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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Rıdvan DURAN

TROMBOSİTOPENİK İLERİ DERECEDE PRETERM YENİDOĞANLARDA TROMBOSİT KİTLE İNDEKSİ İLE TROMBOSİT TRANSFÜZYONU İLİŞKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. İsmail SALTIK

EDİRNE – 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimi kazanmamda emeği geçen, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Betül ACUNAŞ olmak üzere, tez hocam Prof. Dr. Rıdvan DURAN'a hocalarım Prof. Dr. Serap KARASALİHOĞLU, Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU, Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK'e Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER, Prof. Dr. Neşe ÖZKAYIN, Dr. Öğr. Üyesi Yasemin KARAL ve Dr. Öğr. Üyesi Nükhet ALADAĞ ÇİFTDEMİR , Dr. Öğr. Üyesi Murat DEVECİ , Dr. Öğr. Üyesi Tuba EREN ve Dr. Öğr. Üyesi Pınar GÖKMİRZA ÖZDEMİR'e uzmanlık öğrencisi arkadaşlarım ve tüm çocuk kliniği çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım. Her zaman yanımda olan aileme, hayatımın her alanında olduğu gibi tezim için de gösterdiği tüm destek ve emeklerinden ötürü sevgili eşim Fatma'ya ve çalışmamıza izin verdiği için oğlum Yusuf Talha'ma sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ……1

GENEL BİLGİLER……..3

PRETERM YENİDOĞANLAR VE SORUNLARI ……..3

TROMBOSİTLERİN ÖZELLİKLERİ VE İŞLEVLERİ……15

YENİDOĞAN TROMBOSİTOPENİSİNİN TANIMI VE SIKLIĞI…….18

YENİDOĞANDA TROMBOSİTOPENİ NEDENLERİ…….19

TROMBOSİTOPENİK YENİDOĞANLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....25

YENİDOĞAN TROMBOSİTOPENİSİNİN TEDAVİSİNDE GENEL YAKLAŞIMLAR.....26

GEREÇ VE YÖNTEMLER 32

BULGULAR 37

TARTIŞMA 54

SONUÇ.....63

ÖZET.....66

SUMMARY 68

KAYNAKLAR 70

EKLER

KISALTMALAR

ADDA : Aşırı düşük doğum ağırlıklı
ÇDDA : Çok düşük doğum ağırlıklı
ECMO : Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu,
İTP : İmmün trombositopenik purpura
İUBG : İntrauterin büyüme geriliği
İVH : İntraventriküler hemoraji
MPV : Mean platelet volume
NAİT : Neonatal allo-immün trombositopeni
NEK : Nekrotizan enterokolit
NİTP : Neonatal immün trombositopeni
PDA : Patent duktus arteriyozus
RDS : Respiratuar disstres sendromu
SLE : Sistemik lupus eritomatozus
TKİ : Trombosit kitle indeksi
YYBÜ : Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

GİRİŞ VE AMAÇ

Trombositopeni trombosit sayısının <150.000/μL olması olarak tanımlanır; <50.000/μL ciddi trombositopeni, 50.000-100.000/μL orta trombositopeni, 100.000-150.000/μL hafif trombositopeni şeklinde adlandırılır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) takip edilen bebeklerde %20-35 oranında trombositopeni saptanmıştır. İleri derecede preterm bebeklerde (<32 gebelik haftası) ise bu oran daha yüksektir ve beraberinde kanama problemleri daha sık görülmektedir. Gestasyonel yaş düştükçe trombositopeni insidansı artmaktadır. Trombositopeni, YYBÜ'de takip edilen bebeklerde morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Postnatal ilk 72 saat içinde gelişen trombositopeni erken başlangıçlı, 72. saatten sonra gelişen trombositopeni ise geç başlangıçlı trombositopeni olarak adlandırılır. Erken başlangıçlı trombositopeninin en sık nedenleri; preeklampsi, şiddetli intrauterin büyüme geriliği (İUBG), gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel diyabet, perinatal enfeksiyonlar, perinatal asfiksi, fetal/neonatal alloimmün trombositopeni olarak sıralanabilir. Geç başlangıçlı trombositopeninin ise en sık nedeni bakteriyel sepsis ve nekrotizan enterokolittir (1,2).

Ciddi trombostopenisi olan veya aktif kanayan bebeklerde trombosit transfüzyonu hayat kurtarıcı olmakla birlikte transfüzyonların çok büyük kısmı profilaktik olarak verilmektedir. Profilaktik trombosit transfüzyon uygulaması, intraventriküler kanama (IVH), pulmoner hemoraji veya gastrointestinal sistem kanamaları gibi büyük kanamaları önlemek amacıyla yapılmaktadır (3). Ancak profilaktik transfüzyonların kesin faydalı olduğu henüz bilinmemekte dir. Olası transfüzyon komplikasyonlarının ve özellikle çoklu transfüzyon uygulamalarının olumsuz etkileri göz önünde bulundurulmalıdır (4).

Türk Neonatoloji Derneği'nin Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi'nde şu durumlarda trombosit transfüzyon endikasyonu bulunmaktadır;

1. aktif kanama olmayan ve klinik olarak stabil yenidoğanlarda, trombosit sayısı <20.000/μL (trombosit kitlesi <160fl/nl),
2. unstabil, invaziv girişim uygulanması planlanan veya aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) yenidoğanlarda trombosit sayısı <50.000/μL (trombosit kitlesi <400 fl/nl),
3. aktif kanaması olan yenidoğanlarda ise trombosit sayısı 50.000-100.000/μL (trombosit kitlesi <800 fl/nl) olduğunda transfüzyon yapılması önerilmektedir (5).

Trombosit kitle indeksi, trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi kullanılarak hesaplanmaktadır. Bazı trombositopenik yenidoğanların, sağlıklı trombositopenik olmayan bebeklere kıyasla daha yüksek ortalama trombosit hacmine (MPV) sahip olduğu gözlenmiştir. Trombosit boyutundaki bu artış, genellikle artmış trombosit yıkımının telafisinde megakaryositlerden büyük sitoplazmik fragmanların tomurcuklanması ile hızlanmış trombopoezi gösterir. Bu yenidoğanların trombosit sayısı düşük olsa da daha büyük trombositler potansiyel olarak daha etkili bir trombosit tıkacı oluşturabilir, böylece trombosit kitlesi yüksek olan bebeklerde hemostaz sağlanabilir ve olası kanamalar engellenebilir. Son dönemde yapılan çalışmalarda transfüzyon kararı verilirken trombosit kitle indeksinin kullanımının gereksiz transfüzyonları azaltacağı yönünde görüş bildirilmektedir (4,6,7).

Çalışmamızda, 2013-2019 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde (TÜTF YYBÜ) takip edilmiş olan trombositopenik ileri derecede preterm yenidoğanların demografik ve klinik özelliklerinin, transfüzyon endikasyonları, transfüzyon eşik değerleri, trombosit kitle indeksi ile trombosit uygulaması arasındaki bağın açıklanması amaçlandı. Ülkemizde bu alanda yapılmış çalışmaların sınırlı olması nedeniyle literature katkıda bulunması hedeflenmektedir.

GENEL BİLGİLER

PRETERM YENİDOĞANLAR VE SORUNLARI

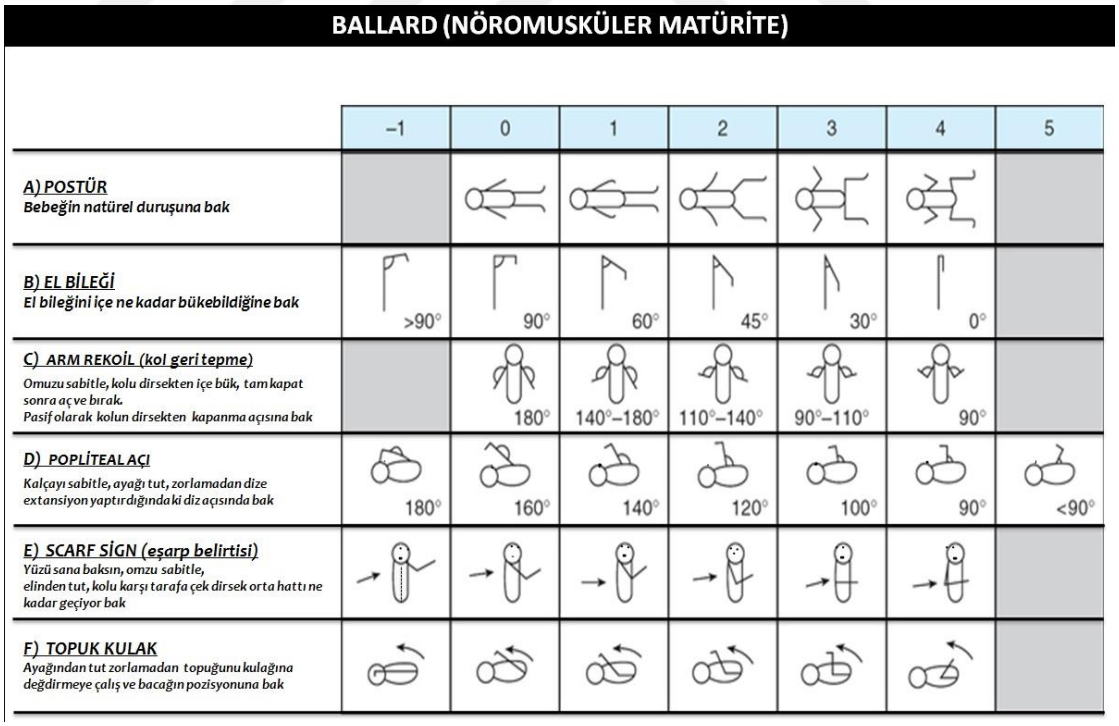
Preterm doğum, son adet tarihine göre 37. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumdur (8). Preterm yenidoğanlar gebelik haftalarına göre ileri derecede preterm (22-32 hafta), orta derece preterm (32 hafta + 1 gün- 36 hafta + 7 gün) ve sınırda preterm (37 hafta + 1 gün ile 37 hafta +7 gün arası) olmak üzere üç gruba ayrılır (8). Yenidoğanlar doğum ağırlığına göre sınıflandırıldığında, 2500 gramın altında olanlar düşük doğum ağırlıklı (DDA), 1500 gramın altında olanlar çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 1000 gramın altında olanlar aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) olarak adlandırılır (8). Tüm dünyada 37. gebelik haftasından önce doğan bebeklerin oranı %11'dir. Bu erken doğumların yaklaşık %85'i geç (34-36 hafta) veya orta (32-33 hafta) preterm bebekler iken %10'u çok erken (28-31 hafta) doğmuş bebekler ve %5'i (<28 hafta) son derece erken doğmuş bebeklerdir (9). Preterm doğumlar, neonatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Uzun dönemde erken doğumla ilişkili olumsuz fiziksel, psikolojik ve ekonomik sonuçlar ortaya çıkmaktadır (10).

Erken doğum sebepleri gestasyonel yaş ve genetik-çevre etkileşimine göre değişkenlik gösterir. Gelişmiş ülkelerde erken doğumların %40-45'i preterm eylem nedeniyle gerçekleşirken, %25-40'ı EMR, %30-35'i preeklampsi, eklampsi ve intrauterin büyüme geriliği gibi tıbbi gereklilikler nedeniyledir (11).

Gebelik yaşının saptanması

Postnatal dönemde gebelik yaşı son adet tarihine ya da antenatal erken dönem obstetrik ultrasonografik değerlendirmede bipariyetal çap, femur uzunluğu ve karın çevresi ölçümleri ile belirlenir. Gestasyonel yaşın doğru hesaplanması yenidoğanların kliniğini değerlendirmede önemlidir. Gebelik haftasının doğru belirlenmesinde fiziksel ve nörolojik muayene bulguları ile hesaplanan skorlama sistemleri kullanılır. Dubowitz (12) ve Ballard skorlaması (13) uzun süre yaygın olarak kullanılsa da günümüzde çok düşük doğum ağırlıklı preterm yenidoğanların yaşam şansını artıran gelişmeler sonucunda bu skorlamaların yetersiz kalması üzerine, Ballard ve ark (14). kendi skorlama sistemlerini 20 ile 40. gebelik haftasını kapsayacak şekilde 6 fizik ve 6 nöromüsküler bulgudan oluşacak şekilde genişletmiş ve güncellemiştir (Şekil 1). Yeni Ballard skorlama sistemi postnatal dönemde 26 hafta ve daha küçük bebeklere ilk 12 saatte, 26 haftanın üzerindekilere 96. saate kadar uygulanabilmektedir. Elde edilen fiziksel ve nörolojik muayene skorları toplamının karşısına gelen rakam, o bebeğin gebelik haftası olarak kabul edilir (14).

Şekil 1. Yeni Ballard skorlaması (14)



Şekil 1. Yeni Ballard Skorlaması devamı (14)

BALLARD (FİZİKSEL MATÜRİTE)

BULGU	-1	0	1	2	3	4	5
A. DERİ Kalınlık Görünüm Renk Yüzeysel venler Çatlak	 Çok ince Saydam - - -	 İnce Yarı saydam Kırmızı -	 İnce Düz Pembe Belirgin	 Orta Yüzeyel soyulma Az sayıda İnce	 Orta - Soluk alanlar Seyrek Yüzeyel	 Kalınlık Parşömen Normal Yok Derin	 Sert Çatlak ve buruşuk - - -
B. LANUGO	Yok	Seyrek	Bol	İnce	Yer yer dökük	Çoğu yerde dökük	
C. AYAK TABANI Uzunluk Çizgiler	 > 40 mm:-1 < 40 mm: -2	 > 50 mm 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: Kulak: kıvrımlar Kıkırdak katlanma	 Kapalı Gevşek:-1 Sıkı. -2 - - -	 Açık Yok Yok Yok	 - Hafif Yok Yavaş	 - Orta Yumuşak Çabuk	 - Tam Orta Hemen	 - Tam Sert Hemen	
F. GENİTAL Testisler Skrotum-rugalar Kız	 - Düz Klitoris belirgin Labia düz	 Yok Belirsiz Belirgin klitoria 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 puan	Gebelik 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

Yenidoğan bebekler hem gebelik yaşlarına, hem de o gebelik yaşına göre beklenen vücut ölçümlerine göre değerlendirilmelidir. Lubchenco eğrileri ile intrauterin büyümesi değerlendirilen yenidoğan bebekler 3 gruba ayrılır; gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı (SGA-Small for Gestational Age): 10.persentilin altında olan bebekler, gestasyon yaşına göre uygun doğum ağırlığı (AGA-Appropriate for Gestational Age): 10-90. persentildeki bebekler, gestasyon yaşına göre büyük doğum ağırlığı (LGA-Large for Gestational Age): 90.persentilin üzerindeki bebekler (15).

Preterm Yenidoğanın Fizyolojik Özellikleri

Pretermlerde fizyolojik hipotoni mevcuttur. Başın gövdeye oranı normal yenidoğana göre daha büyüktür. Fontanel geniş, gögüs duvarı yumuşak, karın gergindir. Cilt ince, jelatinöz görünümde ve bol verniks kazeoza ile örtülüdür. Kahverengi yağ dokusu ve kas kitlesinin azlığı yanında vücut ağırlığına oranla cilt yüzeyi fazladır. Derialtı yağ dokusu azdır. Vücut yüzeyi ağırlığa oranla geniş olduğundan ısı kaybı ve gizli sıvı kayıpları fazla olur. Kulak kıkırdağının yapısı yumuşaktır. Küçük preterm yenidoğanlarda meme başında pigmentasyon genellikle yoktur veya azdır, meme başı palpe edilemez veya çapı 0,5 cm' den küçüktür. Genellikle sırtta

omuz başlarında ve yüzde bol lanugo tüyleri vardır. Ayak tabanındaki enine çizgiler ve bunlar arasındaki çukurluklar gelişmemiştir. Genital organlar az gelişmiştir. Erkek çocukta testisler skrotuma inmemiş kızlarda labia majörler minörleri örtmemiştir (8).

Preterm Yenidoğanların Sorunları

Preterm yenidoğanın sorunları olgunlaşma eksikliği oranında daha sık görülen ve tüm sistemleri içeren sorunlardır. En önemlileri; respiratuvar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), preterm retinopatisi (PR), patent duktus arteriozus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (IVK), preterm anemisi, preterm apnesi, hipoglisemi, hipotermi, hiperbilirubinemi ve enfeksiyonlardır (8).

Hipoglisemi: Hipoglisemi yenidoğanın en önemli ve en sık metabolik sorunudur. Enerji gereksinimleri daha fazla olmasına rağmen, üretimde yer alan enzim sistemleri ve substratların yetersiz olması nedeniyle, yenidoğanların hipoglisemiye yatkınlıkları fazladır (16). Preterm yenidoğanlarda glikojen depolarının, kas kitlesinin, yağ tabakasının az olması, glikoneogenez ve glikoliz kapasitelerinin sınırlı olması nedeni ile term yenidoğanlara göre hipoglisemi daha sıktır. Uzlaşı olmamakla birlikte, hipoglisemi açısından kan glukozu için eşiğin 47 mg/dL olarak kabul edilmesi yaygın bir görüştür. Amerikan Pediatri Akademisinin protokolüne göre, ilk 24 saatteki girişimsel eşik değer, bebeğin semptomatik olması durumunda 40 mg/dL iken, asemptomatik olduğunda ilk 4 saatte 25-40 mg/dL, 4-24 saat aralığında ise 35-45 mg/dL olarak kabul edilmektedir (16).

Hipotermi: Preterm yenidoğanlar, vücut ağırlıklarına oranla vücut yüzeyinin geniş olması, kahverengi yağ dokusu ve glikojen depolarının yetersiz olması nedeniyle term bebeklere göre hipotermiye daha çok meyilidirler. Hipotermi nedeniyle hipoksi, hipoglisemi, apne, metabolik asidoz, şok, pıhtılaşma mekanizmasında bozulma ve İVK gelişebilir. Bu sebeple vücut ısılarını muhafaza etmek için preterm yenidoğanların çoğunlukla küvözde takip edilmeleri gerekir (8,7).

Respiratuvar Distres Sendromu: Prematüre yenidoğanlarda akciğerlerin olgunlaşmaması ve sürfaktan eksikliği nedeniyle görülen, doğumdan 4-6 saat sonra ortaya çıkan solunum yetersizliği tablosudur. Sıklığı tüm yenidoğanlarda %2-3 iken, doğum ağırlığı <2500 g olanlarda %20 olarak bildirilmektedir (8). Prematüre doğum en önemli risk faktörüdür.

Erkek cinsiyet, sezaryen ile doğum, asfiksi, annede diyabet, ailesel yatkınlık RDS riskini artıran diğer nedenlerdir. Azalmış sürfaktan üretimi veya salınımı nedeniyle akciğerlerde diffüz atelektazi, ödem ve hücre hasarı oluşur. Yirminci gebelik haftasında sürfaktan akciğer dokusunda yüksek miktarda bulunur, ancak alveol yüzeye ulaşması çok daha sonra gerçekleşir. Amniyon sıvısında 28-32. haftalarda görülmesine karşın yeterli düzeye ulaşması genellikle 35. haftadan sonra olur. Akciğer kompliyansının artması, sürfaktanın alveol yüzey gerilimini azaltmasıyla meydana gelir (18).

Klinik semptomlar doğumdan sonra ilk 4-6 saat içinde ortaya çıkan ve 24 saatten uzun süren taşipne, inlemeli solunum, interkostal ve sternal çekilmeler, burun kanadı solunumu, oksijen verilmediğinde siyanozun gelişmesi olarak sayılabilir. Giderek siyanoz derinleşir, dispne artar; bunu hipotansiyon, düzensiz solunum ve apne izler. Doğumdan sonra 3. günde RDS zirve yapar daha sonra iyileşme süreci başlar. Spontan diürezin başlaması, oksijenizasyonun daha düşük basınçlarla sağlanabilmesi ile iyileşme sürecinin başladığı anlaşılır. RDS ile ilişkili ölüm 2-7. günler arasında görülür; genellikle hava kaçağı ve İVK ile ilişkilidir. Klinik bulgular, kan gazı ve akciğer grafisi ile tanı konur. Grafide tipik olarak ince granüler görünüm ve hava bronkogramları vardır. Daha ciddi vakalarda yaygın atelektazi ve buzlu cam görünümü izlenebilir. Steroid tedavisi, gebelik yaşı 35 haftayı tamamlamadan doğum yapma riski olan tüm gebelere (erken doğum tehdidi, kanama, EMR) uygulanmalıdır. Deksametazona göre kistik periventriküler lökomalazi riski daha az olan betametazonun 24 saat arayla 12 mg, 2 doz olarak yapılması önerilmektedir. Doğum sonrası RDS tedavisi sürfaktan verilmesini ve bebeğin kliniğine göre dikkatle uygulanacak destekli solunumu da kapsayan bir genel destek tedavisidir. Normal vücut ısısının sağlanması, uygun sıvı tedavisi, beslenme desteği, sepsis profilaksisi veya varsa tedavisi, PDA takibi ve tedavisi, yeterli doku perfüzyonu için gereken kan basıncının sağlanması genel destek tedavisinin esas basamaklarıdır. Respiratuvar distres esnasında akut ve geç dönemde bazı komplikasyonlar görülebilmektedir. Bunların çoğu pretermliğin komplikasyonlar ile ilişkilidir. Hava kaçağı sendromları, sepsis, PDA, renal ve kardiyak yetmezlikler, intraventriküler-periventriküler kanama erken komplikasyonları oluştururken; BPD, Preterm Retinopatisi, reaktif hava yolu hastalığı ve serebral felç geç komplikasyonlar arasında sayılabilir (19).

Patent Duktus Arteriyozus: Çocuklarda doğumsal kalp hastalıkları içinde PDA ikinci en sık anomali olarak bildirilmektedir (%10-15). Çok düşük doğum ağırlıklı ve RDS olan yenidoğanlarda ise en sık görülen kardiyovasküler sorundur. Term doğanlarda duktusun açık

kalması yapısal bozuklukla ilişkilidir. Preterm yenidoğanlarda duktusun kapanmaması, bu hastaların duktal medial kas dokusunun az olması, oksijen duyarlılığının yetersizliği, endojen Prostoglandin E2 üretiminin ve dilatasyon etkisinin fazla oluşu gibi pek çok etkene bağlıdır. Fototerapi, hipokalsemi ve teofilin tedavisinin PDA sıklığında artışa sebep olduğu gözlenmiştir (8). Duktusun kendiliğinden kapanmaması immatürite, hipoksi veya primer yapısal bozukluğa bağlı olabilir. Preterm yenidoğanda PDA görülme sıklığı, gebelik yaşı ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır. Preterm yenidoğanlarda hemodinamik olarak anlamlı PDA, doğum ağırlığı 1000 g'dan az olanlarda %42, 1000-1500 g arası olanlarda %21 ve 1500-1750 g arasında olanlarda %7 oranında görülür. PDA, ÇDDA preterm yenidoğanlarda önemli bir morbidite ve ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir (20). PDA tipik olarak en güçlü pulmoner odakta olmak üzere tüm prekordiyumda duyulan sistolik ejeksiyon üfürümü olarak kendini gösterir. RDS'nin iyileşmesiyle pulmoner vasküler direnç azalır, üfürümün şiddeti artar ve devamlı olarak duyulmaya başlar. Hiperdinamik prekordiyum, sıçrayıcı periferik nabızlar ve geniş nabız basıncı diğer bulgular arasındadır. Bunu solunum bulguları olan taşipne, apne, karbondioksit retansiyonu, oksijen ihtiyacında artış, mekanik ventilasyonda basınç ihtiyacında artış izler. Preterm yenidoğanlarda PDA tanısı önemli ölçüde klinik bulgulara dayanır. Kesin tanı için Doppler ile beraber ekokardiyografi gereklidir. PDA varlığında ilk yapılması gerekli olan sıvı kısıtlamasıdır. Kalp yetersizliğinin tedavisi ve diüretik tedavisi yapılabilir. Ancak diüretik olarak furosemid prostaglandin salınımını artırdığı için kullanılması önerilmemekte olup yerine hidroklorotiazid tercih edilir (20). Oksijenizasyonu iyileştirmek için anemi var ise düzeltilmeli, ventilatör desteği artırılmalı, 24 saat sonunda yanıt alınmazsa farmakolojik tedavi denenmelidir (8).

Farmakolojik tedavide ilk kullanılan ilaç olan indometazinin %80 etkili olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda yenidoğanda kullanım için onay alınan ibuprofenin de PDA kapatmada indometazin kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ibuprofen tedavisi alanlarda NEK, gastrointestinal kanama, İVK görülme sıklığında indometazin tedavisi alanlara göre anlamlı bir fark bulunmamıştır (8,21).Farmakolojik tedavi için en ideal zaman tartışmalıdır. İki kür indometazin ya da ibuprofen tedavisine yanıt alınmaması durumunda, kontrendikasyonlar sebebiyle indometazin tedavisi alamayanlarda, özellikle solunum güçlüğünün akut başlangıç problemleri düzeltilmesine karşın, solunum sorunu devam ediyor ve sürekli ventilatör desteğine gereksinim gösteriyorsa cerrahi ligasyon yapılmaktadır. Farmakolojik ya da cerrahi tedavinin endikasyonu, zamanlaması konusunda araştırmalar devam etmektedir (22).

Nekrotizan Enterokolit: Nekrotizan enterokolit, gastrointestinal sistemin (GİS) primer olarak terminal ileum ve kolonun, barsak duvarının bir bölümünü ya da tüm katlarını tutabilen, ülserasyon ve nekrozla giden en sık preterm yenidoğanlar olmak üzere tüm yenidoğanları etkileyebilen, sebebi, risk faktörleri, tedavisi hala net olmayan bir GİS hastalığıdır (23).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki preterm yenidoğanların morbidite ve ölümlerinin en önemli gastrointestinal sebebi NEK' dir. YYBÜ' lere yatışların %1-5'ini oluşturur. ÇDDA bebeklerin %5-10'unda görülmektedir. Preterm doğum en önemli risk faktörüdür. Gebelik yaşı düştükçe NEK görülme sıklığı artmaktadır. NEK genellikle doğum sonrası ilk 14 gün içinde gelişir. Preterm bebeklerde bu süre üç aya kadar uzayabilir (8,24). Patogenezi tam bulunamamıştır. Çeşitli etkenlerin (iskemi, barsak içi maddeler, enfeksiyon) mukozada yol açtığı yıkım, savunma mekanizmaları olgunlaşmamış olan konağın vermiş olduğu abartılı yanıta bağlı oluştuğu düşünülmektedir. Bu sebeple, hipoksi ve hemodinamik dengesizliğin, barsak mukoza kanlanmasının ve oksijenizasyonun bozulmasına yol açarak NEK patogenezinde rol oynadığı kabul görmüştür. NEK riskini artırdığı bilinen en önemli faktör gastrointestinal sistemin olgunlaşmamış olmasıdır (8,24). İmmatür GİS; gastrointestinal motilitenin azlığı, sindirim yeteneğinin, intestinal bariyer işlevinin ve doğal bağışıklığın yetersiz oluşu demektir (25). Bazı araştırmacılar, NEK'in patogenezinde enfeksiyöz ajanların merkezi bir rol üstlendiklerini ve NEK'in, olağan veya hasar görmüş bağırsağı tutan bir enfeksiyöz hastalık olduğunu, muftelif bakterilerin ve virüslerin bu hastalıkta öncelikli ajanlar olduğunu ileri sürmüşlerdir (24). NEK neden olan başlıca mikroorganizmalar; Escherichia coli (E. coli), Klebsiella pneumoniae (K. pneumonia), Proteus mirabilis, Staphylococcus aureus (S. aureus), koagülaz negatif stafilokoklar (KONS), Enterococcus faecalis (E. faecalis), Clostridium perfringens, Enterobakter ve Pseudomonas aureginosa (P. aureginosa), rotavirüs ve coronavirüs'tür (8,26,27). Anne sütüyle beslenme, düşük miktarda başlama ve yavaş artırılmasının NEK gelişme sıklığını düşürebileceği bildirilmiştir (25).

Klinik semptom ve bulguların sistemik ve intestinal olmak üzere iki ana başlık altında bir araya gelmesi ve radyolojik bulguların bunlara ilave edilmesi ile tedavi planının yapılmasına imkan veren NEK evrelemesinden hastalığın şiddetini ve prognozunu belirlemede yararlanılır (Tablo 1) (28).

Tablo 1. Nekrotizan enterokolit evrelemesi (28)

Evre	Sistemik bulgular	İntestinal bulgular	Radyolojik bulgular	Tedavi
Evre I A (NEK şüphesi)	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	Belirgin residü, hafif distansiyon, bulantı, kusma, gaitada gizli kan	Normal veya hafif dilatasyon	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik
Evre I B (NEK şüphesi)	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	Rektumdan açık kırmızı kanama	Normal veya hafif dilatasyon	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik
Evre II A (Kesin NEK)	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	Hafif distansiyon Gaitada gizli kan Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 7-10 gün
Evre II B (Kesin NEK)	Isı dengesizliği, Apne, Bradikardi, Letarji, Hafif metabolik asidoz, Hafif trombositopeni	Belirgin residü Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet veya sağ-alt kadranda kitle	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Asit	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün, Asidoz için bikarbonat
Evre III A (İleri NEK)	Hipotansiyon Belirgin apne Bradikardi Metabolik ve solunumsal asidoz DİK Nötropeni	Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle Generalize peritonit	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 14 gün Asidozda bikarbonat,200 cc/kg/gün sıvı İnotropik ajanlar
Evre III B (İleri NEK)	Hipotansiyon Belirgin apne Bradikardi Metabolik ve solunumsal asidoz DİK Nötropeni	Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet,sellülit veya sağ-alt kadranda kitle, Generalize peritonit	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit Pnömoperitoneum	Nazogastrik dekompresyon, Antibiyotik 14 gün, Asidozda bikarbonat-200 cc/kg/gün sıvı İnotropik ajanlar, Cerrahi tedavi

NEK: Nekrotizan Enterokolit **DİK:** Dissemine intravasküler koagülasyon

İntraventriküler Kanama: Transizyonel jelatinöz bölge olan ve içinden geçen çok immatür kapiller yatağa sınırlı destek sağlayan subependimal germinal matriksteki küçük damarların kanamasıdır (29). IVK'lı vakaların %80'inde ependim boyunca (lateral ventrikül tabanı) ve ventrikül içerisinde de kanama görülmektedir (30). Doğum ağırlığı 500-750 g arasında doğanlarda %60-70, 1000-1500 g arası preterm yenidoğanlarda %10-20 oranında görülür. Germinal matriks kanaması doğum ağırlığı ve gebelik haftası ile ters orantılıdır (8,17). İVK nadiren doğumda görülür. Vakların çoğunluğu yaklaşık %90'ı postnatal 72 saat içinde görülür (29). Hipoksi, solunum güçlüğü sendromu, pnömotoraks, ventilatör tedavisi, ani volüm değişikleri, konvülziyon, basıncı yüksek trakeal aspirasyon gibi durumlar germinal matriks damarlarının kanamasını kolaylaştırır. Klinik bulgular çok değişken olabilir. Şiddetli İVK'da ani bozulma olur; derin koma, solunum düzensizlikleri, konvülziyonlar, hipotoni olabilir. Bu sırada bebeğin hematokritinde düşme, fontanelde bombeleşme olur. Bradikardi, hipotansiyon ve ısı dengesizlikleri gelişebilir. İVK' sı olan preterm yenidoğanların %25-50'sinde belirgin bir klinik bulgu olmayabilir. En değerli bulgu hematokrit düzeyinde düşmedir (8) Ultrasonografi en kolay tanı aracı olup, 1000 g'dan az olan yenidoğanlarda IVK teşhisi ilk 24 saat içinde bebeklerin yaklaşık % 80'ine konur. Bununla birlikte, bazı vakalar postnatal 10. günden sonra belirlenmiştir (29). Prognoz kanamanın büyüklüğü ile ilişkilidir. Ciddi İVK' da ölüm oranı %50'ye yakın olup, hidrosefali gelişimi %80'e varmaktadır (8). Papile' nin 1978 yılında bilgisayarlı tomografi kullanarak yaptığı evreleme Tablo 2' de gösterilmiştir (31).

Tablo 2. Papile' in İntraventriküler kanama evrelemesi (31)

Evre 1	Germinal matriks kanaması
Evre 2	Kanamanın lateral ventrikülün %50'sinden azını doldurması
Evre 3	Kanamanın lateral ventrikülü doldurup genişletmesi
Evre 4	İntraparenkimal kanama

İntraventriküler kanamanın en önemli iki komplikasyonu komşu beyaz cevhere yayılma ve hidrosefali gelişimidir. İVK tedavisi destek tedavisi olup öncelikli amaç İVK' dan korumak olmalıdır. Bu nedenle en ehemmiyetli koruma preterm doğumların önlenmesiyle olacaktır (29).

Bronkopulmoner Displazi: Genellikle ADDA preterm bebeklerde, klinik ağırlık derecesi fark etmeksizin RDS veya başka sebeplere bağlı solunum yetmezliği olması durumuna bakılmaksızın, doğum gebelik yaşı <32 hafta olan pretermler için postnatal 36. haftada ve

gebelik yaşı ≥32 hafta olan pretermler için postnatal 28. günde ya da daha erken gerçekleşirse taburculuk zamanında Tablo 3 ’deki haliyle tanımlanmıştır (32).

Tablo 3. Bronkopulmoner displazinin tanı ölçütleri (32)

Gebelik yaşı	**≤32 hafta**	**≥32 hafta**
Tanı zamanı: En az 28 gün %21’den fazla oksijen gereksinimine ek olarak	Postkonsepsiyonel 36. Haftada veya taburcu edilirken	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken
HAFİF BPD	Postkonsepsiyonel 36.haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi yok	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi yok
ORTA BPD	Postkonsepsiyonel 36.haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30’dan az	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30’dan az
ŞİDDETLİ BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi PBV veya NCPAP	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi PBV veya NCPAP
BPD: Bronkopulmoner displazi, **NCPAP:** Nazal CPAP “Continuous Positive Airway Pressure”, **PPV:** Positive pressure ventilation.		

Bronkopulmoner displazi olgularının 2/3’ü doğum ağırlığı <1000 g ve gebelik haftası <28 hafta olan preterm yenidoğanlardır (25). Klinik olarak obstrüktif akciğer hastalığı semptomları vardır. Bronkospazm atakları olabilir. Laboratuvar bulgularında hipoksemi ve hiperkarbiyle saptanır. Genellikle metabolik olarak kompanse solunumsal asidoz ile seyreder. Ağır olgularda pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetersizliği gelişebilir. Tedavi yöntemleri arasında oksijen ve mekanik ventilatör desteği, sıvı kısıtlaması, yeterli kalorinin sağlanması, diüretikler, bronkodilatatör ilaçlar ve kortikosteroidler sayılabilir (32,33). Korunmada en önemli etken prematüre doğumun ve RDS nin önlenmesidir. Antenatal steroid ve postnatal sürfaktan kullanımı, daha iyi ventilasyon yöntemlerinin uygulanması ve daha iyi bakım ile mortalite ve BPD’nin şiddeti azalmıştır (8,34).

Preterm Retinopatisi: Düşük doğum ağırlıklı preterm yenidoğanlarda gelişmekte olan immatür retinal kan damarlarında, oksijen tedavisi sebebiyle oluşan körlükle sonuçlanabilen ciddi bir göz hastalığıdır. PR görülme sıklığı gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır (35).

Preterm retinopatisi etyolojisinde; retinal damarların gelişmemişliği, oksijen, ağır sepsis, hipo-hiperkapni, hipoksi, asidoz, tekrarlayan apne, İVK, BPD, PDA, hızlı yapılan kan değişimi veya kan transfüzyonlarının rolü vardır. Oksijen tedavisi verilmek zorunda kalınan preterm yenidoğanların retinal damarlarında vazokonstriksiyon ve kalıcı kapiller tıkanık oluşur. Vazokonstriksiyon devam ederse geri dönüşümsüz hale gelir. Hipoksi sonucu "vascular endothelial growth factör" salgılanır ve damarlanma artar. Artan damarlanma ile vitreusa ulaşan yeni damarlar meydana gelir. Sonunda retinal ayrışma ve körlük gelişir (8,35).

Uluslararası preterm retinopatisi sınıflamasına göre;

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 görülür.

Artı hastalıkta retinanın arka kutbunda arteriollerde kıvrımlanmanın artması ve venüllerde dilatasyon olması olarak tanımlanmaktadır (36).

Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi'nin 2013 önerilerine göre doğum ağırlığı <1500 gram ve/veya gestasyonel yaş <30 hafta doğan tüm bebekler ile 30 haftadan büyük, doğum ağırlığı 1500-2000 gram arasında ve klinik olarak problemleri olan, kardiyopulmoner destek gerektiren bebeklerin taranması önerilmektedir. Retinal muayene yeterli bilgi ve deneyime sahip oftalmologlar tarafından hastalığın yerleşimi, retinal değişiklikleri tanımlayacak şekilde ayrıntılı olarak yapılmalıdır (37).

Apne ve Bradikardi: Apne, 15-20 saniyeden uzun süren ve çoğu kez bradikardi (kalp tepe atımı <100/dk) ve/veya hipoksemi (PaO_2 <50mmHg veya SaO_2 <%85) ile beraber olan hava girişinin durmasdır. Preterm apnesi genellikle yaşamın 2-7. günleri arasında ortaya çıkar. Sağlıklı görünen bir preterm yenidoğanda ikinci haftadan sonra başlayan apne altta yatan ciddi bir hastalığın habercisi olabilir. Prematürelerde apne nedenleri tablo 4' teki haliyle verilmiştir (8).

Tablo 4. Prematürelerde apne nedenleri (8)

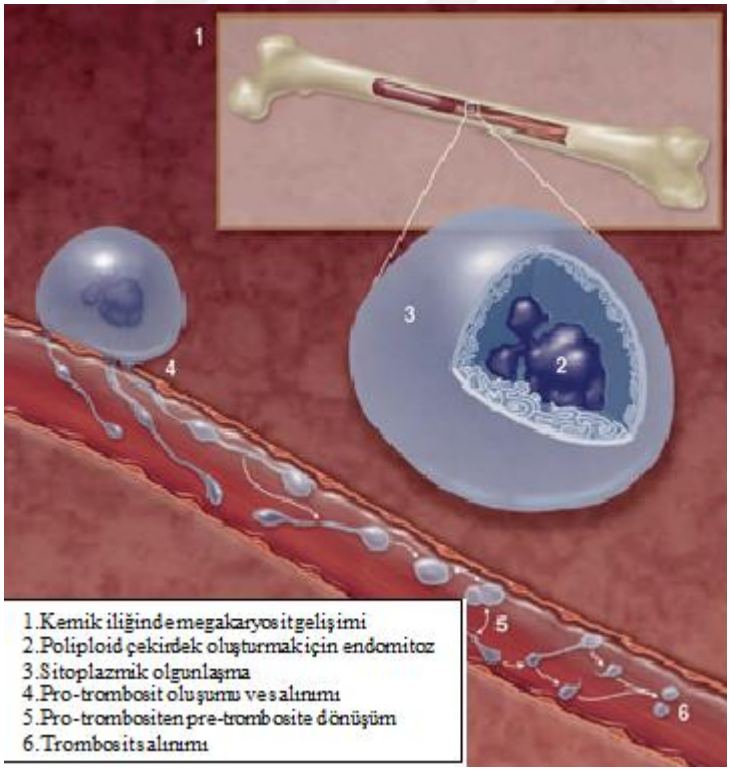
MSS ile ilgili	Asfiksi, Ödem, Kanama, Konvülziyon, Malformasyon, İlaç etkisi, İmmatürite
Solunum sistemi ile ilgili	Hiyalin membran hastalığı, Pnömoni, Diyafragma hernisi, Pnömotoraks, Üst hava yolları obstrüksiyonu
Kalp ve dolaşım sistemi ile ilgili	Sağ-sol şant, Konjestif kalp yetersizliği, Anemi, şok
Metobolik	Hipoglisemi, Hipokalsemi, Hipo-hipernatremi, Hiperamonyemi, Organik asidemi
Isı düzensizliği ile ilgili	Hipotermi, soğuk stres
Gastrointestinal sistem ile ilgili	Mide gerginliği, Perforasyon
Enfeksiyon ile ilgili	Sepsis, menejit, Nekrotizan enterokolit

Bunların dışında belirli bir nedene bağlı olmayan apne, pretermin idiyopatik apnesi olarak tanımlanır. Term yenidoğanlar hipoksiye hiperventilasyon ile yanıt verir. Oysa küçük preterm yenidoğanlarda hipoksi apneye neden olabilir. Apne patogeneze göre santral, obstrüktif ve mikst tip olmak üzere üç şekilde sınıflandırılabilir. Obstrüktif apne preterm yenidoğanlarda ağız ve burun boşluğundaki salgılara, boyun pozisyonuna, gastroözofageal reflüye bağlı gelişebilir ve %10-20 oranında görülür. Santral apne immatüriteye bağlı olarak solunum merkezinin yeteri kadar uyarılamamasına bağlı oluşur. Genellikle ekspiryum sonunda görülür. Mikst tip ise en sık görülen şeklidir (8).

Preterm Anemisi: Preterm anemisi genellikle gestasyonel yaşı <32 hafta pretermatüre bebeklerde eritrosit yaşam süresinin term bebeklere göre daha kısa olması, düşük demir depoları, laboratuar testleri için sık kan alınması, hemoliz ve kanamalar, hızlı büyüme ve eritropoetin eksikliği sebebiyle 3-12. haftada ortaya çıkan normositik, normokrom anemi olarak tanımlanır (38). Eritropoetin cevabını baskılayacağından transfüzyon mümkün olduğunca az yapılmalıdır. Aneminin önlenmesi için demir profilaksisi verilerek transfüzyon ihtiyacı anlamlı düzeyde azaltılabilmektedir (39).

TROMBOSİTLERİN ÖZELLİKLERİ VE İŞLEVLERİ

Trombositler, "pro-trombosit" olarak adlandırılan, sitoplazmik komponentinde zar, organel, granül ve çözünür makromoleküller bulunan megakaryosit zarı uzantılarının parçalanması sonucu oluşmaktadır (40,41). Her bir megakaryositten, yaklaşık olarak 1000-3000 adet trombosit üretildiği düşünülmektedir (42). Trombosit oluşumu kabaca iki faza ayrılır. İlk fazda, nükleer proliferasyon gerçekleşir, megakaryosit sitoplazması genişler, sitoplazma, hücre iskelet proteinleri, trombosit spesifik granüller, granül içerikleri ve membranöz sistem ile dolar. İlk faz, megakaryositlerin megakaryosit spesifik büyüme faktörleri (MSBF) tarafından uyarılması ile gerçekleşir ve bu süreç günler sürer. İkinci fazda ise pro-trombositler oluşarak, saatler içinde trombositler dolaşıma salınır (43). Trombosit üretim aşamaları Şekil 2'de gösterilmiştir (10). Trombositlerin ortalama hacimleri 7.5 fl (8,9±1,5 fl), boyutları 1-4 µm'dir. Eritrositlerden yaklaşık 14 kat küçük, çekirdeksiz hücre fragmanlarıdır. Trombositlerin ömrü 9-10 gündür, 1/3'ü ekstramedüller organlarımızdan olan dalakta depolanmakta iken 2/3'ü dolaşımdadır (44).



Şekil 2. Trombosit üretiminin şeması (10)

Trombosit yapımı fetal hayatın 5. haftasından sonra başlar ve ikinci trimesterın sonunda trombosit sayısı 150.000-450.000/mm³ ulaşır. Trombosit düzeyi normal olan annelerden doğan term bebeklerin >%98'inde trombosit sayısı >150.000/mm³'dir (45). Yenidoğan megakaryosit öncüllerinin proliferasyon kapasitesi yetişkinlerden daha yüksektir, boyutları daha küçüktür, kromozom dizisi oranı (ploidi) daha düşüktür. Yenidoğan megakaryositleri daha az trombosit üretmektedir. Yenidoğanda megakaryosit kromozom dizisi oran artışını baskılayan ve sitoplazmik matürasyonu uyaran trombopoietine (TPO) karşı daha hassastır. Ayrıca neonatal megakaryosit prekürsörleri periferal kanda bulunabilir, erişkinlere göre daha büyük koloniler oluşturabilir (46).

Trombositler çekirdeksiz olmasına ve çoğalamamalarına rağmen hücrenin birçok fonksiyonel özeliğini taşır. Sitoplazmalarında çeşitli aktif faktörler vardır; trombositlerin kasılmasını sağlayan aktin ve myozin molekülleri ile diğer kasılabilir protein olan trombostenin, çeşitli enzimleri sentezleyen ve çok miktarda kalsiyum iyonlarını depolayan endoplazmik retikulum ve golgi aparatı kalıntıları, mitokondri, ATP ve ADP oluşturabilen enzim sistemleri, birçok damarsal ve diğer lokal reaksiyonlarını sağlayan lokal hormonlar olan prostoglandinleri sentezleyen enzim sistemleri, kan pıhtılaşmasıyla ilişkili olarak önemli bir protein olan fibrin stabilize edici faktör, damar endotel hücrelerinin, damar düz kas hücrelerinin ve fibroblastlarının çoğalma ve büyümelerini ve böylece hasarlı damar duvarlarının tamiri için gerekli hücresel büyümeyi sağlayan büyüme faktörü. Trombositlerin yüzeylerini kaplayan glikoprotein örtüsü, trombositlerin normal endotele yapışmasını önlerken, damar çeperlerinin hasarlanan alanlarına özellikle zedelenen endotel hücrelerine ve damar çeperinde daha derinlerde açığa çıkan kollajene yapışmasını sağlar. Aynı zamanda membranda kan pıhtılaşma sürecini birçok noktada aktive eden fosfolipitler bol miktarda bulunur (47).

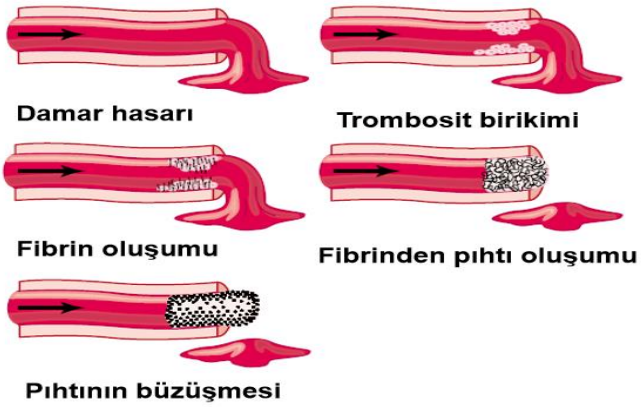
Trombositler hemostazın karmaşık mekanizmasında önemli bir rol oynar. Hemostaz kanın pıhtılaşmasıyla akışkanlığı arasındaki hassas dengeyi korur. Bunun yanında immün dirençte, enflamatuvar cevapta, yara iyileşmesinde en az hemostazdaki kadar etkin olduğunu göstermiştir (Tablo 5) (48).

Tablo 5. Trombositin görevleri (48)

Hemostaz-tromboz	Adezyon, aktivasyon, yayılma, salınım (sekresyon) agregasyon, koagülan aktivite, pıhtı büzüşmesi, doku tamiri
Damar tonus düzenleme	Dinlenme durumunda serotonini içine alma, aktive olunca serotonin, tromboksan ve prostoglandin salınımı
Enflamasyon	Ateroskleroz, alerjik astım, böbrek hastalıkları, kemotaksis, trombosit-lökosit ilişkisi
Konak savunması	Fagositoz (virüs ve bakterinin trombositin içine alınması), bakterilerin öldürülmesi, trombositten mikrobisidal madde salınımı, süperoksit üretimi
Tümör biyolojisi	Tümörün büyümesi, tümörün öldürülmesi, tümörün metastaz yapması

Hemostaz, yapı ve işleyiş bakımından birincil ve ikincil hemostaz olarak ikiye ayrılır. Normal hemostaz, vasküler endotel yanıtı, trombosit tıkacının oluşması ve koagülasyon olmak üzere 3 aşamada gelişir. Hemostazın normal olarak sürdürülebilmesi için bu aşamalar uyum içinde çalışmalıdır. Birincil hemostaz başlıca trombositler ve vWF 'ü içerir. Endotel hasarını takiben saniyeler içinde vasküler subendotelial kollagen fibrillere yapışır ve içeriklerini boşaltırlar. Salınan granüller diğer trombositleri alana çeker önce adhezyon, sonrasında trombosit agregasyonu gelişir ve primer tıkaç oluşur (49). Endotel hasarının küçük olduğu durumlarda trombosit tıkacının oluşması yeterlidir. Hasar daha büyük ise, pıhtılaşma kaskadı devreye girer. İkincil hemostaz fibrinojenin fibrine dönüşümü ile sonuçlanan pıhtılaşma kaskadı proteinlerini kapsar. Fibrin polimerizasyonu ile oluşan pıhtı, F XIII aracılığı ile, çapraz bağlarla stabilize edilir (Şekil 3) (47).

Trombosit sayısı normalde 150.000-450.000 mm3'tür. Genel olarak trombosit sayısı 75.000/mm3 altına düşmeden primer hemostaz mekanizması etkilenmez. 50.000/mm3 altına düşmeden spontan kanama gerçekleşmez, 20.000/ mm3 altına düşmeden yaşamı tehdit eden kanama gelişmez. Ciddi kanama olan hastaların çoğunda trombosit sayısı 10.000/mm3'ün altındadır. Hafif trombositopeni kanamaya neden olmayabilir, ancak ciddi bir hastalığın ön belirtisi olabilir (50).



Şekil 3. Hasarlanan kan damarında pıhtılaşma süreci (47)

YENİDOĞAN TROMBOSİTOPENİSİNİN TANIMI VE SIKLIĞI

Trombosit sayısının <150.000/mm³ olması trombositopeni olarak tanımlanmaktadır (51). Trombosit sayısı 100.000-150.000/mm³ arasında ise hafif trombositopeni, 50.000-100.000/mm³ arasında ise orta trombositopeni, <50.000/mm³ ise ağır trombositopeni olarak sınıflandırılır (52). Trombosit sayısı <50.000/mm³ düştüğünde (ağır trombositopeni) hayatı tehdit eden kanamaların arttığı gösterilmiştir. Ağır trombositopeni aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA)'lı bebeklerde daha sık rastlanmaktadır (53).

Yenidoğanlarda trombositopeni sıklığı %1-5 arasındadır. Preterm bebeklerde daha sık görülmekle birlikte trombositopeni gelişme sıklığı prematürite derecesi ile artar. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) yatan yenidoğanların %18-35'inde trombositopeni gelişmektedir (54). Trombositopenili yenidoğanlarda majör (pulmoner, intraventriküler ve gastrointestinal kanama gibi) ve minor kanamalar (peteşi, hematüri gibi) görülebilmektedir. Majör kanamaların sıklığı, doğum ağırlığı ve doğum haftası ile ters orantılı olarak değişmektedir. Ağır trombositopenisi olan yenidoğanlarda en korkulan komplikasyon major kanama, esas olarak da intrakranial kanamalardır. İntrakranial kanamalar trombositopenik yenidoğanların %5'inde tespit edilmiştir. Hematüri %1-2'sinde, pulmoner kanama %3,6-5'inde, gastrointestinal kanama %15'inde saptanmıştır (52,53).

YENİDOĞANDA TROMBOSİTOPENİ NEDENLERİ

Yenidoğanda trombositopeni; trombosit yapımında azalma, yıkımda artma ya da her ikisinin bir arada olduğu mekanizmalar ile oluşmaktadır. Ancak en sık görüleni trombosit yıkımının artmasıdır. Trombosit yıkımında artışa en sık sebep olan durumlar; enfeksiyon, sepsis, hipersplenizm, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve vasküler malformasyonlardır (55). Yenidoğanda trombositopeni nedenleri Tablo 6'de verilmiştir (56).

Tablo 6. Neonatal Trombositopeni Nedenleri (52)

1) Kemik iliğinde normal veya artmış megakaryositler	
İmmün hastalıklar	1. Otoimmun (trombosit antikorlarının pasif geçişi) (NITP) (Anne ve bebekte birlikte trombositopeni vardır) • Maternal ITP, • Maternal ilaç kullanımına bağlı trombositopeni, • Maternal SLE 2. Alloimmün (NAİT) trombositopeni • İzole trombosit antikorlarına bağlı, kan grubu uygunsuzluğuna bağlı
Enfeksiyonlar	1.Bakteriyel (Gram (-) ve (+) septisemi, listeriosis), 2.Viral (Sitomegalovirus, rubella, herpes simpleks koksaki), 3.Protozoal (Tokzoplasmosis), Spiroketal (Sifiliz)
İlaçlar	1. İmmün: ilaç proteinlerine bağlı (Kinin, kinidin, sedormid) 2. Nonimmün: Tiazid, tolbutamid (anneye verilen)
Dissemine İntravasküler Koagülasyon	1.Prenatal: • Preeklampsi ve eklampsi, • Abrupsiyo plasenta, • İkiz fetusun ölümü, • Amniyotik sıvı embolisi 2.İntranatal: • Makat doğum, • Fetal distress 3. Postnatal: • Enfeksiyonlar, • Hipoksi, • Asidoz, • Respiratuar Distress Sendromu, • Renal Ven Trombozu, • Kateter, • Dev Hemanjiom

Tablo 6. Neonatal Trombositopeni Nedenleri (Devamı) (52)

Kalıtsal trombositopeni	1.Cinsiyete bağlı: • İzole • Wiskott-Aldrich sendromu 2.Otozomal: • İzole (dominant/resesif), • Bernard-Soulier sendromu, • May Hegglin anomalisi
2)Kemik iliğinde megakaryositlerde azalma /yoklukla olan neonatal trombositopeniler (amegakaryositik)	
İzole megakaryositik hipoplazi,	• TAR sendromu, • KAMT sendromu • Rubella sendromu, • Trizomi sendromlar
Genel kemik iliği hastalıkları:	• Osteopetrosis, • Konjenital Lösemi, • Langerhans Hücreli Histiositosis, • Konjenital Nöroblastoma
Metabolik nedenler:	• Hiperglisinemi, • Metil Malonik Asidemi, • İzovalerik Asidemi, • Propiyonik Asidemi
Diğer:	Maternal hipertroidizm
NITP: Neonatal immun trombositopeni, ITP: İmmun trombositopenik purpura, SLE: Sistemik lupus eritamatozus, NAİT: Neonatal alloimmun trombositopeni	

Yenidoğanlarda bakteriyel veya fungal enfeksiyonlarda trombositopeniden sorumlu ana mekanizma, endotel hasarına sekonder trombosit adezyonu ve agregasyonu, trombosit apopitozu, ya da trombositlerin retiküloendotelyal sistem tarafından uzaklaştırılması nedeniyle artmış trombosit yıkımıdır. Sepsisi ağırlaştıran DİK tablosunda trombositopeni görülmesi tipiktir. Pıhtılaşma proteinlerinin aktivasyonu, yaygın fibrin birikimi ve trombosit tüketimine yol açar. Ayrıca, hematopoezin baskılanması sonucu trombosit üretiminin azalmasının da yenidoğan bakteriyel enfeksiyonlarında trombositopeniye neden olduğu görülmektedir. Konjenital viral enfeksiyonlarda (CMV, Coxsackie virüsü B, Parvovirus B19, Adenovirüs, vb.) trombositopeni gelişme mekanizması da azalan üretim ve artan yıkımın bir karışımıdır (57). Perinatal dönemde viral enfeksiyonlar, muhtemelen viral nöraminidaza bağlı trombosit

membranlarından sialik asit kaybı ve intravasküler trombosit agregasyonu nedeniyle artmış yıkım ve megakaryositlerin dejenerasyonundan kaynaklanan azalmış üretim sonucu olarak ciddi trombositopeniye neden olabilir (58).

Perinatal asfikside ve plasental yetmezlik kaynaklı kronik hipokside trombositopeni mekanizmasını fetal megakaryositlerin hipoksik hasarı sonucu yıkımında artış ile açıklamak mümkündür. Aynı zamanda, hipoksik koşullar altında retikülosit artışı yaygın görüldüğünden, progenitör hücrenin lökositler ve trombositler pahasına eritroid seriye yönlendirilmesi nedeniyle trombosit yapımında azalma da olasıdır (58,59).

Preeklampsi, maternal trombositopeninin iyi bilinen bir nedenidir ve trombositopeninin ağırlık derecesi genellikle preeklampsinin şiddeti ile ilişkilidir. Etkilenen annelerin yenidoğanlarında, özellikle erken doğan bebekler arasında, tüm gebeliklerin yaklaşık %1'inde ortaya çıkan trombositopeni olabilir. Etkilenen yenidoğanlarda doğumda trombositopeni gelişir ve sıklıkla ilişkili nötropeni vardır. Maternal preeklampsi ile ilişkili neonatal trombositopeninin kesin mekanizması açık değildir ancak hematopoietik progenitör hücrenin megakaryopoeze yönlenmesinde olası bir bozulması trombositopeniye neden olabilir (58,60).

İmmün trombositopeniler, trombosit membran antijenlerine karşı oluşan otoantikorlar, alloantikorlar veya ilaca bağlı antikorlar nedeniyle trombositlerin retiküloendotelial sistemde yıkılması sonucu oluşur (56). Otoimmün neonatal trombositopeni; idiopatik trombositopenik purpura, sistemik lupus eritematozus gibi annenin otoimmün bir hastalığına bağlı olarak IgG formundaki antitrombosit antikorların bebeğe geçmesiyle trombositopeni gelişmesidir. İTP'li anne bebeklerinde trombositopeni çok sık görülmemesine rağmen; maternal ITP otoimmün neonatal trombositopeninin sık görülen nedenlerindendir (60,61).

Antikor aracılıklı immun trombositopeni ya trombosit antijenlerine direkt hasar ya da trombosit yüzeyindeki Fc reseptörlerine bağlanan immün kompleksler aracılığı ile oluşur. Trombosit antijenleri, trombosite spesifik ve trombosite spesifik olmayan antijenler olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Trombosite spesifik antijenler; yalnızca trombosit yüzeyinde bulunan glukoprotein yapısında GPIIb-IIIa ya da GPIb-IX-V gibi komplekslerdir. Trombosit yüzeyinde bulunan glukoproteinlerin genetik, yapısal farklılıkları trombosit alloantijenlerini meydana getirir. Yenidoğanlarda immün trombositopeni nedenlerinden en sık görüleni neonatal alloimmün trombositopeni (NAİT)dir. NAİT 'nın en sık nedeni, trombosite özgü alloantijenler olan HPA- 1 (%78) ve HPA 5 (%19)'in fetomaternal uygunsuzluğudur. NAİT'nin en sık nedeni olan HPA-1a da, anne HPA-1a negatif, bebek HPA-1a pozitiftir. Maternal antikorlar transplasental geçişi nedeniyle bebekte trombositopeni görülür (56,58).

İlaca bağlı gelişen trombositopeni sekonder immün trombositopeni nedenlerinden biridir. İlaçların trombositopeni yapma mekanizmaları farklılık göstermekle birlikte; trombosit yıkımına genellikle ilaca karşı gelişen otoantikorlar neden olur. İmmün tipte trombositopeni yapan ilaçların listesi Tablo 7'de sunulmuştur (56,62).

Trizomi 13, 18, 21 ve Turner sendromunda yenidoğan döneminde trombositopeni görülebilir (52,63). Trombositopeni-radius yokluğu sendromu otozomal resesif geçişli, bilateral radius agenezisi ile birlikte ekstremite anomaliler, kardiyak anomaliler ve ağır trombositopeniyle seyreden bir sendromdur (58,64). Doğumu takip eden günlerde trombosit sayıları <10×109/L kadar düşebilir ve ciddi kanamalar görülür. Kemik iliğinde diğer seriler normal olmasına rağmen megakaryositer seri elemanları yok denecek kadar az görülmektedir (65). Konjenital amegakaryositik trombositopeni (KAMT) çocukluk çağında konjenital trombositopeninin nadir bir nedenidir ve kemik iliğinde neredeyse tamamen megakaryosit yokluğu ile izole trombositopeni ile karakterizedir (66). Bernard-Solier sendromu; hafif-orta trombositopeni ile birlikte dev trombositlerin görüldüğü otozomal resesif geçişli bir sendromdur. GP 1b-IX-V kompleksindeki defekt sonucu oluşan kalitatif bir trombosit bozukluğudur (67). Kasabach-Meritt sendromu (KMS); dev hemanjiomlar, mikroanjiopatik anemi ve neonatal trombositopeni ile karakterizedir. Trombositopeni ağır seyreder (58,68). Wiskott Aldrich sendromu (WAS); WASp geninde ortaya çıkan mutasyonların neden olduğu, X kromozomuna bağlı kalıtılır. Mikrotrombositopeni, ekzama, tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar ve otoimmun hastalıklara yatkınlık gözlenir (69). Genellikle hayatın ilk yılında kanamayla kendini göstermesine rağmen yenidoğan döneminde kanama nadir görülür. Trombositopeninin yanı sıra trombosit fonksiyon bozukluğundan kanama kaynaklanmaktadır (52,69). Trombositopeniye anemi ve lökositoz eşlik edebilir (70). WAS için tek küratif tedavi tam uyumlu donorden elde edilen hematopoetik kök hücre transplantasyonudur. May-Hegglin anomalisi dev trombositler ve granülositik hücrelerde Döhle cisimciklerine benzer büyük bazofilik inklüzyon cisimciklerinin varlığıyla karakterize kalıtsal bir trombositopenidir. (52,58). Kanama trombositlerin büyük olması nedeniyle ve küçük damarlarda kollajen maruziyetli hasarlı endotele adezyon için gerekli şekilin sağlanamamasından kaynaklanır. Kanama hafif seyreder. Kanama çoğunlukla travma, cerrahi veya diş çekimi sonrası olur (71).

Tablo 7. İmmün Tipte Trombositopeni Yapan İlaçlar (56,62)

İlaç kategorisi	**En sık trombositopeni görülenler**
Heparinler	Standart Heparin, DMAH
Cinchona Alkaloidleri	Kinin, Kinidin
Trombosit İnhibitörleri	Absiksimab, Eptifibatid, Tirofiban
Antiromatizmal Ajanlar	Altın Tuzları
Antimikrobiyal Ajanlar	Linezolid, Rifampin, Sülfonamidler, Vankomisin
Sedatifler ve Antikonvülsanlar	Karbamazepin, Fenitoin, Valproik Asit, Diazepam
Histamin Reseptör Antagonistleri	Simetidin,Ranitidin
Analjezik Ajanlar	Asetaminofen, Diklofenak, Naproksen, İbuprofen
Diüretik Ajanlar	Hidroklorotiyazid
Kemoterapötikler ve İmmünsupresifler	Fludarabin, Oksaliptin, Cyclosporin, Rituximab
DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin	

Başlangıç Zamanına Göre Trombositopeni Nedenleri

Doğumdan sonraki ilk 72. saatte gelişen trombositopeni erken başlangıçlı, 72.saatten sonra gelişen trombositopeni geç başlangıçlı trombositopeni olarak adlandırılmaktadır. Erken başlangıçlı trombositopeninin nedenleri incelendiğinde kronik intrauterin hipoksi, gestasyonel hipertansiyon (GHT), gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), preeklampsi/eklampsi, intrauterin büyüme geriliği (IUBG), perinatal enfeksiyonlar, perinatal asfiksi, konjenital enfeksiyonlar, neonatal allo-immün trombositopeni (NAİT) ya da maternal oto-antikorlar (immün trombositopenik purpura, ITP), kalıtsal (Wiskott-Aldrich sendromu, Bernard-Soulier sendromu, May Hegglin anomalisi) sorumlu tutulmaktadır. Geç başlangıçlı trombositopenin ise postnatal enfeksiyonlar ve nekrotizan enterokolit (NEK) nedeniyle geliştiği bildirilmektedir. Başlangıç zamanına göre trombositopeni nedenleri Tablo 8'de gösterilmiştir (51).

Tablo 8. Başlangıç Zamanına Göre Trombositopeni Nedenleri (51)

Trombositopeni nedenleri	
Konjenital	Alloimmun Konjenital enfeksiyonlar Anöploidi (trizomi 18, 13, 21) Otoimmun Ciddi Rh uyuşmazlığı Kalıtsal (Wiskott-Aldrich sendromu)
Erken başlangıçlı neonatal (≤ 72 saat)	Kronik fetal hipoksi (PIH, İUGR, DM) Perinatal asfiksi Perinatal enfeksiyonlar Dissemine intravaskuler koagulasyon Alloimmun Otoimmun Konjenital enfeksiyonlar Tromboz Kemik iliği yetmezliği Kasabach-Merritt sendromu Metabolik hastalıklar (örn. Propiyonik asidemi, metilmalonik asidemi) Kalıtsal (örn.TAR, KAMT)
Geç başlangıçlı neonatal (> 72 saat)	Geç başlangıçlı sepsis Nekrotizan enterokolit Konjenital enfeksiyonlar Otoimmun Kasabach-Merritt sendromu Metabolik hastalıklar (Propiyonik asidemi, metilmalonik asidemi gibi) Kalıtsal (örn.TAR, KAMT)

CMV: Sitomegalovirus, **İTP:** İmmun trombositopenik purpura, **SLE:** Sistemik lupus eritamatozus, **TAR:** Trombositopeni ve radyus yokluğu, **KAMT:** Konjenital amegakaryositk trombositopeni.

TROMBOSİTOPENİK YENİDOĞANLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yenidoğanda trombositopeni saptandığında, bebeğin genel durumu, bebeğin doğum haftası, doğum öyküsü, doğum öncesi öyküsü, annede trombositopeni öyküsü, aile-kardeş öyküsü, trombositopeninin gelişme zamanı ve konjenital anomali öyküsü sorgulanır (52).

Trombositopenik Yenidoğanlarda Görülen Klinik Bulgular

Yenidoğan trombositopenisinde asemptomatik seyirden intrakranial hemorojiye uzanan değişken bir klinik tablo vardır. Bazı bebeklerde farklı nedenler ile bakılan hemogramda saptanırken bazılarında yaygın peteşi, purpura ve ekimoz olabilir. En ciddi komplikasyon intrakranial kanamadır. Trombosit sayısı <60×109/L olduğunda minör travmalar, başınç uygulanması ile yüzeyel peteşiler ve purpuralar gelişebilir. Gastrointestinal sistem ve mukoza kanamaları trombosit sayısı <20×109/L altına düştüğünde meydana gelmektedir. Doğumda esnasında olan venöz basınca bağlı, yüzde peteşiler oluşabilmektedir ancak bu durumda alınan tetkiklerde trombosit düzeyi genellikle normaldir (72).

Ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Peteşi, purpura, ekimoz, sefal hematom, mukozal kanamalar gibi bulgular görülebilir. Genel durumu kötü bebeklerde sepsis ve DİK mutlaka akla gelmelidir. Trombositopeni görülen konjenital anomalilerde (TAR, CAMT, konjenital rubella, dev hemanjiomlar ve trizomiler) tipik fizik muayene bulguları değerlendirilmelidir. Fizik muayene de batın muayenesi önemlidir; konjenital lösemi, viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda hepatosplenomegali görülebilmektedir (73).

Trombositopenik Yenidoğanlarda Laboratuar ve Görüntüleme

1. Hemogram: Trombositopeniyi tanımlamak için gereklidir. Ortalama trombosit hacmi (MPV) trombosit spesifik ölçüm yöntemidir ve etyolojiyi belirlemede yardımcıdır. Hemoglobin, Beyaz küre sayısı ile eşlik eden diğer seri anomalileri de tespit edilebilir.

2.Periferik yayma: Trombosit boyutunu ve morfolojisini belirler. Yalancı tormbositopeni nedenleri de dışlanabilir.

3. Kan kültürü: Sepsis'ten şüphelenildiğinde yapılır.

4. Koagülasyon testleri: Protrombin zamanı (PT), aktive tromboplastin zamanı (aPTT), fibrinojen konsantrasyonu fibrin yıkım ürünleri (d-dimer), DİK tablosunu tanımlamak için ve hepatomegali durumunda KC yetmezliği düşünülüyor ise istenir.

5.Annenin trombosit sayısı: Otoimmün/alloimmün neonatal trombositopeni düşünülmesi durumunda bakılır.

6. Konjenital enfeksiyon taraması (Toksoplazmozis, Rubella, sitomegalovirüs ve Herpes simpleks virüs serolojisi): İntrauterin büyüme geriliği ya da eşlik eden malformasyon olması durumunda bakılabilir.

7. İmmatür trombosit fraksiyonu: Periferik kandaki trombosit üretim hızını gösteren bu parametre tedavi planlamasında önemli rol oynayabilir.

8. Trombopoietin düzeyleri: Trombosit yapım-yıkım göstergesi olarak kullanılabilir.

9. Kemik iliği aspirasyonu: Tanıda altın standart olsa da invaziv bir işlem olduğundan etiyolojik incelemenin gerekli olduğu durumlarda yapılabilir.

10. Annede HPA-1a antikorları: NAİT düşünülüyor ise istenebilir

11. Kranial ultrasonografi: Ciddi trombositopenilerde intrakraniyal kanama bulguları varlığında istenir (74-77).

YENİDOĞAN TROMBOSİTOPENİSİNİN TEDAVİSİNDE GENEL YAKLAŞIMLAR

Neonatal trombositopeni için tek spesifik tedavi trombosit transfüzyonudur, ancak her transfüzyon uygulamasında transfüzyonunun riskleri ve yararları tartışılmalıdır. Farklı ülkeler ve farklı yenidoğan birimleri arasında transfüzyon uygulamasında önemli farklılıklar vardır (Tablo 9) (7). Türk Neonatoloji Derneği'nin trombosit transfüzyonu için önerdiği eşik değerler Tablo 10'te gösterilmiştir (1). Ciddi trombositopenide yüksek kanama riski nedeniyle, henüz kanama olmadan profilaktik transfüzyon uygulaması önerilmektedir (52,78-80). Profilaktik trombosit transfüzyonu için kılavuzlar trombosit sayılarını ve yenidoğanın durumunu göz önünde bulundurur. Ancak hemostaz için sadece trombosit sayısı anlamlı değildir. Trombositlerin ve endotelin normal fonksiyonu göz önünde bulundurulduğunda; trombosit tıkacı oluşumunun hemostatik etkinliğinin, trombosit kitlesinden daha fazla etkilendiği görüşü göz ardı edilmemelidir (81). Günümüzde gereksiz transfüzyonları azaltmak için trombosit kitle indeksi kullanımı araştırılmaktadır (4). Trombosit kitle indeksi (platelet mass index: PMI); trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacminin çarpımıyla hesaplanır (7). "Trombosit kitlesi" hem mikrolitre kan başına trombosit sayısını hem de ortalama trombosit boyutunu dikkate alan bir kavramdır (6,82).

$$\textit{trombosit kitle indeksi } (fl/nl) = \textit{trombosit sayısı} \times \textit{MPV}$$

Tablo 9. Daha önce farklı ülkelerde yayınlanmış trombosit transfüzyon kılavuzları (7)

Del Vecchio A & Motta M, 2011	**İngiltere Trombosit Transfüzyon Kılavuzu, 2011**	**Venkatesh ve ark.,2013 Stanworth ve ark., 2009 Intermoun Healthcare 2009, 2013**
Kanaması olmayan yenidoğanlarda; • Klinik stabil, belirgin kanama riski yoksa Trombosit sayısı >20.000/µL • Klinik stabil olmayan, Evre 2 IVK, indometazin/ibuprofen, sepsis, NEK, invaziv girişim nedeni ile potansiyel kanama riski olanlar trombosit sayısı >50.000/µL **Kanaması olan yenidoğanlarda;** Önemli kanaması olanlarda trombosit sayısı 50.000-100.000/µL	• 1.ve 2. haftalarda kanaması olmayan veya major kanaması olup trombosit sayısı <30.000/µL ise tüm bebeklerin transfüze edilmesi, • 1. haftada trombosit sayısı <50.000/µL ve ADDA, stabil olmayan, sepsis, koagülopati, önceden kanaması olan veya kan değişimi uygulanan bebeklere, ikinci haftada eşlik eden NEK gibi morbidite varlığında veya major kanama varsa transüzyon, major kanama varlığında trombosit sayısı >50.000/µL ise transfüzyon	• **Kanaması olmayan yenidoğanlarda;** ECMO'da, pre- veya post-operatif vakalarda <100.000/µL, • **Stabil olmayan vakalarda** <50.000/µL, • **Stabil vakalarda** <20.000/µL

Tablo 10. Türk Neonatoloji Derneği trombosit transfüzyonu eşik değerleri (1)

<20.000/µL	Tüm bebekler
20.000-49.000/µL	<1000 gram ADDA'lı bebek* Hasta bebek Eşlik eden koagülopati Ciddi morbidite (evre 3-4 IVK, NEK, sepsis) İnvaziv girişim Minör kanama
50.000-100.000/µL	Aktif/major kanama DİK Preoperatif/postoperatif
>100.000/µL	ECMO Nöroşirürji operasyonları
* Özellikle stabil olmayan, invaziv girişim uygulanan, trombosit fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç uygulanan ve <1 haftalık bebeklerde artmış IVK riski nedeni ile.	

YYBÜ'de transfüzyon kararları verilirken trombosit sayısından ziyade trombosit kitlesinin kullanılmasını uygun gören klinikler; ilgili riskler nedeniyle mümkün mertebe çoklu trombosit transfüzyonundan kaçınılması gerektiği ve trombosit kitle indeksi ile planlanacak olan transfüzyonların, bu sayıyı azaltacağını savunmaktadır. Nitekim trombosit sayısı profilaktik transfüzyon sınırında olan yenidoğanlar, ağırlıklı olarak büyük boyutlu, dolayısıyla hemostatik açıdan daha fonksiyonel trombositlere sahip olduklarından sadece trombosit sayısına bakılarak transfüzyon yapılması uygun olmayabilir. Trombosit kitle indeksi <160 fl/nl hesaplandığında bebeğin klinik durum stabil olsa dahi profilaktik trombosit transfüzyonu planlanır. Trombosit kitle indeksi >160 fl/nl ise bebeğin klinik durumuna ve eşlik eden risk faktörlerine göre karar verilir (6,7). Trombosit kitle indeksine göre transfüzyon kriterleri Tablo 11'da verilmiştir (1).

Tablo 11. Trombosit kitle indeksine göre transfüzyon kriterleri (1)

Trombosit kitle indeksi (fl/nl)	
<160	Tüm bebekler
<400	Klinik unstabil Aktif/major kanama Eşlik eden kuagülopati Cerrahi gereksinimi varsa İnvaziv girişim
<800	ECMO Preoperatif Post operatif

Tam kandan elde trombosit edilirken santrifüj basamaklarında farklılık nedeniyle iki çeşit trombosit süspansiyonu vardır; ilki tam kandan ayrılan havuzlanmış trombosit süspansiyonu, ikincisi ise vericiden hücre ayırma tekniğiyle elde edilen aferez trombosit süspansiyonudur. Aferez yöntemi ile tek donörden transfüzyon için yeterli sayıda trombosit elde edilebilir, transfüzyon ilişkili enfeksiyon/alloimmünizasyon riski de daha azdır. Trombosit süspansiyonu hazırlanırken uygulanan lökosit azaltma işlemi sayesinde alloimmünizasyon, enfeksiyon ve ateşli reaksiyonların sıklığı azalır. Trombositler ışınlanarak Greft Versus Host Hastalığı'nın önüne geçilebilir. Trombosit süspansiyonları hazırlanırken donörün CMV seronegatif olmasına dikkat edilmelidir. Seroloji testleri negatif, ABO ve Rh uyumlu olan trombosit süspansiyonu 10-20 ml/ kg dozunda uygulanır. ABO uygunsuzluğu durumunda trombosit değeri istenilen düzeyde yükselmeyebilir. Ayrıca minör uyumsuzluklarda dahi akut letal hemolitik transfüzyon reaksiyonu gelişme riski vardır. NAIT ön tanısı ile takip edilen bebeklerde, trombosit sayısı <30.000/μL ise HPA1a/5b negatif trombosit süspansiyonu verilmelidir. Bu bebeklere intravenöz immünoglobulin uygulandığında transfüzyon ihtiyacı azalabilir/ötelenebilir. Maternal kaynaklı otoimmün trombositopenide, sadece yaşamı tehdit edici kanama varlığında trombosit transfüzyonu uygulanır. Ciddi trombositopeni (<20.000/μL) veya kanama görülen tüm bebeklerde intravenöz immünoglobulin tedavisi önerilmektedir (51,55,81,83).

Trombositopenik hastaya 10 ml/kg dozundaki bir transfüzyon ile trombosit sayısında 50.000-100.000/μL artış sağlanabilmektedir. Genellikle trombosit transfüzyonu 10-15 ml/kg dozunda verilir ve belirgin hacim yüklenmesi oluşturulmaz. Transfüzyon uygulandıktan 10 dakika sonra ve 3 saat içinde kontrol trombosit sayısı bakılmalıdır (84).

Trombosit transfüzyonu, herhangi bir trombosit sayısında gerçekleştirildiğinde mortalite oranının arttığını ve bu artışın uygulanan transfüzyon sayısıyla orantılı olduğunu bildirilmiştir (85,86). Trombositopenik yenidoğanlarda gereksiz transfüzyonları engelleyebilmek amacıyla, klinik skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Cremer ve ark. (47) geliştirmiş olduğu klinik indeks skorlamasına göre;

- Skor ≥10, trombosit sayısı <100×109/L ise,
- Skor 6-9, trombosit sayısı <50×109/L ise
- Skor 3-5, trombosit sayısı <30×109/L ise,
- Skor 0-2, trombosit sayısı <20×109/L ise trombosit transfüzyonu uygulanmalıdır.

Skorlama sistemi Tablo 12'de gösterilmektedir (86).

Tablo 12. Kanama riski değerlendirilmesinde klinik indeks skorlaması (86)

Kanama bulguları	
Kanama yok	**0**
Minör kanama	**2**
Majör kanama	**5**
Gestasyonel yaş	
>28 hafta	**0**
26-28 hafta arası	**3**
≤26 hafta	**5**
Postnatal yaş	
>7	**1**
3-7	**2**
≤3	**3**

Tablo 12. Kanama riski değerlendirilmesinde klinik indeks skorlaması (devamı) (47)

NEK/sepsis	
Yok	**0**
Var	**5**
Majör cerrahi	
Yok	**0**
Var	**5**
Nöroşirurjik cerrahi var	**10**
ECMO	**10**
İPF	
≥2/nL	**0**
<2/nL	**1**
Alloimmün trombositopeni	
Yok	**0**
Var	**2**
İPF: İmmatür platelet fraksiyonu	

Trombositopeni tedavisinde trombopoetin analoglarının kullanımının transfüzyon sayılarında azalma sağlayabileceğine dair yeni görüşler bulunmaktadır. Rekombinan trombopoetin dirençli İTP tedavisinde etkili olduğu görülse de günümüzde trombositopeni tedavisinde yaygın kullanımı henüz önerilmemektedir (1).

YYBÜ'de uygulanan trombosit transfüzyonlarının %95-98'i profilaktik olarak uygulanmaktadır ve bu yaklaşım yararları ve zararları olan tartışmalı bir konudur. Bu sebeple, transfüzyon eşiği için belirlenmiş trombosit sayıları ve hastanın klinik durumu göz önüne alınarak transfüzyon planlanması, gereksiz transfüzyonlardan kaçınılarak transfüzyon sıklığının azaltılması ve transfüzyon komplikasyonların önlenmesi hedeflenmelidir. Transfüzyon endikasyonuna karar verilirken trombosit kitlesi kullanımı için daha fazla literatür bilgisine ihtiyaç duyulmaktadır (4-6).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Ocak 2013 ve Aralık 2019 tarihleri arasında, TÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip ve tedavi edilen 32. gebelik haftası ve öncesinde doğan trombositopeni tanısı almış yenidoğan bebeklerin hastane dosyaları incelenerek geriye dönük olarak yapıldı.

Çalışma öncesinde TÜTF Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'ndan 22.05.2020 tarihli 09/37sayılı, TÜTF-BAEK 2020/212 protokol numarası ile etik kurul onayı alındı (Ek 1).

Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. 32. gebelik haftası ve öncesinde doğmuş olma,
2. Trombositopeni tanısı periferik yayma ile doğrulanmış olması,
3. Dosyadaki kayıt ve bilgilerin tam olması olarak belirlenmiştir.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. 32. gebelik haftasından sonra doğmuş olma,
2. İlk 24 saatte exitus olan yenidoğanlar
3. Trombositopeni tanısı periferik yayma ile doğrulanmamış olması,
4. Prenatal ve postnatal öyküde eksik ya da yetersiz bilgi olması.

Ocak 2013- Aralık 2019 tarihleri arasında TÜTF YYBÜ'de takip edilen 32. gebelik haftası ve öncesinde doğan trombositopenik 263 ileri derecede preterm yenidoğanın dosyaları incelendi. Bunların 78'i trombositopeni tanısı periferik yayma ile doğrulanmaması, YYBÜ'de yatışı sırasında tutulan dosyalarda verilerinin eksik olması, anneye ait bilgilerinin eksik olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Kalan 187 bebeğe ait prenatal, natal ve postnatal bilgileri,

tedavi gördükleri yoğun bakım ünitesindeki yatış dosyalarından, yatış epikrizlerinden, Kadın Doğum ve Hastalıkları Servisi'ndeki annelerin hasta izlem kayıtlarından elde edildi.

Hastaların gestasyonel yaşları Ballard skoruna göre 28 hafta altı ve 28-32 haftalık olmak üzere iki gruba, doğum ağırlıklarına göre <1000 g aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA), 1000-1500 g çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 1500-2500 g düşük doğum ağırlıklı (DDA) olmak üzere üç gruba, büyüme eğrilerine göre gestasyonel haftasına göre düşük doğum ağırlıklı (SGA), gestasyonel haftasına göre normal doğum ağırlıklı (AGA) ve gestasyonel haftasına göre yüksek doğum ağırlıklı (LGA) olmak üzere 3 gruba ayrıldı (14,15).

Hastalar trombositopeni başlangıcına göre gruplandırıldı. 72 saat ve öncesinde gelişen trombositopeni erken başlangıçlı trombositopeni (grup 1) ve 72 saat sonra gelişen trombositopeni geç başlangıçlı trombositopeni (grup 2) olarak tanımlandı. Ciddi trombositopeni ile ilişkili risk faktörlerini değerlendirmek için hastaları en düşük trombosit sayılarına göre hafif (grup 1), orta (grup 2) veya ağır (grup 3) trombositopeni olmak üzere üç kategoriye ayrıldı. Hastalar trombosit transfüzyonu verilip verilmemesine göre trombosit transfüzyonu yapılanlar (grup 1) ve trombosit transfüzyonu yapılmayanlar (grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Sırasıyla prenatal, natal ve postnatal özellikler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olup olmadığı değerlendirildi.

Kayıtlardan olguların prenatal, natal ve postnatal şu özellikleri tarandı;

Prenatal Özellikler

Anne yaşı, gestasyonel diyabet, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, sigara kullanımı, HELLP sendromu, plasental yetmezlik, erken membran rüptürü, koriyoamniyonit, antenatal kanama ve diğer maternal hastalıkları, yardımcı üreme teknikleri kullanımı, çoğul gebelikler, doğum eylemi öncesi ölçülen trombosit sayısı, tokoliz uygulanması ile ilgili veriler veriler anneden alınan anamnez ve Kadın Doğum Hastalıkları Servisi'ndeki dosyalardan elde edildi.

Natal Özellikler

Doğum şekli (Normal vajinal doğum/ Sezeryan), 5. dakika APGAR skoru, cinsiyetleri, gebelik haftaları (SAT göre belirlendi), doğum ağırlıkları, doğum boyu ve doğum baş çevreleri ölçümleri, intraüterin büyüme geriliğinin varlığı, perinatal asfiksi tanısı, yenidoğan epikriz veya dosya kayıtlarından elde edildi.

Postnatal Özellikler

Kültür pozitif sepsis olup olmadığı, sepsis şüphesi, respiratuar distres sendromu (RDS), Nekrotizan Enterokolit (NEK), intraventriküler hemoroji (IVH), Patent Duktus Arteriosus (PDA) varlığı ve tedavi gereksinimi, antinflamatuar (parasetamol, ibuprofen) ilaç kullanımı, serum bilirubin düzeyi, fototerapi tedavisi, trombosit transfüzyonu gereksinimi, toplam parenteral nütrisyon kullanımı (TPN) ve mortalite yenidoğan dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden elde edilerek kaydedildi.

Değerlendirmede kullanılan tanımlamalar aşağıda verilmiştir;

Gestasyonel diabet: Gestasyonel diyabet; gebelik döneminde veya gebelikten önce başlayarak ilk defa gebelik esnasında saptanan, çeşitli düzeylerdeki glukoz intoleransıdır. Çalışmamızda gestasyonel diyabet kabul edilen gebeler 24-28. haftalar arasında önce 50 g glukoz yükleme testi yapılan ve sonucunda plazma glukoz düzeyi 140 mg/dL ve üzerinde ise, tanısal amaçlı 3 saatlik 100 g oral glukoz tolerans testi yapılarak plazma glukoz düzeyi 180 mg/dL ve üzerinde ölçülen gebeler olarak belirlendi (87).

Kronik hipertansiyon: Sistolik ve diastolik kan basıncının gebelik öncesinde veya 20. gebelik haftasından önce >140/90 mmHg'nın ise kronik hipertansiyon olarak kaydedildi (88).

Gestasyonel hipertansiyon: 20. Gebelik haftasından önce normotansif iken, sonrasında proteinüri olmadan tansiyonun 140/90 mmHg ve üzeri olmasıdır (88).

Preeklampsi: Yeni başlangıçlı hipertansiyonun olması ile birlikte; Proteinüri, trombositopeni, pulmoner ödem, yeni gelişen renal yetmezlik (>1.1 kreatinin veya başka renal hastalık olmadan kreatinin 2 katına çıkması), visuel ve serebral semptomlar, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma (normalin iki katı ve üstü değer) kriterlerinden bir veya birkaçının olaması olarak tanımlandı (89).

Eklampsi: Gebelik ya da loğusalık esnasında preeklampsi kriterlerini taşıyan hastalarda nörolojik hasar olmadan gelişen jeneralize tonik-klonik konvülsiyon ve/veya koma durumu olarak tanımlandı (89).

HELLP sendromu: Hemoliz (LDH'da yükselme >600 ıu/ml – haptoglobulinde azalma –bilirubin >1.2 mg/dl – periferik yaymada şistosit), karaciğer enzimlerinde yükselme (AST-

ALT, normalin iki katı ve üstüne çıkar), trombosit sayısında azalmanın olması olarak tanımlandı (90).

Plesental yetmezlik: Oksijen ve besin maddelerinin fetüse transplasental transferinde giderek azalmaya yol açan plesenta fonksiyonunda bozulma olarak tanımlandı. Klinik ve sonografik bulgularla saptandı (91).

Koriyoamniyonit: Annenin ölçülen vücut ısısının 38°C'den yüksek olması ile birlikte; Uterin hassasiyet, kötü kokulu vajinal akıntı, annede başka hiçbir enfeksiyon odağı olmaksızın lökositoz (beyaz küre sayısı 15.000 hücre / mL), serum CRP pozitifliği, annede taşikardi (>100 atım/dk), fetal taşikardi (> 160 atım/dk) kriterlerinden $2 \geq$ olması şeklinde tanımlandı (91).

Erken membran rüptürü: Membran rüptürünün üzerinden 24 saat geçmiş ve hala doğum eylemi başlamamış olması şeklinde tanımlandı (92).

Perinatal asfiksi: Apgar skoru 5. ve 10. Dakikada 5 altında, kord kanında ph'ın <7.00 ve baz açığının <-12 mmol/L olması, MRI veya MRS'da hipoksik-iskemik ensefalopati ile uyumlu beyin hasarının görülmesi ve çoklu organ yetmezliği veya etkilenmesinin olması olarak tanımlandı (93).

Nekrotizan enterokolit: NEK tanısı Walsh ve Kliegman'ın düzenlediği Modifiye Bell kriterlerine göre tespit edildi. Bu tanı kritelerlerine göre yenidoğanlar Evre I (şüpheli/beslenme intoleransı), Evre II ve üzeri NEK olarak sınıflandırıldı (94).

Respiratuvar disstres sendromu: Doğum sonrası klinik olarak takipne, inleme, subkostal, interkostal veya sternal retraksiyon, burun kanadı solunumu varlığında, apnenin eşlik ettiği veya etmediği oda havasında siyanoz varlığı ve radyolojik görüntülemede ince retikülonodüler opasite ve hava bronkogramlarının saptanması ile tanı konuldu (19).

İntraventriküler kanama: Serebral ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografide hem kanamanın varlığı hemde yaygınlığının gösterilmesi ile tanı konuldu. Sınıflandırma Papile ve Munsick 'in kriterlerine göre gerçekleştirildi (29).

Patent duktus arteriozus: Prostaglandin inhibitörleri kullanımı gerektiren hemodinamik önemi olan PDA tanısı klinik ve ekokardiografi ile kondu. En önemli tanı yöntemi M mode iki boyutlu ve doppler ekokardiyografik inceleme ile duktus arteriosus açıklığının >1,5 mm olması, diyastolik kan akımının görülmesi olarak kabul edildi (95).

Sepsis / şüpheli sepsis: Kan kültüründe etkenin gösterildiği; ateş veya hipotermi, taşipne veya apne, taşikardi ve anormal beyaz kan hücreleri veya bant / total nötrofil artışı kriterlerinden en az ikisine sahip bebeklerde sepsis tanısı konulmuştur. Klinik ve laboratuvar özellikleri sepsis ile tutarlı, ancak kan kültürü negatifse, 'şüpheli sepsis' olarak tanımlandı. Bunun dışında yenidoğan sepsisi klasik olarak bulguların ortaya çıkış zamanına göre erken başlangıçlı sepsis (yaşamın ilk 3 günü içinde) ve geç başlangıçlı sepsis (yaşamın 4-30 günü içinde) olarak ikiye ayrıldı (85,96).

Trombositopeni: Trombosit sayısı <150,000/mm3 olması trombositopeni olarak kabul edildi (97). Trombosit sayısı <50,000/mm3 ağır, 50,000-100,000/mm3 orta, 100,000-150,000/mm3 hafif trombositopeni olarak kabul edildi. Başlangıç zamanı <72 saat olan trombositopeniler erken başlangıçlı, >72 saat olan trombositopeniler geç başlangıçlı olarak kabul edildi (1).

Trombosit kitle indeksi: Trombosit kitle indeksi (TKİ), trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi çarpılarak hesaplandı (4).

VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Çalışmamızda istatistik analiz programı olarak SPSS versiyon 19.0 lisans no: 10240642 kullanıldı. Numerik değişkenler ortalamaları ve standart sapmalarıyla birlikte verildi. Değişken verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi, çarpıklık ve basıklık değerleri değerlendirilerek, normal dağılım göstermediği tespit edildi. Normal dağılım göstermeyen veriler için nonparametrik testler olan Mann-Whitney-U, Kruskall Wallis testleri uygulandı. Kategorik verilerin arasında ilişki olup olmadığını saptamak için Pearson Ki-kare testi kullanıldı. İstatiksel anlamlılık için tip 1 hata düzeyi %5 ve p değerinin 0,05'in altında olması istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamız Ocak 2013 – Aralık 2019 tarihleri arasında, TÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Yoğun Bakım ünitesinde tedavi edilen 32. gebelik haftası ve öncesinde doğan 464 yenidoğan bebekten trombositopeni tanısı alan 263'ünün hastane dosyaları incelenerek retrospektif olarak yapıldı. Çalışmamıza trombositopeni tanısı periferik yayma ile doğrulanan 187 yenidoğan bebek dahil edildi. Bebeklerin trombositopeni ile ilişkili olduğu düşünülen demografik, prenatal, natal ve postnatal özellikleri incelendi.

TROMBOSİTOPENİK İLERİ DERECEDE PRETERM YENİDOĞANLARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dahil edilen bebeklerin %47,6'sı (n=89) kız, %51,9'u (n=97) erkekti.

Çalışmaya katılan 187 bebeğin gestasyonel yaşları değerlendirildiğinde, gestasyonel yaş ortalamasının 28.02 ± 2,43, en küçük 22 haftalık, en büyük 32 haftalık ortanca değerin ise 28 olduğu görüldü. Bebekler gestasyonel yaşlarına göre 28 hafta altı ve 28-32 haftalık olmak üzere iki gruba ayrıldı. Buna göre %38'i (n=71) 28 hafta altı, %62'si (n=116) 28-32 hafta aralığında idi.

Bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 1039 ± 333,13 gramdı (minimum 370 g, maksimum 2020 g, ortanca 1010 g). Doğum ağırlıklarına göre gruplandırıldığında %48,7'sinin (n=91) Aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA), %40,1'nin (n=75) çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), %11,2'sinin (n=21) düşük doğum ağırlıklı (DDA) olduğu görüldü. Yenidoğanların %35,3'ü (n=66) SGA, %60,4'ü (n=113) AGA, %4,3'ü (n=8) LGA olarak saptandı.

Bebeklerin boy ortalaması 35,62 ± 4,24 cm (minimum 22 cm maksimum 45 cm ortanca 36 cm), ortalama baş çevresi 25,54 ± 2,5 cm (minimum 18 cm maksimum 32 cm ortanca 25,5 cm) bulundu.

Prenatal Özellikler

Annelerin yaş ortalaması 29,49 ± 6,1 (minimum 17, maksimum 45, ortanca 30) bulundu. Annelerin %19,3'u (n=36) sigara kullanıyorken, %80,7'si (n=151) kullanmıyordu. Annelerden 35'inin (%18,7) yardımcı üreme tekniği kullanılarak gebe kaldığı görüldü. 41 (%21,9) annede çoğul gebelik mevcuttu. Annelerin 4'ünde (%2,2) kronik HT, 73'ünde (%39) gestasyonel HT, 13'ünde (%7) gestasyonel DM, 2 (%1,06) annede SLE, 1(%0,5) annede ITP bulunmaktaydı. 68 (%36,4) annede preeklampsi öyküsü, 1 (%0,5) annede eklampsi öyküsü, 6 (%3,2) annede HELLP sendromu öyküsü 109 annede (%58,3) plasental yetmezlik öyküsü, 41 (%21,9) annede EMR, 30 (%16) annede koryoamniyonit öyküsü, 54 (%28,9) annede antenatal kanama öyküsü mevcuttu. 104 (%55,6) anneye tokoliz uygulaması yapılmıştı. Annelerin ortalama trombosit sayısı 198682 ± 67990,5/µL (minimum 16000/µL, maksimum 399000/µL, ortanca 192000/µL) olarak hesaplandı.

Natal Özellikler

Bebeklerin %14,4'ü (n=27) normal vajinal doğum, %85,6'sı (n=160) sezeryan doğum iken 5.dk APGAR ortalaması 6,95 ± 2,25 (minimum 2, maksimum 10, ortanca 8) bulundu. 78 (%41,7) bebeğin doğumda olağan bakım aldığı, 46 (%24,6) bebeğe pozitif basınçlı ventilasyon uygulandığı, 63 (%33,7) bebeğe ileri resüsitasyon uygulandığı tespit edildi. Yenidoğanların 4'ünde (%2,1) perinatal asfiksi varken 183'ünde (%97,9) yoktu.

Postnatal özellikler

Çalışmamıza dahil edilen 2 (%1,1) bebekte kromozomal anomali, 1 (%0,5) bebekte metabolik hastalık, 10 (%5,3) bebekte konjenital anomali vardı. Bebeklerden tamamı antibiyotik tedavisi almışken 77'si (%41,2) antiinflamatuar (ibuprofen, parasetamol), 22' si (%11,8) antikonvülsan, 93'ü (49,4) kardiyak ilaç tedavisi almıştı. 24 (%12,8) bebeğe IVIG tedavisi uygulanmıştı. Yenidoğanların 50'sinde (%26,7) PDA, 114'ünde (%61) RDS tanısı mevcuttu. Bebeklerin 64'ünde (%34,2) NEK görülmezken, 34 (%18,2) bebekte evre 1A, 7 (%3,7) bebekte evre 1B, 65 (%34,8) bebekte evre 2A, 7 (%3,7) bebekte evre 2B, 8 (%4,3) bebekte evre 3A, 2 (%1,1) bebekte evre 3B NEK görüldüğü saptandı.

Yenidoğanların 91'inde (%48,7) IVH yokken, 47'sinde (%25,1) evre 1, 29'unda (%15,5) evre 2, 13'ünde (%7,0) evre 3, 7'sinde (%3,7) evre 4 IVH tanısı konulmuştu. 31 (%16,6) bebekte ABO uygunsuzluğu saptanırken 7 (%3,7) bebekte Rh uygunsuzluğu mevcuttu. Bebeklerin 78'inde (%41,7) yenidoğan sarılığı saptanmıştı. Bu bebeklerin 73'ü (%93,5) fototerapi uygulandığı görüldü. Yenidoğanların 63'ünde (%33,7) sepsis görülmezken, 51'inde (%27,3) sepsis tanısı kan kültürü ile konulmuş, 73'ünün (%39) ise şüpheli sepsis olarak değerlendirildiği görüldü. Sepsis/ şüpheli sepsis saptanan 124 yenidoğan bebeğin ise 14'ü (%11,2) erken sepsis, 110'u (%88,8) geç sepsis olarak değerlendirildi. Bebeklerin 9'unda (%4,8) TORCH enfeksiyonu tespit edildi. Bebeklerin hiçbirinde DİK gelişmediği görüldü.

Bebeklerde minör kanama saptanmazken, 9 (%4,8) bebekte aktif/majör kanama (AC ve GİS), 8 (%4,3) bebekte eşlik eden koagülopati olduğu görüldü. 180 (%96,3) bebekte invaziv girişim yapıldığı tespit edildi. 1 (%0,5) bebekte cerrahi operasyon geçirme öyküsü mevcuttu. 187 yenidoğanın hiçbiri ECMO cihazına bağlanmamıştı. Nöroşurirjik operasyon geçiren yenidoğan yoktu. 95 (%50,8) yenidoğanın YYBÜ'deki yatışı esnasında mekanik ventilatöre bağlandığı saptandı. Ocak 2013-Aralık 2019 yılları arasında YYBÜ'de takip edilen trombositopenik 187 yenidoğanda mortalite oranı %39 olarak saptandı.

Çalışmamıza dahil edilen trombositopenik ileri derecede preterm yenidoğan bebeklerin ortalama trombosit sayısı 71996,79 ± 41417,892/μL (minimum 5000/μL, maksimum 149000/μL, ortanca 66000/μL) olarak hesaplandı. Trombosit kitle indeksi ortalaması 758,67 ± 441,011(minimum 52, maksimum 1862 ortanca 699,5) olarak hesaplandı.

Trombosit sayıları gruplandırıldığında bebeklerin 59'unda (%31,6) hafif trombositopeni, 57'sinde (%30,5) orta düzeyde trombositopeni 71'inde (%38,0) ağır trombositopeni olduğu saptandı. Trombosit sayısı <20000/μL olan 17 bebek (%9) bulunmaktaydı. Trombositopeninin geliştiği gün; ortalama 11,43±20 gün (minimum1 maksimum 172, ortanca 2), erken başlangıçlı olan bebeklerde ortalama 1,5 ±0,68 (minimum 1, maksimum 3, ortanca 1), geç başlangıçlı bebeklerde ortalama 24,14±25 gün (minimum 4, maksimum 172, ortanca 15,5) olarak hesaplandı. Trombositopeninin gelişme zamanına göre gruplandırıldığında 105'inin (%56,1) erken başlangıçlı, 82'sinin (%43,9) geç başlangıçlı trombositopeni olduğu görüldü.

187 bebeğin 58'ine (%31) trombosit transfüzyonu uygulandığı tespit edildi. Transfüzyon verilen 58 yenidoğanın 50'sinde (%86,2) ağır trombositopeni olduğu görüldü. Transfüzyon yapılan yenidoğanların tamamında ciddi morbidite (Evre 3-4 IVH, NEK, Sepsis,) mevcuttu. Trombosit transfüzyonu yapılan yenidoğanlarda mortalite oranı %55,2 (n=32) olarak

bulundu. Türk Neonatoloji Derneği trombosit transfüzyonu için önerilen eşik değerler (trombosit sayısına göre) ve risk faktörleri göz önünde bulundurulduğunda 6 bebeğe endikasyon dışı trombosit transfüzyonu yapıldığı saptandı, bu bebeklerden birinde ise trombosit sayısına göre endikasyon bulunmamasına karşın trombosit kitle indeksine göre endikasyon mevcuttu. Diğer 5 bebekte her iki kriterlere göre de trombosit transfüzyon endikasyonu olmadığı tespit edildi (Tablo 13).

Tablo 13. Endikasyon dışı transfüzyon yapılan bebekler

	Trombosit sayısı (/µL)	**Trombosit kitle indeksi**	**Risk faktörü**
Bebek 1	125000	1187	<1000g, hasta bebek, invaziv girişim, ciddi morbidite, Aktif/majör kanama
Bebek 2	113000	1197	<1000g, hasta bebek, invaziv girişim, ciddi morbidite
Bebek 3	65800	855	<1000g, hasta bebek, invaziv girişim, ciddi morbidite
Bebek 4	63000	758	<1000g, hasta bebek, invaziv girişim, ciddi morbidite
Bebek 5	54000	480	<1000g, hasta bebek, invaziv girişim, ciddi morbidite
Bebek 6*	53000	**394**	Hasta bebek, ciddi morbidite, invaziv girişim

*TÜTF YYBÜ'de trombosit transfüzyonu yapılırken trombosit sayısı ve bebeğin genel durumuna göre karar verilmektedir. Bu bebekte trombosit kitle indeksine göre transfüzyon kararı alınmış olsa idi TKİ<400 altında ve klinik durumu unstabil olduğundan endikasyona uygun transfüzyon olarak değerlendirilebilirdi.

Transfüzyon verilen bebeklerden 7'sinin MPV değeri ölçülemediğinden TKİ hesaplanamadı. Trombosit sayısına göre belirlenen kriterler esas alındığında transfüzyon endikasyonu var iken, trombosit kitle indeksine göre belirlenen kriterler esas alındığında

endikasyon bulunmayan 11 bebek olduğu tespit edildi (Tablo 14). TKİ kriterleri kullanıldığı takdirde, yapılan transfüzyonların %24,4 oranında azaltılabileceği saptandı.

Tablo 14. Trombosit kitle indeksine göre transfüzyon endikasyonu olmayanlar

	Trombosit Sayısı (/µL)	**Trombosit Kitle İndeksi**	**Risk Faktörü**
Bebek 1	44000	497	Hasta Bebek, İnvaziv Girişim, Ciddi Morbidite
Bebek 2	33000	422	Hasta Bebek, İnvaziv Girişim,
Bebek 3	44000	**418**	<1000g, Hasta Bebek, İnvaziv Girişim, Ciddi Morbidite, **Aktif/Majör Kanama**
Bebek 4	66000	**607**	<1000g, Hasta Bebek, İnvaziv Girişim, Ciddi Morbidite, **Aktif /Majör Kanama**
Bebek 5	6000	720	<1000g, Hasta Bebek, İnvaziv Girişim, Ciddi Morbidite
Bebek 6	45000	459	<1000g, Hasta Bebek, Ciddi Morbidite, İnvaziv Girişim
Bebek 7	40000	448	Hasta Bebek, Ciddi Morbidite, İnvaziv Girişim
Bebek 8	40000	496	Hasta Bebek, Ciddi Morbidite, İnvaziv Girişim
Bebek 9	46000	515	Hasta Bebek, Ciddi Morbidite, İnvaziv Girişim
Bebek 10	36000	446	1000g, Hasta Bebek, Ciddi Morbidite, İnvaziv Girişim
Bebek 11	52000	458	Hasta Bebek, Ciddi Morbidite, İnvaziv Girişim

Transfüzyon yapılan 58 bebeğin 32'sine (%55,2) çoklu transfüzyon yapılmıştı. Yapılan transfüzyon sayıları Tablo 15'te gösterilmiştir. Transfüzyon yan etkilerine bakıldığında 5 (%8,7) bebekte yan etki görüldüğü saptandı.

Transfüzyon yapılan 58 yenidoğanın transfüzyon öncesi ortalama trombosit sayısı 33770,69 ± 21782,69/µL (Minimum 5000/µL, maksimum 125000/µL, ortanca 32000/µL) iken transfüzyon sonrası ortalama platelet sayısının 79961,4 ± 48946/µL'ye (minimum 5000/µL, maksimum 194000/µL ortanca 74000/µL) yükseldiği görüldü. Trombositopeninin düzelme günü ortalama 22,75±21,9 gün (minimum 3, maksimum 130 ortanca 16) olarak hesaplandı.

Tablo 15. Bir ve birden fazla yapılan transfüzyon sayıları

Transfüzyon Sayısı	Yenidoğan Sayısı	Yüzde
1	26	44,8
2	12	20,7
3	10	17,2
4	2	3,4
5	5	8,6
9	2	3,4
10	1	1,7
TOPLAM	58	100,0

TROMBOSİTPENİ DERECESİ, TROMBOSİTOPENİ BAŞLANGIÇ ZAMANI VE TROMBOSİT TRANSFÜZYON DURUMUNA GÖRE PRENATAL ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

En düşük trombosit sayısına göre hafif, orta ve ağır trombositopenisi olan gruplar karşılaştırıldığında; anne yaşı, annenin sigara kullanım durumu, çoğul gebelik olması, erken membran rüptürü, koryoamniyonit, gestasyonel DM, gestasyonel HT, preeeklampsi, plasental yetmezlik varlığı, annenin trombosit sayısı açısından anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 16).

Tablo 16. Trombosit sayısına göre prenatal özelliklerin karşılaştırılması

	Hafif trombositopeni		**Orta trombositopeni**		**Ağır trombositopeni**		**İstatistiksel analiz**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**p**
Anne yaşı	29±6	38	30±6	30,5	30±6	31,6	0,199*
Sigara kullanma durumu	13	36,1	8	22,2	15	41,7	0,483*
Çoğul gebelik	12	29,3	9	22,0	20	48,8	0,228*
EMR	11	26,8	16	39,0	14	34,1	0,400*
Koryoamniyonit	8	26,7	11	36,7	11	36,7	0,693*
Gestasyonel DM	3	23,1	3	23,1	7	53,8	0,473*
Gestasyonel HT	26	35,6	20	27,4	27	37,0	0,597*
Preeklampsi	24	35,3	20	29,4	24	35,3	0,699*
Plasental yetmezlik	31	28,4	34	31,2	44	40,4	0,538*
Annenin trombosit sayısı	196534 ± 63852	31,6	192005 ± 64241	30,5	205610 ± 74122	38,0	0,461**

*Ki kare testi

** Kruskal Wallis testi

Trombositopeninin başlangıç zamanına göre erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olarak ayrılan gruplar arasında annenin yaşı, annenin sigara kullanım durumu, erken membran rüptürü, koryoamniyonit, gestasyonel DM, annenin trombosit sayısı açısından anlamlı bir fark saptanmaz iken, çoğul gebelik olanlar, gestasyonel HT, preeklampsi, plasental yetmezlik varlığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Buna göre;

- Gestasyonel HT tanılı anne bebeklerinde, erken başlangıçlı trombositopeninin 2,33 kat,
- Preeklampsi tanılı anne bebeklerinde, erken başlangıçlı trombositopeninin 2,35 kat,
- Plasental yetmezliği olan anne bebeklerinde, erken başlangıçlı trombositopeninin 2,65 kat fazla görüldüğü saptandı (Tablo 17).

Tablo 17. Trombositopeni başlangıcına göre prenatal özelliklerin karşılaştırılması

	Erken başlangıçlı trombositopeni		**Geç başlangıçlı trombositopeni**		**İstatistiksel analiz**
	n	**%**	**n**	**%**	**p**
Anne yaşı	30±6	56,1	29±6	43,9	0,579**
Sigara kullanma durumu	22	61,1	14	38,9	0,504*
Çoğul gebelik	17	41,5	24	58,5	**0,032***
EMR	20	48,8	21	51,2	0,282*
Koryoamniyonit	14	46,7	16	53,3	0,253*
Gestasyonel DM	9	69,2	4	30,8	0,324*
Gestasyonel HT	50	68,5	23	31,5	**0,006* OR=2,33*****
Preeklampsi	47	69,1	21	30,9	**0,007* OR=2,35*****
Plasental yetmezlik	72	66,1	37	33,9	**0,001* OR=2,65*****
Annenin trombosit sayısı	193967 ± 67943	56,1	204679 ± 67943	43,9	0,105**

*Ki kare testi

** Kruskal Wallis testi

Trombositopenik yenidoğanlar trombosit transfüzyonu verilip verilmemesine göre iki gruba ayrılarak prenatal özellikler açısından karşılaştırıldığında; anne yaşı, annenin sigara kullanım durumu, çoğul gebelik olması, erken membran rüptürü, koryoamniyonit, gestasyonel DM, gestasyonel HT, preeeklampsi, annenin trombosit sayısı açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Annede plasental yetmezlik varlığı açısından trombosit transfüzyonu uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasına istatistiksel olarak anlamlı fark gözlendi (Tablo 18).

Tablo 18. Trombosit transfüzyonu uygulanma durumuna göre prenatal özelliklerin karşılaştırılması

	Tranfüzyon uygulanmayanlar		**Tranfüzyon uygulananlar**		**İstatistiksel analiz**
	n	**%**	**n**	**%**	**p**
Anne yaşı	30±6	69	28±6	31	0,072**
Sigara kullanma durumu	24	66,7	12	33,3	0,738*
Çoğul gebelik	26	63,4	15	36,6	0,383*
EMR	31	75,6	10	24,4	0,299*
Koryoamniyonit	20	66,7	10	33,3	0,765*
Gestasyonel DM	8	61,5	5	38,5	0,547*
Gestasyonel HT	48	65,8	25	34,2	0,445*
Preeklampsi	46	67,6	22	32,4	0,765*
Plasental yetmezlik	67	61,5%	42	38,5	**0,009***
Annenin trombosit sayısı	193502 ± 60091	69,0%	209936 ± 60091	31,0%	0,133**

*Ki kare testi

** Kruskal Wallis testi

TROMBOSİTPENİ DERECESİ, TROMBOSİTOPENİ BAŞLANGIÇ ZAMANI VE TROMBOSİT TRANSFÜZYON DURUMUNA GÖRE NATAL ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

En düşük trombosit sayısına göre hafif, orta ve ağır trombositopenisi olan gruplar karşılaştırıldığında; bebeklerin cinsiyetleri, gestasyonel yaşları, doğum şekilleri, 5.dk. APGAR'ları, İUBG bulunup bulunmaması açısından anlamlı fark olmadığı saptandı. Bebekler 1000 g altı ve 1000 g üstü olarak iki gruba ayrıldığında trombositopeni dereceleri arasında anlamlı fark saptandı. Neonatal resüsitasyon uygulanan yenidoğanların trombositopeni dereceleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu görüldü (Tablo 19).

Tablo 19. Trombositopeni derecesi ile natal özelliklerin karşılaştırılması

	Hafif trombositopeni		**Orta trombositopeni**		**Ağır trombositopeni**		**İstatistiksel analiz**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**p**
Cinsiyet (erkek)	29	29,9	27	27,8	41	42,3	0,445*
Gestasyonel yaş	21	29,6	19	26,8	31	43,7	0,441*
ADDA (<1000g)	21	21,4	36	36,7	41	41,8	**0,006***
Doğum şekli (sezeryan)	51	31,9	44	27,5	65	40,6	0,070*
Neonatal resüsitasyon	12	19	27	42,9	24	38,1	**0,030***
5.dk Düşük APGAR	16	24,2	25	37,9	25	37,9	0,169*
IUBG	19	28,8	22	33,3	25	37,9	0,771*

*Ki kare testi

Trombositopeninin başlangıç zamanına göre erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olarak gruplara ayrıldığında cinsiyetler arasında anlamlı fark saptandı. Erkek bebeklerde yaşamın ilk üç gününde trombositopeninin yaklaşık 2 kat fazla görüldüğü tespit edildi. Trombositopeni başlangıç zamanı IUBG olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttu. IUBG olan bebeklerde, erken başlangıcı trombositopeninin yaklaşık iki kat fazla

görüldüğü saptandı. Doğum haftası, APGAR skoru, doğum ağırlığı, doğumda resüsistasyon uygulanması ile trombositopeni başlangıç zamanı arasında anlamlı farklılık bulunmamaktaydı (Tablo 20).

Tablo 20. Trombositopeni başlangıç zamanına göre natal özelliklerin karşılatırılması

	Erken başlangıçlı trombositopeni		**Geç başlangıçlı trombositopeni**		**İstatistiksel analiz**
	n	**%**	**n**	**%**	**p**
Cinsiyet (erkek)	62	63,9%	35	36,1%	**0,026* OR=1,93**
Gestasyonel yaş	36	50,7%	35	49,3%	0,240*
ADDA (<1000g)	61	62,2	37	37,8	0,078*
Doğum şekli (sezeryan)	90	56,3	70	43,8	0,946*
Neonatal resüsitasyon	41	65,1	22	34,9	0,102*
5.dk Düşük APGAR	43	65,2	23	34,8	0,067*
IUBG	44	66,7	22	33,3	**0,032* OR=1,97**

*Ki kare testi

Trombositopenik yenidoğanlara trombosit transfüzyonu yapılması ile cinsiyet, doğum haftası, doğum ağırlığı, doğum esnasında resüsitasyon yapılması, düşük APGAR skoru, IUBG bulunması arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktaydı. Sezaryan doğum ile normal doğum arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu görüldü. Sezeryanla doğan bebeklere yaklaşık 2 kat fazla oranda transfüzyon yapıldığı saptandı (Tablo 21).

Tablo 21. Transfüzyon uygulanması ile natal özelliklerin karşılaştırılması

	Tranfüzyon uygulanmayanlar		Tranfüzyon uygulananlar		İstatistiksel analiz
	n	%	n	%	p
Cinsiyet (erkek)	66	68	31	32	0,772*
Gestasyonel yaş	48	67,6	23	32,4	0,750*
ADDA (<1000g)	64	65,3	34	34,7	0,254*
Doğum şekli (sezeryan)	106	66,3	54	33,8	**0,049* OR=2,93**
Neonatal resüsitasyon	40	63,5	23	36,5	0,471*
5.dk Düşük APGAR	46	69,7	20	30,3	0,876*
IUBG	44	66	22	33	0,613*

*Ki kare testi

TROMBOSİTPENİ DERECESİ, TROMBOSİTOPENİ BAŞLANGIÇ ZAMANI VE TROMBOSİT TRANSFÜZYON DURUMUNA GÖRE POSTNATAL ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Trombositopeni derecelerine göre gruplandırıldığında yeni doğanda PDA ve RDS varlığı, invaziv girişim yapılmış olması, antiinflamatuvar ilaç kullanımı ve mortalite açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. IVH, NEK, sepsis, yenidoğan sarılığı, fototerapi verilmesi, ciddi morbidite varlığı, solunum desteği, İVİG verilmesi, TPN verilen gün sayısı ile istatiksel açıdan anlamlı fark olduğu saptandı. PDA kapatma tedavisi verilmesi ile trombositopeni ciddiyeti arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,358). İVH tanısı alan bebekler ile almayan bebekler arasında PDA kapatma tedavisi (p<0,001) ve antiinflamatuar kullanımı (p<0,001) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 22).

Tablo 22. Trombositopeni derecesiyle postnatal özelliklerin karşılaştırılması

	Hafif trombositopeni		Orta trombositopeni		Ağır trombositopeni		İstatistiksel analiz
	n	%	n	%	n	%	p
IVH	18	18,8	34	35,4	44	45,8	**<0.001***
NEK	20	24,4	21	25,6	41	50	**0.026***
RDS	30	26,3	36	31,6	48	42,1	0,137*
PDA	12	24	17	34	21	42	0,406*
İnvaziv girişim	59	32,8	55	30,6	66	36,7	0,108*
Solunum desteği	20	25,6	23	29,5	35	44,9	**0,009***
Ciddi morbidite (Evre 3-4 IVK, NEK, sepsis)	39	27,1	40	27,8	65	45,1	**<0,001***
Sepsis	15	29,4	12	23,5	24	47,1	**0,006***
Antiinflamatuar	20	26	26	33,8	31	40,3	0,380*
IVIG	4	16,7	4	16,7	16	66,7	**0,008***
TPN	29 ± 23	31,6	34 ± 29	30,5	45±27	38	**<0,001****
Yenidoğan sarılığı	14	17,9	25	32,1	39	50	**<0,001***
Fototerapi	13	17,8	22	30	38	52,1	**0,001***
Mortalite	18	24,7	22	30,1	33	45,2	0,177*

*Ki kare testi

** Kruskal Wallis testi

Trombositopeninin başlangıç zamanına göre erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olarak gruplara ayrıldığında yenidoğanda IVH, RDS, PDA, invaziv girişim, solunum desteği, ciddi morbidite, antiinflamatuar ilaç kullanımı, yenidoğan sarılığı, fototerapi uygulaması, mortalite,

IVIG verilmesi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. NEK, sepsis ve TPN verilen gün sayısı ile istatiksel açıdan anlamlı fark olduğu saptandı. Sepsisi olan yenidoğanlarda geç başlangıçlı trombositopeninin 2,4 kat fazla olduğu saptandı.

Mortalite ile çoklu trombosit transfüzyonu yapılması arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,728). Mortalite ile İVH (p=0,002) ve NEK (p=0,001) istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmışken, sepsis (p=0,457) ile anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 23).

Tablo 23. Trombositopeni başlangıç zamanına göre postnatal özelliklerin karşılaştırılması

	Erken başlangıçlı trombositopeni		**Geç başlangıçlı trombositopeni**		**İstatistiksel analiz**
	n	**%**	**n**	**%**	**p**
IVH	54	56,3	42	43,8	0,924*
NEK	38	46,3	44	53,7	**0,026***
RDS	68	59,6	46	40,4	0,228*
PDA	27	54	23	46	0,720*
İnvaziv girişim	102	56,7	78	43,3	0,470*
Solunum desteği	47	60,3	31	39,7	0,428*
Ciddi morbidite (Evre 3-4 IVK, NEK, sepsis)	76	52,8	68	47,2	0,089*
Sepsis	61	49,2	63	50,8	**0,007* OR=2,40**
Antiinflamatuar	39	50,6	38	49,4	0,205*
IVIG	14	58,3	10	41,7	0,817*
TPN	29±26	56,1	46±25	43,9	**<0,001***
Yenidoğan sarılığı	43	55,1	35	44,9	0,812*
Fototerapi	39	53,4	34	46,6	0,543*
Mortalite	45	61,6	28	38,4	0,226*

*Ki kare testi ,** Kruskal Wallis testi

Trombositopenik yenidoğanlara trombosit transfüzyonu yapılması ile RDS, PDA, Antiinflamatuar ilaç verilmesi ve TPN verilen gün sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. IVH, NEK, invaziv girişim, solunum desteği, ciddi morbidite, sepsis, IVIG verilmesi, yenidoğan sarılığı, fototerapi uygulaması ve mortalite ile istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu görüldü (Tablo 24).

Buna göre;

- Ciddi morbidite varlığında, trombosit transfüzyonunun 27,5 kat,
- IVH gelişen yenidoğanlarda, trombosit transfüzyonunun 3,6 kat,
- Sepsis tanısı olan yenidoğanlarda, trombosit transfüzyonunun 6,86 kat,
- Yenidoğan sarılığı geliştiğinde, trombosit transfüzyonunun 3 kat,
- Yenidoğan sarılığı nedeniyle fototerapi uygulanan yenidoğanlarda 3 kat fazla transfüzyon yapıldığı saptandı.
- Trombosit transfüzyonu yapılan yenidoğanlarda, transfüzyon yapılmayanlara göre mortalitenin 2,64 kat arttığı tespit edildi.

Trombosit kitle indeksi

Yenidoğanların cinsiyeti, gestasyonel haftası, İUBG, çoğul gebelik olup olmaması, annede plasental yetmezlik öyküsü, yenidoğanın antiinflamatuar tedavisi alması, PDA, NEK ve trombositopeninin başlangıç zamanı ile trombosit kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Trombositopeni ciddiyeti, transfüzyon yapılması, ADDA, RDS, IVH, sepsis, solunum desteği verilmesi, fototerapi tedavisi arasında ise anlamlı ilişki olduğu görüldü (Tablo 25).

Tablo 24. Trombosit transfüzyonu uygulanma durumuna göre postnatal özelliklerin karşılaştırılması

	Tranfüzyon uygulanmayanlar		Tranfüzyon uygulananlar		İstatistiksel analiz
	n	%	n	%	p
IVH	54	56,3	42	43,8	**<0.001* OR=3,6**
NEK	43	52,4	39	47,6	**<0.001***
RDS	77	67,5	37	32,5	0,595*
PDA	31	62	19	38	0,212*
İnvaziv girişim	129	71,7	51	28,3	**<0,001***
Solunum desteği	41	52,6	37	47,4	**<0,001***
Ciddi morbidite (Evre 3-4 IVK, NEK, sepsis)	87	60,8	57	38,6	**<0,001* OR=27,5**
Sepsis	72	58,1	52	40,9	**<0,001* OR:6,86**
Antiinflamatuar	52	67,5	25	32,5	0,720
IVIG	7	29,2	17	70,8	**<0,001***
TPN	34±27	69	42±27	31	0,067*
Yenidoğan sarılığı	43	55,1	35	44,9	**<0,001* OR=3**
Fototerapi	40	54,8	33	45,2	**<0,001* OR=3**
Mortalite	41	56,2	32	43,8	**0,002* OR=2,64**

*Ki kare testi

** Kruskal Wallis testi

Tablo 25. Trombosit kitle indeksi ile prenatal, natal, postnatal bazı özelliklerin karşılaştırılması

	Trombosit Kitle İndeksi Ortalaması	İstatistiksel analiz
		p
Cinsiyet	719±448	0,159*
Gestasyonel yaş	739±456	0,290*
Çoğul gebelik	692±446	0,277*
Plasental yetmezlik	730±436	0,290*
İUBG	737±433	0,662*
ADDA	684±399	**0,032***
NEK	683±473	0,052**
RDS	694±417	**0,018***
PDA	662±390	0,083*
IVH	655±393	**0,002***
Mortalite	661±418	**0,016***
Solunum desteği	665±438	**0,004****
Sepsis	693±446	**0,003***
Antiinflamatuar	709±417	0,203*
Fototerapi	607±388	**<0,001***
Trombositopeni başlangıç zamanı	749±466	0,690*
Trombositopeni ciddiyeti	313±151	**<0,001****
Trombosit transfüzyonu	354±244	**<0,001***

*Mann Whitney U non parametrik testi

**Kruskal Wallis non parametrik testi

TARTIŞMA

Çalışmamız 2013-2019 yılları arasında TÜTF YYBÜ'de takip edilen ileri derecede preterm trombositopenik yenidoğanlar ile yapılmış olup trombositopeni ile ilişkili faktörler, trombosit transfüzyon endikasyonları, trombosit kitle indeksi temelli trombosit transfüzyonu ve ilişkili faktörler araştırılmıştır. Trombositopeni, YYBÜ'de sık görülen bir klinik sorundur (6). Literatür tarandığında, YYBÜ görülme sıklığı %18-35 arasında değiştiği ve trombositopeni riskinin gebelik yaşı ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir (52,98). Çalışmamız, ileri derecede preterm yenidoğanlarla yapılmış olup, trombositopeni görülme sıklığı %40,3 olarak bulunmuştur. Çalışmamızın yapıldığı merkez bölgedeki tüm riskli gebelerin ve riskli prematür yenidoğanların sevk edildiği bir YYBÜ olduğundan, oranların literatüre kıyasla bir miktar yüksek olması olağandır. Çalışmamızda gestasyonel yaş ile trombositopeni derecesi veya trombosit kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır. Literatürün aksine Bonifacio ve ark.'da (99) ileri derecede prematüre bebekler ile yaptıkları çalışmalarında gestasyonel yaş ile trombositopeni ciddiyeti arasında ilişki bulunmadığını bildirmiştir.

Christensen ve ark. (19) ADDA'lı 284 yenidoğanda yaptıkları çalışmalarında trombositopeni oranını %73 olarak bildirmişlerdir. Cremer ve ark. (47) ÇDDA bebeklerde trombositopeni sıklığını %16,4 ADDA bebeklerde ise %20,6 olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamıza dahil edilen trombositopenik yenidoğanların %88,7'sinin ÇDDA'lı, yenidoğan olduğu saptandı. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ADDA'lı yenidoğanlar ile trombositopeni ciddiyeti arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edildi. Trombositopenik ADDA'lı yenidoğanların %41,8'inin ciddi trombositopenisi olduğu saptandı. Ayrıca yenidoğanlar doğum

ağırlığına göre gruplandırıldığında, ADDA bebeklerin belirgin olarak düşük trombosit kitle indeksi olduğu ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu saptandı.

Çalışmamızda erkek bebeklerde trombositopeni sıklığının kız bebeklere göre daha yüksek olduğu görüldü. Trombositopeni derecesine göre gruplandırma yapıldığında ise cinsiyetler arası anlamlı farklılık saptanmadı. Literatür incelendiğinde, erkek bebeklerde trombositopeni sıklığının fazla olduğu çalışmalar olduğu görülse de cinsiyetin trombositopeni derecesiyle ilişkili olmadığı bildirilmiştir (54,100). Erkek bebeklerin trombosit kitle indeksi kız bebeklere göre daha düşük olsa da cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Trombositopeninin başlangıç zamanına göre değerlendirildiğinde ise cinsiyetler arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü. Buna göre erken başlangıçlı trombositopeni erkek bebeklerde kızlara oranla 2 kat fazla görülmektedir.

Prematür yenidoğanlarda erken başlangıçlı trombositopeni nedenleri arasında en sık plasental yetersizlik, preeklampsi, İUBG ve perinatal asfiksi, perinatal enfeksiyonlar yer almaktadır (101,102). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, annesinde gestasyonel HT, Preeklampsi ve plesental yetmezlik görülen yenidoğanlarda erken başlangıçlı trombositopeni sıklığının fazla görüldüğü tespit edildi. Buna göre; gestasyonel HT tanılı anne bebeklerinde, erken başlangıçlı trombositopeni 2,33 kat, preeklampsi tanılı anne bebeklerinde erken başlangıçlı trombositopeni 2,35 kat, IUBG olan bebeklerde erken başlangıçlı trombositopeni yaklaşık 2 kat, plasental yetmezliği olan anne bebeklerinde erken başlangıçlı trombositopeni 2,65 kat, daha fazla olduğu saptandı. Çalışmamızda plasental yetmezlik açısından değerlendirildiğinde transfüzyon uygulanan yenidoğanlar ile uygulanmayan yenidoğanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmaktaydı, transfüzyon uygulanan bebeklerin %72,4'ünün annelerinde plasental yetmezlik öyküsü mevcuttu.

Yapılan çalışmalar geç başlangıçlı trombositopeninin en sık nedenlerinin sepsis ve NEK olduğunu ortaya koymuştur (51,103). Bizim çalışmamızda da NEK ve sepsis tanılı bebeklerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde geç başlangıçlı trombositopeninin daha sık olduğu bulundu. NEK tanılı bebeklerin %53,7'sinde geç başlangıçlı trombositopeni görüldüğü tespit edildi. Sepsis tanılı yenidoğanlarda geç başlangıçlı trombositopeninin 2,5 kat daha fazla görüldüğü tespit edildi. Geç başlangıçlı trombositopeninin tipik olarak erken başlangıçlı hastalıktan daha şiddetli seyrettiği ve kanamanın daha yaygın olduğu bildirilmiştir (104). Çalışmamızda hem erken başlangıçlı (%35,2) hem de geç başlangıçlı (%41,5) trombositopeninin ağır seyrettiği, ciddi morbiditesi (NEK, IVH, Sepsis) bulunan yenidoğanların %45,1'inde ağır trombositopeni (<50,000/μL) geliştiği saptandı. Çalışmamız ileri derecede prematür trombositopenik

bebeklerle yapıldığından ve bebeklerin çoğunda ciddi morbiditenin eşlik etmesi nedeniyle trombositopeninin başlangıç zamanından bağımsız olarak şiddetli seyrettiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda İVH ile trombosit kitle indeksi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki mevcutken NEK ile anlamlı bir ilişki saptanmadı ancak her iki durumda da trombosit kitle indeksi NEK ve İVH olmayan bebeklerden belirgin düzeyde düşük saptandı. Bu durum inflamatuar süreçlerdeki trombosit fonksiyonu ile açıklanabilir (105).

Çalışmamızda hem İVH hem de NEK ile trombositopeni ciddiyeti arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmaktaydı. NEK, preterm bebeklerde, özellikle doğum ağırlıkları 1.500 g'dan az olanlarda sık görülen bir komplikasyondur. Trombositopeni, NEK'li bebeklerin %50'sinde bulunur ve kanama yaygındır. NEK'in erken evresinde trombositopeni derecesi, bağırsak nekrozunun şiddeti ile ilişkilidir. Trombosit sayılarının artması hastalık sürecinin iyileştiğini gösterir (58). Literatürde trombosit sayısının <50,000/μL olduğu ciddi trombositopeni durumunda nörogelişimsel süreci oldukça olumsuz etkileyecek olan İVH'ın ve hayatı tehdit eden kanamaların görüldüğü bildirilmiştir (104). Biz de çalışmamızda İVH tanılı bebeklerin %45,8'nde, NEK tanılı bebeklerin %50'sinde ağır trombositopeni bulunduğunu saptadık. Ancak her iki hastalığında patofizyolojisi çok faktörlüdür ve sadece düşük trombosit sayısına bağlı olması muhtemel değildir (106). Bazı çalışmalarda ise yenidoğanlarda İVH geçirmeden önce trombosit sayısının normal olduğu ancak İVH'tan sonra doku trombostinin salınmasıyla trombositopeni geliştiği bildirilmiştir. Şiddetli trombositopeni İVH için kesin bir risk faktörü olmakla birlikte, şiddetli İVH gelişen erken doğmuş bebeklerin büyük çoğunluğunda kanama patogenezinin bir parçası olarak, önceden var olan trombositopeni öyküsü yoktur. Christensen ve ark. (55) düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarla yaptıkları çalışmalarında, hafif trombositopenili yenidoğanlarda kanama riskinin artmadığını belirtmişler, bunun sebebini de trombosit sayısı <100.000/μL olana kadar kanama zamanında uzama olmaması olarak açıklamışlardır. Bununla birlikte, hafif veya orta derecede trombositopenisi olan yenidoğanlara profilaktik olarak trombosit transfüzyonu yapılması İVH'yi engellemediği bildirilmiştir (3,54).

Çalışmamızda trombositopeni ciddiyeti ile sepsis arasında anlamlı ilişki saptandı. Ağır trombositopenili yenidoğanların 47,1'inde sepsis olduğu görüldü. 280 SGA bebekle yapılan bir kohort çalışmasında, %86'sında kan kültürü pozitif sepsis ataklarının olduğu ve bunların %55'inin başlangıçta trombosit sayısında akut bir düşüşle <50000/μL altında olduğu saptanmıştır. Sepsis sırasında trombositopeni görülmesindeki mekanizmanın, yaygın damar içi pıhtılaşmanın aracılık ettiği şiddetli trombosit tüketimi ve muhtemelen kötü kemik iliği

rezervinin olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda DİK gelişen yenidoğan tespit edilemedi. Çalışmamızda sepsis tanılı bebeklerle tanı almayan bebekler arasında trombosit kitle indeksi bakımından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu saptandı. Beklenildiği üzere sepsisli bebeklerin trombosit kitleleri daha düşüktü. Okur ve ark.'nın (105) çalışması da bizimki ile benzerlik gösteriyordu.

Çalışmamızda RDS gelişen bebekler ile gelişmeyen bebekler arasında trombosit kitle indeksi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi. Buna göre RDS gelişen bebeklerin trombosit kitle indeksi gelişmeyen bebeklere göre belirgin derece düşük saptandı. Okur ve ark. (105) çalışmalarında bizim çalışmamızla benzer şekilde RDS'li bebeklerde trombosit kitle indeksini düşük olarak bulduklarını raporlamışlardır. Çalışmamızda RDS ile trombositopeni ciddiyeti arasında anlamlı bir ilişki saptanamasa da solunum desteği verilmesiyle hem trombositopeni ciddiyeti hem de trombosit kitle indeksi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Solunum desteği verilen yenidoğanlarda trombosit kitle indeksi belirgin olarak düşüktür. Uzun süreli mekanik ventilasyon kronik pulmoner hipertansiyona yol açabilmektedir. Persistan pulmoner hipertansiyonda, intrapulmoner trombosit agregasyonu ve trombositlerden tromboksan A2 salınımının hipertansiyona katkıda bulunduğuna dair kanıtlar vardır. Wong ve ark. (58) RDS'de artan trombosit tüketimi ve RDS'si olanlarda sıklıkla gerekli olan mekanik ventilasyonun da trombositopeni gelişiminde rol oynayabileceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda YYBÜ'de sık görülen yenidoğan sorunlarından olan PDA ile trombositopeninin ciddiyeti, başlangıç zamanı ya da transfüzyon yapılıp yapılmaması arasında ilişki bulunamadı. Sallmon ve ark. (107) 2012 yılında yayınladıkları ADDA ve ÇDDA bebeklerde yapılan geniş çaplı bir kohort çalışmasında, doğumdan sonraki ilk 24 saatte trombositopeni gelişimi ve ciddiyetinin PDA ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. PDA'da trombosit sayısından ziyade, olgunlaşmamışlık ve kritik hastalık nedeniyle trombosit fonksiyonunda bozulmanın rol oynayabileceği düşünülmektedir. Brunner ve ark. (108) 32 hafta altı, ÇDDA yenidoğanlar ile yaptıkları çalışmalarında PDA tedavisinde kullanılan cox inhibitörlerinin trombosit yapımını baskılayarak yenidoğanda trombositopeni yapabileceğini ve bu durumun da kanama riskini artıracağını savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda da PDA kapatma tedavisi için cox inhibitörü verilen yenidoğanlar ile verilmeyen yenidoğanlar arasında İVH varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. İVH olan bebeklerin %80'ine PDA kapatma tedavisi verilmişti. Ayrıca çeşitli sebeplerle antiinflamatuar tedavi verilen bebeklerle verilmeyen bebekler arasında İVH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Ancak PDA kapatma tedavisi verilen yenidoğanlar ile verilmeyen yenidoğanların trombositopeni ciddiyeti yönünden istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Trombositlerin hemostatik olarak etkili bir trombosit tıkacı oluşturma kapasitesi, indometasin, ampisilin tedavisi alan yenidoğanlarda bozulabilir, ayrıca ilaçlar sekonder immün trombositopeni de yapmaktadır (62,109-111).

PDA varlığı veya antiinflamatuar kullanımı ile trombosit kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi. Literatür tarandığında bu konuda yapılmış sınırlı sayıdaki çalışmada istatistiksel olarak anlamlılık bulunamadığı görüldü (112,113).

Çalışmamızda ağır trombositopenisi olan bebeklerin büyük çoğunluğunda yenidoğan sarılığının olduğu ve fototerapi uygulaması yapıldığı görüldü. Trombositopeni derecesi ile sarılık varlığı ve fototerapi tedavisi verilmesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki mevcuttu. Ancak trombositopeninin gelişme zamanı ile fototerapi uygulaması yapılması arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Literatür tarandığında, yenidoğanlarda fototerapi uygulaması sonrasında trombosit sayısında azalma ve trombosit döngüsünde artma bildirildiği görüldü. Yapılan bir çalışmada fototerapi alan olguların %74'ünde ilk 24 saatinde trombositopeni saptandığı ve fototerapi kesilmesinden sonra trombosit sayısında artışın görüldüğü raporlanmıştır (114). Biz çalışmamızı planlarken verilerimize fototerapinin yapıldığı günü dahil etmediğimizden böyle bir kıyaslamada bulunamadık. Çalışmamızda trombosit transfüzyonu yapılan ve yapılmayan bebekler arasında, fototerapi uygulanma durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Transfüzyon uygulanan bebeklerin yaklaşık %60'ında fototerapi uygulaması yapılmıştı. Yine çalışmamızda fototerapi uygulanan bebeklerin trombosit kitle indeksi uygulanmayanlara göre belirgin düzeyde düşüktü ve istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görüldü. Literatürde benzer bir çalışma bulunmasa da fototerapinin trombosit yıkımında artışa neden olduğundan, kitle indeksinde azalma olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda TPN verilen ve verilmeyen bebekler arasında trombositopeni ciddiyeti bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. TPN verilen bebeklerin %38'inde ağır trombositopeni saptandı. Ayrıca ağır trombositopenisi olan bebeklerin daha uzun süre TPN almış olduğu görüldü. TPN solüsyonlarında bulunan lipit miktarının fazla olması durumunda, lipid yüklenme sendromu gelişebilir. Bu nedenle uzun süreli TPN tedavisinin, hepatik disfonksiyona neden olarak trombositopeniye neden olabileceği düşünülmektedir. Trombositopeni, hepatik fibrozise sekonder gelişen hipersplenizmin belirtisidir (115).

Annede trombositopeni veya İTP, SLE gibi otoimmün hastalık bulunan yenidoğanlarda otoimmün trombositopeni görülebilmektedir. Literatürde maternal trombosit otoantikorlarının transplasental geçişi nedeniyle İTP veya SLE tanılı anne bebeklerinin, yaklaşık %10'unda neonatal otoimmün trombositopeniye neden olduğu bildirilmektedir (102). Çalışmamızda annelerin trombosit sayısı ile bebeklerin trombositopeni ciddiyeti arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanamadı. Çalışmamız retrospektif olduğundan ve incelenen dosyalarda trombositopenisi olan annelerin büyük çoğunluğunun etyolojisinin araştırılmamış olması nedeniyle, neonatal otoimmün trombositopeni açısından değerlendirme yapılamamakla birlikte, annelerinde trombositopeni olan 39 bebeğin %41'inde ciddi trombositopeni görülmesi, %64'ünde ise trombositopeninin ilk 72 saat içinde gelişmesi dikkat çekiciydi. Çalışmamızda 2 annede SLE tanısı, 1 annede İTP tanısı mevcuttu. İTP tanılı annenin trombosit sayısı <100000/μL ve postnatal 1. günde yenidoğanda ciddi trombositopeni geliştiği tespit edildi. SLE tanılı annelerin bebeklerinde de postnatal 1.günde, ciddi trombositopeni olduğu saptandı. Kliniğimizde NAİT tanısı konulamadığından istatistiksel analizi yapılamadı. Daha geniş popülasyonlar ile yapılacak prospektif çalışmalar ile literatüre katkı sağlanabileceği kanısındayız. Çalışmamızda İVİG verilen yenidoğanların %66,7'sinde ciddi trombositopeni görüldüğü ve %70,8'inde transfüzyon uygulandığı görüldü. Ciddi trombositopenisi olan yenidoğanlara İVİG verilmesinin uygunluğu net olmamakla birlikte literatürde İVİG tedavisinin ardından trombosit sayılarında artış olduğu bildirilmiştir (102). Türk Neonatoloji Derneği'nin rehberinde ise; immün trombositopenilerde İVİG tedavisinin transfüzyon sıklığını azaltacağı, dolayısıyla ciddi trombositopeni veya kanama varlığında İVİG uygulamasının önerildiği belirtilmektedir (5).

Trombositopeninin primer tedavisi trombosit transfüzyonudur ancak yenidoğan bebeklerde transfüzyon yapılması gereken trombosit sayısı ile ilgili bir görüş birliği bulunmamaktadır. Ciddi morbiditesi olan yenidoğanlarda yapılmış, trombositopeni, trombosit transfüzyonu ve trombositopeninin kanama, mortalite gibi sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendiren 15 çalışmanın yakın tarihli bir sistematik derlemesinde, bu hasta popülasyonunda trombosit transfüzyonları lehine veya aleyhine herhangi bir öneride bulunmak için yeterli kanıt olmadığı bildirilmiştir. Bu derlemede trombosit transfüzyonlarının YYBÜ'de %9-%30 sıklıkla kullanıldığı; kritik hastaların çoğunda, kanamayı tedavi etmek yerine önlemek için kullanıldığı tespit edilmiştir (116).

Trombositopenik yenidoğanların %20-25'inde bir veya daha fazla trombosit süspansiyonu kullanılmaktadır (103). Ciddi trombositopeni ve aktif kanama durumunda

trombosit transfüzyonu kullanımı hayati önem arz etmekle birlikte transfüzyon komplikasyonları, çoklu transfüzyonun zararları göz ardı edilmemelidir (1). Ayrıca transfüzyon yapılan yenidoğanlarda mortalitenin daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Christensen ve ark. (3) transfüzyon sayısı ile mortalite arasında pozitif yönlü ancak birçok faktörden etkilenen karmaşık bir ilişki olduğunu ve multiple transfüzyonların mortaliteyi arttırdığını bildirmiştir. Ulusoy (100), trombosit transfüzyonu yapılan bebekler ile yapılmayan bebekler arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu raporlamıştır ancak mortalitenin daha yüksek olmasının nedeninin doğrudan transfüzyon kaynaklı olmadığını; trombositopeniye neden olan primer hastalıklar nedeniyle olduğunu vurgulamıştır. Bizim çalışmamızda da transfüzyon uygulanan bebekler ile uygulanmayan bebekler arasında mortalite bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki tespit edildi. Hatta transfüzyon yapılan bebeklerde mortalite riskinin yaklaşık 3 kat fazla olduğu saptandı. Ancak transfüzyon ihtiyacı bulunan yenidoğanların neredeyse tamamına yakınının ciddi NEK, İVH, sepsis gibi komorbiditelerinin olması ve ölüme götüren temel sebeplerin mevcut bulunan bu hastalıklar olması nedeniyle transfüzyon yapılmasının mortaliteyi arttırdığına dair kesin bir kanıt sunamayız. Çalışmamızda İVH ve NEK ile mortalite arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkinin bulunması da bu savımızı desteklemektedir. Ayrıca mortalite ile trombosit kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmesine rağmen trombositopeninin başlangıç zamanı ya da trombositopeni ciddiyeti ile mortalite arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Yenidoğanlara uygulanan hemen hemen tüm trombosit transfüzyonları “profilaktik” dir, yani hasta aktif olarak kanamamaktadır ancak kanamayı önlemek amacıyla transfüzyon yapılır (117). Yenidoğanlarda trombosit transfüzyonu yaygın olarak kullanılmasına rağmen tedavi için belirlenen eşik değerler konusu hala tartışmalıdır (118). Transfüzyon kararı verilirken uygulama kılavuzuna uymayı kabul etmek, daha iyi transfüzyon uygulamasına doğru olumlu bir adımdır, ancak gerçek uygulamada kılavuzlara uyulmayan durumlar da olabilir (3). Petäjä ve ark. (119), verilen trombosit transfüzyonlarının sadece %35'inin daha önce kararlaştırılan yönergelere uygun olduğunu bildirmişlerdir. Baer ve ark. (53) 2006 yılında yaptıkları çalışmalarında verilen trombosit transfüzyonlarının %35'inin endikasyona uygun olarak verilmediğini saptamışlardır. Christensen ve ark. (3) 2009 yılında kan ürünleri transfüzyonlarında gereksiz kullanımı azaltabilmek ve rehberlere uygun şekilde transfüzyon planlamasını geliştirmek amacıyla transfüzyon uyum programı geliştirmişler, yayınladıkları raporlarında bu program sayesinde YYBÜ’de trombosit transfüzyonlarının kullanımında

azalma ve endikasyona uygun şekilde kullanımda artma olduğunu bildirmişlerdir. Rehberlere uyum trombosit transfüzyonlarında önemli bir azalmanın yanısıra transfüzyon maliyetlerinin düşmesi ve kan bankası kaynaklarının korunması açısından da önemlidir (120). Yakın zamanda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, transfüzyon sayısı fazla olan grupta daha fazla morbidite ve mortalite tespit edildiği, bu nedenle transfüzyon kararı verilirken daha kısıtlayıcı endikasyonlar getirilmesi gerektiği raporlanmıştır (2).

Profilaktik transfüzyon için hazırlanan rehberler genellikle trombosit sayısını ve yenidoğanın durumunu göz önünde bulundurur, bunun sebebi genel durumu stabil olan yenidoğanların kanama riskinin düşük oluşudur (3). Ancak bu yaklaşım birçok yönden kusurludur; bunlardan biri trombosit fonksiyonunda varyasyonun dikkate alınmamasıdır. Ayrıca büyük trombositler etkili bir trombosit tıkacı oluşturmak için küçük trombositlerden daha iyi işlev görürler. Bu nedenle son zamanlarda yapılan çalışmalar transfüzyon kararı verilirken trombosit kitle indeksi kullanımının önemli hale geldiğini vurgulamaktadır (4,6).

Estcourt ve ark. (117) iki farklı YYBÜ'de pratik uygulama sonrası yürüttükleri çalışmada transfüzyon kararında trombosit sayısı yerine trombosit kitlesi kullanımının kanama komplikasyonlarında bir artış olmadan verilen profilaktik trombosit transfüzyon sayısını yaklaşık üçte bir oranında azalttığını bildirmişlerdir. Transfüzyon planlanırken trombosit sayısı temelinde bir değerlendirilme yapıldığı ancak trombosit kitlesi ile değerlendirildiğinde trombosit sayısı düşük olsa da hacimce büyük ve fonksiyone trombositleri olan yenidoğanlarda transfüzyon yapılmasına gerek olmadığı anlaşılmıştır (3). Yapılan bir kohort çalışmasında, YYBÜ yapılmış olan 215 transfüzyon için trombosit sayısı yerine trombosit kitle indeksi kullanılmış olsa transfüzyon oranında %46 azalma sağlanabileceği tespit edilmiştir (80).

Kliniğimizde trombosit transfüzyonu trombosit sayısı ve klinik duruma göre rehberlere uygun şekilde yapılmaktadır. Çalışmamızda Türk Neonatoloji Derneği'nin rehberindeki eşik değerler kullanılarak hem trombosit sayısına hem de trombosit kitle indeksine göre değerlendirme yapıldı. Buna göre; 6 bebeğe endikasyon dışı trombosit transfüzyonu yapıldığı saptandı, bu bebeklerden birinde ise trombosit sayısına göre endikasyon bulunmamasına karşın trombosit kitle indeksine göre endikasyon mevcuttu. Diğer 5 bebekte her iki kriterlere göre de trombosit transfüzyon endikasyonu olmadığı tespit edildi. Trombosit transfüzyonu rehbere uygun şekilde yapılmış olan bebekler değerlendirildiğinde; trombosit sayısına göre transfüzyon endikasyonu bulunduğu halde trombosit kitle indeksine göre transfüzyon yapılmasına gerek bulunmayan 11 bebek tespit edildi. Sonuç olarak trombosit kitle indeksine göre transfüzyon planlanmış olsaydı bebeklerden %24,4'ünde transfüzyon yapılmasına gerek kalmayabilirdi.

YYBÜ'de transfüzyon kararı verilirken mutlaka mutifaktöriyel bir analiz yapılmalı ve gerçekten endikasyon bulunuyor ve fayda sağlanabiliyor ise transfüzyon planlanmalıdır. Böylece transfüzyon ilişkili mortalite ve mobiditenin önüne geçilebilir, kan ürünlerinin gereksiz kullanımı ve kan bankası rezervlerinin tükenmesi önlenebilir.

Bu çalışmada retrospektif ve tek merkezli olması nedeniyle bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Örneğin, tüm hastalarda trombositopeninin kesin etiyolojilerini bilmiyorduk. Öte yandan, nispeten büyük bir örneklem büyüklüğünün olması, uzun bir zaman aralığının taranması ve çok sayıda faktörün analiz edilmesi de çalışmamızı değerli kılmaktadır. Ayrıca bu çalışma, trombositopenik yenidoğanlarda trombosit kitle indeksi temelli kriterlerin kullanımı ile ilgili literatürdeki nadir çalışmalar arasındadır. Daha doğru analizlerin yapılabilmesi için prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇLAR

Çalışmamız 2013-2019 yılları arasında TÜTF YYBÜ'de takip edilen ileri derecede preterm trombositopenik yenidoğanlar ile yapıldı. Trombositopeni ile ilişkili faktörler, trombosit transfüzyon endikasyonları, trombosit kitle indeksi ve ilişkili faktörler araştırılmıştır.

1. Çalışmamızda ileri derecede preterm yenidoğanlarda trombositopeni sıklığı %40, 3 bulundu.
2. Trombosit sayıları gruplandırıldığında bebeklerin %31,6'sında hafif trombositopeni, %30,5'inde orta düzeyde trombositopeni %38'inde ağır trombositopeni olduğu saptandı.
3. Çalışmamıza dahil edilen bebeklerin %56,1'inde erken başlangıçlı, %43,9'unda geç başlangıçlı trombositopeni olduğu görüldü. Erken başlangıçlı trombositopeninin gestasyonel HT tanılı anne bebeklerinde 2,33 kat, preeklampsi tanılı anne bebeklerinde 2,35 kat, plasental yetmezliği olan anne bebeklerinde 2,65 kat, IUBG olan bebeklerde yaklaşık 2 kat, daha fazla olduğu saptandı. Geç başlangıçlı trombositopeninin NEK ve sepsis tanılı bebeklerde daha sık olduğu bulundu. NEK tanılı bebeklerin %53,7'sinde geç başlangıçlı trombositopeni görüldüğü tespit edildi. Sepsis tanılı yenidoğanlarda geç başlangıçlı trombositopeninin 2,5 kat daha fazla görüldüğü tespit edildi. Çalışmamızda hem erken başlangıçlı (%35,2) hem de geç başlangıçlı (%41,5) trombositopeninin ağır seyrettiği, ciddi morbiditesi (NEK, IVH, Sepsis) bulunan yenidoğanların %45,1'inde ağır trombositopeni geliştiği saptandı.
4. Çalışmamızda NEK ile trombositopeni ciddiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. NEK tanılı bebeklerin yarısında ciddi trombositopeni tespit edildi.

5. İVH tanılı bebeklerle, tanı konmayan bebekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi. İVH tanılı bebeklerin %45,8'inde ciddi trombositopeni saptandı.
6. Çalışmamıza dahil edilen bebekler İVH, RDS, sepsis, mortalite varlığı bakımından gruplandırıldığında trombosit kitle indeksi bakımından gruplar arasından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. İVH tanılı, RDS tanılı, sepsis tanılı bebeklerin ve mortalite ile sonuçlanan bebeklerin trombosit kitle indeksleri belirgin olarak düşüktü. Bunun inflamatuar süreçler nedeniyle olduğu düşünülmektedir.
7. Çalışmamızda annelerin trombosit sayısı ile bebeklerin trombositopeni ciddiyeti arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanamadı. Çalışmamız retrospektif olduğundan ve incelenen dosyalarda trombositopenisi olan annelerin büyük çoğunluğunun etyolojisinin araştırılmamış olması nedeniyle, neonatal otoimmün trombositopeni açısından değerlendirme yapılamamakla birlikte, annelerinde trombositopeni olan 39 bebeğin %41'inde ciddi trombositopeni görülmesi, %64'ünde ise trombositopeninin ilk 72 saat içinde gelişmesi dikkat çekiciydi.
8. Trombositopeni tanılı yenidoğanların %31,8'ine transfüzyon yapıldığı tespit edildi. Transfüzyon yapılanların %86,2'sinde ciddi trombositopeni olduğu saptandı.
9. Çalışmaya dahil edilen trombositopenik yenidoğanlar transfüzyon yapılıp yapılmamasına göre iki gruba ayrıldığında mortalite bakımından iki grup arasında anlamlı fark görülmedi. Transfüzyon yapılanlarda da çoklu transfüzyon yapılmış olması ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
10. Çalışmamızda 6 bebeğe endikasyon dışı trombosit transfüzyonu yapıldığı saptandı, bu bebeklerden birinde ise trombosit sayısına göre endikasyon bulunmamasına karşın trombosit kitle indeksine göre endikasyon mevcuttu. Diğer 5 bebekte her iki kriterlere göre de trombosit transfüzyon endikasyonu olmadığı tespit edildi.
11. Trombosit transfüzyonu yapılan bebekler değerlendirildiğinde; trombosit sayısına göre transfüzyon endikasyonu bulunduğu halde trombosit kitle indeksine göre transfüzyon yapılmasına gerek bulunmayan 11 bebek saptandı. Sonuç olarak trombosit kitle indeksine göre transfüzyon planlanmış olsaydı bebeklerden %24,4'ünde transfüzyon yapılmasına gerek kalmayabileceği tespit edildi.
12. Çalışmamızın yapılma amacına uygun olarak, trombosit transfüzyonu kararı verilirken trombosit kitle indeksi kullanımının gereksiz transfüzyonların azaltılmasında faydalı olacağı sonucuna ulaştık.

13. Gereksiz transfüzyonların engellenmesi, hem maliyetlerin azaltılması, hem kan bankası rezervlerinin korunması, hem de transfüzyonun yol açabileceği zararların önlenmesi açısından önemlidir.

ÖZET

Trombositopeni YYBÜ'de ileri derecede preterm yenidoğanlarda sık görülen sorunlardan biridir. Trombositopeninin primer tedavisi trombosit transfüzyonudur. Ancak transfüzyonların çok büyük bir kısmı tedavi amaçlı değil kanamaların önlenebilmesi için profilaktik amaçlı uygulanmaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalar transfüzyon kararı verilirken trombosit kitle indeksinin temel alındığında daha az sayıda transfüzyon yapılabileceğini göstermektedir. Amacımız; ileri derecede pretem yenidoğanlarda trombositopeni ile ilişkili faktörler, trombosit transfüzyon endikasyonları, trombosit kitle indeksi ve ilişkili faktörleri araştırmaktı.

Çalışmamız Ocak 2013 ve Aralık 2019 tarihleri arasında, TÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Yoğun Bakım ünitesinde takip ve tedavi edilen 32. gebelik haftası ve öncesinde doğan trombositopeni tanısı almış 187 ileri derecede preterm yenidoğanın hastane dosyaları incelenerek retrospektif olarak yapıldı. Trombositopeni derecelerine göre gruplandırıldığında yenidoğanda IVH, NEK, sepsis, yenidoğan sarılığı, fototerapi verilmesi, ciddi morbidite varlığı, solunum desteği, İVİG verilmesi, TPN verilen gün sayısı ile istatiksel açıdan anlamlı fark olduğu saptandı. Trombositopeninin başlangıç zamanına göre erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olarak iki gruba ayrıldığında, gestasyonel HT, preeeklampsi, plasental yetmezlik varlığında erken başlangıçlı trombositopeninin daha sık görüldüğü, NEK ve sepsisin geç başlangıçlı trombositopeninin daha sık görüldüğü, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi. Trombosit transfüzyonu yapılan bebeklerde IVH, NEK, invaziv girişim, solunum desteği, ciddi morbidite, sepsis, IVIG verilmesi, yenidoğan sarılığı, fototerapi uygulaması ve mortalitenin daha sık görüldüğü ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu saptandı. Çalışmamızda trombosit kitle indeksi kullanılarak transfüzyon planlandığı takdirde yapılmış olan transfüzyonların %24,4 azalacağı tespit edildi.

Çalışmamızın yapılma amacına uygun olarak, trombosit transfüzyonu kararı verilirken trombosit kitle indeksi kullanımının gereksiz transfüzyonların azaltılmasında faydalı olacağı sonucuna ulaştık. Gereksiz transfüzyonların engellenmesi, hem maliyetlerin azaltılması, hem kan bankası rezervlerinin korunması, hem de transfüzyonun yol açabileceği zararların önlenmesi açısından önemlidir. Çalışmamız trombositopenik yenidoğanlarda trombosit kitle indeksi temelli kriterlerin kullanımı ile ilgili literatürdeki nadir çalışmalar arasındadır. Daha doğru analizlerin yapılabilmesi için prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: trombosit kitle indeksi, ileri derecede preterm, trombositopeni, trombosit transfüzyonu.

THE RELATIONSHIP BETWEEN PLATELET MASS INDEX AND PLATELET TRANSFUSION IN THROMBOCYTOPENIC VERY PRETERM NEONATES

SUMMARY

Thrombocytopenia is a common problems in very pretem neonates in NICU. Primary treatment for thrombocytopenia is thrombocyte transfusion. However, most of the transfusions performed for prophylaxis for prevention of hemorage, not for treatment. Recent studies indicate that a transfusion decision based on thrombocyte mass index may reduce the number of transfusions performed. The aim of this study is to research thrombocytopenia related factors, indications for thrombocyte transfusion, thrombocyte mass index and related factors in extremely preterm neonates.

A total of 187 files of extremely preterm neonates who were born before the 32th gestational week and were admitted to the Trakya University Children Health and Diseases Neonatal Intensive Care Unit between January 2013 and December 2019 and were diagnosed with thrombocytopenia during hospital stay were examined retrospectively for our study. When grouped according to degrees of thrombocytopenia IVH, NEC, sepsis, jaundice, phototherapy administration, presence of severe comorbidity, respiratory support, administration of IVIG and the duration of TPN administration showed statistically significant correlation with mortality between groups. When divided into groups according to onset of thrombocytopenia as early and late onset, early thrombocytopenia was found to be more common when gestational HT,

preecclampsia or plasental insufficiency was present however late-onset thrombocytopenia was more common in infants with NEC or sepsis and there was statistically significant difference between both groups. In neonates who were transfused IVH, NEC, invasive procedures, respiratory support, severe comorbidity, sepsis, IVIG administration, neonatal jaundice, phototerapy and mortality were more common and there was statistically significant difference when compared to neonates who were not transfused. In our study we found that using thrombocyte mass index as the determinant for thrombocyte transfusion resulted in 24.4% reduction in the number of transfusions.

İn harmony with the aim of our study we found that a transfusion decision based on thrombocyte mass index is beneficial in reducing the number of unnecessary transfusions. Prevention of unnecessary transfusions is important not only for less cost and prevention of blood bank reserves but also for prevention of possible transfusion related damage. Our study is rare in regards to using criteria based on thrombocyte mass index in thromboctopenic newborns. Prospective studies are needed for further analysis.

Key words: thrombocytopenia, platelet mass index, very preterm neonates, platelet transfusion.

KAYNAKLAR

1.Perk Y, Atasay B, Çetinkaya M. Türk Neonatoloji Derneği Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi: Türk Neonatoloji Derneği; 2016:19-23. Available from: http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2016/12/kan_urunleri_transfuzyonu.pdf

2.Lopriore E. Updates in red blood cell and platelet transfusions in preterm neonates. Am J Perinatol 2019;36(2):37-40.

3.Christensen RD. Platelet transfusion in the neonatal intensive care unit: benefits, risks, alternatives. Neonatology 2011;100(3):311-8.

4.Kahvecioglu D, Erdeve 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. J Matern Fetal Neonatal Med 2014;27(17):1787-9.

5. Çetinkaya M, Atasay B, Perk Y. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğanda transfüzyon ilkeleri rehberi. Turk Pediatri Ars 2018;53(1):101-8.

6.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.

7.Yavuzcan Öztürk D, Erçin S, Gürsoy T, Karatekın G, Ovalı F. Platelet mass index: is it a hope for reduction of platelet transfusion in NICU? J Matern Fetal Neonatal Med 2016

8.Can G, İnce Z. Preterm doğanlar, intrauterin büyüme geriliği, makrozomi, çoğul gebelik. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). Pediyatri. İstanbul:Nobel Matbacılık; 2011:367.

9.Torchin H, Ancel P-Y, Jarreau P-H, Goffinet F. Epidemiology of preterm birth: Prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2015;44(8):723-31.

10.Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, Rubens C, Menon R, Van Look PF. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull World Health Organ 2010;88:31-8.

11.Gravett MG, Rubens CE, Nunes TM. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. BMC Pregnancy and Childbirth 2010;10:2

12.Dubowitz LMS, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. J Pediatr 1970;77:1-10.

13.Ballard JL, Novak KK, Driver M. A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants. J Pediatr 1979;95:769-74.

14.Ballard JL, Khoury JC, Wedig KL, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatr 1991;119:417-23.

15.Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. Pediatrics 1966;37(3):403-8.

16.Aliefendioğlu D, Çoban A, Hatipoğlu N, Ecevit A, Arısoy AE, Mutlu GY ve ark. Yenidoğanda hipoglisemi. Türk Neonatoloji Derneği; 2019:1-15. Available from: http://www.neonatology.org.tr/storage/2020/04/Yenido%C4%9Fan-Endokrinoloji-Rehberi-2019-5.pdf

17.Dolgun G. Prematüre retinopatisi ve hemşirelik yaklaşimlari. Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi. 2017;33(1):158-67.

18.Wright JR. Clearance and recycling of pulmonary surfactant. Am J Physiol 1990;259:1-12.

19.Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Halliday HL. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2010 update. Neonatology 2010;97:402-17.

20.Madan JC, Kendrick D, Hagadorn JI, Frantz ID. Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-month outcome. Pediatrics. 2009;123(2):674-81.

21.Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. J pediatr. 2007;150(3):216-9.

22.Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2013(3).

23.González-Rivera R, Culverhouse RC, Hamvas A, Tarr PI, Warner BB. The age of necrotizing enterocolitis onset: incubation period model. J Perinatol 2011;31:519.

24.Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. Pediatric Clinics. 1996;43(2):409-32.

25.Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. N Eng J Med. 2008;358(16):1700-11.

26.Lin H-C, Su B-H, Chen A-C, Lin T-W, Tsai C-H, Yeh T-F, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Pediatrics. 2005;115(1):1-4.

27.Neu J. Neonatal necrotizing enterocolitis: an update. Acta paediatr. 2005;94:100-5.

28.Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. Pediatr clin North Am. 1986;33(1):179-201.

29.Takenouchi T, Perlman JM. Intraventricular hemorrhage and white matter injury in the preterm infant. Neurology (Neonatology Questions and Controversies) 2nd ed Philadelphia: WB Saunders Co. 2012:27-45.

30.Stoll B, Kliegman R. The high risk infant, multiple pregnancies. Behrman RE, Kligman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics 17th ed Philadelphia, Saunders. 2004:548-50.

31.Papile L-A, Munsick-Bruno G, Schaefer A. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. J pediatr. 1983;103(2):273-7.

32.Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001;163(7):1723-9.

33.Sarıcı SÜ. Bronkopulmoner displazi: tanımı, patogenezi, epidemiyolojisi ve patolojisinde yeni görüşler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006;49:60-70.

34.Silvia C, Filippone M, Da DL, Ferraro V, Maretti M, Bressan S, El MD, Baraldi E. Bronchopulmonary dysplasia: the earliest and perhaps the longest lasting obstructive lung disease in humans. Early human development 2013;89:3-5

35.Walter MF, Saunders RA, Good W, Palmer EA, Phelps D, Reynolds J, Chiang MF, Ruben JB, Granet DB, Blocker RJ. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics 2013;131:189-95.

36.Prematurity ICftCoRo. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. Archives of Ophthalmology 2005;123(7):991.

37.Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H. Türk Neonatoloji Derneği Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi: Türk Neonatoloji Derneği; 2016. Available from: http://www.neonatology.org.tr/wp content/uploads/2016/12/premature_retinopatisi_rehberi.pdf

38.Xananth CV, Friedman AM, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of moderate preterm, late preterm and early term delivery. Clin Perinatol 2013;40(4):601-10.

39.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. J Pediatr 1986;109:698-707.

40. Ünüvar A. Normal megakaryopoez ve trombopoez: Türk Pediatrik Hematoloji Derneği; 2017:1-15. Available from: http://www.tphd.org.tr/wp-content/uploads/2019/01/TROMBOSI%C2%A6%C3%A7T-HASTALIKLARI-ICLER.pdf

41.Sola-Visner M, Sallmon H, Brown R, editors. New insights into the mechanisms of nonimmune thrombocytopenia in neonates. Semin Perinatol 2009;33(1):43-51.

42.Kaushansky K. Megakaryopoiesis and thrombopoiesis. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, Caligiuri MA (eds). Williams Hematology. 9th ed. New York, McGraw Hill Education, 2016:1815-1828.

43.Machlus KR, Italiano Jr JE. The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. J Cell Biol 2013;201(6):785-96.

44.Sola M, Rimsza LM. Mechanisms underlying thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. Acta Pædiatrica 2002;91:66-73.

45.Ferrer-Marin F, Liu ZJ, Gutti R, Sola-Visner M. Neonatal thrombocytopenia and megakaryocytopoiesis. Semin Hematol 2010;47(3):281-8.

46.Liu Z-J, Sola-Visner M. Neonatal and adult megakaryopoiesis. Curr Opin Hematol 2011;18(5):330-7.

47.Guyton A. Hemostaz ve Kan Pıhtılaşması (çeviri: K. Özlük). ÇAVUŞOĞLU H, ÇAĞLAYAN YEĞEN B (Editörler). Tıbbi Fizyoloji. İstanbul: nobel tıp kitapevi;2007;457-467

48.Jurk K, Kehrel BE. Platelets: physiology and biochemistry. Semin Thromb Hemost 2005;31:381-392.

49.Waldron P, de Alarcon P. Thrombocytopenia in the well neonate. “Practical algorithms in Pediatric Hematology and Oncology” Sills RH (Ed.). Basel: Karger;2003; 56-57.

50.Aydoğdu S, Karaman S, Karakaş Z. Approach to Thrombocytophenia in Children. J Child 2016; 16(3-4):67-73

51.Carr R, Kelly AM, Williamson LM. Neonatal thrombocytopenia and platelet transfusion - a UK perspective. Neonatology. 2015;107(1):1-7.

52.Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate. Blood Rev. 2008;22(4):173-86.

53.Baer VL, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Severe thrombocytopenia in the NICU. Pediatrics. 2009;124(6):e1095-100.

54.Resch E, Hinkas O, Urlesberger B, Resch B. Neonatal thrombocytopenia—causes and outcomes following platelet transfusions. Eur j pediatr. 2018;177(7):1045-52.

55.Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Stoddard RA, Sola-Visner MC, Lambert DK, et al. Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital healthcare system. J Perinatol 2006;26(6):348-53.

56.Uysal LZ. Pediatrik trombositopeniler:Türk Hematoloji Derneği; 2007:27-31. Available from:
http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/IMM%C3%9CN%20TROMBOSITOPENI.pdf

57.Oygür N, Tunga M, Mumcu Y, Yeşilipek A, Güra A, Coşkun M, et al. Thrombopoietin levels of thrombocytopenic term and preterm newborns with infection. Am J Perinatol 2001;18(05):279-86.

58.Wong W, Glader B. Approach to the newborn who has thrombocytopenia. NeoReviews. 2004;5(10):444-50.

59.Baschat A, Harman C, Gembruch U. Haematological consequences of placental insufficiency. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004;89(1):94.

60.Perepu U, Rosenstein L. Maternal thrombocytopenia in pregnancy. Proceedings in Obstetrics and Gynecology 2013;3(1):1-15.

61.Bussel JB. Immune thrombocytopenia in pregnancy: autoimmune and alloimmune. J Reprod İmmunol 1997;37(1):35-61.

62.Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. N Engl J Med 2007;357(6):580-7.

63.Wiedmeier S, Henry E, Christensen R. Hematological abnormalities during the first week of life among neonates with trisomy 18 and trisomy 13: Data from a multi-hospital healthcare system. Am J Med Genet A 2008;146(3):312-20

64.Hedberg VA, Lipton JM. Thrombocytopenia with absent radii: a review of 100 cases. Pediatr Hematol Oncol 1988;10(1):51-64.

65.Bonsi L, Marchionni C, Alviano F, Lanzoni G, Franchina M, Costa R, et al. Thrombocytopenia with absent radii (TAR) syndrome: from hemopoietic progenitor to mesenchymal stromal cell disease? Exp Hematol 2009;37(1):1-7.

66.Van Den Oudenrijn S, Bruin M, Folman CC, Peters M, Faulkner LB, De Haas M, et al. Mutations in the thrombopoietin receptor, Mpl, in children with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. Br J Haematol 2000;110(2):441-8.

67.Küçükkaya RD. Kanama ve Pıhtılaşma Bozuklukları. İç Hastalıkları Dergisi 2010; 17: 33-43.

68.Hall GW. Kasabach–Merritt syndrome: pathogenesis and management. Br J Haematol 2001;112(4):851-62.

69.Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, Quartier P, Cavazzana-Calvo M, Le Deist F, et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. Pediatrics. 2003;111(5):622-7.

70 .Sullivan KE. Recent advances in our understanding of Wiskott-Aldrich syndrome. Curr Opin Hematol 1999;6:8-14.

71.Kamath V, Gnanasekaran KK, Mammen J. MYH9-related disorder, a probable May-Hegglin anomaly case series: A tertiary care experience. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2016;9:137-140.

72.Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Tuttle DJ. Thrombocytopenia and Platelet Dysfunction. Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. 7th ed. New York: Mc Graw Hill Co; 2013.903-7

73.Bussel JB, Primiani A. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: progress and ongoing debates. Blood Rev 2008;22(1):33-52.

74.Aydoğdu S, Karaman S, Karakaş Z. Approach to Thrombocytophenia in Children. J Child 2016; 16(3-4):67-73

75.Gioia S, Piazze J, Anceschi M, Cerekja A, Alberini A, Giancotti A, et al. Mean platelet volume: association with adverse neonatal outcome. Platelets 2007;18(4):284-8.

76.Christensen RD, Sola MC, Rimsza LM, McMahan MJ, Calhoun DA. Pseudothrombocytopenia in a preterm neonate. Pediatrics 2004;114(1):273-5.

77.Sakuragi M, Hayashi S, Maruyama M, Kiyokawa T, Nagamine K, Fujita J, et al. Immature platelet fraction (IPF) as a predictive value for thrombopoietic recovery after allogeneic stem cell transplantation. Int J Hematol 2018;107(3):320-6.

78.Kaito K, Otsubo H, Usui N, Yoshida M, Tanno J, Kurihara E, et al. Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia. Br J Haematol 2005;128(5):698-702.

79.Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, Fustolo-Gunnink SF, Venkatesh V, Hudson C, et al. Randomized Trial of Platelet-Transfusion Thresholds in Neonates. N Engl J Med 2019;380:242-51.

80.Christensen RD, Paul DA, Sola-Visner MC, Baer VL. Improving platelet transfusion practices in the neonatal intensive care unit. Transfusion 2008;48(11):2281-4.

81.Gerday E, Baer VL, Lambert DK, Paul DA, Sola-Visner MC, Pysher 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.

82.Christensen RD, Carroll PD, Josephson CD. Evidence-based advances in transfusion practice in neonatal intensive care units. Neonatology 2014;106(3):245-53.

83.Öktem A, Özyazici A, Zenciroğlu A. Trombosit transfüzyonunda trombosit sayısı ile trombosit kitlesi kullanımının karşılaştırılması. Pediatr Pract Res 7(4):504-6.

84.Venkatesh V, Khan R, Curley A, New H, Stanworth S. How we decide when a neonate needs a transfusion. Br J Haematol 2013;160(4):421-33.

85.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 Med J 2020;37(3):150.

86.Cremer M, Sallmon H, Kling PJ, Bührer C, Dame C, editors. Thrombocytopenia and platelet transfusion in the neonate. Semin Fetal Neonatal Med 2016;21(1):10-8.

87.Dudhbhai M, Lim L, Bombard A, Juliard K, Meenakshi B, Trachelenberg Y, et al. Characteristics of patients with abnormal glucose challenge test and normal oral glucose tolerance test results: comparison with normal and gestational diabetic patients. Am J Obstet Gynecol 2006;194(5):e42-e5.

88.Öktem F, Şen S. Gebelikte hipertansif hastalıklar, pre-eklampsi eklampsi ve hellp sendromu'nda obstetrik anestezi. J Ankara Univ Fac Med 2002;56(1):73-84.

89.Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. Clin J Am Soc Nephrol 2016;11(6):1102-13.

90.Szczepanski JL. Evaluation of Renal Injury and Maternal Health in Rodents with a History of HELLP Syndrome with and without Acute Kidney Injury: The University of Mississippi Medical Center; 2020.

91.Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. Pediatr Clin North Am 2004;51(4):939-ix.

92.Huret C, Pereira B, Collange V, Delabaere A, Rouzaire M, Lemery D, et al. Premature rupture of membranes≥ 37 weeks of gestation: predictive factors for labour onset within 24hours. Gynecologie, Obstetrique, Fertilite & Senologie 2017;45(6):348-52.

93.Akisü M, Kumral A, Canpolat FE. Neonatal ensefalopati Tanı ve Tedavi Rehberi:Türk Neonatoloji Derneği;2016. Available from: http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2016/12/neonatal_ensefalopati_rehberi.pdf

94.Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatrics 2013;13(1):59.

95.Kavuncuoğlu S, Aldemir EY. Prematüre yenidoğanlarda patent duktus arteriyozus. İKSST Derg 2016;8(1):1-9.

96.Özdemir AA, Elgörmüş Y. Retrospective evaluation of the cases with neonatal sepsis and antibiotic resistance of the causing microorganisms. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni 2016; 50(1):319-24.

97. Cox K, Price V, Kahr WH. Inherited platelet disorders: a clinical approach to diagnosis and management. Expert Rev Hematol 2011;4:455-72

98.Muthukumar P, Venkatesh V, Curley A, Kahan B, Choo L, Ballard S, et al. Severe thrombocytopenia and patterns of bleeding in neonates: results from a prospective observational study and implications for use of platelet transfusions. Transfus Med 2012;22(5):338-43.

99.Bonifacio L, Petrova A, Nanjundaswamy S, Mehta R. Thrombocytopenia related neonatal outcome in preterms. Indian J Pediatr 2007;74(3):269-74.

100.Ulusoy E. Yenidoğanlarda trombositopeni nedenleri ve izlemi (tez). İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2012.

101.Chakravorty S, Roberts I. How I manage neonatal thrombocytopenia. Br J Haematol 2012;156(2):155-62.

102.Roberts I, Murray NA, editors. Neonatal thrombocytopenia. Semin Fetal Neonatal Med 2008;13(4):256-64.

103.Sola-Visner M, Saxonhouse MA, Brown RE. Neonatal thrombocytopenia: what we do and don't know. Early Hum Dev 2008;84(8):499-506.

104.Holzhauer S, Zieger B, editors. Diagnosis and management of neonatal thrombocytopenia. Semin Fetal Neonatal Med 2011;16(6):305-10.

105.Okur N, Buyuktiryaki M, Uras N, Oncel MY, Ertekin O, Canpolat FE, et al. Platelet mass index in very preterm infants: can it be used as a parameter for neonatal morbidities? J Matern Fetal Neonatal Med 2016;29(19):3218-22.

106.Venkatesh V, Curley AE, Clarke P, Watts T, Stanworth SJ. Do we know when to treat neonatal thrombocytopaenia? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013;98(5):380-2.

107.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.

108.Brunner B, Hoeck M, Schermer E, Streif W, Kiechl-Kohlendorfer U. Patent ductus arteriosus, low platelets, cyclooxygenase inhibitors, and intraventricular hemorrhage in very low birth weight preterm infants. J Pediatr 2013;163(1):23-8.

109.Saxonhouse MA, Garner R, Mammel L, Li Q, Muller KE, Greywoode J, et al. Closure times measured by the platelet function analyzer PFA-100® Are longer in neonatal blood compared to cord blood samples. Neonatology 2010;97(3):242-9.

110.Corazza MS, Davis RF, Merritt TA, Bejar R, Cvetnic W. Prolonged bleeding time in preterm infants receiving indomethacin for patent ductus arteriosus. J Pediatr 1984;105(2):292-6.

111.Sheffield M, Lambert D, Baer V, Henry E, Butler A, Snow G, et al. Effect of ampicillin on bleeding time in very low birth-weight neonates during the first week after birth. J Perinatol 2011;31(7):477-80.

112.Okur N, Büyüktiryaki M, Uraş N, Şimşek GK, Canpolat FE, Oğuz ŞS. Patent duktus arteriosuslu preterm yenidoğanlarda platelet mass index bir belirteç olarak kullanılabilir mi? Jinekoloji Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2017;14(1):25-7.

113.Akar S, Karadag N, Gokmen Yildirim T, Toptan HH, Dincer E, Tuten A, et al. Does platelet mass influence the effectiveness of ibuprofen treatment for patent ductus arteriosus in preterm infants? J Matern Fetal Neonatal Med 2016;29(23):3786-9.

114.Khera S, Gupta R. Incidence of thrombocytopenia following phototherapy in hyperbilirubinemic neonates. Med J Armed Forces India 2011;67(4):329-32.

115.Kelly DA. Preventing parenteral nutrition liver disease. Early Hum Dev 2010;86(11):6837.

116.Lieberman L, Bercovitz RS, Sholapur NS, Heddle NM, Stanworth SJ, Arnold DM. Platelet transfusions for critically ill patients with thrombocytopenia. Blood, J Am Soc Hematol 2014;123(8):1146-51.

117.Estcourt LJ, Stanworth SJ, Murphy MF. Prophylactic platelet transfusions. Cur Opin Hematol 2010;17(5):411-7.

118.Josephson CD, Su LL, Christensen RD, Hillyer CD, Castillejo M-I, Emory MR, et al. Platelet transfusion practices among neonatologists in the United States and Canada: results of a survey. Pediatrics 2009;123(1):278-85.

119.Petäjä J, Andersson S, Syrjälä M. A simple automatized audit system for following and managing practices of platelet and plasma transfusions in a neonatal intensive care unit. Transfus Med 2004;14(4):281-8.

120.Baer VL, Henry E, Lambert DK, Stoddard RA, Wiedmeier SE, Eggert LD, et al. Implementing a program to improve compliance with neonatal intensive care unit transfusion guidelines was accompanied by a reduction in transfusion rate: a pre-post analysis within a multihospital health care system. Transfusion 2011;51(2):264-9.

EKLER

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

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2020/212	
	PROTOKOL ADI	Trombositopenik İleri Derecede Preterm Yenidoğanlarda Trombosit Kütle İndeksi ile Trombosit Transfüzyon İlişkisi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Rıdvan DURAN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 09/37**	**Tarih: 22.05.2020**	
	Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Rıdvan DURAN'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. İsmail SALTIK'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

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

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a
Dekan Yrd