GY) ve doğum ağırlığına (DA) göre mortalite oranları, <1000 gram (gr) bebekler için 2002 yılında %53,9 iken, 2019 yılında %25,4'tür. 1000 - 1499 gr bebekler için 2002 yılında %16,1 iken 2019 yılında %7,4'tür. Doğum haftasına göre mortalite oranlarına bakıldığında 22-24 hafta arası 2002 yılında %74,3 iken 2019 yılında %68.0'dir. Geç prematürelerde (34-36 hafta) 2002 yılında %9,3 iken; 2019 yılında %4,4 olarak bulunmuştur (8).

Ülkemizdeki perinatal ve neonatal bakım alanındaki olumlu gelişmelere paralel olarak yüksek riskli yenidoğanların yaşam oranı yükselmiş, ancak beraberinde bu bebeklerde görülen morbidite riski artmıştır. Bunların başlıcaları; intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi (PVL), patent duktus arteriozus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi, respiratuar distres sendromu (RDS), prematüre retinopatisi (ROP) ve sepsis gibi komplikasyonlardır. Germinal matriks kanaması-intraventriküler kanama (GMK-İVK) , özellikle pretermlerde beyin hasarının önemli bir nedeni olup gebelik haftası <32 ve doğum ağırlığı <1500 gr olan bebeklerde daha sıktır (9). GMK-İVK, uzun donem nörogelişimsel sorunları ve mortaliteyi artırmaktadır. Şiddetli intraventriküler kanama (Evre 3-4) geçiren yenidoğanlar artmış mortalitenin yanı sıra; konvülziyon, posthemorajik hidrosefali, paralizi, serebral palsi, mental retardasyon ve ağır nörogelişimsel gerilik gibi uzun dönem istenmeyen etkilerle karşı karşıya kalabilmektedir. Bu bebeklerde %10–15 oranında ağır nörogelişimsel gerilik görülebilirken uzun dönemde serebral palsi ve mental gerilik riski ise %75'e kadar artmaktadır (10).

PVL ise pretermlerde serebral beyaz cevherdeki hemorajik olmayan beyin hasarının en sık görülen formudur. PVL, küçük prematüre bebeklerde zamanında doğan bebeklere göre daha yaygındır. Gebelik yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça insidansı artran PVL, fokal ve diffüz olmak üzere ikiye ayrılır (11). Kistik PVL, alt ekstremite fonksiyonlarını kontrol eden daha derin ve daha medial lif yollarına zarar vererek spastik diplejiye yol açar (12). Geniş beyaz cevher tutulumu kuadriplejiye neden olabilir (13). Serebral görme bozukluğu ve serabral palsi

PVL'nin önemli komplikasyonlarıdır (14). Kistik PVL'li prematüre bebeklerin % 60-80'ninde serebral palsi oluşmakta olup kistik olmayan PVL'li prematüre bebeklerin ise % 16'sında serebral palsi geliştiği bildirilmektedir (15).

Tam kan sayımı (TKS) çok hızlı sonuçlanması, pratik olması nedeniyle günümüzde pek çok hastalıkta yaygın olarak kullanılan temel tanı testi olup yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) izlenen prematürelerin tanı ve tedavi yanıtını değerlendirmek için de sıklıkla kullanılmaktadır. Son yıllarda teknolojik gelişmelere paralel olarak rutin TKS parametreleri yanında yeni nesil TKS parametrelerinin kullanılması pek çok hastalığın erken tanı ve tedavisinde yol gösterici olmaktadır. Buna karşılık koagülasyon testleri, birçok hematolojik hastalığın tanı ve tedavi cevabını göstermek adına yararlı olsa da, daha fazla kan gerektirmesi ve daha maliyetli olması nedeniyle YYBÜ'de daha nadir kullanılmaktadır.

Nötrofil / lenfosit oranı (NLO); sistemik inflamasyonun göstergesi olabilecek ve birçok hastalıkta prognoz ile ilişkilendirilen, yeni kullanılmaya başlanılan bir belirteçtir. NLO; mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır.

Bu çalışmanın amacı; Ocak 2016 – Ocak 2020 tarihleri arasında, 5 yıllık sürede Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Servisi'nde izlenen preterm bebeklerde GMK-İVK, şiddetli GMK-İVK ve PVL sıklığını, ilişkili risk faktörlerini belirlemek, perinatal klinik olaylar ile ilişkisini incelemek ve GMK-İVK, şiddetli GMK-İVK ve PVL'ye bağlı gelişen kısa dönem komplikasyonları

değerlendirmektir. Aynı zamanda yeni bir parametre olan Nötrofil / Lenfosit oranı (NLO), TKS ve koagülasyon parametreleri ile GMK-İVK ve PVL arasındaki ilişkiyi tanımlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematürite

Gestasyonel yaş, annenin son adet tarihinin ilk günü ile doğuma kadar geçen gün arasındaki hafta sayısı olarak tanımlanır. Bir başka deyişle, gestasyonel yaş; gebe kalma tarihinden önceki 14 gün ile doğum tarihi arasındaki farktır. Gestasyonel yaş, kadın doğum hekimi açısından obstetrik riskleri, neonatolog açısından ise yüksek riskli bebekleri belirlemek için kullanılan önemli parametrelerden biridir (16).

Prematürelik, bebeklerin doğduğu gebelik yaşı ile tanımlanır. Prematürite, 37 gebelik haftasından (259 günden az) önce meydana gelen bebeklere denilmektedir. Farklı prematürelik dereceleri, gestasyonel yaş veya doğum ağırlığı (DA) ile tanımlanır. Prematürite GY'ye göre şu şekilde tanımlanır (16);

- Aşırı derecede erken preterm : ≤28 hafta
- Çok erken preterm : 28 hafta ile 31 hafta 6/7 gün
- Orta derecede erken preterm : 32 hafta ile 33 hafta 6/7 gün
- Geç preterm : 34 hafta ile <36 hafta 6/7 gün

Prematüre bebekler, zamanında doğan bebeklere göre daha küçük olma eğilimindedir. Prematürite ayrıca DA'ya göre sınıflandırmada şu şekilde tanımlanır (16);

- Düşük doğum ağırlığı (DDA): 1500 - 2500 gr
- Çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA): 1000 - 1499 gr

- Aşırı düşük doğum ağırlığı (ADDA): < 1000 gr

2.1.1. Risk faktörleri ve önemi

Preterm doğum (PTD), 20 ile 37. gebelik haftaları arasında gerçekleşen doğumlardır. PTD'lerin %70 ile %80'i spontandır. Bunların %40 ile %50'si preterm eylem, %20 ile %30'u ise doğum eylemi öncesi membran rüptürü nedeniyledir. Nadiren de servikal yetmezlik spontan PTD (sPTD) ile sonuçlanır. PTD'lerin kalan %20 ile %30'u iyatrojeniktir. Buna annenin veya fetüsün sağlığını tehlikeye atan maternal veya fetal sorunlar (preeklampsi, plasenta previa, ablasyo plasenta, fetal büyüme kısıtlaması, çoğul gebelik, prenatal bakım azlığı, genç-ileri anne yaşı, yardımcı üreme teknikleri, oligohidroamniyoz, düşük öyküsü) neden olmaktadır (17).

Dünyada 2018 yılında 2,4 milyon yani yaklaşık günde 6800 yenidoğan ölümü olmuştur. Neonatal ölüm oranları 2000 ile 2018 yılları arasında %41'den %47' ye yükselmiştir (18). Türkiye'de ise neonatal ölüm oranları 2000 yılında %17'iken neonataoloji alanındaki gelişmelere paralel olarak 2020 yılında %5,5'e kadar düşmüştür (19). PTD dünya çapında doğumların %5 ile %18'ini oluşturmaktadır. Her yıl yaklaşık 1 milyon çocuk prematürite ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle ölmektedir. Küresel olarak, prematürite 5 yaşın altındaki çocuklarda önde gelen ölüm nedenidir (20). Gebelik haftası 25 veya öncesinde doğan bebekler yaklaşık %50 ile en yüksek ölüm oranına sahiptir. Bu bebekler hayatta kalırlarsa ciddi sakatlık açısından yüksek risk altındadır (21).

Hayatta kalan pek çok bebek, öğrenme güçlükleri, görme ve işitme sorunları gibi uzun dönem sekellerle karşı karşıya kalmaktadır (20).

2.2. Germinal Matriks Kanaması-İntraventriküler Kanama

Germinal matriks (GM), 8 ile 36. gebelik haftalarında fetal beyinde gelişen, yoğun vaskülarize bir yapıya sahip, geçici, jelatinöz yapıda bir katmandır (22,23). GM hacmi 23-26 gebelik haftasında maksimuma ulaşır. Gebelik haftası 28'den sonra belirgin azalmaya başlar (23). Gebelik haftası 36'da ise genellikle kaybolur. Damarların kas, elastin ya da kollajenden yoksun tek katman olması, pretermlerde sistemik kan basıncındaki değişikliklere karşı beyin damarlarında otoregülasyon olmaması, vasküler yırtılmaya ve kanamaların kolaylıkla ortaya çıkmasına neden olur (24). Serebral kan akımındaki dalgalanmalar ani kan basıncı yükselmeleri nedeniyle olmaktadır. Serebral kan akımında dalgalanmalara neden olan başlıca faktörler ise; anemi, hiperkarbi, asidoz, hipoglisemi, asfiksi ve konvülziyon, hızlı volüm ekspansiyonu ve ağrılı uyaranlardır (25).

Subependimal veya germinal matriks kanaması prematürelerde beyin hasarının önemli bir sebebi ve prematürelerin önemli bir sorunudur. GMK-İVK, prematürelerde özellikle de ÇDDA bebeklerde sıktır (9). GMK-İVK'nın güncel literatürde insidansı, %20-25 olarak bildirilmektedir (9). Azalan gebelik yaşı GMK-İVK insidansını artırır (25). NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) yenidoğan araştırma programı tarafından yapılan bir çalışmaya, 2003-2007 yılları arasında gestasyon yaşı 22-28 hafta, doğum ağırlıkları 400-1500 gram arası olan 9575 yenidoğan dahil edilmiştir. Gebelik

haftalarına göre insidanslar ise; 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28.haftalarda şiddetli GMK-İVK sıklığı sırasıyla %38, 36, 26, 21, 14, 11 ve 7 olarak bulunmuştur (26). GMK-İVK, nadiren termlerde de görülebilmektedir (27). Çok merkezli yapılan bir çalışmada, şiddetli intraventriküler kanama insidansı %7,4 bulunmuştur (28).

İntraventriküler kanama saptanma sıklığı, 1. günde yaklaşık %50, 2. günde %25, 3.günde %15 ve ≥ 4. günde %10'dur (9). Birinci gün meydana gelen kanamaların yaklaşık yarısı ilk 6 saatte olmaktadır (29). Geç dönemde ortaya çıkan GMK-İVK, genellikle enfeksiyon ve hemodinamiyi bozan olaylar ile ilişkilidir (30,31). Nadir de olsa, atipik zamanlı GMK-İVK'da kanama diyatezleri de akla gelmelidir (32).

2.2.1. GMK-İVK risk faktörleri

GMK-İVK risk faktörleri arasında öncelikle prematürite yer almasına rağmen GMK-İVK insidansını etkileyen başka faktörler de vardır. Serebral kan akımındaki dalgalanmalar, doğum sırasında venöz basınçtaki artış GMK-İVK'ya sebep olan ana patolojilerdir. Mekanik ventilasyon kullanımı serebral venöz basınç artışına neden olarak intraventriküler kanamaya neden olabilmektedir (33). Aşırı erken doğmuş bebeklerde (GY <28 hafta), doğum odasında kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) uygulanması, GMK-İVK ve şiddetli GMK-İVK riskini artırır (34). Birkaç çalışmada, hipotansiyonun, özellikle inotrop ihtiyacı olan aşırı erken doğmuş bebeklerde, GMK-İVK riskini artırdığı bildirilmiştir (35). Daha az olası risk faktörleri ise; genetik yatkınlık, hemostatik gen mutasyonları, prenatal risk faktörleri (antenatal steroid

verilmemesi, preeklampsi, koryoamniyonit, maternal enfeksiyon, hipertansiyon, annede indometazin ve aspirin kullanımı), natal sorunlar (doğum şekli, makat geliş, gecikmiş kordon klemplenmesi), postnatal (bikarbonat tedavisi, metabolik asidoz, yenidoğan nakli, hipotermi, pnömotoraks, pıhtılaşma ve trombosit anormallikleri ve düşük hematokrit) sorunlardır (25).

2.2.2. GMK-İVK klinik bulgular

Pretermlerde görülen GMK-İVK, 3 farklı klinik tabloya neden olabilir (25).

1. Sessiz Tablo: Bariz klinik bulgu vermeyen, sadece rutin kranial ultrasonografi (USG) taramasında saptanan ve %25-%50 ile en sık görülen klinik tablodur.

2. Akut Tablo: Genellikle saatler günler içerisinde kademeli olarak ilerler. Beslenme bozuklukları, solunum paterninde bozulma, hipotoni, letarji gibi bilinç düzeyi değişiklikleri ve anormal nörolojik muayene bulguları görülebilir.

3. Katastrofik (Hızla İlerleyen) Tablo: En az görülen ve dakikalar saatler içinde hızla genel durumun bozulmasına neden olan bir tablodur. Bulguları hastanın kliniğinde ani kötüleşme, kan basıncında düşme, düzensiz solunum, hipoventilasyon ya da apne, metabolik asidoz, bilinç düzeyi değişiklikleri, hipotoni, deserebre postür, özellikle tonik formda nöbetler, fiks dilate pupiller gibi kraniyal sinir disfonksiyonları olarak sıralanabilir. Bunun yanında gergin ve kabarık ön fontanel ve laboratuvar incelemelerinde hematokrit değerinde ani düşme ve uygunsuz antidiüretik hormon salgısı bulgularına rastlanabilir.

2.2.3. GMK-İVK tanı

Yüksek riskli grupta olan tüm yenidoğanlar tarama programına alınmalıdır. Kranial ultrasonografi GMK-İVK'yı teşhis etmek için kullanılan en yaygın yöntem olup akut GMK-İVK'yı saptamak için yüksek sensitiviteye sahip ve taşınabilir olması (yatakbaşı görüntüleme), iyonlaştırıcı radyasyon yaymaması nedeniyle tercih edilmektedir. Koronal ve parasagital ultrason görüntüleri, GM, ventriküller veya serebral parankimdeki kanı ve diğer ekojenik anormallikleri tanımlamak için rutin olarak kullanılır (25).

Sınıflama

Kanama tespit edildikten sonra mutlaka derecelendirme yapılmalıdır. Papile ve arkadaşları tarafından yapılan sınıflandırmaya göre (36):

Evre 1: Germinal matrikste sınırlı kanama

Evre 2:Ventrikül boyutlarında herhangi bir etki olmadan intraventriküler kanama

Evre 3: Ventriküllerde genişleme ile birlikte olan intraventriküler kanama

Evre 4: Ventriküllerin yanı sıra intraparankimal kanama

Vakalar Papile sınıflamasına göre sınıflandırılırken; Evre I-II hafif kanama, Evre III-IV şiddetli kanama olarak kabul edildi.

Rutin Ultrason Taraması

GMK-İVK vakalarının çoğunluğu klinik olarak sessiz olduğundan, erken doğmuş bebeklerde rutin ultrason taraması yapılmalıdır. GY <32 hafta olan tüm prematüre bebeklere kranial USG yapılmalıdır. Kontrol taramaların

zamanlamasına ve sıklığına, gestasyonel yaşa ve pretermlerin klinik seyrine göre karar verilmelidir:

● <28 hafta GY doğan bebekler için, taramalar doğumu takiben ilk 24 saat içinde, ilk hafta boyunca iki veya üç kez, sonrasında postmenstrüel 34. haftaya ulaşana kadar iki hafta aralıklarla ve taburculukta ve/veya term olduğunda yapılır.

● >28 hafta GY doğan bebekler için ilk gününde, 4 ile 7. günlerde, ardından postmenstrüel 34. haftaya kadar iki hafta aralıklarla ve taburculukta ve/veya term olduğunda yapılır.

● Herhangi bir akut klinik kötüleşmeden sonra (örn. apneler, sepsis, NEC, cerrahi) taramalar tekrarlanmalıdır.

GMK-İVK ile uyumlu anormal klinik bulguları olan herhangi bir hastada da kranial USG yapılmalıdır (25). GY ≥32 hafta olan prematüre bebeklerde GMK-İVK daha az sıklıkla görülmektedir (37). Bununla birlikte, orta ile geç preterm bebeklerde kranial USG taraması için şu anda özel bir kılavuz yoktur.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), temporal ve oksipital GM'de kranial USG'de görülemeyen daha küçük GMK-İVK'ları tanımlayacaktır. MRG ek olarak beyaz cevher lezyonları, serebellar kanamaları, subdural veya posterior fossa kanamaları, periferik enfarktüs alanları ve kistlerin gösterilmesinde son derece önemlidir (38,39). Ancak işlemin uzun sürmesi, pahalı olması, transport sıkıntısı nedeniyle kullanımı kısıtlıdr. Sonuç olarak, MRG tercih edilen ilk tanısal görüntüleme yöntemi değildir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT özellikle şant operasyonuna aday hastalarda GMK-İVK' nin yerini ve genişliğini tayin etmede kullanılmaktadır. Ancak riskli bebeklerin transportunun problemli olması ve radyasyona maruz kalma nedeniyle önerilmez.

2.2.4. GMK-İVK korunma ve tedavi

A. Korunma

Germinal matriks kanaması ve intraventriküler kanamanın en önemli risk faktörünün prematürite olması nedeniyle, önlemenin en etkili yolu da prematüritenin önlenmesidir (40). Bu yüzden doğum öncesinde, doğum salonunda ve YYBÜ'de uygulanabilecek belirli yaklaşımlar GMK-İVK'nın önlenmesinde etkilidir.

Prematüre doğumun önlenmesi için gerekli çabalar gösterilmesi önemlidir. Bu amaçla, prematüre doğum için yüksek riskli gebelerin belirlenmesi, bu gebelerin eğitimi, takibi ve prematüre doğumun erken tanınması ve prematüre doğumun tokolitik ajanlarla erken tedavisi yapılmalıdır (24). Tokolitik ajan tedavisi, doğum eyleminin 48 saate kadar geciktirilmesini sağlayarak özellikle antenatal steroidlerin uygulanabilmesine ve gebelerin ileri düzey merkezlere nakline olanak sağlar (41).

Prematüre doğum riski mevcut olan gebelere uygun endikasyonlarla antenatal steroid uygulamasının, GMK-İVK'yı önlemedeki rolü pek çok çalışmada gösterilmiştir (42,43). Roberts ve arkadaşlarının 2017 yılında bu

konuda yaptığı bir sistematik derlemede antenatal steroid uygulaması ile GMK-İVK riskinde belirgin azalma gösterilmiştir (OR: 0.55, %95 GA: 0.40-0.76) (43).

Üçüncü basamak YYBÜ'ye sahip merkezlerin dışında doğan ve doğum sonrası nakledilen preterm bebeklerde, GMK-İVK sıklığında artış olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (44,45). GMK-İVK'nın, nakil nedeniyle değil de prematüriteye bağlı diğer faktörler nedeniyle ortaya çıktığını gösteren çalışmalar bulunsa da 32. gebelik haftası altında doğum riski yüksek olan pretermlerin anne karnında hastaneler arası nakli GMK-İVK'nın önlenmesinde önerilen etkili yöntemlerden biridir (46).

Sezaryen doğumun, preterm bebeklerde GMK-İVK sıklığı ile ilişkili olduğunu gösterecek yeterli kanıt yoktur (47). Doğum yöntemi kararı anne ve bebek için tüm risk faktörleri göz önünde bulundurularak verilmelidir.

Kord klemplenmesinin en az 30-60 saniye süreyle geciktirilmesi, deprese doğmayan ve canlandırma gerektirmeyen prematürelerde yaygın kullanılan bir uygulamadır (48). Bu konuyla ilgili yayınlanmış olan bir meta analizde, gecikmiş kord klemplenmesinin GMK-İVK'yı azaltmada etkili olduğu bulunmuştur (aRR: 0.83, %95 GA: 0.70- 0.99). Ancak aynı meta-analizde, gecikmiş kord klemplenmesinin ileri evre kanamaları önlemede etkisi gösterilememiştir (aRR: 0.94, %95 GA: 0.63- 1.39) (49).

Preterm bebeklere canlandırma esnasında 5. dakikada hedef oksijen satürasyonu (SpO_2) değeri olan %80-85'e ulaşmalarını sağlayacak oksijen desteği verilmelidir. Bu hedef değerlerin altında seyrettiğinde GMK-İVK riskinde artış olmaktadır (29).

Doğum salonunda mümkün olduğu ölçüde geçiş sürecinin desteklenmesi, canlandırmaya tercih edilmelidir. Canlandırma gerektiren preterm bebeklerde, "nazikçe" canlandırma uygulanmalı, çok sayıda entübasyon denemesinden, sarsılmalardan ve ağrılı uyaranlardan kaçınılmalıdır (50).

Doğum salonunda endikasyon dışı sıvı yüklemelerinden ve özellikle sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$) infüzyonundan uzak durulmalıdır (51). Doğum salonunda hipotermiden, hipoksi ve hiperoksiden, hipokarbi ve hiperkarbiden, hipotansiyon ve hipertansiyondan kaçınılmalıdır (29). Doğum salonunda başlanılan, hipotermiden, hipoksi ve hiperoksiden, hipokarbi ve hiperkarbiden kaçınılması ilkesi, çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde yenidoğan yoğun bakım yatışı sırasında da devam ettirilmelidir.

Hipoglisemi dönemi sonrası beyin kan akımında artış olduğu, hiperglisemi ve/veya hipernatreminin de serum ozmolaritesini yükselterek kanama sıklığını arttırdığı bilindiğinden, kan şekeri ve serum sodyum (Na) değerlerine dikkat edilmeli ve normal aralıkta tutulması hedeflenmelidir (52,53).

Preterm bebeklerin YYBÜ'de yatışları sırasında, endikasyon dışı eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonlarından kaçınılmalıdır. Yaşamın ilk haftasında endikasyon dışı ES transfüzyonlarından kaçınılması ile ÇDDA preterm bebeklerde GMK-İVK sıklığında azalma olduğu gösterilmiştir (54). Koagülasyon bozuklukları, endikasyonlar dahilinde tedavi edilmelidir.

Preterm bebeklerin solunumsal bozukluklarının yönetiminde, CPAP (Continous Positive Airway Pressure) gibi non-invaziv yöntemler öncelikle tercih

edilmelidir. İnvaziv mekanik ventilasyon kullanımının intraventriküler kanama sıklığını artırdığı bildirilmektedir (33).

B. Tedavi

Günümüzde, GMK-İVK ortaya çıktıktan sonra ilerlemesini önlediği gösterilmiş herhangi bir tedavi şekli bulunmamaktadır (29). Bu sebeple, yukarıda saydığımız koruyucu yöntemler büyük önem taşımaktadır. GMK-İVK'nın tedavisi destek tedavi, komplikasyonların erken tespit ve tedavi edilmesi ve uzun dönemde nörogelişimsel problemlerin erken tanınması ve erken müdahale yöntemleriyle nöroplastisitenin desteklenmesi ilkelerine dayanmaktadır (9,29,42).

2.2.5. GMK-İVK prognoz

Mortalite, gebelik haftası, eşlik eden morbiditeler ve GMK-İVK'ın evresi ile yakın ilişkilidir (55). Yakın tarihli geniş bir seride mortalite, Evre I için %4 ve Evre II için %10 olarak bildirilmiştir (55). Evre III kanamada mortalite, güncel literatürde yaklaşık %20 dolaylarında bildirilmektedir (55). Evre III kanamaya posthemorajik ventriküler dilatasyonun (PHVD) eşlik etmesiyle bu oran %30'lara kadar artış gösterebilir (55). Periventriküler hemorajik infarkt (PVHİ) için mortalite son 20 yılda büyük düşüş göstermiştir. Güncel literatürde bu oran yaklaşık %40 olarak bildirilmektedir (56). Kanamanın bilateral olması, birden fazla beyin lobunu kaplaması veya beyin orta hattında şifte neden olması ile mortalite riski artar (29).

Evre I ve Evre II kanamaların nörogelişimsel morbiditelerle ilişkisi tartışmalıdır. Yakın tarihli bir çalışmada serebral palsi oranı, Evre I ve Evre II

kanama için yaklaşık %10 olarak bildirilmektedir (57). Evre I ve Evre II kanamada tüm nöro-sensöryel gerilik (kognitif / motor / işitme / görme problemleri) oranı yaklaşık %20'dir(57).

Evre III kanama için serebral palsi oranı %30 olarak bildirilmektedir (57). Evre III kanamaya PHVD eşlik etmesi durumunda risk artar. Yukarıda anlatıldığı şekilde zamanında müdahalelerde bulunulması ile mortalite / serebral palsi / ağır nörogelişimsel gerilik riski yaklaşık 1/2 bebekten, 1/3 bebeğe düşer (56).

PVHİ (Papile Evre IV) ortaya çıktığında hemiparezi (=unilateral spastik serebral palsi) riskinde belirgin artış olur. Güncel literatürde bu oran minimum %40 olarak verilmektedir. Ancak günümüzde PVHİ sonrasında serebral palsi gelişen bebeklerin dahi çoğunun iyi bir rehabilitasyon programı ile desteksiz yürüyebildiği ve yaklaşık üçte ikisinin normal kognitif skorlara sahip olduğu akılda tutulmalıdır (58).

2.3. Periventriküler Lökomalazi

PVL, özellikle prematüre bebeklerde nörolojik morbiditenin önemli bir nedeni olup iskemik beyaz cevher hasarlanması sonucu ortaya çıkmaktadır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %25-40'ında PVL görülmekte olup PVL insidansı <1500 gr bebeklerde %3,2 olarak verilmektedir (59,60). Daha sıklıkla pretermlerde görülmesine rağmen term bebeklerde de görülebilmektedir. Daha önce yapılan bir çalışmadaysa, PVL insidansının pretermlerde %75'e kadar, term bebeklerde %20'ye kadar çıktığı bulunmuştur. Literatürde bildirilen genel PVL insidansı %19.8–%34.1 iken kistik PVL insidansı %2,5-%23'tür (12,61).

Patogenezde gebeliğin 24-32 haftalarında glial hücrelerin hipoksik iskemik zedelenmeye duyarlı olmaları, prematürelerde periventriküler, daha büyük bebeklerde subkortikal bölgenin arteriyel kanlanmasının yetersizliği, otoregülasyonun olmaması ve hipoksi veya hipotansiyon nedeni ile serebral perfüzyonun bozulması rol oynar (62).

Periventriküler lökomalazi doğum öncesi, sırası ve sonrası nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Etiyolojide öncelikle iskemik-reperfüzyon hasarı, hipoksi, asidoz, hipoglisemi, akut hipotansiyon ve düşük serebral kan akımı rol oynamaktadır (60).

2.3.1. PVL histopatolojik ayrım

PVL iki histopatolojik kompenent ile tanımlanır:

A. Fokal

B. Diffüz

Fokal komponentte derin beyaz cevherde tüm sellüler elementlerde lokalize nekroz ve bunu takiben kist oluşumu görülmektedir.

Diffüz komponentte daha hafif hasarlanma olur. Oligodendroglial prekürsörlerde diffüz hasarlanma ile karakterize hücre spesifik bir olaydır. Bu hücreler daha sonra serebral beyaz cevherin myelinini oluşturacak olan matür oligodendroglia hücrelerinin öncüleridir. Daha sonraki aşamada PVL'nin temel nörolojik sekeli olan beyaz cevherde myelin kaybına bağlı olarak gelişen beyaz cevherde volüm azalması ve ventrikülomegali gelişir (63). PVL'nin fokal komponentinin tanısı yenidoğan döneminde kraniyal ultrasonografi ile

konmaktadır. Ancak diffüz komponentin kraniyal ultrasonografi ile tanınması zordur. MRG, hem lezyonu erken dönem tanıyabilmekte hem de diffüz PVL tanısını koymaktadır (62).

2.2.2. PVL risk faktörleri

Hipoksi, iskemi veya enfeksiyon durumlarından herhangi biri PVL riskini artırmaktadır.

Prenatal Risk Faktörleri

Multiple gebelik, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), anormal plesenta ve kordon yerleşmesi, maternal enfeksiyon (bakteriyel vajinozis, koryoamniyonit), tokolitik ajanlar, erken membran rüptürü (EMR), antenatal steroid verilmemesi.

Natal Risk Faktörleri

Plesental abrupsiyon, maternal kanama, anormal fetal kalp hızı, fetal asidoz.

Postnatal Risk Faktörleri

Enfeksiyon, hipokarbi, hipotansiyon, vazopresör gereksinimi, PDA, NEK, cerrahi veya sepsis sonrası PVL geç bulgu olabilir (13).

2.2.3. PVL klinik bulgular

PVL gelişen bebekler spesifik nörolojik semptomlar göstermeyebilir ve nispeten iyi huylu bir klinik seyre sahip olabilirler. İlk belirtiler alt ekstremitelerde tonus azalması, boyun ekstansör kaslarında tonus artışı, apne, bradikardi, huzursuzluktur (62). PVL uzun dönemde spastik dipleji, motor defisit, bilişsel ve davranışsal sorunlar, kognitif ve vizüel bozukluklara da neden olmaktadır

(12). Klinik nöbetler nadir görülse de, PVL'nin şiddetli formlarında görülebilir, elektroensefalografi (EEG)'de rolandik diken dalgası veya düşük frekans görülebilir (64),(65). Ancak EEG'nin bir tarama aracı olarak rolü belirsizdir.

2.3.4. PVL tanı

PVL, yenidoğanlarda kranial USG, BT veya MRG kullanılarak teşhis edilebilir.

Kranial USG

Kranial USG, prematüre bebeklerde PVL'nin değerlendirilmesi için tercih edilmiş ilk yöntemdir (66). Sonografik olarak, PVL başlangıçta lateral ventriküllere bitişik parietal lobda veya frontal loblarda oldukça ekojenik bir alan olarak ortaya çıkar. Lateral ventriküllere bitişik parankim, koroid pleksustan daha ekojenik görünüyorsa PVL düşünülmelidir (62).

PVL Sınıflandırması

PVL ise şu şekilde sınıflandırılmaktadır (67):

- Evre I: > 7 gün süren geçici periventriküler ekodansiteler,
- Evre II: küçük, lokalize frontoparietal kistlere dönüşen geçici periventriküler ekodansiteler,
- Evre III: geniş periventriküler kistik lezyonlara dönüşen periventriküler ekodansiteler
- Evre IV: yoğun kistik lezyonlara dönüşen derin beyaz maddeye uzanan yoğunluklar

PVL evresinin iki aşaması vardır (62):

- Erken akut evre: Geç antenatal veya erken postnatal dönemde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle doğumdan sonra 10 güne kadar ekojenite görülebilmektedir.
- Geç kronik evre: 4-6 haftalık bir süre içinde gelişmekte olup multikistikler görülmektedir.

Bilgisayarlı Tomografi

BT; preterm bebeklerde kranial USG ve kranial MRG göre daha az lezyon tespit ettiği için PVL vakalarında tercih edilen bir görüntüleme yöntemi değildir (68).

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Prematüre bebeklerde MRG çekmek her zaman mümkün olmayabilir, ancak PVL'yi ultrasonografiden daha erken göstermede genellikle daha başarılıdır (69). MRG, kistik ve kistik olmayan dağınık beyaz madde hasarını daha yüksek hassasiyetle tespit edebilir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, PVL'nin daha erken algılanmasını sağlar (70). PVL'yi düşündüren MRG'ı olan bebeklerin bilişsel ve davranışsal sorunlar geliştirme riski daha yüksektir (62).

2.3.5. PVL tedavi

PVL için spesifik bir tedavi yoktur. PVL'li bebekler hastaneden taburcu olduktan sonra yakın nörogelişimsel takip gerektirir. Pediatrist, çocuk nöroloğu, fizyoterapist, ergoterapist, ve göz doktorundan oluşan gelişmiş kliniklerde takip yapılmalıdır. Ergoterapistler veya fizyoterapistler tarafından yürütülen erken

müdahale stratejileri semptomları azaltabilir ve bebeğin motor fonksiyonunu artırabilir (71).

2.4. Tam Kan Sayımı ve Koagülasyon Parametreleri

TKS ve koagülasyon parametreleri YYBÜ'de uzun yıllardır kullanılmakta olup yenidoğanda ve özellikle prematürelerde normal referans aralıkları bildirilmiştir. Son yıllarda gelişmiş TKS cihazlar sayesinde hastalıkların tanı, tedavi yanıtı, prognoz ve mortalite ile ilgili bilgi verecek daha kapsamlı parametreler elde edilmektedir. Yeni nesil TKS parametreleri bunlardan biri olup, hastalıklar ile ilişkisini belirlemek, yaşa ve cinsiyete göre referans aralığını belirlemek için son dönemde yapılan çalışmalar vardır (72–74). Bu konuda yenidoğan bebeklerde yapılan çalışmalar ise sınırlıdır.

a) Retikülosit ile ilgili parametreler

- RPI (Retikülosit Üretim İndeksi)

b) Eritrosit ile ilgili parametreler

- MİCRO-R (Mikrositik eritrositler)
- MACRO-R (Makrositik eritrositler)
- NRBC (Çekirdekli eritrositler)

c) Lökosit ile ilgili parametreler

- HFLC (yüksek floresan lenfosit sayısı)

d) Trombosit ile ilgili parametreler

- MPV (Mean platelet volüm, Ortalama Platelet Hacmi)
- PDW (Platelet Distribution Width, Trombosit Dağılım Genişliği)

- PCT (Platekrit)

Literatürde yenidoğan bebeklerde GMK-İVK ve PVL ile yeni nesil TKS ilişkisini inceleyen çalışmalar oldukça azdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif kesitsel çalışmada, 2016-2020 yılları arasındaki beş yıllık süreçte Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde GMK-İVK ve PVL tanısı alan prematürelerin hastane sisteminden ve hasta dosyalarından verileri toplandı. Çalışma öncesi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca 12.04.2021 tarih, 363 numaralı karar sayısı ile onay alındı.

GMK-İVK ve / veya PVL tanısı olan prematüre bebekler çalışmaya dahil edildi. Gebelik haftası > 37 bebekler, ağır konjenital anomalisi olanlar, dış merkeze sevk olanlar, hasta verilerine ulaşılamayanlar çalışmaya alınmadı. Beş yıl boyunca YYBÜ'de yatışı olan 2491 yenidoğanın 1094'ü (%43,9) pretermdi. Preterm bebeklerden 143 GMK-İVK ve / veya PVL tanısı alan hastaların dosyaları tarandı. 143 vakanın, 11 tanesi; dışarı sevk, hayatla bağdaşmayan anomali, hasta verilerinin eksik olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma toplam 132 vaka üzerinden yürütüldü. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin, prenatal, natal ve postnatal faktörleri değerlendirildi.

Prenatal Faktörler

Çoğul gebelik, gebeliğin gerçekleşme şekli, antenatal steroid kullanımına bakıldı. Koryoamniyonit, gestasyonel diyabet, maternal enfeksiyon, fetal distress, trombofili, kanama, anemi, polihidramniyoz, oligohidramniyoz, plasenta dekolmanı, kronik hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, EMR, maternal ilaç kullanımı, anormal doppler akışı, anormal intrauterin USG bulgusu gibi prenatal problemler kaydedildi.

Natal Faktörler

Cinsiyet, doğum şekli, DA, GY, IUGR, doğum travması, doğum odası resüsitasyonu, 1. ve 5. dakika APGAR skorları ve 5. dakikada hedef SpO_2 %80-85'e ulaşıp ulaşmadıklarına bakıldı.

Postnatal Faktörler

Asfiksi, solunum sıkıntısı, gastrointestinal (GİS) perforasyon, NEK, apne, indirekt hiperbilirubinemi (İHB), yaygın tüketim koagülopatisi (YTK), pnömotoraks, sepsis, menenjit, hipoglisemi, PDA gelişimi, PDA tedavisinde kullanılan parasetamol (asetaminofen), ibuprofen, indometazin kullanımına bakıldı. Hipotansiyon ve hipertansiyon varsa yaşamın kaçıncı saatinde olduğu not edildi.

Kord kan gazı ve ilk arteriyel kan gazı (pH, BE, $PaCO_2$, PaO_2), tam kan sayımı ve koagülasyon parametreleri, kan sodyum düzeyi, yatış nedeni ve süresi, dış merkezden sevk olanlar ve nedenleri, mekanik ventilatör kullanımı, göbek arter-ven katateri ve santral venöz katater takılıp takılmadığı incelendi. Doğumdan sonra K vitamini ve tekrarlayan K vitamini uygulaması, surfaktan ihtiyacı, kafein, ES, taze donmuş plazma (TDP), trombosit, kriyopresipitat transfüzyonu ihtiyacı olup olmadığı incelendi. Transfüzyon ihtiyacı olan hastalarda kaç kere transfüzyon uygulandığı ve ilk transfüzyon zamanları kaydedildi.

Volüm genişletici, katekolamin ihtiyacı, $NaHCO_3$ infüzyonu, antiepileptik, sedatif ve analjezik kullanımı, serebral fonksiyon monitörizasyonu (CFM), EEG ve kranial MRG sonuçları, konvülziyon, hidrosefali, şant takılma ve eksitus durumları değerlendirildi.

Bu çalışmada, YYBÜ'ye kabulünden sonra en az bir kranial USG yapılan GMK-İVK ve / veya PVL olan prematürelerin risk faktörleri ve klinik özellikleri değerlendirildi. GMK-İVK ve PVL tanı zamanı; ilk 24 saat, 24–72 saat, 4–7 gün, 8-14 gün, 15. günden sonra olarak gruplandırıldı. GMK-İVK ve PVL kranial ultrasonografi bulgularına göre sınıflandırıldı. Bu taramalar sonucunda ilk tanı anındaki ve en kötü aldığı evre veya derece her bebek için not edildi. GMK-İVK, şiddetli GMK-İVK ve PVL ile ilişkili risk faktörleri ve kısa dönem komplikasyonları değerlendirildi.

Hastaların TKS parametreleri Sysmex-XN®-2000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) cihazında ve koagülasyon testleri otomatik koagülasyon cihazında (CA 7000; Siemens/Behring, Marburg, Germany) çalışılmıştır. Prematüre bebeklerin rutin ve yeni nesil TKS parametreleri tanı aldığı 0. gün ve izlemlerinin 14. gününde kaydedildi. Koagülasyon parametrelerindeyse tanıdan önce ve tanıdan sonra bakılan değerler kaydedildi. Ayrıca hesaplanan NLO'nun GMK-İVK'sı olan prematürelerde nöbet, hidrosefali, şant takılması ve eksitus ile ilişkisi incelendi. PVL olan prematürelerde ise NLO'nun nöbet ve eksitus ile ilişki incelendi.

Tam Kan Sayımı Parametreleri

Hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), eritrosit dağılım hacmi (RDW), platelet (PLT), PDW, MPV, PCT, retikülosit (RET) sayısı, lökosit sayısı (WBC) ve nötrofillerin (NEUT), lenfositlerin LYMPH ve monositlerin (MONO) sayıları ve

yüzdelerini içeren rutin kan sayım parametreleri ve yeni nesil kan sayım parametreleri analiz edildi.

A. Retikülosit parametreleri: Retikülosit üretim indeksi (RPI) ise otomatik olarak hesaplanır: (retikülosit yüzdesi [RET%] × hematokrit [HCT])/ (0.45 × maturasyon zamanı), burada 0.45 ideal HCT'yi temsil eder.

B.Eritrosit parametreleri: Ölçülen yeni nesil eritrosit parametreleri, hacmi <60 fL (%Micro-R) olan mikrositik RBC yüzdesi; Hacim >120 fL (%Macro-R) olan makrositik RBC yüzdesini verir.

C.Lökosit parametreleri: Yüksek floresan lenfosit sayısı (HFLC), ölçülen yeni nesil lökosit parametresidir. NLO; mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanmakta olup yeni kullanılmaya başlanılan bir belirteçtir.

D.Trombosit parametreleri: Ölçülen yeni nesil trombosit parametreleri MPV, PDW ve PCT'tir.

Koagülasyon Parametreleri

Aktive kısmi tromboplastin zamanı (APTT), protrombin Zamanı (sn, PTZ), uluslararası düzeltme oranı (International normalized ratio, INR), fibrinojen ve D-dimer

Tanımlar ve Gruplandırmalar:

SGA (Small for Gestation Age): Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığının 10. persentil altında olması gestasyonel yaşa göre küçük olma,

AGA (Appropriate Gestational Age): Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığının 10-90. persentil arasında olması gestasyonel yaşa göre normal olma,

LGA (Large Gestational Age): Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığının 90. persentilin üstünde olması gestasyonel yaşa göre GY göre büyük olma olarak tanımlanmaktadır.

Gebeliğin gerçekleşme şekli: Gebeliğin spontan veya yardımcı üreme tekniklerinden hangisiyle meydana geldiği kaydedildi.

Antenatal steroid kullanımı: 24-34 gestasyon haftasında 12 saat ara ile 2 doz steroid alan hastalar tam kür olup antenatal steroid almış kabul edildi. Tek doz alanlar eksik kür, 2 dozunu tamamlamayanlar almamış olarak kabul edildi.

EMR: On sekiz saat ve üzeri öyküsü olanlar EMR kabul edildi.

Doğum travması: Kırık, sefal hematom, saçlı deri laserasyonu, müdahaleli doğumla ilişkili morarma ve retina kanaması doğum travması olarak kabul edildi.

Doğum odası resüsitasyonu; Pozitif basınçlı ventilasyon (PPV), CPR, entübasyon, epinefrin uygulananlar doğum odası resüsitasyonu geçirmiş kabul edildi.

Asfiksi: Umblikal kord pH'ının 7'nin altında ve baz açığının 12 mmol/L'nin üzerinde olması asfiksi olarak kabul edildi.

Sepsis: Kanıtlanmış ya da klinik sepsisi olanlar çalışmaya alındı.

Kanıtlanmış sepsis: Klinik bulgularının olduğu ve kültürde etkenin gösterildiği hastalar

Klinik sepsis: Sepsis klinik bulgularının olduğu ama etkenin gösterilemediği hastalar

Erken, geç ve çok geç başlangıçlı sepsis olarak ayrıldı.

Erken başlangıçlı sepsis: Yaşamın ilk 3 gününde (<72saat) saptanan sepsis

Geç başlangıçlı sepsis: Yaşamın 4-30. günlerinde tanı alan sepsis

Çok geç başlangıçlı sepsis: 30. günden taburcu olana kadar geçen sürede tanı alan sepsis

GİS Perforasyonu: Herhangi bir sebepten perforasyon olan vakalar çalışmaya dahil edildi.

NEK: Enteral beslenme sonrası barsakların iskemik ve inflamatuar nekrozuyla ortaya çıkan tablodur. Modifiye Bell sınıflamasına göre (75);

Evre 1; şüpheli NEK

Evre 2; kesin NEK

Evre 3; ileri NEK olarak ayrılmakta olup çalışmaya ≥ Evre 2 dahil edildi.

Yaygın Tüketim Koagülopatisi: Tüketim koagülopatisi damarlarda fibrin birikimi sonucu oluşan, dolayısıyla kan akımının bozularak, organlara yeterince kan gidememesi sonucu, çoklu organ yetmezliğine neden olan sistemik masif damar içi pıhtılaşmasıdır. Bu durum, aynı zamanda hızlı pıhtılaşma sonucu trombositler ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketimine bunun sonucunda da ağır kanamalara yol açar. GY göre uzamış PTZ ve APTT, düşük fibrinojen ve artmış D-dimer görülür. YTK skoru→ protrombin zamanı, trombosit sayısı, fibrinojen ve D-dimer düzeylerinden oluşmakta olup Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Komite kararına göre YTK skor > 5 olanların mortalite riski yüksek olarak tanımlanmaktadır.

Volüm genişleticiler: Albümin, ringer laktat, serum fizyolojik ve hipertonik salin sıvıları Katekolaminler: Dopamin, dobutamin, adrenalin ve noradrenalin alanlar katekolamin ihtiyacı var kabul edildi

3.1. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca, sayı ve yüzde değerler kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson Ki-Kare Testi ile karşılaştırıldı. Pearson Ki-Kare Testi ile bakılan değerlerde tabloların sade olması adına yalnızca satır yüzdesi verildi. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann-Whitney U Testi kullanıldı. GMK-İVK, Evre 3-4 GMK-İVK ve PVL olmayı etkileyen faktörlerin analizinde Binary Lojistik Regresyon kullanıldı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza ait veriler Ocak 2016 - Aralık 2020 tarihleri arasında ünitemizde takip edilen 132 prematüre vakaların dosyalarından alındı. Bunlardan 106'sında GMK-İVK, 61'inde PVL, 35'inde GMK-İVK ve PVL vardı.

4.1. GMK-İVK ve Evre 3-4 GMK-İVK Bulguları

4.1.1. GMK-İVK vakalarının sosyodemografik özellikleri

GMK-İVK olan 106 hastanın demografik verileri incelendi.

Tablo 1. Tüm GMK-İVK vakalarının demografik verilere göre dağılımı

		n	%
Cinsiyet	Kız	50	(47,17)
	Erkek	56	(52,83)
Gebelik haftası (hafta)	≤28	37	(34,91)
	28 ve 31 6/7	44	(41,51)
	32 ve 33 6/7	11	(10,38)
	34 ve 36 6/7	14	(13,21)
Doğum ağırlığı (gr)	<1500	69	(65,09)
	1500-2500	31	(29,25)
	>2500	6	(5,66)
Çoğul gebelik		31	(29,25)
Gebelik durumu	Spontan	66	(62,26)
	Yardımcı üreme teknikleriyle	40	(37,74)
Doğum şekli	Spontan vajinal	17	(16,04)
	C/S	89	(83,96)

GMK-İVK olan 106 hastadan 50'si kız 56'sı erkekti. Gebelik haftası ≤28 hafta olan 37, 28 ve 31 6/7 hafta arasında olan 44, 32 ve 33 6/7 hafta olan 11, 34 ve 36 6/7 hafta arasında olan 14 hasta vardı. Doğum ağırlığı <1500 gr olan 69,

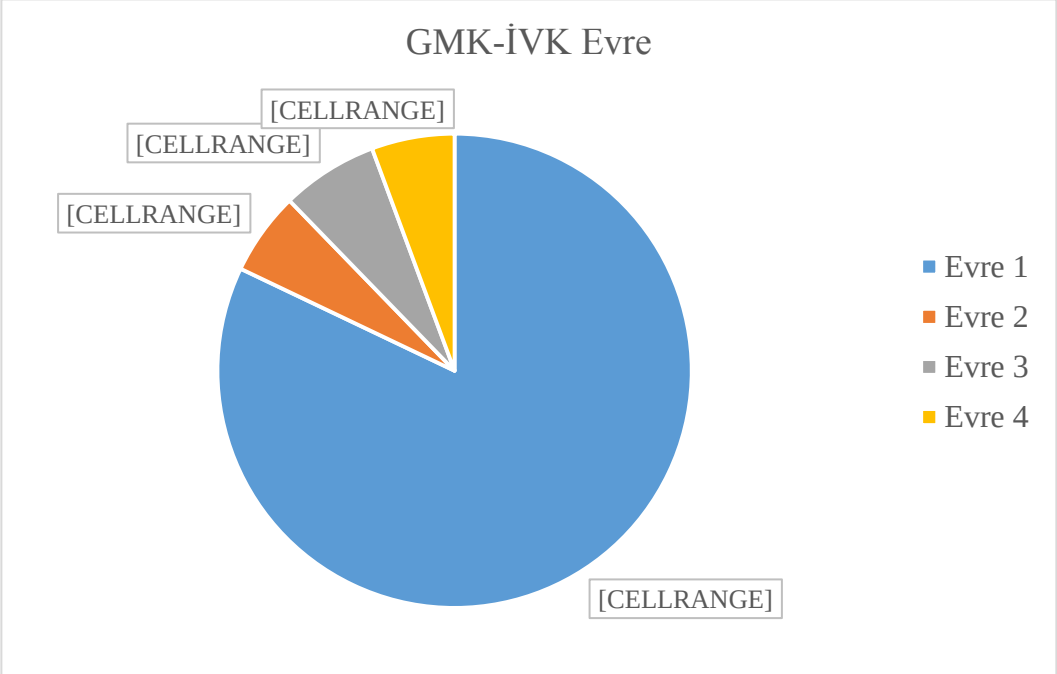
1500-2500 gr arasında olan 31 ve >2500 gr olan 6 hasta vardı. Çoğul gebelik görülen 31 vaka vardı. Vakaların 66'sında spontan gebelik, 40'ında yardımcı üreme teknikleriyle gebelik vardı. Vakaların 89'u C/S (Cesarean Section) ile 17'si vajinal spontan yol ile doğmuştu (Tablo). GMK-İVK olan bebeklerin anne yaşı minimum 20, maksimum 45 ve ortalama anne yaşı 31,17'ydi. GMK-İVK ile demografik veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

4.1.2. GMK-İVK vakalarının evrelerine göre dağılımı

Beş yıldaki prematüre hasta sayısı 1094 olup bu bebeklerin içinde GMK-İVK sıklığı %9,69 olarak hesaplandı. GMK-İVK'sı olan 106 bebeğin %87,74'ü Evre 1-2 GMK-İVK, %12,26'sı Evre 3-4 GMK-İVK'ydı.

Tablo 2. Tüm GMK-İVK vakalarının evreleri ve tanı zamanları

		n	%
GMK-İVK Evre	Evre 1	87	(82,08)
	Evre 2	6	(5,66)
	Evre 3	7	(6,60)
	Evre 4	6	(5,66)
Tanı zamanı	İlk 24 saat	19	(17,92)
	25-72 saat	19	(17,92)
	4-7 gün	23	(21,70)
	8-14 gün	17	(16,04)
	15 günden sonra	28	(26,42)



Şekil 1. Tüm GMK-İVK vakalarının evrelere göre dağılımı

GMK-İVK Evre 1 olan 87, Evre 2 olan 6, Evre 3 olan 7 ve Evre 4 olan 6 hasta vardı (Tablo 2, Şekil 1). Bu prematüre bebeklerin %57,54'ü ilk bir hafta içerisinde tanı almış olup %42,46'sı 7 günden sonra tanı almıştı (Tablo 2).

4.1.3. GMK-İVK ve Evre 3-4 GMK-İVK ile prenatal risk faktörlerinin ilişkisi

GMK-İVK'sı olan 106 bebek ve Evre 3-4 GMK-İVK'sı olan 13 bebek ile prenatal risk faktörleri arasındaki ilişki incelendi.

Tablo 3. Tüm GMK-İVK vakalarının prenatal risk faktörleri ile ilişkisi

		GMK-İVK Var		P
		n	%	
EMR (>18 saat)	Yok	85	(80,19)	0,947
	Var	21	(80,77)	
Koryoamniyonit	Yok	98	(79,03)	0,148
	Var	8	(100,00)	
Gestasyonel diyabet	Yok	89	(80,18)	0,935
	Var	17	(80,95)	
Preeklampsi	Yok	82	(80,39)	0,962
	Var	24	(80,00)	
Maternal enfeksiyon	Yok	76	(71,70)	0,592
	Var	30	(28,30)	
Trombofili	Yok	93	(79,49)	0,510
	Var	13	(86,67)	
Kanama	Yok	81	(77,14)	0,072
	Var	25	(92,59)	
Anemi	Yok	99	(80,49)	0,844
	Var	7	(77,78)	
Polihidramniyoz	Yok	104	(81,25)	0,122
	Var	2	(50,00)	
Oligohidramniyoz	Yok	91	(79,82)	0,728
	Var	15	(83,33)	
Plasenta dekolmanı	Yok	102	(80,31)	0,986
	Var	4	(80,00)	
Antenatal steroid kullanımı	Yok	27	(79,41)	0,521
	Eksik doz	13	(92,86)	
	Tam doz	52	(81,25)	

Ki-Kare Testi

Tüm GMK-İVK'lı prematüre bebekler değerlendirildiğinde GMK-İVK ile prenatal risk faktörleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 4. Evre 3-4 GMK-İVK ile prenatal risk faktörleri ilişkisi

		Evre 3-4 GMK-İVK		P
		n	%	
Antenatal steroid kullanımı	Yok	8	(29,63)	**0,006**
	Eksik doz	1	(7,14)	
	Tam doz	3	(5,45)	
Maternal enfeksiyon	Yok	11	(14,47)	0,270
	Var	2	(6,67)	
Preeklampsi	Yok	11	(13,41)	0,504
	Var	2	(8,33)	

Ki-Kare Testi

Evre 3-4 GMK-İVK'lı 13 prematüre ile prenatal risk faktörleri ilişkisi değerlendirildiğinde antenatal steroid tam doz alanlarda, eksik doz alanlar veya hiç almayanlara göre Evre 3-4 GMK-İVK oranı daha düşüktü ($p<0.05$) (Tablo 4). Şiddetli GMK-İVK ile diğer prenatal risk faktörleri arasında ilişkisi yoktu ($p>0.05$).

Tablo 5. Evre 3-4 GMK-İVK ile antenatal steroid kullanımının regresyon analizi

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
					Lower	Upper
Antenatal steroid kullanımı (Yok) (referans kategori)			**0,020**			
Antenatal steroid kullanımı (Eksik doz)	-1,620	1,123	0,149	0,198	0,022	1,788
Antenatal steroid kullanımı (Tam doz)	-1,928	0,729	**0,008**	0,145	0,035	0,607

Binary Logistic Regresyon

Evre 3-4 GMK-İVK'lı bebekler ile antenatal steroid kullanımı arasında regresyon analizi yapıldı. Antenatal steroid tam doz alanlarda, hiç almayanlara göre Evre 3-4 GMK-İVK'nın 0,145 kat az görüldüğü bulundu (Tablo 5).

4.1.4. GMK-İVK ve Evre 3-4 GMK-İVK ile Natal risk faktörlerinin ilişkisi

GMK-İVK'sı olan 106 bebek ve Evre 3-4 GMK-İVK'sı olan 13 bebek ile natal risk faktörleri arasındaki ilişki incelendi.

Tablo 6. Tüm GMK-İVK vakalarının natal risk faktörleri ile ilişkisi

		GMK-İVK Var		P
		N	%	
APGAR 1. dakika	0-3	18	(94,74)	0,224
	4-6	32	(76,19)	
	7-10	56	(80,00)	
APGAR 5. dakika	0-3	1	(50,00)	0,244
	4-6	14	(93,33)	
	7-10	91	(79,82)	
Doğum odasında CPR	Yok	69	(82,14)	0,349
	Var	4	(66,67)	
Doğum odasında entübasyon	Yok	38	(73,08)	**0,023**
	Var	35	(92,11)	
Vücut ısısı	<36 Cº	4	(66,67)	0,390

Ki-Kare Testi

Tüm GMK-İVK'lı vakaların oranı, doğum odasında entübe edilen prematüre bebeklerde entübe edilmeyen bebeklere göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6). Tüm GMK-İVK vakalarında diğer natal risk faktörleri ile istatistiksel anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$).

Tablo 7. Tüm GMK-İVK vakaları ile entübasyonun regresyon analizi

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
					Lower	Upper
Doğum odasında entübasyon	1,458	0,678	**0,031**	4,298	1,138	16,232

Binary Logistic Regresyon

Tüm GMK-İVK vakaları ile entübasyon arasında regresyon analizi yapıldı. Prematüre bebeklerin entübe edilmesinin GMK-İVK'yı 4,298 kat artırdığı bulundu. (Tablo 7).

Tablo 8. Evre 3-4 GMK-İVK ile ilişkili natal risk faktörleri

		Evre 3-4 GMK-İVK		p
		n	%	
APGAR 1. dakika	0-3	5	(27,78)	**0,010**
	4-6	6	(18,75)	
	7-10	2	(3,57)	
APGAR 5. Dakika	0-3	1	(100,00)	**0,013**
	4-6	3	(21,43)	
	7-10	9	(9,89)	
Doğum odasında CPR	Yok	8	(11,59)	**0,030**
	Var	2	(50,00)	
Doğum odasında entübasyon	Yok	2	(5,26)	**0,029**
	Var	8	(22,86)	

Ki-Kare Testi

Evre 3-4 GMK-İVK oranı 1. ve 5. dakika APGAR skoru 0-3 ve 4-6 arasında olanlarda 7-10 arasında olanlara göre daha yüksekti ($p<0.05$). Evre 3-4 GMK-İVK oranı doğum odasında CPR veya entübasyon uygulanan bebeklerde daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 8). Şiddetli GMK-İVK ile diğer natal risk faktörleri arasında anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$).

Tablo 9. Evre 3-4 GMK-İVK ile natal risk faktörlerinin regresyon analizi

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
					Lower	Upper
APGAR 1. dakika (7-10)(referens kategori)			**0,028**			
APGAR 1. dakika (4-6)	1,829	0,851	**0,032**	6,231	1,176	33,009
APGAR 1. dakika (0-3)	2,340	0,892	**0,009**	10,385	1,808	59,643
Doğum odasında entübasyon	1,674	0,831	**0,044**	5,333	1,047	27,162

Binary Logistic Regresyon

Şiddetli GMK-İVK ile anlamlı çıkan natal risk faktörleri arasında regresyon analizi yapıldı. APGAR 1. dakika 0-3 arasında olması Evre 3-4 GMK'yı APGAR 1. dakika 7-10 arasında olmaya göre 10,385 kat artırırken, APGAR 1. dakika 4-6 arasında olması APGAR 7-10 arasında olmaya göre 6,231 kat artırdığı bulundu. Evre 3-4 GMK-İVK görülme oranının entübe edilen bebeklerde 5,3 kat arttığı bulundu (Tablo 9).

4.1.5. GMK-İVK ve Evre 3-4 GMK-İVK ile postnatal risk faktörlerinin ilişkisi

GMK-İVK'sı olan 106 bebek ve Evre 3-4 GMK-İVK'sı olan 13 bebek ile postnatal risk faktörleri arasındaki ilişki incelendi.

Tablo 10. Tüm GMK-İVK vakalarının hospitalizasyon nedenleri ve sürelerine göre dağılımı

		N	%
Hastaneye yatış nedeni	Prematürite	89	(83,96)
	Solunum sıkıntısı	12	(11,32)
	Konjenıtal kalp hastalığı	4	(3,77)
	Hipoglisemi	1	(,94)
Hastaneye yatış süresi		48,22 ±35,61	43,50
Dış merkezden sevk		5	(4,72)
Sevk nedeni	Solunum sıkıntısı	1	(20,00)
	ROP operasyon	4	(80,00)

Hastaneye yatış nedeni prematürite olan 89, solunum sıkıntısı olan 12, konjenıtal kalp hastalığı olan 4, hipoglisemi olan 1 hasta vardı. Hastaneye yatış süresi ortalama 48,22 ±35,61 gündü. Dış merkezden sevk olan 5 hasta vardı. Bunlardan birinin sevk nedeni solunum sıkıntısı, diğerlerinin ROP nedeniyle operasyon planı olmasıydı (Tablo 10).

Tablo 11. Tüm GMK-İVK vakalarının postnatal risk faktörleri ile ilişkisi

		GMK-İVK Var		p
		n	%	
Hedef SpO_2 %80-85 ulaşma 5. dakikada ulaşma	Yok	70	(82,35)	0,426
	Var	36	(76,60)	
Asfiksi	Yok	94	(78,99)	0,252
	Var	12	(92,31)	
Mekanik ventilatör kullanımı	CPAP	33	(76,74)	0,414
	İnvaziv	63	(82,89)	
GİS perforasyon	Yok	97	(80,17)	0,895
	Var	9	(81,82)	
NEC ≥ evre 2	Yok	89	(78,76)	0,277
	Var	17	(89,47)	
Apne	Yok	41	(73,21)	0,079
	Var	65	(85,53)	
YTK skoru (>5)	Yok	86	(77,48)	0,061
	Var	20	(95,24)	
Pnömotoraks	Yok	93	(81,58)	0,354
	Var	13	(72,22)	
Sepsis	Yok	50	(79,37)	0,967
	Erkek	26	(81,25)	
	Geç	30	(81,08)	
Hipotansiyon	Yok	60	(76,92)	0,241
	Var	46	(85,19)	
Hipotansiyon zamanı	İlk 7 gün	40	(85,11)	0,966
	7 günden sonra	6	(85,71)	
Hipertansiyon	Yok	93	(79,49)	0,510
	Var	13	(86,67)	
Hipertansiyon zamanı	İlk 7 gün	5	(100,00)	0,283
	7 günden sonra	8	(80,00)	
Hipoglisemi	Yok	69	(78,41)	0,439
	Var	37	(84,09)	
PDA	Yok	55	(83,33)	0,381
	Var	51	(77,27)	
PDA tedavisi	Yok	12	(70,59)	0,563
	İbuprofen	24	(75,00)	
	Parasetomol	7	(87,50)	
	İbuprofen, parasetomol	5	(100,00)	
	İbuprofen, opere	1	(50,00)	
	İbuprofen, parasetomol, Opere	2	(100,00)	

Ki-Kare Testi

Tüm GMK-İVK vakaları ile postnatal risk faktörleri arasında anlamlı ilişki yoktu (p>0.05) (Tablo 11).

Tablo 12. Evre 3-4 GMK-İVK grubunun postnatal risk faktörleri ile ilişkisi

		Evre 3-4 GMK-İVK		**p**
		n	%	
GİS perforasyon.	Yok	10	(10,31)	**0,044**
	Var	3	(33,33)	
Hipotansiyon	Yok	3	(5,00)	**0,009**
	Var	10	(21,74)	
Hipotansiyon zamanı	İlk 7 gün	6	(15,00)	**0,004**
	7 günden sonra	4	(66,67)	
Mekanik ventilatör kullanımı	CPAP	1	(3,03)	**0,029**
	İnvaziv	12	(19,05)	

Ki-Kare Testi

Şiddetli GMK-İVK oranı GİS perforasyonu ve hipotansiyonu olan bebeklerde diğerlerine göre daha yüksekti ($p<0.05$). Evre 3-4 GMK-İVK oranı hipotansiyon zamanı 7 günden sonra olanlarda, ilk 7 günde olanlara göre daha yüksekti ($p<0.05$). Evre 3-4 GMK-İVK oranı invaziv mekanik ventilatör kullanımı olanlarda CPAP kullananlara göre daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 12).

Tablo 13. Evre 3-4 GMK-İVK ile hipotansiyonun regresyon analizi

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
					Lower	Upper
Hipotansiyon	1,664	0,692	**0,016**	5,278	1,360	20,481
Hipotansiyon zamanı (7 günden sonra)	2,428	0,973	**0,013**	11,333	1,684	76,259

Binary Logistic Regresyon

Evre 3-4 GMK-İVK ile anlamlı çıkan postnatal risk faktörleri arasında yapılan regresyon analizinde hipotansiyon varlığının Evre 3-4 GMK-İVK'yı 5,278 kat artırdığı ve hipotansiyon zamanının 7 günden sonra olmasının Evre 3-4 GMK-İVK oranını 11,3 kat artırdığı bulundu (Tablo 13).

Tüm GMK-İVK vakaları ile kord ve ilk arteriyel kan gazındaki pH, $PaCO_2$, PaO_2 ve BE parametreleri ve kan sodyum düzeyi arasında anlamlı ilişki yoktu (p>0.05).

Tablo 14. Evre 3-4 GMK-İVK grubunun laboratuvar sonuçları ile ilişkisi

		Evre 3-4 GMK-İVK		**p**
		n	%	
Na (mEq/L)	<135	4	(22,22)	**0,010**
	135-145	4	(5,63)	
	>145	5	(29,41)	
Arteriyel kan gazı pH	<7,00	1	(100,00)	**0,003**
	7,00-7,10	3	(42,86)	
	7,11-7,20	4	(26,67)	
	>7,20	5	(8,06)	

Ki-Kare Testi

Evre 3-4 GMK-İVK oranı kan Na düzeyi 135-145 mEq/L arasında olanlarda hiponatremi veya hipernatremisi olanlara göre daha düşüktü (p<0.05). Evre 3-4 GMK-İVK oranı ilk arteriyel kan gazında pH'ı düşük olanlarda daha yüksekti (p<0.05) (Tablo 14). Şiddetli GMK-İVK'lı bebekler ile diğer kan gazı parametreleri arasında anlamlı ilişki yoktu (p>0.05).

Tablo 15. Evre 3-4 GMK-İVK ile Na'nın regresyon analizi

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
					Lower	Upper
Na (mEq/L) (<135 mEq/L) (referans kategori)			**0,021**			
Na (mEq/L) (135-145 mEq/L)	-1,566	0,766	**0,041**	0,209	0,047	0,937
Na (mEq/L) (>145 mEq/L)	0,377	0,778	0,628	1,458	0,318	6,696

Binary Logistic Regresyon

Evre 3-4 GMK-İVK'lı bebekler ile kan Na düzeyi arasında yapılan regresyon analizinde Na 135-145 mEq/L arasında olmasının Evre 3-4 GMK-İVK'yı hiponatremi olanlara göre 0,209 kat azalttığı bulundu (Tablo 15).

K vitamini tüm hastalara yapılmıştı. Tüm GMK-İVK vakaları ile kafein, surfaktan, $NaHCO_3$ infüzyonu, katekolamin ihtiyacı, volüm genişleticiler, fentanil ve remifentanil, tekrarlayan K vitamini arasında anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$). Tüm GMK-İVK vakaları ile ES, TDP, trombosit ve kriyopresipitat transfüzyonları, transfüzyon sayıları ve zamanı arasında anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$).

Tablo 16. Evre 3-4 GMK-İVK grubunun aldıkları tedavilerle ilişkisi

		Evre 3-4 GMK-İVK		**p**
		n	%	
Kafein	Yok	0	(0,00)	**0,011**
	Var	13	(17,81)	
ES transfüzyon	Yok	0	(0,00)	**0,041**
	Var	13	(15,85)	
Trombosit transfüzyon	Yok	3	(4,48)	**0,001**
	Var	10	(26,32)	
TDP transfüzyon	Yok	2	(3,28)	**0,001**
	Var	11	(25,00)	
Kriyopresipitat transfüzyon	Yok	8	(9,30)	**0,042**
	Var	5	(26,32)	

Ki-Kare Testi

Evre 3-4 GMK-İVK oranı kafein kullananlarda daha yüksekti. Evre 3-4 GMK-İVK oranı ES, trombosit, TDP ve kriyopresipitat transfüzyonu alanlarda daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 16). Evre 3-4 GMK-İVK hastalarının diğer aldıkları tedavilerle, transfüzyon sayıları ve zamanları ile şiddetli GMK-İVK arasında anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$).

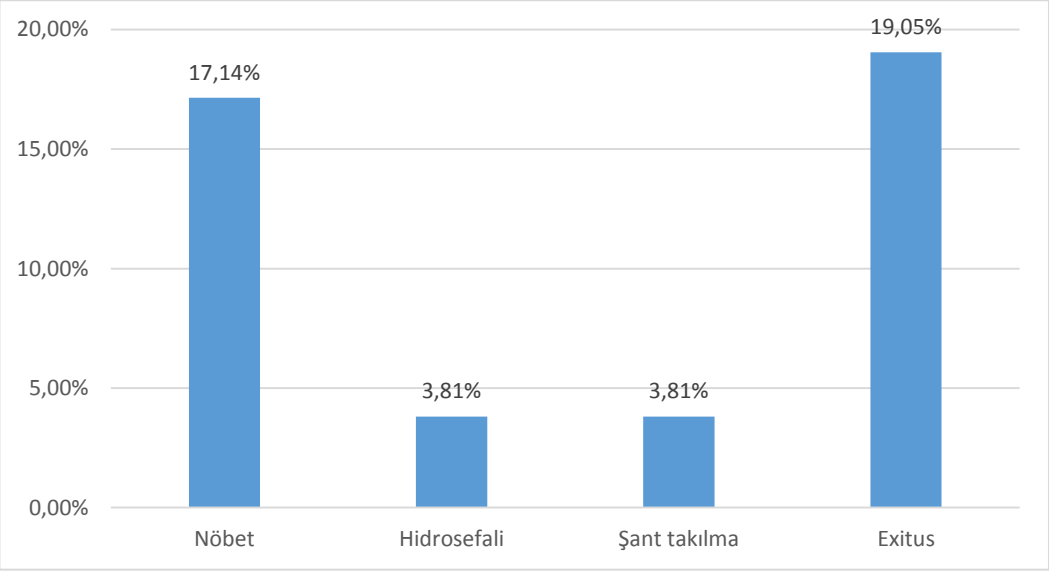
Tablo 17. Evre 3-4 GMK-İVK ile transfüzyonların regresyon analizi

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
					Lower	Upper
Trombosit transfüzyon	2,031	0,696	**0,004**	7,619	1,947	29,819
TDP transfüzyon	2,286	0,799	**0,004**	9,833	2,055	47,063

Binary Logistic Regresyon

Evre 3-4 GMK-İVK'lı bebekler ile anlamlı çıkan transfüzyonlar arasında yapılan regresyon analizinde trombosit transfüzyonunun Evre 3-4 GMK-İVK'yı 7,619 kat artırdığı, TDP transfüzyonunun ise Evre 3-4 GMK-İVK'yı 9,833 kat artırdığı bulundu (Tablo 17).

Tüm GMK-İVK vakaları ile CFM, EEG ve kranial MRG sonucu arasında anlamlı ilişki yoktu (p>0.05). Aynı zamanda Evre 3-4 GMK-İVK ile CFM, EEG ve kranial MRG sonucu arasında anlamlı ilişki yoktu (p>0.05).



Şekil 2. Tüm GMK-İVK vakalarının kısa dönem komplikasyonlarına göre dağılımı

Tüm GMK-İVK vakaları ile nöbet, hidrosefali, şant takılma, eksitus arasında anlamlı ilişki yoktu (p>0.05). GMK-İVK'sı olan 106 bebekten 18'inde

nöbet, 4'ünde hidrosefali vardı. Hidrosefalisi olan tüm bebeklere şant takıldı. GMK-İVK'sı olan 106 bebekten 20'si eksitus oldu (Şekil 2).

Tablo 18. Evre 3-4 GMK-İVK grubunun kısa dönem komplikasyonları ile ilişkisi

		Evre 3-4 GMK-İVK		p
		n	%	
Hidrosefali	Yok	10	(76,92)	**<0,001**
	Var	3	(23,08)	
Şant takılma	Yok	10	(76,92)	**<0,001**
	Var	3	(23,08)	
Nöbet	Yok	10	(76,92)	0,544
	Var	3	(23,08)	
Eksitus	Eksitus	6	(30,00)	**0,008**
	Sağ	7	(8,24)	

Ki-Kare Testi

Şiddetli GMK-İVK oranı hidrosefali ve şant takılan bebeklerde daha yüksekti ($p<0.05$). Evre 3-4 GMK-İVK oranı eksitus olanlarda sağ olanlara göre daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 18).

Tablo 19. Evre 3-4 GMK-İVK ile hidrosefalinin regresyon analizi

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
					Lower	Upper
Hidrosefali	3,307	1,202	**0,006**	27,300	2,589	287,830

Binary Logistic Regresyon

Tek değişkenlerle yapılan regresyon analizinde Evre 3-4 GMK-İVK'nın hidrosefali gelişme riskini 27,300 kat artırdığı bulundu (Tablo 19).

Hastaların beslenme formu incelendiğinde, vakaların çoğunluğunun ilk bir hafta içerisinde tanı alması ve yeterli süre anne sütü alımı olmaması nedeniyle anne sütü alımı ve miktarı çalışmaya dahil edilmedi.

4.1.6. GMK-İVK vakalarında TKS parametrelerinin günlere göre değişimi

GMK-İVK'sı olan 106 bebeğin tespit edildiği 0. ve 14. günlerde eritrosit parametrelerindeki değişim analiz edildi.

Tablo 20. GMK-İVK tespit edildiği 0. ve 14. günlerde eritrosit parametrelerindeki değişim

Eritrosit	n	0. Gün			14. Gün			p
		Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
HGB(g/dL)	78	12,27	±2,61	12,10	10,87	±2,07	10,40	**<0,001**
HCT(%)	78	37,29	±7,54	37,05	33,36	±6,06	32,15	**<0,001**
MCV(fL)	78	102,77	±12,60	105,60	94,94	±8,97	94,80	**<0,001**
MCH(pg)	78	33,71	±3,92	34,09	30,89	±2,75	30,50	**<0,001**
RDW-SD(fL)	75	69,40	±14,29	67,20	62,86	±10,94	60,30	**<0,001**
NRBC(10^3/uL)	77	1,54	±3,45	0,26	0,29	±0,88	0,03	**<0,001**
NRBC(%)	77	23,02	±79,10	1,80	1,70	±4,29	0,23	**<0,001**
RET(%)	54	4,16	±2,66	3,63	3,26	±2,69	2,65	**0,042**
RET(10^9/uL)	60	147,94	±92,05	134,00	109,81	±83,96	91,50	**0,007**
RPI	40	3,01	±3,22	2,15	1,40	±1,23	0,90	**0,004**
MicroR(%)	44	3,25	±2,76	2,00	4,60	±3,03	3,40	**0,001**
MacroR(%)	44	19,22	±12,76	18,35	9,80	±7,14	7,95	**<0,001**

Wilcoxon Testi

GMK-İVK grubunda HGB(g/dL), HCT(%), MCV(fL), MCH(pg), RDW-SD(fL), NRBC(10^3/uL), NRBC(%), RET(%), RET(10^9/uL), RPI, MacroR(%) değerlerinde azalma olurken, MicroR(%) değerlerinde artış olduğu bulundu ($p<0.05$) (Tablo 20).

GMK-İVK'sı olan 106 bebeğin tespit edildiği 0. ve 14. günlerde lökosit parametrelerindeki değişim incelendi.

Tablo 21. GMK-İVK tespit edildiği 0. ve 14. günlerde lökosit parametrelerindeki değişim

Lökosit	n	0. Gün			14 .Gün			p
		Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
NLO	72	2,24	±2,98	1,23	1,50	±2,06	0,72	**0,001**
LYMPH(10^3/uL)	72	4,37	±3,03	3,93	5,54	±2,24	5,21	**<0,001**
LYMPH(%)	72	35,74	±18,06	33,55	43,70	±18,81	43,35	**<0,001**
NEU(%)	72	44,57	±18,64	44,25	36,35	±18,24	31,28	**<0,001**
HFLC(10^3/uL)	44	0,01	±0,01	0,00	0,02	±0,03	0,01	**0,001**
HFLC(%)	44	0,04	±0,10	0,00	0,12	±0,18	0,10	**0,001**

Wilcoxon Testi

Tüm GMK-İVK vakalarında LYMPH(10^3/uL), LYMPH(%), HFLC(10^3/uL), HFLC(%) değerlerinde artış olurken, NEUT(%), NLO değerlerinde azalma olduğu bulundu ($p<0.05$) (Tablo 21). WBC(10^3/uL) değerinde artış olduğu bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

GMK-İVK'sı olan 106 bebeğin tespit edildiği 0. ve 14. günlerde trombosit parametrelerindeki değişim analiz edildi.

Tablo 22. GMK-İVK tespit edildiği 0. ve 14. günlerde trombosit parametrelerindeki değişim

Trombosit	n	0. Gün			14. Gün			p
		Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
PLT(10^3/uL)	78	260,17	±177,65	214,50	409,29	±184,27	417,50	**<0,001**
PDW(fL)	62	13,46	±3,61	12,90	14,23	±3,33	13,75	**0,014**
MPV(fL)	62	10,66	±1,33	10,65	11,04	±1,26	11,24	**0,046**
PCT(%)	66	0,28	±0,21	0,22	0,47	±0,21	0,45	**<0,001**

Wilcoxon Testi

GMK-İVK grubunda PLT(10^3/uL), PDW(fL), MPV(fL), PCT(%) değerlerinde artış olduğu bulundu ($p<0.05$) (Tablo 22) .

4.1.7. GMK-İVK Komplikasyonları ile Nötrofil / Lenfosit oranının ilişkisi

GMK-İVK'sı olan 106 prematüre bebekte nöbet, hidrosefali, şant takılma ve eksitus olanların NLO ile ilişkisi incelendi.

Tablo 23. GMK-İVK olanlarda farklı izlem zamanlarındaki NLO'nun nöbet, hidrosefali, şant takılma ve eksitus ile ilişkisi

GMK-İVK		NLO 0. Gün				p	NLO 14. Gün				p
		n	Ort	s.s.	Medyan		n	Ort	s.s.	Medyan	
Nöbet	Yok	80	2,72	±4,38	1,22	0,300	80	1,32	±1,59	0,78	0,285
	Var	14	2,41	±1,96	1,94		14	2,31	±3,44	0,63	
Hidrosefali	Yok	92	2,68	±4,13	1,28	0,426	92	1,48	±2,06	0,66	0,238
	Var	2	2,90	±.	2,90		2	2,76	±.	2,76	
Şant takılma	Yok	92	2,68	±4,13	1,28	0,426	92	1,48	±2,06	0,66	0,238
	Var	2	2,90	±.	2,90		2	2,76	±.	2,76	
Eksitus	Yok	75	1,89	±2,89	1,12	**<0,001**	75	1,09	±1,59	0,60	**<0,001**
	Var	19	5,51	±6,21	4,12		19	4,09	±2,76	3,54	

Mann Whitney U Testi

GMK-İVK grubunda eksitus olanların 0 ve 14. gün NLO değeri eksitus olmayanlara göre daha yüksekti ($p<0.05$). GMK-İVK'lı prematüre bebeklerde nöbet, hidrosefali ve şant ile NLO değerleri arasında anlamlı ilişki yoktu ($p<0.05$) (Tablo 23).

Tablo 24. GMK-İVK grubunda 0. ve 14. gün NLO'nun eşik değerleri ve sensitivite, spesifite oranları

	Alan	Std. Hata	p	%95 Güven Aralığı		Cut-off	Sensitivite	Spesifite
				Alt sınır	Üst sınır			
NLO 0. Gün	0,785	0,073	0,004	0,642	0,929	>2,41	%90	%74,19
NLO 14. Gün	0,903	0,044	0,000	0,818	0,989	>1	%100	%69,35

GMK-İVK grubunda eksitus olanları predikte etmede 0. gün NLO değeri için cut-off >2,41 alındığında %90 sensitivite, %74,19 spesifite elde edildi. NLO 14. gün değeri için cut-off >1 alındığında %100 sensitivite, %69,35 spesifite elde edildi (Tablo 24).

4.1.8. GMK-İVK vakalarında koagülasyon parametrelerinin günlere göre değişimi

GMK-İVK tanı zamanı öncesi ve sonrası ölçülen koagülasyon değerindeki değişim incelendi.

Tablo 25. GMK-İVK tanı zamanı öncesi ve sonrası ölçülen koagülasyon değerindeki değişim

GMK-İVK	n	Tanı Öncesi			Tanı Sonrası			p
		Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
PTZ (sn)	11	26,44	±7,71	25,40	20,14	±5,31	19,30	**0,004**
INR	11	2,10	±0,66	1,99	1,58	±0,43	1,48	**0,005**

Wilcoxon Testi

GMK-İVK grubunda GMK-İVK tanısı sonrası PTZ (sn) kısaldığı ve INR azaldığı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 25). APTT değeri azalırken, fibrinojen değeri artmıştı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

4.2. PVL Bulguları

4.2.1. PVL vakalarının sosyodemografik özellikleri

PVL olan 61 hastanın demografik verileri incelendi.

Tablo 26. PVL vakalarının demografik verilere göre dağılımı

		N	%
Cinsiyet	Kız	28	(45,90)
	Erkek	33	(54,10)
Gebelik haftası (hafta)	≤28	19	(31,15)
	28 ve 31 6/7	29	(47,54)
	32 ve 33 6/7	7	(11,48)
	34 ve 36 6/7	6	(9,84)
Doğum ağırlığı (gr)	<1500	41	(67,21)
	1500-2500	17	(27,87)
	>2500	3	(4,92)
Çoğul gebelik		19	(31,15)
Gebelik durumu	Spontan	39	(63,93)
	Yardımcı üreme teknikleriyle	22	(36,07)
Doğum şekli	Spontan vajinal	13	(21,31)
	C/S	48	(78,69)

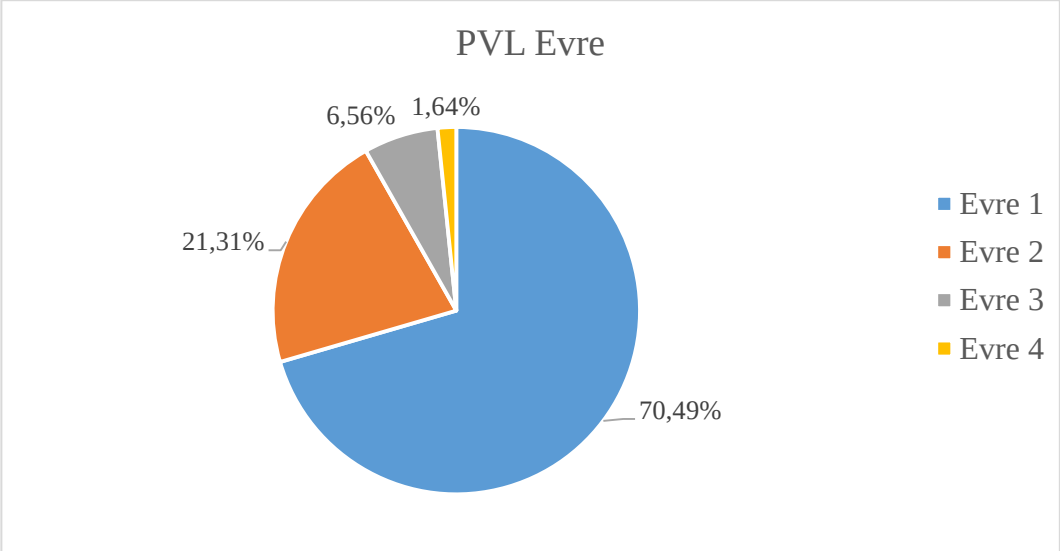
PVL olan 61 hastadan 28'i kız 33'ü erkekti. Gebelik haftası ≤28 hafta olan 19, 28 ve 31 6/7 hafta arasında olan 29, 32 ve 33 6/7 hafta olan 7, 34 ve 36 6/7 hafta olan 6 hasta vardı. Doğum ağırlığı <1500 gr olan 41, 1500-2500 gr arasında olan 17, >2500 gr olan 3 hasta vardı. Çoğul gebelik görülen 19 vaka vardı. Spontan gebelik 39, yardımcı üreme teknikleriyle gebelik 22 vakada vardı. Vakaların 48'i C/S ile 13'ü spontan vajinal yol ile doğmuştu (Tablo 26). PVL olan bebeklerin anne yaşı minimum 20, maksimum 42 ve anne yaşı ortalaması 30,49'du. PVL ile demografik veriler arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

4.2.2. PVL vakalarının evrelerine göre dağılımı

Beş yıldaki prematüre hasta sayısı 1094 olup bu bebeklerin içinde 61 hasta PVL tanısı almış olup PVL sıklığı %5,58 olarak hesaplandı. Tüm PVL vakaları kistik PVL'ydi. Bu bebeklerden 35'inde GMK-İVK ve PVL vardı.

Tablo 27. PVL evreleri ve tanı zamanları

		N	%
PVL Evre	Evre 1	43	(70,49)
	Evre 2	13	(21,31)
	Evre 3	4	(6,56)
	Evre 4	1	(1,64)
Tanı zamanı	İlk 24 saat	4	(6,67)
	25-72 saat	9	(15,00)
	4-7 gün	10	(16,67)
	8-14 gün	17	(28,33)
	15 günden sonra	20	(33,33)



Şekil 3. PVL vakalarının evrelere göre dağılımı

PVL Evre 1 olan 43, Evre 2 olan 13, Evre 3 olan 4 ve Evre 4 olan 1 hasta vardı (Tablo 27, Şekil 3). Bu bebeklerden %38,34'ü ilk hafta tanı almış olup, %61,66'sı 7 günden sonra tanı almıştı (Tablo 27).

4.2.3. Periventriküler Lökomalazi ile prenatal risk faktörlerinin ilişkisi

PVL ile prenatal risk faktörleri arasındaki ilişki incelendi. PVL ile pranatal risk faktörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p>0.05).

4.2.4. Periventriküler Lökomalazi ile Natal risk faktörlerinin ilişkisi

PVL ile natal risk faktörleri arasındaki ilişki incelendi.

Tablo 28. PVL grubunun natal risk faktörleri ile ilişkisi

		PVL		p
		N	%	
Gestasyonel yaşa göre	SGA	3	(23,08)	**0,049**
	AGA	58	(50,00)	
APGAR 1. dakika	0-3	7	(36,84)	0,494
	4-6	22	(52,38)	
	7-10	31	(44,29)	
APGAR 5. dakika	0-3	1	(50,00)	0,815
	4-6	8	(53,33)	
	7-10	51	(44,74)	
Doğum odası resüsitasyonu	Yok	18	(42,86)	0,597
	Var	43	(47,78)	

Ki-Kare Testi

PVL oranı AGA olanlarda SGA olanlara göre daha yüksekti (Tablo). PVL ile diğer natal risk faktörleri arasında anlamlı ilişki yoktu (p>0.05) (Tablo 28).

4.2.5. Periventriküler Lökomalazi ile postnatal risk faktörlerinin ilişkisi

PVL ile postnatal risk faktörleri arasındaki ilişki incelendi.

Tablo 29. PVL vakalarının hospitalizasyon nedenleri ve sürelerine göre dağılımı

		N	%
Hastaneye yatış nedenleri	Prematürite	55	(90,16)
	Solunum sıkıntısı	5	(8,20)
	Polisistemi	1	(1,64)
Hastaneye yatış süresi		58,43±37,69	52,00
Dış merkezden sevk		2	(3,28)
	ROP operasyon	2	(100,00)

Hastaneye yatış nedeni prematürite olan 55, solunum sıkıntısı olan 5, polisistemi olan 1 hasta vardı. Hastaneye yatış süresi ortalama 58,43±37,69 gündü. Dış merkezden sevk olan 2 hasta vardı. Bunların ikisinin de sevk nedeni ROP nedeniyle operasyon planı olmasıydı (Tablo 29).

Tablo 30. PVL grubunun kan gazı sonuçları ile ilişkisi

		PVL		p
		n	%	
Kord kan gazı pH	<7,00	3	(100,00)	0,182
	7,00-7,10	2	(50,00)	
	7,11-7,20	4	(66,67)	
	>7,20	20		
Kord kan gazı $PaCO_2$ (mmHg)	<45	16	(51,61)	**0,017**
	45-60	8	(32,00)	
	>60	5	(100,00)	

Ki-Kare Testi

PVL oranı kord kan gazı $PaCO_2$ > 60 mmHg olanlarda diğerlerine göre daha yüksekti ($p<0.05$). PVL oranı, kord kan gazında $PaCO_2$ < 45 mmHg olanlarda $PaCO_2$ 45-60 mmHg arasında olanlara göre daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 30). PVL ile diğer kan gazı parametreleri arasında anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$).

Tablo 31. PVL grubunun ES transfüzyon sayısı ile ilişkisi

PVL		N	%	p
ES transfüzyon sayı	1 transfüzyon	2	(14,29)	**0,016**
	2 transfüzyon	9	(64,29)	
	3 ve daha fazla transfüzyon	37	(52,11)	

Ki-Kare Testi

Tüm PVL hastalarına K vitamini uygulanmıştı. PVL oranı, tekrarlanan ES transfüzyonu alanlarda 1 kez alanlara göre daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 31). PVL'li prematüre bebeklerin aldıkları tedaviler ve transfüzyonlar ile ilişkisi saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 32. PVL grubunun EEG sonucu ile ilişkisi

PVL		n	%	p
EEG sonuç	Normal	6	(50,00)	**0,049**
	Anormal	12	(85,71)	

Ki-Kare Testi

PVL oranı EEG sonucu anormal olanlarda normal olanlara göre daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 32). PVL ile CFM ve kranial MRG sonucu arasında anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$).

Tablo 33. PVL ile ilişkili klinik durumlar

		PVL		p
		n	%	
Nöbet	Yok	47	(42,73)	**0,044**
	Var	14	(66,67)	
Nöbet zamanı	İlk 24 saat	5	(83,33)	**0,047**
	8-14 gün	1	(100,00)	
	15-30 gün	4	(100,00)	
	30 günden sonra	4	(66,67)	
Operasyon	Yok	39	(41,05)	**0,040**
	Var	22	(61,11)	
Eksitus / Sağ	Eksitus	7	(30,43)	0,088
	Sağ	54	(50,00)	

PVL olanlarda nöbet oranı nöbeti olmayanlara göre daha yüksekti ($p<0.05$). PVL oranı nöbet geçirme zamanı ilk 24 saatte olanlarda 30 günden sonra olanlara göre daha yüksekti ($p<0.05$). PVL oranı herhangi bir sebep ile operasyon geçirenlerde geçirmeyenlere göre daha yüksekti ($p<0.05$). PVL ile eksitus arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 33). PVL olan 61 prematüre bebeklerden 7'si (%11,48) eksitus oldu. PVL ile diğer postnatal risk faktörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 34. PVL ile nöbeti olanların regresyon analizi

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
					Lower	Upper
Nöbet	0,986	0,501	**0,049**	2,681	1,003	7,163

Binary Logistic Regresyon

PVL oranını etkileyen faktörler ile PVL arasında regresyon analizi yapıldı. Nöbet varlığının PVL oranını 2,681 kat artırdığı bulundu (Tablo 34).

4.2.6. PVL vakalarında TKS parametrelerinin günlere göre değişimi

PVL tespit edildiği 0. ve 14. günlerde eritrosit parametrelerindeki değişim incelendi.

Tablo 35. PVL tespit edildiği 0. ve 14. günlerde eritrosit parametrelerindeki değişim

Eritrosit	n	0. Gün			14. Gün			p
		Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
HGB(g/dL)	52	12,12	±2,70	12,00	10,98	±2,29	10,93	**0,001**
HCT(%)	52	36,88	±8,03	37,13	33,59	±6,82	34,11	**0,003**
RDW-SD(fL)	52	70,61	±13,88	69,75	64,10	±11,46	61,65	**<0,001**
MCV(fL)	52	102,82	±12,74	102,40	94,78	±8,08	95,00	**<0,001**
MCH(pg)	52	33,76	±4,19	32,95	30,94	±2,40	30,60	**<0,001**
NRBC(10^3/uL)	52	1,06	±2,89	0,14	0,33	±0,74	0,03	**<0,001**
NRBC(%)	52	19,36	±78,24	1,00	1,89	±4,08	0,30	**<0,001**
MacroR(%)	29	16,31	±13,71	8,90	8,26	±5,04	5,60	**<0,001**

Wilcoxon Testi

PVL grubunda HGB(g/dL), HCT(%), MCV(fL), MCH(pg), RDW-SD(fL), NRBC(10^3/uL), NRBC(%), MacroR(%) değerlerinin azaldığı saptandı ($p<0.05$) (Tablo 35). MicroR değeri artmıştı, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

PVL tespit edildiği 0. ve 14. günlerde lökosit parametrelerindeki değişim analiz edildi.

Tablo 36. PVL tespit edildiği 0. ve 14. günlerde lökosit parametrelerindeki değişim

Lökosit	n	0. Gün			14. Gün			p
		Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
NLO	49	1,61	±1,47	1,00	1,49	±1,88	0,80	0,109
LYMPH(10^3/uL)	49	3,67	±2,13	3,07	5,10	±2,08	5,16	**<0,001**
LYMPH(%)	49	36,93	±15,08	39,65	42,18	±16,80	43,40	**0,012**
MONO(%)	49	17,44	±7,61	15,57	14,85	±5,89	14,20	**0,022**
HFLC(10^3/uL)	29	0,01	±0,02	0,00	0,02	±0,02	0,01	**0,018**
HFLC(%)	29	0,09	±0,15	0,00	0,18	±0,18	0,10	**0,005**

Wilcoxon Testi

PVL grubunda LYMPH(10^3/uL), LYMPH(%), HFLC(10^3/uL), HFLC(%) değerleri artarken MONO(%) değerinin azaldığı saptandı ($p<0.05$).

WBC artarken, NLO oranı azalmıştı, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 36).

PVL tespit edildiği 0. ve 14. günlerde trombosit parametrelerindeki değişim analizi incelendi.

Tablo 37. PVL tespit edildiği 0. ve 14. günlerde trombosit parametrelerindeki değişim

Trombosit	n	0. Gün			14. Gün			P
		Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
PLT(10^3/uL)	52	247,13	±144,53	228,50	358,89	±158,99	358,10	**<0,001**
PCT(%)	43	0,28	±0,19	0,26	0,42	±0,18	0,42	**<0,001**

Wilcoxon Testi

PVL grubunda PLT(10^3/uL), PCT(%) değerlerinin arttığı saptandı (p<0.05) (Tablo 37). PDW(fL), MPV(fL) değerleri artmıştı, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

4.2.7. PVL Komplikasyonları ile Nötrofil / Lenfosit oranının ilişkisi

PVL'li prematüre bebeklerde nöbet ve eksitus olanların NLO ile ilişkisi incelendi.

Tablo 38. PVL olanlarda farklı zamanlardaki NLO'nun nöbet ve eksitus ile ilişkisi

PVL		NLO 0. Gün				p	NLO 14. Gün				p
		n	Ort	s.s.	Medyan		n	Ort	s.s.	Medyan	
Nöbet	Yok	47	1,39	±1,29	0,99	0,408	47	1,27	±1,43	0,80	0,593
	Var	12	2,12	±1,79	2,06		12	2,18	±3,04	0,76	
Eksitus	Yok	52	1,54	±1,40	1,00	0,823	52	1,05	±1,28	0,73	**0,001**
	Var	7	1,56	±1,81	0,86		7	5,08	±2,49	4,84	

Mann Whitney U Testi

PVL grubunda eksitus olanların 14. gün NLO değeri eksitus olmayanlara göre daha yüksekti ($p<0.05$). PVL'li prematüre bebeklerde nöbet ile NLO değerleri arasında anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$) (Tablo 38).

Tablo 39. PVL grubunda 14. gün NLO'nun cut-off değerleri ve sensitivite, spesifite oranları

	Alan	Std. Hata	p	%95 Güven Aralığı		Cut-off	Sensitivite	Spesifite
				Alt sınır	Üst sınır			
NLO 14. Gün	0,968	0,025	0,001	0,919	1,000	>2,49	%100	%95,45

Mann Whitney U Testi

PVL grubunda eksitus olanları predikte etmede 14. gün NLO değeri için cut-off >2,49 alındığında %100 sensitivite, %95,45 spesifite elde edildi (Tablo 39).

4.2.8. PVL vakalarında Koagülasyon parametrelerinin günlere göre değişimi

PVL tanı zamanı öncesi ve sonrası koagülasyon değerlerindeki değişim incelendi.

Tablo 40. PVL tanı zamanı öncesi ve sonrası koagülasyon değerlerindeki değişim

	n	Tanı Öncesi			Tanı Sonrası			p
		Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
APTT	7	52,79	±24,57	43,60	36,03	±12,85	32,80	**0,043**

Wilcoxon Testi

PVL grubunda PVL tanısı sonrası APTT değerinin azaldığı bulundu ($p<0.05$). PTZ kısalmış ve INR azalmıştı, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 40).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada; GMK-İVK, Evre 3-4 GMK-İVK ve PVL olgularıyla ilişkili risk faktörleri, GMK-İVK, PVL olgularında tanı sonrası yeni nesil TKS ve koagülasyon parametrelerinin değişimi ve NLO'nun mortaliteyle ilişkisi retrospektif olarak araştırıldı. Çalışmamızda 132 prematüre olgu GMK-İVK, Evre 3-4 GMK-İVK ve PVL grubu olmak üzere 3 grupta incelendi.

5.1. GMK-İVK ve Evre 3-4 GMK-İVK Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Antenatal steroidler, gebelik haftası 24+0 ile 33+6 haftalar arasında kalan ve 7 gün içerisinde doğum riski olan gebelere uygulanmakta olup GY <34 hafta olan bebeklerin annelerinde antenatal steroid kullanımı incelenmiştir.

Çalışmamızda, tüm GMK-İVK vakaları ile antenatal steroid kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Evre 3-4 GMK-İVK olan bebekler incelendiğinde, antenatal steroid tam doz alanlarda, eksik doz veya hiç almayanlara göre Evre 3-4 GMK-İVK oranı daha düşük bulundu. Evre 3-4 GMK-İVK'lı bebeklerle antenatal steroid kullanımı arasında regresyon analizi yapıldığında antenatal steroid tam doz alanlarda, hiç almayanlara göre Evre 3-4 GMK-İVK'nın 0,145 kat az görüldüğü saptandı. Bu oran düşük gibi gözüküyor olsa da antenatal steroid kullanımının önemini işaret eden birçok çalışmayı desteklemektedir. Roberts ve ark. 2017 yılında bu konuda yaptığı bir sistematik derlemede antenatal steroid uygulaması ile GMK-İVK riskinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (OR: 0.55, %95 GA: 0.40-0.76) (43). Wright ve ark. 14 YYBÜ'de, 9.949 ÇDDA pretermlerin dahil edildiği bir çalışmada, tam doz, eksik

doz ve hiç antenatal steroid almayanlarda GMK-İVK ve şiddetli GMK-İVK arasındaki ilişki incelendiğinde, tam doz alanlarda, hiç almayanlara göre GMK-İVK veya şiddetli GMK-İVK riskinin azaldığı gösterilmiştir (76).

Çalışmamızda, tüm GMK-İVK vakaları ile antenatal steroid kullanımı arasında anlamlı ilişki bulunmamış olmasının nedeni, küçük bir örneklem grubu içermesi olabilir. Çalışmamız, literatürle benzer olarak şiddetli GMK-İVK'nın antenatal steroid kullanımı ile daha düşük oranda görüldüğünü desteklemektedir. Prematüre doğum riski mevcut olan gebelere uygun endikasyonlarla antenatal steroid uygulanmasının, GMK-İVK'yı önlemek için son derece önemli olduğu bu çalışmada da gösterilmiştir.

APGAR skorlaması, yenidoğan bebeğin yaşama uyumu hakkında bilgi vermekte olup kalp tepe atımı, solunum çabası, kas tonusu, renk, uyarıya cevabı değerlendirmektedir. 7-10 arasında olan bebekler, ileri takip gerektirmeyen anne yanına verilebilecek sağlıklı bebeklerdir.

Çalışmamızda, tüm GMK-İVK vakaları alındığında APGAR skorlaması ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Ancak Evre 3-4 GMK-İVK ile APGAR skorlaması arasındaki ilişki incelendiğinde, Evre 3-4 GMK-İVK oranı 1. ve 5. dakika APGAR skoru 0-3 ve 4-6 arasında olanlarda 7-10 arasında olanlara göre daha yüksekti. Şiddetli GMK-İVK ile anlamlı çıkan natal risk faktörleri arasında regresyon analizi yapıldı. APGAR 1. dakika 0-3 arasında olması Evre 3-4 GMK'yı APGAR 1. dakika 7-10 arasında olmaya göre 10,385 kat artırırken, APGAR 1. dakika 4-6 arasında olması APGAR 7-10 arasında olmaya göre 6,231 kat artırdığı bulundu. Literatürde, yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, 5.

dakika APGAR skorunun yüksek olmasının GMK-İVK insidansının azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda APGAR skorunda 6'nın üzerindeki her 1 puanlık artış, intraventriküler kanama oranında %1.1 azalma ile ilişkilendirmiştir (77). Sarkar ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada APGAR skorlamasının düşük olması, şiddetli GMK-İVK ile ilişkili bulunmuştur (78). Handley ve ark. tarafından 2018 yılında yapılan çalışmada 1. ve 5. dakika APGAR skorlamasının düşük olması ile şiddetli GMK-İVK'lı prematüreler arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (79).

Doğum odasında bebeklere uygun stabilizasyon, gerekirse canlandırma yapılması mortalite ve morbiditenin önlenmesi için önemli uygulamalardan biridir. Doğum odası resüsistasyonu PPV, CPR, entübasyon ve epinefrin uygulamalarını içermektedir.

Çalışmamızda, tüm GMK-İVK'lı bebekler ile doğum odasında entübe edilen prematüre bebekler arasında istatatiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Tüm GMK-İVK'lı preterm bebekler ile entübasyon arasında yapılan regresyon analizinde, GMK-İVK'nın entübe edilen prematüre bebeklerde 4,298 kat yüksek olduğu bulundu. Şiddetli GMK-İVK oranı doğum odasında CPR ve entübasyon uygulanan bebeklerde daha yüksek bulundu. Prematüre bebeklerin entübe edilmesinin Evre 3-4 GMK-İVK'yı 5,3 kat artırdığı görüldü. Literatürede, 2017 yılında yapılan bir çalışmada, CPR ve entübasyon uygulanan bebeklerde GMK-İVK riskinin GY < 30 hafta olanlarda 1.84 kat, <1000 gr olan bebeklerdeyse 2.01 kat arttğı bildirilmiştir (80). Evre 3-4 GMK-İVK'lı prematürelerin risk faktörlerinin incelendiği bir çalışmada, doğum odası resüsistasyonu uygulanan

bebekler ve doğum odasında entübe edilen bebeklerde şiddetli GMK-İVK oranı daha yüksek bulunmuştur (79). Çalışmamızın bulguları literatürle benzer olup prematüre bebeklerin entübe edilmesinin hem GMK-İVK'yı hem de şiddetli GMK-İVK'yı ciddi oranda artırdığı görüldü.

Tüm GMK-İVK vakaları ile GİS perforasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Şiddetli GMK-İVK oranı, GİS perforasyonu olan bebeklerde daha yüksek saptandı. Literatürde, GY< 30 hafta bebeklerde yapılan bir çalışmada GMK-İVK ile GİS perforasyonu arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (80). Prematüre doğuma eşlik eden GİS perforasyonu gibi komorbid durumların şiddetli GMK-İVK oranını arttırdığı düşünülebilir. Ancak daha büyük vaka serileri ile çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mekanik ventilasyon, solunum işlevini herhangi bir nedenle gerçekleştiremeyen bebeklerin, solunumlarını kendi yapabilecekleri döneme kadar bir ventilatör ile desteklenmesidir.

Tüm GMK-İVK vakaları ile mekanik ventilatör kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Ancak Evre 3-4 GMK-İVK ile mekanik ventilatör kullanımı incelendiğinde, Evre 3-4 GMK-İVK oranı invaziv mekanik ventilatör kullanımı olanlarda CPAP kullananlara göre daha yüksekti. Literatürde, mekanik ventilatör kullanımının prematüre bebeklerde GMK-İVK riskini arttırdığı bildirilmektedir (81),(82). Başka bir çalışmada, mekanik ventilatör kullanımının şiddetli GMK-İVK'yı artırdığı gösterilmiştir. CPAP kullanma stratejisini benimseyen merkezlerde invaziv mekanik ventilatör kullanımının azalmasına bağlı olarak GMK-İVK insidansının düştüğü bildirilmiştir (83). Bu

verilere göre invaziv mekanik ventilasyon kullanımı ile GMK-İVK arasında neden-sonuç ilişki olduğu düşünülebilir.

Yenidoğan pratiğinde hipotansiyon ölçütü olarak en sık yapılan uygulama gebelik haftasına göre ortalama KB'nin değerlendirilmesidir. Buna göre gebelik haftasına göre sistolik, diyastolik ve ortalama KB'nin <3. persentil veya < %95 güven aralığının altında olması hipotansiyon olarak tanımlanabilir (51).

Tüm GMK-İVK vakalarında hipotansiyon ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yokken şiddetli GMK-İVK'lı bebeklerde hipotansiyon oranı diğerlerine göre daha yüksekti. Evre 3-4 GMK-İVK oranı hipotansiyon zamanı 7 günden sonra olanlarda ilk 7 gün olanlara göre daha yüksekti. Evre 3-4 GMK-İVK ile hipotansiyon arasında yapılan regresyon analizinde hipotansiyon varlığının Evre 3-4 GMK-İVK'yı 5,278 kat artırdığı bulundu. Evre 3-4 GMK-İVK oranı hipotansiyon zamanı 7 günden sonra olanlarda 11,3 kat yüksek bulundu. Literatürde 2016 yılında yapılan bir çalışmada, prematüre bebeklerde hipotansiyon olmasının GMK-İVK gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (84). Türk Neonatoloji Derneğinin Klavuzunda beyin kan akımındaki ani dalgalanmaların GMK-İVK sıklığını artırabileceği, bu sebeple hipotansiyondan kaçınmanın önemli olduğunu vurgulanmıştır (29). Faust ve ark. 2014 yılında yaptığı bir çalışmada, prematüre bebeklerde hipotansiyonun GMK-İVK ve şiddetli GMK-İVK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, ilk gün hipotansiyonu olan pretermlerde GMK-İVK oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (85). Çalışmamızda, literatürden farklı olarak hipotansiyon zamanının 7 günden sonra görülmesinin şiddetli GMK-İVK riskini ciddi oranda

artırdığı bulundu. Bu bulgu, serebral kan akımındaki dalgalanmaların, sadece yaşamın ilk zamanlarında değil, sonrası içinde önemli olduğunu göstermektedir.

Kan gazındaki pH terimi hidrojen iyon konsantrasyonunun negatif logaritması şeklinde ifade edilir ve hücreler arası sıvıda hidrojen iyonunun düzeyini tanımlamada kullanılır. Asidozun, beyin kan akımındaki dalgalanmalara neden olarak ani kan basıncı yükselmesi sonucu GMK-İVK oluşturduğu bilinmektedir (29).

Tüm GMK-İVK vakaları ile kord pH'ı ve ilk arteriyel kan gazındaki pH arasında anlamlı ilişki yoktu. Evre 3-4 GMK-İVK oranı arteriyel kan gazında pH'ı düşük olanlarda daha yüksekti. Literatürde, arteriyel kan gazı ve kord kan gazındaki pH ile GMK-İVK ilişkisini inceleyen bir çalışmada çalışmamızla benzer olarak kord kan gazındaki pH ile GMK-İVK arasında anlamlı ilişki olmamasına rağmen GMK-İVK ile arteriyel kan gazındaki düşük pH'ın ilişkili olduğu gösterilmiştir (84). Lee ve ark. 2018 yaptığı bir çalışmada, asidozu olan ÇDDA bebeklerde şiddetli GMK-İVK oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (86).

Tüm GMK-İVK vakaları ile kan Na düzeyi arasında anlamlı ilişki yoktu. Evre 3-4 GMK-İVK oranı Na 135-145 mEq/L arasında olanlarda hiponatremi veya hipernatremisi olanlara göre daha düşüktü. Evre 3-4 GMK-İVK'lı bebekler ile Na arasında yapılan regresyon analizinde Na 135-145 mEq/L arasında olmasının Evre 3-4 GMK-İVK'yı Na <135 mEq/L olanlara göre 0,209 kat azalttığı bulundu. Literatürde Barnette ve ark. tarafından yapılan bir çalışma tüm GMK-İVK vakalarında hipernatreminin risk faktörü olduğunu göstermiştir (52).

Başka bir makalede, hipernatreminin her evre için GMK-İVK riskini 2.6 kat artırdığı bildirilmiştir (53). Lim ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, prematürelerde sodyum düzeyi ile şiddetli GMK-İVK ilişkisi incelenmiştir. Yüksek sodyum düzeyi şiddetli GMK-İVK ile ilişkili bulunmuş olup, düşük sodyum düzeyiyle şiddetli GMK-İVK arasında ilişki gösterilememiştir (87). Bizim çalışmamızda ise, sodyum düzeyiyle tüm GMK-İVK vakaları arasında ilişki gösterilememiş olup, şiddetli GMK-İVK ile yüksek ve düşük düzeydeki sodyum ilişkisi gösterilmiştir. Hipernatreminin serum ozmolaritesini yükselterek kanama sıklığını arttırdığı bilinmektedir (52,88). Hiponatreminin, beyin akımında dalgalanmalara ve perfüzyon bozukluklarına neden olarak şiddetli GMK-İVK sıklığını artırdığı düşünülebilir. Ancak nedensel ilişkiyi açıklığa kavuşturmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tüm GMK-İVK vakaları ile ES, TDP, trombosit ve kriyopresipitat transfüzyonları arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Evre 3-4 GMK-İVK oranı, ES, trombosit, TDP ve kriyopresipitat transfüzyonu alanlarda daha fazlaydı. Evre 3-4 GMK-İVK'lı bebeklerle anlamlı çıkan transfüzyonlar arasında yapılan regresyon analizinde trombosit transfüzyonunun Evre 3-4 GMK-İVK'yı 7,619 kat, TDP transfüzyonunun ise 9,833 kat artırdığı bulundu. Williams ve arkadaşlarının, 2019 yılında yaptığı bir çalışmada kriyopresipitat veya TDP transfüzyonu alanlarda şiddetli GMK-İVK oranı daha fazla görülmüştür (89). Başka bir çalışmada, erken dönem ES transfüzyonu yapılan bebeklerde şiddetli GMK-İVK oranının yüksek olduğu, erken dönem ES transfüzyonundan kaçınmanın GMK-İVK insidansını azaltabileceği öngörülmüştür (90). Bu da preterm bebekleri transfüzyonlardan

korumanın şiddetli GMK-İVK insidansını azaltmada rol oynayabiliceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda Evre 3-4 GMK-İVK oranı, kafein kullananlarda daha fazla görüldü. Literatürde kafein kullanımı ile şiddetli GMK-İVK arasındaki ilişkiyi gösteren araştırmaya rastlanmadı. Evre 3-4 GMK-İVK'nın, ÇDDA bebeklerde daha fazla görülüyor olması ve bu bebeklerde apne tedavisi, bronkopulmoner displazi tedavisi için kafein kullanımın fazla olması bu sonucu doğurmuş olabilir.

Posthemorajik ventriküler dilatasyon (PHVD)'da, baş çevresinde artış, gergin ön fontanel, kafa kemikleri arasındaki sütürlerde ayrılma, gözlerde batan güneş manzarası, bradikardi, apne, solunum ve beslenme bozukluklarının gelişmesi geç ortaya çıkar ve bu dönemden sonra PHVD, hidrosefali olarak adlandırılır (91). Sıklıkla Evre 3-4 GMK-İVK'ya eşlik etmekle birlikte, nadiren de olsa Evre 1-2 GMK-İVK'ya da eşlik edebilmektedir (55). Bizim çalışmamızda da hidrosefali görülen 4 olgudan 3'ü Evre 3-4 GMK-İVK'ya, biri Evre 1-2 GMK-İVK'ya bağlı gelişmişti. Hidrosefali görülen tüm olgulara şant takılmıştı.

Tüm GMK-İVK vakaları ile hidrosefali, şant takılma ve eksitus arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Şiddetli GMK-İVK'lı bebeklerde hidrosefali ve şant takılma oranı daha yüksekti. Evre 3-4 GMK-İVK ile anlamlı çıkan değişkenlerle yapılan regresyon analizinde hidrosefali gelişmesinin Evre 3-4 GMK-İVK'yı 27,300 kat artırdığı bulundu. 2020 yılında yapılan bir çalışmada, hidrosefali gelişiminin Evre 3-4 GMK-İVK riskini 20 kat artırdığı bildirilmişti(92). GMK-İVK'ın evresi ile mortalite, gebelik haftası, eşlik eden morbiditelerin yakın ilişkili olduğu bilinmektedir (55). Çalışmamızda da Evre 3-4

GMK-İVK oranı eksitus olanlarda sağ olanlara göre daha yüksek bulundu. Tüm GMK-İVK grubunda genel ölüm oranı literatürle benzer olarak %19,05 bulundu (92).

Literatürden farklı olarak, tüm GMK-İVK vakalarıyla ilişkili faktörler incelendiğinde doğum odasında entübasyon dışında prenatal, natal, postnatal faktörler ile tüm GMK-İVK vakaları arasında anlamlı ilişki yoktu. Literatürde, GMK-İVK'lı prematüre bebeklerin ilişkili olduğu risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada, GY <30 hafta pretermlerde GY, DA, DİK, konvülziyon, sepsis, pnömotoraks ile GMK-İVK'nın ilişkili olduğunu gösterilmiştir (80). Yapılan başka bir çalışmada ise ≤28 hafta pretermlerde GMK-İVK ilişkili risk faktörleri araştırılmış ve GMK-İVK'nın multigravida, preeklampsi, antenatal steroid kullanımı, gebelik yaşı, SGA, katekolamin, volüm genişleticiler, bikarbonat infüzyonu, PDA tedavisi (herhangi biri) ve pnömotoraks ile ilişkili olduğu bulunmuştur (84).

Çalışmamızda, tüm GMK-İVK vakalarıyla ilişkili faktörler incelendiğinde doğum odasında entübasyon dışında prenatal, natal, postnatal faktörlerle ilişkili risk faktörü bulunmadı. Evre 3-4 GMK-İVK ile ilişkili risk faktörleri incelendiğinde; antenatal steroid kullanılmaması, 1. ve 5. dakika APGAR skorunun düşük olması, doğum odasında CPR veya entübasyon uygulanması, invaziv mekanik ventilatör kullanımı ile Evre 3-4 GMK-İVK arasında anlamlı ilişki bulundu. Evre 3-4 GMK-İVK ile hipotansiyon, asidoz, hiponatremi, hipernatremi, ES, TDP, trombosit, kriyopresipitat transfüzyonları ve kafein kullanımı, hidrosefali, şant takılması ve eksitus arasında da anlamlı ilişki bulundu.

Evre 1-2 GMK-İVK hasta sayımızın fazla olması ve Evre 1-2 GMK-İVK'nın prognoz ve mortalite olarak Evre 3-4 GMK-İVK'ya göre daha iyi seyrediyor olması, tüm GMK-İVK vakaları ile ilişkili risk faktörü bulamamamıza neden olmuş olabilir. Evre 1-2 GMK-İVK'nın genelde kendiliğinden gerilemesi, GMK-İVK prognozunda Evre 3-4 GMK-İVK'nın daha etkili olması sebebiyle, şiddetli GMK-İVK ile ilişkili bulduğumuz risk faktörlerinin GMK-İVK'yı da etkilediğini düşünebiliriz.

5.1.1. GMK-İVK vakalarında TKS parametrelerinin günlere göre değişiminin değerlendirilmesi

A. GMK-İVK Grubunda Eritrosit Parametrelerinin Günlere Göre Değişiminin Değerlendirilmesi

GMK-İVK tespit edilen 106 bebeğin, 0. ve 14. günlerde eritrosit parametrelerindeki değişim analiz edildi. Tüm GMK-İVK vakalarında zaman içinde HGB(g/dL), HCT(%), MCV(fL), MCH(pg), RDW-SD(fL), NRBC(10^3/uL), NRBC(%), RET(%), RET(10^9/uL), RPI, MacroR(%) değerlerinde azalma olurken, MicroR(%) değerlerinde artış olduğu bulundu. Literatürde GMK-İVK ile HCT ilişkisini inceleyen bir çalışmada çalışmamızdan farklı olarak GMK-İVK ile HCT arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (84). Bizim çalışmamızda ilk tanı anında GMK-İVK saptanan prematürelerde yaş grubuna göre alt sınırda bulunan HGB, HCT, MCV değerlerinin 14. günde daha da azaldığı bulundu. Ayrıca yeni nesil parametrelerden tanı zamanı MacroR değeri yüksek, MicroR değeri düşük olan parametrelerin, tanı sonrası 14. günde

MacroR azalırken MicroR değerinde artış olduğu görüldü. GMK-İVK tanısı alan prematürelerde mikrositik eritrosit oranının yüksek bulunması hem bebeğin prematüresine hem de kanamaya ikincil demir eksikliği anemisinin daha erken gelişebileceğine ve bu bebeklere gecikmeden demir profilaksi veya tedavisinin planlanması gerektiğine işaret etmektedir.

Çalışmamızda GMK-İVK'lı prematürelerde ilk tanıda artmış NRBC(%), RET ve RPI değerlerinin 14. günde anlamlı azalma bulundu. Literatürde, mutlak NRBC ile GMK-İVK arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, yaşamın ilk gününde NRBC sayıları, şiddetli GMK-İVK gelişen bebeklerde GMK-İVK'sı olmayan bebeklere göre daha yüksek bulunmuştur. GMK-İVK'lı yenidoğanlarda mutlak NRBC sayılarının 2. veya 3. günde artmaya devam ettiği, ancak kontrol grubunda 1. günden sonra sürekli azaldığı bulunmuştur (93). Bu bulgular, intrauterin eritropoetik aktiviteyi yansıtan NRBC (%), RET ve RPI değerlerinin GMK-İVK'lı prematürelerde tanı anında yüksek bulunup izlemin 14. gününde istatistiksel olarak anlamlı azalması, kanamalı bebeklerde artmış eritropoetik aktiviteyi yansıtabildiğini düşündürmektedir.

B. GMK-İVK Grubunda Lökosit Parametrelerinin Günlere Göre Değişiminin Değerlendirilmesi

GMK-İVK'sı olan 106 prematüre bebeğin 0. ve 14. günlerde lökosit parametrelerindeki değişim incelendiğinde zaman içinde LYMPH(10^3/uL), LYMPH(%), HFLC(10^3/uL), HFLC(%) değerlerinde artış olurken, NEUT(%), NLO değerlerinde azalma olduğu saptandı. WBC(10^3/uL) değerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Literatürde WBC, NEUT ile

GMK-İVK arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, doğumdan sonra ilk 72 saatte bakılan WBC ve NEUT ile GMK-İVK arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (94). Yapılan başka bir çalışmada, ÇDDA bebeklerde yaşamın ilk 72 saatinde lökosit ve mutlak nötrofil sayısında artış olması GMK-İVK ile ilişkili bulunmuştur (95). Benzer olarak bizim çalışmamızda da GMK-İVK'sı olan prematürelerde 0. günde yüksek bulunan nötrofillerin ve NLO'nun zaman içinde azalarak yeni nesil bir parametre olarak antikor üreten HFLC tipindeki lenfositlerdeki artışla birlikte NLO'daki azalma hücresel ve/veya humoral immun sistemin aktive olduğuna işaret etmektedir.

C. GMK-İVK Grubunda Trombosit Parametrelerinin Günlere Göre Değişiminin Değerlendirilmesi

GMK-İVK tespit edilen 106 bebeğin, 0. ve 14. günlerde trombosit parametrelerindeki değişim analiz edildiğinde GMK-İVK grubunda zaman içinde PLT(10^3/uL), PDW(fL), MPV(fL), PCT(%) değerlerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Literatürde, GY <28 bebeklerde yapılan bir çalışmada yaşamın ilk günündeki PLT ile GMK-İVK'nın ilişkili olduğu, MPV değeri ile GMK-İVK arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (96). Yapılan başka bir çalışmada, PLT ve MPV değerleri ile GMK-İVK arasında anlamlı ilişki olmadığı, ancak düşük PLT ile Evre 3-4 GMK-İVK arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (97). Çalışmamızda da GMK-İVK'lı prematürelerde ilk tanı anında trombosit değerlerinin düşük bulunması ve 14. günde anlamlı artış olması kanama ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca MPV, PDW ve

PCT'deki artış ile trombositlerin irileşerek GMK-İVK'lı bebeklerde hemostazı sağlayacak tarzda aktifleştiğine işaret etmektedir.

5.1.2. GMK-İVK komplikasyonları ile NLO'nun ilişkisinin değerlendirilmesi

GMK-İVK'sı olan 106 prematüre bebekte nöbet, hidrosefali, şant takılma ve eksitus olanların NLO ile ilişkisi incelendiğinde GMK-İVK grubunda eksitus olanlarda 0 ve 14. gün NLO değeri eksitus olmayanlara göre daha yüksek bulundu. Çalışmamızda GMK-İVK'lı prematüre bebeklerde nöbet, hidrosefali ve şant ile NLO değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Literatürde, GMK-İVK'sı olan preterm bebeklerde NLO'nun prognostik değerini inceleyen tek bir çalışmaya rastlandı. GMK-İVK'sı olan 13 preterm ile yapılan çalışmada, NLO > 3 olması ile nöbet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş olup hidrosefali ve şant takılması ile NLO arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (98). Çalışmamızda literatürden farklı olarak GMK-İVK'lı prematürelerde NLO ile nöbet arasında bir ilişki bulunamamış olup GMK-İVK ile eksitus arasında anlamlı ilişki bulundu. Özellikle GMK-İVK'lı prematürelerde kanama anında NLO'nun 2.41 üzerinde olması orta derecede sensitif ve spesifik olup bu bebeklerde sağkalım üzerine etkili bir belirteç olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir.

5.1.3. GMK-İVK grubunda koagülasyon parametrelerinin günlere göre değişiminin değerlendirilmesi

GMK-İVK tanı zamanı öncesi ve sonrası ölçülen koagülasyon değerindeki değişim incelendiğinde GMK-İVK'lı prematürelerde tanı önecesi uzun olan PTZ (sn)'nin tanı sonrası kısaldığı ve INR'nin azaldığı bulundu. GMK-İVK tanı

sonrası APTT değeri azalırken, fibrinojen değerinin de arttığı saptandı. Literatürde, APTT, PTZ, INR, fibrinojen ile GMK-İVK arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur (96). Aynı çalışmada uzun PTZ değerinin GMK-İVK ile ilişkili olduğu ancak en belirleyici değerin INR olduğu saptanmıştır. Williams ve ark. tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada, Evre 3-4 GMK-İVK ile yüksek INR düzeyinin ilişkili olduğu, fibrinojen ve APTT ile Evre 3-4 GMK-İVK arasında anlamlı ilişki olmadığı bulunmuştur (89). Çalışmamızda literatürle benzer olarak PTZ ve INR değerlerinin tüm GMK-İVK'lı prematürelerde kanama anında uzun bulunması bu bebeklerdeki immatur karaciğerin varlığına ve K vitamin ihtiyacının daha fazla olabileceğine işaret etmektedir.

5.2. PVL Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Diffüz PVL'nin günümüzde beyin hasarının en yaygın sebebi olduğu bildirilmektedir (13). Diffüz PVL tanısını kranial USG ile koymak zordur (99). Bu sebeple, çalışmalara kranial MRG dahil edilene kadar diffüz PVL'nin yüksek insidansının fark edilmediği kabul edilmektedir (13). Çalışmamızda, tüm PVL vakaları kistik PVL'ydi. Diffüz PVL hastamızın olmamasının sebebi hastalarda ilk etapta kranial USG çekilmesi ve bir kısım hastada kranial MRG'nin olmaması olabilir.

Literatürde genel kabul SGA olan bebeklerde PVL gelişme riskinin yüksek olduğudur (13,100). Ancak yapılan bazı çalışmalarda SGA ile PVL arasında anlamlı ilişki olmadığı gösterilmiştir (101–103). Literatürden farklı olarak, SGA olmasının PVL için koruyucu olduğunu bulduk. Bu durumu, AGA olan

bebeklerde bildiğimiz veya bilmediğimiz ek durumlar nedeniyle AGA olmasının PVL gelişimini engelleyemediği şeklinde yorumlayabiliriz. Ayrıca, çalışmalar arası bu çelişkili sonuçlar; SGA tanımı, çalışma popülasyonunun boyutu, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı gibi çalışma metodlarındaki farklılıklara bağlı olabilir.

PVL oranı kord kan gazında hiperkarbi ve hipokarbi olanlarda $PaCO_2$ normal aralıkta olanlara göre daha yüksekti. Literatürde, PVL oranının hipokarbi olanlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca hipokarbi olmasının PVL'yi 1.5 kat artırdığı bulunmuştur (101). Başka bir çalışmada, hipokarbi gelişen bebeklerde PVL oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Prematüre bebeklerin hipokarbiye karşı belirgin hassasiyetinin olası nedenleri; özellikle hipokarbiye bağlı iskemi ile sonuçlanan serebral arteriyel vazokonstuksiyon ve immatür beynin hipokarbi nedeniyle hipoksemiye duyarlı hale gelmesi olabilir (103). Wong ve ark. tarafından 2021 yılında yapılan çalışmada, PVL gelişimi ile hiporkarbi arasında anlamlı ilişki olduğunu ancak hiperkarbi ile arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (104). Çalışmamızda, hiperkarbi ile PVL arasında anlamlı ilişki olmasının nedeni hiperkarbiye sekonder serebral kan akımının dalgalanmaları olabilir.

PVL oranı, tekrarlanan ES transfüzyonu alanlarda bir kez alanlara göre daha yüksekti. Literatürde, ES transfüzyonu alanlarda PVL oranının yüksek olduğu gösterilmiştir (101). Knee ve ark. tarafından 2019 yılında yapılan çalışmada, kısıtlayıcı kan transfüzyonu ile liberal kan transfüzyonu politikaları karşılaştırılmıştır. PVL oranı kısıtlayıcı kan transfüzyonu uygulanan grupta daha düşük bulunmuştu. Tekrarlanan eritrosit transfüzyonları alan bebeklerin

tekrarlanan inflamasyon epizodlarına maruz kaldığı ve bu inflamatuar ataklar nedeniyle PVL'de artış olduğu öne sürülmüştür (105). Bu veriler, yenidoğan bebeklerde gereksiz transfüzyonları en aza indirgemenin PVL insidansının ve mortalitesinin azaltılmasında etkili olacağını düşündürmektedir.

Nöbet, beynin normal elektriksel aktivitesinin ani bir şekilde bozulmasıyla ortaya çıkan nörolojik bir tablodur.

PVL olanlarda nöbet oranı daha yüksekti. Nöbet gelişme zamanı ilk 24 saatte olanların PVL oranı 30 günden sonra olanlara göre daha yüksekti. PVL ile nöbet arasında yapılan regresyon analizinde nöbet varlığının PVL oranını 2,681 kat artırdığı bulundu. Literatürde, bazı araştırmalar yenidoğan nöbetlerinin PVL riskini arttırdığını (101,106), başka çalışmalar ise PVL ile nöbet arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (107,108). Yapılan bir metaanalizde, PVL ile nöbet arasında belirgin ilişki olduğu gösterilmiştir (OR, 4.60; 95% CI, 2.84 to 7.46) (109). Yapılan araştırmalarda, hipoksik iskemik hasarın PVL gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (109). İlk 24 saatte nöbet geçirenlerde PVL oranının yüksek olmasının sebebi, prematüre bebeklerin yaşamın ilk zamanlarında hipoksik iskemik hasara daha yatkın olmaları olabilir.

EEG sonucu anormal olanlarda PVL oranı normal olanlara göre daha yüksekti. Literatürde, Kidokoro ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada EEG bulgularının PVL şiddetine göre değişebildiği gösterilmiştir (110). Aynı çalışmada, erken dönemlerde tekrarlayan EEG kaydı sayesinde PVL tanısı konulabileceğini öngörülmektedir (110). EEG'de rolandik diken dalgası veya düşük spektrumlu frekans görülmesinin şiddetli PVL'yi gösterebileceği

bildirilmiştir (62). Çalışmamızda, PVL'yi gösterebilecek spesifik EEG bulgusu bulunmadı. EEG'nin bir tarama aracı olarak kullanılıp kullanılamayacağı belirsizdir (62). EEG'nin tarama amacıyla kullanılmasının PVL'nin mortalite ve morbiditesinin azalmasına katkı sağlayabileceğini düşünebiliriz. Ancak bu konuda prospektif daha büyük vaka serileri ile araştırılma yapılmasına ihtiyaç vardır.

PVL oranı, operasyon geçirenlerde operasyon geçirmeyenlere göre daha yüksekti. Amerikan Pediatri Akademisine göre, cerrahi sonrası uzun dönemde PVL gelişebileceği bildirilmiştir (13). Bunun nedeni operasyon sırasında veya sonrasında hipoksik iskemik hasarın PVL görülme oranını arttırması olabilir.

Vakalar çalışmaya kranial USG bulgularına göre dahil edildi. Bununla birlikte, mevcut klinik uygulamada kranial MRG ve kranial USG, ince lezyonları tanımak için kombine olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle, analizimizde bazı PVL vakaları gözden kaçmış olabilir. Vaka sayısının kısıtlı olması, GY <37 hafta tüm pretermlerin çalışmaya dahil olması ve retrospektif kesitsel bir çalışma olması çalışmamızın diğer bir sınırlılığıdır.

5.2.1. PVL vakalarında TKS parametrelerinin günlere göre değişiminin değerlendirilmesi

A. PVL Grubunda Eritrosit Parametrelerinin Günlere Göre Değişiminin Değerlendirilmesi

PVL tespit edilen prematürelerde 0. ve 14. günlerde eritrosit parametrelerindeki değişim incelendiğinde HGB(g/dL), HCT(%), MCV(fL), MCH(pg), NRBC(10^3/uL), NRBC(%), MacroR(%) değerlerinin zaman içinde

azaldığı MicroR(%) oranının arttığı görüldü. Literatürde PVL gelişen bebeklerde TKS parametreleriyle ilgili çok az çalışmaya rastlandı. Yapılan bir çalışmada PVL ile HCT arasında anlamlı ilişki olmadığı bulunmuştur (108). Çalışmamızda, PVL gelişimi sonrası HGB, HCT, MCV değerlerinin azalması, MicroR(%) oranının artması, bu bebeklerde hekimlerin mikrositik anemiyi erken fark ederek demir tedavisi planlamasını sağlayacak ve demir eksikliği anemi gelişimini önleyecektir. Bu sayede demir eksikliğinin, prematüre bebeklerde PVL'nin de neden olduğu nörokognitif sistemdeki bozukluğu artırmasının önüne geçilmiş olacaktır.

Prematüre bebeklerde eritropoetik aktivitenin bir göstergesi olan NRBC'nin PVL'li prematürelerde ilk tanı anında yüksek bulunup 14. günde anlamlı azaldığı gözlendi. Literatürde bir çalışmada, PVL ile NRBC arasında anlamlı ilişki olmadığı gösterilmiştir (111). Buna karşılık başka bir çalışmada yüksek NRBC ile PVL arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada, hem akut hem kronik hipoksinin NRBC değerini artırabileceği saptanmıştır (108). Benzer olarak bizim çalışmamızda da PVL tanı anında NRBC'nin beklenenden yüksek olması hipoksiye bağlı olabilir.

B. PVL Grubunda Lökosit Parametrelerinin Günlere Göre Değişiminin Değerlendirilmesi

PVL tespit edildiği 0. ve 14. günlerde lökosit parametrelerindeki değişim analiz edildiğinde PVL grubunda zaman içinde LYMPH(10^3/uL), LYMPH(%), HFLC(10^3/uL), HFLC(%) değerleri artarken MONO(%) değerlerinin azaldığı bulundu. Buna karşılık çalışmamızda WBC, NLO ile PVL arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Literatürde, PVL ile WBC, LYMPH arasında

anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır (108). Başka bir çalışmada, lenfositlerin fetal iskemik yaralanma ve/veya hipoksi başlangıcının belirteci olabileceği ve yenidoğanda beyin hasarı ile lenfosit sayıları arasında anlamlı bir ilişki olabileceği gösterilmiştir. Aynı çalışmada, lenfosit sayısının, perinatal beyin hasarı zamanlamasını güvenilir bir şekilde belirlediği ve lenfositozun, iskemi ve hipoksi devam etse bile 24 saatten uzun süre pik yapmadığı bulunmuştur (112). Çalışmamızda literatürden farklı olarak PVL ilk tanısında düşük bulunan ancak prematüre bebeğin 14. gün izlemi sırasında yükselen lenfosit ve antikor sentezleyen (HFLC) lenfosit sayısının beyinde hipoksi veya iskemik hasar oluşumunu etkileyip etkilemediği konusunda daha kapsamlı çalışmalara gerek vardır.

C.PVL Grubunda Trombosit Parametrelerinin Günlere Göre Değişiminin Değerlendirilmesi

PVL tespit edildiği 0. ve 14. günlerde trombosit parametrelerindeki değişim incelendiğinde PVL grubunda zaman içinde PLT(10^3/uL), PCT(%) değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bunun yanında PDW(fL), MPV(fL) değerleri ile PVL arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Literatürde yapılan bir çalışmada PVL ile trombosit sayısı arasında anlamlı ilişki olmadığı bulunmuştur (108). Çalışmamızda literatürden farklı olarak bulunan PVL tanısı sırasında düşük trombosit sayısının, PVL'ye katkısının olup olmadığının daha detaylı araştırılması gereklidir.

5.2.2. PVL komplikasyonları ile NLO'nun ilişkisinin değerlendirilmesi

PVL'li prematüre bebeklerde nöbet ve eksitus olanların NLO ile ilişkisi incelendiğinde PVL grubunda eksitus olanların 14. gün NLO değeri eksitus olmayanlara göre daha yüksek bulundu. PVL'li prematüre bebeklerde nöbet ile NLO değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. PVL grubunda eksitus olanları belirlemede 14. gün NLO değeri için eşik değerin >2,49 yüksek sensitivite ve spesifisite ile elde edildiği görüldü. Literatürde, bununla ilgili bir çalışmaya rastlanmadı. Riewruja ve ark. tarafından 2020 yılında yapılan bir çalışmada, evde veya rehabilitasyon merkezinde yaşayan serebral palsili (SP) çocuklarda NLO düzeyi incelenmiştir. Bu çalışmada, özellikle rehabilitasyon merkezinde yaşayan SP'li çocuklarda motor bozuklukların şiddeti ile daha yüksek NLO değerleri arasında ilişki olabileceği belirtilmiştir (113). Bizim çalışmamız, PVL olan pretermlerde NLO'nun sağkalım üzerine etkili bir belirteç olarak kullanılabileceğini gösteren tek çalışma olma özelliğine sahiptir. Son dönemde

NLO ile birçok hastalık arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sayısı artmaktadır. NLO değerinin pretermlerde mortalite ve morbidite ile ilişkisini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

5.2.3. PVL grubunda koagülasyon parametrelerinin günlere göre değişiminin değerlendirilmesi

PVL tanı zamanı öncesi ve sonrası koagülasyon değerlerindeki değişim incelendiğinde PVL grubunda PVL tanısı sonrası APTT değerinin kısaldığı bulundu. Tanı öncesi PTZ ve INR değerleri daha uzun bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Literatürde, koagülasyon parametreleri ile PVL ilişkisini inceleyen çalışmalara rastlanmadı. Yapılan bir çalışmada, akut hipoksinin APTT'yi uzatabileceği saptanmıştır (114). PVL'nin patogenezinde hipoksinin önemli bir neden olduğunu göz önünde bulundurulursa, PVL olan pretermlerde tanı öncesi APTT değerinin uzun bulunması bu teoriyi desteklemektedir. Ayrıca tanı öncesi APTT ve PT değerlerinin uzun olması yenidoğan hemorajik hastalığına bağlı tekrarlayan K vitamini gereksinimi olabileceğini de akıllara getirmektedir. Yenidoğan hemorajik hastalığı ile PVL arasında bilinen bir ilişki yoktur (115). Ancak PVL gelişimi için intraventriküler kanamanın risk faktörü olduğu bilinmektedir (116). Çalışmamızda, uzun APTT değeri intraventriküler kanamaya neden olup buna bağlı olarak PVL gelişimine neden olmuş olabilir. Ancak çalışmamızın kesitsel olması ve sağlıklı bir kontrol grubunun olmaması nedeniyle GMK-İVK ile PVL arasındaki ilişki incelenemedi.

PVL ile APTT arasındaki nedensellik ilişkisini değerlendirebilmek için daha kapsamlı kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza 132 prematüre bebek dahil edilmiş olup tüm GMK-İVK grubu, Evre 3-4 GMK-İVK ve PVL grubu olmak üzere 3 grupta incelendi.

2. GMK-İVK sıklığı %9,69 olarak hesaplanmış olup GMK-İVK'sı olan 106 bebeğin %87,74'ü Evre 1-2 GMK-İVK, %12,26'sı Evre 3-4 GMK-İVK'ydı.

3. Bu prematüre bebeklerin %57,54'ü ilk bir hafta içerisinde tanı almış olup %42,46'sı 7 günden sonra tanı almıştı.

4. GMK-İVK'sı olan 106 bebekten 20'si (%19,05) eksitus oldu.

5. Evre 3-4 GMK-İVK oranı **antenatal steroid** tam doz alanlarda, eksik doz veya hiç almayanlara göre daha düşük bulundu ($p<0.05$).

6. Evre 3-4 GMK-İVK'lı bebekler ile antenatal steroid kullanımı arasında yapılan regresyon analizinde Evre 3-4 GMK-İVK gelişimi üzerine **antenatal steroid kullanımının** anlamlı etkisi olduğu bulundu

7. Tüm GMK-İVK vakaları ile **doğum odasında entübe** edilen prematüre bebekler arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$).

8. Tüm GMK-İVK vakaları ile entübasyon arasında yapılan regresyon analizinde prematüre bebeklerin **entübe** edilmesinin GMK-İVK gelişimi üzerine anlamlı etkisi olduğu görüldü.

9. Evre 3-4 GMK-İVK ile **doğum odasında CPR veya entübasyon uygulanması** arasında anlamlı ilişki olduğu bulundu ($p<0.05$).

10. Evre 3-4 GMK-İVK ile entübasyon arasında yapılan regresyon analizinde Evre 3-4 GMK-İVK görülme oranına **entübe** edilen bebeklerin anlamlı etkisi olduğu saptandı.

11. Evre 3-4 GMK-İVK ile **1. ve 5. dakika düşük APGAR skoru** arasında anlamlı ilişki bulundu ($p<0.05$).

12. Şiddetli GMK-İVK ile **hipotansiyon ve hipotansiyon zamanı 7 günden sonra** olanlar arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p<0.05$).

13. Evre 3-4 GMK-İVK ile anlamlı çıkan postnatal risk faktörleri arasında yapılan regresyon analizinde **hipotansiyon varlığının ve hipotansiyon zamanının 7 günden** sonra olmasının Evre 3-4 GMK-İVK gelişimi üzerine anlamlı etkisi olduğu saptandı.

14. Evre 3-4 GMK-İVK ile **invaziv mekanik ventilatör kullanımı** arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$).

15. Evre 3-4 GMK-İVK ile **hiponatremisi veya hipernatremisi** olanlar arasında anlamlı ilişki bulundu ($p<0.05$).

16. Evre 3-4 GMK-İVK ile **ilk arteriyel kan gazında asidoz** olması arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ($p<0.05$).

17. Evre 3-4 GMK-İVK ile **kan ve kan ürünleri transfüzyonu** arasında anlamlı ilişki vardı ($p<0.05$).

18. Evre 3-4 GMK-İVK'lı bebekler ile anlamlı çıkan transfüzyonlar arasında yapılan regresyon analizinde **trombosit transfüzyonu ve TDP transfüzyonunun** Evre 3-4 GMK-İVK gelişimi üzerine anlamlı etkisi olduğu bulundu .

19. GMK-İVK'sı olan 106 bebekten 18'inde nöbet, 4'ünde hidrosefali vardı ve hidrosefalisi olan tüm bebeklerin şantı vardı.

20. Şiddetli GMK-İVK ile **hidrosefali, şant takılma ve eksitus** olan bebekler arasında anlamlı ilişki bulundu ($p<0.05$).

21. Evre 3-4 GMK-İVK gelişimi üzerine etkisi olabilecek değişkenlerle yapılan regresyon analizinde Evre 3-4 GMK-İVK'nın **hidrosefali** gelişimi üzerine anlamlı etkisi olduğu saptandı.

Tüm GMK-İVK tespit edildiği 0. ve 14. günlerde tam kan sayımı parametrelerindeki değişim;

22. Tüm GMK-İVK vakalarında zaman içinde **HGB(g/dL), HCT(%), MCV(fL), MCH(pg), RDW-SD(fL), RET(%), RET(10^9/uL), RPI, MacroR(%)** değerlerinde azalma olurken, **MicroR(%)** değerlerinde artış olduğu bulundu.

23. Tüm GMK-İVK vakalarında **NRBC(%)** değerinin tanı zamanı 0. gün çok yüksek olduğu, 14. gün NRBC(10^3/uL), NRBC(%) değerlerinin azaldığı bulundu.

24. Tüm GMK-İVK vakalarında zaman içinde **LYMPH(10^3/uL), LYMPH(%), HFLC(10^3/uL), HFLC(%)** değerlerinde artış olurken, **NEUT(%), NLO** değerlerinde azalma olduğu görüldü.

25. Tüm GMK-İVK vakalarında **NLO** değerinin prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği bulundu.

26. GMK-İVK grubunda zaman içinde **PLT(10^3/uL), PDW(fL), MPV(fL), PCT(%)** değerlerinin artmış olduğu bulundu.

27. GMK-İVK'lı prematüre bebeklerde nöbet, hidrosefali ve şant ile NLO değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

28. GMK-İVK grubunda eksitus olanların 0 ve 14. gün **NLO** değerlerinin eksitus ile ilişkili olduğu saptandı.

29. GMK-İVK grubunda **NLO** 0. gün değerinin eksitusu öngördüğü ve eşik değerinin >2,41 olduğu saptandı.

30. GMK-İVK grubunda **NLO** 14. gün değerinin eksitusu öngördüğü ve eşik değerinin >1 olduğu saptandı.

31. GMK-İVK grubunda GMK-İVK tanısı öncesi **PTZ (sn) ve INR'nin** daha yüksek olduğu bulundu.

32. PVL sıklığı %5,58 olup 61 vakadan 35'inde hem GMK-İVK hem PVL vardı. Tüm PVL vakaları kistik PVL'ydi.

33. En sık görülen Evre, %70,49 oranıyla Evre 1 PVL olup, vakaların çoğu 7 günden (%61,66) sonra PVL tanısı aldı.

34. PVL olan 61 prematüre bebekten 7'si (%11,48) eksitus oldu.

35. PVL ile **hiperkarbi ve hipokarbi** arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$).

36. PVL ile **tekrarlanan ES transfüzyonu** alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

37. PVL ile **nöbet ve nöbet geçirme zamanı ilk 24 saatte** olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ($p<0.05$).

38. PVL oranını etkileyen faktörler ile PVL arasında yapılan regresyon analizinde **nöbet** varlığı ile PVL gelişimi arasında anlamlı ilişki bulundu.

39. PVL ile **operasyon** geçirenler prematüre bebekler arasında anlamlı ilişki bulundu ($p<0.05$).

PVL tespit edildiği 0. ve 14. günlerde tam kan sayımı parametrelerindeki değişim;

40. PVL grubunda zaman içinde **HGB(g/dL), HCT(%), MCV(fL), MCH(pg), MacroR(%)** değerlerinin azaldığı bulundu.

41. PVL vakalarında **NRBC(%)** değerinin tanı zamanı 0. gün çok yüksek olduğu, 14. gün NRBC(10^3/uL), NRBC(%) değerlerinin azaldığı bulundu.

42. PVL grubunda zaman içinde **LYMPH(10^3/uL), LYMPH(%), HFLC(10^3/uL), HFLC(%)** değerleri artarken **MONO(%)** değerlerinin azaldığı bulundu.

43. PVL ile NLO arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

44. PVL grubunda zaman içinde **PLT(10^3/uL), PCT(%)** değerlerinin artmış olduğu saptandı.

45. PVL grubunda eksitus olanların 14. gün **NLO** değerinin eksitus ile ilişkili olduğu saptandı.

46. PVL grubunda 14. gün **NLO** değerinin eksitusu öngördüğü ve eşik değerinin >2,49 olduğu saptandı.

47. PVL grubunda PVL tanısı öncesi **APTT** değerinin daha yüksek olduğu bulundu.

7. KAYNAKLAR

1. Yavuz MA. Prematürelerde İntraventriküler Kanama Sıklığı ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. Uzmanlık Tezi. Hatay:Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi. 2018.
2. Atkins DL, Berg MD, Berg RA, Bhutta AT, Biarent D, Bingham R, et al. AHA. 2005 American Heart Association (AHA) Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) and Emergency Cardiovascular Care (ECC) of Pediatric and Neonatal Patients: Pediatric Advanced Life Support. Pediatrics. 2006;117(5):E1005-E28. Pediatrics. 2006;117(5).
3. Riley LE, Stark AR, editors. Guidelines for Perinatal Care 7th edition. American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. In Elk Grove Village,Washington DC; 2012. p. 599–266.
4. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, Regional and National Causes of Under-5 Mortality in 2000-15: An Updated Systematic Analysis with İmplications for the Sustainable Development Goals. Lancet [Internet]. 2016;388:3027–35. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31593-8
5. Premature Births Center for Disease Control and Prevention 2019. [Internet]. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/fastats/births.htm
6. Doğum İstatistikleri, 2020 Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni: TÜİK [Internet]. 2020. Available from: https://data.tuik.gov.tr/Kategori/GetKategori?p=Nu

7. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı [Internet]. 2020. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/istatistikler/Prem.pdf
8. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni 2020. [Internet]. Available from: http://www.neonatology.org.tr/media/2020/04/bulten32.pdf%0A
9. Inder T, Perlman J, Volpe J. Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic Hydrocephalus. In: Volpe's Neurology of the Newborn. 6th ed. Philadelphia; 2018. p. 637–98.
10. McCrea HJ, Ment LR. The Diagnosis Management and Postnatal Prevention of Intraventricular Hemorrhage in the Preterm Neonate. Vol. 35, Clinics in Perinatology. Elsevier; 2008. p. 777–92.
11. Romero-Guzman GJ, Lopez-Munoz F. Prevalence and Risk Factors for Periventricular Leukomalacia in Preterm Infants: A Systematic Review. 2017;
12. Volpe J. Neurology of the Newborn. 5th ed. Philadelphia; 2008.
13. Bass WT. Periventricular Leukomalacia. Am Acad Pediatr. 2011;12(2).
14. Ricci D, Anker S, Cowan F, Pane M, Gallini F, Luciano R, et al. Thalamic Atrophy in Infants with PVL and Cerebral Visual Impairment. Early Hum Dev. 2006;82(9):591–5.
15. Malcolm W ferris. Section II: Medical Care of the Preterm Infants. New York:McGraw-Hill Education. 2015.
16. Balest AL. Premature Infants. 2021; Available from:

https://www.msdmanuals.com/professional/pediatrics/perinatal-problems/premature-infants

17. Robinson JN, Norwitz ER. Preterm Birth: Risk Factors, Interventions for Risk Reduction and Maternal Prognosis [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/preterm-birth-risk-factors-interventions-for-risk-reduction-and-maternal-prognosis?search=prematüre risk factors&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
18. UNICEF. Levels and Trends in Child Mortality. 2013;1–30.
19. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı. 2020; Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/istatistikler/Mortalite.pdf
20. Preterm Birth [Internet]. World Health Organization. 2019. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth
21. Mandy GT. Incidence and Mortality of the Preterm Infant [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/incidence-and-mortality-of-the-preterm-infant?search=prematüre&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H1018659388
22. Raets MMA, Dudink J, Govaert P. Neonatal Disorders of Germinal Matrix. J Matern Neonatal Med. 2015;28:2286–90.

23. Kinoshita Y, Okudera T, Tsuru E, Yokota A. Volumetric Analysis of the Germinal Matrix and Lateral Ventricles Performed Using MR İmages of Postmortem Fetuses. Am J Neuroradiol. 2001;22(2):382–8.

24. Volpe J. Intracranial Hemorrhage: Germinal Matrix–Intraventricular Hemorrhage of the Premature Infant. In: Volpe JJ (ed). Neurology of the Newborn (5 th ed). Philadelphia: Saunders; 2008. In p. 517–88.

25. de Vries L, Leijser L. Germinal Matrix Hemorrhage and Intraventricular Hemorrhage (GMH-İVH) in the Newborn: Pathogenesis, Clinical Presentation and Diagnosis [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/%0Agerminal-matrix-hemorrhage-and-intraventricular-hemorr%02hage-GMH-İVH-in-the-newborn-pathogenesis-clinical-pre%02sentation-and-diagnosis?search=germinal matrix %250Ahemorrhage&source=search_result&selectedTitle=2~10&us

26. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. 2010;126(3):443–56.

27. Sook Hong H, Ye Lee J. Intracranial Hemorrhage in Term Neonates. 2018;34:1135–43.

28. Incidence and Risk Factors of Severe Intraventricular Hemorrhage in Very Low and Extremely Low Birth Weight Infants: A Multi-Center Study. Zhonghua er ke za zhi = Chinese J Pediatr. 2019 Apr 2;57(4):258–64.

29. Çizmeci MN, Akın MA, Özek E. Germinal Matriks Kanaması-İntraventriküler Kanama ve Komplikasyonlarının Tanı ve Yönetimi

Rehberi. 2021;

30. Evans N, Kluckow M. Early Ductal Shunting and Intraventricular Haemorrhage in Ventilated Preterm Infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1996;75(3):183–6.

31. Al-Abdi S, Al-Aamri M. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Timing of Early Intraventricular Hemorrhage in Preterm Neonates: Clinical and Research Implications. J Clin Neonatol. 2014;3(2):76–88.

32. Harteman JC, Groenendaal F, van Haastert IC, Liem KD, Stroink H, Bierings MB, et al. Atypical Timing and Presentation of Periventricular Haemorrhagic Infarction in Preterm İnfants: The Role of Thrombophilia. Dev Med Child Neurol. 2012;54(2):140–7.

33. Aly H, Hammad TA, Essers J, Wung JT. Is Mechanical Ventilation Associated with İntraventricular Hemorrhage in Preterm İnfants? Brain Dev [Internet]. 2012;34(3):201–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2011.04.006

34. Handley SC, Sun Y, Wyckoff MH, Lee HC. Outcomes of Extremely Preterm Infants After Delivery Room Cardiopulmonary Resuscitation in a Population-Based Cohort. J Perinatol. 2015;35(5):379–83.

35. Beltempo M, Wintermark P, Lemyre B, Shalish W, Martel-Bucci A, Narvey M, et al. Predictors of Severe Neurologic Injury on Ultrasound Scan of the Head and Risk Factor-Based Screening for Infants Born Preterm. J Pediatr. 2019;214:27-33.e3.

36. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and Evolution of

Subependymal and Intraventricular Hemorrhage: A Study of İnfants with Birth Weights Less Than 1,500 Gm. J Pediatr. 1978;92(4):529–34.

37. Bhat V, Karam M, Saslow J, Taylor H, Pyon K, Kemble N, et al. Utility of Performing Routine Head Ultrasounds in Preterm İnfants with Gestational Age 30-34 Weeks. J Matern Neonatal Med. 2012;25(2):116–9.

38. Parodi A, Rossi A, Severino M, Morana G, Sannia A, Calevo MG, et al. Accuracy of Ultrasound in Assessing Cerebellar Haemorrhages in Very Low Birthweight Babies. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015;100(4):F289–92.

39. Plaisier A, Raets MMA, Ecury-Goossen GM, Govaert P, Feijen-Roon M, Reiss IKM, et al. Serial Cranial Ultrasonography or Early MRI for Detecting Preterm Brain İnjury? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015;100(4):F293–300.

40. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993–2012. JAMA. 2015;314(10):1039–51.

41. Roberts D, Sr D. Antenatal Corticosteroids for Accelerating Fetal Lung Maturation for Women at Risk of Preterm Birth (Review). Cochrane Collab. 2013;(3).

42. Leijser LM, Vries LS De. Preterm Brain Injury : Germinal Matrix – Intraventricular Hemorrhage and Post-Hemorrhagic Ventricular Dilatation. 1st ed. Vol. 162, Neonatal Neurology. Elsevier B.V.; 2019. 173–199 p.

43. Roberts D, Brown J, Medley N, Sr D. Antenatal Corticosteroids for

Accelerating Fetal Lung Maturation for Women at Risk of Preterm Birth (Review). Cochrane Libr. 2017;(3).

44. Szpecht D, Szymankiewicz M, Nowak I, Gadzinowski J. Intraventricular Hemorrhage in Neonates Born Before 32 Weeks of Gestation — Retrospective Analysis of Risk Factors. Springer. 2016;32:1399–404.

45. Mohamed MA, Aly H. Transport of Premature Infants is Associated with Increased Risk for Intraventricular Haemorrhage. 2010;403–8.

46. Lim J, Hagen E. Reducing Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage : Perinatal and Delivery Room Factors. Neoreviews. 2019;20(8):452–63.

47. Hayes KNHA, Ahmed Z, Wilde R, Yi C. Caesarean or Vaginal Delivery for Preterm Very-Low-Birth Weight (≤ 1,250 G) İnfant: Experience From a District General Hospital in UK. Arch Gynecol Obs. 2008;277(3):207–12.

48. Manley BJ, Owen LS, Hooper SB, Jacobs SE, Cheong JLY, Doyle LW, et al. Towards Evidence-Based Resuscitation of the Newborn İnfant. Lancet. 2017;389(10079):1639–48.

49. Rabe H, Gml G, Jl D, Duley L. Effect of Timing of Umbilical Cord Clamping and Other Strategies to Influence Placental Transfusion at Preterm Birth on Maternal and İnfant Outcomes (Review). Cochrane Libr. 2019;

50. Oygür N, Önal E, Zenciroğlu A. Türk Neonatoloji Derneği Doğum Salonu Yönetimi Rehberi. 2016;

51. Tekin N, Soylu H, Dilli D. Neonatal Hemodinami Rehberi. Türk

Neonatoloji Derneği. 2017;1–82.

52. Barnette AR, Myers BJ, Berg CS, Inder TE. Sodium Intake and Intraventricular Hemorrhage in the Preterm Infant. Ann Neurol. 2010;67(6):817–23.

53. Bermick J, Dechert RE, Sarkar S. Does Hyperglycemia in Hypernatremic Preterm Infants Increase the Risk of Intraventricular Hemorrhage? J Perinatol. 2016;2(April):1–4.

54. Christensen RD, Baer VL, Lambert DK, Ilstrup SJ, Eggert LD. Association, Among Very-Low-Birthweight Neonates, Between Red Blood Cell Transfusions in the Week After Birth and Severe Intraventricular Hemorrhage. Transfusion. 2014;54(January):104–8.

55. Christian EA, Jin DL, Attenello F, Wen T, Cen S, Mack WJ, et al. Trends in Hospitalization of Preterm Infants with Intraventricular Hemorrhage and Hydrocephalus in the United States, 2000-2010. J Neurosurg Pediatr. 2016;17(3):260–9.

56. Cizmeci MN, Groenendaal F, Liem KD, Haastert IC Van, Benavente-fernández I, Straaten HLM Van, et al. Randomized Controlled Early versus Late Ventricular Intervention Study (ELVIS) in Posthemorrhagic Ventricular Dilatation: Outcome at 2 Years. J Pediatr. 2020;

57. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-latif M, Bajuk B. Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes in Extreme Preterm Infants. Am Acad Pediatr. 2014;1:54–63.

58. Cizmeci MN, Vries LS De, Ly LG, Haastert IC Van, Groenendaal F, Kelly

EN, et al. Periventricular Hemorrhagic Infarction in Very Preterm Infants: Characteristic Sonographic Findings and Association with Neurodevelopmental Outcome at Age 2 Years. J Pediatr. 2019;1–8.

59. Serdaroğlu G. Periventricüler Lökomalazili Olgularda Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları ile Klinik Bulgularının Karşılaşırılması. 2002.

60. Engorn B, Flerlage J. The Harriet Lane Handbook. 20th ed. 2014.

61. Chen H, Wei K, Zhou C, Yao Y, Yang Y, Fan X, et al. Incidence of Brain Injuries in Premature Infants with Gestational Age ≤34 Weeks in Ten Urban Hospitals in China. World J Pediatr. 2013;9(1).

62. Ahya KP, Suryawanshi P. Neonatal Periventricular Leukomalacia : Current Perspectives. Res Reports Neonatol. 2018;1–8.

63. Haynes RL, Folkerth RD. White Matter Lesions in the Perinatal Period. 2018;213–27.

64. Marret S, Parain D, Samson-Dollfus D. Positive Rolandic Sharp Waves and Periventricular Leukomalacia in the Newborn. 1986;17:199–202.

65. Inder TE, Buckland L, Williams CE, Spencer C, Gunning MI, Darlow BA, et al. Lowered Electroencephalographic Spectral Edge Frequency Predicts the Presence of Cerebral White Matter Injury in Premature Infants. Pediatrics. 2003;111(1):27–33.

66. Sarkar S, Shankaran S, Laptook AR, Sood BG, Do B, Stoll MBJ, et al. Screening Cranial Imaging at Multiple Time Points Improves Cystic Periventricular Leukomalacia Detection. Am J Perinatol. 2015;32:973–9.

67. de Vries LS, Eken P, Dubowitz LMS. The Spectrum of Leukomalacia

Using Cranial Ultrasound. Behav Brain Res. 1992;49:1–6.

68. Keeney SE, Adcock EW, McArdle CB. Prospective Observations of 100 High-Risk Neonates by High-Field (1.5 Tesla) Magnetic Resonance Imaging of the Central Nervous System. II. Lesions Associated with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Am Acad Pediatr. 1991;

69. Sie LTL, Knaap MS Van Der, Wezel-meijler G Van, Amerongen AHMT Van, Lafeber HN, Valk J. Early MR Features of Hypoxic-ischemic Brain Injury in Neonates with Periventricular Densities on Sonograms. Am Soc Neuroradiol. 2000;21:852–61.

70. Inder T, Huppi PS, Zientara GP, Maier SE, Jolesz FA, Robertson R, et al. Early Detection of Periventricular Leukomalacia by Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Techniques. 1999;631–4.

71. Zach T, Kaftan H, Windle M, Pramanik A. Pediatric Periventricular Leukomalacia [Internet]. 2015. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/975728-overview. Accessed May 31, 2017.

72. Park SH, Park CJ, Lee BR, Kim MJ, Han MY, Cho YU, et al. Establishment of Age- and Gender-Specific Reference Ranges for 36 Routine and 57 Cell Population Data Items in a New Automated Blood Cell Analyzer, Sysmex XN-2000. Ann Lab Med. 2016;36(3):244–9.

73. Eaton S, Rees CM, Hall NJ. Current Research on the Epidemiology, Pathogenesis, and Management of Necrotizing Enterocolitis. Neonatology. 2017;111(4):423–30.

74. Martin SL, Desai S, Nanavati R, Colah RB, Ghosh K, Mukherjee MB. Red Cell Distribution width and Its Association with Mortality in Neonatal Sepsis. J Matern Neonatal Med. 2019;32(12):1925–30.

75. Pergialiotis V, Konstantopoulos P, Karampetsou N, Koutaki D, Gkioka E, Perrea DN, et al. Calprotectin Levels in Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review of the Literature. Inflamm Res. 2016;65(11):847–52.

76. Wei JC, Catalano R, Profit J, Gould JB, Lee HC. Impact of Antenatal Steroids on Intraventricular Hemorrhage in Very-Low-Birth Weight Infants. J Perinatol. 2016 May 1;36(5):352–6.

77. Ramos E. Model Predicts Intraventricular Haemorrhage in Very Low Birth Weight Infants [Internet]. 2021. Available from: https://managingmigraine.peervoice.com/model-predicts-intraventricular-haemorrhage-very-low-birth-weight-infants

78. Sarkar S, Bhagat I, Dechert R, Schumacher RE, Donn SM. Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: Comparison of Risk Factors and Short-Term Neonatal Morbidities between Grade 3 and Grade 4 Intraventricular Hemorrhage. Am J Perinatol. 2009;26(6):419–24.

79. Handley SC, Passarella M, Lee HC, Lorch SA. Incidence Trends and Risk Factor Variation in Severe Intraventricular Hemorrhage across a Population Based Cohort. J Pediatr. 2018 Sep 1;200:24-29.e3.

80. Roberts JC, Javed MJ, Hocker JR, Wang H, Tarantino MD. Risk Factors Associated with Intraventricular Hemorrhage in Extremely Premature Neonates. Blood Coagul Fibrinolysis. 2018;29(1):25–9.

81. Khodapanahandeh F, Khosravi N, Larijani T. Risk Factors for Intraventricular Hemorrhage in Very Low Birth Weight Infants in Tehran, Iran. Turk J Pediatr. 2008;50(3):247.

82. Badiee Z. Intraventricular Hemorrhage in Very Low Birth Weight İnfants. Associated Risk Factors in Isfahan, Iran. Saudi Med J. 2007;28(9):1362–6.

83. Lindner W, Voßbeck S, Hummler H, Pohlandt F. Delivery Room Management of Extremely Low Birth Weight Infants : Spontaneous Breathing or Intubation ? Pediatrics. 2014;103(5):961–9.

84. Waitz M, Nusser S, Schmid MB, Dreyhaupt J, Reister F, Hummler H. Risk Factors Associated with Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants with ≤28 Weeks Gestational Age. Klin Padiatr. 2016;228(5):245–50.

85. Faust K, Härtel C, Preuß M, Rabe H, Roll C, Emeis M, et al. Short-Term Outcome of Very-Low-Birthweight Infants with Arterial Hypotension in the First 24 h of Life. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed. 2015 Sep 1;100(5):F388–92.

86. Lee J, Hong M, Yum SK, Lee JH. Perinatal Prediction Model for Severe Intraventricular Hemorrhage and the Effect of Early Postnatal Acidosis. Child's Nerv Syst 2018 3411. 2018 Jun 18;34(11):2215–22.

87. Lim W-H, Lien R, Chiang M-C, Fu R-H, Lin J-J, Chu S-M, et al. Hypernatremia and Grade III/IV Intraventricular Hemorrhage Among Extremely Low Birth Weight Infants. J Perinatol 2011 313. 2010 Jul 29;31(3):193–8.

88. Dalton J, Dechert RE, Sarkar S. Assessment of Association between Rapid

Fluctuations in Serum Sodium and Intraventricular Hemorrhage in Hypernatremic Preterm Infants. Am J Perinatol. 2015;32:795–802.

89. Glover Williams A, Odd D, Bates S, Russell G, Heep A. Elevated International Normalized Ratio (INR) is Associated with an Increased Risk of Intraventricular Hemorrhage in Extremely Preterm Infants. J Pediatr Hematol Oncol. 2019;41(5):355–60.

90. Christensen RD. Associations Between "Early" Red Blood Cell Transfusion and Severe Intraventricular Hemorrhage, and Between "Late" Red Blood Cell Transfusion and Necrotizing Enterocolitis. Semin Perinatol. 2012;36(4):283–9.

91. de Vries LS, Groenendaal F, Liem KD, Heep A, Brouwer AJ, Verlaat E Van, et al. Treatment Thresholds for Intervention in Posthaemorrhagic Ventricular Dilation : A Randomised Controlled Trial. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed. 2019;104:70–5.

92. Flores G, Amaral-Nieves N, De Jesús O, Vigo J. Risk Factors for Developing Hydrocephalus in Neonatal Intraventricular Hemorrhage. P R Health Sci J. 2020;39(1):55–7.

93. Green DW, Hendon B, Mimouni FB. Nucleated Erythrocytes and Intraventricular Hemorrhage in Preterm Neonates. Pediatrics. 1995;96(3).

94. Rezvanian H, Samaie H, Faranoush M. Leukocytosis in Preterm Infants with Intraventricular Hemorrhage. Iran J Blood Cancer. 2011;3(2):25–9.

95. Paul DA, Leef KH, Stefano JL. Increased Leukocytes in Infants with Intraventricular Hemorrhage. Peditric Neurol. 2000;22(3):194–9.

96. Mitsiakos G, Papathanasiou, Aimilia-E. Kyriakidis I, Karagianni P, Tsepis K, Tzimou I, Lazaridou E, et al. Intraventricular Hemorrhage and Platelet Indices in Extremely Premature Neonates. J Pediatr Hematol Oncol. 2016;38(7):533–8.

97. Dani C, Poggi C, Barp J, Berti E, Fontanelli G. Mean Platelet Volume and Risk of Bronchopulmonary Dysplasia and Intraventricular Hemorrhage in Extremely Preterm Infants. Am J Perinatol. 2011;1(212):551–7.

98. Stein AA, Eyerly-Webb S, Solomon R, Tani C, Shachar E, Kimball R, et al. Peripheral Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Preterm Infants with Intraventricular Hemorrhage. Clin Neurol Neurosurg. 2019;180:52–6.

99. Maalouf EF, Duggan PJ, Counsell SJ, Rutherford MA, Cowan F, Azzopardi D, et al. Comparison of Findings on Cranial Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging in Preterm Infants. Pediatrics. 2001;107(4):719–27.

100. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and Mortality Among Very-Low-Birth-Weight Neonates with Intrauterine Growth Restriction. Am J Obstet Gynecol. 2000;1:198–206.

101. Hatzidaki E, Giahnakis E, Maraka S, Korakaki E, Manoura A, Saitakis, E. Giannakopoulou C. Risk Factors for Periventricular Leukomalacia. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009;88(1):110–5.

102. Tsai LY, Chen YL, Tsou KI, Mu SC. The Impact of Small for Gestational Age on Neonatal Outcome Among Very Low Birth Weight Infants. Pediatr Neonatol. 2015;56(2):101–7.

103. Resch B, Neubauer K, Hofer N, Resch E, Maurer U, Haas J, et al. Episodes of Hypocarbia and Early-Onset Sepsis are Risk Factors for Cystic Periventricular Leukomalacia in the Preterm Infant. Early Hum Dev. 2012 Jan 1;88(1):27–31.

104. Wong SK, Chim M, Allen J, Butler A, Tyrrell J, Hurley T, et al. Carbon Dioxide Levels in Neonates: What are Safe Parameters? Pediatr Res. 2021 Jul 6;1–8.

105. Knee D, Knoop S, Davis AT, Rawson B, DiCarlo A, Olivero R. Outcomes After Implementing Restrictive Blood Transfusion Criteria in Extremely Premature Infants. J Perinatol. 2019;39(8):1089–97.

106. Kapoor S, Sharma R, Sapare A, Aggarwal R. Early Periventricular Leukomalacia in Preterm Neonates. Int J Contemp Pediatr. 2018 Aug 24;5(5):1859–62.

107. Graham EM, Holcroft CJ, Rai KK, Donohue PK, Allen MC. Neonatal Cerebral White Matter Injury in Preterm Infants is Associated with Culture Positive Infections and Only Rarely with Metabolic Acidosis. Am J Obstet Gynecol. 2004 Oct 1;191(4):1305–10.

108. Silva AM, Smith RN, Lehmann CU, Johnson EA, Holcroft CJ, Graham EM. Neonatal Nucleated Red Blood Cells and the Prediction of Cerebral White Matter Injury in Preterm Infants. Obstet Gynecol. 2006 Mar;107(3):550–6.

109. Huang J, Zhang L, Kang B, Zhu T, Li Y, Zhao F, et al. Association Between Perinatal Hypoxic-Ischemia and Periventricular Leukomalacia in

Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2017;12(9):1–15.

110. Kidokoro H, Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Maruyama K, Kubota T, et al. Chronologic Changes in Neonatal EEG Findings in Periventricular Leukomalacia. Pediatrics. 2009 Sep 1;124(3):e468–75.

111. Marom R, Lubetzky R, Mimouni FB, Bassan H, Sira L Ben, Berger I, et al. Neonatal Absolute Nucleated Red Blood Cell Counts Do Not Predict the Development of Cystic Periventricular Leukomalacia. IMAJ. 2012;14:420–3.

112. Naeye RL, Localio AR. Determining the Time Before Birth When Ischemia and Hypoxemia Initiated Cerebral Palsy. Obstet Gynecol. 1995 Nov 1;86(5):713–9.

113. Riewruja K, Amarase C, Osateerakun P, Weerasopone S, Limpaphayom N, Honsawek S. Neutrophil‐to‐Lymphocyte Ratio Predicts the Severity of Motor Impairment in Cerebral Palsy Children Living at Home and the Rehabilitation Center: A Comparative Study. Biomed Reports. 2020 Dec 1;13:1–8.

114. Bärtsch P, Haeberli A, Hauser K, Gubser A, Straub P. Fibrinogenolysis in the Absence of Fibrin Formation in Severe Hypobaric Hypoxia. Aviat Sp Environ Med [Internet]. 1988 [cited 2021 Jul 19];59(5):428–32. Available from: https://europepmc.org/article/med/2968786

115. Waseem M. Vitamin K and Hemorrhagic Disease of Newborns. South Med J. 2006;99(11):1199.

116. Kusters CDJ, Chen ML, Follett PL, Dammann O. “Intraventricular” Hemorrhage and Cystic Periventricular Leukomalacia in Preterm Infants: How are they Related? J Child Neurol. 2009;24(9):1158–70.

8. ÖZET

Prematürelerde İntraventriküler Kanama - Periventriküler Lökomalazinin Risk Faktörleri ve Klinik Özelliklerinin İncelenmesi ve Yeni Bir Belirteç Olan Nötrofil / Lenfosit Oranı ile İlişkisi

Germinal matriks kanaması ve intraventriküler kanamalar (GMK-İVK) preterm bebeklerde, özellikle de aşırı preterm bebeklerde yaygın ve klinik olarak önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Periventriküler lökomalazi (PVL), özellikle prematüre bebeklerde nörolojik morbiditenin önemli bir nedeni olup iskemik beyaz cevher hasarlanması sonucu ortaya çıkmaktadır. Nötrofil / lenfosit oranı (NLO); sistemik inflamasyonun göstergesi olabilecek ve birçok hastalıkta prognoz ile ilişkilendirilen, yeni kullanılmaya başlanılan bir belirteçtir.

Çalışmamıza, 2016-2020 yılları arasındaki beş yıllık süreçte GMK-İVK ve / veya PVL tanısı olan prematüre bebekler dahil edilmiş olup bebeklerin, prenatal, natal, postnatal faktörleri ve laboratuvar sonuçları değerlendirildi.

Çalışmaya 132 prematüre dahil edilmiş olup, GMK-İVK'sı olan 106, PVL'si olan 61 bebek vardı. GMK-İVK sıklığı % 9,69 olup GMK-İVK ile doğum odasında entübasyon dışında prenatal, natal ve postnatal faktörler arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak şiddetli GMK-İVK ile ilişkili faktörler incelendiğinde, Evre 3-4 GMK-İVK oranı, antenatal steroid tam doz alanlarda, APGAR 1. ve 5. dakika 7-10 arasında olanlarda, kan Na düzeyi normal olanlarda diğerlerine göre daha düşüktü. Regresyon analizinde Evre 3-4 GMK-İVK gelişimi üzerine antenatal steroid kullanımının, 1. ve 5. dakika APGAR skorlamasının, doğum

odası entübasyon uygulamasının, kan Na düzeyinin anlamlı etkisi olduğu görüldü. Evre 3-4 GMK-İVK ile doğum odasında entübasyon veya CPR, invaziv mekanik ventilatör kullanımı, GİS perforasyonu, hipotansiyon, asidoz, kafein, ES, trombosit, TDP ve kriyopresipitat transfüzyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Regresyon analizinde Evre 3-4 GMK-İVK gelişimi üzerine hipotansiyon varlığının ve hipotansiyon zamanının 7 günden sonra olmasının, kan ve kan ürünleri transfüzyonunun anlamlı etkisi olduğu görüldü. Evre 3-4 GMK-İVK ile hidrosefali, şant takılma ve eksitus arasında anlamlı ilişki saptandı.

PVL sıklığı %5,58 olarak görüldü. PVL ile hiperkarbi, hipokarbi, tekrarlayan ES transfüzyonu, nöbet ve nöbet geçirme zamanının ilk 24 saatte olması ve EEG sonucu anormal olanlar arasında anlamlı ilişki saptandı. Regresyon analizinde PVL gelişimi ile nöbet varlığının anlamlı ilişkisi olduğu görüldü. PVL ile operasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. PVL mortalite oranı %11,48'di.

Çalışmamızda GMK-İVK ve PVL'li prematürelerde ilk tanı anında yaş grubuna göre alt sınırda bulunan HGB(g/dL), HCT(%), MCV(fL), MacroR(%) değerlerin 14. gününde anlamlı azaldığı ve MicroR(%) değerlerin anlamlı arttığı bulundu. Her iki durumda da yeni nesil TKS ile mikrositik eritrositlerin zaman içinde tespit edilmesi demir eksikliğinin erken tanı ve tedavisine imkan sağlayacaktır. Ayrıca GMK-İVK ve PVL'li prematürelerde zaman içinde LYMPH(10^3/uL), LYMPH(%), HFLC(10^3/uL), HFLC(%) değerlerinde artış olurken, NEUT(%) değerlerinde azalma olduğu görüldü. PVL'li bebeklerin aksine GMK-İVK'lı bebeklerde NLO'da zaman içinde anlamlı azalma bulundu. Hem

GMK-İVK hem de PVL grubunda zaman içinde PLT(10^3/uL), PDW(fL), MPV(fL), PCT(%) değerlerindeki artışın, her iki grupta da ilk tanı anındaki trombosit düşüklüğünün kanama ve/veya hipoksiye katkısı olabileceği düşünülmüştür. Son olarak GMK-İVK grubunda tanı öncesi uzun bulunan PTZ (sn)'nin tanı sonrası kısaldığı ve INR'nin azaldığı bulunurken PVL grubunda tanı sonrası APTT değerinin kısaldığı bulunmuştur.

GMK-İVK grubunda eksitus olanların 0 ve 14. gün NLO değeri eksitus olmayanlara göre daha yüksek bulundu. GMK-İVK'lı prematüre bebeklerde nöbet, hidrosefali ve şant ile NLO değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmazken GMK-İVK grubunda eksitus olanları predikte etmede 0. gün NLO değeri için cut-off >2,41 alındığında %90 sensitivite, %74,19 spesifite elde edildi. NLO 14. gün değeri için cut-off >1 alındığında %100 sensitivite, %69,35 spesifite elde edildi. PVL grubunda eksitus olanların 14. gün NLO değeri eksitus olmayanlara göre daha yüksekti. PVL grubunda eksitus olanları predikte etmede 14. gün NLO değeri için cut-off >2,49 alındığında %100 sensitivite, %95,45 spesifite elde edildi. PVL'li prematüre bebeklerde nöbet ile NLO değerleri arasında anlamlı ilişki yoktu.

Sonuç olarak, çalışmamız GMK-İVK, Evre 3-4 GMK-İVK ve PVL ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi, özellikle Evre 3-4 GMK-İVK ve PVL'nin önlenmesine yönelik yaklaşımlar için önemli bilgiler sağlayabilir. Uygun endikasyonla antenatal steroid kullanımını artırmak, mekanik ventilasyon gereksinimini azaltmak, hipotansiyon, asidoz ve kan serum Na düzeyindeki dalgalanmaları önlemek, gereksiz kan ve kan ürünleri transfüzyonundan kaçınmak

özellikle Evre 3-4 GMK-İVK sıklığını azaltacaktır. Kan gazındaki $PaCO_2$ düzensizliklerini önlemek, tekrarlayan ES transfüzyonlarından kaçınmak, nöbet, operasyon gibi PVL gelişimini artırabilecek durumlardan prematüreleri korumak PVL sıklığını azaltacaktır. Yeni nesil kan sayımı ve koagülasyon parametreleri erken tanı, tedavi ve mortaliteyi belirlemede fayda sağlayabilir. Özellikle NLO, GMK-İVK için prognostik bir belirteç olarak kullanılabilir, GMK-İVK ve PVL için de mortaliteyi tahminde kullanılabilecek bir parametre olabilir. GMK-İVK, şiddetli GMK-İVK ve PVL ile ilişkili risk faktörlerinin tanınması, özellikle GMK-İVK ve PVL'nin mortalite ve morbiditesinin azaltılmasına katkıda bulunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Prematüre, Germinal Matriks Kanaması ve İntraventriküler Kanamalar, Periventriküler Lökomalazi, Yeni Nesil Tam Kan Sayımı ve Koagülasyon Parametreleri, Nötrofil / Lenfosit Oranı

9. SUMMARY

Analysing the Risk Factors and Clinical Features of Intraventricular Haemorrhage -Periventricular Leukomalacia in Premature Infants and Association with A New Marker: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio

Germinal matrix haemorrhage and intraventricular haemorrhage (GMH-IVH) remain common and clinically substantial challenges amongst premature infants, especially in extremely premature infants. Periventricular leukomalacia (PVL), a significant cause of neurological morbidity among premature infants, arise from ischemic loss of white matter. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is a marker that newly came into use which might be an indicator of systemic inflammation and has been linked with prognosis of many diseases.

In this study we aim to identify GMH-IVH, severe GMH-IVH and PVL with their associated risk factors and short-term complications in addition to investigate the correlation between GMH-IVH and PVL with a new marker neutrophil-to-lymphocyte ratio, CBC and coagulation parameters.

In our study we evaluated prenatal, natal, postnatal factors and lab results of premature infants diagnosed with GMH-IVH and/or PVL in 5 years period from 2016 to 2020.

In our study the data of 132 premature infants, 106 with GMH-IVH and 61 with PVL, were reviewed. GMH-IVH frequency was %9.69 and there were no statistically significant relation with GMH-IVH and prenatal, natal or postnatal factors except with the intubation in the delivery room. However, when associated

factors of severe GMH-IVH reviewed, grade 3-4 GMH-IVH ratio was significantly less in those who received full dose of antenatal steroid, whose 1-minute Apgar and 5-minute Apgar scores were between 7-10, and whose blood sodium levels were in the normal range. Statistically significant effects on developing GMH-IVH of antenatal steroid administration, 1-minute Apgar and 5-minute Apgar scores, delivery room intubation and blood sodium levels were seen in the regression analysis. Statistically significant relations were found between grade 3-4 GMH-IVH and delivery room intubation or CPR, invasive mechanical ventilator use, GIS perforations, hypotension, acidosis, caffeine, and transfusions of following: ES, thrombocyte, TDP and cryoprecipitate. In the regression analysis, statistically significant effects of hypotension, hypotension developing after the 7th day, blood and blood component transfusions on the development of grade 3-4 GMH-IVH were observed. Grade 3-4 GMH-IVH was found significantly associated with hydrocephaly, shunt insertion, and exitus.

PVL frequency observed as %5.58. High statistical significances found between the development of PVL and hypercarbia, hypocarbia, repetitive transfusions of ES, abnormal EEG results, seizures and seizures seen in the first 24 hours. In the regression analysis, statistically significant effects of seizure presence on the development of PVL were observed. Surgical interventions were found statistically significant with development of PVL, and mortality ratio was %11.48.

Our study revealed that the following parameters of premature babies with GMH-IVH and PVL had sublimit values of their age groups at the time of first

diagnosis; Hb(g/dL), HCT(%), MCV(fL), Macro-R(%). These parameters observed significantly decreased over the time after the 14th day except for the Macro-R(%) which showed significant increases after the 14th day. In both cases new CBC parameters and detection of microcytic erythrocytes will contribute to the early diagnosis and treatment of iron deficiency anaemia. Furthermore, LYMPH(10^3/uL), LYMPH(%), HFLC(10^3/uL), PDW(fL), MPV(fL), PCT(%) levels were on the rise while NEUT(%) levels were descending in the premature infants with GMH-IVH and PVL. Contrary to infants with PVL, we observed significant decrease on NLR among infants with GMH-IVH. The increase in PLT(10^3/uL), PDW(fL), MPV(fL), PCT(%) values of both the GMH-IVH and PVL groups over time and the low platelet counts measured at the time of initial diagnosis in both groups might have contributed to the bleeding and/or hypoxia. Lastly, prolonged PTT(sn) levels before the diagnosis observed as shortened after the diagnosis in GMH-IVH group while APTT levels observed as decreased after the diagnosis in the PVL group.

In the GMH-IVH group day 0 and day 14 NLR values found higher in exitus cases comparing the non-exitus cases. Seizures, hydrocephaly and shunt insertion found irrelevant with the NLR values in GMH-IVH group. In the GMH-IVH group day 0 NLR values predicted exitus cases with 90% sensitivity and 74.19% specificity for cut-off >2.41 while day 14 NLR values predicted exitus cases with 100% sensitivity and 69.35% specificity for cut-off >1 in the same group. In the PVL group day 14 NLR values were higher in exitus cases comparing to non-exitus cases. In this group day 14 NLR values predicted exitus

cases with 100% sensitivity and 95.45% specificity for cut-off >2.49. In PVL group there were no significant relevance between seizures and NLR values.

In conclusion, assessment of GMH-IVH, severe GMH-IVH and PVL associated risk factors may provide important information for preventive approaches especially towards severe GMH-IVH and PVL. Enhanced use of antenatal steroids with proper indications, reducing the need of mechanical ventilation, preventing hypotension, acidosis, and fluctuations in blood serum sodium, avoiding unnecessary transfusions of blood and blood components will lower the chances of developing GMH-IVH, especially grade 3-4. Frequency of PVL will decrease with preventing the $PaCO_2$ irregularities in blood gas, avoiding repetitive transfusions of ES, preserving premature infants from occasions such as seizure and surgical interventions which might contribute developing PVL. New CBC parameters and coagulation parameters might be beneficial for early diagnosis, treatment and determine the mortality. NLR might be used as a prognostic marker for GMH-IVH and as a parameter to predict mortality in GMH-IVH and PVL groups. This ratio will contribute specially to reduce the mortality and morbidity of GMH-IVH and PVL likewise it will help to recognize the risk factors associated with GMH-IVH, severe GMH-IVH and PVL.

Keywords: Premature, Germinal Matrix Haemorrhage and Intraventricular Haemorrhages, Periventricular Leukomalacia, New Complete Blood Count and Coagulation Parameters, Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio

10. EKLER

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	**ETİK KURULUNUN ADI**	**Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**
	AÇIK ADRES	**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara**
	TELEFON	**0312 202 69 58**
	FAKS	**0312 202 46 73**
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Prematürelerde İntraventriküler Kanama - Periventriküler Lökomalazinin Risk Faktörleri ve Klinik Özelliklerinin İncelenmesi ve Yeni Bir Belirteç Olan Nötrofil / Lenfosit Oranı ile İlişkisi**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	**Prof. Dr. Esin KOÇ**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı/ GÜTF			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları- Uzmanlık Tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	26.02.2021	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ

Karar No: 363 **Toplantı tarihi: 12.04.2021**

Prematürelerde İntraventriküler Kanama - Periventriküler Lökomalazinin Risk Faktörleri ve Klinik Özelliklerinin İncelenmesi ve Yeni Bir Belirteç Olan Nötrofil / Lenfosit Oranı ile İlişkisi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırmayla ilişkisi		Katılım	
Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN BAŞKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Farmakoloji Bilim Dr.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Gülten TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Murat UÇAR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Radyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐