



T.C.

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLİ BEBEKLERDE
BRONKOPULMONER DİSPLAZİ SIKLIĞI VE
TROMBOSİT KİTLE İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammed BARUT

Antalya, 2025



T.C.

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLİ BEBEKLERDE
BRONKOPULMONER DİSPLAZİ SIKLIĞI VE
TROMBOSİT KİTLE İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammed BARUT

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hakan ONGUN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesine katkılarından dolayı, aşağıda adı geçen kişi ve kuruluşlara içtenlikle teşekkür ederim.

Sayın Doç. Dr. Hakan Ogun, tez çalışmamı planlamam ve sürdürebilmem için gerekli bilimsel ortamı sağlayarak, bilgi ve deneyimiyle sürecin her aşamasında yol gösterici olmuştur. Kendisine akademik rehberliği ve desteği için şükranlarımı sunarım.

Çalışma süresince birlikte görev yaptığım tüm Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi ekibine, veri temini ve klinik süreçlerdeki desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, desteğini ve sabrını esirgemeyen sevgili anneme, bu zorlu süreçte bana olan inançları için minnettarım.

Ayrıca, birlikte çalıştığım tüm arkadaşlarıma, akademik ve kişisel olarak verdiğiniz moral ve katkı için gönülden teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	viii
Şekiller Dizini	x
Çizelgeler ve Tablolar Dizini	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Prematüre Yenidoğanlar.....	3
2.2. Prematüre Yenidoğanların Sorunları.....	4
2.2.1. Respiratuvar Distres Sendromu (RDS).....	6
2.2.2. Patent Duktus Arteriyozus (PDA).....	8
2.2.3. Prematür Apnesi.....	11
2.2.4. Hipoglisemi.....	13
2.2.5. Hipotermi.....	13
2.2.6. Prematür Retinopatisi (ROP).....	14
2.2.7. Nekrozitan Enterokolit (NEK).....	15
2.2.8. İntraventriküler Kanama ve Periventriküler Lökomalazi.....	16
2.2.9. Erken ve Geç Neonatal Sepsis.....	17
2.2.10. Prematür Anemisi.....	19
2.3. Bronkopulmoner Displazi (BPD).....	19
2.3.1. Bronkopulmoner Displazide Tedavi.....	23

2.4. Trombosit Yapısı ve Fonksiyonu.....	24
2.4.1. Trombositin Yapısı.....	24
2.4.2. Trombositin Fonksiyonu.....	24
2.5. Trombositopeni.....	25
2.5.1. Trombositopeni Tanımı ve Sıklığı.....	25
2.5.2. Trombositopeni Nedenleri.....	26
2.5.3. Yenidoğanlarda Trombositopeni: Değerlendirme ve Yönetim.....	30
2.5.4. Yenidoğan Trombositopenisinin Tedavi Yaklaşımları.....	32
2.6. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV).....	34
2.7. Trombosit Dağılım Genişliği (PDW).....	35
2.8. Trombosit Kitle İndeksi (TKİ).....	35
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	37
3.1. Etik Kurul Onayı.....	37
3.2. Araştırmanın Bölgesi.....	37
3.3. Araştırmanın Yöntemi.....	37
3.3.1. Örneklem Belirleme.....	37
3.3.2. Katılım Kriterleri.....	37
3.3.3. Dışlanma Kriterleri.....	38
3.4. Araştırmanın Veri Toplanması Planı.....	38
3.5. Çalışma Süreci Şeması.....	38
3.6. Tanı Yöntemleri.....	39

3.6.1. Çok Düşük Doğum Ağırlığı Tanısı.....	39
3.6.2. SGA Tanısı.....	40
3.6.3. Erken Membran Ruptürü Tanısı.....	40
3.6.4. Kanıtlanmış Sepsis Tanısı.....	40
3.6.5. Klinik Sepsis Tanısı.....	40
3.6.6. Respiratuvar Distres Sendromu Tanısı.....	40
3.6.7. Patent Duktus Arteriozus Tanısı.....	41
3.6.8. Prematür Retinopati Tanısı.....	41
3.6.9. Bronkopulmoner Displazi Tanısı.....	41
3.6.10. Trombosit Kitle İndeksi.....	42
3.7. Verilerin İstatiksel Analizi.....	42
4. BULGULAR.....	43
4.1. BPD Gruplaması.....	45
4.2. BPD ile Prenatal, Natal ve Postnatal Özelliklerin İlişkisi.....	47
4.2.1. Prenatal Özellikler.....	47
4.2.2. Natal Özellikler.....	49
4.2.3. Postnatal Özellikler.....	50
4.3. ROP ve PDA'nın BPD ile İlişkisi.....	52
4.4. Solunum ile BPD İlişkisi.....	53
4.5. Sepsis ve Beslenme.....	55
4.6. BPD, ROP ve PDA'nın Mortaliteyi Ön Görme Duyarlılığı.....	57

4.7. Gestasyonel Hafta ve Doğum Ağırlığına Göre Morbiditeler.....	58
4.8. Laboratuvar Değerlendirmeleri.....	61
4.8.1. Trombosit Sayısı.....	61
4.8.2. Ortalama Trombosit Hacmi.....	62
4.8.3. Trombosit Kitle İndeksi.....	63
4.8.4. Monosit Sayısı.....	64
4.8.5. Eozinofil Sayısı.....	65
4.8.6. Lenfosit Sayısı.....	66
4.8.7. Absolü Nötrofil Sayısı.....	66
4.8.8. Lökosit Sayısı.....	67
5. TARTIŞMA.....	72
6. SONUÇLAR.....	90
7. ÖZET.....	96
8. ABSTRACT.....	98
9. KAYNAKLAR.....	100
10. EKLER.....	118

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ADDA	Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
ADP	Adenozin Difosfat
ANOVA	Varyans Analizi
AUC	Area Under the Curve
AÜTFH	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
BPD	Bronkopulmoner Displazi
COX	Siklooksijenaz
CAMT	Konjenital Amegakaryositik Trombositopeni
ÇDDA	Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
DDA	Düşük Doğum Ağırlıklı
DİK	Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma
FiO ₂	Fraction of Oxygen
fL	Femtolitre
GDM	Gestasyonel Diabet
GHT	Gestasyonel Hipertansiyon
Gp	Glikoprotein
gr	Gram
GVHD	Graft Versus Host Hastalığı
HPA	İnsan Trombosit Antijeni
ICROP	Uluslararası Prematüre Retinopatisi Sınıflandırması
IVK	İntraventriküler Kanama
İUBG	İntrauterin Büyüme Geriliği
kcal	Kilokalori
kg	Kilogram
mg	Miligram
max	Maksimum
min	Minimum
MPV	Ortalama Trombosit Hacmi

NAİT	Neonatal Alloimmun Trombositopeni
nCPAP	Nazal Devamlı Pozitif Basıncı Ventilasyon
NEK	Nekrotizan Enterokolit
nL	Nanolitre
NLR	Nötrofil Lenfosit Oranı
OR	Odds Ratio
Ort	Ortalama
PaO ₂	Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PBV	Pozitif Basıncı Ventilasyon
PDA	Patent Duktus Arteriozus
PDW	Trombosit Dağılım Genişliği
PM	Postmensturel
PMI	Trombosit Kitle İndeksi
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROP	Prematür Retinopatisi
PVL	Periventriküler Lökomalazi
RDS	Respiratuvar Distres Sendromu
SAT	Son Adet Tarihi
SGA	Gebelik Haftasına Göre Küçük
sn	Saniye
SpO ₂	Periferik Oksijen Satürasyonu
TKİ	Trombosit Kitle İndeksi
TND	Türk Neonatoloji Derneği
TPN	Total Parenteral Nutrisyon
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
YDGT	Yenidoğan Geçici Takipnesi
YYBÜ	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
WBC	White Blood Cell
η^2	Eta-kare

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Yeni Ballard skorlaması	4
Şekil 4.1. Olgü Seçim Süreci	43
Şekil 4.2. Bronkopulmoner Displazi Evresi	44
Şekil 4.3. BPD Şiddeti ve Gestasyonel Yaş Grubu Dağılımı	46
Şekil 4.4. BPD Şiddeti ve Doğum Ağırlığı Grubu Dağılımı	47
Şekil 4.5. BPD ile Solunum İlişkisi	54
Şekil 4.6. BPD ile FiO ₂ Oranı İlişkisi	55
Şekil 4.7. BPD evresinin ve trombosit sayısının zaman bağımlı grafiğı	62
Şekil 4.8. BPD evresinin ve MPV'in zaman bağımlı grafiğı	63
Şekil 4.9. BPD evresinin ve TKİ'nin zaman bağımlı grafiğı	63
Şekil 4.10. BPD evresinin ve monosit sayısının zaman bağımlı grafiğı	64
Şekil 4.11. Eozinofil sayısının zaman bağımlı grafiğı	65
Şekil 4.12. Lenfosit sayısının zaman bağımlı grafiğı	66
Şekil 4.13. BPD evresinin ve nötrofil sayısının zaman bağımlı grafiğı	67
Şekil 4.14. BPD evresinin ve lökosit sayısının zaman bağımlı grafiğı	68
Şekil 4.15. Beşinci Gün Hematolojik Parametrelerin Bronkopulmoner Displazi Tanısında Ayırt Edici Gücünü Gösteren ROC Eğrileri	68

ÇİZELGELER VE TABLOLAR DİZİNİ

Tablo

Tablo 2.1. Apne Türleri	12
Tablo 2.2. Apne Risk Faktörleri	12
Tablo 2.3. Prematür Retinopatisi Evrelemesi	14
Tablo 2.4. Modifiye Bell Kriterleri	16
Tablo 2.5. Volpe Sınıflaması	17
Tablo 2.6. Bronkopulmoner Displazi (BPD) Tanım ve Sınıflaması	20
Tablo 2.7. Akciğer Gelişim Aşamaları ve Özellikleri	21
Tablo 2.8. Yenidoğanda Trombositopeni Nedenleri	26
Tablo 2.9. İmmün Tipte Trombositopeni Yapan İlaçlar	28
Tablo 2.10. Başlangıç Zamanına Göre Trombositopeni Nedenleri	29
Tablo 2.11. Yenidoğan Trombositopenisinde Tanı İçin Gerekli Testler	31
Tablo 2.12. Transfüzyon Eşik Değerleri	32
Tablo 2.13. Trombosit Kitle İndeksine Göre Transfüzyon Sınırları	36
Tablo 4.1. Hastaların Gruplarına Yaş ve Doğum Ağırlığına Göre Dağılımları	46
Tablo 4.2. Prenatal Özellikler	48
Tablo 4.3. Natal Özellikler	49
Tablo 4.4. Postnatal Özellikler	51
Tablo 4.5. ROP, PDA ve BPD İlişkisi	53
Tablo 4.6. FiO ₂ Düzeyi Değerleri Betimleyici İstatistikler	55
Tablo 4.7. Sepsis ve BPD	56
Tablo 4.8. Gestasyonel Hafta ve Sepsis Sıklığı	57

Tablo 4.9. BPD, ROP ve PDA'nın mortalite ile ilişkisi	58
Tablo 4.10. Gestasyonel Haftaya Göre Morbiditeler	59
Tablo 4.11. Doğum Ağırlığına Göre Morbiditeler	60
Tablo 4.12. ROC Analizine Göre Biyobelirteçlerin Kesme Noktası	68
Tablo 4.13. Trombosit Değerleri Betimleyici İstatistikler	69
Tablo 4.14. Diğer Laboratuvar Değerleri Betimleyici İstatistikler	70-71



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yenidoğan bakımındaki teknolojik gelişmeler ve bu alanda yapılan yenilikçi çalışmalar, prematüre bebeklerin hayatta kalma sürelerini artırırken, prematüriteye bağlı hastalıkların görülme oranlarında da belirgin bir artışa yol açmıştır (1, 2). Son yıllarda perinatal ve neonatal tıptaki ilerlemelere rağmen, yardımcı üreme yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla birlikte çoğul gebelik oranları artarken, buna bağlı olarak prematüre doğum sıklığı da yükselmektedir (3). Prematüre doğumlarda, term doğumlara kıyasla doğum sonrası komplikasyonlar daha sık görülmekte ve prematüre yenidoğanlar arasında canlandırma gereksinimine daha yüksek oranda ihtiyaç duyulmaktadır (4). Türk Neonatoloji Derneği'nin (TND) çok merkezli incelemesine göre, doğum haftası ve doğum ağırlığı arttıkça ölüm oranlarının azaldığı belirlenmiştir (5). Prematüre bebeklerde solunum problemleri, apne, hipoglisemi, sepsis, sarılık, vücut ısısının dengesizliği, beslenme güçlükleri, ventriküler kanamalar ve hatta ölüm gibi komplikasyonlar daha sık görülmekte olup, bu durumların term bebeklere kıyasla yedi kat daha yaygın olduğu belirlenmiştir. Özellikle solunumla ilgili morbidite ve mortalite oranlarındaki artış dikkat çekicidir. Bu artışın başlıca nedenlerinden biri, kısa ve uzun vadede yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen ve önemli bir kronik akciğer hastalığı olan Bronkopulmoner Displazi (BPD)'dir (6-8).

Trombositopeni, trombosit sayısının $150 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'nin altına düşmesiyle tanımlanır; $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'nin altındaki seviyeler ciddi trombositopeni, $50-100 \times 10^3/\text{mm}^3$ arası orta dereceli trombositopeni ve $100-150 \times 10^3/\text{mm}^3$ arası ise hafif trombositopeni olarak sınıflandırılır (9). Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YYBÜ) takip edilen bebeklerde trombositopeni oranı %20-35 arasında değişmektedir. Ancak, 32. gebelik haftasından önce doğan ileri derecede prematüre bebeklerde bu oran daha yüksek olup kanama komplikasyonları daha sık görülmektedir (9, 10). Gestasyonel yaş azaldıkça, trombositopeni görülme sıklığı artmaktadır. YYBÜ'de izlenen bebeklerde trombositopeni, morbidite ve mortaliteyle güçlü bir şekilde ilişkilidir. Postnatal dönemin ilk 72 saati içinde

gelişen trombositopeni, erken başlangıçlı olarak değerlendirilirken, 72. saatten sonra ortaya çıkan trombositopeni geç başlangıçlı olarak tanımlanır. Erken başlangıçlı trombositopeninin en yaygın nedenleri arasında gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel diyabet, preeklampsi, şiddetli intrauterin büyüme geriliği (İUBG), perinatal enfeksiyonlar, perinatal asfiksi ve fetal/neonatal alloimmün trombositopeni bulunurken, geç başlangıçlı trombositopeninin en önemli sebepleri ise nekrotizan enterokolit ve bakteriyel sepsistir (1, 11).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yapılan trombosit transfüzyonlarının yaklaşık %95'i, spontan kanama riskini azaltmaya yönelik olarak gerçekleştirilmektedir. Yapılan araştırmalar, trombosit transfüzyonlarının genellikle trombosit fonksiyonlarına değil, trombosit sayısına ve yenidoğanın klinik durumuna göre yapıldığını göstermektedir. Günümüzde, gereksiz trombosit transfüzyonlarını azaltmak amacıyla Trombosit Kitle İndeksi (TKİ) kullanılmaktadır. TKİ, ortalama trombosit hacmi (MPV) ile trombosit sayısının çarpılmasının ardından 1000'e bölünmesiyle hesaplanır ve bu indeks, trombositlerin fonksiyonları hakkında bilgi verir. Daha büyük trombositlerin, daha güçlü bir trombosit tıkaçı oluşturma yeteneğine sahip olduğu bilinmektedir. Ancak, trombosit transfüzyonları bazı riskler taşır; bakteriyel, viral enfeksiyonlar, hemolitik ve alerjik reaksiyonlar gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Bu yüzden, gereksiz trombosit transfüzyonlarının tespiti, önlenmesi, maliyeti ve riski azaltmak adına oldukça önemlidir (12-14).

Çalışmamızın amacı; çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde trombosit kitle indeksi ile bronkopulmoner displazi gelişimi arasında ilişki olup olmadığını belirlemek ve kliniğimizdeki çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bronkopulmoner displazi sıklığını saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematüre Yenidoğanlar

Gebelik süresi, annenin son adet tarihinden (SAT) itibaren hesaplanır ve doğuma kadar geçen süre genellikle 37 ile 42 hafta arasında olur. Bu süreyi tamamlayan bebekler, term ya da miadında doğmuş olarak tanımlanır. Doğum 42. gebelik haftasını geçtiğinde, bebek postterm veya postmatür olarak nitelendirilirken, 37. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumlar preterm ya da prematüre doğum olarak adlandırılır. Preterm bebekler, gebelik haftasına göre dört gruba ayrılır: 28 hafta altındaki bebekler ileri derece preterm, 28-32 hafta arasındakiler çok küçük preterm, 32-34 hafta arasındakiler orta derece preterm, 34-37 hafta arasındakiler ise geç preterm olarak tanımlanır (15). Doğum ağırlığına göre ise 2500 gramın altındaki bebekler düşük doğum ağırlıklı (DDA), 1500 gramın altındakiler çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) ve 1000 gramın altındakiler aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) olarak sınıflandırılır (16).

Gebelik yaşının saptanması

Postnatal dönemde gebelik yaşı, son adet tarihi veya erken dönem ultrasonografi ile belirlenir. Doğru gestasyon yaşı hesaplaması, yenidoğanların klinik değerlendirmesi için önemlidir. Fiziksel ve nörolojik muayenelerle yapılan skorlama sistemleri bu hesaplamada kullanılır. Dubowitz (17) ve Ballard (18) skorlaması uzun süredir yaygın olsa da, düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin artan yaşam şansı nedeniyle Ballard ve ark. (19), 20-40. gebelik haftasını kapsayan ve altı fiziksel, altı nöromüsküler bulgudan oluşan bir sistem geliştirmiştir (Şekil 2.1.). Güncellenen Ballard skoru, 26 haftadan küçük bebekler için ilk 12 saat içinde, 26 haftadan büyük bebekler için ise 96 saate kadar uygulanabilir ve elde edilen toplam skor, bebeğin gebelik haftasını belirler.

Şekil 2.1. Yeni Ballard skorlaması (19)

BALLARD (NÖROMÜSKÜLER MATÜRİTE)							
	-1	0	1	2	3	4	5
A) POSTÜR Bebğin natürel duruşuna bak							
B) EL BİLEĞİ El bileğini içe ne kadar büküldüğüne bak							
C) ARM REKOİL (kol geri tepme) Omuzu sabitle, kolu dirsekten içe bük, tam kapat sonra aç ve bırak. Pasif olarak kolun dirsekten kapanma açısına bak							
D) POPLİTEAL AÇI Kalçayı sabitle, ayağı tut, zorlamadan dize ekstansiyon yaptırıldığında diz açısına bak							
E) SCARF SİGN (eşarp belirtisi) Yüzü sana baksın, omzu sabitle, elinden tut, kolu karşı tarafa çek dirsek orta hattı ne kadar geçiyor bak							
F) TOPUK KULAK Ayağından tut zorlamadan topuğunu kulağına değdirmeye çalış ve bacağın pozisyonuna bak							

BALLARD (FİZİKSEL MATÜRİTE)							
BULGU	-1	0	1	2	3	4	5
A. DERİ Kalınlık Görünüm	Çok ince Saydam	İnce Varı saydam	İnce Düz	Orta Yüzeysel soyulma	Orta -	Kalınlık Parşömen	Sert Çatlak ve buruşuk
Renk	-	Kırmızı	Pembe	Az sayıda İnce	Soluk alanlar Seyrek Yüzeysel	Normal Yok	-
Yüzeysel venler	-	-	-	-	-	-	-
Çatlak	-	-	-	-	-	-	-
B. LANUGO	Yok	Seyrek	Bol	İnce	Yer yer dökük	Çoğu yerde dökük	
C. AYAK TABANI Uzunluk	> 40 mm: -1 < 40 mm: -2	> 50 mm	-	-	-	-	
Çizgiler	-	Yok	Hafif kırmızı	1/3 önce	2/3 önce	Tüm tabanlar	
D. MEME Areola Meme başı	Fark edilmez -	Zor farkedilir -	Düz Yok	Hafif 1-2 mm	Kabarık 3-4 mm	Tam 5-10 mm	
E. GÖZ/KULAK Göz kapakları:	Kapalı Gevşek: -1 Sıkı: -2	Açık	-	-	-	-	
Kulak: kıvrımlar	-	Yok	Hafif	Orta	Tam	Tam	
Kıvrımdak katlanma	-	Yok	Yok	Yumuşak	Hemen	Sert Hemen	
F. GENİTAL Testisler Skrotum- rugalar Kız	- Düz Klitoris belirgin Labia düz	Yok Belirsiz Belirgin Klitoris Küçük labia minor	Üst kanalda Seyrek Belirgin Klitoris Büyümüş L.minor	Kanalda Az sayıda Labia major ve labia minor aynı büyüklükte	İnmiş Bol L. major büyük L. minor küçük	Pandüler Derin Klitoris ve L.minor tamamen örtülmüş	

PUAN	
I- A	
B	
C	
D	
E	
F	
II- A	
B	
C	
D	
E	
F	
Toplam	
Puan	
Toplam	Gebelik
puan	haftası
-10	20
-5	22
0	24
5	26
10	28
15	30
20	32
25	34
30	36
35	38
40	40
45	42
50	44

2.2. Prematüre Yenidoğanların Sorunları

Prematüre bebeklerde morbidite ve mortalite oranları, term bebeklere kıyasla daha yüksek olup, gestasyon haftası azaldıkça bu risk artmaktadır (20). Prematüriteye bağlı komplikasyonlar, kısa dönemde solunum ve kardiyovasküler

sorunlar veya uzun dönemde nörogelişimsel hastalıklar şeklinde görülebilir. Kısa dönem sorunların varlığı, uzun vadeli sekellerin gelişme riskini de artırmaktadır.

Prematüre bebeklerin fizyolojik yetersizlikleri, karşılaştıkları sağlık sorunlarının temelini oluşturur. Akciğerlerin gelişimini tamamlayamaması nedeniyle solunum sistemi sorunları öne çıkar. Dolaşım ve sinir sistemlerinin immatür yapısı, santral apne ve bradikardiye yol açarken, serebral damarların gelişmemiş olması intraventriküler kanamalara neden olur. Ayrıca patent duktus arteriosus (PDA), pulmoner fizyolojiyi etkileyerek sol-sağ şant oluşturur (6-8, 21).

Prematürelerde hipotermi riski yüksektir; bunun nedeni kas kitlesi ile kahverengi yağ dokusunun azlığı ve geniş cilt yüzeyine kıyasla düşük vücut ağırlığıdır. Demir, glikojen ve kalsiyum depolarındaki yetersizlik, fizyolojik anemi, hipoglisemi ve hipokalsemi riskini artırır. Bağışıklık sisteminin zayıf olması enfeksiyon eğilimini artırırken, böbreklerdeki glomerülo-tübüler yetersizlik nedeniyle sıvı-elektrolit dengesi kolaylıkla bozulur. Sıvı eksikliği hipernatremik dehidratasyona, asidoza ve hipotansiyona neden olurken, aşırı sıvı verilmesi BPD, PDA ve intraventriküler kanama (İVK) riskini yükseltir (6-8, 21).

Bu analiz, prematüre bebeklerin yaşadığı fizyolojik sorunların birbirini tetikleyen bir zincir halinde ilerlediğini ve bu durumun onların özel bakım gereksinimlerini zorunlu kıldığını gösterir.

Prematüre yenidoğanların yaşadığı sorunlar, gelişimsel eksikliklere bağlı olarak daha sık görülür ve bu sorunlar tüm organ sistemlerini etkileyebilir. En sık karşılaşılan sorunlar arasında respiratuvar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), prematür retinopatisi (ROP), patent duktus arteriosus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK), prematüre anemisi, apne, hipoglisemi, hipotermi, hiperbilirubinemi ve enfeksiyonlar bulunmaktadır (16).

2.2.1 Respiratuvar Distres Sendromu (RDS)

Prematüre yenidoğanlarda akciğerlerin tam olarak olgunlaşmaması ve sürfaktan eksikliği nedeniyle, genellikle doğumdan sonraki ilk birkaç saat içinde solunum yetersizliği gelişebilir. Bu durum özellikle düşük doğum ağırlıklı bebeklerde daha yaygın olarak görülmektedir. Genel yenidoğan popülasyonunda %2-3 oranında rastlanan bu tablo, doğum ağırlığı 2500 gramın altında olan bebeklerde %20 oranında görülmektedir (16). Prematüre doğum, bu durumun ortaya çıkmasında en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir (22). RDS riskini artıran diğer faktörler arasında erkek cinsiyet, sezaryen ile doğum, doğum sırasında asfiksi, annede diyabet ve genetik yatkınlık yer almaktadır (22). Buna karşın, anne adayında kronik veya gebelikle ilişkili hipertansiyon varlığı, annenin sigara kullanımı ve antenatal dönemde uygulanan kortikosteroid profilaksisi, RDS gelişme riskini azaltıcı etkiler arasında gösterebilir. Bu durum, farklı maternal ve obstetrik faktörlerin fetüsün akciğer olgunlaşması üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır.

Sürfaktan, yenidoğanların akciğer fonksiyonları için kritik bir maddedir ve temel bileşenleri lesitin, fosfatidilgliserol, apoproteinler ve kolesteroldür. Lesitin ve fosfatidilgliserol, sürfaktanın yüzey gerilimini azaltan temel fosfolipitlerdir (23). Apoproteinler, sürfaktanın stabilitesini sağlarken, kolesterol sürfaktan tabakasının akışkanlığını düzenler. Bu dengeli yapı, alveollerin genişlemesini kolaylaştırarak solunum işlevinin sürdürülmesinde hayati bir rol oynar.

Sürfaktan, 20. gebelik haftasından itibaren akciğer dokusunda yüksek miktarda bulunmaya başlar, ancak alveol yüzeyine ulaşması daha ileri bir dönemde gerçekleşir. Amniyon sıvısında 28-32. gebelik haftaları arasında tespit edilebilmesine rağmen, yeterli seviyelere genellikle 35. gebelik haftasından sonra ulaşır. Sürfaktanın temel işlevi, alveol yüzey gerilimini azaltarak akciğer kompliyansını artırmaktır. Bu sayede akciğerler daha kolay genişler ve solunum işlevi etkin bir şekilde sürdürülebilir (24). Sürfaktan eksikliği, akciğerlerde yaygın atelektaziye yol açarak ventilasyon-perfüzyon dengesini bozmakta ve artan

pulmoner venöz direnç, hipoksemiye yol açmaktadır. Bu durum, klinik olarak hızlı solunum (takipne), kostalar arası ve kosta altı bölgelerde çekilme (interkostal ve subkostal çekilme), burun kanatlarının solunuma eşlik etmesi ve ciltte morarma (siyanoz) gibi belirtilerle kendini gösterir. Radyolojik olarak, akciğerlerde iki taraflı retikülogranüler "buzlu cam" görünümü ve hava bronkogramları karakteristik bulgular arasındadır (25).

RDS, doğumdan sonraki ilk 4-6 saat içinde ortaya çıkan ve 24 saatten uzun süren takipne, inlemeli solunum, interkostal ve sternal çekilmeler, burun kanadı solunumu ve oksijen desteği olmadan siyanoz gelişimi ile karakterizedir. Klinik tablo, giderek derinleşen siyanoz, artan dispne, hipotansiyon, düzensiz solunum ve apne ile ilerleyebilir. İyileşmenin başlangıcı, spontan diürezin başlaması ve oksijenasyonun daha düşük basınçlarla sağlanabilmesi ile anlaşılır (10). Bu durum, akciğer fonksiyonlarının düzelmeye başladığını ve solunum desteği ihtiyacının azaldığını gösterir. RDS tanısı, klinik belirtiler, radyolojik bulgular ve kan gazı sonuçları ile konur. Radyolojik olarak, akciğer parankiminde ince retiküler görünüm ve hava bronkogramları görülürken, kan gazında respiratuar ve metabolik asidoz, hiperkapni ve hipoksi gibi anormallikler saptanabilir. Ayırıcı tanı yapılırken, erken neonatal sepsis, konjenital pnömoni, siyanotik konjenital kalp hastalıkları, yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu, akciğerin konjenital anomalileri ve yenidoğanın geçici takipnesi gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (26).

RDS tedavisinde, ilk adım olarak sürfaktan konsantrasyonunu olumsuz etkileyebilecek klinik tabloların (asidoz, hipotermi, hipoksi, hiperkapni) düzeltilmesi gerekmektedir. Bu durumlar, sürfaktanın etkinliğini azaltarak akciğerlerin düzgün çalışmasını engelleyebilir. Sonraki tedavi hedefi, uygun sıvı replasmanı ile böbrek fonksiyonlarını koruyarak, akciğerlerdeki eksik sürfaktanın yerine konmasıdır (27).

RDS'nin önlenmesinde, gereksiz sezaryen doğumlardan kaçınmak büyük önem taşır. Ayrıca, yüksek riskli gebeliklerin ve doğumların doğru bir şekilde

yönetilmesi, bu durumların önlenmesinde etkili olabilir. Antenatal steroid tedavisi, erken doğum riski taşıyan ve gebelik yaşı 34 haftanın altında olan tüm gebelere uygulanmalıdır. Bu durumlar arasında erken doğum tehdidi, kanama veya intrauterin ölüm riski gibi durumlar yer alır. Deksametazona göre kistik periventriküler lökomalazi riskini daha az artıran betametazon, 24 saat arayla 12 mg'lık iki doz halinde uygulanması önerilen tedavi seçeneğidir (28). 22-34. gebelik haftasında olup, doğumun bir hafta içinde gerçekleşmesi beklenen annelere betametazon uygulanması, sürfaktan olgunlaşmasını hızlandırarak RDS riskini azaltır (26). Bu stratejiler hem doğum öncesi hem de doğum sırasında alınacak tedbirlerle RDS'nin gelişme riskini önemli ölçüde düşürebilir.

RDS sırasında hem akut hem de geç dönemde çeşitli komplikasyonlar görülebilir. Bu komplikasyonların çoğu, prematüre doğumun doğasında bulunan sağlık sorunlarıyla ilişkilidir. Akut dönemde, hava kaçağı sendromları, sepsis, PDA, renal ve kardiyak yetmezlikler ile intraventriküler ve periventriküler kanama gibi durumlar sıkça karşılaşılan komplikasyonlardır. Geç dönemde ise daha uzun vadeli komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bunlar arasında BPD, prematür retinopatisi, reaktif hava yolu hastalığı ve serebral palsi gibi durumlar yer alır (28). Bu komplikasyonlar, prematüre doğumun akciğer, kalp, böbrek, göz ve beyin gibi farklı organ sistemleri üzerinde uzun süreli etkiler yaratabileceğini göstermektedir.

2.2.2. Patent Duktus Arteriyozus (PDA)

Duktus arteriozus, desenden aortanın ilk kısmı ile sol pulmoner arterin proksimal bölümü arasında bulunan bir vasküler yapıdır (29). Normalde doğumdan sonra, duktus arteriozus fibröz bir yapıya dönüşerek ligamentum arteriozus olarak adlandırılır. Ancak, doğumdan sonra üç ay içinde kapanmazsa, bu durum PDA olarak kabul edilir. PDA, prematüre bebeklerde daha sık görülür ve kalp ile akciğer sağlığını etkileyebilecek önemli bir durumdur. Bu vasküler yapının kapanmaması, pulmoner hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi komplikasyonlara yol açabilir.

PDA etiyolojisi, birden fazla faktörün etkileşimiyle şekillenir. PDA, fizyolojik olarak yaşamın ilk üç ayında görülebilir, çünkü doğum sonrası duktusun

kapanma süreci zaman alabilir. Prematürite, düşük doğum ağırlığı ve RDS gibi durumlar, PDA'nın gelişme riskini artıran önemli faktörlerdir (30). Ayrıca, gebeliğin ilk trimesterında maternal rubella gibi viral enfeksiyonlar da PDA'nın gelişimine yol açabilir. Genetik faktörler de PDA'nın oluşumunda rol oynayabilir. Diğer etiyolojik faktörler arasında, düşük oksijen konsantrasyonu ile ilişkilendirilen yüksek irtifa gibi çevresel koşullar, hipoksi gibi durumlar da bulunmaktadır (31). Bu faktörlerin birleşimi, özellikle prematüre bebeklerde PDA'nın görülme sıklığını artırır. Bu nedenle, PDA'nın gelişiminde çok sayıda biyolojik ve çevresel etkenin etkili olduğu söylenebilir.

PDA, prematüre bebekler dışında, doğuştan gelen tüm kalp hastalıklarının %5-10'unu oluşturur ve çocuklarda görülen konjenital kalp hastalıkları arasında ikinci en yaygın hastalıktır. Yapılan çalışmalar kız çocuklarında erkeklere kıyasla iki kat daha fazla görüldüğünü ortaya koymaktadır. Bu durum, genetik, çevresel ve fizyolojik faktörlerin bir araya geldiği karmaşık bir etkileşimin sonucudur. PDA'nın bu kadar yaygın olmasının arkasındaki sebepler, doğum sırasında ve sonrasında gerçekleşen fizyolojik değişiklikler ve bebeklerin gelişimsel farklılıkları ile ilişkilendirilebilir.

Preterm yenidoğanlarda PDA gelişiminin birkaç farklı biyolojik ve fizyolojik faktöre bağlı olduğu bilinmektedir. Bu bebeklerde duktusun kapanmaması, duktal medial kas dokusunun az olması ve oksijen duyarlılığının yetersizliği gibi yapısal ve fonksiyonel eksikliklerle ilişkilidir. Ayrıca, endojen prostaglandin E2 üretiminin fazla olması ve bu maddenin dilatasyon etkisi, duktusun kapanmasını engelleyerek PDA'nın gelişmesine katkıda bulunur. Bunların dışında, fototerapi, hipokalsemi ve teofilin tedavisi gibi uygulamalar da PDA sıklığını artırabilir (32). Fototerapi, özellikle prematüre bebeklerde yaygın olarak kullanılan bir tedavi yöntemidir. Ancak, bu süreçte prostaglandin E2 seviyelerinin yükselmesi, duktusun kapanmama riskini artırabilir. Hipokalsemi ve teofilin tedavisi de PDA gelişimini tetikleyen diğer faktörlerdir, çünkü bu durumlar vücutta çeşitli metabolik değişikliklere yol açarak kalp damar sistemini etkileyebilir. Bu faktörlerin birleşimi, özellikle prematüre bebeklerde PDA'nın daha

sık görülmesine neden olmaktadır. Preterm yenidoğanlarda PDA'nın gelişme mekanizması, bebeklerin vücutlarındaki bu çok sayıda değişkenin etkileşimiyle açıklanabilir.

PDA, preterm yenidoğanlarda ciddi bir morbidite ve mortalite nedeni olarak kabul edilmektedir (22). PDA, genellikle tüm prekordiyumda duyulan sistolik ejeksiyon üfürümü ile kendini gösterir ve bu üfürüm en güçlü olarak pulmoner odakta duyulur. RDS iyileştikçe pulmoner vasküler direnç azalır ve üfürümün şiddeti artarak sürekli hale gelir. Hiperdinamik prekordiyum, sıçrayıcı periferik nabızlar ve geniş nabız basıncı gibi bulgular bu hastalıkla ilişkilidir. Ayrıca, PDA'nın etkisiyle takipne, apne, karbondioksit retansiyonu, oksijen ihtiyacında artış ve mekanik ventilasyon gereksiniminin yükselmesi gibi solunumla ilgili belirtiler ortaya çıkabilir (22).

Preterm yenidoğanlarda PDA tanısı genellikle klinik belirtilere dayanarak konur. Ancak kesin tanı için Doppler ekokardiyografi kullanılarak değerlendirilmesi gereklidir. PDA tanısı konduğunda, ilk adım olarak sıvı kısıtlaması uygulanmalıdır. Kalp yetmezliği tedavisi ve diüretik de başlanabilir, ancak furosemid gibi diüretiklerin prostaglandin salınımını artırabileceği için yerine hidroklorotiazid gibi alternatif tedavi seçenekleri tercih edilmelidir (22). Oksijenizasyonu iyileştirmek amacıyla anemi durumu düzeltilmeli ve ventilatör desteği artırılmalıdır. Eğer 24 saat sonunda tedaviye yanıt alınmazsa, farmakolojik tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir (32). PDA'nın tedavisinde erken müdahale, preterm yenidoğanlarda sağkalımı ve iyileşmeyi iyileştirebilir. Klinik bulgulara dayalı olarak yapılan hızlı ve doğru müdahale, hastalığın seyrini olumlu yönde etkileyebilir.

PDA tedavisinde, indometazin ve ibuprofen gibi siklooksijenaz (COX) inhibitörleri kullanılmaktadır. İndometazin ve ibuprofenin karşılaştırıldığı araştırmalar, her iki ilacın da PDA'nın kapatılmasında benzer etkinlik gösterdiğini, ancak ibuprofenin daha az yan etkiye neden olduğunu göstermektedir (33). Özellikle preterm yenidoğanlarda, ibuprofen tedavisinin indometazine benzer

etkinlik gösterdiği ve böbrek fonksiyonları üzerinde daha az olumsuz etkisi olduğu bulunmuştur (34). Son yıllarda, parasetamol PDA tedavisinde giderek daha fazla ilgi gören bir alternatif haline gelmiştir. Parasetamol non-selektif COX inhibitörü olarak, prostaglandin sentezini inhibe ederek duktusun kapanmasını sağlar. En dikkat çekici avantajı, sistemik vazokonstriksiyona yol açmaksızın etkili olabilmesidir. Ayrıca, renal ve gastrointestinal yan etkilerinin minimal olması nedeniyle özellikle prematüre bebeklerde güvenli bir seçenek olarak öne çıkmaktadır (35). Çeşitli çalışmalarda hem oral hem de intravenöz parasetamolün PDA kapatma oranlarının ibuprofenle benzer olduğu gösterilmiş ve özellikle ibuprofen kontrendikasyonlarında tercih edilebileceği belirtilmiştir (36).

Farmakolojik tedaviye yanıt alınamayan veya kontrendikasyonları bulunan hastalarda cerrahi ligasyon bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Ancak, tedaviye yönelik zamanlama ve yöntemler konusunda daha fazla araştırma gerekmektedir (37).

Sonuç olarak, PDA tedavisinde parasetamol ve ibuprofen gibi tedaviler etkili seçeneklerdir. Tedavi seçimi, hastanın klinik durumu ve olası yan etkiler dikkate alınarak belirlenmelidir.

2.2.3. Prematür Apnesi

Prematüre apnesi, prematüre bebeklerde solunum duraklamaları olarak tanımlanır ve genellikle bradikardi ve oksijen satürasyonunda düşüşle ilişkilidir. Prematüre apnesi, prematüre bebeklerde sık görülen ve solunumun 15-20 saniyeden uzun süre durmasıyla karakterize bir durumdur. Bu duruma genellikle bradikardi (kalp atım hızı dakikada 100'ün altında) ve/veya hipoksemi ($PaO_2 < 50$ mmHg veya $SpO_2 < \%85$) eşlik eder. Prematüre apnesi büyük oranda yaşamın 2-7. günleri arasında görülür. Sağlıklı görünen bir prematüre bebekte ikinci haftadan sonra başlayan apne, altta yatan ciddi bir hastalığın belirtisi olabilir (38).

Tablo 2.1. Apne Türleri (39, 40)

Apne Türü	Açıklama	Yaygınlık
Santral Apne	Solunum çabası ve diyafram hareketi yoktur. Santral sinir sistemi kaynaklı problemlerde görülür.	%40
Obstrüktif Apne	Solunum yollarındaki obstrüksiyondan dolayı hasta soluk alıp veremez. Ancak solunum çabası vardır.	%10
Miks Apne	Obstrüktif apne ile başlayıp, santral apneye dönen apne türüdür.	%50

Prematüre apnesinin gelişiminde etkili olabilecek risk faktörleri şunlardır;

Tablo 2.2. Apne Risk Faktörleri (41)

Risk Faktörü
Hipoksi ve hipovolemi
Nekrotizan enterokolit (NEK)
Elektrolit bozuklukları (hiponatremi, hipokalsemi)
Hipotermi, hipertermi
Anemi
Hipoglisemi
İntraventriküler kanama
Gastroözofageal reflü (GÖR)
Bakteriyemi, sepsis
İlaçlar

Prematüre bebeklerde apne ile periyodik solunumun doğru şekilde ayırt edilmesi büyük önem taşır. Periyodik solunum, 5-10 saniyelik solunum duraklamalarını takiben 10-15 saniyelik hızlı solunum döngüleriyle karakterizedir. Bu durum, bradikardi veya oksijen satürasyonunda azalma gibi bulgularla ilişkilendirilmez. Daha çok uyku sırasında ortaya çıkan bu fizyolojik solunum paterni, genellikle iyi seyirlidir ve herhangi bir tedavi gerektirmez (42).

2.2.4. Hipoglisemi

Yenidoğanlarda hipoglisemi hem sık görülen hem de potansiyel olarak ciddi sonuçlara yol açabilecek önemli bir metabolik sorundur. Yenidoğanların enerji ihtiyaçlarının yüksek olması, ancak glukoz metabolizmasını destekleyen enzim sistemlerinin ve substratların yetersizliği, bu dönemde hipoglisemi riskini artırmaktadır. Özellikle preterm yenidoğanlarda, glikojen depoları, kas kitlesi ve yağ tabakasının azlığı, ayrıca glikoneogenez ve glikoliz kapasitelerinin sınırlı olması nedeniyle hipoglisemi daha yaygındır (43).

Kan glukoz düzeyi için hipoglisemi sınırı konusunda kesin bir uzlaşma olmamakla birlikte, birçok kaynak 47 mg/dL'yi eşik değer olarak kabul etmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi'nin protokolüne göre, ilk 24 saatte girişimsel eşik değerler bebeğin semptomatik ya da asemptomatik olma durumuna göre farklılık göstermektedir. Semptomatik bebeklerde 40 mg/dL'nin altı kritik kabul edilirken, asemptomatik bebeklerde bu eşik değerler yaşamın ilk 4 saatinde 25-40 mg/dL, 4-24 saat arasında ise 35-45 mg/dL arasında değişmektedir (43). Bu yaklaşım, yenidoğanların glukoz dengesini izlemek ve tedavi gereksinimlerini belirlemek için önemli bir yol gösterici olmaktadır.

2.2.5. Hipotermi

Preterm yenidoğanlar, vücut ağırlıklarına oranla daha geniş bir vücut yüzeyine sahip olmaları, kahverengi yağ dokusu ve glikojen depolarının yetersizliği gibi nedenlerle term bebeklere göre hipotermiye daha yatkındır (44). Hipotermi, yenidoğanlarda ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Hipoterminin sonucunda hipoksi, hipoglisemi, apne, metabolik asidoz, şok, pıhtılaşma bozuklukları ve intraventriküler kanama (İVK) gibi sorunlar gelişebilir (44). Bu nedenle, preterm yenidoğanların vücut ısılarının korunması büyük önem taşır ve bu bebeklerin genellikle küvöz ortamında takip edilmesi gerekir.

2.2.6. Prematür Retinopatisi (ROP)

Düşük doğum ağırlıklı preterm yenidoğanlarda, oksijen tedavisi nedeniyle immatür retinal damarların zarar görmesi, prematür retinopati (ROP) riskini artırır. ROP sıklığı, gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır (45).

ROP etiyojisinde, retinal damarların gelişmemişliği, oksijen tedavisi, ağır sepsis, hipo-hiperkapni, hipoksi, asidoz, tekrarlayan apne, İVK, BPD, PDA, hızlı kan değişimi ve kan transfüzyonları gibi faktörler etkili rol oynar (46).

Oksijen tedavisi verilen preterm yenidoğanlarda retinal damarlarda vazokonstriksiyon ve kalıcı kapiller tıkanıklık gelişebilir. Bu vazokonstriksiyon devam ettiğinde geri dönüşümsüz bir hal alabilir. Hipoksi durumunda vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) salgılanır ve bu durum anormal damarlanmayı tetikler (45). Bu damarlar vitreusa ulaşır ve sonunda retinal ayrılma ile körlük oluşabilir.

Tablo 2.3. Prematür Retinopatisi Evrelemesi (45)

Evre	Tanım
Evre 1	Vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayıran demarkasyon hattı
Evre 2	Sırt (ridge); yüzeyden kabarık yapı
Evre 3	Sırtta ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon başlaması
Evre 4A	Parsiyel retinal ayrılma (makula tutulumu yok)
Evre 4B	Parsiyel retinal ayrılma (makula tutulumu var)
Evre 5	Total retina dekolmanı

Artı Hastalık: Retinanın arka kutbunda arteriollerde artmış kıvrımlanma ve venüllerde dilatasyon ile karakterizedir (45).

Taranması gereken bebekler; Türk Neonatoloji Derneği ROP Tanı ve Tedavi Rehberi 2021 yılı güncellemesinin önerilerine göre (47):

- Gebelik yaşı <34 hafta veya doğum ağırlığı 1700 gram ve altında olan tüm bebekler prematür retinopatisi açısından taranmalıdır.

Retinal muayeneler, yeterli bilgi ve deneyime sahip oftalmologlar tarafından ayrıntılı bir şekilde, hastalığın yerleşimini ve retinal değişiklikleri tanımlayacak şekilde gerçekleştirilmelidir (48).

2.2.7. Nekrotizan Enterokolit (NEK)

Nekrotizan enterokolit (NEK), yenidoğan döneminde en yaygın görülen gastrointestinal acillerden olup, bağırsak mukozasının iskemik nekrozu ile karakterizedir (49). Prematüre bebeklerde, term bebeklere göre daha sık görülür ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi gören bebeklerde bu risk daha da yükselir (49).

NEK'in gelişiminde en önemli etken, prematüre bebeklerde altta yatan hastalıklar ve çeşitli faktörlere bağlı olarak gelişen mukozal hasardır. Ancak hastalığın kesin etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (50, 51).

Hastalık, genellikle doğum haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılı olarak gelişir ve sıklıkla yaşamın ikinci haftasında görülür. En yaygın klinik bulgular arasında beslenme intoleransı, gastrik rezidülerin artışı, safralı kusma, kanlı dışkı, gastrointestinal gizli kanama ve nadiren ishal bulunur (52). NEK'nin evrelemesi için Modifiye Bell Kriterleri kullanılmaktadır (53). Bu kriterler, hastalığın ciddiyetine göre tedavi stratejilerinin planlanmasında rehberlik eder. NEK'in erken teşhis edilmesi, uygun tedavi yaklaşımları ile mortalite ve morbidite oranlarını önemli ölçüde azaltabilir.

Tablo 2.4. Modifiye Bell Kriterleri (53)

Evre	Klinik ve Radyolojik Bulgular
Evre IA	Hafif sistemik hastalık, gastrointestinal semptomlar (beslenme intoleransı, gastrik rezidü artışı)
Evre IB	Evre IA' ya ek olarak, kanlı dışkı
Evre IIA	Hafif sistemik hastalık, lokal bağırsak belirti ve bulguları (sağ alt kadrant hassasiyeti, bağırsak seslerinde azalma)
Evre IIB	Orta düzeyde sistemik hastalık, belirgin peritonit bulguları, karın hassasiyeti ve sertliği, radyolojik olarak hava varlığı
Evre IIIA	Şiddetli sistemik hastalık, karın distansiyonu, bağırsak paralizi, peritonit bulguları
Evre IIIB	Evre IIIA bulgularına ek olarak, perforasyon ve serbest hava görünümü

2.2.8. İntraventriküler Kanama ve Periventriküler Lökomalazi

İntraventriküler kanama (IVK), özellikle erken doğan prematüre bebeklerde önemli bir beyin hasarına yol açan bir durumdur (54). Bu kanama, preterm bebeklerde destek dokusunun olgunlaşmamış ve zayıf olması nedeniyle genellikle germinal matrikste bulunan küçük damarların yırtılmasından kaynaklanır (55).

Prematüre doğum, koryoamniyonit, antenatal steroidlerin uygulanmaması, uygunsuz neonatal transport, uzun süren resüsitasyon ve mekanik ventilasyon gerektiren RDS gibi faktörler IVK gelişim riskini artıran başlıca nedenlerdir (56).

IVK'nin şiddeti, kanamanın ventriküle ve parankime ne kadar yayıldığına göre kraniyal ultrasonografi ile değerlendirilir. Bu değerlendirmede, papil sınıflaması (55) yaygın olarak kullanılan bir yöntemken; akut ve uzun dönem prognoz açısından ortak bir dil kullanılabilmesi amacıyla, patofizyolojik temellere dayanan ve kraniyal ultrasonografi görüntülerine dayalı olarak Volpe (55) tarafından geliştirilen sınıflamanın kullanımı önerilmektedir.

Tablo 2.5. Volpe Sınıflaması (55)

Evre	Klinik ve Radyolojik Bulgular
Evre I	Germinal matriks kanaması (GMK); bu kanama ventrikül içine taşabilir ancak ventrikül hacminin <%10'unu doldurur.
Evre II	Germinal matriks kanaması (GMK); bu kanama ventrikül içine taşabilir ancak ventrikül hacminin %10–50'sini doldurur.
Evre III	Ventrikül alanının>%50'sini dolduran kanama; posthemorajik ventriküler dilatasyon eşlik edebilir.
Periventriküler hemorajik infarkt	Kanamamanın olduğu tarafta parankimal kanama; herhangi bir evreye eşlik edebilir.

PVL, periventriküler beyaz cevherde odaklanmış nekrotik lezyonlar veya yaygın beyaz cevher hasarı ile tanımlanan bir durumdur. Serebral iskemi, enfeksiyon ve fetal sistemik enflamasyon, PVL'nin başlıca tetikleyici faktörleridir (57). Özellikle 32. gebelik haftasından önce doğan preterm bebeklerde, bilişsel, davranışsal, motor ve duyuşsal problemlerin en yaygın nedenlerinden biridir (57). Bu bilgiler hem IVK hem de PVL'nin erken teşhis ve tedavisinde uygun yaklaşımlar geliştirilmesi açısından kritik bir öneme sahiptir.

2.2.9. Erken ve Geç Neonatal Sepsis

Neonatal sepsis, yenidoğan döneminde kanda bakteriyel bir patojenin tespit edilmesi ve enfeksiyona bağlı sistemik bulguların ortaya çıkmasıyla karakterize ciddi bir klinik tablodur. Erken başlangıçlı neonatal sepsis, yaşamın ilk 72 saati içinde gelişirken, geç başlangıçlı neonatal sepsis ise 72 saatten sonra ortaya çıkar (58).

Erken başlangıçlı neonatal sepsis, genellikle annenin kontamine genital yolu veya amniyotik sıvı aracılığıyla vertikal geçişle bulaşır. Özellikle prematüre doğum, maternal grup B Streptokok kolonizasyonu, 18 saatten uzun süren erken

membran rüptürü ve intrapartum maternal ateş yüksekliği gibi risk faktörleri erken başlangıçlı sepsis riskini artırır (59).

Geç başlangıçlı neonatal sepsis, sıklıkla hastane kaynaklı horizontal geçişle veya neonatal kolonizasyon sonucu gelişir. Sık kan transfüzyonları, entübasyon, mekanik ventilasyon, kateter veya sonda kullanımı gibi invaziv girişimler, yetersiz anne sütü alımı, uzun süreli parenteral beslenme ve cerrahi girişim ihtiyacı gibi faktörler geç başlangıçlı sepsis riskini artırır (60).

Neonatal sepsis, geniş bir klinik belirti yelpazesi ile kendini gösterebilir. Solunum sistemi belirtileri arasında apne, inleme, takipne, burun kanadı solunumu, interkostal çekilmeler ve siyanoz bulunur. Kardiyovasküler belirtiler taşikardi, bradikardi, hipotansiyon, periferik dolaşım bozukluğu ve kapiller geri dolum süresinde uzama şeklinde ortaya çıkabilir. Gastrointestinal belirtiler arasında emmeme, beslenme intoleransı, kusma, abdominal distansiyon, ishal, sarılık, hepatomegali ve nekrotizan enterokolit yer alır. Deri bulguları ise peteşi, purpura, püstüller, apse, omfalit, kutis marmaratus ve sklerema şeklinde görülebilir. Ayrıca, nörolojik belirtiler huzursuzluk, hipoaktivite, uykuya eğilim, kas tonusunda azalma, nöbetler ve ısı düzensizliği şeklinde ortaya çıkabilir (60). Sepsis tanısında; kan, beyin omurilik sıvısı (BOS), bronkoalveoler lavaj ve idrar kültüründen patojenin izole edilmesi kritik öneme sahiptir. Beyaz küre sayısı, sepsis tanısında tek başına güvenilir bir belirteç değildir ve doğrulanmış vakaların yarısında normal seviyelerde kalabilir. Buna karşın, nötropeni tanısal açıdan daha anlamlı kabul edilir. Trombositopeni, sepsisin spesifik olmayan ancak geç dönem belirtilerinden biridir ve etkilenen bebeklerin yaklaşık yarısında trombosit sayısı $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ ün altına düşer. C-reaktif protein (CRP), enfeksiyonun başlangıcından itibaren 8 ila 60 saat içinde en yüksek seviyeye ulaşır ve tedaviye verilen yanıtın izlenmesinde kullanılır (61). Neonatal sepsisin tanı ve tedavisinde güncel kılavuzların ve protokollerin takip edilmesi, mortalite ve morbiditenin azaltılmasında kritik öneme sahiptir.

2.2.10. Prematür Anemisi

Preterm anemisi, genellikle 32 haftadan küçük gestasyonel yaştaki prematüre bebeklerde görülen, normositik ve normokrom özellikte bir anemi türüdür. Bu durum, eritrositlerin ömrünün term bebeklere kıyasla daha kısa olması, yetersiz demir depoları, laboratuvar testleri için sık kan alınması, hemoliz ve kanamalar, hızlı büyüme süreci ve eritropoetin eksikliğinden kaynaklanır. En sık 3 ila 12. haftalarda ortaya çıkar (62). Transfüzyon, eritropoetin yanıtını baskıladığı için olabildiğince sınırlı tutulmalıdır. Yapılan çalışmalar, erken demir desteğiyle transfüzyon ihtiyacının önemli ölçüde azaltılabileceğini göstermektedir (63).

2.3. Bronkopulmoner Displazi (BPD)

İlk kez Northway ve ark. (64) tarafından 1967 yılında 30-37. gebelik haftasında doğan bebeklere RDS nedeniyle yüksek basınç ve oksijen seviyeleri ile ventilasyon yapılmasının BPD (klasik BPD) gelişim riskini artırdığını ortaya koymuşlardı. Bu durum, mekanik ventilasyonun neden olduğu akciğer hasarıyla ilişkilendirilmiştir (64, 65). Shennan ve ark. (66), 1988 yılında BPD'yi postnatal 36. haftada oksijen ihtiyacının sürmesi olarak tanımlamışlardır. Yenidoğan bakımındaki ilerlemeler, antenatal steroidlerin kullanımı ve sürfaktan tedavisinin uygulanmaya başlamasıyla daha az travmatik ventilasyon tekniklerinin tercih edilmesi, BPD'nin gelişme şeklinin değişmesine yol açmıştır (67). Klasik BPD gelişiminde temel etkenler olan yüksek basınç ve oksijen seviyelerine maruz kalmamalarına rağmen, bazı hastalarda BPD gelişimi gözlemlenmiş ve bu durum "yeni BPD" veya "kronik akciğer hastalığı" olarak adlandırılmıştır (68). Bronkopulmoner displazi tanısı, doğumdan sonraki 28. günde devam eden oksijen gereksinimi ve karakteristik radyolojik bulgularla konulur. BPD'li bebekler, doğum haftalarına göre <32 hafta ve >32 hafta olarak sınıflandırılır. Jobe ve Bancalari'nin 2001 yılında Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) Çalıştay'ında önerdiği ve günümüzde yaygın olarak kullanılan tanım ve sınıflamaya göre 36. hafta veya taburculuk zamanındaki değerlendirilmeye göre BPD hafif, orta ve ağır olarak üç grupta

tanımlanmaktadır (68-70). Bebeğin oksijen ihtiyacı ve solunum desteği gereksinimine göre BPD şiddeti sınıflandırılmaktadır. %30'un üzerinde oksijen desteği ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon ya da nCPAP gereksinimi varsa "ağır" BPD, %30'un altında oksijen ihtiyacı mevcutsa "orta" BPD, oda havasında soluyabiliyorsa "hafif" BPD olarak değerlendirilir (71-73). Yeni BPD, klasik BPD'den histopatolojik olarak dismorfik kapiller yapılar, azalmış alveol sayısı, interstisyel fibroproliferasyon, pulmoner hipertansiyon ve havayolu epitelizeasyonundaki değişiklikler ile farklılık göstermektedir (74).

Tablo 2.6. Bronkopulmoner Displazi (BPD) Tanım ve Sınıflaması (68)

Değerlendirme Zamanı	Gebelik Yaşı <32 Hafta	Gebelik Yaşı ≥32 Hafta
Hafif BPD	En az 28 gün $\geq$ %21 O ₂ gereksinimi + Postnatal 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması	En az 28 gün $\geq$ %21 O ₂ gereksinimi + Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması
Orta BPD	Postnatal 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O ₂ gereksiniminin olması	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O ₂ gereksiniminin olması
Ağır BPD	Postnatal 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) $\geq$ %30 O ₂ gereksinimi ve/veya pozitif basınç (pozitif basınç ventilasyon veya Nazal Devamlı Pozitif Basınç Ventilasyon) gereksinimi	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) $\geq$ %30 O ₂ gereksinimi veya pozitif basınç (pozitif basınç ventilasyon veya Nazal Devamlı Pozitif Basınç Ventilasyon) gereksinimi

Solunum sistemi gelişimi beş evrede tamamlanır (Tablo 2.7.) (75). Mikrovasküler gelişim aşamalarındaki bozukluklar, BPD'nin gelişmesine yol açar. 26. gebelik haftasından önce doğan prematüre bebeklerde, postnatal dönemde

gelişen hipoksi nedeniyle akciğerlerde respiratuar bronşiyoller oluşamaz ve alveol sayısı sınırlı kalır. 28. gebelik haftasından sonra doğan prematüre bebeklerde ise asiner ve alveoler yapılar tam olarak olgunlaşmaz ve alveoler hipoplazi ortaya çıkar (76).

Tablo 2.7. Akciğer Gelişim Aşamaları ve Özellikleri (75)

Aşama	Dönem	Ana Özellikler
Embriyonik	3–6 hafta	Solunum divertikülü gelişir, trakea ve özofagus ayrılır. Birincil bronşiyal tomurcuklar oluşur ve bronkopulmoner segmentler şekillenmeye başlar.
Psödoglandüler	5–17 hafta	Bronş ağacı terminal bronşiyollere kadar dallanır. Epitel hücreleri farklılaşır, kıkırdak, düz kas ve arteriyel yapı oluşur. Gaz değişimi henüz mümkün değildir.
Kanaliküler	16–25 hafta	Terminal bronşiyoller, solunum bronşiyollerine dallanır ve asinüsler oluşur. Kılcal ağ gelişir, sınırlı sürfaktan üretimi başlar. Gaz değişimi kısmen mümkündür.
Sakküler	24 hafta–doğum	Terminal keseler (sakküller) ve kan-hava bariyeri gelişir. Sürfaktan üretimi artar. Gaz değişim yüzeyi genişler, prematüre doğumlarda yaşama şansı artar.
Alveoler	36 hafta–8 yıl	Sakküller alveollere farklılaşır, septum inceler, kılcal ağ tek katmanlı hale gelir. İlk üç yılda alveol sayısı artar, sekiz yaşında akciğer gelişimi tamamlanır.

Prematüre doğum, fetal büyüme kısıtlılığı, geç sürfaktan eksikliği, sepsis, sıvı yüklenmesi, PDA, mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi BPD gelişimi riskini artırmaktadır (68). Prematürite, hiperoksi nedeniyle oluşan oksidatif stres hasarı, enfeksiyonlar, mekanik ventilasyona bağlı barotravma sonucu endotel hasarı, pulmoner ödem anormal akciğer gelişimine yol açarak BPD sıklığını

artırabilir, annenin sigara içmesi (hava yollarının gelişimini olumsuz etkiler), genetik faktörler (alveoler doku ve sürfaktan oluşumundaki anormallikler), beslenme yetersizlikleri, ağır RDS, erkek cinsiyet, erken dönemde adrenal yetmezlik ve akciğerlerin gestasyonel haftaya göre matürasyonunun geri olması gibi faktörler de BPD için önemli risk unsurlarıdır (68, 77, 78).

BPD gelişiminin azaltılmasında etkili yöntemler arasında, prematüre doğumun engellenmesi, doğum sonrası yüksek oksijen ve basınçlardan kaçınılarak mümkün olan en az invaziv ventilasyon stratejilerinin uygulanması, enfeksiyonların önlenmesi, A vitamini ve kafein kullanımının sağlanması yer alır (68, 79). Bununla birlikte, antenatal veya postnatal dönemde uygulanan steroidler, inhale nitrik oksit, bronkodilatör tedaviler ve sildenafilin BPD gelişimi ve mortalite üzerindeki net etkisi henüz kanıtlanamamıştır (80). Bunun yanı sıra, kök hücre tedavileri üzerine yapılan araştırmalar sürmektedir. BPD'nin etiyojisi çok sayıda faktörün bir araya gelmesiyle şekillenir ve özellikle prematüre bebeklerde ve mekanik ventilasyon tedavisi gören hastalarda daha yaygın olarak görülmektedir (81).

BPD, ciddi RDS nedeniyle uzun süre yüksek basınçlı ve yoğun oksijen tedavisine maruz kalan, mekanik ventilasyon desteği alan prematüre yenidoğanlarda gelişen bir klinik tablodur. Bu durum, hipoksemi ve hiperkapni ile birlikte, kor pulmonale görülme riski, akciğer grafilerinde fibroze bağlı yoğunluk artışı, atelektazi ve amfizematöz bölgelerle tanımlanır (72). Akciğer hasarının şiddeti ve eşlik eden hastalıklar, hastalığın seyrini belirlemede etkili olup, bazı BPD'li bebekler solunum yolu enfeksiyonları, sepsis veya kardiyopulmoner yetmezlik gibi nedenlerle hayatını kaybedebilmektedir. Orta ve şiddetli BPD'li bireyler, ilerleyen dönemlerde dikkat sorunları, öğrenme güçlükleri ve davranış problemleri gibi nörogelişimsel riskler taşımaktadır (82).

2.3.1. Bronkopulmoner Displazide Tedavi

Mekanik ventilasyon: BPD patogenezinde önemli bir rol oynamasına rağmen, optimal kan gazı seviyelerinin sağlanmasında ve solunum yetmezliği tedavisinde kullanımı, aynı zamanda akciğer hasarının azaltılması açısından büyük önem taşır (83).

Oksijen: Kronik hipoksi, nörolojik sekellere, pulmoner hipertansiyona ve pulmoner damarlarda daralmaya yol açabileceğinden, hipoksemiye önlemek ve oksijen konsantrasyonunu %90-94 seviyesinde tutmak kritik bir tedavi yaklaşımıdır (84).

İlaç tedavisi: Uzun süreli ilaç kullanımı durumunda ilaç etkileşimleri ve yan etkiler dikkatle izlenmeli ve hastalar bu açıdan yakın takip edilmelidir.

- **Sıvı kısıtlaması ve diüretikler:** Sıvı yükü, BPD'nin gelişiminde etkili olabilmektedir; bu nedenle sıvı birikimini engellemek amacıyla tiyazid grubu diüretikler, spironolakton ve furosemid gibi ilaçlar kullanılabilir (85).
- **Kortikosteroidler:** Anti-inflamatuar etkileri bulunan kortikosteroidler, akciğerlerin elastikiyetini artırarak ventilasyon süresini ve oksijen ihtiyacını azaltabilir (86). Postnatal steroid kullanımı, potansiyel yan etkileri göz önünde bulundurularak dikkatle izlenmeli ancak ventilatörden ayrılmaya yardımcı olabilir. Ventilatör tedavisinde komplikasyonları önlemek adına düşük konsantrasyonda oksijen ve basınçlar tercih edilmelidir (87).
- **Bronkodilatörler:** Hava yolu direncini düşürmek için kullanılan bronkodilatörler, özellikle albuterol ve ipratropium bromid gibi ilaçlarla tedavi yaygın bir yaklaşımdır (88).

Beslenme: BPD’li hastaların sağlıklı büyümeleri için beslenme, artan enerji ihtiyacını karşılayacak şekilde düzenlenmelidir. Günlük enerji ihtiyacı 150 kcal/kg/gün, protein desteği ise 3,5-4 gr/kg/gün’e kadar artırılabilir (89).

2.4. Trombosit Yapısı ve Fonksiyonu

2.4.1. Trombositin Yapısı

Trombositler, kanda bulunan en küçük hücresel elemanlardır. Trombositlerin diskoid şekli vardır ve çekirdeğe sahip değildir. Yenidoğan döneminde ömürleri yaklaşık 7 ila 10 gün arasındadır. Yenidoğanların periferik kanından elde edilen trombositler, daha büyük çocuklar ve yetişkinlerinkine benzer sayıda trombositte özgü granül içerir (90). Ancak, yoğun granüllerde depolanan serotonin ve adenosin difosfat (ADP) konsantrasyonları, yetişkin değerlerinin %50'sinden daha azdır. Yenidoğan trombositleri, normal seviyelerde reseptör glikoprotein Ib (von Willebrand faktörüne bağlanma kompleksi), GpIa/IIa, P-selektin ve insan trombosit antijeni 1a (HPA-1a) içerir. GpIIb/IIIa ekspresyonu konusunda değişkenlik bildirilmiş olup, bazı çalışmalar bu ekspresyonun önemli ölçüde azaldığını göstermektedir. Ayrıca, yenidoğan trombositlerinde fonksiyonel epinefrin reseptörleri önemli ölçüde azdır (91).

Yenidoğan trombositlerinin yapısal ve fonksiyonel özellikleri, yetişkin trombositlerinden bazı farklılıklar gösterir. Bu farklılıkların ve trombositopeni etiyolojisinin anlaşılması, yenidoğanlarda trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve olası komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

2.4.2. Trombositin Fonksiyonu

Trombositler, hemostazın yanı sıra bağışıklık yanıtı ve inflamasyon gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde önemli roller üstlenirler. Fizyolojik olarak, damar hasarı durumunda pıhtılaşma sürecini başlatarak kan kaybını önlerler. Ayrıca, bağışıklık sisteminin bir parçası olarak fagositoz ve sitotoksik aktivitelerde

bulunurlar. Patolojik durumlarda ise inflamasyon, kanser metastazları, emboli ve tromboz gibi süreçlerde rol oynarlar (92).

Trombositler, akciğerlerde de önemli işlevlere sahiptir. Alveoler kılcal damarların bazal bariyer bütünlüğüne katkıda bulunarak, akciğerlerde sıvı birikimini ve ödemi azaltır, böylece pulmoner damarların onarımını destekler ve akciğerlerin inflamatuvar ve hemostatik savunmasına katkı sağlarlar (93).

2.5. Trombositopeni

2.5.1 Trombositopeni Tanımı ve Sıklığı

Fetal yaşam süresince trombosit sayısı kademeli olarak artar ve doğumda genellikle $150 \times 10^3/\text{mm}^3$ ila $450 \times 10^3/\text{mm}^3$ arasında seyreder (94). Gestasyonel yaşı 22 hafta ve üzerinde olan sağlıklı yenidoğanlarda trombosit sayıları, erişkinlerle benzerdir. Bu dönemde trombosit sayısının $150 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'ün altında olması trombositopeni olarak tanımlanır (95).

Trombosit sayısı $100-150 \times 10^3/\text{mm}^3$ arasında olduğunda hafif trombositopeni, $50-100 \times 10^3/\text{mm}^3$ arasında olduğunda orta trombositopeni, $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ olduğunda ise ağır trombositopeni olarak sınıflandırılır (95). Trombosit sayısının $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğü ağır trombositopeni durumunda, hayatı tehdit eden kanama riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu durum, özellikle ADDA bebeklerde daha sık görülmektedir (96).

Yenidoğanlarda trombositopeni görülme sıklığı %1-5 arasında değişmektedir. Preterm bebeklerde bu oran daha yüksek olup, trombositopeni gelişme riski prematürite derecesi ile artmaktadır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) izlenen bebeklerin %18-35'inde trombositopeni gözlenmektedir (97).

Trombositopenili yenidoğanlarda hem majör hem de minör kanamalar görülebilir. Majör kanamalar arasında pulmoner, intraventriküler ve

gastrointestinal kanamalar yer alırken, minör kanamalar peteşi ve hematüri gibi durumları içermektedir. Majör kanamaların sıklığı, doğum ağırlığı ve gestasyon haftası ile ters orantılıdır. Özellikle ağır trombositopenisi olan yenidoğanlarda en ciddi komplikasyonlardan biri intrakraniyal kanamalardır. İntrakraniyal kanamalar trombositopenik yenidoğanların %5'inde tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, gastrointestinal kanama %15'inde, pulmoner kanama %3,6-5'inde ve hematüri %1-2'sinde görülmüştür (95, 96). Trombositopeninin yenidoğanlarda görülen yenidoğan geçici takipnesi (YDGT) gibi klinik tabloların ağır seyretmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (93).

2.5.2 Trombositopeni Nedenleri

Yenidoğanlarda trombositopeni, trombosit üretiminin azalması, yıkımının artması veya her iki mekanizmanın birlikte çalışması sonucu gelişir. En sık karşılaşılan neden, trombosit yıkımındaki artıştır. Trombosit yıkımının artmasına yol açan başlıca durumlar arasında enfeksiyonlar, sepsis, hipersplenizm, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve vasküler malformasyonlar bulunur (98).

Tablo 2.8. Yenidoğanda Trombositopeni Nedenleri (95)

Trombositopeni Nedeni	Açıklama
Trombosit Yapımında Azalma	Kemik iliği yetmezliği, konjenital enfeksiyonlar (sitomegalovirus, rubella), doğumsal aplastik anemi, hipoksi, sepsis.
Trombosit Yıkımında Artış	Sepsis, vasküler malformasyonlar, immün nedenler (alloimmün trombositopeni, immün trombositopeni), hipersplenizm, dissemine intravasküler koagülasyon.
Trombosit Tüketiminin Artışı	Dissemine intravasküler koagülasyon, nekrotizan enterokolit (NEK).
Vasküler Nedenler	Vasküler malformasyonlar, arteriyovenöz şantlar.
Bağışıklık Sistemine Bağlı Nedenler	Alloimmün trombositopeni, otoimmün trombositopeni, neonatal lupus sendromu.

Yenidoğanlarda bakteriyel veya fungal enfeksiyonlara bağlı trombositopeninin ana nedeni, endotel hasarına bağlı trombosit adezyonu ve agregasyonu ile artan trombosit yıkımıdır. Sepsisle ilişkili DİK tablosunda trombositopeni sık görülür, çünkü pıhtılaşma proteinlerinin aktivasyonu ve fibrin birikimi trombosit tüketimine yol açar. Ayrıca, hematopoezin baskılanması nedeniyle trombosit üretimi azalır. Konjenital viral enfeksiyonlarda ise trombositopeni, azalan üretim ve artan yıkımın birleşiminden kaynaklanır. Perinatal dönemde viral enfeksiyonlar, trombosit yıkımını artırarak ciddi trombositopeniye yol açabilir (99).

Perinatal asfiksida ve plasental yetmezlik nedeniyle oluşan kronik hipokside trombositopeni, fetal megakaryositlerin hipoksik hasarı sonucu trombosit yıkımındaki artışla açıklanabilir. Ayrıca, hipoksi altında retikülosit artışı yaygın olduğu için, eritroid seriye yönlendirilen progenitör hücreler nedeniyle trombosit üretimi azalabilir (99, 100).

Preeklampsi, maternal trombositopeninin yaygın bir nedenidir ve trombositopeninin derecesi genellikle preeklampsinin şiddetiyle paraleldir. Etkilenen annelerin yenidoğanlarında, özellikle erken doğan bebeklerde, yaklaşık %1 oranında trombositopeni görülebilir. Bu bebeklerde doğumda trombositopeni gelişir ve genellikle nötropeni eşlik eder. Maternal preeklampsiye bağlı neonatal trombositopeninin mekanizması kesin olmamakla birlikte, hematopoetik progenitör hücrelerin megakaryopoeze yönlendirilmesindeki bozulma, trombositopeniye neden olabilir (99, 101).

İmmün trombositopeniler, trombosit membran antijenlerine karşı oluşan otoantikorlar, alloantikorlar veya ilaca bağlı antikorlar nedeniyle trombositlerin retiküloendotelial sistemde yıkılması sonucu gelişir (102). Otoimmün neonatal trombositopeni, annenin otoimmün hastalıkları (örneğin, idiopatik trombositopenik purpura veya sistemik lupus eritematozus) nedeniyle IgG tipi antitrombosit antikorların bebeğe geçmesiyle oluşur. İTP'li annelerin bebeklerinde

trombositopeni sıklıkla görülmez, ancak maternal ITP, otoimmün neonatal trombositopeninin yaygın nedenlerinden biridir (101, 103).

Antikor aracılıklı immün trombositopeni, trombosit antijenlerine doğrudan zarar veya trombosit yüzeyindeki Fc reseptörlerine bağlanan immün kompleksler nedeniyle oluşur. Trombosit özgü antijenler, yalnızca trombosit yüzeyinde bulunan glikoproteinler (GPIIb-IIIa, GPIb-IX-V) şeklindedir. Genetik ve yapısal farklılıklar, trombosit alloantijenlerini oluşturur. Yenidoğanlarda en sık görülen immün trombositopeni nedeni neonatal alloimmün trombositopeni (NAİT) olup, en yaygın nedeni HPA-1 (%78) ve HPA-5 (%19) fetomaternal uyumsuzluğudur. HPA-1a durumunda anne HPA-1a negatif, bebek HPA-1a pozitif ve maternal antikorlar plasentayı geçerek bebekte trombositopeniye yol açar (99, 102).

İlaça bağlı trombositopeni, sekonder immün trombositopeninin bir nedenidir. Bu durum, ilaçların farklı mekanizmalarla trombosit yıkımına yol açması sonucu gelişir. Çoğunlukla, trombosit yıkımına ilaca karşı oluşan otoantikorlar sebep olur. İmmün trombositopeniye yol açabilen ilaçlar şu şekilde gruplandırılabilir (Tablo 2.9.). Bu ilaçlar, immün sistemin trombositlere karşı tepki göstermesi sonucu trombositopeniye yol açabilir.

Tablo 2.9. İmmün Tipte Trombositopeni Yapan İlaçlar (102, 104)

İlaç Grubu	Örnek İlaçlar
Antibiyotikler	Penisilin, Sefalosporinler, Klindamisin
Antikonvülzanlar	Karbamazepin, Fenitoin
Kimyasal Ajanlar	Heparin, Altın tuzları
İmmünosüpresanlar	Metotreksat, Siklosporin, Azatiyoprin
Analjezikler ve Anti-inflamatuar İlaçlar	İbuprofen, Asetaminofen, Diklofenak
Antipsikotik İlaçlar	Klorpromazin, Olanzapin
Diğer	Kinin, Rifampin

Doğumdan sonraki ilk 72 saatte gelişen trombositopeni "erken başlangıçlı" olarak adlandırılırken, 72 saatten sonra gelişen trombositopeni "geç başlangıçlı" olarak tanımlanır. Erken başlangıçlı trombositopeninin nedenleri arasında, kronik intrauterin hipoksi, gestasyonel hipertansiyon (GHT), gestasyonel diyabet (GDM), preeklampsi/eklampsi, intrauterin büyüme geriliği (IUBG), perinatal enfeksiyonlar, perinatal asfiksi, konjenital enfeksiyonlar, neonatal allo-immün trombositopeni (NAİT), maternal oto-antikorlar (immün trombositopenik purpura, ITP) ve bazı kalıtsal sendromlar (Wiskott-Aldrich sendromu, Bernard-Soulier sendromu, May-Hegglin anomalisi) bulunur. Geç başlangıçlı trombositopeni ise genellikle postnatal enfeksiyonlar ve nekrotizan enterokolit (NEK) gibi durumlar nedeniyle gelişir (104). Başlama zamanına göre trombositopeni nedenleri tablo 2.10'de gösterilmiştir.

Tablo 2.10. Başlangıç Zamanına Göre Trombositopeni Nedenleri (104)

Başlangıç Zamanı	Trombositopeni Nedenleri
Erken başlangıç (ilk 72 saat)	- Kronik intrauterin hipoksi - Gestasyonel hipertansiyon (GHT) - Gestasyonel diyabet (GDM) - Preeklampsi/eklampsi - İntrauterin büyüme geriliği (IUBG) - Perinatal enfeksiyonlar- Perinatal asfiksi - Konjenital enfeksiyonlar - Neonatal allo-immün trombositopeni (NAİT) - Maternal oto-antikorlar (immün trombositopenik purpura, ITP) - Kalıtsal sendromlar (Wiskott-Aldrich, Bernard-Soulier, May Hegglin)
Geç başlangıç (72. saatten sonra)	- Postnatal enfeksiyonlar - Nekrotizan enterokolit (NEK)

2.5.3. Yenidoğanlarda Trombositopeni: Değerlendirme ve Yönetim

Yenidoğanda trombositopeni tespit edildiğinde, bebeğin genel durumu, doğum haftası, doğum ve doğum öncesi öyküsü, annede trombositopeni varlığı, aile ve kardeş öyküsü, trombositopeninin ortaya çıkış zamanı ve konjenital anomali öyküsü detaylı olarak değerlendirilir (95).

Yenidoğan trombositopenisi, asemptomatik seyirden intrakraniyal kanamaya kadar uzanan geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. Bazı bebeklerde rutin hemogram incelemeleri sırasında tesadüfen saptanırken, bazılarında yaygın peteşi, purpura ve ekimoz gibi belirtiler görülebilir. En ciddi komplikasyon intrakraniyal kanamadır. Trombosit sayısı $<60 \times 10^3/\text{mm}^3$ olduğunda minör travmalar ve basınç uygulanması sonucu yüzeysel peteşi ve purpuralar gelişebilirken, $<20 \times 10^3/\text{mm}^3$ seviyelerinde gastrointestinal sistem ve mukoza kanamaları ortaya çıkabilir. Doğum sırasında venöz basınca bağlı yüzde peteşiler oluşabilir, ancak bu durum genellikle trombosit seviyesinde bir düşüşe neden olmaz (104).

Ayrıntılı fizik muayene şarttır. Peteşi, purpura, ekimoz, sefal hematoma ve mukozal kanamalar gibi bulgular değerlendirilmeli, genel durumu kötü olan bebeklerde sepsis ve yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) ihtimali düşünülmelidir. Trombositopeni ile ilişkili konjenital anomalilerde (TAR sendromu, konjenital amegakaryositik trombositopeni (CAMT), konjenital rubella, dev hemanjiomlar ve trizomiler) tipik fizik muayene bulguları dikkate alınmalıdır. Özellikle batın muayenesi önemlidir, çünkü konjenital lösemi, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar hepatosplenomegali ile seyredebilir (105).

Yenidoğan trombositopenisi geniş bir klinik yelpazeye sahip olup, hafif belirtilerden ciddi kanamalara kadar değişebilir. Erken tanı ve fizik muayene, altta yatan nedenin belirlenmesi açısından önemlidir. Yenidoğan trombositopenisinin tanısında çok yönlü değerlendirme gerekir. Hemogram ve periferik yayma temel tetkikler olup, sepsis veya DİK şüphesi varsa kan kültürü ve koagülasyon testleri yapılmalıdır. Konjenital enfeksiyonlar ve otoimmün/alloimmün nedenler

araştırılmalı, şiddetli vakalarda kemik iliği incelemesi ve kraniyal ultrasonografi düşünülmelidir. İmmatür trombosit fraksiyonu ve trombopoietin düzeyleri, trombosit üretim hızını değerlendirmede yardımcı olabilir.

Tablo. 2.11. Yenidoğan Trombositopenisinde Tanı İçin Gerekli Testler (106)

Test	Amaç ve Açıklama
Hemogram	Trombositopeniyi tanımlamak için gereklidir. MPV (ortalama trombosit hacmi), etiyolojiyi belirlemede yardımcıdır. Hemogloblin ve beyaz küre sayısı ile diğer seri anomaliler de tespit edilebilir.
Periferik Yayma	Trombosit boyutunu ve morfolojisini değerlendirir. Yalancı trombositopeni nedenlerini dışlamaya yardımcı olur.
Kan Kültürü	Sepsis şüphesi durumunda yapılır.
Koagülasyon Testleri	PT, aPTT, fibrinojen, D-dimer ölçümleri; DİK tablosunu belirlemek ve karaciğer yetmezliği açısından değerlendirme yapmak için istenir.
Annenin Trombosit Sayısı	Otoimmün veya alloimmün neonatal trombositopeni şüphesinde değerlendirilir.
Konjenital Enfeksiyon Taraması	TORCH paneli (Toksoplazmozis, Rubella, CMV, HSV) intrauterin büyüme geriliği veya malformasyon varlığında yapılabilir.
İmmatür Trombosit Fraksiyonu	Periferik kandaki trombosit üretim hızını gösterir, tedavi planlamasında önemli rol oynayabilir.
Trombopoietin Düzeyleri	Trombosit üretim ve yıkım dengesini değerlendirmek için kullanılabilir.
Kemik İliği Aspirasyonu	Etiyolojik inceleme için invaziv bir yöntemdir, sadece gerekli durumlarda yapılır.
Anne HPA-1a Antikorları	Neonatal alloimmün trombositopeni (NAİT) şüphesi varsa bakılır.
Kraniyal Ultrasonografi	Ciddi trombositopenilerde, intrakraniyal kanama şüphesi olduğunda uygulanır.

2.5.4. Yenidoğan Trombositopenisinin Tedavi Yaklaşımları

Neonatal trombositopeni için en spesifik tedavi trombosit transfüzyonudur, ancak her transfüzyon uygulaması öncesinde yarar ve riskler dikkatle değerlendirilmelidir. Farklı ülkeler ve yenidoğan birimleri arasında transfüzyon uygulamalarında belirgin farklılıklar bulunmaktadır (13). Türk Neonatoloji Derneği'nin trombosit transfüzyonu için önerdiği eşik değerler ilgili (tablo 2.12.)'de gösterilmiştir (1, 107).

Tablo 2.12. Transfüzyon Eşik Değerleri (1)

Durum	Trombosit ($\times 10^3/\text{mm}$)	Eşiği
Tüm yenidoğanlar	<20	
<1000 gram doğum ağırlığına sahip bebekler, hasta bebekler, eşlik eden koagülopati, ciddi morbidite (evre 3–4 intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit, sepsis), invaziv girişim gereksinimi, minör kanama	20 – 49	
Aktif/major kanama, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), preoperatif/postoperatif dönem	50–100	
Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) uygulanan veya beyin cerrahisi operasyonları geçiren bebekler	>100	

Ciddi trombositopeni durumlarında yüksek kanama riski nedeniyle, henüz kanama gelişmeden profilaktik transfüzyon uygulanması önerilmektedir (108). Profilaktik trombosit transfüzyonu için kılavuzlar, trombosit sayısı ve yenidoğanın genel durumunu göz önünde bulundurur. Ancak, sadece trombosit sayısı hemostaz için yeterli bir kriter değildir. Trombositlerin ve endotelin normal fonksiyonu dikkate alındığında, trombosit tıkaçı oluşumunun hemostatik etkinliğinin trombosit kitlesinden daha fazla etkilenebileceği unutulmamalıdır (106).

Tam kandan elde edilen trombosit süspansiyonları, santrifüj basamaklarındaki farklılık nedeniyle iki türdür: biri havuzlanmış trombosit süspansiyonu, diğeri ise aferez yöntemiyle elde edilen trombosit süspansiyonudur. Aferezle elde edilen trombosit süspansiyonunda, tek bir donörden yeterli miktarda trombosit sağlanabilir ve transfüzyonla ilişkili enfeksiyon/alloimmünizasyon riski daha düşüktür. Lökosit azaltma işlemiyle, alloimmünizasyon, enfeksiyon ve ateşli reaksiyonların sıklığı azalır. Ayrıca, trombositler ışınlanarak Greft Versus Host Hastalığı (GVHD) önlenir. Trombosit süspansiyonu hazırlanırken, donörün CMV seronegatif olmasına dikkat edilmelidir. Serolojik testleri negatif, ABO ve Rh uyumlu trombosit süspansiyonu 10-20 ml/kg dozunda uygulanır. ABO uyumsuzluğu durumunda, trombosit sayısı hedeflenen düzeyde yükselmeyebilir ve minör uyumsuzluklar, akut letal hemolitik reaksiyon riskini artırır. NAIT şüphesi olan bebeklere, trombosit sayısı $<30 \times 10^3/\text{mm}^3$ ise HPA1a/5b negatif trombosit verilmelidir. Ayrıca, intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisi, transfüzyon ihtiyacını azaltabilir veya erteler. Maternal otoimmün trombositopenide ise, sadece yaşamı tehdit eden kanama durumunda trombosit transfüzyonu yapılır. Ciddi trombositopeni ($<20 \times 10^3/\text{mm}^3$) ya da kanama durumu olan bebeklere IVIG tedavisi önerilir (108).

Donör taraması ve seroloji testlerinin normal olduğu, ABO ve Rh uyumlu trombosit süspansiyonunun 10-15 mL/kg dozunda, 5-10 mL/kg/saat hızında ve 30-60 dakika içinde uygulanması gerekmektedir (109, 110). Trombositopenik bir hastaya 10 ml/kg dozunda yapılan transfüzyon, trombosit sayısını $50-100 \times 10^3/\text{mm}^3$ artırabilir. Genellikle 10-15 ml/kg dozunda uygulanır ve belirgin hacim yüklenmesine yol açmaz. Trombosit transfüzyonunun etkinliği için bir saat sonra ve 24 saat sonra olmak üzere en az iki defa trombosit sayısı kontrol edilmelidir. Trombosit transfüzyonu, herhangi bir trombosit seviyesinde uygulandığında mortalite oranını artırabilir ve bu risk, transfüzyon sayısı ile doğru orantılıdır (111, 112).

Trombopoetin analoglarının trombositopeni tedavisinde transfüzyon ihtiyacını azaltılabileceğine dair yeni görüşler bulunmaktadır. Rekombinan trombopoetin dirençli İTP tedavisinde etkili olduğu gösterilse de henüz yaygın kullanımı önerilmemektedir (1).

YYBÜ’de trombosit transfüzyonlarının %95-98’i profilaktik amaçla uygulanmakta olup, bu yaklaşımın yararları ve riskleri tartışmalıdır. Bu nedenle, transfüzyon eşiği belirlenirken trombosit sayısı ve hastanın klinik durumu dikkate alınmalı, gereksiz transfüzyonlardan kaçınılarak transfüzyon sıklığı ve komplikasyonları azaltılmalıdır. Trombosit kitlesinin transfüzyon endikasyonunda kullanımı için daha fazla literatür desteğine ihtiyaç vardır (108).

2.6. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

Ortalama trombosit hacmi (MPV), dolaşımdaki trombositlerin hacmini ve kemik iliğinin yanıtını değerlendirmeye yardımcı olur. Yenidoğanlarda MPV, çocuk ve yetişkinlere kıyasla daha düşüktür (113). Ancak, MPV ile ilgili literatürde sınırlı veri bulunmaktadır. MPV, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun bir belirteçidir (114). Genel olarak, MPV artışı rejenaratif trombositopenide beklenir. Kemik iliğinin artan trombosit üretimi (megakaryositik hiperplazi) ile birlikte, trombositlerin periferik kaybı, yıkımı ve kullanımı bu duruma örnek olarak gösterilebilir. MPV, çeşitli inflamatuvar durumlar tarafından etkilenebilir. Konjenital pnömoni ve RDS’de MPV düzeylerinin daha yüksek olduğu ve hastalığın şiddetiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (115, 116).

Asfiksili yenidoğanlarda MPV düzeyinin sağlıklı bebeklere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Mekonyumla boyalı amniyotik sıvısı bulunan bebeklerde ise MPV’nin, hipoksik süreçle ilişkili olduğu düşünülen sağlıklı bebeklere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (116).

2.7. Trombosit Dağılım Genişliği (PDW)

Trombosit dağılım genişliği (PDW), trombosit hacimlerindeki farklılığı ölçen ve trombosit boyut heterojenliğini gösteren bir endekstir. Trombosit aktivasyonu sırasında psödopod oluşumu ile trombosit çap ve hacmindeki artış, trombosit anizositozunu ve dolayısıyla aktivasyonunu gösterir. PDW değerleri, laboratuvara ve rakıma bağlı olarak değişebilse de genellikle 10-16 fL arasında kabul edilmektedir (117).

PDW, trombosit yıkımının arttığı veya üretiminin azaldığı durumların ayırıcı tanısında kullanılır. Megakaryosit farklılaşması ve trombopoezi etkileyerek trombosit boyutunu ve morfolojisini değiştiren immün trombositopeni, esansiyel trombositoz ve İTP gibi hastalıklarda PDW düzeyleri farklılık gösterebilir (117).

2.8. Trombosit Kitle İndeksi (TKİ)

Trombosit kitle indeksi (TKİ), trombosit sayısının MPV ile çarpılmasıyla hesaplanan bir indekstir ($TKİ=PMI=Trombosit\ sayısı \times MPV/100$) (fL/nL) (93). Genel trombosit işlevi, yalnızca trombosit sayısına bakıldığında tam olarak yansıtılamazken, TKİ ile daha doğru değerlendirilebilir. "Trombosit kitlesi" kavramı, hem mikrolitre kan başına düşen trombosit sayısını hem de ortalama trombosit boyutunu dikkate alan bir parametre olarak değerlendirilmektedir (14, 118). TKİ'nin trombosit transfüzyon sayısını azalttığı ilk olarak Gerday ve ark. (106) tarafından gösterilmiştir.

YYBÜ'de transfüzyon kararlarında trombosit sayısından ziyade trombosit kitlesinin kullanılmasını savunan klinikler, çoklu trombosit transfüzyonlarından kaçınılması gerektiğini ve trombosit kitle indeksiyle yapılacak transfüzyonların bu sayıyı azaltacağını belirtmektedir. TKİ, trombositlerin fonksiyonel kapasitesini yansıtarak hemostazı daha doğru değerlendirir. Trombosit sayısı profilaktik transfüzyon sınırında olan yenidoğanlar, genellikle büyük ve fonksiyonel trombositlere sahiptir, bu nedenle yalnızca trombosit sayısına bakılarak transfüzyon

yapılması uygun olmayabilir. Trombosit kitle indeksi <160 fl/nl olduğunda profilaktik transfüzyon uygulanır. >160 fl/nl olduğunda ise klinik duruma ve eşlik eden risk faktörlerine göre karar verilir (13, 14).

Tablo. 2.13. Trombosit Kitle İndeksine Göre Transfüzyon Sınırları (1)

Trombosit Kitle İndeksi (fl/nl)	Transfüzyon Kararı
<160 fl/nl	Profilaktik trombosit transfüzyonu yapılır.
<400 fl/nl	Klinik instabil, aktif/major kanama, eşlik eden koagülopati, cerrahi gereksinimi, invaziv girişim gereksinimi durumunda transfüzyon yapılır.
<800 fl/nl	ECMO, preoperatif, postoperatif durumlarda transfüzyon yapılır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışma öncesinde Antalya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28/11/2024 tarihli, 760 karar numarası ile etik kurul onayı alındı. Çalışma için başhekimlikten arşiv kayıtlarını inceleme için gerekli izin alınmıştır.

3.2. Araştırmanın Bölgesi

Araştırma Antalya il merkezinde, Antalya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde (AÜTFH) yapılmıştır.

3.3. Araştırmanın Yöntemi

Geçmişe dönük (retrospektif) kesitsel bir çalışma planlanmıştır.

3.3.1. Örneklem Belirleme

Çalışmaya üçüncü basamak yoğun bakım ünitesi olan Akdeniz Üniversitesi YDYBÜ'ne, 1 Ocak 2020-31 Aralık 2024 tarihleri arasında, yaşamının ilk 72 saati içinde yatırılan, doğum haftası 32 haftanın ve 1500 gram altında doğan, preterm yenidoğanlar alınmıştır.

3.3.2. Katılım Kriterleri

1. Yaşamının ilk 72 saati içinde, Akdeniz Üniversitesi YDYBÜ'ne, 1 Ocak 2020-31 Aralık 2024 tarihleri arasında yatırılmış olmak
2. Doğum haftası 32 haftanın altında doğmuş olmak
3. Doğum ağırlığı 1500 gramın altında olmak

3.3.3. Dışlanma Kriterleri

1. Postnatal yaşı ilk 72 saati geçtikten sonra yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışı yapılanlar
2. Doğum haftası 32 haftanın üstünde olanlar
3. Doğum ağırlığı 1500 gramın üstünde olanlar
4. Yaşamının ilk 28 gününden önce eksitus kabul edilenler
5. Kromozomal anomali olanlar
6. Siyanotik konjenital kalp hastalığı olanlar
7. Prenatal ve postnatal öyküde eksik ya da yetersiz bilgi olanlar çalışmaya alınmadı

3.4. Araştırmanın Veri Toplanması Planı

Tek merkezli olarak planlanan çalışmada, bebeklerin ve annelerine ait dosyaların kayıtları bilgisayar verileri üzerinden gerçekleştirilmiştir. Hasta verilerine ulaşmak için Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nin hasta dosyaları ve hastanenin hasta bilgi sistemi (Miamed) kayıtları esas alınmıştır. Hastaların demografik verileri, günlük epikrizleri, fizik muayene, tetkik, konsültasyon ve görüntüleme sonuçları incelenmiştir.

3.5. Çalışma Süreci Şeması

Hastaların yatış dönemlerine ait prenatal, natal ve postnatal verileri ile yatış esnasındaki klinik verileri, retrospektif toplanmıştır. Doğum haftası, doğum ağırlığı, cinsiyeti, prenatal özellikleri (anne yaşı, maternal hastalık varlığı, annenin sigara kullanımı, antenatal steroid uygulanması, plasental hastalıkları, erken membran rüptürü, koryoamnionit varlığı), çoğul gebelik, yardımcı üreme tekniği,

doğum şekli (normal spontan vajinal doğum, sezaryen doğum), göbek kordonunu klemplenme zamanı (hemen, 30-60 sn sonra), 5. dakika APGAR skoru, sürfaktan gereksinimi, ek hastalık öyküsü (SGA, RDS, pulmoner hipertansiyon, ROP evre ve tedavisi, PDA ve tedavisi), verilen solunum desteği (oksijen desteği, noninvazif ventilasyon, invazif mekanik ventilasyon), FiO₂ düzeyi (doğumda-birinci-beşinci-28. günde ki düzeyi), BPD'nin klinik derecesi (hafif, orta, ağır), BPD'ye yönelik steroid tedavisi (dexametazon, hidrokortizon, kaç kür aldığı), diüretik tedavisi (furosemid, spironolakton), vitamin A tedavisi, inhale steroid tedavisi, sepsis varlığı (klinik sepsis, kanıtlanmış sepsis), total parenteral nutrisyon (TPN) süresi, yoğun bakım yatış süresi (eksitus, taburculukta oksijen gereksinimi), doğumda-birinci-beşinci-28. gün hemogram (Hemoglobin, Lökosit, Trombosit, Monosit, Eozinofil, ANS, NLR, MPV, Trombosit kitle indeksi= $MPV \times \text{Trombosit sayısı} / 1000$) ve CRP değerleri alındı. Veriler Hasta Kayıt Formu'na kaydedildi.

Bu çalışmanın birincil amacı: Çok düşük doğum ağırlıklı prematür bebeklerde trombosit kitle indeksi ile bronkopulmoner displazi arasındaki ilişkiyi belirlemektir. Ayrıca, kliniğimizdeki çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bronkopulmoner displazi oranını tespit ederek genel oranlarla uyumunu değerlendirmek ve trombosit kitle indeksinin hastalığın solunum morbiditeleriyle olan bağlantısını incelemek hedeflenmektedir.

Çalışmanın bir diğer amacı da trombosit kitle indeksinin solunum dışı sağ kalım faktörleri ve hastane yatış süresi ile olan ilişkisini incelemektir.

3.6. Tanı Yöntemleri

3.6.1. Çok Düşük Doğum Ağırlığı Tanısı

Doğum ağırlığına göre 1500 gram altında doğan prematür bebekler olarak sınıflandırılacaktır.

3.6.2. SGA Tanısı

Gebelik haftasına göre doğum ağırlığının 10. persantilden düşük olmasına göre sınıflandırılacaktır (119).

3.6.3 Erken Membran Rüptürü Tanısı

Erken membran rüptürü (EMR) süresinin uzaması hem anne hem de bebek için enfeksiyon riskini artırır. Özellikle, membranların 18 saatten daha uzun süre açık kalması, koryoamnionit, neonatal sepsis gibi enfeksiyonların görülme olasılığını ve RDS riskini yükseltir (120, 121). Bu nedenle, EMR 18 saati geçen membran açıklığına rağmen doğum eyleminin başlamamış olması şeklinde tanımlandı (122).

3.6.4. Kanıtlanmış Sepsis Tanısı

Yenidoğanda mikroorganizma ile enfeksiyonun laboratuvar testleri ile doğrulanmış olmasıdır. Kan kültürü ile patojenin saptanmasıyla tanımlandı (123).

3.6.5. Klinik Sepsis Tanısı

Yenidoğanda, en az bir sistemik enfeksiyon bulgusunun (ateş, hipotansiyon, taşikardi, solunum zorluğu gibi) görüldüğü, ancak mikroorganizma ve enfeksiyon kaynağının kültürle kesin olarak belirlenemediği durumda tanımlandı (123).

3.6.6. Respiratuvar Distres Sendromu Tanısı

Doğum sonrası klinik olarak takipne, inleme, subkostal, interkostal veya sternal retraksiyon, burun kanadı solunumu ve apne eşliğinde veya apne olmadan oda havasında siyanoz varlığında, basınç ihtiyacı artışı, radyolojik görüntülemelerde ince retikülonodüler opasite ve hava bronkogramlarının saptanması olarak tanımlandı (28, 124).

3.6.7. Patent Duktus Arteriozus Tanısı

PDA tanısı, klinik bulgularla birlikte ekokardiyografik inceleme ile konur; bu incelemede, en güvenilir yöntem olan M mod, iki boyutlu ve doppler ekokardiyografi kullanıldı ve duktus arteriosus açıklığının >1,5 mm olması ve diyastolik kan akımının varlığıyla tanımlandı (31, 125).

3.6.8. Prematür Retinopati Tanısı

ROP tanısı, prematüre bebeklerde indirekt oftalmoskopi ile gerektiğinde fluorescein anjiyografi ile desteklenerek, Uluslararası Prematüre Retinopatisi Sınıflandırması (ICROP) kullanılarak evresi tanımlandı (48).

3.6.9. Bronkopulmoner Displazi Tanısı

BPD tanısı 32 haftadan küçük bebeklerde, tanı ve evreleme, oksijen ihtiyacı ve destek süresine göre belirlendi. Evrelemede Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (NICHD) 2001 Kriterleri kullanıldı (70).

Tanı ve Evreleme (70):

Hafif BPD: Doğumdan sonra en az 28 gün boyunca oksijen desteği gerektiren, ancak 36 haftalık postmenstrüel yaşta veya taburculuk sırasında oda havasında solunum yapabilen bebekler.

Orta BPD: 36 haftalık postmenstrüel yaşta veya taburculuk sırasında <%30 oranında ek oksijen ihtiyacı olan bebekler.

Ağır BPD: 36 haftalık postmenstrüel yaşta veya taburculuk sırasında $\geq$ %30 oranında ek oksijen ihtiyacı olan veya pozitif basınçlı ventilasyon desteği gerektiren bebekler.

Bu sınıflama, prematüre bebeklerde BPD'nin ciddiyetini belirlemek ve uygun tedavi planlaması yapmak için kullanıldı.

3.6.10. Trombosit Kitle İndeksi

Trombosit kitle indeksi, trombosit sayısı ile ortalama trombosit hacminin çarpımıyla hesaplandı (93).

3.7. Verilerin İstatiksel Analizi

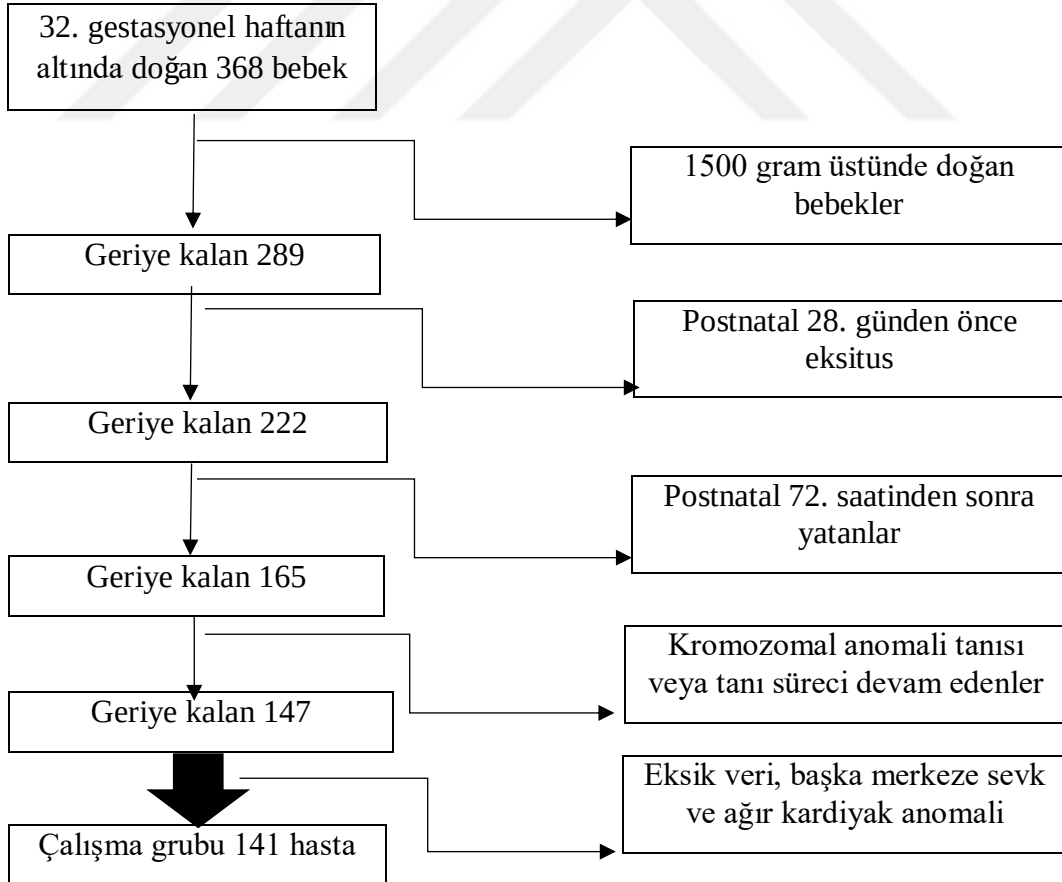
Çalışmada olguların istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics (25.0) ve Jamovi yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Betimleyici istatistikler ortalama, medyan ve standart sapma değerleri ile birlikte tablolar halinde sunulmuştur. Kategorik değişkenler yüzde (%) ve olgu sayısı (N) olarak raporlanmıştır.

Sürekli değişkenlerde grup karşılaştırmaları için parametrik varsayımlar sağlandığında tek yönlü varyans analizi (ANOVA), varsayımlar sağlanmadığında ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. İkili grup karşılaştırmalarında ise Dwass-Steel-Critchlow-Fligner testi tercih edilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında dağılımını değerlendirmek amacıyla Pearson ki-kare testi uygulanmıştır. Ayrıca, tekrarlayan ölçümler içeren veriler için repeated measures ANOVA yöntemi uygulanmıştır. Etkileşim etkilerinin incelenmesi amacıyla “Zaman × Grup” analizleri yapılmış ve anlamlı etkileşimler için post-hoc testleri Tukey düzeltmesi ile raporlanmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < .05$ olarak kabul edilmiştir ve kısmi eta-kare (η^2) değerleri etki büyüklüğü olarak rapor edilmiştir.

4. BULGULAR

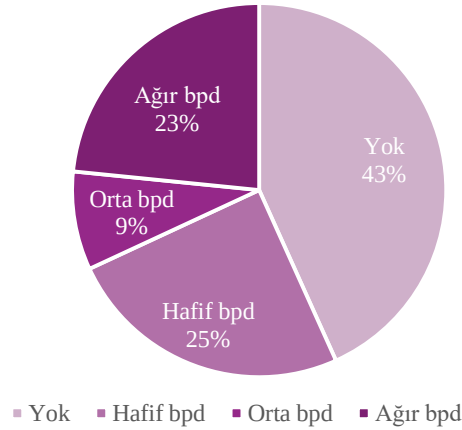
1 Ocak 2020-31 Aralık 2024 tarihleri arasında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi gören son adet tarihine göre 32. gestasyonel haftanın altında doğan 368 bebekle çalışmaya başlanmıştır. 1500 gram üstünde 79 doğan bebek dışlanarak 289 bebekle çalışmaya devam edilmiştir. Postnatal 28. gününden önce eksitus olan 67 bebek, postnatal 72. saatinden sonra hastanemize yatan 57 bebek, kromozomal anomali tanısı almış veya tanı süreci devam eden 18 bebek, eksik verisi olan veya başka merkeze sevk olan beş bebek ve ağır kardiyak anomali (Aort darlığı + Dilate kardiyomiyopati) olan bir bebek çalışmadan dışlanarak 141 hastanın veri analizi yapılarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Şekil 4.1. Olgu Seçim Süreci



Araştırmada 141 (79 erkek, %56; 62 kız, %44) yenidoğan incelenmiştir. Bebeklerin ortalama gestasyonel yaşı $28,1 \pm 1,87$ hafta olup, medyan değeri 28,0 haftadır (min=23,0; max=31,0). Ortalama doğum ağırlığı ise 1068 ± 245 gr olarak saptanmıştır; medyan doğum ağırlığı 1065 gr. dır (min=450; max=1495). Annelerin yaş ortalaması $30,5 \pm 6,10$ yıl olup, medyan değer 30,0 yıl olarak hesaplanmıştır. Anne yaşı en düşük 17, en yüksek 46'dır. Gestasyonel hafta dağılımına göre, %4,3'ü 22–24 hafta (n=6), %17'si 25–26 hafta (n=24), %30'u 27–28 hafta (n=43), %38'i 29–30 hafta (n=53) ve %11'i 31–32 hafta (n=15) aralığında doğmuştur. Doğum ağırlığı gruplarında bebeklerin %28'i 1250–1500 gr (n=40), %27'si 1000–1250 gr (n=38), %32'si 750–1000 gr (n=45), %12'si 500–750 gr (n=17) ve %0,7'si 500 gr altındadır (n=1).

Şekil 4.2. Bronkopulmoner Displazi Evresi



Çalışmaya dahil edilen 141 bebeğin %43,3'ünde bronkopulmoner displazi (BPD) gelişmemiştir (n=61). BPD gelişen olguların %24,8'i hafif (n=35), %8,5'i orta (n=12) ve %23,4'ü ağır evrededir (n=33). Steroid tedavisi, olguların %28,4'üne uygulanmıştır. %21,3'ü sadece deksametazon alırken (n=30), %7,1'lik bir grup hem deksametazon hem de başka bir steroid tedavisi almıştır (n=10). %71,6'sı ise steroid tedavisi almamıştır (n=101). Steroid kür sayısı değerlendirildiğinde, tek kür uygulanan olguların oranı %14,9'dur (n=21). İki kür alanların oranı %9,2 (n=13), üç kür alanların oranı ise %4,3'tür (n=6). Diüretik tedavisi, bebeklerin %43,3'üne uygulanmıştır. %12,8'i yalnızca furosemid (n=18), %15,6'sı yalnızca

spironolakton (n=22), %14,9'u ise her iki ilacı birden almıştır (n=21). %56,7'lik bir gruba ise diüretik tedavi uygulanmamıştır (n =80). Vitamin A tedavisi, olguların %9,2'sine (n=13); inhale steroid tedavisi ise %15,6'sına (n=22) uygulanmıştır. Pulmoner hipertansiyon, %3,5 oranında gözlenmiştir (n=5).

4.1. BPD Gruplaması

Toplamda 141 prematüre bebek değerlendirilmiştir. Bunlardan 96'sı "BPD yok veya hafif", 45'i ise "BPD orta ve ağır" olarak sınıflandırılmıştır. Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı gruplarına göre BPD şiddeti dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (her iki değişken için de $p<.001$). Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı grupları incelendiğinde, gestasyonel yaş arttıkça BPD şiddetinin azaldığı, doğum ağırlığı azaldıkça ise BPD şiddetinin arttığı gözlenmiştir. BPD'nin orta ve ağır olduğu bebeklerin büyük bir kısmı erken doğan gruplarda toplanmıştır. Özellikle 22–24 hafta arasında doğan tüm olgular BPD orta-ağır grubunda yer almış ve bu grup toplamın %4,3'ünü (n=6) oluşturmuştur. 25–26 hafta grubunda, BPD orta-ağır grubundaki bebeklerin %42,2'si (n=19) bulunurken, BPD yok veya hafif grubunda bu oran yalnızca %5,2'dir (n=5). 27–28 haftalık doğan bebekler her iki grup için de yüksek oranlarda temsil edilmiş; BPD yok/hafif grubunda %30,2 (n=29), orta/ağır BPD grubunda ise %31,1 (n=14) oranında yer almış ve istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir. 29–30 haftada doğan bebeklerin büyük çoğunluğu BPD yok/hafif grubunda yer almakta olup (%49,0, n=47), orta/ağır BPD grubunda bu oran %13,3'tür (n=6). 31–32 hafta grubunda ise yalnızca BPD yok/hafif grubunda olgu bulunmuş (%15,6, n=15) ve orta/ağır BPD grubunda bu yaş aralığında bebek yer almamıştır.

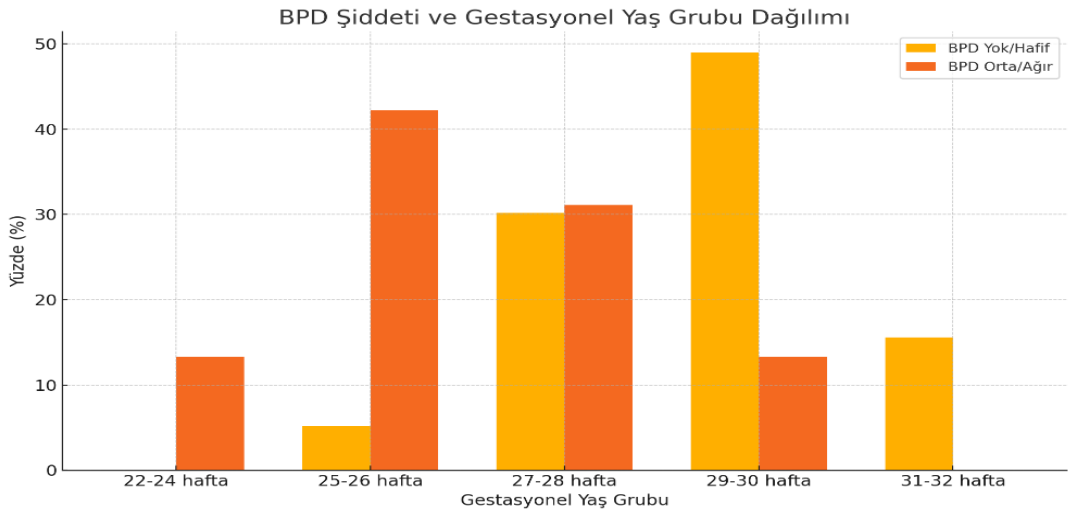
Doğum ağırlığına göre dağılım incelendiğinde ise 1250–1500 gr aralığındaki bebeklerin %38,5'inin (n=37) BPD yok/hafif grubunda, yalnızca %6,7'sinin (n=3) ise orta/ağır BPD grubunda olduğu bulunmuştur. 1000–1249 gr grubunda BPD yok/hafif oranı %34,4 (n=33), orta/ağır oranı %11,1'dir (n=5). Buna karşılık, 750–999 gr ağırlığındaki bebeklerin büyük çoğunluğu orta/ağır BPD grubunda yer almakta olup (%53,3, n=24), BPD yok/hafif grubunda bu oran

%21,9'dur (n=21). Ayrıca, 500–749 gr aralığında doğan bebeklerin %26,7'si (n=12) orta/ağır BPD grubunda, %5,2'si (n=5) ise BPD yok/hafif grubunda yer almıştır. 500 gr altı bebeklerde ise anlamlı fark gözlenmemiştir.

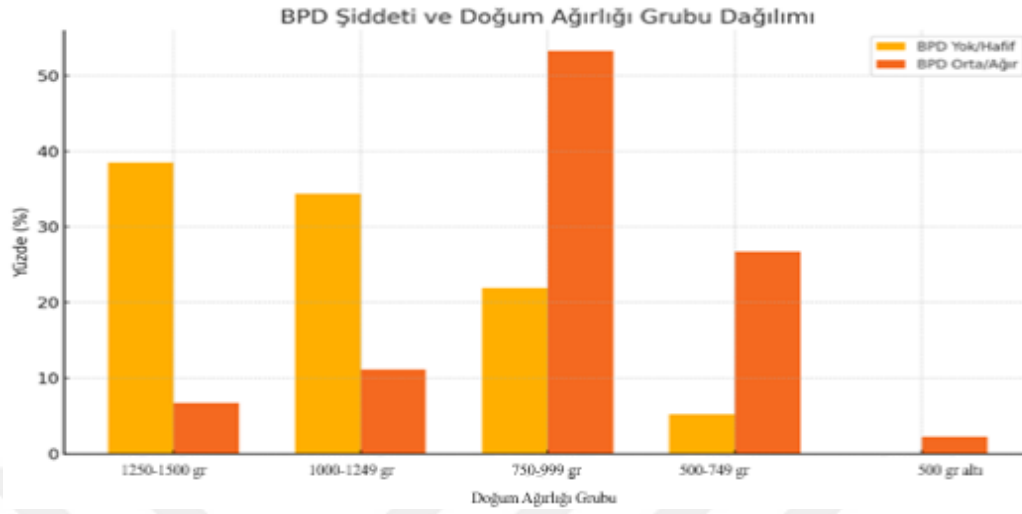
Tablo 4.1. Hastaların Yaş ve Doğum Ağırlığı Gruplarına Göre Dağılımları

	BPD Yok ve Hafif (N=96)	BPD Orta ve Ağır (N=45)	Toplam (N=141)	P
Gestasyonel hafta grup				< 0.001
22-24 hafta	0 (%0,0)	6 (%13,3)	6 (%4,3)	
25-26 hafta	5 (%5,2)	19 (%42,2)	24 (%17,0)	
27-28 hafta	29 (%30,2)	14 (%31,1)	43 (%30,5)	
29-30 hafta	47 (%49,0)	6 (%13,3)	53 (%37,6)	
31-32 hafta	15 (%15,6)	0 (%0,0)	15 (%10,6)	
Doğum ağırlığı grup				< 0.001
1250-1500 gr	37 (%38,5)	3 (%6,7)	40 (%28,4)	
1000-1249 gr	33 (%34,4)	5 (%11,1)	38 (%27,0)	
750-999 gr	21 (%21,9)	24 (%53,3)	45 (%31,9)	
500-749 gr	5 (%5,2)	12 (%26,7)	17 (%12,1)	
500 gr altı	0 (%0,0)	1 (%2,2)	1 (%0,7)	

Şekil 4.3. BPD Şiddeti ve Gestasyonel Yaş Grubu Dağılımı



Şekil 4.1.2. BPD Şiddeti ve Doğum Ağırlığı Grubu Dağılımı



4.2. BPD ile Prenatal, Natal ve Postnatal Özelliklerin İlişkisi

4.2.1. Prenatal Özellikler

Annelerin prenatal özelliklerine göre bronkopulmoner displazi (BPD) şiddeti (yok/hafif ve orta/ağır) arasındaki ilişkiler sunulmuştur. Elde edilen bulgulara göre, incelenen tüm prenatal değişkenler açısından bronkopulmoner displazi (BPD) şiddeti grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (tüm $p > .05$).

Bronkopulmoner displazi evrelerine göre anne yaşı ortalamaları sırasıyla BPD olmayan grupta $29,5 \pm 5,6$, hafif BPD’de $30,5 \pm 6,2$, orta BPD’de $32,0 \pm 4,1$ ve ağır BPD’de $31,9 \pm 7,1$ yıldır. Gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0.233$).

Tablo 4.2. Prenatal Özellikler

Bronkopulmoner evresi	displazi	BPD Yok ve Hafif (N=96)	BPD Orta ve Ağır (N=45)	Toplam (N=141)	p
Cinsiyet	Kız	43 (%44,8)	19 (%42,2)	62 (%44)	0.774 ¹
	Erkek	53 (%55,2)	26 (%57,8)	79 (%56)	
Annede kronik hastalık	Yok	78 (%81,2)	31 (%68,9)	109 (%77,3)	0.102 ¹
	Var	18 (%18,8)	14 (%31,1)	32 (%22,7)	
Preeklapmsi	Yok	66 (%68,8)	33 (%73,3)	99 (%70,2)	0.579 ¹
	Var	30 (%31,2)	12 (%26,7)	42 (%29,8)	
Eklapmsi	Yok	95 (%99)	44 (%97,8)	139 (%98,6)	0.581 ¹
	Var	1 (%1)	1 (%2,2)	2 (%1,4)	
Erken membran rüptürü	Yok	80 (%83,3)	39 (%86,7)	119 (%84,4)	0.611 ¹
	Var	16 (%16,7)	6 (%13,3)	22 (%15,6)	
Erken membran rüptürü süresi	Ort (SS)	10.6 (12,1)	21.3 (17,9)	13.5 (14,3)	0.119 ²
Koryoamniyoit	Yok	92 (%95,8)	42 (%93,3)	134 (%95)	0.524 ¹
	Var	4 (%4,2)	3 (%6,7)	7 (%5)	
Annenin gebelikte sigara kullanımı	Yok	88 (%91,7)	44 (%97,8)	132 (%93,6)	0.338 ¹
	Var	3 (%3,1)	0 (%0)	3 (%2,1)	
	Bilinmiyor	5 (%5,2)	1 (%2,2)	6 (%4,3)	
Antenatal steroid kür sayısı	Yok	20 (%20,8)	10 (%22,2)	30 (%21,3)	0.890 ¹
	Tam kür	47 (%49)	21 (%46,7)	68 (%48,2)	
	Eksik kür	22 (%22,9)	12 (%26,7)	34 (%24,1)	
	Bilinmiyor	7 (%7,3)	2 (%4,4)	9 (%6,4)	
Çoğul gebelik	Yok	72 (%75)	36 (%80)	108 (%76,6)	0.513 ¹
	Var	24 (%25)	9 (%20)	33 (%23,4)	
Yardımcı üreme tekniği kullanımı	Yok	94 (%97,9)	45 (%100)	139 (%98,6)	0.329 ¹
	Var	2 (%2,1)	0 (%0)	2 (%1,4)	

1. Pearson's Chi-squared test

2. Mann Whitney U

4.2.2. Natal Özellikler

Doğum ağırlığı, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir. BPD olmayan/hafif grupta ortalama doğum ağırlığı 1150.7 ± 224.7 gr iken, orta-ağır BPD grubunda bu değer 890.1 ± 185.1 gr olarak bulunmuştur ve BPD olmayan/hafif gruba kıyasla daha düşüktür ($p<.001$).

Tablo 4.3 Natal Özellikler

	BPD Yok ve Hafif (N=96)	BPD Orta ve Ağır (N=45)	Toplam N=141	P
Doğum ağırlığı	1150.7 (224.7)	890.1 (185.1)	1067.5 (244.7)	<0.001
Göbek kordonu klemplenme zamanı				<0.001
Hemen	25 (%26)	23 (%51,1)	48 (%34)	
30-60 sn sonra	71 (%74)	20 (%44,4)	91 (%64,5)	
Bilinmiyor	0 (%0)	2 (%4,4)	2 (%1,4)	
5. dakika apgar skoru (Ort, SS)	7.4 (%1,5)	7.1 (%1,5)	7.3 (%1,5)	0.272
Canlandırma gereksinimi				0.023
Yok	18 (%18,8)	2 (%4,4)	20 (%14,2)	
Var	78 (%81,2)	43 (%95,6)	121 (%85,8)	
Gebelik yaşına göre küçük				0.927
Hayır	74 (%77,1)	35 (%77,8)	109 (%77,3)	
Evet	22 (%22,9)	10 (%22,2)	32 (%22,7)	
Doğum şekli				
Vajinal	5 (%5,2)	2 (%4,4)	7 (%5)	0.846
Sezaryen	91 (%94,8)	43 (%95,6)	134 (%95)	

¹ n (%)

Göbek kordonunun klemplenme zamanı ile BPD düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<.001$). Hemen klemplenme, orta-ağır BPD grubunda %51,1 oranında görülürken, BPD olmayan/hafif grupta bu oran yalnızca %26'dır. Buna karşın, 30–60 saniye sonra klemplenme BPD olmayan/hafif grupta %74 iken, orta-ağır grupta %44,4 olarak gerçekleşmiştir. Bu bulgular, erken (hemen) klemplenmenin orta-ağır BPD ile daha sık ilişkili olduğunu, geç klemplenmenin ise daha çok BPD olmayan/hafif olgularda tercih edildiğini ortaya koymaktadır.

Beşinci dakika Apgar skorları gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir ($p = .272$). BPD olmayan/hafif grupta ortalama skor 7.4 ± 1.5 , orta-ağır BPD grubunda ise 7.1 ± 1.5 , olarak hesaplanmıştır. Doğum sonrası canlandırma gereksinimi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=.023$). Canlandırma gereksinimi olan bebeklerin oranı, orta-ağır BPD grubunda %95,6 iken, BPD olmayan/hafif grupta %81,2'dir. Buna karşılık, canlandırma gereksinimi olmayan bireylerin oranı BPD olmayan/hafif grupta %18,8, orta-ağır grupta ise yalnızca %4,4 olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular, doğumda canlandırmaya ihtiyaç duyan bebeklerin daha yüksek oranda orta-ağır BPD geliştirme eğiliminde olduğunu göstermektedir.

Bebeklerin gebelik yaşına göre doğum ağırlığının düşük olma durumu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=.927$). BPD olmayan/hafif grupta SGA oranı %22,9, orta-ağır BPD grubunda %22,2 olarak benzer düzeyde kalmıştır.

4.2.3. Postnatal Özellikler

Analiz sonuçlarına göre, sürfaktan gereksinimi BPD şiddetiyle anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur ($p=.010$). Orta/ağır BPD grubundaki bebeklerin %91,1'i sürfaktan tedavisine ihtiyaç duyarken, bu oran BPD yok/hafif grubunda %71,9'dur. Benzer şekilde, respiratuvar distres sendromu (RDS) varlığı da BPD şiddeti ile anlamlı düzeyde ilişkilidir ($p=.010$); RDS, orta/ağır BPD grubunda %91,1 oranında görülürken, BPD yok/hafif grubunda bu oran %71,9'da kalmıştır.

Patent duktus arteriozus (PDA) varlığı ile BPD şiddeti arasında oldukça güçlü bir ilişki bulunmuştur ($p<.001$). PDA orta/ağır BPD grubunda %64,4 oranında saptanırken, BPD yok/hafif grubunda bu oran %34,4'tür.

Ayrıca, prematür retinopati (ROP) evresi açısından da gruplar arasında anlamlı fark gözlenmiştir ($p=.006$). Özellikle ROP evre 3, orta/ağır BPD grubunda (%22,2) BPD yok/hafif grubuna (%7,3) kıyasla belirgin olarak daha fazla görülmüştür. ROP olmayan bebeklerin BPD yok ve BPD hafif grubunda (%55,2) orta ve ağır gruba kıyasla (%26,7) daha sık tanımlandığı gözlenmiştir. Kanıtlanmış

sepsis de BPD şiddetiyle anlamlı ilişki göstermektedir ($p=.002$). Orta/ağır BPD grubunda sepsis oranı %55,6 iken, BPD yok/hafif grubunda bu oran %28,1'dir. Benzer şekilde, klinik sepsis oranı orta/ağır BPD grubunda oldukça yüksektir (%95,6) ve BPD yok/hafif grubunda %53,1 olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak oldukça anlamlıdır ($p<.001$).

Öte yandan, trombosit transfüzyonu gereksinimi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=.925$); her iki grupta da %6 civarında transfüzyon uygulanmıştır.

Tablo 4.4. Postnatal Özellikler

	BPD Yok ve Hafif (N=96)	BPD Orta ve Ağır (N=45)	Toplam (N=141)	p
Trombosit tranfüzyonu				0.925
Yok	90 (%93,8)	42 (%93,3)	132 (%93,6)	
Var	6 (%6,2)	3 (%6,7)	9 (%6,4)	
Sürfaktan gereksinimi				0.010
Yok	27 (%28,1)	4 (%8,9)	31 (%22)	
Var	69 (%71,9)	41 (%91,1)	110 (%78)	
Respiratuvar distres sendromu				0.010
Yok	27 (%28,1)	4 (%8,9)	31 (%22)	
Var	69 (%71,9)	41 (%91,1)	110 (%78)	
Patent duktus arteriozus				< 0.001
Yok	63 (%65,6)	16 (%35,6)	79 (%56)	
Var	33 (%34,4)	29 (%64,4)	62 (%44)	
Prematür retinopati evresi				0.006
ROP yok	53 (%55,2)	12 (%26,7)	65 (%46,1)	
Evre 1 ROP	19 (%19,8)	11 (%24,4)	30 (%21,3)	
Evre 2 ROP	17 (%17,7)	12 (%26,7)	29 (%20,6)	
Evre 3 ROP	7 (%7,3)	10 (%22,2)	17 (%12,1)	
Kanıtlanmış sepsis				0.002
Yok	69 (%71,9)	20 (%44,4)	89 (%63,1)	
Var	27 (%28,1)	25 (%55,6)	52 (%36,9)	
Klinik sepsis				< 0.001
Yok	45 (%46,9)	2 (%4,4)	47 (%33,3)	
Var	51 (%53,1)	43 (%95,6)	94 (%66,7)	

4.3. ROP ve PDA'nın BPD ile İlişkisi

Prematür retinopati evreleri ile BPD düzeyi arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p=.006$). Evre 3 ROP, orta/ağır BPD grubunda (%22,2), BPD yok/hafif grubuna (%7,3) kıyasla daha sık görülmektedir. Buna karşın ROP olmayan bebeklerin oranı, BPD olmayan/hafif grupta (%55,2) daha yüksektir. Bu bulgular, ileri evre ROP'un daha şiddetli BPD ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Prematür retinopatiye yönelik tedavi uygulanma durumu gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir ($p<.001$). Tedavi uygulanmayanların oranı, BPD olmayan/hafif grupta %90,6 iken, orta-ağır BPD grubunda %64,4'tür. Buna karşın hem medikal hem cerrahi tedavi uygulanan bireylerin oranı orta-ağır BPD grubunda (%26,7) daha fazladır.

PDA varlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<.001$). PDA görülen bireylerin oranı, orta-ağır BPD grubunda %64,4 iken, BPD olmayan/hafif grupta bu oran %34,4'tür. Yani, PDA varlığı orta-ağır BPD ile anlamlı düzeyde ilişkilidir.

PDA'ya yönelik tedavi uygulanma durumu da anlamlı farklılık göstermektedir ($p=.003$). Medikal tedavi, orta-ağır BPD grubunda daha yaygın olarak uygulanmıştır (%55,6) ve bu oran BPD olmayan/hafif gruptakilere (%28,1) göre oldukça yüksektir. İbuprofen tedavi kür sayısı ile BPD şiddeti arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=.218$). Ancak parasetamol tedavi kür sayısı ile BPD düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=.040$). Tedavi almamış bireylerin oranı, BPD olmayan/hafif grupta %75 iken, orta-ağır BPD grubunda bu oran %51,1'dir. Ayrıca, bir kür parasetamol alanların oranı orta-ağır BPD grubunda (%37,8) daha yüksektir.

Tablo 4.5. ROP, PDA ve BPD İlişkisi

	BPD Yok ve Hafif (N=96)	BPD Orta ve Ağır (N=45)	Toplam N=141	P
Prematür retinopati evresi				0.006
ROP yok	53 (%55,2)	12 (%26,7)	65 (%46,1)	
Evre 1 ROP	19 (%19,8)	11 (%24,4)	30 (%21,3)	
Evre 2 rop	17 (%17,7)	12 (%26,7)	29 (%20,6)	
Evre 3 rop	7 (%7,3)	10 (%22,2)	17 (%12,1)	
Prematür retinopati tedavisi				< 0.001
Tedavi almamış	87 (%90,6)	29 (%64,4)	116 (%82,3)	
Medikal tedavi	1 (%1)	4 (%8,9)	5 (%3,5)	
Hem medikal hem cerrahi tedavi	8 (%8,3)	12 (%26,7)	20 (%14,2)	
Patent duktus arteriozus				<0.001
Yok	63 (%65,6)	16 (%35,6)	79 (%56)	
Var	33 (%34,4)	29 (%64,4)	62 (%44)	
Patent duktus arteriozus tedavisi				0.003
Tedavi almamış	63 (%65,6)	16 (%35,6)	79 (%56)	
Medikal tedavi	27 (%28,1)	25 (%55,6)	52 (%36,9)	
Hem medikal hem cerrahi tedavi	6 (%6,2)	4 (%8,9)	10 (%7,1)	
İbuprofen tedavisi kür sayısı				0.218
İbuprofen almamış	79 (%82,3)	32 (%71,1)	111 (%78,7)	
1 kür	12 (%12,5)	6 (%13,3)	18 (%12,8)	
2 kür	4 (%4,2)	6 (%13,3)	10 (%7,1)	
3 kür	1 (%1)	1 (%2,2)	2 (%1,4)	
Parasetamol tedavisi kür sayısı				0.040
Parasetamol tedavisi almamış	72 (%75)	23 (%51,1)	95 (%67,4)	
1 kür	20 (%20,8)	17 (%37,8)	37 (%26,2)	
2 kür	3 (%3,1)	4 (%8,9)	7 (%5)	
3 kür	1 (%1)	1 (%2,2)	2 (%1,4)	

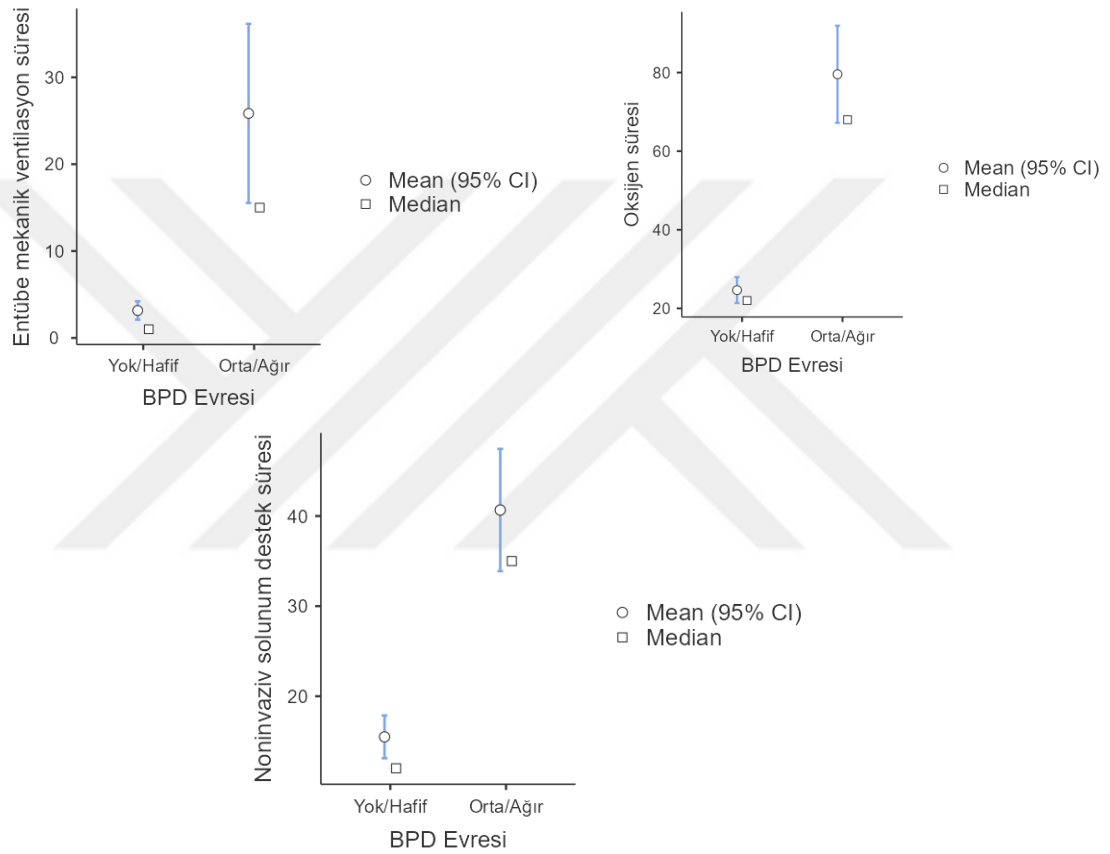
4.4. Solunum ile BPD İlişkisi

İnvaziv mekanik ventilasyon süresi, noninvaziv solunum destek süresi ve toplam oksijen süresi değişkenlerinin, bronkopulmoner displazi (BPD) düzeyine göre fark gösterip göstermediği incelenmiştir.

İnvaziv mekanik ventilasyon süresi, orta/ağır BPD grubunda (Medyan=15 gün) BPD yok/hafif grubuna (Medyan=1 gün) kıyasla anlamlı olarak daha uzundu

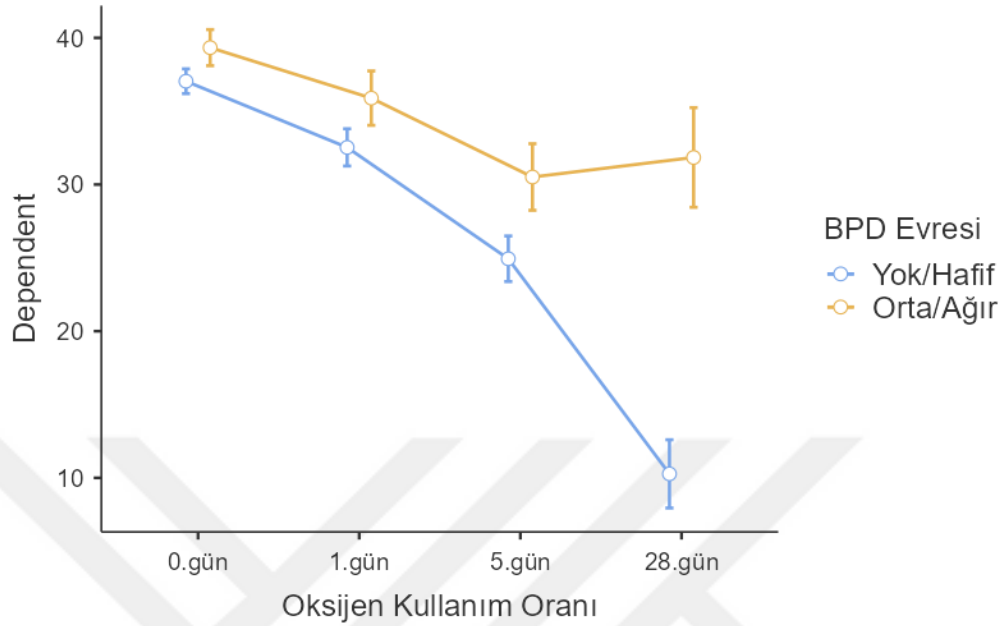
($p<.001$). Noninvaziv solunum destek süresi, orta/ağır BPD grubunda (Medyan=35 gün) BPD yok/hafif grubuna (Medyan=12 gün) göre anlamlı şekilde daha uzundu ($p<.001$). Benzer şekilde, oksijen süresi, orta/ağır BPD grubunda (Medyan=68 gün), BPD yok/hafif grubuna (Medyan=22 gün) kıyasla anlamlı olarak daha uzundu ($p<.001$).

Şekil 4.5. BPD ile Solunum İlişkisi



Ayrıca, FiO_2 oranı zamana ve BPD evresine göre analiz edilmiştir. Zaman içinde FiO_2 anlamlı olarak azalmıştır ($p<.001$, $\eta^2=.543$). Ayrıca, zaman $\times$ BPD etkileşimi de anlamlı bulunmuştur ($p<.001$, $\eta^2=.299$), bu da FiO_2 değişimin BPD evresine göre farklılaştığını göstermektedir. BPD yok/hafif grubunun 28. gün FiO_2 oranı, orta/ağır gruba kıyasla anlamlı ölçüde daha düşüktür ($p<.001$). Gruplar arası genel fark da anlamlıdır; orta/ağır BPD grubu, FiO_2 oranı bakımından yok/hafif gruba kıyasla anlamlı derecede daha yüksek değerlere sahiptir ($p<.001$, $\eta^2=.325$).

Şekil 4.6. BPD ile FiO₂ Oranı İlişkisi



Tablo 4.6. FiO₂ Düzeyi Değerleri Betimleyici İstatistikler

	BPD Evresi	N	Ort	Med	SS
0. gün FiO ₂ düzeyi	Yok/Hafif	96	37,00	40,00	4,75
	Orta/Ağır	45	39,30	40,00	2,52
1. gün FiO ₂ düzeyi	Yok/Hafif	96	32,50	30,00	6,75
	Orta/Ağır	45	35,90	40,00	5,14
5. gün FiO ₂ düzeyi	Yok/Hafif	96	24,90	25,00	8,83
	Orta/Ağır	45	30,50	30,00	4,35
28. gün FiO ₂ düzeyi	Yok/Hafif	96	10,30	0,00	13,31
	Orta/Ağır	45	31,80	30,00	6,10

4.5. Sepsis ve Beslenme

Total parenteral nutrisyon (TPN) süresi, orta/ağır BPD grubunda (ort=19,6 ± 14,7 gün) BPD yok/hafif grubuna (ort=12,7 ± 9,6 gün) göre anlamlı olarak daha uzundu (p=.001). Bu bulgu, daha şiddetli BPD olan bebeklerde daha uzun süre TPN uygulandığını göstermektedir.

Kanıtlanmış sepsis, orta/ağır BPD grubunda daha sık görülmüştür (%55,6), BPD yok/hafif grubunda bu oran %28,1'dir (p=.002). Klinik sepsis oranı da BPD

düzeyine göre anlamlı farklılık göstermiştir ($p<.001$). Klinik sepsis, orta/ağır BPD grubunun %95,6'sında gözlenirken, BPD yok/hafif grubunda bu oran %53,1'dir.

Tablo 4.7. Sepsis ve BPD

	BPD Yok ve Hafif (N=96)	BPD Orta ve Ağır (N=45)	Toplam (N=141)	P
TPN süresi				< 0.001
Ort (SS)	12.7 (9,6)	19.6 (14,7)	14.9 (11,9)	
Kanıtlanmış sepsis				0.002
Yok	50 (%82)	19 (%54,3)	89 (%63,1)	
Var	11 (%18)	16 (%45,7)	52 (%36,9)	
Klinik sepsis				< 0.001
Yok	45 (%46,9)	2 (%4,4)	47 (%33,3)	
Var	51 (%53,1)	43 (%95,6)	94 (%66,7)	

Klinik sepsis varlığına göre total parenteral nutrisyon (TPN) süresi anlamlı şekilde farklılık göstermektedir ($p<.001$). Ortalama TPN süresi sepsis olmayan bebeklerde $8,9 \pm 3,4$ gün iken, sepsis gelişenlerde $17,9 \pm 13,4$ gün olarak bulunmuştur. Klinik sepsis tanısı alan bebeklerin TPN süresi, sepsis tanısı almayanlara kıyasla anlamlı derecede daha uzundur ($p<.001$). Kanıtlanmış sepsiste de benzer bir örüntü gözlenmiştir $p<.001$. Kanıtlanmış sepsis tanısı olmayan bebeklerde ortalama TPN süresi $11,1 \pm 6,7$ gün, sepsis gelişenlerde ise $21,4 \pm 15,5$ gün olarak bulunmuştur.

Kanıtlanmış sepsis oranı gestasyonel haftaya göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.013$). En yüksek oranlar 25–26. hafta (%54,2) ve 22–24. hafta (%50,0) doğan bebeklerde görülürken, 29–30. haftada bu oran %22,6'ya, 31–32. haftada ise %20,0'ye düşmektedir. Bu bulgular, daha erken gebelik haftalarında doğan bebeklerde kanıtlanmış sepsis gelişme riskinin belirgin biçimde arttığını göstermektedir. Aynı örüntü klinik sepsis için de geçerlidir. 22–24 hafta doğan tüm bebeklerde klinik sepsis saptanmışken (%100), bu oran 25–26. haftada %91,7, 27–28. haftada %76,7, 29–30. haftada %43,4 ve 31–32. haftada %66,7 olarak bulunmuştur.

4.6. BPD, ROP ve PDA'nın Mortaliteyi Ön Görme Duyarlılığı

Tablo 4.8. Gestasyonel Hafta ve Sepsis Sıklığı

	22-24 hafta (N=6)	25-26 hafta (N=24)	27-28 hafta (N=43)	29-30 hafta (N=53)	31-32 hafta (N=15)	Toplam (N=141)	p
Kanıtlanmış sepsis							< 0.013
Yok	3 (%50)	11 (%45,8)	22 (%51,2)	41 (%77,4)	12 (%80)	89 (%63,1)	
Var	3 (%50)	13 (%54,2)	21 (%48,8)	12 (%22,6)	3 (%20)	52 (%36,9)	
Klinik sepsis							< 0.001
Yok	0 (%0)	2 (%8,3)	10 (%23,3)	30 (%56,6)	5 (%33,3)	47 (%33,3)	
Var	6 (%100)	22 (%91,7)	33 (%76,7)	23 (%43,4)	10 (%66,7)	94 (%66,7)	

Bronkopulmoner displazi (BPD) evresi, prematür retinopati evresi ve patent duktus arteriozus (PDA) varlığı, taburculuk durumu (taburcu olma veya eksitus) açısından anlamlı bir farklılık göstermemiştir (sırasıyla $p=0.763$, $p=0.540$ ve $p=0.438$). Eksitus ile sonuçlanan dört olgunun %75'i BPD'siz ve hafif BPD evresindeyken, %25'i ise orta ve ağır BPD tanısı almıştır. ROP evreleri açısından ise, bu olguların üçünde ROP saptanmamış, birinde evre 2 ROP tespit edilmiştir. PDA açısından bakıldığında, eksitus grubunun %75'inde PDA mevcut değildir.

Tablo 4.9. BPD, ROP ve PDA'nın mortalite ile ilişkisi

	Taburcu (N=137)	Eksitus (N=4)	Toplam (N=141)	p
Bronkopulmoner displazi evresi				0.763
Yok ve Hafif	93 (%67,9)	3 (%75)	96 (%68,1)	
Orta ve Ağır	44 (%32,1)	1 (%25)	45 (%31,9)	
Prematür retinopati evresi				0.540
ROP yok	62 (%45,3)	3 (%75)	65 (%46,1)	
Evre 1 ROP	30 (%21,9)	0 (%0)	30 (%21,3)	
Evre 2 ROP	28 (%20,4)	1 (%25)	29 (%20,6)	
Evre 3 ROP	17 (%12,4)	0 (%0)	17 (%12,1)	
Patent duktus arteriozus				0.438
Yok	76 (%55,5)	3 (%75)	79 (%56)	
Var	61 (%44,5)	1 (%25)	62 (%44)	

4.7. Gestasyonel Hafta ve Doğum Ağırlığına Göre Morbiditeler

Prematür retinopati (ROP) evresi, gestasyonel hafta ile anlamlı ilişki göstermektedir ($p<.001$). ROP görülme oranı, gebelik haftası ilerledikçe azalmaktadır. ROP görülmeyen bebek oranı 22–24. haftada %0 iken, 29–30. haftada %64,2'ye, 31–32. haftada ise %60,0'a çıkmıştır. Buna karşın evre 2 ve evre 3 ROP, en erken doğan bebeklerde daha yüksektir ve hafta ilerledikçe azalmaktadır. Patent duktus arteriozus (PDA) ve Respiratuvar distres sendromu (RDS) en yüksek oranlarda daha erken doğan bebeklerde görülmüştür (p 'ler $<.001$). Ayrıca, invaziv mekanik ventilasyon süresi de gebelik haftası ilerledikçe anlamlı biçimde azalmaktadır ($p<.001$). Ortalama entübasyon süresi 22–24 haftada $26,7 \pm 16,0$ gün, 25–26 haftada $32,9 \pm 44,8$ gün, 27–28 haftada $7,3 \pm 11,7$ gün, 29–30 haftada $3,4 \pm 6,4$ gün ve 31–32 haftada yalnızca $1,5 \pm 2,4$ gün olarak kaydedilmiştir. 22–24 hafta doğan bebekler, 27–28 hafta ($p=.016$), 29–30 hafta ($p=.001$) ve 31–32 hafta ($p=.002$) doğanlara göre anlamlı düzeyde daha uzun süre entübe kalmıştır. 25–26 hafta grubundaki bebekler, 27–28 hafta ($p<.001$), 29–30 hafta ($p<.001$) ve 31–32 hafta ($p<.001$) doğanlara göre anlamlı olarak daha uzun ventilasyon süresine

sahiptir. 27–28, 29–30 ve 31–32 hafta grupları arasında ise ventilasyon süresi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>.05$).

Tablo 4.10. Gestasyonel Haftaya Göre Morbiditeler

	22-24 hafta (N=6)	25-26 hafta (N=24)	27-28 hafta (N=43)	29-30 hafta (N=53)	31-32 hafta (N=15)	Toplam (N=141)	p
Prematür retinopati evresi							< 0.001
ROP yok	0 (%0)	4 (%16,7)	18 (%41,9)	34 (%64,2)	9 (%60)	65 (%46,1)	
Evre 1 ROP	1 (%16,7)	6 (%25)	9 (%20,9)	10 (%18,9)	4 (%26,7)	30 (%21,3)	
Evre 2 ROP	3 (%50)	6 (%25)	12 (%27,9)	6 (%11,3)	2 (%13,3)	29 (%20,6)	
Evre 3 ROP	2 (%33,3)	8 (%33,3)	4 (%9,3)	3 (%5,7)	0 (%0)	17 (%12,1)	
Patent duktus arteriozus							< 0.001
Yok	1 (%16,7)	6 (%25)	23 (%53,5)	37 (%69,8)	12 (%80)	79 (%56)	
Var	5 (%83,3)	18 (%75)	20 (%46,5)	16 (%30,2)	3 (%20)	62 (%44)	
Respiratuvar distres sendromu							< 0.001
Yok	0 (%0)	0 (%0)	5 (%11,6)	18 (%34)	8 (%53,3)	31 (%22)	
Var	6 (%100)	24 (%100)	38 (%88,4)	35 (%66)	7 (%46,7)	110 (%78)	
İnvaziv mekanik ventilasyon süresi							< 0.001
Ort (SS)	26.7 (16)	32.9 (44.8)	7.3 (11.7)	3.4 (6.4)	1.5 (2.4)	10.4 (22.9)	

Belirlenen tüm morbiditeler doğum ağırlığı ile benzer yönde anlamlı ilişkide gözlenmiştir (tüm p'ler $<.05$). Tüm morbiditelerin 1000 gr ve altındaki yenidoğanlarda 1000 gr ve üstündeki yenidoğanlara kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4.11. Doğum Ağırlığına Göre Morbiditeler

	1250-1500 gr (N=40)	1000-1249 gr (N=38)	750-999 gr (N=45)	500-749 gr (N=17)	500 gr altı (N=1)	Toplam (N=141)	p
Kanıtlanmış sepsis							< 0.001
Yok	31 (%77,5)	30 (%78,9)	21 (%46,7)	6 (%35,3)	1 (%100)	89 (%63,1)	
Var	9 (%22,5)	8 (%21,1)	24 (%53,3)	11 (%64,7)	0 (%0)	52 (%36,9)	
Klinik sepsis							< 0.001
Yok	20 (%50)	21 (%55,3)	6 (%13,3)	0 (%0)	0 (%0)	47 (%33,3)	
Var	20 (%50)	17 (%44,7)	39 (%86,7)	17 (%100)	1 (%100)	94 (%66,7)	
Prematür retinopati evresi							< 0.001
ROP yok	28 (%70)	22 (%57,9)	9 (%20)	6 (%35,3)	0 (%0)	65 (%46,1)	
Evre 1 ROP	6 (%15)	6 (%15,8)	14 (%31,1)	4 (%23,5)	0 (%0)	30 (%21,3)	
Evre 2 ROP	5 (%12,5)	8 (%21,1)	11 (%24,4)	5 (%29,4)	0 (%0)	29 (%20,6)	
Evre 3 ROP	1 (%2,5)	2 (%5,3)	11 (%24,4)	2 (%11,8)	1 (%100)	17 (%12,1)	
Patent duktus arteriozus							0.017
Yok	26 (%65)	27 (%71,1)	19 (%42,2)	6 (%35,3)	1 (%100)	79 (%56)	
Var	14 (%35)	11 (%28,9)	26 (%57,8)	11 (%64,7)	0 (%0)	62 (%44)	
Respiratuvar distres sendromu							< 0.001
Yok	16 (%40)	12 (%31,6)	1 (%2,2)	2 (%11,8)	0 (%0)	31 (%22)	
Var	24 (%60)	26 (%68,4)	44 (%97,8)	15 (%88,2)	1 (%100)	110 (%78)	
İnvaziv Mekanik ventilasyon süresi							< 0.001
Ort (SS)	2.8 (4,1)	2.7 (3,6)	19.9 (35,8)	18.6 (17,9)	39.0 (-)	10.4 (22,9)	

4.8. Laboratuvar Değerlendirmeleri

4.8.1. Trombosit Sayısı

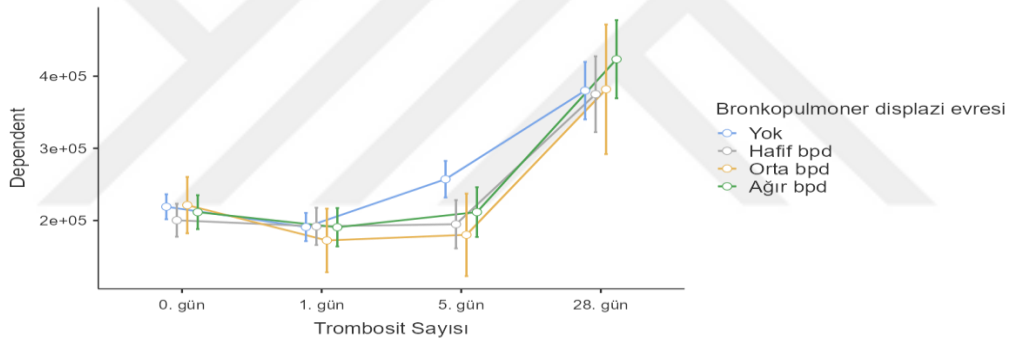
Trombosit sayısındaki zamana bağlı değişimi ve bu değişimin bronkopulmoner displazi (BPD) evrelerine göre farklılık gösterip göstermediğini incelemek amacıyla tekrarlayan ölçümler varyans analizi (RM-ANOVA) uygulanmıştır. Trombosit sayısı açısından zamanın ana etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur, $p<.001$, $\eta^2 =.464$. Yani, tüm hastalarda ortalama trombosit sayısının zamana bağlı olarak değiştiği gözlenmiştir. Ayrıca zaman $\times$ BPD evresi etkileşimi de anlamlıdır, $p=.039$, $\eta^2=.042$, bu da trombosit sayısındaki değişimin BPD evrelerine göre farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Tüm örnekleme yapılan zaman içi karşılaştırmalarda, 0. gün ile birinci gün arasında anlamlı bir azalma olduğu ($p<.001$) ve birinci gün ile 28. gün arasında belirgin bir artış olduğu görülmüştür ($p<.001$). En yüksek trombosit sayıları 28. günde gözlenmiştir. Bu değişiklikler, klinik olarak anlamlı düzeyde trombosit artışını yansıtmaktadır.

Beşinci gündeki trombosit sayıları, bronkopulmoner displazi (BPD) evrelerine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p=.039$). Post hoc karşılaştırmalar sonucunda, BPD olmayan grup ile hafif BPD grubu arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=.039$). Bu sonuçlar, BPD olmayan bebeklerde beşinci gündeki trombosit sayısının anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Beşinci gün trombosit sayısının BPD olan ve olmayanlar arasında ayrıştırıcı gücü ROC analizi ile incelenmiştir. $10 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'lük bir artışta BPD gelişme olasılığı yaklaşık %5,6 oranında azalmaktadır (OR=0.944). Lojistik regresyon modelinden elde edilen kesme noktası = $219 \times 10^3/\text{mm}^3$ ile beşinci gün trombosit sayısı, BPD oluşma riskini sınıflandırmada %62 civarında bir doğruluk performansı sergilemiştir (AUC=0.66; Özgüllük=0.63, Duyarlılık=0.61, $p<.001$). Bu eşik değeri, düşük trombosit sayısına sahip bebeklerde BPD gelişme olasılığını erken dönemde tespit edebilmek adına klinik olarak kullanılabilir.

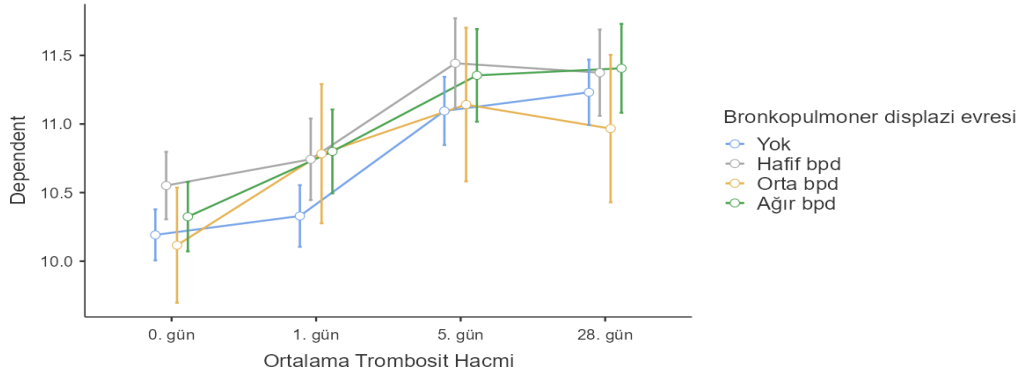
Şekil 4.7. BPD evresinin ve trombosit sayısının zaman bağımlı grafiği



4.8.2. Ortalama Trombosit Hacmi

MPV değişiminin zamana ilişkin ana etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur, $p<.001$, $\eta^2 = .248$. Bu bulgu, MPV değerlerinin zaman içinde anlamlı şekilde arttığını göstermektedir. 0. gün MPV değeri, birinci gün ($p<.001$), beşinci gün ($p<.001$) ve 28. gün ($p<.001$) ölçümlerine göre anlamlı düzeyde daha düşüktür. Birinci gün değeri, beşinci gün ($p<.001$) ve 28. gün ($p<.001$) ölçümlerine göre anlamlı olarak daha düşüktür. Beşinci gün ile 28. gün arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=.999$). Zaman $\times$ BPD evresi etkileşimi ise anlamlı bulunmamıştır, $p=.496$, $\eta^2=.020$, yani zaman içindeki değişimlerin BPD evresine göre anlamlı bir farklılık göstermediği anlaşılmaktadır.

Şekil 4.8. BPD evresinin ve MPV'in zaman bağımlı grafiği

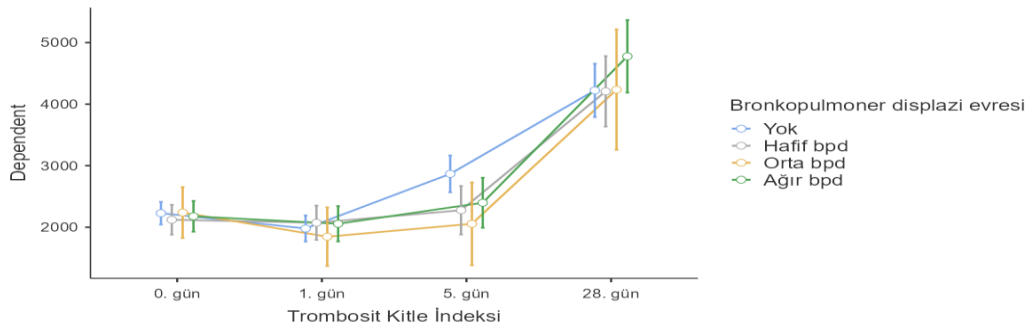


4.8.3. Trombosit Kitle İndeksi

Trombosit kitle indeksi, trombosit sayısı ile benzer bir trend göstermiştir. TKİ'nin zaman içinde anlamlı şekilde değiştiği gözlenmiştir $p<.001$, $\eta^2=.486$. 0. gün TKİ değeri, birinci güne göre daha yüksek ($p=.007$) ve 28. güne göre anlamlı olarak daha düşüktür ($p<.001$). Birinci gün, beşinci gün ($p<.001$) ve 28. gün ($p<.001$) ölçümlerine göre anlamlı olarak daha düşüktür. 28. gün, anlamlı olarak trombosit kitle indeksinin en yüksek gözleendiği zamandır.

Post hoc karşılaştırmalar incelendiğinde, beşinci gün TKİ değerleri BPD evresine göre anlamlı şekilde farklılık göstermektedir: BPD olmayan grup, ağır BPD grubuna ($p<.001$) ve orta BPD grubuna ($p=.017$) kıyasla anlamlı derecede daha yüksek TKİ göstermiştir. Diğer günlerde gruplar arası farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>.05$).

Şekil 4.9. BPD evresinin ve TKİ'nin zaman bağımlı grafiği

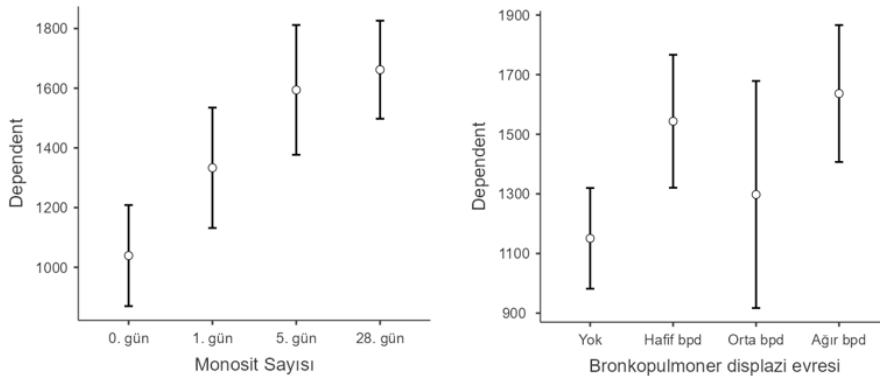


Beşinci gün trombosit kitle indeksinin (TKİ) BPD olan ve olmayan bebekleri ayırt edici gücü ROC ve lojistik regresyon ile incelenmiştir. 100 birimlik artışta BPD gelişme olasılığı yaklaşık %4 oranında azalmaktadır ($OR \approx 0.961$). Model çıktılarından elde edilen kesme noktası = 2424.4 birim ile beşinci gün TKİ, BPD oluşma riskini sınıflandırmada %56,7 doğruluk sağlamıştır ($AUC=0.642$; Özgüllük=0.56, Duyarlılık = 0.58, $p<.001$).

4.8.4. Monosit Sayısı

Zaman içinde monosit sayısındaki değişiklik anlamlı bulunmuştur, $p<.001$, $\eta^2 = .084$. Ancak bu değişim bronkopulmoner displazi (BPD) evreleriyle etkileşim göstermemektedir ($p=.640$, $\eta^2=.017$). Bu bulgu, zaman içinde monosit düzeylerinde genel bir değişim olduğunu, ancak bu değişimin BPD evrelerine göre farklılaşmadığını göstermektedir. Zamana bağlı post-hoc analizlerde ise 0. gün ile birinci gün ($p=.006$), beşinci gün ($p<.001$) ve 28. gün ($p<.001$) ölçümleri arasında anlamlı farklar saptanmıştır. Ancak beşinci gün ile 28. gün arasındaki fark anlamlı değildir ($p=.938$), bu da monosit sayısının başlangıçtan itibaren arttığını ve daha sonra stabil hale geldiğini düşündürmektedir.

Şekil 4.10. BPD evresinin ve monosit sayısının zaman bağımlı grafiği



Buna karşın, BPD evreleri arasında genel farklılıklar anlamlıdır, $p=.003$, $\eta^2 = .095$. Post-hoc karşılaştırmalar, BPD olmayan grubun tüm zamanlarda ortalama

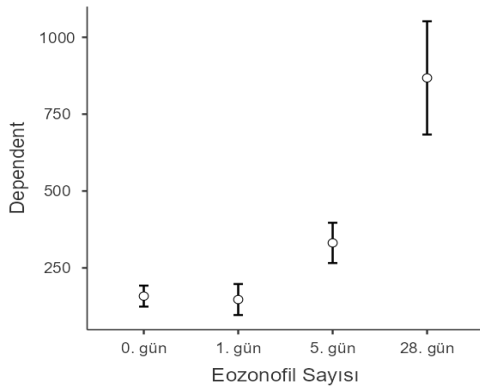
monosit sayısının, hafif ($p=.031$) ve ağır ($p=.005$) BPD gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olduğunu göstermiştir.

Tüm zamanlarda elde edilen ortalama monosit sayısının BPD'yi ayırıştırma becerisi ROC analizi ile incelenmiştir. Model katsayısı doğrultusunda, 1.000 hücre/mm³'lük bir artışta BPD gelişme olasılığı yaklaşık %1 oranında artmaktadır (OR = 1.001). Kesme noktası yaklaşık 1346 hücre/mm³ olarak hesaplanmıştır. Bu kesme noktası kullanıldığında model, BPD gelişimini %61,7 doğrulukla sınıflandırmıştır (AUC=0.640; Duyarlılık=0.625, Özgüllük=0.607, $p<.001$). Bu bulgular, yüksek monosit sayılarının BPD gelişim riski ile ilişkili olabileceğini ve 1346/mm³ üzeri değerlerin BPD açısından risk belirteci olarak dikkate alınabileceğini göstermektedir.

4.8.5. Eozinofil Sayısı

Zaman içerisinde eozinofil sayısında anlamlı bir değişim gözlenmiştir, $p<.001$, $\eta^2 =.244$. 0. gün ile beşinci gün ($p<.001$) ve 28. gün ($p<.001$) arasında anlamlı farklar olduğu görülmektedir. Benzer şekilde, birinci gün ile beşinci gün ($p<.001$) ve 28. gün ($p<.001$) arasında da anlamlı farklılıklar vardır. Ayrıca, beşinci gün ile 28. gün ölçümleri de anlamlı biçimde farklılaşmaktadır ($p<.001$). Bu bulgular, eozinofil sayısının zamanla belirgin şekilde arttığını göstermektedir.

Şekil. 4.11. Eozinofil sayısının zaman bağımlı grafiği

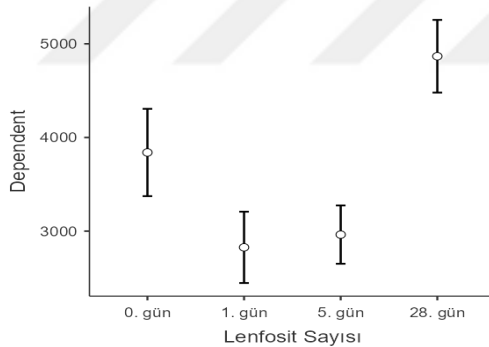


4.4.6. Lenfosit Sayısı

Zaman içerisinde lenfosit sayısında da anlamlı bir değişim gözlenmiştir, $p<.001$, $\eta^2=.191$. Ancak bu değişimlerin bronkopulmoner displazi (BPD) evrelerine göre anlamlı şekilde farklılaşmadığı saptanmıştır, $p=.142$, $\eta^2=.032$. Aynı şekilde, BPD grupları arasında genel düzeyde lenfosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir, $p=.074$, $\eta^2=.049$.

0. gün ile birinci gün ($p<.001$) ve beşinci gün ($p=.002$) arasında anlamlı düşüşler gözlenirken, 28. gün ölçümünde lenfosit sayısının anlamlı biçimde yükseldiği bulunmuştur (0. gün-28. gün: $p=.003$). Özellikle 28. gün değeri, önceki üç zaman noktasına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (birinci gün-28. gün: $p<.001$; beşinci gün-28. gün: $p<.001$).

Şekil 4.12. Lenfosit sayısının zaman bağımlı grafiği



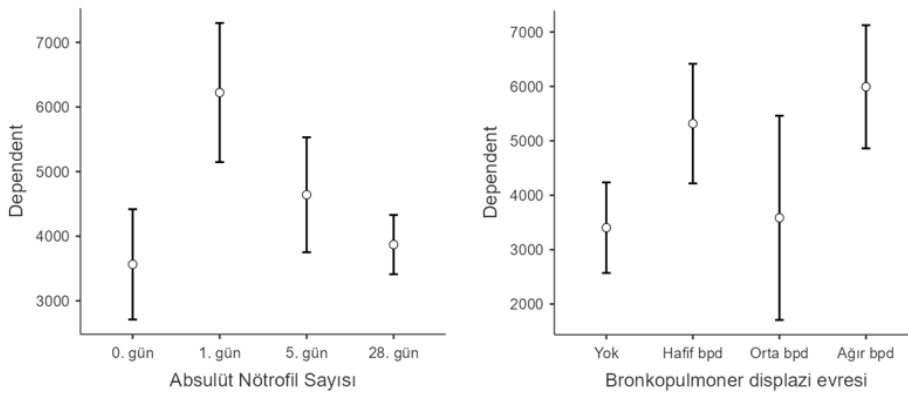
4.4.7. Absolü Nötrofil Sayısı

Zaman içinde absolü nötrofil sayısında anlamlı bir değişim gözlenmiştir, $p<.001$, $\eta^2=.091$. Buna karşın, zaman $\times$ BPD evresi etkileşimi anlamlı değildir, $p=.632$, $\eta^2=.017$; bu durum, nötrofil sayısındaki zamanla değişimin BPD evrelerine göre farklılaşmadığını göstermektedir. Zamanlar arası karşılaştırmalarda, nötrofil sayısı 0. günden birinci güne anlamlı şekilde artmış ($p<.001$), ardından beşinci ve 28. günlerde azalmıştır. BPD evrelerine göre genel nötrofil düzeyleri

karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur, $p=.001$, $\eta^2=.109$. Post-hoc analizler, özellikle ağır BPD ve hafif BPD gruplarının BPD olmayan gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek nötrofil sayısına sahip olduğunu göstermiştir ($p<.05$).

Yürütülen ROC ve lojistik regresyon analizinde 1000 hücre/mm³'lük bir artışta BPD gelişme olasılığı anlamlı ölçüde artmaktadır ($OR\approx 1.25$). Modelin sınıflandırma doğruluğu %61,0 olarak hesaplanmıştır (AUC=0.657; Duyarlılık=0.625; Özgüllük=0.590; $p<.001$). Bu kesme değeri, ROC eğrisinde yaklaşık olarak 3270 hücre/mm³ nötrofil sayısına karşılık gelmektedir.

Şekil 4.13. BPD evresinin ve nötrofil sayısının zaman bağımlı grafiği



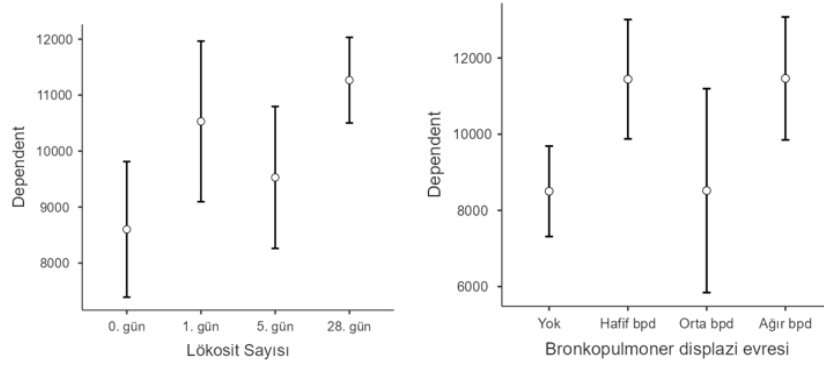
4.4.8. Lökosit Sayısı

Zaman içinde lökosit sayısında da anlamlı bir değişim olduğu gözlenmiştir, $p<.001$, $\eta^2=.048$. Ancak, lökosit sayısındaki zamansal değişim bronkopulmoner displazi (BPD) evresine göre anlamlı şekilde farklılık göstermemektedir, $p=.669$, $\eta^2=.016$.

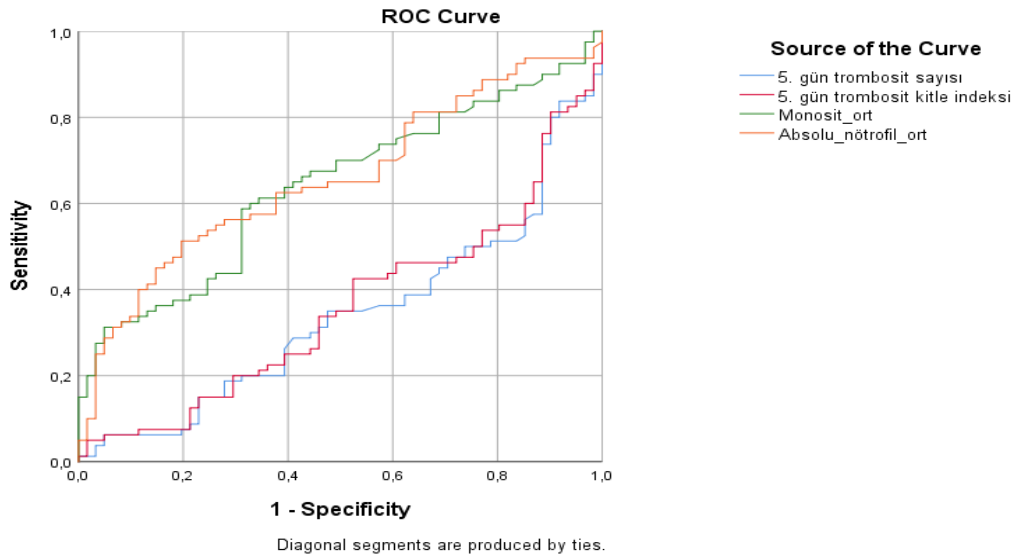
Zamanlar arası karşılaştırmalarda, lökosit sayısının 0. güne kıyasla birinci gün ($p<.001$) ve 28. gün ($p<.001$) anlamlı biçimde arttığı; beşinci gün değerinin ise anlamlı bir fark göstermediği gözlenmiştir. BPD evreleri açısından tüm zamanlarda ortalama lökosit düzeyleri anlamlı şekilde farklılık göstermektedir, $p=.004$,

$\eta^2=.092$. Hafif BPD ve ağır gruplarının BPD olmayan gruba göre anlamlı biçimde daha yüksek lökosit düzeylerine sahip olduğu gözlenmiştir ($p<.05$).

Şekil 4.14. BPD evresinin ve lökosit sayısının zaman bağımlı grafiği



Şekil 4.15. Beşinci gün Hematolojik Parametrelerin Bronkopulmoner Displazi Tanısında Ayırt Edici Gücünü Gösteren ROC Eğrileri



Tablo 4.12. ROC Analizine Göre Biyobelirteçlerin Kesme Noktası

Biyobelirteç	OR	Kesme Noktası	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	AUC	p
Beşinci gün Trombosit Sayısı	0.944	219586	0.613	0.639	0.624	0.66	0.001
Beşinci gün Trombosit Kitle İndeksi	0.961	2424.4	0.58	0.607	0.567	0.642	0.006
Monosit Sayısı (Ort)	1.010	1346.25	0.625	0.607	0.617	0.64	0.001
Absolu Nötrofil Sayısı (Ort)	1.25	3273.75	0.625	0.59	0.61	0.657	0.003

Tablo 4.13. Trombosit Değerleri Betimleyici İstatistikler

	BPD	N	Ort	Med	SS
Doğum trombosit sayısı	Yok	61,0	219032,8	210000,0	68073482,00
	Hafif BPD	35,0	200314,3	179000,0	69762105,00
	Orta BPD	12,0	221250,0	225500,0	75033477,00
	Ağır BPD	33,0	211545,5	202000,0	65230405,00
Doğum MPV	Yok	61,0	10,20	10,10	0.718
	Hafif BPD	35,0	10,60	10,40	0.866
	Orta BPD	12,0	10,10	10,20	0.581
	Ağır BPD	33,0	10,30	10,30	0.658
Doğum TKİ	Yok	61,0	2228,40	2121,00	688944,00
	Hafif BPD	35,0	2121,90	1935,20	823270,00
	Orta BPD	12,0	2238,70	2153,70	786494,00
	Ağır BPD	33,0	2177,90	2158,20	654766,00
Birinci gün trombosit sayısı	Yok	61,0	190901,6	197000,0	73343644,00
	Hafif BPD	35,0	191857,1	165000,0	94802626,00
	Orta BPD	12,0	172333,3	143000,0	81483220,00
	Ağır BPD	33,0	190606,1	175000,0	60254636,00
Birinci gün MPV	Yok	61,0	10,30	10,30	0.824
	Hafif BPD	35,0	10,70	10,80	1039,00
	Orta BPD	12,0	10,80	10,40	0.951
	Ağır BPD	33,0	10,80	10,60	0.805
Birinci gün TKİ	Yok	61,0	1980,00	1987,20	762107,00
	Hafif BPD	35,0	2073,10	1864,80	1065799,00
	Orta BPD	12,0	1846,20	1564,30	835695,00
	Ağır BPD	33,0	2056,40	1983,60	663812,00
Beşinci gün trombosit sayısı	Yok	61,0	257213,1	234000,0	95352524,00
	Hafif BPD	35,0	194800,0	172000,0	118582510,0
	Orta BPD	12,0	180083,3	156000,0	94642349,00
	Ağır BPD	33,0	211606,1	208000,0	88831631,00
Beşinci gün MPV	Yok	61,0	11,10	11,20	0.823
	Hafif BPD	35,0	11,40	11,50	1162,00
	Orta BPD	12,0	11,10	11,30	1071,00
	Ağır BPD	33,0	11,40	11,50	1011,00
Beşinci gün TKİ	Yok	61,0	2867,20	2598,40	1104400,00
	Hafif BPD	35,0	2275,80	2115,60	1458688,00
	Orta BPD	12,0	2055,90	1840,00	1104661,00
	Ağır BPD	33,0	2398,00	2392,00	994990,00
28. gün trombosit sayısı	Yok	61,0	379967,2	386000,0	128967692,0
	Hafif BPD	35,0	375057,1	319000,0	138242316,0
	Orta BPD	12,0	381833,3	302500,0	227906214,0
	Ağır BPD	33,0	423545,5	388000,0	191616331,0
28. gün MPV	Yok	61,0	11,20	11,20	0.866
	Hafif BPD	35,0	11,40	11,00	1002,00
	Orta BPD	12,0	11,00	11,10	0.970
	Ağır BPD	33,0	11,40	11,40	0.999
28. gün TKİ	Yok	61,0	4223,70	4263,60	1360142,00
	Hafif BPD	35,0	4207,90	4009,80	1414451,00
	Orta BPD	12,0	4236,00	3088,40	2769225,00
	Ağır BPD	33,0	4777,10	3987,20	2080325,00

Tablo 4.14. Diğer Laboratuvar Değerleri Betimleyici İstatistikler

	BPD Evresi	N	Ort	Med	SS
Doğum monosit sayısı	Yok	61,00	723,60	660,00	483,10
	Hafif BPD	35,00	1250,90	1010,00	986,90
	Orta BPD	12,00	938,30	525,00	738,40
	Ağır BPD	33,00	1244,20	910,00	1227,00
Birinci gün monosit sayısı	Yok	61,00	1072,10	1030,00	626,40
	Hafif BPD	35,00	1538,00	930,00	1307,90
	Orta BPD	12,00	1163,30	1015,00	639,80
	Ağır BPD	33,00	1560,00	1210,00	1341,60
Beşinci gün monosit sayısı	Yok	61,00	1472,50	1260,00	843,70
	Hafif BPD	35,00	1760,30	1290,00	1408,70
	Orta BPD	12,00	1459,20	1575,00	777,10
	Ağır BPD	33,00	1685,20	1410,00	1252,60
28. gün monosit sayısı	Yok	61,00	1335,10	1240,00	545,40
	Hafif BPD	35,00	1625,10	1650,00	728,50
	Orta BPD	12,00	1630,80	1125,00	1039,30
	Ağır BPD	33,00	2057,00	1940,00	1218,70
Doğum eozinofil sayısı	Yok	61,00	110,80	90,00	92,50
	Hafif BPD	35,00	228,90	110,00	282,80
	Orta BPD	12,00	150,80	140,00	139,60
	Ağır BPD	33,00	142,70	110,00	143,20
Birinci gün eozinofil sayısı	Yok	61,00	70,50	40,00	73,40
	Hafif BPD	35,00	147,40	70,00	266,50
	Orta BPD	12,00	288,30	45,00	731,10
	Ağır BPD	33,00	82,40	40,00	108,00
Beşinci gün eozinofil sayısı	Yok	61,00	289,70	190,00	256,40
	Hafif BPD	35,00	401,70	260,00	407,80
	Orta BPD	12,00	360,80	220,00	428,00
	Ağır BPD	33,00	273,00	180,00	333,20
28. gün eozinofil sayısı	Yok	61,00	1049,00	690,00	1095,20
	Hafif BPD	35,00	801,10	610,00	567,40
	Orta BPD	12,00	820,80	610,00	704,00
	Ağır BPD	33,00	800,30	520,00	992,40
Doğum lenfosit sayısı	Yok	61,00	3585,20	3370,00	1360,50
	Hafif BPD	35,00	4363,70	3850,00	1860,80
	Orta BPD	12,00	3334,20	3030,00	1931,70
	Ağır BPD	33,00	4076,10	3290,00	3945,80
Birinci gün lenfosit sayısı	Yok	61,00	2533,60	2310,00	1248,40
	Hafif BPD	35,00	3290,60	2480,00	2569,30
	Orta BPD	12,00	2369,20	2035,00	1082,50
	Ağır BPD	33,00	3113,60	2480,00	2381,70
Beşinci gün lenfosit sayısı	Yok	61,00	3109,70	2860,00	1600,90
	Hafif BPD	35,00	3392,90	3060,00	1756,20
	Orta BPD	12,00	2635,00	2455,00	1180,80
	Ağır BPD	33,00	2714,20	2490,00	1464,50

Tablo 4.14. Diğer Laboratuvar Değerleri Betimleyici İstatistikler(devamı)

	BPD Evresi	N	Ort	Med	SS
28. gün lenfosit sayısı	Yok	61,00	5040,20	4670,00	1654,00
	Hafif BPD	35,00	5705,40	5430,00	2525,20
	Orta BPD	12,00	4588,30	4100,00	2270,50
	Ağır BPD	33,00	4135,50	3810,00	1720,70
Doğum absolü nötrofil sayısı	Yok	61,00	2467,00	1700,00	2792,00
	Hafif BPD	35,00	4949,00	2340,00	5756,00
	Orta BPD	12,00	2145,00	1605,00	1693,00
	Ağır BPD	33,00	4698,00	3330,00	5449,00
Birinci gün absolü nötrofil sayısı	Yok	61,00	4818,00	3850,00	3441,00
	Hafif BPD	35,00	7006,00	4330,00	6288,00
	Orta BPD	12,00	5148,00	4000,00	3483,00
	Ağır BPD	33,00	7920,00	5200,00	7716,00
Beşinci gün absolü nötrofil sayısı	Yok	61,00	3647,00	3120,00	2996,00
	Hafif BPD	35,00	5710,00	3890,00	6040,00
	Orta BPD	12,00	3288,00	3100,00	1441,00
	Ağır BPD	33,00	5920,00	4110,00	5574,00
28. gün absolü nötrofil sayısı	Yok	61,00	2685,00	2300,00	1483,00
	Hafif BPD	35,00	3604,00	3150,00	2414,00
	Orta BPD	12,00	3758,00	3540,00	1718,00
	Ağır BPD	33,00	5435,00	4840,00	3449,00
Doğum lökosit sayısı	Yok	61,00	6886,00	6150,00	3509,00
	Hafif BPD	35,00	10792,00	7560,00	7494,00
	Orta BPD	12,00	6568,00	5055,00	3680,00
	Ağır BPD	33,00	10162,00	8350,00	8642,00
Birinci gün lökosit sayısı	Yok	61,00	8494,00	7640,00	4674,00
	Hafif BPD	35,00	11982,00	8790,00	8893,00
	Orta BPD	12,00	8969,00	7780,00	4720,00
	Ağır BPD	33,00	12676,00	9900,00	9729,00
Beşinci gün lökosit sayısı	Yok	61,00	8519,00	7110,00	4522,00
	Hafif BPD	35,00	11265,00	8080,00	8804,00
	Orta BPD	12,00	7743,00	7630,00	3192,00
	Ağır BPD	33,00	10593,00	8700,00	7301,00
28. gün lökosit sayısı	Yok	61,00	10109,00	9650,00	3031,00
	Hafif BPD	35,00	11735,00	10770,00	4254,00
	Orta BPD	12,00	10798,00	9490,00	4588,00
	Ağır BPD	33,00	12427,00	12070,00	4574,00

5. TARTIŞMA

Çalışmamız 2020-2024 yılları arasında AÜTF YYBÜ’de takip edilen son adet tarihine göre 32. gestasyonel haftanın ve 1500 gramın altında doğan çok düşük doğum ağırlıklı olan 141 prematür bebekle yapılmış olup; prematür bebeklerin başlıca sorunlarından olan RDS, PDA, ROP, erken ve geç neonatal sepsisin BPD ile ilişkisi yanı sıra trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi ve trombosit kitle indeksinin BPD sıklığı ve evresi ilişkisi değerlendirilmiştir.

BPD, ileri derecede erken doğmuş bebeklerin yaklaşık yarısını etkileyen ciddi bir sağlık sorunudur. Mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda 141 bebeğin %56,7’nde (n=80) bronkopulmoner displazi gelişmiş olup; sıklık açısından önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir (126).

BPD gelişiminde etkili olan faktörler üzerine yapılan çalışmalar, hastalığın ortaya çıkışında çok sayıda risk unsurunun rol oynadığını ortaya koymaktadır. Prematürite başta olmak üzere, hiperoksi, enfeksiyonlar, invaziv solunum desteği gibi klinik uygulamalar ve antenatal dönemdeki koşullar bu riskleri belirgin şekilde artırmaktadır. Bunun yanı sıra, annenin sigara içmesi gibi çevresel faktörler ve genetik yatkınlık da hastalığın gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Erkek cinsiyetin daha fazla risk taşıması ve erken dönemdeki hormonal yetersizlikler (özellikle adrenal yetmezlik) gibi biyolojik farklılıklar da dikkat çekicidir (127). Tüm bu belirgin risk faktörleri oldukça iyi tanımlanmış olmasına rağmen, hematolojik parametrelerin hastalıkla ilişkisine yönelik veriler görece sınırlı kalmıştır. Bu da sistemik inflamasyonun ya da oksidatif stresin hematolojik yansımalarının BPD ile ilişkisinin yeterince araştırılmadığını düşündürmektedir. Oysa erken dönemde yapılan tam kan sayımı gibi basit ve ucuz testler, potansiyel olarak hastalığın erken belirteçlerini sunabilir. Bu nedenle, hematolojik göstergelerin BPD risk öngörüsünde daha fazla dikkate alınması hem erken tanı hem de önleyici stratejiler açısından değerli olabilir (128).

Prematüre yenidoğanlarda morbidite ve mortalite oranları, literatürde de sıklıkla belirtildiği üzere, başlıca gestasyonel yaş ve doğum ağırlığına bağlı olarak şekillenmektedir. Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı arttıkça, komplikasyon gelişme riski anlamlı şekilde azalmaktadır (129, 130). Çalışmamızda, prenatal ve natal dönemde prematürite ile ilişkili mortalite belirleyicileri incelendiğinde, bronkopulmoner displazi gelişimi açısından en belirgin iki risk faktörünün düşük doğum ağırlığı ve düşük gestasyon haftası olduğunu gösterilmiştir. Bu bulgu, özellikle prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 gr) bebeklerde BPD riskinin belirgin şekilde arttığını ortaya koyan birçok çalışmayla uyumludur (70, 131).

Buna karşılık, annede kronik hastalık varlığı (örneğin hipertansiyon, diyabet), preeklampsi, eklampsi, erken membran rüptürü (EMR) ve koryoamniyonit gibi gebelikle ilişkili komplikasyonların, çalışmamızda BPD gelişimi üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Oysa bazı çalışmalar özellikle koryoamniyonitin, intrauterin inflamasyon yoluyla fetal akciğer gelişimini etkileyerek BPD riskini artırabileceğini bildirmiştir (132). Bu farklılığın nedenleri arasında örneklem büyüklüğü, inflamasyonun şiddeti, tanı kriterlerinin heterojenliği ve diğer eşlik eden risk faktörleri yer alabilir.

Ayrıca çoğul gebelik, doğum şekli (sezaryen/vajinal), antenatal steroid uygulamasının zamanlaması ve uygun dozda verilmesi ile gebelikte sigara kullanımı gibi risk faktörlerinin de çalışmamızda BPD morbiditesi üzerinde anlamlı bir etkisinin bulunmadığı tespit edilmiştir. Bu faktörlerin bazıları, özellikle antenatal steroid kullanımı ve sigara maruziyeti, literatürde BPD ile ilişkilendirilmiş olmakla birlikte, etkilerinin klinik sonuçlara yansımaları bazı çalışmalarda tutarsızlık göstermektedir. Bu durum, prenatal bakımın kalitesi, maternal-fetal sağlık sistemleri arasındaki farklılıklar ve genetik/çevresel etkileşimlerin BPD gelişimindeki karmaşık rolü ile açıklanabilir (133, 134).

Genel olarak bulgularımız, BPD gelişiminde en güçlü belirleyicilerin gestasyon haftası ve doğum ağırlığı olduğunu, diğer olası risk faktörlerinin ise

linik önem düzeylerinin olgular arası farklılıklar nedeniyle değişkenlik gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda göbek kordonu klemplenme zamanının, bronkopulmoner displazi evreleriyle anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır. Özellikle doğumdan hemen sonra gerçekleştirilen klemplemenin, BPD gelişen bebeklerde; özellikle de orta/ağır BPD grubunda daha sık uygulandığı görülmüştür. Buna karşılık, 30–60 saniye aralığında yapılan klemplemenin orta/ağır BPD grubunda anlamlı şekilde daha düşük oranlarda gerçekleştiği belirlenmiştir. Bu bulgu, geç klemplemenin BPD gelişimi üzerine olası koruyucu etkilerini gündeme getirmektedir.

Nitekim literatürde geç kordon klemplenmesinin, prematüre bebeklerde intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit ve kan transfüzyonu ihtiyacını azaltabileceği; hemodinamik stabiliteyi destekleyerek pulmoner dolaşımın daha düzenli olmasına katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (135, 136). Benzer şekilde, Backes ve ark. nın (137) randomize kontrollü çalışmasında geç klemplemenin prematürelerde respiratuvar morbiditeyi azaltabileceği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda da geç klempleme uygulanan bebeklerde BPD oranının daha düşük bulunması, bu sonuçları destekler niteliktedir.

Doğum sonrası canlandırma gereksinimi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=.023$). Canlandırma gereksiniminin en yüksek düzeyde orta-ağır BPD grubunda (%95,6) oranında gözlenmesi, bu bebeklerin doğumda daha ciddi solunum güçlükleri yaşadığını ve neonatal adaptasyon sürecinde daha yoğun girişimlere ihtiyaç duyduklarını göstermektedir. Bu bulgu, Jobe (138), Schmidt ve ark. (139) gibi araştırmacıların bildirdiği üzere, doğumda karşılaşılan respiratuvar zorlukların BPD gelişimiyle yakından ilişkili olabileceği yönündeki görüşlerle örtüşmektedir.

Bu bağlamda, hem doğum sırasında uygulanan müdahalelerin (örneğin klempleme zamanı) hem de doğum sonrası erken dönemdeki resüsitasyon ihtiyacının, BPD gelişimi üzerinde belirleyici rol oynayabileceği söylenebilir. Bu

durum, özellikle yüksek riskli prematürelde doğum sürecinin titizlikle yönetilmesinin ve optimal zamanlamaların belirlenmesinin önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda postnatal dönemdeki klinik risk faktörleri değerlendirildiğinde, özellikle solunumsal komplikasyonların BPD şiddetiyle yakın ilişkili olduğu görülmüştür. Sürfaktan tedavi ihtiyacının BPD şiddetiyle anlamlı düzeyde ilişkili bulunması ($p=.010$), prematüre bebeklerde erken dönemdeki akciğer matürasyon eksikliğinin ve buna bağlı gelişen respiratuvar distresin, uzun dönem solunum morbiditesi ile bağlantısını desteklemektedir. Orta/ağır BPD grubundaki bebeklerin %91,1'inin sürfaktan tedavisine ihtiyaç duyması, bu ilişkinin klinik olarak da oldukça güçlü olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, respiratuvar distres sendromu (RDS) varlığı ile BPD şiddeti arasındaki anlamlı ilişki ($p=.010$) bu sonucu pekiştirmektedir. Literatürde RDS ile BPD arasında güçlü bir bağlantı olduğu; erken dönemde ciddi sürfaktan eksikliği yaşayan bebeklerde, kronik akciğer hastalığı gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (140, 141).

Patent duktus arteriozus (PDA) varlığı da BPD şiddeti ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur ($p<.001$). PDA'nın, özellikle soldan sağa şant ile pulmoner hipervolemiyi artırarak pulmoner ödem ve akciğer hasarını kolaylaştırdığı, bu mekanizma yoluyla BPD gelişimini tetiklediği bilinmektedir (142). Çalışmamızda PDA'nın orta/ağır BPD grubunda %64,4 gibi yüksek bir oranda görülmesi bu fizyopatolojik süreci destekler niteliktedir.

Prematür retinopatisi (ROP) açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=.006$). Özellikle evre 3 ROP, orta/ağır BPD grubunda belirgin şekilde daha sık görülmüştür (%22,2'ye karşı %7,3). Bu bulgu, her iki durumun da benzer oksijen tedavisi ve ventilasyon stratejilerine maruz kalma gibi çevresel faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca prematüritenin derecesi, sistemik inflamasyon ve vasküler gelişim bozuklukları gibi ortak patofizyolojik süreçler de bu birlikteliği açıklayabilir (143).

Sepsis, çalışmamızda BPD şiddeti ile en güçlü ilişkilerden birini göstermiştir. Hem kanıtlanmış sepsis ($p=.002$) hem de klinik sepsis ($p<.001$) oranları, orta/ağır BPD grubunda anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, enfeksiyonun sistemik inflamatuvar yanıtı artırarak akciğer dokusunda hasara yol açabileceğini ve bu nedenle BPD gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (144, 145). Özellikle klinik sepsis oranının orta/ağır BPD grubunda %95,6 gibi yüksek bir düzeyde olması, enfeksiyonun kronik akciğer hastalığı üzerindeki belirleyici etkisine dikkat çekmektedir.

Buna karşılık, trombosit transfüzyonu gereksinimi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=.925$). Her iki grupta da transfüzyon oranının %6 civarında olması, trombositopeninin ya da trombosit desteğinin BPD gelişimi üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını düşündürmektedir. Literatürde bu konuya ilişkin bulgular sınırlı olup, trombosit transfüzyonunun BPD ile ilişkisine dair net bir kanıt bulunmamaktadır (146).

Sonuç olarak, çalışmamızda postnatal dönemdeki birçok risk faktörünün (özellikle RDS, PDA, ROP, sepsis ve sürfaktan gereksiniminin) BPD şiddetiyle güçlü şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, prematüre bebeklerin doğum sonrası dönemde dikkatle izlenmesi, enfeksiyonların önlenmesi, hemodinamik stabilitenin sağlanması ve oksijen tedavisinin titizlikle yönetilmesinin, BPD gelişimini önlemede hayati öneme sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda prematür retinopatisi (ROP) ile bronkopulmoner displazi (BPD) evreleri arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p=.006$). BPD şiddeti arttıkça ROP görülme sıklığı da belirgin şekilde artmaktadır. ROP saptanmayan bebeklerin oranı, BPD olmayan/hafif grupta (%55,2) daha yüksekken orta/ağır BPD grubunda bu oran önemli ölçüde düşmektedir. Literatürde de BPD ve ROP'un ortak risk faktörleri olduğu, özellikle düşük gestasyonel yaş, düşük doğum ağırlığı, oksijen tedavisi süresi ve mekanik ventilasyon desteği gibi etkenlerin her iki hastalıkta da morbiditeyi artırdığı bildirilmektedir (147, 148). Evre 2 ve 3 ROP'un daha ağır

BPD evrelerinde daha sık gözlenmesi, prematüriteye bağlı sistemik immatüritenin yanı sıra uzamış oksijen maruziyeti ve inflamatuvar yanıtın retinada da belirgin hasar oluşturduğunu düşündürmektedir.

ROP tedavi gereksiniminin BPD evresiyle paralel olarak artması da dikkat çekicidir. Tedavi almayanların oranı, BPD olmayan/hafif grupta %90,6 iken, orta/ağır BPD grubunda %64,4'tür. Ağır BPD grubunda medikal ve kombine tedavi gereksinimi belirgin şekilde artmıştır. Bu durum, oksijen toksisitesinin sadece BPD değil aynı zamanda progresif ROP gelişiminde de önemli bir rol oynadığını desteklemektedir. Fierson ve ark. nın (149) yayınladıkları Amerikan Pediatri Akademisi rehberinde, sistemik prematürite komplikasyonlarının ROP prognozunu doğrudan etkileyebileceği vurgulanmaktadır.

Patent duktus arteriozus (PDA) da çalışmamızda BPD şiddeti ile anlamlı ilişki göstermiştir. Orta/ağır BPD gruplarında PDA sıklığı anlamlı derecede yüksektir. Bu bulgu, hemodinamik olarak anlamlı PDA'nın, pulmoner ödem, ventilatör ihtiyacında artış ve alveoler gelişimde gecikme gibi mekanizmalarla BPD patogenezi desteklediğini ortaya koymaktadır (150). Literatürde, özellikle tedavi edilmeyen veya geç tedavi edilen PDA varlığının BPD gelişiminde rol oynayabileceği belirtilmiştir (151). Çalışmamızda PDA tedavi oranları da benzer şekilde BPD şiddeti ile artmakta olup, özellikle medikal tedavi uygulanan hasta oranı orta/ağır BPD grubunda anlamlı olarak yüksek düzeydedir. Bununla birlikte, medikal + cerrahi tedavi kombinasyonlarında anlamlı fark gözlenmemesi, cerrahiye başvurma kararının daha çok refrakter PDA olgularında verildiğini ve bu durumun BPD ile birebir korele olmadığını düşündürmektedir. İbuprofen ve parasetamol kür sayılarında BPD evreleri arasında fark saptanmaması, uygulanan medikal tedavi rejimlerinin klinik karar sürecinde benzer protokollerle yürütüldüğünü göstermektedir.

Bu bulgular genel olarak değerlendirildiğinde, prematüriteye bağlı sistemik komplikasyonların birbirini tetikleyen etkilerle BPD gelişimi ve şiddeti üzerinde çok boyutlu bir etki yarattığı söylenebilir. ROP, PDA ve sepsis gibi

komplikasyonların BPD ile güçlü ilişkisi, immatüritenin sistemik etkilerinin ortak patofizyolojik mekanizmalarla birden fazla organ sistemini etkilediğini göstermektedir.

Çalışmamızda, invaziv ve noninvaziv solunum desteği süreleri ile BPD evreleri arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. BPD şiddeti arttıkça hem invaziv hem de noninvaziv solunum desteği sürelerinin uzadığı görülmüştür. İnvaziv mekanik ventilasyon süresi, orta/ağır BPD grubunda (medyan=15 gün) BPD yok/hafif grubuna (medyan=1 gün) kıyasla anlamlı olarak daha uzundu ($p<.001$). Noninvaziv solunum destek süresi, orta/ağır BPD grubunda (medyan=35 gün) BPD yok/hafif grubuna (medyan=12 gün) göre anlamlı şekilde daha uzundu ($p<.001$). Bu bulgu, hastalığın ilerleyen evrelerinde hava yolu desteği gereksiniminin artışıyla uyumludur. Literatürde de benzer şekilde, BPD şiddetinin artışı ile birlikte uzamış ventilasyon süresinin anlamlı ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (152, 153).

Oksijen desteği süresi açısından yapılan değerlendirmeler de benzer ilişki göstermektedir. Orta/ağır BPD grubunda (medyan=68 gün), BPD yok/hafif grubuna (medyan=22 gün) kıyasla anlamlı olarak daha uzundu ($p<.001$). Oksijen süresine ilişkin bu örüntü, akciğer immatüritesinin derecesi arttıkça gaz değişimindeki bozulmanın da belirginleştiğini ve bu durumun daha uzun süre oksijen desteği ihtiyacı doğurduğunu düşündürmektedir. Bu bulgular, BPD'nin ağırlaştıkça pulmoner fonksiyonların daha fazla etkilendiğini ve daha yoğun destek gereksinimi doğurduğunu doğrulamaktadır (131, 154).

FiO₂ zamanla anlamlı şekilde azalmıştır ($p<.001$, $\eta^2=.543$). FiO₂ oranının zamanla anlamlı şekilde azalması, prematüre bebeklerin klinik durumunda genel bir iyileşme olduğunu ve oksijen gereksinimlerinin zaman içinde azaldığını göstermektedir. Bu durum, çoğu prematüre bebekte akciğer gelişiminin devam ettiğini ve oksijen desteğine olan bağımlılığın azaldığını düşündürmektedir. Etki büyüklüğünün yüksek olması ($\eta^2=.543$), bu azalmanın güçlü ve klinik olarak anlamlı olduğunu ortaya koyar. FiO₂ oranındaki zamanla değişimin BPD evresine bağlı olarak farklılaştığı görülmektedir. Başka bir deyişle, tüm bebeklerde FiO₂

zamanla azalsa da bu azalma BPD yok/hafif grubunda daha hızlı ve belirgindir. Oysa orta/ağır BPD grubunda oksijen ihtiyacındaki azalma daha yavaş ve sınırlıdır. Bu durum, BPD şiddetinin akciğer iyileşme sürecini doğrudan etkilediğini gösterir. Ayrıca, FiO₂ düzeyindeki zamana bağlı azalma ve BPD evreleri arasındaki anlamlı fark ($p<.001$), hastaların klinik seyrinin ve tedavi yanıtının farklı olduğunu göstermektedir (152).

BPD yok/hafif grubunun 28. gün FiO₂ oranı, orta/ağır gruba kıyasla anlamlı ölçüde daha düşüktür ($p<.001$). 28. günde FiO₂ oranının BPD yok/hafif grubunda anlamlı ölçüde daha düşük olması, bu bebeklerin oksijen desteğine daha az ihtiyaç duyduğunu ve akciğer işlevlerinin daha iyi durumda olduğunu gösterir. Bu fark, BPD evrelemesinde 28. gün FiO₂ düzeyinin klinik olarak ayırt edici bir ölçüt olabileceğini destekler.

Gruplar arası genel fark da anlamlıdır; orta/ağır BPD grubu, FiO₂ oranı bakımından yok/hafif gruba kıyasla anlamlı derecede daha yüksek değerlere sahiptir ($p<.001$, $\eta^2=.325$). BPD'nin şiddeti arttıkça FiO₂ gereksiniminin belirgin şekilde arttığı görülmektedir. Orta/ağır BPD grubu, hastalığın progresyonu nedeniyle daha yoğun oksijen tedavisine ihtiyaç duymaktadır. Etki büyüklüğünün orta-yüksek düzeyde olması ($\eta^2=.325$), bu ilişkinin klinik açıdan da anlamlı olduğunu gösterir. Bu örüntü, BPD'nin kronikleşme sürecinde oksijen bağımlılığının önemli bir belirteç olduğunu ve hem tanı hem de izlem açısından dikkate alınması gerektiğini göstermektedir (155, 156).

Orta/ağır BPD gelişen bebeklerde TPN süresi anlamlı şekilde daha uzundur (Ort=19,6 ± 14,7 gün) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.001$). Bu bulgu, daha şiddetli BPD gelişen bebeklerin enteral beslenmeye geçişte zorlandıklarını ve uzamış parenteral desteğe ihtiyaç duyduklarını göstermektedir. Jocelyn ve ark. (157) ileri derece prematürelde enteral beslenmeye geçiş süresinin BPD gelişiminde etkili olabileceğini bildirmiştir. Uzamış TPN süresi; bağırsak matürasyonunun gecikmesi, klinik instabilite ve eşlik eden enfeksiyonlarla ilişkili

olabilir, bu da akciğerlerin gelişimini sekteye uğratarak BPD'ye katkı sağlayabilir (158).

Kanıtlanmış sepsis oranı; orta/ağır BPD grubunda %55,6 iken, yok/hafif BPD grubunda %28,1 olarak görülmüştür ($p=0.002$). Bu durum, sistemik enfeksiyonların BPD gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Kramer ve ark. (159) sistemik inflamasyonun ve özellikle sepsis sonrası gelişen sitokin yanıtlarının, akciğer dokusunda hasarı artırarak BPD riskini yükselttiğini vurgulamıştır. Lahra ve ark. (160) sepsisin özellikle alveoler gelişim döneminde akciğerde kalıcı yapısal değişikliklere yol açabileceğini rapor etmiştir.

Hem klinik hem de kanıtlanmış sepsis varlığında, TPN süresinin anlamlı şekilde uzadığı gösterilmiştir ($p<.001$).

Özellikle:

- **Klinik sepsis:** Sepsis olmayanlarda $8,9 \pm 3,4$ gün → sepsis olanlarda $17,9 \pm 13,4$ gün.
- **Kanıtlanmış sepsis:** Sepsis olmayanlarda $11,1 \pm 6,7$ gün → sepsis olanlarda $21,4 \pm 15,5$ gün.

Bu, sepsis gelişen bebeklerde sistemik durumun daha kötü seyretmesi nedeniyle enteral beslenmeye geçişin geciktiğini ve bu nedenle parenteral desteğin uzadığını gösterir. Lahra ve ark. (160) sepsisli çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde beslenme intoleransı ve geç enteral beslenmenin yaygın olduğunu göstermiştir. Bunun yanı sıra, uzamış TPN uygulaması kendi başına kateter kaynaklı enfeksiyon riskini artırarak bir kısır döngü yaratabilir (161).

Erken doğan bebeklerde (özellikle <28 hafta), hem klinik hem de kanıtlanmış sepsis oranları belirgin şekilde daha yüksektir.

Örneğin:

- **Klinik sepsis:** 22–24 haftada %100, 25–26 haftada %91,7
- **Kanıtlanmış sepsis:** 22–24 haftada %50, 25–26 haftada %54,2

Bu bulgu, immün sistemin olgunlaşmamış olması ve invaziv girişimlere daha uzun süre maruz kalmanın etkisini göstermektedir. Patel ve ark. (162) daha düşük gestasyon haftasının sepsis insidansı ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve bu durumun neonatal mortalite ve morbiditeyi artırdığını bildirmiştir. Koç ve ark. ise (163) Türkiye’den tek merkezli çalışmada 28 haftadan küçük bebeklerde sepsis oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu vurgulamışlardır.

Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı, prematüre morbiditeleri üzerinde belirleyici faktörler arasında yer almaktadır. Çalışmamızda da ROP, PDA, RDS gibi majör neonatal morbiditelerin en sık, 28. gebelik haftasından önce doğan yenidoğanlarda gözleendiği, gestasyonel hafta ilerledikçe bu komplikasyonların sıklığında anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır (tüm p’ler <.001). Literatürde de benzer şekilde, prematüritenin derecesi arttıkça vasküler ve pulmoner komplikasyonların daha sık görüldüğü belirtilmektedir (164, 165).

Özellikle ROP açısından, gestasyon hafta ile evreler arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur (p<.001). En ağır ROP evrelerinin 22–26. haftalarda daha sık olduğu, buna karşın gebelik haftası ilerledikçe ROP görülme oranının azaldığı gözlemlenmiştir. Bu bulgu, retinal vaskülarizasyonun immatüriteye bağlı olarak baskılandığı daha erken gebelik haftalarının ROP açısından risk altında olduğunu göstermektedir (166).

Benzer şekilde, PDA ve RDS sıklığının da erken gebelik haftalarında anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu, duktusun kapanma fizyolojisinin olgunlaşmamış olması ve sürfaktan eksikliği ile ilişkili olabilir (167). İnvaziv mekanik ventilasyon süresi de gestasyon haftası ile ters ilişkilidir (p<.001). 29 haftanın altında doğan bebeklerde ventilasyon süresi belirgin şekilde daha uzunken, 29–32. haftalarda bu süre anlamlı ölçüde azalmaktadır. Bu sonuçlar, akciğer olgunluğunun ventilasyon ihtiyacını doğrudan etkilediğini göstermektedir. Doğum ağırlığı açısından yapılan analizlerde de benzer bir örüntü mevcuttur; tüm prematür morbiditelerinin 1000 gram ve altındaki bebeklerde anlamlı şekilde daha sık görüldüğü belirlenmiştir (tüm p’ler <.05). Bu da düşük doğum ağırlığının

neonatal prognoz üzerinde önemli bir belirleyici olduğunu bir kez daha vurgulamaktadır (168).

Çalışmamızda, morbidite düzeyleri ile taburculuk sonuçları karşılaştırıldığında; BPD, ROP ve PDA gibi başlıca komplikasyonlar ile taburculuk (eksitus/taburcu olma) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla 0.763, 0.540 ve 0.438). Eksitus ile sonuçlanan dört olgunun %75'i BPD olmayan ve hafif BPD evresindeyken, %25'i ise orta ve ağır BPD tanısı almıştır. ROP evreleri açısından ise, bu olguların üçünde ROP saptanmamış, birinde evre 2 ROP tespit edilmiştir. PDA açısından bakıldığında, eksitus grubunun %75'inde PDA mevcut değildir. Bu durum, ölüm nedenlerinin yalnızca bu morbiditelerle sınırlı olmadığını, olası sistemik enfeksiyonlar, metabolik komplikasyonlar veya doğumsal anomalilerin de mortalitede rol oynayabileceğini düşündürmektedir (169).

Çalışmamızda trombosit sayısının zamana bağlı değişimi ve BPD evrelerine göre farklılık gösterdiği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<.001$, $p=.039$). Erken dönemde (0-1. gün) trombosit sayısındaki azalma, immatür hematopoez ve erken inflamatuvar yanıtın yansıması olabilir. Ancak 28. günde gözlenen trombosit artışı, hematopoetik sistemin olgunlaşması ve inflamasyonun gerilemesini göstermektedir. Bununla birlikte, BPD gelişmeyen bebeklerde beşinci gün trombosit sayısının hafif BPD grubuna kıyasla daha yüksek olması, trombositlerin BPD patogenezindeki rolüne işaret etmektedir. Literatürde, trombosit sayısının inflamasyon ve vasküler onarım süreçlerinde kritik rol oynadığı bildirilmiştir (126, 128, 170, 171).

Çalışmamızda, beşinci gün trombosit sayısının BPD gelişimini öngörmede anlamlı bir ayrıştırıcı güce sahip olduğu gösterilmiştir. ROC analizi sonucunda elde edilen AUC değeri 0.66 olup, bu değer parametrenin orta düzeyde ayırt ediciliğe sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Elde edilen eşik değeri $219 \times 10^3/\text{mm}^3$ olarak belirlenmiş ve bu değerin altında kalan bebeklerde BPD gelişme riski anlamlı şekilde artmıştır. Modelin duyarlılığı (%61) ve özgüllüğü (%63), bu eşik değer

hem riskli olguların saptanmasında hem de düşük riskli olguların dışlanmasında klinik olarak kabul edilebilir düzeyde olduğunu göstermektedir. Lojistik regresyon analizinde her $10 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'lük trombosit artışı, BPD gelişme riskini %5,6 oranında azalttığı (OR=0.944) görülmüştür. Bu bulgu, trombositopeni ile BPD arasında negatif bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır.

Trombositlerin vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiyojenik mediatörleri taşıdığı ve saldığı bilinmektedir. Düşük trombosit sayısı, pulmoner vasküler yapıların gelişimini sekteye uğratarak BPD patogenezine katkıda bulunabilir (21, 172). Aynı zamanda trombositopeni, enfeksiyonlara bağlı sistemik inflamasyonu yansıtan sekonder bir belirteç olabilir. Sepsis veya klinik instabiliteye eşlik eden trombositopeni, dolaylı yoldan da BPD riskini artırabilir (145).

Bizim çalışmamızda MPV zamanla anlamlı artış göstermiştir ($p<.001$). Ancak, MPV'deki bu artışın BPD evreleriyle anlamlı bir etkileşim göstermemesi ($p=.496$) BPD patogenezinde MPV'nin belirleyici bir biyobelirteç olmadığını düşündürmektedir. MPV, trombosit üretimi ve aktivasyonunun dolaylı bir göstergesi olup, sistemik inflamasyonla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (126, 173). Özellikle 0. gün değerinin sonraki zaman noktalarına göre düşük olması, erken dönemdeki hematopoetik baskılanma ya da inflamatuvar stresin bir göstergesi olabilir. Literatürde MPV'nin bazı prematüre morbiditelerle, özellikle PDA ve IVK ile ilişkili olabileceği bildirilmiş olsa da BPD ile olan ilişki çeşitli çalışmalarda çelişkili sonuçlar doğurmuştur (173-175).

Literatürde, bazı çalışmalarda MPV'nin term ve preterm bebekler arasında anlamlı fark göstermediği, ancak erkek geç pretermelerde MPV'nin daha yüksek olduğu raporlanmıştır (176). MPV artışının erkek bebeklerde RDS gibi komplikasyonlarla olan olası korelasyonu, trombosit fonksiyonunun cinsiyet temelli farklılıklar gösterebileceğini düşündürmektedir.

Trombosit kitle indeksi (TKİ), trombosit sayısı ve MPV ile birlikte hesaplanan bir parametre olup, trombosit fonksiyonlarını yansıtan

biyobelirteçlerden biridir. TKİ, MPV ve trombosit sayısına paralel bir örüntü göstermiş, zamanla anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<.001$, $\eta^2=.486$). 28. gün TKİ değerleri en yüksek seviyede bulunmuştur. Beşinci gün değerleri ise BPD olmayan grupta, orta ve ağır BPD gruplarına kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır ($p<.05$). Bu bulgu, TKİ'nin hastalık şiddetiyle dolaylı olarak ilişkili olabileceğini düşündürse de istatistiksel modellemelerde solunumsal ya da solunum dışı sağ kalımı öngörmede anlamlı bir bağımsız belirteç olarak saptanamamıştır. Bununla birlikte, klinik karar süreçlerinde tek başına değil, diğer inflamatuvar göstergelerle birlikte kullanıldığında daha anlamlı sonuçlar verebileceği düşünülmektedir. Ayrıca bu durum, BPD gelişen olgularda trombosit fonksiyonu veya trombosit üretim dinamiklerinin değiştiğini düşündürülebilir. Trombositlerin yalnızca hemostazda değil, aynı zamanda pulmoner inflamatuvar yanıtta da rol aldığına dair bulgular, bu farklılığı desteklemektedir (177). Ancak, bazı çalışmalarda TKİ ile PDA veya BPD arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Okur ve ark. nın (178) yaptığı bir araştırmada, 32 hafta ve 1250 gram altı 104 preterm yenidoğan değerlendirilmiş; PDA spontan kapanan ve kapanmayan gruplar karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit kitle indeksinin PDA ile anlamlı bir ilişki göstermediği rapor edilmiştir. Benzer şekilde, Dizdar ve ark. (179) tarafından yapılan başka bir çalışmada da düşük trombosit sayısının PDA açıklığıyla ilişkili olabileceği gösterilmiş, ancak trombosit kitle indeksine dair açık bir ilişki bildirilmemiştir.

Çalışmamızda, beşinci gün trombosit kitle indeksinin BPD olan ve olmayan bebekler arasında ayırt edici gücü ROC analizi ve lojistik regresyon modeli ile değerlendirilmiştir. Lojistik regresyon analizine göre TKİ'de 100 birimlik artış, BPD gelişme olasılığını yaklaşık %4 oranında azaltmaktadır ($OR \approx 0.961$). Bu, TKİ düzeyindeki artışın BPD'ye karşı koruyucu bir etkisi olduğunu göstermektedir. Modelden elde edilen kesme noktası 2424,4 birim olarak belirlenmiştir. Bu eşik değer altında kalan bebeklerde BPD gelişme olasılığı anlamlı olarak daha yüksektir. ROC analizinde TKİ'nin AUC değeri 0.642 olarak saptanmış olup, bu değer düşük-orta düzeyde ayırıcı güce işaret etmektedir. Modelin duyarlılığı (%58)

ve özgülülüğü (%56), bu parametrenin klinik kullanım için tek başına sınırlı ancak destekleyici bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Trombositler, VEGF ve diğer büyüme faktörlerini salarak pulmoner vasküler gelişimi destekler. TKİ'nin düşük olması, bu rejeneratif kapasitenin azalması anlamına gelir (21, 180). Trombositler immün yanıtın modülasyonunda da rol alır. Fonksiyonel olarak yetersiz trombositler, inflamasyonu artırabilir ve akciğer dokusunda persistan hasara zemin hazırlayabilir (181). Düşük TKİ, sepsis veya beslenme yetersizlikleriyle ilişkili olabilir. Bu faktörler de BPD riskini doğrudan artırmaktadır (145).

Trombosit kitle indeksi, son yıllarda neonatal alanda giderek daha fazla dikkat çeken bir hematolojik parametre haline gelmiştir. MPV ve trombosit sayısı temel alınarak hesaplanan bu parametre, yalnızca trombosit sayısını değil, aynı zamanda trombosit fonksiyonel kapasitesini de dolaylı olarak yansıtmaktadır. TKİ'nin özellikle yenidoğan pratiğinde transfüzyon gereksinimini öngörme, gereksiz transfüzyonlardan kaçınma ve tedavi sürecini bireyselleştirme açısından klinik öneme sahip olduğu bildirilmektedir (182). Giderek genişleyen literatür, TKİ'nin prematüre morbiditeleriyle olan ilişkisini farklı açılardan ele almaktadır. Prematürelerde PDA'nın spontan kapanmasıyla TKİ ilişkisini araştıran bazı çalışmalarda anlamlı ilişki gösterilememiştir (182). Ancak bu durum TKİ'nin fizyolojik değişkenliğinden ya da eşlik eden sistemik inflamasyonun etkisinden kaynaklanabilir. Ayrıca, ROP tedavisinin etkinliğinin takibi gibi konular da araştırılmıştır (183). Aşırı preterm bebeklerde yenidoğan morbiditesinin öngörülmesinde TKİ'nin rolü üzerine çalışmalar yapılmıştır (178). Hatta prostat kanseri gibi yenidoğan dışı alanlarda biyokimyasal nüks riskinin öngörülmesinde dahi TKİ'nin potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (184).

Jiang ve ark. (128) çalışmalarında ilk gün yüksek nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve düşük trombosit, TKİ değerlerinin BPD riskini artırmabileceğini destekleyen sonuçlar tespit etmişlerdir. Yeni inflamasyon belirteçleri olan NLR, trombosit ve TKİ'nin basit, ekonomik ve hızlı olma, BPD'nin ortaya çıkışını tahmin

etmede belirli bir duyarlılık ve özgülüğe sahip olma ve önemli klinik uygulama değerine sahip olma gibi avantajları bulunmaktadır (185).

Monosit sayıları zamana bağlı olarak anlamlı şekilde değişmiş ($p<.001$), 0. günden itibaren yükselip beşinci gün sonrası plato çizmiştir. Zaman $\times$ BPD evresi etkileşimi anlamlı bulunmasa da ($p=.640$), genel ortalamalar karşılaştırıldığında BPD olmayan grubun, hafif ve ağır BPD gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük monosit sayısına sahip olduğu görülmüştür ($p<.05$). Monositlerin inflamatuvar süreci başlatıcı ve düzenleyici rolleri düşünüldüğünde, bu farklılık BPD'nin patofizyolojisindeki immün hücre katkısını desteklemektedir (186).

Tüm zamanlarda elde edilen ortalama monosit sayısının BPD'yi ayırıştırma becerisi ROC analizi ile incelenmiştir. Model katsayısı doğrultusunda, 1.000 hücre/mm³'lük bir artışta BPD gelişme olasılığı yaklaşık %1 oranında artmaktadır (OR = 1.001). Kesme noktası yaklaşık 1346 hücre/mm³ olarak hesaplanmıştır. Bu kesme noktası kullanıldığında model, BPD gelişimini %61,7 doğrulukla sınıflandırmıştır (AUC=0.640; Duyarlılık=0.625, Özgüllük=0.607, $p<.001$). Elde edilen bulgular, monosit sayısının BPD açısından erken dönemde dikkate alınabilecek bir risk göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, AUC değerinin orta düzeyde kalması, monosit sayısının tek başına tanısal bir biyobelirteç olmaktan ziyade, diğer klinik parametrelerle birlikte yorumlanması gerektiğini göstermektedir. Bu nedenle, özellikle 1346 hücre/mm³ üzerindeki monosit düzeylerinin varlığında, BPD gelişme riski açısından dikkatli izlem önerilir. Groneck ve ark. (187) BPD'li bebeklerde monosit/makrofaj aktivitesinin arttığını ve bunun akciğer gelişimini olumsuz etkilediğini belirtmiştir. Keszler ve ark. (188) ise yenidoğanlarda yüksek monosit düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olabileceğini bildirmiştir.

Lenfosit sayıları da benzer şekilde zamanla anlamlı değişim göstermiştir ($p<.001$), ancak bu değişimlerin BPD evrelerine göre farklılaşmadığı ve gruplar arası anlamlı bir fark oluşturmadığı saptanmıştır ($p=.142$). Lenfositlerin immün

yanıtın bir parçası olduğu bilinmekle birlikte, elde edilen bulgular bu hücre grubunun BPD gelişimiyle doğrudan ilişkili olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda eozinofil sayısının zaman içinde anlamlı düzeyde değiştiği ve özellikle doğumdan itibaren belirgin bir artış gösterdiği saptanmıştır ($p<.001$, $\eta^2=.244$). Elde edilen bulgulara göre 0. gün ile hem beşinci hem de 28. gün ölçümleri arasında anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir (her ikisi için $p<.001$). Ayrıca, birinci gün değerleri de ilerleyen günlerle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha düşüktür (beşinci ve 28. gün için $p<.001$). Bu artışın ilerleyici bir eğilim göstermesi ve beşinci ile 28. gün arasında da anlamlı farklılık bulunması ($p<.001$), eozinofil sayısının postnatal dönemde dinamik olarak arttığını ortaya koymaktadır.

Eozinofiller, özellikle alerjik yanıtlar ve paraziter enfeksiyonlarla ilişkilendirilmekle birlikte, prematüre yenidoğanlarda immün sistemin matürasyon sürecinde de önemli rol oynamaktadır.

Daha önceki çalışmalarda, eozinofil düzeylerinin BPD gibi kronik inflamatuvar süreçlerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Yang ve ark. (185) eozinofil yüzdesinin BPD'si olan hastalarda, olmayanlara göre doğum sonrası ilk haftadan itibaren anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu örüntü, bizim çalışmamızda gözlenen artış eğilimiyle de uyumludur. Eozinofil artışının, akciğerlerde süregelen inflamatuvar yanıta yansıtması ve kronik akciğer hastalığı gelişim sürecinde biyobelirteç potansiyeli taşıması olasıdır. Ancak, eozinofil sayısındaki bu artışın BPD evreleriyle istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılaşmadığı göz önüne alındığında, bu parametrenin tek başına tanımlayıcı bir belirteç olmaktan ziyade, sistemik inflamasyonun dolaylı bir göstergesi olabileceği düşünülmelidir. Bu nedenle eozinofil düzeylerinin BPD'nin erken tanısı ya da prognozu açısından kullanımı, diğer hematolojik ve klinik parametrelerle birlikte değerlendirilmelidir.

Absolü nötrofil sayıları ise doğumdan sonraki ilk gün artış göstermiş, ardından beşinci ve 28. günlerde azalmıştır. Bu değişim zamana bağlı olarak

anlamli bulunmuş ($p<.001$), fakat BPD evreleriyle etkileşim göstermemiştir ($p=.632$). Ancak genel grup karşılaştırmalarında, ağır ve hafif BPD gruplarının BPD olmayan gruba kıyasla daha yüksek nötrofil seviyelerine sahip olduğu belirlenmiştir ($p=.001$). Bu bulgu, nötrofillerin özellikle erken dönemde pulmoner inflamasyona katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir (189). Yürütülen ROC ve lojistik regresyon analizinde 1000 hücre/mm³'lük bir artışta BPD gelişme olasılığı anlamlı ölçüde artmaktadır ($OR\approx 1.25$). Modelin sınıflandırma doğruluğu %61,0 olarak hesaplanmıştır ($AUC=0.657$; Duyarlılık=0.625; Özgüllük=0.590; $p<.001$). Bu kesme değeri, ROC eğrisinde yaklaşık olarak 3270 hücre/mm³ nötrofil sayısına karşılık gelmektedir. Bu bulgular, nötrofil sayısının erken dönemde BPD riski ile pozitif ilişkili olabileceğini göstermektedir. Nötrofiller, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin başlıca hücrelerinden olup, prematüre yenidoğanlarda gelişen inflamatuvar akciğer hasarı sürecine doğrudan katkıda bulunur. Jobe ve ark. (190) BPD gelişiminin doğrudan inflamatuvar hücre aktivitesiyle ilişkili olduğunu, nötrofillerin erken infiltrasyonunun önemli rol oynadığını belirtmiştir. Yoder ve ark. (191) deneysel BPD modellerinde nötrofil kaynaklı proteazların, elastin yıkımı ve alveol yapısında bozulmalara neden olduğunu göstermiştir. Groneck ve ark. (187) ise BPD'li bebeklerde bronkoalveoler lavaj sıvısında artmış nötrofil aktivitesi ve oksidatif stres göstergelerini rapor etmişlerdir.

Lökosit sayısı da zaman içinde anlamlı değişim göstermiş ($p<.001$), özellikle birinci ve 28. gün değerlerinin başlangıca göre daha yüksek olması sistemik inflamasyonun doğum sonrası erken dönemde aktive olduğunu göstermektedir. Zaman $\times$ BPD etkileşimi anlamlı bulunmasa da ($p=.669$), tüm zamanlar ortalamasında hafif ve ağır BPD gruplarının, BPD olmayan gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek lökosit değerlerine sahip olduğu saptanmıştır ($p=.004$). Bu durum, BPD gelişiminde sistemik inflamatuvar aktivitenin temel bir rol oynayabileceğini desteklemektedir (192).

Sonuç olarak, çalışmamızda hem klinik hem de hematolojik parametrelerin BPD gelişimiyle olan çok yönlü ilişkileri ayrıntılı olarak ortaya konmuştur. Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı gibi iyi bilinen temel risk faktörlerine ek olarak,

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya 32. gestasyon haftası altında ve 1500 gram altı doğan, 2020–2024 yılları arasında takip edilen 141 prematüre bebek dahil edilmiştir; bu bebeklerin 80’inde (%56,7) bronkopulmoner displazi (BPD) geliştiği saptanmıştır. Bu oran, literatürde bildirilen %40–60’lık BPD insidans aralığı ile büyük ölçüde uyumludur ve özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) ve ileri derecede prematüre olgularda BPD’nin sık karşılaşılan bir komplikasyon olduğunu bir kez daha göstermektedir. Klinik açıdan bu bulgu, neonatal dönemde izlenen her iki prematüre bebekten birinde BPD gelişme potansiyeli olduğunu ve bu nedenle erken tanı/koruyucu stratejilerin önemini vurgulamaktadır.
2. BPD gelişen olguların doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşı, BPD gelişmeyenlere göre anlamlı derecede daha düşüktür (her ikisi için de $p<.001$). BPD olmayan/hafif grupta ortalama doğum ağırlığı 1150.7 ± 224.7 gr iken, orta-ağır BPD grubunda bu değer 890.1 ± 185.1 gr olarak bulunmuştur ve BPD olmayan/hafif gruba kıyasla daha düşüktür ($p<.001$). Gestasyonel yaş da anlamlı fark göstermiş; 31–32 hafta aralığında doğan olguların çoğunda BPD gelişmemişken, 28 haftanın altındaki doğumlarda BPD sıklığı %80’in üzerindedir. Bu sonuç, akciğer maturasyonunun tamamlanmamış olduğu bu erken dönemlerde hem pulmoner hem de sistemik komplikasyonların riski artırdığını ve doğum ağırlığı ile gebelik haftasının BPD için belirleyici değişkenler olduğunu göstermektedir.
3. Göbek kordonunun klemplenme zamanı ile BPD düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<.001$). Hemen klemplenme, orta-ağır BPD grubunda %51,1 oranında görülürken, BPD olmayan/hafif grupta bu oran yalnızca %26’dır. Buna karşın, 30–60 saniye sonra klemplenme BPD olmayan/hafif grupta %74 iken, orta-ağır grupta %44,4 olarak gerçekleşmiştir. Bu bulgular, erken (hemen) klemplenmenin orta-ağır BPD ile daha sık ilişkili olduğunu, geç klemplemenin ise daha çok BPD olmayan/hafif olgularda

tercih edildiğini ortaya koymaktadır. Geç klemplemenin erken neonatal dönemde daha iyi hemodinamik stabilite sağladığı, kan transfüzyonu ihtiyacını azalttığı ve prematüre morbiditelerini düşürdüğü bilinmektedir. Bu bulgu, geç klemplemenin BPD riskini azaltabileceği yönündeki görüşleri desteklemekte olup klinik uygulamalarda dikkate alınması gereken bir strateji olduğunu göstermektedir.

4. Doğum sonrası canlandırma gereksinimi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=.023$). Canlandırma gereksinimi olan bebeklerin oranı, orta-ağır BPD grubunda %95,6 iken, BPD olmayan/hafif grupta %81,2'dir. Buna karşılık, canlandırma gereksinimi olmayan bireylerin oranı BPD olmayan/hafif grupta %18,8, orta-ağır grupta ise yalnızca %4,4 olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular, doğumda canlandırmaya ihtiyaç duyan bebeklerin daha yüksek oranda orta-ağır BPD geliştirme eğiliminde olduğunu göstermektedir. Doğumda karşılaşılan solunum ve kardiyak adaptasyon güçlüğüne, BPD gelişimiyle yakından ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Orta/ağır BPD grubundaki yüksek resüsitasyon oranı, bu bebeklerin doğumda ciddi pulmoner yetmezlik yaşadıklarına ve muhtemelen daha uzun süre invaziv ventilasyon aldıklarına işaret etmektedir. Her ne kadar istatistiksel anlamlılık sınırda kalsa da klinik açıdan bu ilişki dikkate değerdir ve BPD riskini azaltmak adına doğumda yapılan müdahalelerin zamanlaması ve etkinliği üzerinde daha fazla çalışılması gerektiğini göstermektedir.
5. Sürfaktan tedavisi gereksinimi, BPD şiddetiyle anlamlı ilişkili bulunmuştur ($p=.010$). Orta ve ağır BPD grubunda %91,1 oranında sürfaktan tedavisi uygulanmıştır. Bu durum, akciğer matürasyonunun yetersiz olduğu olgularda sürfaktan desteğinin BPD gelişiminde belirleyici bir faktör olabileceğini göstermektedir.
6. Respiratuvar Distres Sendromu (RDS) varlığı, BPD şiddeti ile anlamlı düzeyde ilişkilidir ($p=.010$). RDS, akciğer olgunluğunun yetersiz olduğu

prematürelerde sık görülen bir durum olup, BPD gelişiminde anahtar faktörlerden biridir.

7. Patent Duktus Arteriozus (PDA) varlığı BPD şiddeti ile çok güçlü ilişkili bulunmuştur ($p<.001$). Orta ve ağır BPD grubunda PDA görülme oranı %64,4 olarak saptanmıştır. Bu, hemodinamik yüklenme ve pulmoner hipervolemiye bağlı akciğer hasarının BPD oluşumunu kolaylaştırdığını göstermektedir.
8. Prematür Retinopatisi (ROP) evresi, BPD evrelerine göre anlamlı fark göstermiştir ($p=.006$). Özellikle evre 3 ROP, orta/ağır BPD grubunda (%22,2) BPD yok/hafif grubuna (%7,3) kıyasla belirgin olarak daha fazla görülmüştür. Bu durum BPD ve ROP'un oksijen toksisitesi ve vasküler immatürite üzerinden ortak mekanizmalarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.
9. Sepsis varlığı BPD ile istatistiksel olarak güçlü bir ilişki göstermiştir. Hem klinik sepsis ($p<.001$) hem de kültür pozitif sepsis ($p=.002$), BPD gelişiminde belirgin risk faktörü olarak öne çıkmıştır.
10. Trombosit sayısı, zaman içinde anlamlı değişiklik göstermiştir ($p<.001$) ve BPD evrelerine göre farklılık göstermektedir ($p=.039$). Özellikle BPD olmayan grupta beşinci gün trombosit sayısı, hafif BPD grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, erken hematopoetik yanıtların ve inflamasyonun BPD gelişimiyle ilişkili olabileceğini göstermektedir.
11. Beşinci gün trombosit sayısının BPD olan ve olmayanlar arasında ayrıştırıcı gücü ROC analizi ile incelenmiştir. $10 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'lük bir artışta BPD gelişme olasılığı yaklaşık %5,6 oranında azalmaktadır ($\text{OR}=0.944$). Lojistik regresyon modelinden elde edilen kesme noktası $= 219 \times 10^3/\text{mm}^3$ ile beşinci gün trombosit sayısı, BPD oluşma riskini sınıflandırmada %62 civarında bir doğruluk performansı sergilemiştir ($\text{AUC}=0.66$; Özgüllük=0.63, Duyarlılık=0.61, $p<.001$). Bu eşik değeri, düşük trombosit sayısına sahip

bebeklerde BPD gelişme olasılığını erken dönemde tespit edebilmek adına klinik olarak kullanılabilir.

12. Ortalama trombosit hacmi (MPV) zamanla anlamlı artış göstermiştir ($p<.001$), ancak BPD evreleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=.496$). Bu sonuç, MPV'nin doğrudan BPD şiddetiyle korele olmayabileceğini, ancak genel hematopoetik aktivasyonun bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.
13. Trombosit kitle indeksi (TKİ), zaman içinde anlamlı artış göstermiştir ($p<.001$). 28. gün TKİ değerleri en yüksek seviyede bulunmuş; beşinci gün ölçümlerinde BPD olmayan grubun TKİ, orta ve ağır BPD gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksektir. Bu durum, TKİ'nin BPD gelişiminde olası rolünü desteklemektedir.
14. Beşinci gün trombosit kitle indeksinin (TKİ) BPD olan ve olmayan bebekleri ayırt edici gücü ROC ve lojistik regresyon ile incelenmiştir. 100 birimlik artışta BPD gelişme olasılığı yaklaşık %4 oranında azalmaktadır ($OR\approx 0.961$). Model çıktılarından elde edilen kesme noktası = 2424.4 birim ile beşinci gün TKİ, BPD oluşma riskini sınıflandırmada %56,7 doğruluk sağlamıştır ($AUC=0.642$; Özgüllük=0.56, Duyarlılık = 0.58, $p<.001$).
15. Monosit sayısı zamanla anlamlı değişim göstermiştir ($p<.001$), ancak zaman x BPD etkileşimi anlamlı bulunmamıştır ($p=.640$). BPD olmayan grupta ortalama monosit düzeylerinin, hafif ve ağır BPD gruplarına göre anlamlı şekilde daha düşük olması, inflamasyonun BPD ile ilişkisini destekler niteliktedir.
16. Tüm zamanlarda elde edilen ortalama monosit sayısının BPD'yi ayırıştırma becerisi ROC analizi ile incelenmiştir. Model katsayısı doğrultusunda, 1.000 hücre/mm³'lük bir artışta BPD gelişme olasılığı yaklaşık %1 oranında artmaktadır ($OR = 1.001$). Kesme noktası yaklaşık 1346 hücre/mm³ olarak hesaplanmıştır. Bu kesme noktası kullanıldığında model, BPD gelişimini %61,7 doğrulukla sınıflandırmıştır ($AUC=0.640$; Duyarlılık=0.625, Özgüllük=0.607, $p<.001$). Bu bulgular, yüksek monosit sayılarının BPD

- gelişim riski ile ilişkili olabileceğini ve 1346 hücre/mm³ üzeri değerlerin BPD açısından risk belirteci olarak dikkate alınabileceğini göstermektedir.
17. Eozinofil sayısı zamanla anlamlı şekilde artmıştır ($p<.001$). Bu artışın BPD evrelerine göre farklılık göstermemesi, eozinofil düzeyinin BPD'ye özgü bir belirteç olmaktan çok, postnatal dönemde gelişen sistemik inflamatuvar yanıtın genel bir göstergesi olabileceğini ortaya koymaktadır.
 18. Lenfosit sayısı zamana bağlı olarak anlamlı değişim göstermiştir ($p<.001$), ancak BPD evrelerine göre belirgin bir fark saptanmamıştır. Bu sonuç, lenfositlerin BPD patogeneğinde sınırlı rol oynayabileceğini düşündürmektedir.
 19. Absolü nötrofil sayısı ilk gün artış göstermiş, beşinci ve 28. günlerde ise düşüş saptanmıştır ($p<.001$). BPD grupları karşılaştırıldığında, ağır ve hafif BPD gruplarının BPD'siz gruba göre daha yüksek nötrofil seviyelerine sahip olduğu görülmüştür ($p=.001$).
 20. Absolü nötrofil sayısının ROC ve lojistik regresyon analizinde 1000 hücre/mm³'lük bir artışta BPD gelişme olasılığı anlamlı ölçüde artmaktadır ($OR\approx 1.25$). Modelin sınıflandırma doğruluğu %61,0 olarak hesaplanmıştır ($AUC=0.657$; Duyarlılık=0.625; Özgüllük=0.590; $p<.001$). Bu kesme değeri, ROC eğrisinde yaklaşık olarak 3270 hücre/mm³ nötrofil sayısına karşılık gelmektedir.
 21. Lökosit sayısı zamanla anlamlı olarak değişmiştir ($p<.001$). Özellikle BPD olmayan grubun ortalama lökosit düzeyi, hafif ve ağır BPD gruplarına göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=.004$). Bu, BPD gelişiminde sistemik inflamasyonun rolüne işaret etmektedir.
 22. Trombosit sayısının düşüklüğünün yanı sıra yüksek beyaz küre, nötrofil ve lenfosit değerlerinin BPD şiddetiyle artan bir eğilim göstermesi, Jonckheere-Terpstra testi ile doğrulanmıştır. Bu, hematolojik inflamatuvar yanıtların BPD şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermektedir.
 23. Post-hoc analizlerde, hafif-orta ve hafif-ağır BPD grupları arasında nötrofil, beyaz küre ve lenfosit değerleri arasında anlamlı farklar tespit edilmiştir. Bu

bulgular, BPD şiddeti arttıkça immün hücre aktivitesinin de arttığını göstermektedir.

24. BPD'li bebeklerde PDA, evre 2 ve üzeri ROP, sepsis gibi morbidite oranları anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (her biri için $p<.01$). Bu, prematüre morbiditelerinin kümelenme eğilimini desteklemektedir.
25. BPD şiddeti ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Ağır BPD grubundaki bebeklerin yatış süresi anlamlı derecede uzundur ($p<.001$), bu da hastalığın klinik yükünü göstermektedir.
26. BPD şiddeti arttıkça anti-VEGF ve lazer tedavisi gerektiren ROP oranları da artmıştır. Bu durum, BPD'nin oksijen tedavisi süresiyle ilişkili sistemik etkilerini yansıtmaktadır.
27. Kanıtlanmış sepsis, BPD gruplarında anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, immün yetersizlik ve yoğun tedavi ihtiyacının enfeksiyon riskini artırdığını göstermektedir.
28. MPV ve TKİ değerleri, taburculuk öncesi dönemde tanı anına kıyasla anlamlı olarak artmıştır ($p<.05$). Bu değişim, inflamatuvar yanıtın klinik iyileşmeye paralel olarak hematolojik yansımaları göstermektedir.
29. Sonuç olarak, BPD gelişimi; gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, erken resüsitasyon, inflamatuvar yanıtlar (beyaz küre, nötrofil, monosit, TKİ), enfeksiyon varlığı ve oksijen desteği süresi gibi çok sayıda faktörle ilişkili olup, bu bulgular erken risk öngörüsü için klinik pratikte hematolojik parametrelerin daha geniş ölçekte değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır.

7. ÖZET

Doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan, 32. gebelik haftasından önce doğan prematüre bebeklerde, retrospektif olarak, bronkopulmoner displazi (BPD) gelişimi ile trombosit kitle indeksi (TKİ) ve diğer hematolojik parametreler (ortalama trombosit hacmi, trombosit, nötrofil, lökosit, eozinofil ve monosit sayıları) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı. Patent duktus arteriyozus (PDA), prematür retinopatisi (ROP), respiratuvar distres sendromu (RDS) ve sepsis varlığının BPD ile ilişkisi araştırıldı.

Çalışmaya gestasyonel yaşı 32 haftanın altına ve doğum ağırlığı 1500 gramdan az olan, 2020-2024 yılları arasında takip edilen toplam 141 prematüre bebek dahil edildi. Doğumda ve takip sürecinde alınan laboratuvar sonuçları (tam kan sayımı, biyokimya) ile bebeklerin demografik ve klinik verileri retrospektif olarak toplandı. Her bebek için yenidoğan dönemindeki trombosit sayısı, MPV ve TKİ (trombosit sayısı $\times$ MPV ile hesaplanan) değerleri kaydedildi. Eşlik eden PDA, RDS, ROP, BPD ve sepsis gibi komplikasyonlar kayıt altına alındı. BPD tanısı, Jobe ve Bancalari'nin tanımladığı kriterlere göre (36. hafta postmenstrüel yaştaki oksijen gereksinimine dayanarak) konuldu ve BPD'nin şiddeti ek oksijen ihtiyacına göre hafif, orta, ağır olarak sınıflandırıldı. Bebekler BPD gelişip gelişmemesine ve BPD'nin şiddetine göre gruplandırılarak, hematolojik parametreler gruplar arasında karşılaştırıldı. Elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edildi; $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi. Parametrik olmayan testler, ki-kare testi ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile istatistik değerlendirmeler yapıldı.

Dahil edilen bebeklerin önemli bir bölümünde BPD gelişti. BPD gelişen bebeklerde erken dönem (özellikle beşinci gün) trombosit sayıları ve TKİ değerleri, BPD gelişmeyenlere kıyasla anlamlı derecede düşüktü ($p < 0,05$). Ayrıca, BPD'si daha ağır olan bebeklerde trombosit sayısı ve TKİ değerlerinin zaman içinde giderek daha düşük seyrettiği ve BPD evrelerine göre bu parametrelerin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptandı. Buna karşın, MPV değerlerinin BPD

gelişimi veya hastalığın şiddeti ile anlamlı bir ilişki göstermediği belirlendi ($p>0,05$).

Trombosit kitle indeksi, çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde BPD'nin tanısal sürecinde öngörüye katkı sağlayabilecek bir belirteç olarak görülmektedir. TKİ ve trombosit sayısındaki belirgin farklılıklar, risk altındaki bebeklerin erken dönemde saptanmasında bu göstergelerin faydalı olabileceğine işaret etmektedir. Böylece TKİ takibinin prematüre bebeklerde BPD risk değerlendirmesinde klinik kararlara yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada ayrıca MPV'nin BPD için prediktif bir değer taşımadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Bronkopulmoner displazi, prematürite, trombosit kitle indeksi, ortalama trombosit hacmi, hematolojik belirteçler

8. ABSTRACT

This retrospective study aimed to evaluate the association between the development of bronchopulmonary dysplasia (BPD) and platelet mass index (PMI), as well as other hematological parameters (mean platelet volume, platelet, neutrophil, leukocyte, eosinophil, and monocyte counts), in preterm infants born before 32 weeks of gestation and with a birth weight below 1500 grams. The relationship between BPD and the presence of patent ductus arteriosus (PDA), retinopathy of prematurity (ROP), respiratory distress syndrome (RDS), and sepsis was also investigated.

A total of 141 preterm infants with a gestational age of ≤ 32 weeks and birth weight < 1500 g, followed between 2020 and 2024, were included in the study. Laboratory data (complete blood count, biochemistry) obtained at birth and during the follow-up period, along with demographic and clinical variables, were collected retrospectively. For each infant, neonatal platelet count, MPV, and PMI (calculated by multiplying platelet count by MPV) values were recorded. The presence of complications such as PDA, RDS, ROP, BPD, and sepsis was documented. The diagnosis of BPD was made according to the criteria defined by Jobe and Bancalari, based on oxygen requirement at 36 weeks postmenstrual age, and the severity of BPD was classified as mild, moderate, or severe depending on the level of oxygen supplementation needed. Infants were grouped based on the presence and severity of BPD, and hematological parameters were compared between groups. The data were statistically analyzed, and a p-value < 0.05 was considered significant. Statistical evaluations were performed using non-parametric tests, chi-square test, and multivariable logistic regression analysis.

A significant proportion of the included infants developed BPD. Platelet counts and platelet mass index (PMI) values in the early postnatal period (particularly on day 5) were significantly lower in infants who developed BPD compared to those who did not ($p < 0.05$). Furthermore, infants with more severe BPD exhibited progressively lower platelet counts and PMI values over time, and

these parameters showed statistically significant differences across BPD severity stages. In contrast, mean platelet volume (MPV) values were not significantly associated with either the development or severity of BPD ($p>0.05$).

Platelet mass index (PMI) appears to be a potential marker that may contribute to early prediction of BPD in very low birth weight preterm infants. The marked differences observed in PMI and platelet counts suggest that these parameters could be useful in identifying infants at risk during the early neonatal period. Therefore, monitoring PMI may aid clinical decision-making in the risk assessment of BPD in preterm infants. In contrast, this study found that MPV did not possess predictive value for BPD.

Keywords: Bronchopulmonary dysplasia, prematurity, platelet mass index, mean platelet volume, hematological marker

9. KAYNAKLAR

1. Perk Y, Atasay B, Çetinkaya M. Türk Neonatoloji Derneği Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi. 2021.
2. Hamilton BE, Hoyert DL, Martin JA, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2010–2011. *Pediatrics*. 2013;131(3):548-58.
3. Dimes Mo, Partnership for Maternal N, Health C, Children St. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. World Health Organization; 2012.
4. De Almeida M, Guinsburg R, Da Costa J, Anchieta L, Freire L, Campos Junior D. Resuscitative procedures at birth in late preterm infants. *Journal of Perinatology*. 2007;27(12):761-5.
5. Türkiye’deki yenidoğan merkezlerinde mortalite. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni 2024;26: 36-55.
6. Özdoğan T, Aldemir EY, Kavuncuoğlu S. Orta derece ve geç prematüre bebekler ve sorunları. *İKSST Derg*. 2014;6(2):57-64.
7. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics*. 2004;114(2):372-6.
8. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Nannini A, Weiss J, et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics*. 2008;121(2):e223-e32.
9. Christensen RD. Platelet transfusion in the neonatal intensive care unit: benefits, risks, alternatives. *Neonatology*. 2011;100(3):311-8.
10. Von Lindern JS, van den Bruele T, Lopriore E, Walther FJ. Thrombocytopenia in neonates and the risk of intraventricular hemorrhage: a retrospective cohort study. *BMC pediatrics*. 2011;11:1-7.
11. Lopriore E. Updates in red blood cell and platelet transfusions in preterm neonates. *American journal of perinatology*. 2019;36(S 02):S37-S40.
12. Kahvecioglu D, Erdevi O, Alan S, Cakir U, Yildiz D, Atasay B, et al. The impact of evaluating platelet transfusion need by platelet mass index on reducing the unnecessary transfusions in newborns. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2014;27(17):1787-9.

13. Yavuzcan Öztürk D, Erçin S, Gürsoy T, Karatekin G, Ovalı F. Platelet mass index: is it a hope for reduction of platelet transfusion in NICU? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(12):1926-9.
14. Zisk JL, Mackley A, Clearly G, Chang E, Christensen RD, Paul DA. Transfusing neonates based on platelet count vs. platelet mass: a randomized feasibility-pilot study. *Platelets*. 2014;25(7):513-6.
15. Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2003;110:30-3.
16. Can G, İnce Z. Preterm doğanlar, intrauterin büyüme geriliği, makrozomi, çoğul gebelik. *Pediatrici*. 2002;1:367-9.
17. Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *The Journal of pediatrics*. 1970;77(1):1-10.
18. Ballard JL, Novak KK, Driver M. A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants. *The Journal of pediatrics*. 1979;95(5 Pt 1):769-74.
19. Ballard J, Khoury J, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman B, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *The Journal of pediatrics*. 1991;119(3):417-23.
20. Eras Z, Pekcici EBB, Atay G. Prematüre bebeklerin mortalite ve morbidite sonuçları. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 2011;7(3):85-8.
21. Sallmon H, Weber SC, Hüning B, Stein A, Horn PA, Metze BC, et al. Thrombocytopenia in the first 24 hours after birth and incidence of patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 2012;130(3):e623-e30.
22. RJ M. The respiratory distress syndrome, its managements. *Neonatal-Perinatal Medicine Disease of the fetus and infant*. 1997:1018-40.
23. Jackson JC. Respiratory distress in the preterm infant. *Avery's Diseases of the Newborn: Elsevier*; 2012. p. 633-46.
24. Wright J. Clearance and recycling of pulmonary surfactant. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 1990;259(2):L1-L12.

25. Çekinmez EK, Yıldızdaş HY, Özlü F. Respiratuar distres sendromu ve komplikasyonları. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2013;22(4):615-30.
26. Carlo WA, Ambalavanan N. Respiratory Tract Disorders. Nelson Textbook Of Pediatrics. 19. Philadelphia: Saunders; 2011. p. 581-3.
27. Clark H, Clark LS, editors. The genetics of neonatal respiratory disease. Seminars in fetal and neonatal medicine; 2005: Elsevier.
28. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update. Neonatology. 2013;103(4):353-68.
29. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Developmental biology of cardiovascular system. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia, London, New York, St Louis, Sydney, Toronto: W.B. Saunders Company; 2011. p. 1475-511.
30. Bernstein D. Developmental Biology of Cardiovascular System. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, th, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto: W.B. Saunders Company. p. 1475-511.
31. Kavuncuoğlu S, Aldemir EY. Prematüre yenidoğanlarda patent duktus arteriyozus. İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi. 2016;8(1):1-9.
32. Can G, İnce Z. Preterm Doğanlar, İntaruterin Büyüme Geriliği, Makrozomi, Çogul Gebelikler. İçinde: Neyzi, O Pediatri. 2009;1:4.
33. Okulu UDE. Patent Duktus Arteriyozus Yönetimi. Klinik Tıp Pediatri Dergisi. 2017;9(4):33-7.
34. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, De Groote K, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. New England Journal of Medicine. 2000;343(10):674-81.
35. Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, Uras N, Altug N, Erdevi O, et al. Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus

- arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology*. 2013;103(3):166-9.
36. Roofthoof D, Van Beynum I, Helbing W, Reiss I, Simons S. Paracetamol for ductus arteriosus closure: not always a success story. *Neonatology*. 2013;104(3):170.
37. Özdemir R, Yurttutan S, Alyamaç Dizdar E, Öncel MY, Erdevi Ö, Altuğ N, et al. Patent duktus arteriozusun cerrahi ligasyonunda gecikiyor muyuz? *Journal of Pediatric Disease/Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2012;6(4).
38. Bhatia J. Current options in the management of apnea of prematurity. *Clinical Pediatrics*. 2000;39(6):327-36.
39. Hathaway WE, Groothuis JR. *The Preterm Infant*. 6th ed. St. Louis, U.S.A.: Mosby; 1997. 71-85 p.
40. Polat İ. Patent duktus arteriyozus sıklığı ve trombosit kitle indeksi ilişkisinin preterm bebeklerde değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, 2016.
41. Eliaçık Ç. Aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin mortalite-morbidite sonuçları ve nörolojik gelişimin denver gelişimsel tarama testi ı ile değerlendirilmesi. 2014.
42. Tekinalp G, Can G, İnce Z. Prematürite sorunları bakım izlem ilkeleri. *Türkiye milli pediatri derneği Temel Pediatri*. 2010;471-508.
43. Edmundson K, Jnah AJ. Neonatal Hypoglycemia. *Neonatal Network*. 2024;43(3):156-64.
44. Dixon KL, Carter B, Harriman T, Doles B, Sitton B, Thompson J. Neonatal thermoregulation: a golden hour protocol update. *Advances in Neonatal Care*. 2021;21(4):280-8.
45. Sarıcı SÜ, Mutlu FM, Altınsoy Hİ. Prematüre retinopatisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51:51-61.

46. Özcan E, Yenice Ö, Kazokoğlu H, Bavbek T, Toker E, Özek E. Prematüre retinopatisi gelişiminde etkili risk faktörleri ve tarama sonuçları. *Ret-Vit.* 2006;14(2):127-32.
47. Koç E, Ovalı H, Baş A, Özdek Ş. Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2021 Güncellemesi. Türk Neonatoloji Derneği. 2021.
48. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H. Türk Neonatoloji Derneği ve Türk Oftalmoloji Derneği prematüre retinopatisi uzlaşi rehberi. *Türk Pediatri Arşivi.* 2018;53(Suppl 1):S151-S60.
49. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *New England Journal of Medicine.* 2011;364(3):255-64.
50. Maayan-Metzger A, Itzhak A, Mazkereth R, Kuint J. Necrotizing enterocolitis in full-term infants: case-control study and review of the literature. *Journal of perinatology.* 2004;24(8):494-9.
51. Terrin G, Scipione A, De Curtis M. Update in pathogenesis and prospective in treatment of necrotizing enterocolitis. *BioMed research international.* 2014;2014(1):543765.
52. Epelman M, Daneman A, Navarro OM, Morag I, Moore AM, Kim JH, et al. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics.* 2007;27(2):285-305.
53. Lee JS, Polin RA, editors. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Seminars in Neonatology;* 2003: Elsevier.
54. Owens R, Trotter C. Intraventricular hemorrhage in the premature neonate. *Neonatal Network.* 2005;24(3).
55. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm intraventricular hemorrhage/posthemorrhagic hydrocephalus. *Volpe's Neurology of the Newborn;* Elsevier; 2025. p. 777-846. e24.
56. de Vries LS, Leijser LM. Germinal matrix hemorrhage and intraventricular hemorrhage (GMH-IVH) in the newborn: Pathogenesis, clinical presentation, and diagnosis. *UpToDate Waltham, MA: UpToDate.* 2018.

57. Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatric research*. 2001;50(5):553-62.
58. Singh M, Alsaleem M, Gray CP. Neonatal sepsis. 2018.
59. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Türk Neonetaloji Derneği Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2023 Güncellemesi. Türk Neonatoloji Derneği. 2023.
60. Aldemir E, Kavuncuoğlu S, Türel Ö. Yenidoğan Sepsis Epidemiyolojisi: Etken Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Cocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2019;13(4):199-205.
61. Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal sepsis. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*. 2020;54(2):142-58.
62. Ananth CV, Friedman AM, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of moderate preterm, late preterm and early term delivery. *Clinics in perinatology*. 2013;40(4):601-10.
63. Brion LP, Fleischman AR, McCarton C, Schwartz GJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in low birth weight infants during the first year of life: noninvasive assessment of body composition and growth. *The Journal of pediatrics*. 1986;109(4):698-707.
64. Northway Jr WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine*. 1967;276(7):357-68.
65. Akman İ, Demirel U. Bronkopulmoner Displazi Gelişimini Önleme Stratejileri Nelerdir? *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*. 2011;20(1):38-46.
66. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*. 1988;82(4):527-32.
67. Greenough A. Respiratory distress syndrome. *Neonatal respiratory disorders*. 1996.
68. Arsan S, Korkmaz A, Oğuz S. Türk Neonatoloji Derneği bronkopulmoner displazi korunma ve izlem rehberi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2018;53(1):138-50.

69. Gracey K, Talbot D, Lankford R, Dodge P. The changing face of bronchopulmonary dysplasia: Part 1. *Advances in Neonatal Care*. 2002;2(6):327-38.
70. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(7):1723-9.
71. Bancalari E, Claure N, Sosenko IR, editors. *Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition*. *Seminars in neonatology*; 2003: Elsevier.
72. Akdağ A, Uras N, Dilmen U. Bronkopulmoner displaziye güncel yaklaşım. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2012;6(3):185-92.
73. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatric research*. 1999;46(6):641-.
74. Cotton R, Lindstrom D, Stahlman M. Early prediction of symptomatic patent ductus arteriosus from perinatal risk factors: a discriminant analysis model. *Acta Pædiatrica*. 1981;70(5):723-7.
75. Rehman S, Bacha D. Embryology, pulmonary. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2023.
76. Coalson JJ, editor *Pathology of new bronchopulmonary dysplasia*. *Seminars in neonatology*; 2003: Elsevier.
77. Ovalı F. Bronkopulmoner Displazi. In: Ovalı F, Dağoğlu T, editors. *Neonatoloji*. 3rd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2018. p. 535-60.
78. McEvoy CT, Spindel ER. Pulmonary effects of maternal smoking on the fetus and child: effects on lung development, respiratory morbidities, and life long lung health. *Paediatric respiratory reviews*. 2017;21:27-33.
79. Alvira CM, Morty RE. Can we understand the pathobiology of bronchopulmonary dysplasia? *The Journal of pediatrics*. 2017;190:27-37.
80. Jobe AH, editor *Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia*. *Seminars in neonatology*; 2003: Elsevier.
81. Hallman M, Haataja R, editors. *Genetic influences and neonatal lung disease*. *Seminars in neonatology*; 2003: Elsevier.

82. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease. *Pediatrics*. 2005;115(3):655-61.
83. Tin W, Wiswell TE, editors. Drug therapies in bronchopulmonary dysplasia: debunking the myths. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2009: Elsevier.
84. Agrons GA, Courtney SE, Stocker JT, Markowitz RI. Lung disease in premature neonates: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2005;25(4):1047-73.
85. Baştuğ O, Özdemir A, Güneş T. Bronkopulmoner Displazi: Güncel Yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri Pediatric Sciences-Special Topics*. 2015;11(1):26-37.
86. Greenough A, Robertson N. Morbidity and survival in neonates ventilated for the respiratory distress syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6468):597-600.
87. Alzamora-Castro V, Battilana G, Abugattas R, Sialer S. Patent ductus arteriosus and high altitude*. *The American journal of cardiology*. 1960;5(6):761-3.
88. Korkmaz A, Armangil D, Yurdakök M, Yiğit Ş, Tekinalp G. Bronkopulmoner displazili bebeklerde uzun süreli izlem ve yeniden hastaneye yatış özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51(1):15-25.
89. Yurttutan S, Korkmaz A, Yiğit Ş, Yurdakök M, Tekinalp G. Bronkopulmoner displazili bebeklerin kısa ve uzun süreli izlemi: on yıllık deneyim. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi*. 2011;54(1).
90. Michelson AD, editor Platelet function in the newborn. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 1998: Copyright© 1998 by Thieme Medical Publishers, Inc.
91. Cantor AB. Hemostasis in the Newborn and Infant. In: Alarcon PAD, Werner EJ, Christensen RD, editors. *Neonatal Hematology*. 2nd ed. ed. Cambridge, United Kingdom: Cambridge Publishing; 2020. p. 132-3.
92. Crawford N, Scrutton M. Biochemistry of the blood platelet. *Churchill Livingstone Edinburgh*; 1987. p. 47-77.

93. Ilhan O, Bor M. Platelet mass index and prediction of severity of transient tachypnea of the newborn. *Pediatrics international*. 2019;61(7):697-705.
94. Sola-Visner M, Saxonhouse MA, Brown RE. Neonatal thrombocytopenia: what we do and don't know. *Early human development*. 2008;84(8):499-506.
95. Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate. *Blood reviews*. 2008;22(4):173-86.
96. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Severe thrombocytopenia in the NICU. *Pediatrics*. 2009;124(6):e1095-e100.
97. Resch E, Hinkas O, Urlesberger B, Resch B. Neonatal thrombocytopenia—causes and outcomes following platelet transfusions. *European journal of pediatrics*. 2018;177:1045-52.
98. Christensen R, Henry E, Wiedmeier S, Stoddard R, Sola-Visner M, Lambert D, et al. Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital healthcare system. *Journal of Perinatology*. 2006;26(6):348-53.
99. Wong W, Glader B. Approach to the newborn who has thrombocytopenia. *NeoReviews*. 2004;5(10):e444-e50.
100. Baschat A, Harman C, Gembruch U. Haematological consequences of placental insufficiency. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2004;89(1):F94-F.
101. Perepu U, Rosenstein L. Maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Proceedings in Obstetrics and Gynecology*. 2013;3(1).
102. Uysal L. *Pedatrik Trombositopeniler. Türk Hematoloji Derneği Temel Hemostaz ve Tromboz Kursu Kitabı*. 2007.
103. Bussel JB. Immune thrombocytopenia in pregnancy: autoimmune and alloimmune. *Journal of reproductive immunology*. 1997;37(1):35-61.
104. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(6):580-7.
105. Bussel JB, Primiani A. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: progress and ongoing debates. *Blood reviews*. 2008;22(1):33-52.

106. Gerday E, Baer VL, Lambert DK, Paul DA, Sola-Visner MC, Pyscher TJ, et al. Testing platelet mass versus platelet count to guide platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. *Transfusion*. 2009;49(10):2034-9.
107. Çetinkaya M, Atasay B, Perk Y. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğanda transfüzyon ilkeleri rehberi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2018;53:101-8.
108. Carr R, Kelly AM, Williamson LM. Neonatal thrombocytopenia and platelet transfusion-a UK perspective. *Neonatology*. 2014;107(1):1-7.
109. Moore CM, Curley A. Platelet transfusion thresholds in neonatal medicine. *Early human development*. 2019;138:104845.
110. Girelli G, Antoncicchi S, Casadei AM, Del Vecchio A, Isernia P, Motta M, et al. Recommendations for transfusion therapy in neonatology. *Blood Transfusion*. 2015;13(3):484.
111. Kasap T, Takçı Ş, Irak BE, Gümüşer R, Sönmezgöz E, Gül A, et al. Neonatal thrombocytopenia and the role of the platelet mass index in platelet transfusion in the neonatal intensive care unit. *Balkan medical journal*. 2020;37(3):150.
112. Cremer M, Sallmon H, Kling PJ, Bühner C, Dame C, editors. *Thrombocytopenia and platelet transfusion in the neonate. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2016: Elsevier.
113. Threutte GA. Usefulness of the mean platelet volume. *Clinics in laboratory medicine*. 1993;13(4):937-50.
114. Kipper SL, Sieger L. Whole blood platelet volumes in newborn infants. *The Journal of pediatrics*. 1982;101(5):763-6.
115. Omran A, Maarooof A, Saleh MH, Abdelwahab A. Salivary C-reactive protein, mean platelet volume and neutrophil lymphocyte ratio as diagnostic markers for neonatal sepsis. *Jornal de pediatria*. 2018;94:82-7.
116. Canpolat FE, Yurdakök M, Armangil D, Yiğit Ş. Mean platelet volume in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics International*. 2009;51(2):314-6.

117. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*. 2010;14(1):28.
118. Christensen RD, Carroll PD, Josephson CD. Evidence-based advances in transfusion practice in neonatal intensive care units. *Neonatology*. 2014;106(3):245-53.
119. Griffin I, Lee H, Profit J, Tancedi D. The smallest of the small: short-term outcomes of profoundly growth restricted and profoundly low birth weight preterm infants. *Journal of Perinatology*. 2015;35(7):503-10.
120. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG Practice Bulletin, Number 217. Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol*. 2020;135:e80-e97.
121. Thomson A. Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24+ 0 Weeks of Gestation: Green-top Guideline No. 73. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2019;126(9).
122. Huret C, Pereira B, Collange V, Delabaere A, Rouzaire M, Lemery D, et al. Premature rupture of membranes $\geq$ 37 weeks of gestation: predictive factors for labour onset within 24hours. *Gynecologie, Obstetrique, Fertilit  & Senologie*. 2017;45(6):348-52.
123. Satar M, Arısoy A,  elik  . Yenidogan enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberi. *T rk Neonatoloji Derneği*. 2018.
124. Jobe AH, Ikegami M. Antenatal infection/inflammation and postnatal lung maturation and injury. *Respiratory research*. 2001;2:1-6.
125. Atalay S, Sara lar M,  zkutlu S. Duktus Arteriosus A ıklığı Vakalarının İki Boyutlu ve Doppler Ekokardiyografi İle Değerlendirilmesi. *T rk Kardiyoloji Derneği Arŗivi*. 1991;19(1):67-70.
126. Chen X, Li H, Qiu X, Yang C, Walther FJ. Neonatal hematological parameters and the risk of moderate-severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants. *BMC pediatrics*. 2019;19:1-7.

127. Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *Journal of translational medicine*. 2018;16:1-13.
128. Jiang J, Mao Y, Wu J, Zhou Q. Relationship between hematological parameters and bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Journal of International Medical Research*. 2023;51(7):03000605231187802.
129. 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.
130. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *The lancet*. 2015;385(9966):430-40.
131. Laughon MM, Langer JC, Bose CL, Smith PB, Ambalavanan N, Kennedy KA, et al. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(12):1715-22.
132. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2012;97(1):F8-F17.
133. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *Jama*. 2011;306(21):2348-58.
134. Leong M, Karr CJ, Shah SI, Brumberg HL. Before the first breath: why ambient air pollution and climate change should matter to neonatal-perinatal providers. *Journal of Perinatology*. 2023;43(8):1059-66.
135. Rabe H, Gyte GM, Díaz-Rossello JL, Duley L. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm

- birth on maternal and infant outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019(9).
136. Katheria A, Garey D, Truong G, Akshoomoff N, Steen J, Maldonado M, et al. A randomized clinical trial of umbilical cord milking vs delayed cord clamping in preterm infants: neurodevelopmental outcomes at 22-26 months of corrected age. *The Journal of pediatrics*. 2018;194:76-80.
 137. Backes CH, Rivera BK, Haque U, Bridge JA, Smith CV, Hutchon DJ, et al. Placental transfusion strategies in very preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;124(1):47-56.
 138. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Current opinion in pediatrics*. 2011;23(2):167-72.
 139. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(26):1966-72.
 140. Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *The Journal of pediatrics*. 2002;140(2):171-6.
 141. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome—2019 update. *Neonatology*. 2019;115(4):432-50.
 142. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*. 2010;125(5):1020-30.
 143. Fevereiro-Martins M, Marques-Neves C, Guimarães H, Bicho M. Retinopathy of prematurity: A review of pathophysiology and signaling pathways. *survey of ophthalmology*. 2023;68(2):175-210.
 144. Bose CL, Dammann CE, Laughon MM. Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2008;93(6):F455-F61.

145. Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Lerner-Geva L, Reichman B, et al. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2010;125(4):e736-e40.
146. Sparger KA, Assmann SF, Granger S, Winston A, Christensen RD, Widness JA, et al. Platelet transfusion practices among very-low-birth-weight infants. *JAMA pediatrics*. 2016;170(7):687-94.
147. Travers CP, Carlo WA, McDonald SA, Das A, Bell EF, Ambalavanan N, et al. Mortality and pulmonary outcomes of extremely preterm infants exposed to antenatal corticosteroids. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;218(1):130. e1-. e13.
148. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *The lancet*. 2013;382(9902):1445-57.
149. Fierson WM, Ophthalmology AAoPSo, Ophthalmology AAo, Ophthalmology AAfP, Strabismus, Orthoptists AAoC, et al. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20183061.
150. Benitz WE. Patent ductus arteriosus: to treat or not to treat? *Archives of disease in childhood-fetal and neonatal edition*. 2012;97(2):F80-F2.
151. Clyman RI, Hills NK, editors. Patent ductus arteriosus (PDA) and pulmonary morbidity: can early targeted pharmacologic PDA treatment decrease the risk of bronchopulmonary dysplasia? *Seminars in Perinatology*; 2023: Elsevier.
152. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants. An evidence-based approach. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019;200(6):751-9.
153. Bancalari E, Jain D. Bronchopulmonary dysplasia: can we agree on a definition? *American journal of perinatology*. 2018;35(06):537-40.
154. Martin RJ, Di Fiore JM, Walsh MC. Hypoxic episodes in bronchopulmonary dysplasia. *Clinics in perinatology*. 2015;42(4):825.

155. Hysinger EB, Ahlfeld SK. Respiratory support strategies in the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Frontiers in pediatrics*. 2023;11:1087857.
156. Saugstad O. Oxygen and retinopathy of prematurity. *Journal of Perinatology*. 2006;26(1):S46-S50.
157. Jocelyn O, Courtney CM, Steinberger AE, Tecos ME, Warner BW. Nutrition in necrotizing enterocolitis and following intestinal resection. *Nutrients*. 2020;12(2):520.
158. Hay J, William W. Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology*. 2008;94(4):245-54.
159. Kramer BW, Kallapur S, Newnham J, Jobe AH, editors. Prenatal inflammation and lung development. *Seminars in fetal and neonatal medicine*; 2009: Elsevier.
160. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics*. 2009;123(5):1314-9.
161. O'grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clinical infectious diseases*. 2011;52(9):e162-e93.
162. Patel RM, Kandefer S, Walsh MC, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR, et al. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *New england journal of medicine*. 2015;372(4):331-40.
163. Koc E, Demirel N, Bas AY, Ulubas Isik D, Hirfanoglu IM, Tunc T, et al. Early neonatal outcomes of very-low-birth-weight infants in Turkey: A prospective multicenter study of the Turkish Neonatal Society. *Plos one*. 2019;14(12):e0226679.
164. 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.
165. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year

- 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
166. Quinn GE. Retinopathy of prematurity blindness worldwide: phenotypes in the third epidemic. *Eye and brain*. 2016;31-6.
 167. Ehrich J, Nwaneri N, de Santo N. The role of retired pediatric professors in European child healthcare services. *The Journal of Pediatrics*. 2017;181:332-3.e1.
 168. Bozzetti V, Paterlini G, De Lorenzo P, Gazzolo D, Valsecchi MG, Tagliabue PE. Impact of continuous vs bolus feeding on splanchnic perfusion in very low birth weight infants: a randomized trial. *The Journal of Pediatrics*. 2016;176:86-92. e2.
 169. Kahr MK, Suter MA, Ballas J, Ramphul R, Lubertino G, Hamilton WJ, et al. Preterm birth and its associations with residence and ambient vehicular traffic exposure. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;215(1):111. e1-e10.
 170. Tang L, Zhu TT, Zhao J. Association between red blood cell transfusion and bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics*. 2023;11:1095889.
 171. Baker CD, Abman SH. Impaired pulmonary vascular development in bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology*. 2015;107(4):344-51.
 172. Gao Y, Raj JU. Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. *Physiological reviews*. 2010;90(4):1291-335.
 173. 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. *American journal of perinatology*. 2011;28(07):551-6.
 174. Demir N, Peker E, Ece İ, Ağengin K, Bulan KA, Tuncer O. Is platelet mass a more significant indicator than platelet count of closure of patent ductus arteriosus? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(12):1915-8.

175. Cekmez F, Tanju I, Canpolat F, Aydinoz S, Aydemir G, Karademir F, et al. Mean platelet volume in very preterm infants: a predictor of morbidities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(1):134-7.
176. Alicja W, Agnieszka P, Piotr L, Slawomir R, Barbara K-W, Milena D, et al. Platelet indices in late preterm newborns. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017;30(14):1699-703.
177. Lieberman L, Bercovitz RS, Sholapur NS, Heddle NM, Stanworth SJ, Arnold DM. Platelet transfusions for critically ill patients with thrombocytopenia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;123(8):1146-51.
178. Okur N, Buyuktiryaki M, Uras N, Oncel MY, Ertekin O, Canpolat FE, et al. Platelet mass index in very preterm infants: can it be used as a parameter for neonatal morbidities? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(19):3218-22.
179. Dizdar EA, Ozdemir R, Sari FN, Yurttutan S, Gokmen T, Erdeve O, et al. Low platelet count is associated with ductus arteriosus patency in preterm newborns. *Early human development*. 2012;88(10):813-6.
180. Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiological reviews*. 2012;92(3):967-1003.
181. Makkar M, Gupta C, Pathak R, Garg S, Mahajan N. Performance evaluation of hematologic scoring system in early diagnosis of neonatal sepsis. *Journal of clinical neonatology*. 2013;2(1):25-9.
182. Wojcieszek A, Piekarska A, Lisowska P, Rzymiski S, Kalka B, Dolecka M et al. Platelet indices in late preterm newborns. *Pediatrics and Neonatology*. 2017;58(3):1699-703.
183. Korkmaz L, Baştuğ O, Ozdemir A, Korkut S, Karaca C, Akin MA, et al. The efficacy of propranolol in retinopathy of prematurity and its correlation with the platelet mass index. *Current Eye Research*. 2017;42(1):88-97.

184. Girgin R, Çınar Ö, Bulut E, Önal CF. Does Platelet Mass Index Play a Role in Predicting Biochemical Recurrence in Localized Prostate Cancer? *Journal of Urological Surgery*. 2018;5(3):164.
185. Yang JY, Cha J, Shim S-Y, Cho SJ, Park EA. The relationship between eosinophilia and bronchopulmonary dysplasia in premature infants at less than 34 weeks' gestation. *Korean journal of pediatrics*. 2014;57(4):171.
186. Speer CP, editor *Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story*. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2006: Elsevier.
187. Groneck P, Schmale J, Soditt V, Stützer H, Götze-Speer B, Speer CP. Bronchoalveolar inflammation following airway infection in preterm infants with chronic lung disease. *Pediatric pulmonology*. 2001;31(5):331-8.
188. Keszler M, Sant'Anna G. Mechanical ventilation and bronchopulmonary dysplasia. *Clinics in perinatology*. 2015;42(4):781-96.
189. Villamor-Martínez E, Pierro M, Cavallaro G, Mosca F, Villamor E. Mother's own milk and bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in pediatrics*. 2019;7:224.
190. Jobe AH. Animal models, learning lessons to prevent and treat neonatal chronic lung disease. *Frontiers in medicine*. 2015;2:49.
191. Yoder BA, Coalson JJ. Animal models of bronchopulmonary dysplasia. The preterm baboon models. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2014;307(12):L970-L7.
192. Ambalavanan N, Carlo WA. Bronchopulmonary dysplasia: new insights. *Clinics in perinatology*. 2004;31(3):613-28.

10. EKLER

EK-Veri Kayıt Formu

GENEL BİLGİLER

Hasta Kodu:

Cinsiyet: ☐ Erkek ☐ Kız

Gestasyonel Yaş (hafta):

Doğum Ağırlığı (gr):

Doğum Şekli: ☐ NSVY ☐ C/S

PRENATAL VERİLER

- Anne Yaşı (yıl):

- Annede Kronik Hastalık (Var/Yok): _____

- Preeklampsi: ☐ Yok ☐ Var

- Eklampsi: ☐ Yok ☐ Var

- Sigara Kullanımı: ☐ Yok ☐ Var ☐ Bilinmiyor

- Antenatal Steroid: ☐ Yok ☐ Tam kür ☐ Eksik kür ☐ Bilinmiyor

- Çoğul Gebelik: ☐ Yok ☐ Var

- Yardımcı Üreme Tekniği: ☐ Yok ☐ Var

- EMR: ☐ Yok ☐ Var

- EMR Süresi (saat): _____

NATAL VERİLER

- 5. dk Apgar Skoru: _____

- Canlandırma Gereksinimi: ☐ Yok ☐ Var ☐ Bilinmiyor

- SGA: ☐ Yok ☐ Var

- Göbek Kordonu Klemplenme Zamanı: ☐ Hemen ☐ 30–60 sn sonra ☐ Bilinmiyor

POSTNATAL KLİNİK VERİLER

- RDS Tanısı: ☐ Yok ☐ Var
- Sürfaktan Gereksinimi: ☐ Yok ☐ Var
- PDA: ☐ Yok ☐ Var
- Tedavi Durumu: ☐ Yok ☐ Medikal ☐ Cerrahi ☐ Her ikisi
- Parasetamol Kürü (adet): ____
- İbuprofen Kürü (adet): ____
- Sepsis Değerlendirmesi:
- Klinik Sepsis: ☐ Yok ☐ Var
- Kanıtlanmış Sepsis: ☐ Yok ☐ Var
- ROP:
- Tanı: ☐ Yok ☐ Evre ____
- Tedavi: ☐ Yok ☐ Medikal ☐ Cerrahi ☐ Her ikisi

DESTEK VE TEDAVİ SÜRELERİ

- Mekanik Ventilasyon Süresi (gün):
- Noninvaziv Solunum Desteği Süresi (gün):
- Oksijen Süresi (gün):
- TPN Süresi (gün):
- FiO₂ Düzeyleri: 0. gün: ____ 1. gün: ____ 5. gün: ____ 28. gün: ____
- Trombosit Transfüzyonu: ☐ Yok ☐ Var uygulandıysa gün(ler): ____

BPD DEĞERLENDİRMESİ VE TEDAVİ

- BPD: ☐ Yok ☐ Hafif ☐ Orta ☐ Ağır
- Steroid Kullanımı: ☐ Yok ☐ Dekametazon ☐ Hidrokortizon ☐ Her ikisi
- Dekametazon Kür Sayısı: ____

- Hidrokortizon Kür Sayısı: ____
- Diüretik Kullanımı: ☐ Yok ☐ Furosemid ☐ Spironolakton ☐ Her ikisi
- Vitamin A Tedavisi: ☐ Yok ☐ Var
- İnhal Steroid Kullanımı: ☐ Yok ☐ Var
- Pulmoner Hipertansiyon: ☐ Yok ☐ Var

TABURCULUK BİLGİLERİ

- Taburculuk Durumu: ☐ Eve Taburcu ☐ Eksitus
- Taburculukta Oksijen Gereksinimi: ☐ Yok ☐ Var

LABORATUVAR VERİLERİ – ZAMANLI TAKİP

Parametre	0. Gün	1. Gün	5. Gün	28. Gün
Hemoglobin (g/dL)				
MPV (fL)				
PDW (fL)				
Trombosit($\times 10^3/\text{mm}^3$)				
TKİ (MPV $\times$ trombosit sayısı /1000) (fL/nL)				
Lökosit (hücre/ mm^3)				
Nötrofil (hücre/ mm^3)				
Lenfosit (hücre/ mm^3)				
Monosit (hücre/ mm^3)				
Eozinofil (hücre/ mm^3)				
NLR (Nötrofil/Lökosit)				
CRP (mg/L)				