

DOI: 10.38136/jgon.1296352

Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Prematüre Bebeklerde Erken Dönemde Mortaliteyi Öngörmeye Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Rolü

The Role of Complete Blood Count Parameters in Predicting Early Mortality in Very Low Birth Weight Premature Infants

ASLIHAN KÖSE ÇETİNKAYA¹MUSTAFA ŞENOL AKIN¹FATMA NUR SARI¹EVRİM ALYAMAÇ DİZDAR¹

ID Orcid ID: 0000-0003-0265-0229

ID Orcid ID: 0000-0003-0055-8277

ID Orcid ID: 0000-0003-4643-7622

ID Orcid ID: 0000-0001-8956-0917

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara**ÖZ**

Amaç:Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) prematüre bebeklerde sağkalımı öngörmek ve prognozu belirlemek çok önemlidir. Bu bebeklerde kısa ve uzun dönem morbiditeleri, mortaliteyi öngörmeye çeşitli belirteçler araştırılmıştır, ancak bunların çoğunun klinik uygulamalarda kullanımı kısıtlıdır ya da öngörü değeri düşüktür. Bu çalışmada ÇDDA bebeklerde erken dönemdeki mortaliteyi öngören tam kan sayımı parametrelerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Eylül 2019-Mayıs 2021 tarihleri arasında kliniğimizde doğan, gebelik yaşı 23+0/7 ile 31+6/7 hafta arasındaki prematüre bebekler retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar sonuçları kaydedildi. Yaşamın ilk üç günü içinde kaybedilen bebeklerde mortaliteyi öngören faktörler araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 356 ÇDDA bebeğin 57'si (%16) ilk üç gün içerisinde kaybedildi. Ölen hastaların gebelik haftası, doğum ağırlığı ve APGAR skorları anlamlı olarak düşük, surfaktan gereksinimi ve patent duktus arteriosus oranı anlamlı olarak yüksek idi. Bu hastaların yatışta alınan hemogram tetkikinde çekirdekli kırmızı kan hücre (ÇKKH) sayısı ve delta nötrofil indeksi (DNI) anlamlı olarak yüksek, nötrofil, monosit ve trombosit sayısı anlamlı olarak düşük bulundu. Büyük boyanmamış hücre (LUC) yüzdesi ilk üç günde ölen hastalarda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. ROC analizi sonucuna göre ÇKKH için eğri altında kalan alan (AUC) 0,673 olarak saptandı. Mortaliteyi öngörmeye eşik değeri 1,73 (x103/mm³) olarak bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde surfaktan gereksinimi, düşük doğum haftası, doğum salonunda canlandırma ihtiyacı ve ÇKKH>1,73 (x103/mm³) mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi.

Sonuç: Bu çalışmada düşük maliyetli, kolay ulaşılabilen tam kan sayımı parametreleri ile ÇDDA bebeklerde mortalitenin tahmin edilebileceği belirlendi. Yaşamın ilk saatlerindeki yüksek ÇKKH sayısı, erken dönemdeki mortalite için bir risk faktörü olabilir. Anahtar kelimeler: Abortus imminens, düşük tehdidi, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), monosit-lenfosit oranı (MLR), sistemik inflamatuvar index (SII)

Anahtar kelimeler: Erken mortalite, prematüre, çekirdekli kırmızı kan hücresi, delta nötrofil indeksi, büyük boyanmamış hücre yüzdesi

ABSTRACT

Aim :It is crucial to predict survival and determine prognosis in very low birth weight (VLBW) premature infants. Various markers have been investigated to predict short and long term morbidities and mortality in these infants, but most of them have limited use in clinical practice or have low predictive value. In this study, it was aimed to investigate the parameters of complete blood count that could predict early mortality in VLBW infants.

Materials and Methods: TPremature infants born in a tertiary NICU between September 2019 and May 2021 with 23+0/7-31+6/7 gestational age were evaluated retrospectively. Demographic, clinical characteristics and laboratory findings of the infants were recorded. Factors predicting mortality in infants who died within the first three days of life were investigated.

Results: Fifty-seven (16%) of 356 VLBW infants included in the study died within the first three days of life. Gestational age, birth weight and APGAR scores of the infants were significantly lower and surfactant requirement and incidence of patent ductus arteriosus were significantly higher who died in the first three days of life. The nucleated red blood cell (NRBC) count and delta neutrophil index (DNI) of those infants were found to be higher while neutrophil, monocyte and platelet counts were lower at the time of hospitalization. Although the percentage of large unstained cells (LUC) was higher, it was not statistically significant. According to the ROC analysis, the area under the curve (AUC) for NRBC was 0.673. The threshold value for predicting mortality was found to be 1.73(x103/mm³). In the multivariate logistic regression analysis, surfactant requirement, lower gestational age, advanced resuscitation requirement in the delivery room, and NRBC>1.73 (x103/mm³) were determined as independent risk factors for mortality.

Conclusion: In this study, it was determined that mortality in VLBW infants could be predicted with low-cost, easy-to-reach complete blood count parameters. High NRBC count in the first hours of life may be a risk factor for early mortality.

Keywords: Early mortality, premature, nucleated red blood cells, delta neutrophil index, large unstained cells

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Aslıhan Köse Çetinkaya**Adres:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye**E-mail:** aslihan_kose1982@yahoo.com.tr

Başvuru tarihi: 26.05.2023

Kabul tarihi: 05.11.2023

GİRİŞ

Yenidoğan bebek ölümlerinin yaklaşık %25'inden prematürite sorumludur. Prematüre doğumların yaklaşık %25-30'unu oluşturan çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) (<1500g) bebekler, daha farklı ve ağır seyreden postnatal sorunları nedeniyle morbidite ve mortalitesi yüksek bir grubu oluşturmaktadır (1). Günümüzde perinatal ve neonatal bakımdaki ilerlemeler ve bilgi birikiminin artması sayesinde ÇDDA infantların sağkalım oranlarında belirgin artış sağlanmıştır. Preterm doğum riski olan gebelere antenatal steroid uygulanması, respiratuvar distres sendromunun önlenmesi ve tedavisinde ekzojen surfaktan kullanılması, mekanik ventilasyon tedavisindeki yeni stratejiler ve yenidoğan ünitelerinin ve ekiplerinin artması sayesinde prematüre bebeklerde önlenebilir ölüm nedenleri azaltılabilmektedir (2). Ancak neonatal mortalite tüm gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de halen önemli bir sorundur (3).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) mortalite riskinin ve buna neden olabilecek faktörlerin önceden belirlenmesi hem ailenin bilgilendirilmesi hem de erken dönemde mortalite gibi karşılaşılabilecek problemleri öngörmek açısından oldukça önemlidir (3-5). Prematüre bebeklerde yaşam şansını belirleyen en önemli faktörlerin doğum ağırlığı ve gestasyon haftası olduğu bilinmektedir (6). Ancak bu kriterlerin yetersiz kaldığı düşünülerek çeşitli skorum sistemleri geliştirilerek kullanılmaya başlanmıştır (7).

Literatürde prematürite ilişkili morbiditeleri öngörmeye tam kan sayımı parametrelerinin ve hematolojik indekslerin faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (8-12). Çekirdekli kırmızı kan hücre (ÇKKH) sayısının ise ÇDDA bebeklerde mortaliteyi öngördüğü (13,14) ve büyüme kısıtlılığı olan prematüre yenidoğanlarda üç günden fazla yüksek seyretmesi durumunda ciddi morbiditeler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Erişkin hastalarda yapılmış kısıtlı çalışmalarda büyük boyanmamış hücre (LUC) yüzdesinin düşük olmasının, yoğun bakım ünitesine yatış oranlarında (16,17) ve COVID-19 ilişkili ölüm oranlarında artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18). Delta nötrofil indeksinin (DNİ) yenidoğan döneminde sepsisi öngörebileceğine ilişkin literatürde az sayıda çalışma mevcuttur (19-21). LUC yüzdesinin ve DNİ'nin ise neonatal mortaliteyi öngörmeye kullanılabilecek belirteçler olup olmadığına ilişkin veri yoktur.

Bu çalışmada, YYBÜ'ne yatırılan ÇDDA bebeklerde erken mortalite riskini belirlemede yaşamın ilk günündeki tam kan sayımı parametrelerinin belirleyici etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Eylül 2019-Mayıs 2021 tarihleri arasında üçüncü basamak YYBÜ'nde izlenen gebelik yaşı 23+0/7 ile 31+6/7 hafta arasındaki prematüre bebekler retrospektif olarak değerlendirildi. Kromozomal/konjenital anormallikleri olan bebekler ve gestasyon haftası <23 hafta olan bebekler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan hastaların anne yaşları, annede preeklampsi ya da gestasyonel diyabet varlığı, antenatal steroid uygulanması, gestasyon haftası, doğum ağırlığı, cinsiyeti, doğum şekli, 1.ve 5.dakika APGAR skorları, doğum salonunda canlandırma ihtiyacı, erken neonatal sepsis (ENS), respiratuvar distres sendromu (RDS), intraventiküler kanama (İVK), patent duktus arteriozus (PDA) ve ilk üç gün içindeki mortalite durumu dosya verilerinden kayıt edildi. Yaşamın ilk üç gününde (<72 saat) saptanan enfeksiyon, erken neonatal sepsis (ENS) olarak tanımlandı (22). Kranial ultrasonografi değerlendirmesinde Papile sınıflamasına göre ileri evre (evre ≥ 3) İVK kayıt edildi (23). Tüm hastaların yatışta bakılan tam kan sayımı parametreleri; beyaz küre, lenfosit, nötrofil, monosit, trombosit, ÇKKH sayısı, LUC yüzdesi ve DNİ değerleri incelendi. ÇKKH sayısı, LUC yüzdesi ve DNİ değerleri otomatik hematolojik analizörler ile değerlendirilen tam kan sayımı parametreleridir. DNİ immatür granülositlerin oranıdır, yüzde şeklinde ifade edildi. İmmatür granülositler miyelosit, promiyelosit, myeloblast ve metamiyelositleri kapsar. LUC; peroksidaz negatif büyük aktive lenfositleri gösterir.

Çalışmamızda yaşamın ilk üç günü içinde kaybedilen bebeklerde mortaliteyi öngören faktörler araştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences, version 15, Inc, USA paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu açısından değerlendirilmesi için Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren devamlı değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler ortanca (IQR) ve kategorik değişkenler ise sıklık ve yüzde olarak ifade edildi. Parametrik veriler; Student's t-testi ve paired t-testi ile, parametrik olmayan veriler; ki-kare testi ve Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesi için Fisher's Exact test ya da Pearson's chi-square test uygulandı. Sürekli değişkenler için bir t-testi ya da Mann-Whitney U testi uygulandı. Prematüre bebeklerde mortaliteyi tahmin etmek için ÇKKH sayısının optimal eşik değerini, duyarlılığını ve özgüllü-

ğünü göstermek için receiver operating characteristic (ROC) analizi yapıldı ve eğri altında kalan alan (AUC) hesaplandı. Elde edilen p değeri <0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 356 ÇDDA bebeğin 57'si (%16) ilk üç gün içerisinde kaybedildi. İlk üç gün içerisinde kaybedilen ve yaşayan bebeklerin sırasıyla ortanca (IQR) gestasyonel yaş 26 (24-27) ve 29 (27-30) hafta, doğum ağırlığı 700 (560-865) ve 1250 (870-1530) gramdı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1' ve Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Mortalite (+) n=57	Mortalite (-) n=299	p
Doğum ağırlığı, gram*	700 (560-865)	1250 (870-1530)	<0,001
Gestasyonel yaş, hafta*	26 (24-27)	29 (27-30)	<0,001
Sezaryen doğum, n(%)	51 (89,5)	264 (88,3)	0,79
1.dakika APGAR skoru*	3 (2-4)	5 (4-6)	<0,001
5.dakika APGAR skoru*	5 (4-6)	7 (6-8)	<0,001
Erkek cinsiyet, n(%)	34 (59,6)	164 (54,8)	0,50
Anne yaşı *	30 (26-34)	29 (24-35)	0,54
Antenatal steroid, n(%)	49 (86)	240 (80,3)	0,31
Annede preeklampsi, n(%)	16 (28,1)	46 (15,4)	0,021
Annede gestasyonel diyabet, n(%)	0 (0)	7 (2,4)	0,24

*ortanca (IQR)

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri

	Mortalite (+) n=57	Mortalite (-) n=299	p
Doğumda ileri canlandırma ihtiyacı	7 (12,3)	6 (2)	<0,001
RDS	52 (91,2)	151 (50,5)	<0,001
PDA	16 (61,5)	122 (41,5)	0,048
ENS	18 (35,3)	68 (22,7)	0,054
İVK (evre≥3)	3 (12,5)	30 (10,2)	0,60

ENS; erken neonatal sepsis, İVK; intraventricüler kanama, RDS; respiratuvar distres sendromu, PDA; patent duktus arteriozus

Tüm veriler n(%) olarak verildi

İlk üç günde kaybedilen bebeklerin gebelik haftası, doğum ağırlığı ve APGAR skorları anlamlı olarak düşük, surfaktan gereksinimi ve PDAw sıklığı anlamlı olarak yüksek bulundu. İlk üç günde mortalite saptanan ve saptanmayan hastaların yatışta alınan tam kan sayımı parametreleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

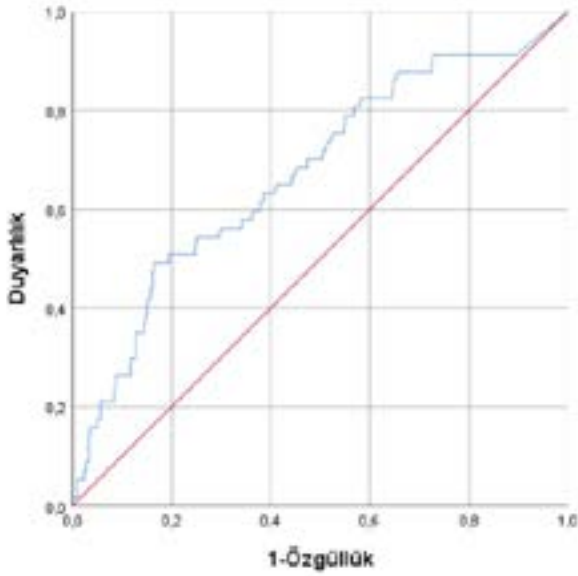
Tablo 3. Hastaların yatış tam kan sayımı parametreleri

	Mortalite (+) n=57	Mortalite (-) n=299	p
Beyaz küre ($\times 10^9/L$)*	6,42 (4,79-9,80)	7,36 (5,01-10,35)	0,359
Lenfosit ($\times 10^9/L$)*	3,71 (2,51-4,77)	3,17 (2,29-4,45)	0,164
Nötrofil ($\times 10^9/L$)*	1,88 (0,78-3,06)	2,28 (1,22-4,14)	0,013
Monosit ($\times 10^9/L$)*	0,46 (0,25-0,76)	0,57 (0,38-0,92)	0,026
Trombosit ($\times 10^9/L$)*	200 (138-257)	228 (160-295)	0,014
ÇKKH ($\times 10^3/mm^3$)*	3,34 (1,24-8,30)	1,40 (0,66-2,61)	<0,001
LUC (%)	5,8 (3,2-11,1)	4,2 (2,5-7,3)	0,054
DNI (%)	3 (1-7,4)	1,3 (0,5-5,5)	0,019

ÇKKH; Çekirdekli kırmızı kan hücresi, DNI; Delta nötrofil indeksi, LUC; büyük boyanmamış hücre

İlk üç günde mortalite saptanan hastaların ÇKKH sayısı ve DNİ anlamlı olarak yüksek, nötrofil, monosit ve trombosit sayısı anlamlı olarak düşük bulundu. LUC yüzdesi ilk üç günde kaybedilen hastalarda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Mortaliteyi öngören ÇKKH sayısı için yapılan ROC analizi sonucuna göre eşik değer 1,73 ($\times 10^3/\text{mm}^3$) (AUC: 0,673) olarak bulundu (Şekil 1).



Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde surfaktan gereksinimi, düşük doğum haftası, doğum salonunda canlandırma ihtiyacı ve $\text{ÇKKH} > 1,73$ ($\times 10^3/\text{mm}^3$) erken mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi (Tablo 4).

Tablo 4. İlk üç günde mortalite gelişimi için bağımsız risk faktörleri

	OR	%95 Güven aralığı	p
RDS	4,05	1,46-11,19	0,007
Gestasyon haftası	0,69	0,60-0,80	<0,001
Doğumda ileri canlandırma ihtiyacı	3,71	1,01-13,65	0,048
$\text{ÇKKH} > 1,73$ ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	2,14	1,11-4,16	0,024

ÇKKH; Çekirdekli kırmızı kan hücresi, RDS; respiratuvar distres sendromu

TARTIŞMA

Çalışmamızda ÇDDA bebeklerde surfaktan gereksinimi, düşük gestasyon haftası, doğumda ileri canlandırma ihtiyacı ve $\text{ÇKKH} > 1,73$ ($\times 10^3/\text{mm}^3$) olması erken mortalite için risk faktörleri olarak bulundu. Erken dönemde kaybedilen hastalarda ÇKKH sayısı ve DNİ yüksek, nötrofil, monosit ve trombosit sayısının düşük olduğu saptandı.

Prematüre bebeklerde morbiditeleri ve mortaliteyi belirleyen en önemli faktörler düşük gestasyon haftası ve doğum ağırlığıdır.

Gestasyon haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça prematürite ilişkili morbiditeler ve mortalite oranları artacağından, esas hedef prematüre doğumları engellemek olmalıdır (24). Çalışmamızın sonuçlarında ilk üç günde yani erken dönemde mortalite saptanan bebeklerin gestasyon haftası ve doğum ağırlığı daha düşük, doğumda ileri canlandırma ihtiyacı, RDS ve PDA sıklığı daha yüksek bulunmuştur.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen bebeklerin klinik seyrinin ve mortalitenin öngörülmesi zordur. Neonatal mortaliteyi öngörmek için belli kriterlere göre hesaplanan neonatal mortalite skorları geliştirilmiştir (7). Özellikle mortalite riski yüksek olan doğum haftası 32 hafta altı ve doğum ağırlığı 1500 gramın altındaki ÇDDA yenidoğanlarda Clinical Risk Index for Babies (CRIB) ve tüm yenidoğanlara uygulanabilen Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension (SNAP-PE) skorlama sisteminin daha geliştirilmiş formu olan SNAP-PE-II kullanılmaktadır (25-27). Bu skorlama yöntemleri doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde hastaların ciddiyetini değerlendirmek için kullanılır ve prognoz hakkında klinisyenlere yardımcı olabilir. Ancak bu skorlama yöntemlerinin birçok parametreye sahip olması uygulanabilirliğini zorlaştırmaktadır. Güncel yapılan bir meta-analizde ÇDDA prematüre bebeklerde mortaliteyi öngörmeye altı neonatal mortalite skoru, gestasyon haftası ve doğum ağırlığı karşılaştırılmış, CRIB ve SNAP-PE II'nin taburculuk öncesi mortaliteyi belirlemede en güçlü, gestasyon haftası ve doğum ağırlığının en zayıf belirteçler olduğu bulunmuştur. Ancak çalışmalardaki heterojenite nedeniyle değerlendirilmiş olan belirteçlerin taburculuk öncesi mortaliteyi tahmin etmede kesin ayırım yapamadığı ve daha kesin bir hastalık şiddeti skoruna ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (28). Bu skorlama yöntemlerinde kan gazı değerlendirmesi dışında laboratuvar tetkiki kullanılmamaktadır.

Günümüzde prematüre bebeklerde kısa ve uzun dönemde karşılaşılabilecekleri morbiditeleri öngörmeye çok çeşitli belirteçler araştırılmaktadır ancak bu yöntemlerin birçoğunun klinik pratikte kullanımı hem maliyet, hem de güvenilirlik gibi nedenlerle mümkün değildir. Her YYBÜ'nde rutin kullanılan maliyeti düşük, basit ve değerlendirilmesi kolay olan tam kan sayımı parametrelerinin ve indekslerinin literatürde prematürite ilişkili morbiditeleri öngörmeye faydalı olabileceği gösterilmiştir (8-12). Tam kan sayımında ölçülen ancak klinik pratikte sık kullanmadığımız ÇKKH sayısı, LUC ve DNİ ile ilgili çalışmalar ise kısıtlıdır.

ÇKKH'ler sağlıklı çocuk, adolesan ve erişkinlerin dolaşımında çok nadiren bulunmasına rağmen, prematürelere, intrauterin büyüme kısıtlılığı olan ve fetal distrese maruz kalmış term

bebeklerin periferik dolaşımında sıklıkla tespit edilirler (29-31). Perinatal süreçte gelişen doku hipoksisi, eritropoetin (EPO) düzeyinde artışa neden olur, bu da fetal hematopoetik sistemi uyarak kemik iliğinden normoblastların periferik dolaşıma geçişi ile ÇKKH sayısının artmasına neden olur (13). Çalışmalarda nekrotizan enterokolit (32), ciddi intraventricüler kanama (32-34), serebral palsy, periventricüler lökomalazi (35,36) ve mortalite (32) gibi olumsuz perinatal sonuçlar ile artmış ÇKKH sayısı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Gestasyon haftası <32 hafta, doğum ağırlığı <1500 gram olan 438 yenidoğanın değerlendirildiği bir çalışmada postnatal 2 ile 5. gün arasında ÇKKH sayısındaki artışın mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu, ciddi İVK ve prematüre retinopati için müdahale gereken bebeklerde ÇKKH sayısının anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (13). İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan gestasyon haftası <34 hafta olan 176 yenidoğanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise ÇKKH sayısının postnatal 3. günden sonra yüksek seyretmesi durumunda ciddi morbiditeler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Biz de çalışmamızda ÇDDA prematürelere yatışta alınan tam kan sayımındaki ÇKKH sayısının erken mortaliteyi predikte edebileceğini gösterdik. Erken dönemde alınan tam kan sayımından elde edilen bu parametrelerin, uzun dönem etkisini değerlendirmek çok sayıda faktörden etkilenen prematüre morbiditeleri için oldukça zordur. ÇKKH sayısının prematürite, hemolitik hastalıklar, intrauterin gelişme geriliği, maternal diyabet, preeklampsi ve perinatal asfiksi gibi çok sayıda faktörden etkilendiği de bilinmektedir.

LUC yüzdesi rutinde çalışılan tam kan sayımı parametrelerinden birisidir, aktive lenfositleri ve peroksidaz negatif hücreleri yansıtır. Literatürde erişkin yaş grubunda yapılmış az sayıda çalışmada LUC yüzdesinin enfeksiyonların ayırıcı tanısında veya prognozu hakkında yol gösterebileceği gösterilmiştir (17,37,38). Erişkin yaş grubunda yapılan başka bir çalışmada LUC değerinin hastanede yatan hastalarda diğer hematolojik parametrelerle birlikte kullanıldığında mortaliteyi predikte etme gücünü arttırdığını göstermiştir. Düşük LUC yüzdesinin mutlak lenfosit sayısında düşüş ile ilişkili olduğu düşünülmüş ancak artmış mortalite ile arasındaki ilişkiyi açıklayan net bir mekanizma olmadığı belirtilmiştir (16). Baştuğ ve ark.'nın yaptığı çalışmada COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan erişkin hastalar değerlendirilmiş, yoğun bakım ihtiyacı olanlarda LUC değeri daha düşük bulunmuş ve düşük LUC yüzdesinin, artmış D-dimer, C-reaktif protein ve nötrofil-lenfosit oranının hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17).

Hiperinflamasyon lenfosit apoptozisini indükler (39,40) ve len-

fosit sayısının azalmasına neden olur. LUC aktive lenfositleri yansıttığından yukarıdaki çalışmalardaki gibi inflamasyonla giden durumlarda LUC yüzdesinin azalması beklenebilir. Biz çalışmamızda erken dönemde mortalite saptanan ÇDDA bebeklerde LUC yüzdesini ve lenfosit sayısını istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulduk. Literatürde yenidoğan döneminde LUC yüzdesini değerlendiren bir çalışma olmadığı için karşılaştırma yapamamasak da, erişkin dönemden farklı olarak LUC yüzdesinin mortalite saptanan grupta daha yüksek olduğunun bulunması, yenidoğanların özellikle de ÇDDA prematüre bebeklerin fizyolojisinin ve kemik iliği cevabının erişkinlerden çok farklı olması ile ilişkili olabilir.

DNİ dolaşımdaki immatür granülositlerin nötrofil sayısına oranını gösteren, ek kan alımına ihtiyaç duyulmadan tam kan sayımında çalışılan bir parametredir (41). Sıklıkla çocukluk ve erişkin yaş grubunda sepsis, menenjit, peritonit, idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni gibi enfeksiyon durumlarında değerlendirilmiştir (19). Yenidoğan bebeklerde yapılan az sayıda çalışmada DNİ'nin sepsis tanısında, takibinde ve sepsis ilişkili mortaliteyi öngörmeye faydalı olabileceği gösterilmiştir (19-21). Biz çalışmamızda erken dönemde mortalite saptadığımız ÇDDA bebeklerde DNİ'nin anlamlı olarak yüksek olduğunu bulduk. Bu da mortalite saptanan bebeklerin daha düşük gestasyon haftasına sahip olması ile ilişkilendirilebilir.

LUC yüzdesinin ve DNİ'nin neonatal mortaliteyi öngörmeye kullanılabilecek belirteçler olup olmadığına ilişkin literatürde veri yoktur, çalışmamız ÇDDA bebeklerde mortaliteyi öngörmeye bu iki parametrenin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bu nedenle çalışmamızın sonuçlarının literatüre önemli katkı sağlayabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızın kısıtlılıkları; retrospektif olması ve tek merkezde yapılmasıdır.

Yenidoğanlarda hematolojik parametreler için referans aralıkları doğum anında, doğum sonrası postnatal günlerde ve gestasyonel haftaya göre farklılıklar göstermektedir. Tam kan sayımı parametrelerinin referans değerlerinin oluşturulması için çok sayıda çalışmadan faydalanılır. Ancak referans değerlerini oluşturmak, alınan örneklerin hem sağlıklı hem de hasta yenidoğanlardan ve farklı zamanlarda alınması nedeniyle kolay değildir. Bizim çalışmamız da örneklerin ÇDDA bebeklerden alınmış olması sebebiyle özel bir grubu temsil etmesi açısından önemlidir.

Çalışmamızda ÇDDA bebeklerde düşük maliyetli, kolay ulaşılabilen tam kan sayımı parametrelerinin diğer risk faktörleriyle birlikte değerlendirildiğinde mortalitenin öngörülmesinde faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Prematürite ilişkili morbiditeleri ve mortaliteyi öngörmeye kullanılan belirteçlerin maliyet ve güvenilirliklerinin kanıtlanması için halen geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

REFERANSLAR

- Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics*. 2002;110(1 Pt 1):143-51.
- Arslan S, Bülbül A, Aslan AŞ, Kiray Baş E, Dursun M, Uslu S ve ark. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde beş yıllık sürede (2007-2011) neo-natal ölüm nedenleri. *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni* 2013; 47(1): 16-20.
- Erdem G. Perinatal mortality in Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17:17-21.
- Brito AS, Matsuo T, Gonzalez MR, de Carvalho AB, Ferrari LS. CRIB score, birth weight and gestational age in neonatal mortality risk evaluation. *Rev Saude Publica* 2003; 37: 597-602.
- Fleisher BE, Murthy L, Lee S, Constantinou JC, Benitz WE, Stevenson DK. Neonatal severity of illness scoring systems: a comparison. *Clin Pediatr* 1997; 36: 223- 227.
- Stoll BJ, Kliegman RM. The Fetus and the Neonatal Infant. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*(17th ed) W.B. Saunders Company Philadelphia London New York St Louis Sydney Toronto 519-640
- Yalaz M, Arslan T, Çoşar H, Akisu M, Kültürsay N. Neonatal mortalite riskinin belirlenmesinde farklı skorlama sistemlerinin karşılaştırılması: çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde CRIB ve SNAP-PE-II. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 1-7.
- Dani C, Poggi C, Barp J, Berti E, Fontanelli G. Mean platelet volume and risk of bronchopulmonary dysplasia and intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *Am J Perinatol* 2011;28:551–556.
- Canpolat FE, Yurdakok M, Armangil D, Yiğit S. Mean platelet volume in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatr Int* 2009;51:314–316.
- Alyamac Dizdar E, Ozdemir R, Sari FN, Yurttutan S, Gokmen T, Erdeve O et al. Low platelet count is associated with ductus arteriosus patency in preterm newborns. *Early Hum Dev* 2012;88:813–816.
- Demir N, Peker E, Ece I, Ağengin K, Bulan KA, Tun- cer O. Is platelet mass a more significant indicator than platelet count of closure of patent ductus arteriosus? *J Matern Neonatal Med* 2016;29:1915–1918.
- Garofoli F, Ciardelli L, Mazzucchelli I, Borghesi A, Angelini M, Bollani L et al. The red cell distribution width (RDW):- Value and role in preterm, IUGR (intrauterine growth restricted), full-term infants. *Hematology* 2014;19:365–369.
- Cremer M, Roll S, Gräf C, Weimann A, Bühner C, Dame C. Nucleated red blood cells as marker for an increased risk of unfavorable outcome and mortality in very low birth weight infants. *Early Hum Dev*. 2015;91(10):559-63.
- Poryo M, Wissing A, Zemlin M, Aygün A, Ebrahimi-Fakhari D, Geisel J et al. Nucleated red blood cells and serum lactate values on days 2 and 5 are associated with mortality and morbidity in VLBW infants. *Wien Med Wochenschr*. 2019;169(3-4):87-92.
- Baschat AA, Gungor S, Kush ML, Berg C, Gembruch U, Harman CR. Nucleated red blood cell counts in the first week of life: a critical appraisal of relationships with perinatal outcome in preterm growth-restricted neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(3):286.e1-8.
- Shimoni Z, Froom P, Benbassat J. Parameters of the complete blood count predict in hospital mortality. *Int J Lab Hematol*. 2022;44(1):88-95.
- Bastug A, Bodur H, Erdogan S, Gokcinar D, Kazancıoğlu S, Kosovali BD ve ark. Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. *Int Immunopharmacol*. 2020;88:106950.
- Momeni-Boroujeni A, Momeni-Boroujeni A, Mendoza R, Stopard IJ, Lambert B, Zuretti A. A dynamic bayesian model for identify ing high-mortality risk in hospitalized COVID-19 patients. *Infect Dis Rep*. 2021;13:239-250.
- Celik IH, Arifoglu I, Arslan Z, Aksu G, Bas AY, Demirel N. The value of delta neutrophil index in neonatal sepsis diagnosis, follow-up and mortality prediction. *Early Hum Dev*. 2019;131:6-9.
- Büyükeren M, Çelik HT, Portakal O, Fadiloğlu E, Örgül G, Yiğit Ş ve ark. Cord blood delta neutrophil index values of term neonates. *Turk J Pediatr*. 2020;62(1):35-38.
- Lee SM, Eun HS, Namgung R, Park MS, Park KI, Lee C. Usefulness of the delta neutrophil index for assessing neonatal sepsis. *Acta Paediatr*. 2013;102(1):e13-6.
- Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections-diagnosis and treatment. *Turk*

Pediatri Ars. 2018 25;53(Suppl 1):S88-S100.

23. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Papile LA, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92(4):529-34.
24. Çelik E, Öztürk A. Evaluation of the mortality and morbidity of premature infants during a five-year period in the neonatal intensive care unit. *Cureus* 2021;13:e17790
25. The International Neonatal Network. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet* 1993; 342: 193-198.
26. Richardson DK, Phibbs CS, Gray JE, McCormick MC, Workman-Daniels K, Goldmann DA. Birth weight and illness severity: independent predictors of neonatal mortality. *Pediatrics*. 1993;91(5):969-75.
27. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr* 2001; 138: 92-100.
28. McLeod JS, Menon A, Matusko N, Weiner GM, Gadepalli SK, Barks J et al. Comparing mortality risk models in VLBW and preterm infants: systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2020;40(5):695-703.
29. Perrone S, Vezzosi P, Longini M, Marzocchi B, Tanganelli D, Testa M, et al. Nucleated red blood cell count in term and preterm newborns: reference values at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F174-5.
30. Thilaganathan B, Athanasiou S, Ozmen S, Creighton S, Watson NR, Nicolaidis KH. Umbilical cord blood erythroblast count as an index of intrauterine hypoxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994;70:F192-4.
31. Buonocore G, Perrone S, Gioia D, Gatti MG, Mas-safra C, Agosta R, et al. Nucleated red blood cell count at birth as an index of perinatal brain damage. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1500-5.
32. Kil TH, Han JY, Kim JB, Ko GO, Lee YH, Kim KY, et al. A study on the measurement of the nucleated red blood cell (nRBC) count based on birth weight and its correlation with perinatal prognosis in infants with very low birth weights. *Korean J Pediatr* 2011;54:69-78.
33. Green DW, Hendon B, Mimouni FB. Nucleated erythrocytes and intraventricular hemorrhage in preterm neonates. *Pediatrics* 1995;96:475-8.
34. Baschat AA, Gungor S, Kush ML, Berg C, Gembruch U, Harman CR. Nucleated red blood cell counts in the first week of life: a critical appraisal of relationships with perinatal outcome in preterm growth-restricted neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:286-8.
35. Steurer MA, Berger TM. Massively elevated nucleated red blood cells and cerebral or pulmonary hemorrhage in severely growth-restricted infants—is there more than coincidence? *Neonatology* 2008;94:314-9.
36. Silva AM, Smith RN, Lehmann CU, Johnson EA, Holcroft CJ, Graham EM. Neonatal nucleated red blood cells and the prediction of cerebral white matter injury in preterm infants. *Obstet Gynecol* 2006;107:550-6.
37. Vanker N, Ipp H. Large unstained cells: a potentially valuable parameter in the assessment of immune activation levels in HIV infection. *ActaHaematol*. 2014;131(4):208-12.
38. Keskin M, BurcakPolat S, Ateş I, İzdeş S, RahmetGüner H, Topaloğlu O et al. Are neutrophil-to-lymphocyte ratios and large unstained cells different in hospitalized COVID-19 PCR-positive patients with and without diabetes mellitus? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(16):5963-70.
39. Sun S, Cai X, Wang H, He G, Lin Y, Lu B et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *ClinChimActa*. 2020;507:174-80.
40. Wang F, Hou H, Luo Y, Tang G, Wu S, Huang M et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight*. 2020 21;5(10):e137799.
41. Nahm CH, Choi JW, Lee J. Delta neutrophil index in automated immature granulocyte counts for assessing disease severity of patients with sepsis. *Ann Clin Lab Sci*. 2008;38(3):241-6.