



**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**YENİDOĞAN BEBEKLERDE TROMBOSİTOPENİNİN RİSK
FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ VE MORBİDİTE VE MORTALİTE
İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mert ÇAKIR

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Yard. Doç. Dr. Selda Arslan

HATAY-2017

**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**YENİDOĞAN BEBEKLERDE TROMBOSİTOPENİNİN RİSK
FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ VE MORBİDİTE VE MORTALİTE
İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mert ÇAKIR

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Yard. Doç. Dr. Selda Arslan

HATAY-2017

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.	1
TABLO LİSTESİ.	2
ŞEKİL LİSTESİ.	4
KISALTMALAR.	5
TEŞEKKÜR.	6
ÖZET.	7
ABSTRACT.	8
1. GİRİŞ.	9
2. GENEL BİLGİLER.	11
2.1. Yenidoğanlarda trombositopenisinin tanımı.	11
2.2. Yenidoğanlarda trombositopenisinin sıklığı.	12
2.3. Yenidoğanlarda trombositopeni nedenleri ve sınıflandırılması. . .	12
2.3.1. Oluşum mekanizmasına göre trombositopeni nedenleri. . .	13
2.3.2. Başlangıç zamanına göre trombositopeni nedenleri.	16
2.3.3. Gebelik haftasına göre trombositopeni nedenleri.	17
2.3.4. Fiziksel anomali ve dismorfik özelliklere göre.	17
2.3.5. İmmün ve non-immün trombositopeni nedenleri.	19
2.3.6. Ortalama trombosit hacmine göre.	20
2.4. Klinik.	20
2.4.1. Bulgular.	20
2.4.2. Öykü.	21
2.4.3. Fizik inceleme.	21
2.4.4. Laboratuvar inceleme.	22
2.5. Trombositopenik yenidoğanın izlemi ve tedavisi	23
2.6. Spesifik trombositopenilerin klinik tanı ve tedavisi	27
2.7. Yenidoğan trombosit transfüzyon ilkeleri	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM.	30
4. BULGULAR.	31
5. TARTIŞMA.	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.	56
7. KAYNAKLAR.	58

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:	Oluşum mekanizmasına göre trombositopeni nedenleri	15
Tablo 2:	Başlangıç zamanına göre trombositopeni nedenleri	16
Tablo 3:	Trombosit transfüzyonu için eşik trombosit değerleri	29
Tablo 4:	Trombositopenili vakaların demografik özellikleri-1	31
Tablo 5:	Trombositopenili vakaların demografik özellikleri-2	32
Tablo 6:	Soygeçmişe ait bulgular	32
Tablo 7:	Prenatal döneme ait bulgular	33
Tablo 8:	Trombositopeni sepsis birlikteliği	34
Tablo 9:	Trombositopeni DİK birlikteliği	34
Tablo 10:	Trombositopeni HİE birlikteliği	34
Tablo 11:	Trombositopeni NEK birlikteliği	34
Tablo 12:	Trombositopeni ilaç birlikteliği	35
Tablo 13:	Vakalarda saptanan kanama bulguları	35
Tablo 14:	Trombositopeni İVK birlikteliği	36
Tablo 15:	Vakalarda uygulanan ventilasyon desteği	36
Tablo 16:	Vakaların trombositopeni ağırlık derecesine göre dağılımı	36
Tablo 17:	Vakaların trombositopeni başlangıç zamanına göre dağılımı	37
Tablo 18:	Trombositopenili yenidoğanlarda trombositopeni nicelikleri	37
Tablo 19:	Tüm vakalarda saptanan trombositopeni nedenleri	38
Tablo 20:	Erken başlangıçlı trombositopenide saptanan nedenleri	38
Tablo 21:	Geç başlangıçlı trombositopenide trombositopeni nedenleri	39
Tablo 22:	Preterm yenidoğanlarda saptanan trombositopeni nedenleri	39
Tablo 23:	Term yenidoğanlarda saptanan trombositopeni nedenleri	40
Tablo 24:	SGA yenidoğanlarda saptanan trombositopeni nedenleri	40
Tablo 25:	Vakalarda trombosit suspansyonu ve İVİG kullanımı	41
Tablo 26:	Vakaların taburculuk durumu	41
Tablo 27:	Vakaların cinsiyet ve doğum şeklinin trombositopeni ile ilişkisi	41

Tablo 28:	Vakaların doğum haftası ve ağırlığının trombositopeni ile ilişkisi	42
Tablo 29:	Vakaların intrauterin büyüme durumunun trombositopeni ile ilişkisi	42
Tablo 30:	Trombositopenili olan ve olmayan vakalarda taburculuk durumu	43
Tablo 31:	Vakaların doğum ağırlığının ve İKK sıklığı ile ilişkisi	43
Tablo 32:	Vakaların doğum haftasının ve İKK sıklığı ile ilişkisi	43
Tablo 33:	Vakalarda sepsis, NEK tanılarının İKK sıklığı ile ilişkisi	44
Tablo 34:	Vakalarda HİE tanısının İKK sıklığı ile ilişkisi	44
Tablo 35:	Vakalarda mekanik ventilasyon desteğinin İKK sıklığı ile ilişkisi	45
Tablo 36:	Vakalarda trombositopeninin ağırlık derecesinin İKK sıklığı ile ilişkisi	45
Tablo 37:	Vakalarda trombositopeni başlama zamanının İKK sıklığı ile ilişkisi	46
Tablo 38:	Vakalarda doğum ağırlığının mortalite ile ilişkisi	46
Tablo 39:	Vakalarda doğum haftasının mortalite ile ilişkisi	46
Tablo 40:	Vakalarda sepsis, NEK tanısının mortalite ile ilişkisi	47
Tablo 41:	Vakalarda HİE tanısının mortalite ile ilişkisi	47
Tablo 42:	Vakalarda mekanik ventilasyon desteğinin mortalite ile ilişkisi	48
Tablo 43:	Vakalarda trombositopeninin ağırlık derecesinin mortalite ile ilişkisi	48
Tablo 44:	Vakalarda trombositopeni başlama zamanının mortalite ile ilişkisi	49
Tablo 45:	Vakalarda İVK derecelendirmesi ile mortalite ilişkisi	49
Tablo 46:	Vakalarda trombosit transfüzyonu ile mortalite ilişkisi	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:	Erken Başlangıçlı Trombositopeniye Yaklaşım	24
Şekil 2:	Geç Başlangıçlı Trombositopeniye Yaklaşım	25



KISALTMALAR

ATRU:	Radio-ulnar sinostoz ile birlikte amegakaryositik trombositopeni
CAMT:	Konjenital amegakaryositik trombositopeni
CMV:	Sitomegalovirus
DAB:	Diyabetik anne bebeği
DİK:	Dissemine intravaskuler koagulasyon
DM:	Diabetes mellitus
EMR:	Erken membran rüptürü
GH:	Gebelik haftası
HİE:	Hipoksik iskemik ensefalopati
HPA:	Human platelet antijen
HSV:	Herpes simpleks virüs
HT:	Hipertansiyon
İKK:	İntrakranial kanama
İTP:	İmmun trombositopenik purpura
İUBG:	İntrauterin büyüme geriliği
İVİG:	İntravenöz immunglobulin
İVK:	İntra ventriküler kanama
MPV:	Ortalama trombosit hacmi
NAİT:	Neonatal alloimmün trombositopeni
NEK:	Nekrotizan enterokolit
NOİT:	Neonatal otoimmün trombositopeni
PIH:	Gebelik ilişkili hipertansiyon
PM:	Prematürite
SGA:	Small gestational age
SLE:	Sistemik lupus eritamatozus
TAR:	Trombositopeni-radius yokluğu
WAS:	Wiskott-Aldrich Sendromu

TEŞEKKÜR

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladığım günden bu yana beni hep destekleyen bize hocalıkla birlikte hayata dair ablalık yapan tez hocam Yard. Doç. Dr. Selda Arslan'a, tüm eğitimim boyunca bana emeği geçen tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Mustafa Kemal Üniversitesinde ve hayatımın son 10 yılında yanımda olan ve her şeyi paylaştığım kardeşlerim Halil Alkaya ve Giray Genç'e teşekkür ederim.

En önemlisi beni ve kardeşimi yetiştirmek için ömrünü feda eden canım anneme ve bana hep destek olan kız kardeşime çok teşekkür ederim. Ben ve kardeşim neler yapıyorsak annemin emeğinin eseri olduğunu belirtmek isterim.

Ve tabii ki hayatımı anlamlı kılan, yaşama sebebim, her şeyim, bana her durumda destek olan canım eşim Başak Öztürkmen Çakır'a teşekkür ederim.

Benim yanımda yoksun ama ben hep varlığını, yanımda olduğunu hissettim ve beni gördüğüne inandım. Canım babam, olmak istediğim adam seni çok seviyorum.

**YENİDOĞAN BEBEKLERDE TROMBOSİTOPENİNİN RİSK
FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ VE MORBİDİTE VE MORTALİTE
İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÖZET

AMAÇ: Trombositopeni, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde oldukça yaygındır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların yaklaşık %25’inde görülür. Trombositopenin sık karşılaşılan bir sorun olmasının yanında, morbidite ve mortalite sebebi olabilir. Bu çalışmada trombositopeni sıklığımızı, risk faktörlerini ve mortalite ve morbidite ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

YÖNTEM: Çalışmamızda, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi’nde Ekim 2014-Aralık 2016 tarihleri arasında yatarak tedavi gören tüm hastaların dosyası retrospektif olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Toplam 77 (%13,7) vakada trombositopeni geliştiği tespit edildi. Vakaların, %27,7’sinde hafif, %51,9’unda orta ve %23,4’ünde ağır trombositopeni olduğu saptandı. Vakaların %61’i erken trombositopeni, %39’u geç trombositopeni tanısı aldı. Trombositopenin en sık nedenlerinin; sepsis (%26,0), perinatal asfiksi (%20,8), perinatal enfeksiyonlar (%11,7) olduğu saptandı. Çalışmamızda; prematürite, ÇDDA, HİE’nin evresinin artması, sepsis tanısı, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının olması ve trombositopenin ağırlık derecesinin artmasına bağlı olarak İKK’nın arttığı izlenmiştir. Trombositopenili vakalarda mortalite oranı %11,6 saptanmıştır. Mortalite ile diğer risk faktörleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

SONUÇ: Yenidoğanlarda mortalite ve ciddi morbidite ile sonuçlanabilen trombositopeninin birçok nedeni mevcuttur. Bu yüzden trombositopeni için risk faktörlerinin bilinmesi ve yenidoğan bebeğin değerlendirilirken risk faktörleri açısından sorgulanması önemlidir. Trombositopenide erken dönemde tanı konularak trombositopeniye yol açan faktörün ortadan kaldırılması komplikasyonların ve mortalite riskinin azaltılması açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, trombositopeni, risk faktörleri

**DETERMINATION OF RISK FACTORS OF THROMBOCYTOPENIA
AMONG NEWBORNS AND EVALUATION OF THE RELATIONSHIP
BETWEEN THROMBOCYTOPENIA AND MORBIDITY AND
MORTALITY**

ABSTRACT

AIM: Thrombocytopenia is prevalent in Newborn Intensive Care Units. It is seen in 25% of patients hospitalized in NICUs. Besides being a prevalent disease, thrombocytopenia can lead to morbidity and mortality. In this study, we aimed to determine the incidence of thrombocytopenia in of unit, the risk factors and its relations with mortality and morbidity.

METHODS: In this study, files of all patients hospitalized in Newborn Intensive Care Unit of Mustafa Kemal University Faculty of Medicine between October 2014 and December 2016 are evaluated retrospectively.

RESULTS: Thrombocytopenia is identified in 77 cases (13,7%). 27,7% of them were mild cases, 51,9% of were moderate and 23,4% of cases were severe thrombocytopenia. 16% of them were diagnosed as early thrombocytopenia and 39% were diagnosed as late thrombocytopenia. It is found that most common reasons of thrombocytopenia were found as sepsis (26%), perinatal asphyxia (20,8%) and perinatal infections (11,7%). In thrombocytopenia cases; increase in prematurity, VLBW, increase in HIE level, diagnosis of sepsis, need of ventilation and, depending on the severity of thrombocytopenia, increase in ICH are determined. During follow-up, in 22 cases among 77 (26%) thrombocyte transfusion was applied at least for once. Mortality rate among cases with thrombocytopenia is determined as 11,6%; a significant relation between mortality and other risk factors is not found.

CONCLUSION: Thrombocytopenia, which can cause mortality and severe morbidity, is caused by several reasons. So, it is important to determine the risk factors of thrombocytopenia and to evaluate newborns with respect to these risk factors. Early diagnosis of thrombocytopenia and elimination of the factor leading to thrombocytopenia are important for decreasing complications and the risk of mortality.

1. GİRİŞ

Trombositopeni yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen hematolojik bozukluklardan biridir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların yaklaşık %25'inde görülür (1, 2). Trombositopeninin değerlendirilmesi yenidoğan hasta grubu ile ilgilenen hekimler için önemli bir sorundur. Çünkü trombositopeni sık karşılaşılan bir sorun olmasının yanında, alta yatan bir hastalığın göstergesi de olabilir (3).

Yaşamla bağdaşan herhangi bir gebelik haftasında (GH) doğan tüm yenidoğanlarda trombosit sayısının $<150.000/\text{mm}^3$ olması trombositopeni olarak tanımlanmaktadır. Trombosit sayısının; $100.000-150.000/\text{mm}^3$ olması hafif trombositopeni, $50.000-100.000/\text{mm}^3$ olması orta trombositopeni, $<50.000/\text{mm}^3$ olması ise ağır trombositopeni olarak değerlendirilmektedir. Hafif trombositopeni sağlıklı yenidoğanlarda erişkinlere nazaran daha sık rastlanır (4, 5).

Yenidoğanlarda trombositopeni, artan trombosit tüketiminin ya da azalan trombosit üretiminin sonucudur. Ancak birçok yenidoğanda, özellikle de hasta preterm bebeklerde, azalmış trombopoezis ile birlikte, artmış trombosit yıkımı bir arada görülebilir.

Trombositopenik yenidoğanlar genelde asemptomatiktir. Tam kan sayımı ile tesadüfen tespit edilirler. Bu yüzden trombositopeni için risk faktörlerinin bilinmesi ve yenidoğan bebeğin değerlendirilirken risk faktörleri açısından sorgulanması önemlidir.

Yenidoğan trombositopeni vakalarının çoğu hafif, sınırlı ve kısa sürelidir. Ancak %5-10'u daha ağır seyrederek ve uzman takibi gerektirir (6, 7). Trombositopeni hayatı tehdit eden kanamalar için bir risk faktörüdür. Mortalite ve morbidite ile ilişkili olabilir. Özellikle trombositopenili preterm yenidoğanlar intraventriküler kanama (İVK) açısından risk altındadırlar. Dolayısıyla trombositopenide erken dönemde tanı konularak trombositopeniye yol açan faktörün ortadan kaldırılması, komplikasyonların ve mortalite riskinin azaltılması açısından önem taşımaktadır (8, 9).

Bu alışmada; Ekim 2014 - Ocak 2017 tarihleri arasında, Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım nitesi'nde izlenen tüm yenidoğanlardaki trombositopeni sıklığının saptanması, etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi ve trombositopeninin morbidite ve mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yenidoğan Trombositopenisinin Tanımı

Yapılan alışmalar, gebeliğin ilk  üç ayının sonunda fetal trombosit sayısının 150.000/mm³'e ulaştığını ve sağlıklı fetüslerde terme kadar bu seviyelerin üstünde seyrettiği gösterilmiştir. Buna göre, yaşamla bağdaşan herhangi bir gebelik haftasında (22-42 GH) doğan tüm yenidoğanlarda trombosit sayısının <150.000/mm³ olması trombositopeni olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım term bebekler için oldukça güvenilirdir. Geniş populasyon çalışmaları, term bebeklerin >%98'inin doğumda 150.000/mm³ üzerinde trombosit sayısına sahip olduklarını göstermiştir (5, 10). Diğer taraftan, 22-24 GH'daki preterm bebekleri kapsayan bir çalışmada, trombosit sayımlarının hayatın ilk günlerinde 100.000/mm³ kadar düşük olabileceği saptanmıştır (11). Ancak yenidoğan trombositopenisini tanımlamak için tüm gebelik haftasındaki yenidoğanlarda araştırmalarda yol göstermesi için 150.000/mm³ eşik değer olarak alınmaktadır (12). Trombosit sayısının; 100.000-150.000/mm³ olması hafif trombositopeni, 50.000-100.000/mm³ olması orta trombositopeni, <50.000/mm³ olması ise ağır trombositopeni olarak değerlendirilmektedir (4, 5).

Ağır trombositopeni (trombosit sayısının <50.000/mm³ olması) hayatı tehdit eden kanamaların sıklığının yüksek olması ile ilgili olarak klinik deneyimler temelinde tanımlanmıştır. Trombositopenili yenidoğanlarda majör kanama (pulmoner, intraventriküler kanama gibi) ve minor kanama (peteşi, hematüri gibi) görülebilir. Majör kanamaların sıklığı, başta doğum ağırlığı ve doğumda gebelik haftası olmak üzere bir dizi klinik faktöre göre değişir. Hem prospektif hem de retrospektif çalışmalar, yenidoğanlarda majör kanamaların en sık saptandığı yerin intrakranial (intraventriküler) kanama olduğunu göstermektedir. Bu trombositopenik yenidoğanların yaklaşık %5'inde tespit edilmiştir. Gastrointestinal kanama %1-5'inde, pulmoner kanama %3,6-5 'inde hematüri %1-2 sinde saptanmıştır (2, 13).

2.2. Yenidoğan Trombositopenisinin Sıklığı

Trombositopeninin sıklığı üzerine yapılan çalışmalarda incelenen yenidoğanların özelliklerine bağılı olarak %1-80 arasında değişen sonuçlar saptanmıştır (5, 14, 15). En yüksek trombositopeni sıklığı yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde görülür. Tüm yatışların %22-35'inde tedavi esnasında en az bir kez trombositopeni saptanır (2, 16). Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) yenidoğanlarda %70-80 sıklık bildirilmiştir (17, 18). Small gestational age (SGA)'lı yenidoğanlarda trombositopeni insidansı % 31 saptanmıştır (19).

Ağır yenidoğan trombositopenisi genel sağlıklı yenidoğan popülasyonunda seyrek görülür. Yapılmış çalışmalarda 0,14-0,20 arasında bildirilmiştir (5, 20). Ağır trombositopeni yenidoğan yoğun bakım ünitesine başvuran bebeklerde daha sıktır. Bildirilen insidansı %2,4-5 arasındadır (13, 21). Ağır trombositopeni riski aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerde en yüksektir. ADDA'lı 2003-2004 yılları arasında doğan 284 bebekte yapılan retrospektif bir çalışmada, yaşamın ilk üç gününde hastaların yüzde 28'inde ağır trombositopeni geliştiği gösterilmiştir (14).

2.3. Yenidoğanda Trombositopeni Nedenleri ve Sınıflandırılması

Yayınlarda, yenidoğanlarda trombositopeni nedenlerinin çok çeşitli yöntemlerle sınıflandırıldığı görölmektedir. Özellikle bebeğin gebelik haftası, trombositopenin başlama zamanı, tam kan sayımı, periferik yayma özellikleri nedeni belirlemek üzere kullanılır.

1- Trombositopenin oluşma mekanizmasına göre:

- Yıkım artması
- Üretim azalması

2- Başlangıç zamanına göre

- Konjenital
- Erken <72 saat
- Geç \geq 72 saat

3- Başlangıç gebelik haftasına göre:

- Term
- Preterm

- 4- Fiziksel anomali ve dismorfizm varlığına göre:
 - Sağlıklı görünümde
 - Hasta görünümde
- 5- İmmun-Nonimmün nedenlere göre:
- 6- Ortalama trombosit hacmine göre:
 - Normal
 - Artmış

2.3.1. Oluşma Mekanizmasına Göre Trombositopeni Nedenleri

Trombositopeniye neden olan iki ana mekanizma vardır.

- 1- Yıkımın artması-aşırı tüketim
- 2- Üretimin azalması

Ancak birçok yenidoğanda, özellikle hasta preterm bebeklerde hem üretim eksikliği hem yıkım artışı aynı anda görülebilir. Örneğin, bakteriyel sepsis hem yıkım artışı hem de kemik iliğinde üretimi azaltarak trombositopeniye katkıda bulunur. Olgularında, yenidoğanların ancak %50-75'inde trombositopeninin nedeninin tespit edilebildiği bildirilmektedir. Oluşum mekanizmasına göre trombositopeni nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

2.3.1.1. Trombosit Yıkımının Artması

Yenidoğan trombositopenisinde en yaygın mekanizmadır. Sağlıklı çocukta erken gelişen (<72 saat) trombositopenide immün nedenler ön plandadır. Hasta bebekte ise periferik yıkım yapan nedenler söz konusudur. Enfeksiyonlar, hipersplenizm, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve anormal vasküler yapılara bağlı görülebilir (14, 22). Bakteriyel sepsis ile indüklenen yıkım artışı ile trombositopeni yapan mekanizmalar, DİK, endotelial hasar, antikor aracılı hasar, gram negatif bakteriler tarafından indüklenen trombosit apoptozu, nöraminidaz üreten bakterilerin neden olduğu trombosit membranından sialik asit kaybı ve bakteri ürünlerinin trombosit zarlarına yapışmasından kaynaklanan agregasyon sonucu meydana gelir (23). Ayrıca bakteriyel sepsiste kemik iliğindeki megakaryositlerin yaralanmasına bağlı olarak trombosit üretiminin azalması da rol oynayabilir. Viral enfeksiyon- Herpes simpleks virüsü (HSV), human immunodeficiency virus (HIV),

konjenital kızamıkçık ve sitomegalovirüs (CMV) gibi viral enfeksiyonların megakaryositler üzerine etkilerinden dolayı üretim azlığına bağlı trombositopeni gelişebilir. Ayrıca viral enfeksiyonlarda; trombosit agregasyonu, viral nöraminidazın neden olduğu trombosit zardan sialik asit kaybı, splenomegali ve retiküloendotelyal hiperaktivite sonucu yıkım artışına bağlı trombositopeni oluşabilir (24, 25). Mantar enfeksiyonlarında ise kateterle ilişkili tromboz veya DİK ile ilişkili olarak trombosit tüketimi görülebilir (26).

2.3.1.2. Trombosit Üretimin Azalması

Plasental yetersizlik, enfeksiyonlar, konjenital trombositopeni sendromlarına bağlı olabilir. Plasental yetersizliğe bağlı gelişen trombositopenide tanıyı kolaylaştıran; geçici nötropeni, polisitemi ile birlikte ya da polisitemi olmadan dolaşımda saptanan çekirdekli eritrositler ve Howell-Jolly cisimciği gibi birçok hematolojik anormallik ortaya çıkar (6, 27, 28). Beraberinde doğum asfiksi olan bebeklerde trombositopeni daha sıktır (22, 29, 30). Altta yatan mekanizma belirsizdir. Ancak hipoksinin trombosit üretiminde bir düşüşe katkıda bulunduğu dair veriler mevcuttur. Bununla birlikte, asfiksi DİK ile ilişkili olup, trombosit aktivasyonu ve tüketimine de neden olabilir (29, 30). Çalışmalarda, perinatal asfiksi bulunan yenidoğanların 1/3-1/2'sinde hayatın ilk 48 saatinde ortaya çıkan trombositopeni (trombosit sayısı $<150.000/\text{mm}^3$) geliştiği ve en düşük değerlerin üçüncü günde olduğu saptanmıştır (29, 30). Trombositopeni genellikle hafif ve geçicidir ve çoğu hastada trombosit transfüzyonu gerektirmez.

Perinatal asfiksi olan yenidoğanlar için terapötik hipoterminin ortaya çıkması ile hipoterminin trombosit üzerindeki etkisine bağlı soğuk hasarı gelişebilir (31, 32).Yapılan bir çalışmalarda perinatal asfiksi bulunan yenidoğanların dörtte biri terapötik hipotermiyle tedavi edilmiştir. Terapötik hipotermi ile tedavi edilen bebeklerin doğumda daha düşük trombosit sayılarına sahip olmasına rağmen, trombosit sayılarının ilk üç günden dört güne kadar olan azalma her iki grupta da benzer saptanmıştır. Bu da terapötik hipoterminin bağımsız olarak trombositopeniye neden olmadığını düşündürmüştür (29). Bununla birlikte, terapötik hipotermi, trombosit fonksiyonunu olumsuz şekilde etkiler ve kanama süresinin uzamasına neden olur (33).

2.3.1.3. Dilüsyonel Trombositopeni

Kan değişimi sonrasında ortaya çıkabilir. Çünkü nispeten yüksek hacimli trombositten fakir kan transfüzyonu sonrasında trombosit konsantrasyonu azalabilir. Bununla birlikte, kan değişiminin yapıldığı duruma (örn. Eritroblastoz fetalis) bağlı olarak da trombositopeni gelişmiş olabilir.

2.3.1.4. İlaçlara Bağlı Trombositopeni

Birçok ilaç kullanımı sonrası trombositopeni geliştiği bildirilmiştir. Olağan mekanizma, ilaca bağlı gelişen antikorlara bağlı trombosit yıkımının hızlanmasıdır.

İlaca maruz kaldıktan sonra maternal IgG antikorunu plasentayı geçebilir ve fetal trombositleri etkileyebilir. Özellikle kinidin, penisilinler, digoksin ve antiepileptik ilaçlara bağlı gelişir (34). İndometazin ile de hafif ve geçici bir trombositopeni geliştiği bildirilmiştir (35, 36). İlaca bağlı trombositopeni kemik iliği baskılanması nedeniyle de oluşabilir. Bu, ilacın anneye veya bebeğe verilmesinin ardından ortaya çıkabilir. Heparin kaynaklı trombositopeni heparin tedavisinin yenidoğanlarda nadir görülen bir yan etkisidir.

Tablo 1. Oluşum mekanizmasına göre trombositopeni nedenleri

Artmış yıkım ve trombosit tüketimi
İmmun trombositopeni
Otoimmün
Alloimmün
İlaçlara bağlı
Periferel yıkım
Hipersplenizm
DIK
Kasabach-Merritt sendromu
Tromboz
Tip 2b von Willebrand Hastalığı
Trombosit üretiminin azalması
Konjenital trombositopeni
İnfiltratif bozukluklar
Enfeksiyonlar (Bakteri, viral fungal)
Preeklampsi
Diğer nedenler
Enfeksiyon
Asfiksi
Dilüsyon

2.3.2. Başlangıç Zamanına Göre Trombositopeni Nedenleri

Trombositopeninin başlangıç yaşı, olası nedeninin çok önemli bir belirleyicisidir. Fetal hayatta başlayan trombositopeni daha çok immun ve konjenital enfeksiyonlara (özellikle TORCH enfeksiyonlarına) bunlar dışında kromozom anomalilere bağlı olabilir. Yaşamın ilk 72 saatinde ve zaman zaman fetal hayat sırasında ortaya çıkan trombositpeni çoğunlukla gebelik ve/veya doğum komplikasyonları ve anneden geçen antikörelere bağlı gelişen neonatal alloimmun trombositopeni (NAİT) ile ilişkilidir. Buna karşılık 72 saatten sonra meydana gelen trombositopeninin % 80'inin sebebi ise sepsis veya NEK'tir (27, 28). Başlangıç zamanına göre trombositopeni nedenleri Tablo 2 de verilmiştir (37)

Tablo 2. Başlangıç zamanına göre trombositopeni nedenleri

ERKEN (<72 SAAT) TROMBOSİTOPENİ
Plasental yetmezlik (Ör: PET, İUBG, Diyabet)
Perinatal asfiksi
Perinatal enfeksiyon (Ör. E.Coli, GBS, Hemofilus influenza)
Alloimmunite
Otoimmunite (Ör. İTP, SLE)
Konjenital enfeksiyonlar (Ör. CMV, Toxoplazma, Rubella)
Tromboz (Aortik, renal ven)
Kemik iliği tutulumu (Konj. Lösemi)
Kasabach-Merritt Sendromu
Metabolik hastalık (Ör. Propiyonik ve metilmalonik asidemi)
Konjenital/kalıtımsal (Ör: TAR, CAMT)
GEÇ (>72 SAAT) TROMBOSİTOPENİ
Geç başlangıçlı sepsis
NEK
Konjenital enfeksiyonlar (CMV, Toxoplazma, Rubella, HIV)
Otoimmunite (Ör. İTP, SLE)
Kasabach-Merritt Sendromu
Metabolik hastalık (Ör. Propiyonik ve metilmalonik asidemi)
Konjenital/kalıtımsal (Ör: TAR, CAMT)

2.3.3. Gebelik Haftasına Göre Trombositopeni Nedenleri

2.3.3.1. Preterm Yenidoğanlar

Preterm yenidoğanlarda trombositopeni nedeni çoğunlukla plasental yetersizliğe neden olan; gebeliğin neden olduğu hipertansiyon, preeklampsi ve HELLP sendromu (hemolitik anemi, yüksek karaciğer enzimleri, trombositopeni) ve/veya intrauterin büyüme geriliği (İUBG) gibi durumlara bağlıdır (27, 38). Bu yenidoğanlarda çoğunlukla trombosit sayısı doğumdan 4-7 gün sonra en düşük 50.000/mm³ seviyelerinde izlenir ve 10 gün içinde kendiliğinden düzelir.

Preterm bebeklerde erken başlayan trombositopeninin sonraki en yaygın nedeni ise ciddi perinatal hipoksi, örneğin hipoksik iskemik ensefalopati (HİE)'dir. Bu durum genellikle DİK, perinatal dönemde kazanılmış bakteriyel enfeksiyon ve konjenital viral enfeksiyonlara (CMV, Koksaki) bağlıdır. Preterm yenidoğanlarda NAIT'e bağlı trombositopeni diğer nedenlerin yüksek sıklığına bağlı, göreceli olarak daha az saptanan bir nedendir. Preterm bebeklerde ailede NAIT hikayesi yok ise, annenin normal trombosit sayısı olup olmadığı kontrol edildikten ve diğer sık görülen nedenler elendikten sonra gerekirse NAIT için analiz yapılması önerilmektedir (3, 13, 15).

2.3.3.2. Term Yenidoğanlar

Trombositopenisi olup diğer açılardan sağlıklı olan ve maternal idiopatik trombositopenik purpura (İTP)'yi düşündürecek bir hikayenin olmadığı term bebeklerde yalancı trombositopeni elendikten sonra, NAIT en hızlı şekilde serolojik ve genetik test yöntemi ile araştırılmalıdır (3).

2.3.4. Fiziksel Anomali ve Dismorfik Özelliklere Göre

Term ve preterm bebeklerin çok küçük bir kısmında (<1%) trombositopeni süreklilik gösterir. Bunların bazılarında dismorfik bulgular mevcuttur.

2.3.4.1. Kromozomal Bozukluklar

Trizomi 13, 18, 21 ve Turner sendromu, yenidoğan döneminde trombositopeni ile ilişkilidir. Bir çalışmada Trizomi 21 olan yenidoğanların %28' inde trombosit sayıları $<100.000/\text{mm}^3$ saptanmıştır (39).

2.3.4.2. TAR Sendromu

Otozomal resesif geçişlidir. Doğumda ağır trombositopeni, iskelet anomalileri mevcuttur. Radiusun bilateral agenezisi en yaygın iskelet anomalisidir. Diğer anomaliler; ulna, humerus hipoplazisi veya aplazisi, konjenital kalp hastalığı (ASD, Fallot tetralojisi) görülebilir. Doğumdan sonra trombosit sayısı ilk haftada $<10.000/\text{mm}^3$ seviyelerine düşebilir. Ciddi kanamalar ilk aylarda yüksektir. Kemik iliğinde eritroid ve myleoid seriler normal izlenirken megakaryositler yok ya da azalmış olarak saptanır (40-42).

2.3.4.3. Fankoni Anemisi

Otozomal resesif geçişlidir. Yenidoğan döneminde trombositopeni nadiren izlenir. Aplastik aneminin genetik bir türüdür. Diğer sık görülen malformasyonlar; hipopigmente lezyonlar, başparmak anormallikleri, mikrosefali, cafe-au-lait lekeleri ve büyüme geriliğidir (41).

2.3.4.4. Konjenital Amegakaryositik Trombositopeni (CAMT)

Ağır neonatal trombositopeni (trombosit sayısı 0 ila $80.000/\text{mm}^3$) ve kemik iliğinde megakaryositlerin yokluğu ile giden nadir görülen bir bozukluktur. Pansitopeni daha sonra çocukluk döneminde gelişir. Bozukluğa trombopoetin reseptör genindeki c-mpl mutasyonları neden olur. Tek etkili tedavi allojenik hematopoietik hücre naklidir (43, 44).

2.3.4.5. Konjenital Trombosit Bozuklukları

Bazı konjenital trombosit bozukluklarında trombositopeni saptanır.

Wiskott-Aldrich sendromu: İmmün yetmezlik, egzema ve orta derecede trombositopeni ile seyreden nadir bir X'e bağlı bozukluktur. Ortalama trombosit hacmi (MPV) 3 ila 5 fL; arasında saptanır. (Normal MPV 7 ila 10 fL) arasındadır (45).

May-Hegglin anomalisi: Orta düzeyde trombositopeni ve lökosit inklüzyon cisimcikleri bulunan dev trombositler (MPV 30 ila 80 fL) ile karakterize otozomal dominant kalıtılan bir bozukluktur (45).

Bernard-Soulier sendromu: Hafif trombositopeni, dev trombositler ve kanama ile kendini gösteren otozomal resesif kalıtılan trombosit fonksiyon bozukluğudur (45).

2.3.5. İmmun ve Non-İmmun Trombositopeni Nedenleri

2.3.5.1. İmmun Trombositopeni Nedenleri

2.3.5.1.1. Otoimmün trombositopeni

Maternal İTP immün trombositopeninin yaygın bir nedenidir. Maternal otoimmün bir hastalığa (İTP, SLE) bağlı, ikincil olarak neonatal trombositopeni gelişir. Orta trombositopeninin en sık sebebidir. Ağır trombositopeni İTP'li annelerin %10'undan daha azında görülür. Trombosit sayısı 20000-50000/mm³ arasındadır. Kanama semptomları nadir görülür. Bu antikorlar trombosit üzerinde genellikle IIb/IIIa, Ib/IX glukoproteinleri hedef alırlar. antikor kaplı trombositler RES tarafından temizlenirler.

Sağlıklı yenidoğan bebeklerde trombositopeni değerlendirmenin ilk aşaması annenin trombosit sayısının belirlenmesidir (46).

2.3.5.1.2. Neonatal Alloimmün Trombositopeni (NAİT)

Yenidoğanda Rh uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalığın trombosit karşılığıdır. Annenin, fetüsün babadan aldığı human platelet antijen (HPA)'e trombosit antijenine sahip olmadığı durumlarda ortaya çıkar. Fetal trombosit üzerindeki yabancı antijene karşı maternal antikorlar oluşur, plasentayı geçer ve fetal trombositini yok eder. Rh uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalıktan farkı, %50'si ilk hamilelikte ortaya çıkar. Duyarlı kadınlarda en sık görülen ab, HPA-1a ya karşı oluşmuş antikordur. Bu NAİT vakalarının %80-90 nedenidir. HPA-1a fetomaternal

alloimmunizasyon sıklığı 350 gebelikte 1 olarak saptanmıştır. Klinik olarak görülen NAİT sıklığı ise 3000 gebelikte 1dir. %5-15 vakada sorumlu ab anti HPA 5-b olarak saptanmıştır (47).

2.3.5.2. Non-İmmun Trombositopeni Nedenleri

İmmun kökenli olmayan bakteriyel-fungal-viral enfeksiyonlar, DİK, NEK, tromboz, konjenital maligniteler gibi nedenler nonimmün trombositopeni nedenleridir.

2.3.6. Ortalama Trombosit Hacmine Göre Trombositopeni Nedenleri

Ortalama trombosit hacmi (MPV), immatüre trombosit fraksiyonunun (IPF) bir göstergesidir. Trombositopeni etyolojisi teşhisi için kemik iliği altın standart yöntemdir. Ancak yenidoğanda uygulanması zordur. Bu durumda MPV değerleri en iyi alternatif yöntem olarak kullanılmaktadır. MPV'nin normal saptanması (7,5-9,5/fl) azalmış üretimi gösterirken, artmış MPV (10-12/fl) yıkım artışına bağlı trombositopenin bulgusudur (13, 48, 49).

Ayrıca şimdilik sadece çalışmalarda kullanılan retikule trombositlerin (ribonükleik asit içeriğine sahip yeni üretilmiş trombositler) yüzdesinin artması (>%10) yıkım artışıının göstergesidir. Retikule trombositlerin <%2 üretimin düşük olduğunu gösterir. Benzer şekilde trombopoetin TPO (Trombosit üretiminin düzenleyicisi) seviyesinin ölçüldüğü çalışmalar mevcuttur. TPO karaciğerden sentezlenir ve megakaryosit ve trombositlerdeki reseptöre bağlanarak atılır. TPO yüksekse üretim azlığını düşündürür.

2.4. Klinik

2.4.1. Bulgular

Klinik değişken olup; bazı bebekler asemptomatiktir ve tesadüfen yapılan kan sayımıyla tanı alırlar. Bazı bebekler de ise yaygın peteşi-purpura ve ağır kanama bulguları olabilir. En korkulan komplikasyon intrakraniyal hemorajidir.

- Minör travma ve basınç sonucu oluşan yüzeysel peteşiler olabilir, genelde trombosit sayısı <60.000/mm³'dir .

- Trombosit sayısı $<20.000/\text{mm}^3$ altına düştüğünde gastrointestinal sistem, mukozalardan ve diğer bölgelerden kanamalar olabilir.
- Ağır trombositopenide intrakranial kanamalar gözlenebilir. %5 i nde intrakranial kanama görülür. Pulmoner hemoraji %0,6 -5 inde ve hematüri %1-2 sinde görülür (50).

2.4.2. Öykü

Annenin öyküsü: Anne İTP veya SLE gibi bilinen bir durumun yol açtığı trombositopeni olabilir. Daha önce yapılmış bir splenektomi hikayesi, altta yatan bir maternal otoimmün bozukluğun ipucu olabilir. Bazen, maternal SLE'nin ilk belirtisi fetal kalp bloğudur. Yenidoğan trombositopenisi ile ilişkili diğer maternal nedenler, enfeksiyonlar (ör.CMV) ve maternal ilaç maruziyeti sorgulanmalıdır.

Aile öyküsü: Ailenin kanama bozuklukları öyküsü ya da ailede önceden etkilenmiş bir bebek öyküsü olabilir (ör. NAİT).

Gebelik ve doğum öyküsü: Fetal bradikardi ve aritmi hikayesi, maternal SLE için sorgulanmalıdır. Plasentanın histopatolojik incelenmesi tanı için ipucu sağlayabileceğinden yapılmalıdır. Plasenta konjenital enfeksiyon (CMV, sifiliz), vaskülopati (preeklampsi veya diğer maternal vaskülopati), kanama, enfarktüs, tromboz ve nadiren vasküler malformasyonlar veya malignite kanıtları gösterebilir. Doğum odasında neonatal resüsitasyon, düşük APGAR skoru perinatal asfiksinin göstergesi olabilir.

2.4.3. Fizik inceleme

Genel muayene bulguları ve trombositopeniye yönelik semptom ve bulgular açısından değerlendirilir.

- Sağlıklı mı? hasta mı? görünüyor,
- Konjenital enfeksiyonu gösteren bulgular,
- Konjenital anomali ya da dismorfik özellikler,
- Karakteristik fiziksel bulgular ile birlikte trombositopeni. (TAR sendromu, trizomiler, konjenital enfeksiyonlar),
- Dev hemanjiomlar,

- Hepatosplenomegali (viral bakteriyel enfeksiyonlar, çeşitli lösemiler),
- Bebeğin kanaması olduğuna dair bulgular (peteşi, purpura, ekimoz, sefal hematom, mukozal kanamalar, ponksiyon yerlerinden kanama) araştırılmalıdır.

2.4.4. Laboratuvar incelemeleri

Yenidoğan incelemeleri

Tam kan sayımı:

- Anemi ve/veya nötropeni için de değerlendirilmelidir. İki ya da daha fazla saptanan sitopeni üretimin baskılandığını düşündürür.
- MPV değeri değerlendirilir. (MPV nin artması tüketimin arttığını, normal ya da azalmış olması üretimin azaldığını düşündürür).

Periferik yayma:

- Daha invaziv ve pahalı incelemelerin yerini tutar.
- Trombosit boyutunu ve morfolojisini belirler
- Konjenital trombosit bozukluklarının saptanmasında da yardımcı olabilir

Koagülasyon testleri:

Hasta görünümlü olan bebekte DİK'i tanımlamak için yapılmalıdır. Hepatomegali olan bebeklerde karaciğer yetmezliği açısından koagülasyon testleri yapılması gerekir.

- Protrombin zamanı (PT),
- Aktive tromboplastin zamanı (aPTT),
- Fibrinojen konsantrasyonu
- Fibrin yıkım ürünleri (d-dimer)

Ayrıca, kan grubu, direk coombs, tam kan sayımı, TORCH, kan kültürü ve kemik iliği incelenmesi, karyotip analizi yapılması gerekebilir (12, 16).

Maternal incelemeler:

Annede trombosit sayısına bakılır. Trombositopeni görülmesi durumunda otoimmün veya kalıtsal trombositopeni akla gelmelidir. Annenin trombosit sayısı

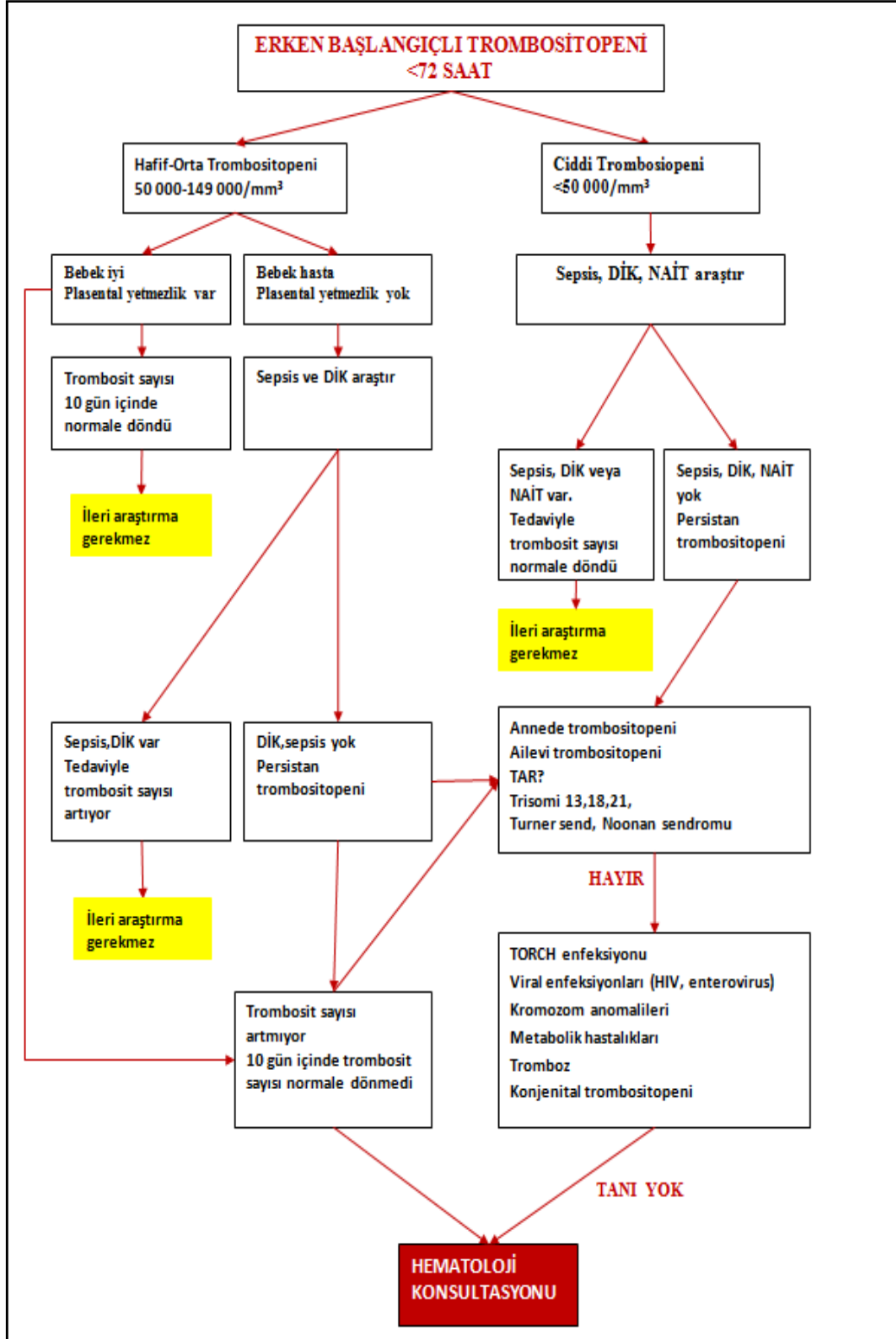
normal ise NAIT için değerlendirme yapılmalıdır. Annenin serumundan anti-platelet antikor (antiHPA- 1a) test edilir (51).

2.5. Trombositopenik Yenidoğanın İzlemi ve Tedavisi

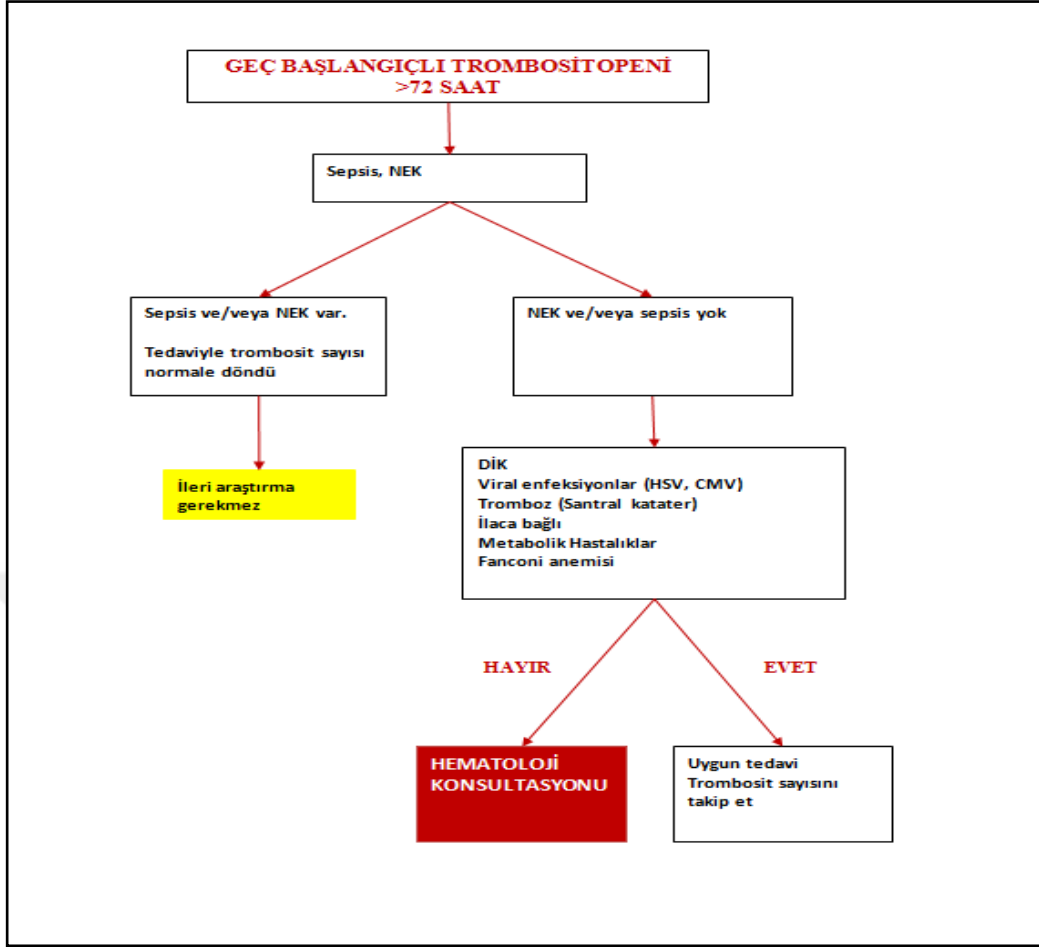
Genel prensipler: Trombositopeniye bağlı kanama yaşamı doğrudan tehdit edebilir. Ciddi kanaması olan semptomatik hastalarda başlangıç yaklaşımı trombosit transfüzyonu olmalıdır. Bunun dışında çoğu vakada trombositopeni, hafif, müdahale gerekmeden bir hafta içinde sekel bırakmadan düzelir (12, 16). Plasental yetersizliğin sonrasında gelişen ve erken başlayan trombositopenide $>50.000/mm^3$ seviyesinde seyrettiği ve 2 hafta içinde kendiliğinden düzelmesi halinde daha ileri araştırmalar gerekli değildir (6, 27, 28). Ancak vakaların %5-10'u daha ağır seyrederek veya uzun sürelidir ve ileri inceleme gerektirir. Özellikle preterm yenidoğanlar için İKK morbidite sebebi olabilir.

Trombosit sayısının izlenmesi: Trombosit sayısının izlenmesi, trombosit sayısının arttığını görmek için yapılmalıdır. Bu testlerin sıklığı hastanın gestasyonel yaşına, postnatal yaşa, trombositopeninin etyolojisine, trombositopeninin ciddiyetine ve trombosit transfüzyonuna bağlı değişir. Tanı konulduğu ilk gün, özellikle de klinik olarak stabil olmayan hastalarda, eğilimi belirlemek için sık aralıklarla izlenir. Hastanın klinik durumu düzeldiğinde ve/veya trombosit sayımının seyri anlaşıldığında bu süre uzatılır.

Trombositopeninin nedeninin belirlenmesi: Vakaların çoğunda iyi bir anamnez ve muayene, bebeğin gebelik haftası ve tam kan sayımı ve periferik yayma sonuçları tanıyı koymak ve tedaviyi yönlendirmek için yeterlidir. Trombositopeninin başlama zamanına göre erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı trombositopenide yaklaşım Şekil 1 ve Şekil 2 de verilmiştir.



Şekil 1. Erken başlangıçlı trobositopeniye yaklaşım



Şekil 2. Geç başlangıçlı trombositopeniye yaklaşım

2.6. Spesifik Trombositopenilerin Klinik, Tanı ve Tedavisi

2.6.1. Neonatal Alloimmün Trombositopeni (NAİT)

NAİT yenidoğan trombositopenileri arasında en önemli sebeplerden birisidir. Tanıda sağlıklı bebeklerde ağır trombositopeni varlığında NAİT akla gelmelidir. Yenidoğanda babadan kalıtımla geçen HPA'ya karşı anneden plasenta yoluyla aktarılan alloantikörlerin oluşturduğu trombositopeniye verilen addır. Duyarlı kadınlarda en sık görülen antikör HPA-1a ya karşı oluşmuş antikördür. Bu NAİT vakalarının %80-90 nedenidir. HPA-1a fetomaternal alloimmunizasyon sıklığı 350 gebelikte 1 olarak saptanmıştır. Klinik olarak görülen NAİT sıklığı ise 3000 gebelikte 1'dir. %5-15 vakada sorumlu ab ise anti HPA 5-b olarak saptanmıştır (47).

NAİT'li hastanın kliniği, hafif asemptomatik trombositopeniden, şiddetli trombositopeniye ve spontan İKK'a kadar değişir (52). Eğer sağlıklı bir yenidoğanda

nedeni bulunamayan ağır trombositopeni $<50.000/mm^3$ den küçük varsa NAİT akla gelmelidir. Trombosit sayısı $50.000/mm^3$ 'den küçük olması yani ağır trombositopeni NAİT açısından önemli bir tanı kriteridir (45, 53).

En ciddi hemorajik komplikasyonu İKK'dır. Serebral palsy mental retardasyon benzeri ağır nörolojik tablolara sebep olabilir (54). İntrakranyal kanama, $20.000/mm^3$ 'den az, özellikle $10.000/mm^3$ 'den düşük trombosit sayıları ile ilişkilidir (55). Tedavi görmeyen gebelerde 20. GH'sından sonra trombositopeni olabileceğinden dolayı fetal evrede İKK görülebilir (56). İntrakranyal kanama, NAİT'in %7-26'sında ortaya çıkar. Bu kanamaların %75'inde prenatal dönemde 20.GH ve term arası dönemde görülür (1, 3, 7-9, 57-59).

NAİT tanısı; maternal anti HPA antikor tespiti için MAIPA (monoklonal antibody specific immobilisation of platelet antigens assay) analizi ile konur (2). NAİT vakalarının yaklaşık %20 sinde HPA antikorları gösterilebilir. Mümkünse her iki ebeveyn ve çocukta HPA alloantijenleri için HPA-1a, HPA-5b için genotip tayini yapılır. Hastalığı geçirmiş kardeşte antenatal İKK gelişmesi dışında sonraki gebeliklerde ağır trombositopeniyle ilgili bir belirleyici bulunmamaktadır. Son yapılan araştırmalarda 28. Hafta ve öncesinde bakılan HPA-1a konsantrasyonu ne kadar fazla ise ağır trombositopeni görülme riski o kadar yüksek olduğu saptanmıştır (60, 61). Görülme sıklığı ve sonuçları göz önüne alındığında tarama programlar düzenlemek gerekir (62-64).

Ayırıcı tanıda konjenital viral enfeksiyonlar, annede idiopatik trombositopenik purpura, sistemik lupus veya ilaç kullanımı öyküsü, sepsis, konjenital trombositopeniler, konjenital lösemi düşünülmelidir. Genellikle kafa içi kanama yoksa sağlıklı bir yenidoğan bebekte trombositopeni saptanmışsa, annenin trombositlerine bakılmalı; anne trombositleri düşükse idiopatik trombositopenik purpuralı anne bebeği, normalse NAİT düşünülmelidir. Hasta görünümlü yenidoğanda ise trombositopeni varlığında sepsis ve enfeksiyonlar, yanında kafa içine kanamış NAİT olabileceği akla gelmelidir

NAİT tedavisi: NAİT'in antenatal tedavisinde, etkilenen yenidoğanların anneleri sonraki gebeliklerinde takip edilmelidir. Tekrarlama oranı %75-90'dır. Risk altındaki gebenin tedavisinde birçok merkez, riske göre invaziv olmayan yöntemleri tercih etmektedirler. Düşük riskli durumlarda; bekle gör yaklaşımı ya da anneye

İVİG uygulaması önerilir. Ancak yüksek riskli durumlarda anneye haftalık İVİG uygulaması yeterli değildir. Bu vakalar için aralıklı düzenli fetal umbilikal damar örnekleme ve HPA uygun trombosit transfüzyonu önerilir (65, 66). NAİT yönünden riskli annelere tedavi 24.GH da başlanmalıdır. İntrakranial kanaması olan çocuk öyküsü olan gebelerde tedavi 12. GH haftada başlanması gerekir (45, 67).

NAİT tedavisinde tüm yenidoğanlar da trombosit ilk 4-7 gün içinde düştüğü için tüm NAİT yenidoğanlarda trombosit sayısı normal aralığa çıkana kadar takip edilmelidir. Tedavide en önemli hedef İKK'yı ve sonucunda ortaya çıkan nörolojik problemleri ve mortaliteyi engellemektedir (53). Term bebek için $>30.000 \text{ mm}^3$, preterm için $>50000 \text{ mm}^3$ ise gözlenir (59). Günlük trombosit sayısı bakılır.

Sağlıklı term bebeklerde trombosit $<30.000/\text{mm}^3$ olan durumlarda HPA-1a ve HPA-5b antijenleri negatif trombosit ya da yıkanmış maternal trombosit transfüzyonu verilmelidir. Preterm ya da hasta bebeklerde (ör fetal neonatal stress) durumunda eşik değer daha yüksek ($50.000 /\text{mm}^3$) tutulur. İKK ya da diğer majör hemoraji göstergesi durumunda eşik değer daha yüksek $50.000- 100.000/\text{mm}^3$ üzerinde tutulmalıdır (68). HPA uygun trombosit yoksa; random donör trombosit transfüzyonu ile beraberinde IVIG kullanılabilir. IVIG tek başına kullanıldığında trombosit artışı ortalama 36 saat gecikebilir. Tüm durumlarda trombositler CMV antijeni negatif ve ışınlanmış ürün verilmelidir (69).

NAİT şüphesi olan tüm yenidoğanlar kranial USG ile İKK için taranmalıdır. Vakaların çoğunda 1-4 hafta antijen seviyesinin azalması ile birlikte trombosit sayısı artar. Bazen durumlarda trombosit düşüklüğü 8-12 hafta kadar devam edebilir. Bu durumda tekrarlayan trombosit transfüzyonu yerine İVİG daha iyi bir tercih olabilir (70).

2.6.2. Neonatal Otoimmün Trombositopeni (NOİT)

Annesinde trombositopeni veya İTP hikayesi olan yenidoğanlarda akla getirilmelidir. Maternal İTP immun trombositopeninin yaygın bir nedenidir. Maternal otoimmün bir hastalığa (İTP, SLE) bağlı, ikincil olarak neonatal trombositopeni gelişir. Maternal trombosit otoantikörleri 1-2/1000 gebelikte saptanır. Bu antikörler trombosit üzerinde genellikle IIb/IIIa, Ib/IX glukoproteinleri hedef alırlar. Antikör kaplı trombositler RES tarafından temizlenirler. Annede otoantikör

var ise yenidoğanda trombositopeni görülme oranı yüzde 10'dur (2). Orta ağırlıktaki trombositopeninin en sık sebebidir. Ağır trombositopeni İTP'li annelerin %10'undan daha azından görülür. Trombosit sayısı 20000-50000/mm³ arasındadır ve kanama semptomları nadir görülür. İKK görülme oranı ise yüzde 1 civarındadır (2, 71).

Otoimmün trombositopenisi olan tüm yenidoğanlar bilinen otoimmün hastalıkları olan kadınların taranması ile belirlenir. Otoimmün trombositopenisi olan annelerin tüm yenidoğanların trombosit sayısı doğumda belirlenmelidir (46, 72).

Eğer trombosit sayısı 150.000/mm³ üzeri ise ileri araştırma gerekmez. Trombositopeni belirlenirse tetkiklerde 2-3 gün sonra trombosit düzeyi tekrar bakılmalıdır. Trombosit sayıları çoğu vakada 2-3 günlük iken en alt noktasına düşer ve 7 günden itibaren yükselmeye başlar. Bazı vakalarda NAİT de olduğu gibi trombositopeninin düzelmesi haftalar sürebilir. Trombositopeni ciddi ise ilk hafta <30 000/ mm³, sonra <20 000/ mm³, ise İVIG 5 gün boyunca 400 mg/kg/gün ya da 2 gün boyunca 1mg /kg gün tedavi faydalı olabilir (73).

2.7. Yenidoğan Trombosit Transfüzyon İlkeleri :

Trombosit transfüzyonu için birçok ulusal yönergeler bulunmaktadır. Farklı merkezlerde trombosit transfüzyonu için trombosit eşik değerleri farklılıklar göstermektedir. Bu da ciddi kanamaların tedavisi ve önlenmesi için en uygun rejimin ne olduğu konusundaki belirsizliği ortaya koymaktadır. Ağır trombositopenisi olan veya klinik kanama geçiren trombositopeni olan hastalar trombosit transfüzyonu gerektirir. Tedavide, hastanın trombosit sayısı ve kanama bulguları belirleyicidir. Ağır trombositopenisi saptanan yenidoğanlarda yapılmış prospektif bir çalışmada <20.000/mm³ olan vakaların %91'inde majör hemoraji gelişmediği, kliniği stabl ve kanamayan bebeklerde trombosit transfüzyonu için 20.000/mm³ değerinin güvenli bir eşik değeri olduğu belirtilmiştir (21). Transfüzyon 10-20ml/kg olacak şekilde yapılmalıdır (2).

Türk Neonatoloji Derneği'nin (2016) trombosit transfüzyonu için eşik trombosit değerleri önerileri Tablo 3'te verilmiştir (74).

Tablo 3. Trombosit transfüzyonu için eşik trombosit değerleri

<20.000/mm ³	Tüm bebekler
20.000-49.000/mm ³	<1000 gram ADDA'lı bebek* Hasta bebek Eşlik eden koagülopati Ciddi morbidite (Evre 3-4 İVK, NEK, sepsis) İnvaziv girişim Minör kanama
50.000- 100.000/mm ³	Aktif/majör kanama DİK Preoperatif/postoperatif
>100.000/mm ³	ECMO Nöroşirurji operasyonları

*Özellikle stabil olmayan, invaziv girişim uygulanan, trombosit fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç uygulanan ve <1 haftalık bebeklerde artmış İVK riski nedeni ile

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak tedavi gören, 558 bebeği kapsayan retrospektif bir çalışmadır.

Vaka Seçimi: 1 Ekim 2014 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak tedavi gören, tüm yenidoğanlar çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların dosyalarından, retrospektif olarak, öyküleri ve uygulanan tedaviler hakkında detaylı verileri toplandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların; cinsiyetleri, gebelik haftaları, doğum kilosu, doğum şekli, İntrauterin büyüme eğrilerine göre kilosu (AGA, SGA, LGA) anne baba arasında akrabalık durumu, kardeşde trombositopeni öyküsü, kardeşte İKK öyküsü, ailede kanama bozukluğu, prenatal problem, antenatal steroid kullanımı, yenidoğanda HİE, erken-geç trombositopeni, trombositopeninin ilk tanı günü, ilk tanı trombosit değeri, en düşük trombosit değeri, en düşük trombosit değerinin kaçınıcı gün olduğu, konjenital anomali, sepsis öyküsü, tanı sırasında ilaç kullanımı, hipotermi tedavisi, saptanan trombositopeni nedeni, izlemde kanama saptanması, izlemde İKK saptanması, trombosit transfüzyonu, İVİG kullanımı, yatış günü, taburculuk durumu (taburcu, eksitus) kaydedildi ve bu özelliklerin trombositopeni gelişimi ile ilişkisi değerlendirildi.

Bu araştırma için Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan onay alındı.

İstatiksel değerlendirme için veriler SPSS 15.0 programına yüklenerek sonuçlar ve çözümlenmeler bu program üzerinden yapıldı. Vaka grupları arası fark analizi ki kare testi ile yapıldı. Grupların ortalama değerleri t testi, varyans analizi ile karşılaştırıldı. İstatistik anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edildi

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 1 Ekim 2014–31 Aralık 2016 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenmiş olan 558 hastadan trombositopeni gelişmiş 77 hasta alındı. Trombositopeni sıklığımız %13,7 olarak saptandı.

Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri

Çalışma grubunun demografik özellikleri Tablo 4 ve 5’de verilmiştir. Çalışmaya alınan 77 yenidoğanın 39’unun kız (% 50,6), 38’inin erkek (% 49,4) olduğu saptandı. Yenidoğanları 22 tanesi (%28,6) NSVY ile, 55 tanesi (%71,4) C/S ile doğurtulmuştur. Doğum haftalarına bakıldığında 27 yenidoğanın (%35,0) miadında, 50’si ise (%65,0) preterm bebeklerdi, ortalama doğum haftaları $31,75 \pm 5,3$ (23-42) hafta saptandı. Doğum ağırlığına bakıldığında 40’ının (%51,9) ≤ 1500 gram, 37’sinin ise (%48,1) >1500 gram olduğu saptandı. Ortalama doğum ağırlığı 1745 ± 1065 (520-5500 gr) idi. İntrauterin büyüme eğrilerine göre 13’ü (%16,9) SGA, 60’ı (%77,9) AGA ve 4’ünün (%5,2) ise LGA olduğu görüldü.

Tablo 4. Trombositopenili vakaların demografik özellikleri-1

	Ortalama\pmSD	Min.-maks.
Doğum Haftası	$31,75 \pm 5,3$	(23-42)
Doğum Ağırlığı	1745 ± 1065	(520–5500)

Tablo 5. Trombositopenili vakaların demografik özellikleri-2

		n	%
Cinsiyet	Erkek	38	49,4
	Kız	39	50,6
Doğum şekli	NSVD	22	28,6
	C/S	55	71,4
Doğum haftası	Term	27	35,0
	Preterm (≤ 36 hafta)	50	65,0
Doğum ağırlığı	>1500g	37	48,1
	ÇDDA	40	51,9
İntrauterin büyüme eğrilerine göre	SGA	13	16,9
	AGA	60	77,9
	LGA	4	5,2

Soygeçmişe Ait Bulgular

Ailesel özellikleri değerlendirildiğinde 77 yenidoğanın 18 tanesinin (%23,4) ebeveynlerinde akraba evliliği öyküsü mevcuttur. Aile öyküsü açısından bakıldığında 77 yenidoğanın hiçbirinde (%0) ailesinde kanama bozukluğu öyküsü saptanmadı. 1'inde (%1,3) kardeşte trombositopeni öyküsü, 7 hastada (%9,1) kardeşte İKK öyküsü varlığı tespit edildi. Soygeçmişe ait özellikler Tablo 6'de verilmiştir.

Tablo 6. Soygeçmişe ait bulgular

		n	%
Akraba evliliği	Var	18	23,4
	Yok	59	76,6
Ailede kanama bozukluğu öyküsü	Var	0	0
	Yok	77	100
Ailede trombositopenik bebek öyküsü	Var	1	1,3
	Yok	76	98,7
Ailede İKK mevcut bebek öyküsü	Var	7	9,1
	Yok	70	90,9

Prenatal Döneme Ait Bulgular

Prenatal döneme ait bulgular değerlendirildiğinde; %66,2 sinde prenatal hastalık öyküsünün olduğu saptandı. Annelerin 25'inde (%32,4) hipertansiyon, preeklampsi, diyabet, trombositopeni öyküsü mevcuttu.

Prenatal döneme ait özellikler Tablo 7'de verilmiştir.

Trombositopenili yenidoğanların %33,8 inde antenatal steroid kullanımı görüldü.

Tablo 7. Prenatal döneme ait bulgular

		n	%
Annede HT	Var	10	13,0
	Yok	67	87,0
Annede pre-eklampsi	Var	9	11,7
	Yok	68	88,3
Annede DM	Var	4	5,2
	Yok	73	94,8
Annede trombositopeni	Var	2	2,6
	Yok	75	97,4
Plasenta previa	Var	1	1,3
	Yok	76	98,7
EMR	Var	9	11,7
	Yok	68	88,3
Anhidroamnios	Var	7	9,1
	Yok	70	90,9
Oligohidroamnios	Var	5	6,5
	Yok	72	93,5
Polihidramnios	Var	2	2,6
	Yok	75	97,4
Antenatal steroid	Var	26	33,8
	Yok	51	66,2

Natal Döneme Ait Bulgular

Trombositopenili yenidoğanların %66,2'sinde (n=51) sepsis bulguları görülmezken, %33,8'sinde sepsis bulguları görüldü. Bunların %20,8'inde kan kültüründe üreme mevcuttu. Vakaların %13,0 (n=10)'unda ise klinik sepsis nedeni ile sepsis tedavisi verildi.

Tablo 8. Trombositopeni sepsis birlikteliği

Sepsis	n	%
Üreme Var	16	20,8
Klinik Sepsis	10	13,0
Sepsis Yok	51	66,2
Toplam	77	100,0

Trombositopenili yenidoğanların %2,6'sında (n=2) DİK tablosu görüldü. (Tablo 9).

Tablo 9. Trombositopeni DİK birlikteliği

DİK	n	%
Var	2	2,6
Yok	75	97,4
Toplam	77	100

Onaltı yenidoğanda (%20,8) hafif HİE, 5 hastada (%6,5) orta HİE saptanırken 56 hastada HİE saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Trombositopeni HİE birlikteliği

HİE	n	%
Hafif	16	20,8
Orta	5	6,5
Ağır	0	0
Yok	56	72,7
Toplam	77	100,0

Trombositopenili yenidoğanların 5'inde (%6,5) NEK tablosu vardı (Tablo 11).

Tablo 11. Trombositopeni NEK birlikteliği

NEK	n	%
Var	5	6,5
Yok	72	93,5
Toplam	77	100,0

Trombositopenili yenidoğanlarda tanı sırasında en çok kullanılan ilaçlar arasında ilk sırada ampisilin (%45,4), dopamin (%26,0), vankomisin (%23,4), ibuprofen (%9,1) bulunmaktadır. Kullanılan ilaçlar Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Trombositopeni ilaç birlikteliği

İlaç kullanımı	n	%
Ampisilin	35	45,4
Dopamin	20	26,0
Vankomisin	18	23,4
İbuprofen	7	9,1
Antiepileptik	5	6,5
Heparin	4	5,2
Sildenafil	4	5,2
Furosemid	2	2,6
Dobutamin	2	2,6
Alprostadi	1	1,3
Alloprunol	1	1,3

Çalışmaya katılan 77 trombositopenik yenidoğanın %31,2’sinde (n=24) İKK tespit edilmiştir. Kanama bulguları arasında en çok İKK görüldüğü saptanmıştır. Yenidoğanların %57’sinde izlemde kanama bulgusu saptanmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Vakalarda saptanan kanama bulguları

Kanama Bulguları		n	%
Peteşi- Purpura	Var	4	5,2
	Yok	73	94,8
Pulmoner kanama	Var	3	3,9
	Yok	74	96,1
GIS kanaması	Var	2	2,6
	Yok	75	97,4
İKK	Var	24	31,2
	Yok	53	69,8

Trombositopenik İKK’lı yenidoğanların 15’sinde (%62,5) Grade 1-2 İVK, 7’sinde (%29,1) Grade 3-4 İVK, 2 sinde (%8,3) intraparakimal kanama saptanmış olup %68,9’ünde İVK saptanmamıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Trombositopeni İKK birlikteliği

İKK	n	%
Grade 1-2 (İVK)	15	19,5
Grade 3-4 (İVK)	7	9,1
İntraparankimal kanama	2	2,6
Toplam	24	31,2

Trombositopenik yenidoğanların tanı esnasında %40,3' ü CPAP, %31,2'si konvansiyonel MV, %3,9'u serbest oksijen ile desteklenmiş olup %24,7'sinde herhangi bir ventilasyon desteği almadığı saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Vakalarda verilen ventilasyon desteği

Mekanik ventilasyon		N	%
Serbest oksijen	Var	3	3,9
	Yok	74	96,1
CPAP	Var	31	40,3
	Yok	43	59,7
Konvansiyonel MV	Var	24	31,2
	Yok	53	68,8
HFO	Var	0	0
	Yok	0	0
Yok		19	24,7
Toplam		77	100

Trombositopenili yenidoğanlarda trombositopeni ağırlık derecesine bakıldığında; tüm yatan hastaların %3,4'ünde hafif, %7,1'inde orta, %3,2'sinde ağır trombositopeni geliştiği, trombositopenik vakaların ise %24,7'sinin hafif, %51,9'unun orta, %23,4'ünün ağır trombositopeni olduğu saptanmıştır.

Tablo 16. Vakaların trombositopeni ağırlık derecesine göre dağılımı

Trombositopeni derecesi	n	Tüm vakalar (n=558)	Trombositopenik vakalar (n=77)
Hafif	19	%3,4	24,7
Orta	40	%7,1	51,9
Ağır	18	%3,2	23,4
Toplam	77	%13,7	100,0

Trombositopeninin başlangıç zamanına göre bu hastaların %61'inde erken başlangıçlı trombositopeni, %39'unda geç başlangıçlı trombositopeni olduğu görülmüştür (Tablo 17).

Tablo 17. Vakaların trombositopeni başlangıç zamanına göre dağılımı

Trombositopeni gelişme zamanına göre	n	%
Erken <72 saat	47	61,0
Geç >72 saat	30	39,0
Toplam	77	100,0

Trombositopenili yenidoğanlar incelendiğinde trombositopeni tanı günü ortalama 7,6 gün, en düşük trombositopeni saptanma günü en çok 2. gün olup ortalama 8,5 gün, en düşük trombosit sayısı ortalama 20.625/mm³ olup trombositopeni süresi ortalama 13 gün olarak saptanmıştır (Tablo 18).

Tablo 18. Trombositopenili yenidoğanlarda trombositopeni nicelikleri

	Ortalama	Ortanca
Trombositopeni ilk tanı günü	7,6	2
En düşük trombositopeni günü	8,5	3
En düşük trombosit sayısı (mm ³)	20625	19500
Trombositopeni süresi	13	8

Trombositopenili yenidoğanlarda trombositopeni nedeni olarak en sık sepsis (%26,0) saptanmış olup ardından perinatal asfiksi (%20,8) tespit edilmiştir. Perinatal enfeksiyon hastaların 16 (%11,7)'sında saptanmıştır Vakaların 8'inde (%10,4) trombositopeninin annedeki HT-preeklampsi ve eklampsi sonucu geliştiği kabul edilmiştir. Dört annede otoimmün hastalık (İTP, SLE) mevcuttu. Dört hastada NEK sonucu trombositopeni gelişmişti. Dört hastada Down sendromu vardı. Dört hastada trombositopeni polistemi ile birlikteydi. Üç hastada Rh uyuşmazlığına bağlı hemolize bağlı trombositopeni geliştiği saptandı. İki hastada DİK mevcuttu. İki hastada tanısız doğrulama yapılamadı ancak öyküye dayanılarak NAİT olarak değerlendirildi. Bir hastamızın metabolik hastalık vardı. Saptanan nedenler Tablo 19'de gösterilmiştir.

Tablo 19. Tüm vakalarda saptanan trombositopeni nedenler,

Tanımlar	n	%
Sepsis	20	26,0
Perinatal Asfiksi	16	20,8
Perinatal Enfeksiyon	9	11,7
Annede HT-preeklampsi-eklampsi	8	10,4
NOİT	4	5,2
NEK	4	5,2
Kromozom Anomalisi (Down sendromu)	4	5,2
Polisitemi	4	5,2
Hemoliz	3	3,9
DİK	2	2,6
NAİT	2	2,6
Metabolik Hastalık	1	1,3
Toplam	77	100,0

Yaptığımız çalışmada görülmüştür ki erken başlangıçlı trombositopenisi olan yenidoğanlarda en sık saptanan tanı %34 ile perinatal asfiksi, ikinci sırada ise %19 ile perinatal enfeksiyon yer almıştır. Geç başlangıçlı trombositopenide ise en sık % 63,3 ile sepsis görüldüğü tespit edilmiştir (Tablo 20,21).

Tablo 20. Erken başlangıçlı trombositopenide saptanan nedenler tanımlar

Tanımlar	<72 saat	
	n	%
Perinatal asfiksi	16	34,0
Perinatal enfeksiyon	9	19,1
Annede HT-Preeklampsi-Eklampsi	8	17,0
NOİT	5	10,7
Kromozomal anomali	4	8,5
Polistemi	4	8,5
NAİT	1	2,1
Toplam	47	100

Tablo 21. Geç başlangıçlı trombositopenili yenidoğanlarda tanılar

Tanılar	>72 saat	
	n	%
Sepsis	19	63,3
NEK	5	16,7
Hemoliz	3	10,0
DİK	2	6,7
Metabolik hastalık	1	3,3
Toplam	30	100

Araştırmamızda prematüre yenidoğanlarda en sık saptanan tanı sepsis iken, term yenidoğanlarda en sık saptanan tanının asfiksi olduğu tespit edilmiştir (Tablo 22,23).

Tablo 22. Preterm yenidoğanlarda saptanan trombositopeni nedenleri

Tanılar	<36 hafta	
	n	%
Sepsis	17	28,8
Perinatal asfiksi	11	18,7
Perinatal enfeksiyon	7	11,8
Annede HT-Preeklampsi-Eklampsi	7	11,8
NEK	5	8,5
NOİT	4	6,8
Kromozomal anomali	3	5,0
DİK	1	1,7
NAİT	1	1,7
Hemoliz	1	1,7
Metabolik hastalık	1	1,7
Polistemi	1	1,7
Toplam	59	100

Tablo 23. Term yenidoğanlarda saptanan trombositopeni nedenleri

Tanılar	>36 hafta	
	n	%
Perinatal asfiksi	5	27,8
Polistemi	3	16,6
Sepsis	2	11,1
Perinatal enfeksiyon	2	11,1
Hemoliz	2	11,1
Annede HT-Preeklampsi-Eklampsi	1	5,6
NOİT	1	5,6
Kromozomal anomali	1	5,6
DİK	1	5,6
Toplam	18	100

Trombositopenisi olan SGA'lı yenidoğanlarda en sık görülen ilk üç tanı sırasıyla sepsis, perinatal asfiksi ve perinatal enfeksiyon olduğu tespit edilmiştir (Tablo 24).

Tablo 24. SGA'lı yenidoğanlarda saptanan trombositopeni nedenleri

Tanılar	SGA	
	n	%
Perinatal asfiksi	2	15,5
Perinatal enfeksiyon	2	15,5
Sepsis	5	38,5
NEK	2	15,5
Polistemi	1	7,5
Annede HT-Preeklampsi-Eklampsi	1	7,5
Toplam	13	100

Trombositopenili yenidoğanlarda hastaların %26,0'sına en az bir kez trombosit süspansiyonu verilmiş olup, %19,5'una İVİG tedavisi uygulanmıştır (Tablo 25).

Tablo 25. Vakalarda trombosit süspansiyonu ve İVİG kullanımı

Trombositopeni tedavisi	n	%
Trombosit süspansiyonu	20	26,0
İVİG	15	19,5

Trombositopenili yenidoğanların 68'i (%88,3) taburcu olurken, 9'u (%11,7) exitus olmuştur (Tablo 26).

Tablo 26. Vakaların taburculuk durumu

Taburculuk Durumu	N	%
Taburcu	68	88,3
Ex	9	11,7
Toplam	77	100,0

Trombositopenisi olan ve olmayan yenidoğanlar incelendiğinde cinsiyetin trombositopeni üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür. Ancak trombositopeni saptan bebeklerin %71,4'ünün C/S ile doğduğu ve C/S doğum ile trombositopeni arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.(p=0,029)(Tablo 27).

Tablo 27. Vakaların cinsiyet ve doğum şeklinin trombositopeni ile ilişkisi

			Trombositopeni		P*
			Yok	Var	
Cinsiyet	Kız	n	211	39	0,292
		%	43,9	50,6	
	Erkek	n	270	38	
		%	56,1	49,4	
Doğum Şekli	C/S	n	398	55	0,029
		%	82,7	71,4	
	NVD	n	83	22	
		%	17,3	28,6	

Doğum haftası ve doğum kilosunun trombositopeni ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir.(p<0,001). Doğum haftası 36 hafta ve altında olanlarda ve doğum kilosu <1500 gram olanlarda trombositopeni görülme oranı anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo 28).

Tablo 28. Vakaların doğum haftası ve doğum ağırlığının trombositopeni ile ilişkisi

			Trombositopeni			P*
			Yok	Var	Toplam	
Doğum Haftası	<36 hafta	n	259	59	318	<0,001
		%	82,3	17,7	100	
	>36 hafta	n	223	17	240	
		%	92,9	7,1	100	
	Toplam	n	481	77	558	
		%	86,3	13,7	100	
Doğum Ağırlığı	<1500 g altı	n	49	40	89	<0,001
		%	57	43	100	
	>1500 g üstü	n	432	37	469	
		%	92,5	7,5	100	
	Toplam	n	481	77	558	
		%	86,3	13,7	100	

Trombositopenisi olan ve olmayan yenidoğanlarda doğum persentilinin trombositopeni ile ilişkisi anlamlı saptanmıştır. SGA'lı bebeklerde trombositopeni oranı AGA ve LGA'lı bebeklere göre daha yüksek saptanmıştır (p=0,005)(Tablo 29).

Tablo 29. Vakaların intrauterin büyüme durumunun trombositopeni ile ilişkisi

			Trombositopeni			P*
			Yok	Var	Toplam	
Doğum persentili	SGA	n	28	13	41	0,005
		%	68,2	31,7	7,4	
	AGA	n	399	60	459	
		%	86,9	13,1	82,3	
	LGA	n	53	4	57	
		%	92,9	7,1	10,3	

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen tüm vakalar değerlendirildiğinde trombositopenik hastalarda mortalite oranının arttığı saptanmıştır (p=0,09) (Tablo 30).

Tablo 30. Trombositopenili olan ve olmayan vakalarda taburculuk durumu

			Taburculuk			P*
			Taburcu	Exitus	Toplam	
Trombositopeni	Var	n	68	9	77	0,009
		%	88,4	11,6	100	
	Yok	n	461	20	481	
		%	95,9	4,1	100	
	Toplam	n	529	29	558	
		%	94,9	5,1	100	

Doğum ağırlığı ≤ 1500 g trombositopenili vakaların %52,5'inde (n=21) İKK izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ($p < 0,001$) (Tablo 31).

Tablo 31. Vakaların doğum ağırlığının İKK sıklığı ile ilişkisi

Doğum ağırlığı		İKK			P*
		Yok	Var	Toplam	
≤ 1500 g	n	19	21	40	<0,001
	%	47,5	52,5	100	
>1500g	n	34	3	37	
	%	96,9	3,1	100	

Çalışmamızda doğum haftası ve İKK arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olup, trombositopenik pretermelerde İKK' nın daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir ($p=0,006$) (Tablo 32).

Tablo 32. Vakaların doğum haftasının İKK sıklığı ile ilişkisi

Doğum haftası		İKK			P*
		Yok	Var	Toplam	
Preterm	n	28	22	50	0,006
	%	56,0	44,0	100	
Term	n	25	2	27	
	%	92,6	7,4	100	

Çalışmamızda trombositopenik vakalarda sepsis ve İKK arasında , NEK ve İKK arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olup $p=0,019$ olarak bulunmuştur (Tablo 33).

Tablo 33. Vakalarda sepsis ve NEK tanılarının İKK sıklığı ile ilişkisi

Sepsis		İKK			
		Yok	Var	Toplam	
Sepsis	n	15	11	26	0,019
	%	58	42	100	
Yok	n	38	13	51	
	%	74,6	25,4	100	
Toplam	n	53	24	77	
	%	68,9	31,1	100	
NEK					
		Yok	Var	Toplam	
Var	n	2	3	5	0,34
	%	40	60	100	
Yok	n	51	21	72	
	%	70,8	29,2	100	
Toplam	n	53	24	77	
	%	68,9	31,1	100	

Tombositopenili yenidoğanlarda HİE-İKK arasındaki ilişkiye bakıldığında HİE ağırlık derecesi arttığında İKK görülme oranının da arttığı görülmüş olup bu ilişki anlamlı olarak değerlendirilmiştir (p=0,008) (Tablo 34).

Tablo 34. Vakalarda HİE tanısının İKK sıklığı ile ilişkisi

HİE		İKK			P*
		Yok	Var	Toplam	
Hafif	n	9	7	16	0,008
	%	56,2	43,8	100	
Orta	n	2	3	5	
	%	40,0	60,0	100	
Ağır	n	0	0	0	
	%	100	100	100	
Yok	n	42	14	56	
	%	75,0	25,0	100	
Toplam	n	53	24	77	
	%	68,9	31,1	100	

Trombositopenili yenidoğanlarda konvansiyonel ventilasyon uygulananlarda İKK görülme oranının yüksek olduğu saptanmış olup mekanik ventilasyon desteği ile İKK arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır($p<0,001$) (Tablo 35).

Tablo 35. Vakalarda mekanik ventilasyon desteğinin İKK sıklığı ile ilişkisi

Mekanik ventilasyon		İKK			P*
		Yok	Var	Toplam	
CPAP	n	25	6	31	<0,001
	%	80,6	19,4	100	
Konvansiyonel ventilasyon	n	7	17	24	
	%	29,2	70,8	100	
HFO	n	0	0	0	
	%	100	100	100	
Serbest oksijen	n	2	1	3	
	%	66,7	33,3	100	
Yok	n	19	0	19	
	%	100	0	100	
Toplam	n	53	24	77	
	%	68,9	31,1	100	

Trombositopeninin ağırlık derecesi arttıkça İKK görülme oranının arttığı görülmüş olup, anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,034$)(Tablo 36).

Tablo 36. Vakalarda trombositopeni ağırlık derecesinin İKK sıklığı ile ilişkisi

Trombositopeni derecesi		İKK			P*
		Yok	Var	Toplam	
Hafif	n	15	4	19	0,034
	%	78,9	21,1	100	
Orta	n	31	9	40	
	%	77,5	22,5	100	
Ağır	n	7	11	18	
	%	38,8	61,1	100	
Toplam	n	53	24	77	
	%	68,9	31,1	100	

Yaptığımız çalışmada trombositopeni başlama zamanı ile İKK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır($p=0,710$)(Tablo 37).

Tablo 37. Vakalarda trombositopeni başlama zamanının İKK sıklığı ile ilişkisi

Trombositopeni zamanı		İKK			P*
		Yok	Var	Toplam	
Erken tromositopeni	n	35	12	47	0,710
	%	74,4	25,6	100	
Geç trombositopeni	n	18	12	30	
	%	60,0	40,0	100	
Toplam	n	53	24	77	
	%	68,9	31,1	100	

Trombositopenili yenidoğanlarda doğum ağırlığı ve doğum haftası ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 38, 39).

Tablo 38. Vakalarda doğum ağırlığının mortalite ile ilişkisi

Doğum ağırlığı		Mortalite			P*
		Yok	Var	Toplam	
≤1500g	n	33	7	40	0,139
	%	82,5	17,5	100	
>1500	n	35	2	37	
	%	94,6	5,4	100	
Toplam	n	68	9	77	
	%	88,4	11,6	100	

Tablo 39. Vakalarda doğum haftasının mortalite ile ilişkisi

Doğum haftası		Mortalite			P*
		Yok	Var	Toplam	
Preterm	n	43	7	50	0,587
	%	86	14	100	
Term	n	25	2	27	
	%	92,6	7,4	100	
Toplam	n	68	9	77	
	%	88,4	11,6	100	

Trombositopenili hastalarda sepsis ve mortalite arasındaki ilişkiye akıldığında sepsisin mortalite oranı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür (p=0,07)(Tablo 40).

Tablo 40. Vakalarda sepsis ve NEK tanısının mortalite ile ilişkisi

Sepsis		Mortalite			P*	
		Yok	Var	Toplam		
Sepsis	n	20	6	26	0,07	
	%	77	23	100		
Yok	n	48	3	51		
	%	94	6	100		
Toplam	n	68	9	77		
	%	88,4	11,6	100		
NEK		Yok	Var	Toplam		0,581
Var	n	5	0	5		
	%	100	0	100		
Yok	n	63	9	72		
	%	87,5	12,5	100		
Toplam	n	68	9	77		
	%	88,4	11,6	100		

Araştırmamızda HİE ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(p=0,51) Tablo 41).

Tablo 41. Vakalarda HİE tanısının mortalite ile ilişkisi

HİE		Mortalite			P*
		Yok	Var	Toplam	
Hafif	n	13	3	16	0,51
	%	81,3	18,7	100	
Orta	n	5	0	5	
	%	100	0	100	
Ağır	n	0	0	0	
	%	100	100	100	
Yok	n	50	6	56	
	%	89,3	10,7	100	
Toplam	n	68	9	77	
	%	88,4	11,6	100	

Araştırmamızda trombositopenik hastalarda mekanik ventilasyon desteği ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,213)(Tablo 42).

Tablo 42. Vakalarda mekanik ventilasyon desteğinin mortalite ile ilişkisi

Mekanik ventilasyon		Mortalite			P*
		Yok	Var	Toplam	
CPAP	n	27	4	31	0,213
	%	87,1	12,9	100	
Konvansiyonel ventilasyon	n	20	4	24	
	%	83,4	16,6	100	
HFO	n	0	0	0	
	%	100	100	100	
Serbest oksijen	n	2	1	3	
	%	66,7	33,3	100	
Yok	n	19	0	19	
	%	100	0	100	
Toplam	n	68	9	77	
	%	88,4	11,6	100	

Trombositopeni ağırlık derecesi ve trombositopeni görülme zamanı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir(p=0,657)(p=0,257) (Tablo43,44).

Tablo 43. Vakalarda trombositopeni ağırlık derecesinin mortalite ile ilişkisi

Trombositopeni derecesi		Mortalite			P*
		Yok	Var	Toplam	
Hafif	n	16	1	17	0,657
	%	94,2	5,8	100	
Orta	n	35	6	41	
	%	85,4	14,6	100	
Ağır	n	17	2	19	
	%	89,5	10,5	100	
Toplam	n	68	9	77	
	%	88,4	11,6	100	

Tablo 44. Vakalarda trombositopeni başlama zamanının mortalite ile ilişkisi

Trombositopeni zamanı		Mortalite			P*
		Yok	Var	Toplam	
Erken trombositopeni	n	43	4	47	0.257
	%	91,5	8,5	100	
Geç trombositopeni	n	25	5	30	
	%	83,4	16,6	100	
Toplam	n	68	9	77	
	%	88,4	11,6	100	

Çalışmamızda İVK derecelendirilmesi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (p=0,07) (Tablo 45).

Tablo 45. Vakalarda İVK derecelendirmesi ile mortalite ilişkisi

İVK		Mortalite			P*
		Yok	Var	Toplam	
Evre 1-2	n	9	3	12	0,07
	%	75	25	100	
Evre 3-4	n	5	2	7	
	%	71,5	28,5	100	
Yok	n	54	4	58	
	%	93,2	6,8	100	
Toplam	n	68	9	77	
	%	88,4	11,6	100	

Çalışmamızda vakaların trombosit transfüzyonu alması ile mortalite oranı arasında bir ilişki tespit edilmemiştir (Tablo 46).

Tablo 46. Vakalarda trombosit transfüzyonu ile mortalite ilişkisi

Trombosit transfüzyonu		Mortalite			P*
		Yok	Var	Toplam	
Var	n	17	3	20	0,434
	%	85	15	100	
Yok	n	51	6	57	
	%	89,5	10,5	100	
Toplam	n	68	9	73	
	%	88,4	11,6	100	

5. TARTIŞMA

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalarda trombositopeni en sık gördüğümüz hematolojik sorunlardan biridir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların yaklaşık %25'inde görülür (1, 2). Trombositopeni hayatı tehdit eden kanamalar için bir risk faktörü olduğundan mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. Çalışmamızda riskli yenidoğanların izlendiği 3. basamak yenidoğan yoğun bakım ünitemizde Ekim 2014-Aralık 2016 tarihleri arasında yatan tüm bebeklerin dosyalarını geriye dönük olarak tarayarak trombositopeni sıklığımızı, nedenlerini ve trombositopenin mortalite ve morbidite üzerine olan etkilerini tespit etmeyi amaçladık.

Yenidoğanlarda trombositopeni sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında; incelenen yenidoğanların özelliklerine bağlı olarak %1-80 arasında değişen sonuçlar saptanmıştır. Term doğan tüm bebeklerin kord kanlarının incelendiği bir çalışmada trombositopeni insidansı %2 saptanmış, aynı çalışmada ağır trombositopeni insidansı ise %0,24 olarak izlenmiştir (5). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan ADDA bebeklerde yapılmış bir çalışmada %74'ünde en az bir kez trombositopeni geliştiği saptanmıştır (5, 14, 15). Ulusoy ve ark. (75) çalışmalarında trombositopeni sıklığını; tüm yenidoğanlarda % 3,8, term bebeklerde %1,3, premature bebeklerde %12 ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatmış tüm hastalarda %12 olarak tespit etmişlerdir. Güzoğlu ve ark. (76) 2015 yılında yayınladıkları ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izledikleri tüm bebeklerin incelendiği çalışmalarında trombositopeni sıklığını %11 olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatırılarak izlenen tüm hastalar incelenmiş ve 558 hastanın 77'sinde trombositopeni görülmüştür. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda trombositopeni sıklığımız %13,7 olarak tespit edilmiştir.

Ulusoy ve ark. (75) çalışmalarında trombositopeni erkek cinsiyette fazla saptanmış ve bunun sebebi olarak ise yenidoğanlarda sepsisin erkeklerde daha çok

görülmesine ve prenatal HT öyküsü olan annelerin erkek yenidoğanlarında trombositopen sıklığının daha yüksek olduğunun gösterilmesine bağlı olabileceği belirtilmiştir. Buna karşın bizim sonuçlarımızda cinsiyet ile trombositopeni görülme sıklığı açısından anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Doğum haftaları ve doğum ağırlığına göre değerlendirildiğinde; preterm bebekler trombositopeni gelişimi ile ilişkilendirilen respiratuar distres sendromu (RDS), NEK dahil olmak üzere komplikasyonlar geliştirebilirler ve bu sebeple gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça trombositopenin görülme sıklığının arttığı görülmektedir. Literatüre bakıldığında ÇDDA yenidoğanlarda %70-80 sıklık bildiren çalışmalar vardır (17, 18). ADDA bebeklerde yapılmış bir çalışmada %74'ünde en az bir kez trombositopeni saptanmıştır (5, 14, 15). Ulusoy ve ark. (75) çalışmalarında term bebeklerde %1,3, premature bebeklerde %12 trombositopeni saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatırılan term hastaların %7,1'de, prematüre hastaların %17,7'sinde trombositopeni saptanmıştır. Doğum ağırlığına göre bakıldığında ise <1500 g bebeklerin %43'de, >1500g bebeklerin ise %7,5 de trombositopeni saptanmıştır. Prematürelerde ve doğum ağırlığı <1500 g altında trombositopeni insidansı anlamlı yüksek bulunmuştur. Oranlarımızın yüksek olmasının nedeni olarak, hastanemizin il içerisinde yüksek riskli gebeleözellekle preeklampsi, eklampsi ve hellp sendromlu gebelerin sevk merkezi olmasından kaynaklı olabileceğini düşünüyoruz.

Christensen RD. ve ark. 2015 de yayınladıkları çalışmada SGA doğan yenidoğanlarda trombositopeni insidansının istatistiksel olarak anlamlı arttığını saptamışlardır. Bu yenidoğanların %10'unda trombositopenin nedeni (DİK, erken başlangıçlı sepsis ile birlikte tüketime bağlı trombositopeni, kemik iliği yetmezliği sendromları ile ilişkili trombositopeni, ECMO tedavisi) tespit edilmiş ancak geri kalan %90'ında sebep bulunamamış ve bu vakaları SGA trombositopenisi olarak tanımlamışlardır (19). Bizim çalışmamızda tüm hastaların %7,4'de SGA mevcut olup, bunların %31,7'sinde trombositopeni geliştiği saptanmıştır. SGA bebeklerde trombositopeninin anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır. SGA tanılı bebeklerde başlıca trombositopeni nedenlerinin ise sepsis ve perinatal asfiksi olduğu gözlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda trombositopenin ağırlık derecesine göre bakıldığında tüm yenidoğanlarda ağır trombositopeni insidansı 0,14-0,20 arasında bildirilmiştir (5, 20). Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatanlarda ise ağır trombositopeni insidansı ise %2,4-%10 arasında bildirilmiştir (2, 7, 9, 14). Bizim çalışmamızda ağırlık derecesine göre vakalarımızı değerlendirdiğimizde yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan 558 hastada; %3,4 hafif, %7,1 orta trombositopeni, %3,2 ağır trombositopeni geliştiği saptanmıştır.

Trombositopenin nedenlerine başlangıç zamanına göre bakıldığında, erken başlangıçlı trombositopeni daha çok preterm yenidoğanlarda ve çoğunlukla plasental yetersizlik, fetal hipoksi, İUBG ve perinatal enfeksiyon ile ilişkilidir (3, 37). Geç trombositopeni ise çoğu zaman sepsis ya da NEK ile ilişkili bulunmuştur (77). Chakravorty ve ark.'ın yaptıkları bir çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan 901 hastanın 53'ünde (%6) trombositopeni saptanmış, hastaların çoğunluğunda trombositopenin sepsis veya NEK'e bağlı geliştiği bildirilmiştir (78). Ulusoy ve ark. (75) çalışmalarında en sık trombositopeni sebebini geç sepsis, İUBG ve preeklampitik anne bebeği olarak tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada trombositopenin başlangıç zamanına göre erken başlangıçlı trombositopenin en sık nedenlerini İUBG (%18), preeklampitik anne bebeği (%9,7) ve erken başlangıçlı enfeksiyonlar (%7,4) olarak tespit etmişlerdir. Geç başlangıçlı trombositopeninin en sık nedenlerini ise geç başlangıçlı enfeksiyonlar (sepsis) (%26), ilaca bağlı (indometazin, ibuprofen) (%3,7) ve sepsis+ilaca bağlı (indometazin) (%3) olarak geliştiğini saptamışlardır. Güzoğlu ve ark.'nın (76) yaptıkları çalışmada en sık trombositopeni sebebi olarak geç sepsis, erken sepsis ve plasental yetersizlik olarak tespit etmişlerdir. Bizim sonuçlarımızda en sık trombositopeni nedeni genel olarak sepsis (%26), perinatal asfiksi (%20,8), perinatal enfeksiyon (%11,7) olarak saptadık. Erken neonatal trombositopeni nedenleri perinatal asfiksi (%34), perinatal enfeksiyon (%19), HT, preeklamsi ve eklampitik anne bebeği (%17) saptanmıştır. Geç neonatal sepsis nedenleri ise sepsis (%63), NEK (%17) ve hemoliz (%10) olarak izlenmiştir. Doğum haftasına göre bakıldığında prematürelde en sık nedenler sepsis (%29), perinatal asfiksi (%19) ve perinatal enfeksiyon (%12), term bebeklerde ise; perinatal asfiksi (%28), polisitemi (%17) ve sepsis (%11) olarak saptanmıştır.

Trombositopeninin en ciddi morbiditesi intrakranial kanamadır ve ağır trombositopenili hastaların yaklaşık %5'inde meydana gelir (50). Chakravorty ve ark.'nın çalışmasında prematurelerde intrakranial kanama oranı %16 bulunmuştur. Ağır trombositopeni intrakranial hemoraji riskini arttırmaktadır. Bizim çalışmamızda % 31,1 hasta İKK tanısı aldı. İKK lı hastaların 22 tanesi prematüreydi. Prematürelere İKK oranımız %37,2 olarak saptandı. Evre 3-4 İVK %11,8 Trombositopenili vakaların %19,5 de grade 1-2 İVK gelişti, %9,1 de grade 3-4 İVK ve %2,6 de parankimal kanama mevcuttu. Bizim çalışmamızda İKK kanama oranımızın yüksek çıkmasının sebebi kranial USG' de grade 1-2 İVK tanılarımızın çok olmasından kaynaklı olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda; prematürite, ÇDDA, HİE'nin evresinin artması, sepsis tanısı, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının olması ve trombositopenin ağırlık derecesinin artmasına bağlı olarak İKK'nın arttığı izlenmiştir. Buna karşılık; NEK ve trombositopenin başlangıç zamanı ile İKK arasında ilişki saptanmamıştır.

Trombositopeniye bağlı kanama yaşamı doğrudan tehdit edebilir. Ciddi kanaması olan semptomatik hastalarda başlangıç yaklaşımı trombosit transfüzyonu olmalı. Trombosit süspansiyonu kullanımı hayat kurtarıcı olmakla birlikte çeşitli riskleri de vardır. Trombosit transfüzyonunun mortaliteyi arttırdığına dair birçok rapor bulunmaktadır(49, 79). Trombositopenik yenidoğanların % 20-25'inde bir veya daha fazla trombosit süspansiyonu kullanılmaktadır (16). Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan ağır trombositopenili 273 hastanın incelendiği çalışmada; ağır trombositopeni insidansı %2,4 bulunmuş. Aynı çalışmada %86 hastaya trombosit transfüzyonu verilmiş ve mortalitenin en düşük trombosit sayısı ile ilişkili olmadığı ancak trombosit transfüzyon sayısının artması ile mortalitenin anlamlı arttığı tespit edilmiştir. (13). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan ADDA bebeklerde yapılmış bir çalışmada %74'ünde en az bir kez trombositopeni gelişmiş, bunların %62'sinin trombosit transfüzyon ihtiyacı olduğu ve trombosit tansfüzyon yapılan vakalarda mortalite hızının iki kez arttığı saptanmıştır (5, 14, 15). Ulusoy ve ark. (75) çalışmalarında trombositopenik hastaların %33'ünde trombosit süspansiyonu ihtiyacı olduğu bunların %11'nin exitus olduğu saptamış ve trombosit süspansiyonu verilen bebeklerde verilmeyen bebeklere göre mortaliteyi anlamlı yüksek bulunmuşlardır. Güzoğlu ve ark. (76) çalışmalarında hastaların %29'una trombosit suspansiyonu

verildiğini bildirmişler ve bu grupta mortalite oranını yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda trombositopenik hastaların %26'sında trombosit suspansiyonu verilmiştir. Trombosit suspansiyonu verilmesi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bunun sebebinin vaka sayımızın az olmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz

Çalışmamızda trombositopenili 77 hastanın 9'u eksitus olmuştur. Mortalite oranı %11,6 saptanmıştır. Mortalite oranı trombositopenili hastalarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda; prematürite, ÇDDA, HİE'nin evresinin artması, sepsis, NEK, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının olması ve trombositopenin başlangıç zamanı, trombositopenin ağırlık derecesinin artması ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak, yenidoğanlarda mortalite ve ciddi morbidite ile sonuçlanabilen trombositopeninin birçok nedeni mevcuttur. Bu yüzden trombositopeni için risk faktörlerinin bilinmesi ve yenidoğan bebeğin değerlendirilirken risk faktörleri açısından sorgulanması önemlidir. Trombositopenide erken dönemde tanı konularak trombositopeniye yol açan faktörün ortadan kaldırılması komplikasyonların ve mortalite riskinin azaltılması açısından önem taşımaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmada; 1 Ekim 2014 ve 31 Aralık 2016 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak tedavi gören toplam 558 hastanın dosyası retrospektif olarak değerlendirilmiş, trombositopeni sıklığı belirlenmiş ve mortalite ve morbidite ile ilişkisi gözden geçirilmiştir.
2. Trombositopeni insidansımız %13,7 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuç benzer hasta grubu ile yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.
3. Çalışmamızda trombositopeni sıklığının doğum haftası ve doğum ağırlığının azalması ile orantılı olduğu ve SGA lı bebeklerde daha sık görüldüğü saptanmıştır.
4. Bizim sonuçlarımızda en sık trombositopeni nedenleri sepsis (%26), perinatal asfiksi (%20,8), perinatal enfeksiyon (%11,7) olarak saptanmıştır. Bu sonuç dünyada ve ülkemizdeki çalışmaların sonuçları ile benzer bulunmuştur.
5. İKK sıklığının; prematürite ve ÇDDA'lı yenidoğanlarda anlamlı yüksek olduğu ve HİE'nin evresinin artması, sepsis tanısı, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının olması ve trombositopeninin ağırlık derecesinin artmasına bağlı olarak arttığı izlenmiştir.
6. Bizim çalışmamızda trombositopenik hastaların %26'sında trombosit suspansiyonu verilmiştir. Trombosit suspansiyonu verilmesi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.
7. Trombositopenili vakalarda mortalite oranının artığı saptanmıştır. Trombositopenili vakalarda mortalite oranı %11,6 bulunmuştur. Mortalite ile diğer risk faktörleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.
8. Perinatal asfiksi ve perinatal enfeksiyonlar trombositopeninin en sık sebeplerinden biri olarak saptanmıştır. Bu nedenle maternal risk faktörlerinin uygun kontrolü ve fetal distressin zamanında önlenmesi bebeklerde trombositopeni sıklığını düşürmede önemli bir role sahip olacaktır.

9. Trombositopenik yenidoğanlar genelde asemptomatiktir. Tam kan sayımı ile tesadüfen tespit edilirler. Bu yüzden trombositopeni için risk faktörlerinin bilinmesi ve yenidoğan bebeğin değerlendirilirken risk faktörleri açısından sorgulanması önemlidir.
10. Yenidoğan bebeklerde önlenebilir risklerin azaltılması ve risk faktörlerinin sorgulanarak trombositopenin erken tanınıp uygun tedavi verilmesi ile gelişebilecek komplikasyonların azalması sağlanacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. Sola-Visner M, Sallmon H, Brown R, editors. New insights into the mechanisms of nonimmune thrombocytopenia in neonates. *Seminars in perinatology*; 2009;33(1):43-51
2. Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate. *Blood reviews*. 2008;22(4):173-86.
3. Bussel JB, Sola-Visner M, editors. Current approaches to the evaluation and management of the fetus and neonate with immune thrombocytopenia. *Seminars in perinatology*; 2009;33(1):35-42
4. Forestier F, Daffos F, Catherine N, Renard M, Andreux J-P. Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. *Blood*. 1991;77(11):2360-3.
5. Sainio S, Järvenpää A-L, Renlund M, Riikonen S, Teramo K, Kekomäki R. Thrombocytopenia in Term Infants: A Population-Based Study. *Obstetrics & Gynecology*. 2000;95(3):441-6.
6. Murray NA, Roberts IA. Circulating megakaryocytes and their progenitors in early thrombocytopenia in preterm neonates. *Pediatric research*. 1996;40(1):112-9.
7. Murray N, Howarth L, McCloy M, Letsky E, Roberts I. Platelet transfusion in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. *Transfusion medicine*. 2002;12(1):35-41.
8. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile L-A, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics*. 2001;107(1):e1-e.
9. Von Lindern JS, van den Bruele T, Lopriore E, Walther FJ. Thrombocytopenia in neonates and the risk of intraventricular hemorrhage: a retrospective cohort study. *BMC pediatrics*. 2011;11(1):16.
10. Burrows RF, Kelton JG. Low fetal risks in pregnancies associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990;163(4):1147-50.
11. Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner M, Christensen R. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47 000 patients in a multihospital healthcare system. *Journal of perinatology*. 2009;29(2):130-6.

12. Chakravorty S, Roberts I. How I manage neonatal thrombocytopenia. *British journal of haematology*. 2012;156(2):155-62.
13. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Severe Thrombocytopenia in the NICU. *Pediatrics*. 2009;124(6):e1095-e100.
14. Christensen R, Henry E, Wiedmeier S, Stoddard R, Sola-Visner M, Lambert D, et al. Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital healthcare system. *Journal of Perinatology*. 2006;26(6):348-53.
15. Rastogi S, Olmez I, Bhutada A, Rastogi D. NCI classification of thrombocytopenia in extremely preterm neonates and its association with mortality and morbidity. *Journal of perinatal medicine*. 2011;39(1):65-9.
16. Sola-Visner M, Saxonhouse MA, Brown RE. Neonatal thrombocytopenia: what we do and don't know. *Early human development*. 2008;84(8):499-506.
17. Ferrer-Marin F, Chavda C, Lampa M, Michelson AD, Frelinger A, Sola-Visner M. Effects of in vitro adult platelet transfusions on neonatal hemostasis. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2011;9(5):1020-8.
18. Mehta P, Vasa R, Neumann L, Karpatkin M. Thrombocytopenia in the high-risk infant. *The Journal of pediatrics*. 1980;97(5):791-4.
19. Christensen RD, Baer VL, Henry E, Snow GL, Butler A, Sola-Visner MC. Thrombocytopenia in small-for-gestational-age infants. *Pediatrics*. 2015;136(2):e361-e70.
20. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(20):1463-6.
21. Stanworth SJ, Clarke P, Watts T, Ballard S, Choo L, Morris T, et al. Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. *Pediatrics*. 2009;124(5):e826-e34.
22. Castle V, Andrew M, Kelton J, Giron D, Johnston M, Carter C. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. *The Journal of pediatrics*. 1986;108(5):749-55.
23. Tardin FA, Avanza Júnior AC, Andiã MRA, Rabello SMAA, Cristello EdMG, Baltan ECV, et al. Combined rTPA and aspirin therapy for intracardiac thrombosis in neonates. *Arquivos brasileiros de Cardiologia*. 2007;88(5):e121-e3.
24. Whitley RJ, Cloud G, Gruber W, Storch GA, Demmler GJ, Jacobs RF, et al. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of a phase II study. *Journal of Infectious Diseases*. 1997;175(5):1080-6.

25. Sola MC, Del Vecchio A, Rimsza LM. Evaluation and treatment of thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *Clinics in perinatology*. 2000;27(3):655-79.
26. Bakanlığı S, Kliniği ađ. yenidoğan sepsisi tanısında trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi değerlerinin önemi.
27. Watts T, Roberts I, editors. Haematological abnormalities in the growth-restricted infant. *Seminars in neonatology*; 1999;4(1):41-54.
28. Watts TL, Murray NA, Roberts IA. Thrombopoietin has a primary role in the regulation of platelet production in preterm babies. *Pediatric research*. 1999;46(1):28-32.
29. Christensen RD, Baer VL, Yaish HM. Thrombocytopenia in late preterm and term neonates after perinatal asphyxia. *Transfusion*. 2015;55(1):187-96.
30. Boutaybi N, Steggerda S, Smits-Wintjens V, Zwet E, Walther F, Lopriore E. Early-onset thrombocytopenia in near-term and term infants with perinatal asphyxia. *Vox sanguinis*. 2014;106(4):361-7.
31. Cohen IJ. Room Temperature ADP-Induced First-Stage Hyperaggregation of Human Platelets: The Cause of Rewarming Deaths by Thrombocytopenia in Neonatal Cold Injury. *Pediatric hematology and oncology*. 1991;8(1):61-7.
32. Cohen IJ, Amir J, Gedaliah A, Rachmal A, Gorodischer R, Zaizov R. Thrombocytopenia of neonatal cold injury. *The Journal of pediatrics*. 1984;104(4):620-2.
33. Christensen RD, Sheffield MJ, Lambert DK, Baer VL. Effect of therapeutic hypothermia in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy on platelet function. *Neonatology*. 2012;101(2):91-4.
34. Nieminen U, Kekomäki R. Quinidine-induced thrombocytopenic purpura: clinical presentation in relation to drug-dependent and drug-independent platelet antibodies. *British journal of haematology*. 1992;80(1):77-82.
35. Couser RJ, Ferrara TB, Wright GB, Cabalka AK, Schilling CG, Hoekstra RE, et al. Prophylactic indomethacin therapy in the first twenty-four hours of life for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm infants treated prophylactically with surfactant in the delivery room. *The Journal of pediatrics*. 1996;128(5):631-7.
36. Kumar R, Yu V. Prolonged low-dose indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in very low birthweight infants. *Journal of paediatrics and child health*. 1997;33(1):38-41.
37. Roberts I, Murray N. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2003;88(5):F359-F64.

38. Kush ML, Gortner L, Harman CR, Baschat AA. Sustained hematological consequences in the first week of neonatal life secondary to placental dysfunction. *Early human development*. 2006;82(1):67-72.
39. Henry E, Walker D, Wiedmeier S, Christensen R. Hematological abnormalities during the first week of life among neonates with Down syndrome: data from a multihospital healthcare system. *American journal of medical genetics Part A*. 2007;143(1):42-50.
40. Hedberg VA, Lipton JM. Thrombocytopenia with Absent Radii: A Review of 100 Cases. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 1988;10(1):51-64.
41. Jones K. Dymorphology approach and classification. *Smith's Recognizable patterns of Human Malformation 6th ed Philadelphia: Elsevier Saunders*. 2006:1-62.
42. Letestu R, Vitrat N, Massé A, Le Couedic J-P, Lazar V, Rameau P, et al. Existence of a differentiation blockage at the stage of a megakaryocyte precursor in the thrombocytopenia and absent radii (TAR) syndrome. *Blood*. 2000;95(5):1633-41.
43. Ballmaier M, Germeshausen M, Schulze H, Cherkaoui K, Lang S, Gaudig A, et al. C-mpl mutations are the cause of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Blood*. 2001;97(1):139-46.
44. Van Den Oudenrijn S, Bruin M, Folman CC, Bussel J, De Haas M, Von Dem Borne AE. Three parameters, plasma thrombopoietin levels, plasma glycosialicin levels and megakaryocyte culture, distinguish between different causes of congenital thrombocytopenia. *British journal of haematology*. 2002;117(2):390-8.
45. Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology: Academic Press; 2016*.
46. Bussel JB. Immune thrombocytopenia in pregnancy: autoimmune and alloimmune. *Journal of reproductive immunology*. 1997;37(1):35-61.
47. Tiller H, Husebekk A, Skogen B, Kjeldsen-Kragh J, Kjaer M. True risk of fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia in subsequent pregnancies: a prospective observational follow-up study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2015.
48. Sola MC. Evaluation and treatment of severe and prolonged thrombocytopenia in neonates. *Clinics in perinatology*. 2004;31(1):1-14.
49. Baer V, Lambert D, Henry E, Snow G, Sola-Visner M, Christensen R. Do platelet transfusions in the NICU adversely affect survival? Analysis of 1600 thrombocytopenic neonates in a multihospital healthcare system. *Journal of Perinatology*. 2007;27(12):790-6.

50. Holzhauer S, Zieger B, editors. Diagnosis and management of neonatal thrombocytopenia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2011;16(6):305-310.
51. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE. *Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs*: McGraw-Hill New York; 2004.
52. Delbos F, Bertrand G, Croisille L, Ansart-Pirenne H, Bierling P, Kaplan C. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: predictive factors of intracranial hemorrhage. *Transfusion*. 2016;56(1):59-66.
53. Bussel JB, Primiani A. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: progress and ongoing debates. *Blood reviews*. 2008;22(1):33-52.
54. Kaplan C. Neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Haematologica*; 2008.
55. Bussel JB. What do we know about intracranial hemorrhage in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia? *Transfusion*. 2016;56(1):17-8.
56. Giovangrandi Y, Daffos F, Kaplan C, Forestier F, Mac Aleese J, Moirrot M. Very early intracranial haemorrhage in alloimmune fetal thrombocytopenia. *The Lancet*. 1990;336(8710):310.
57. Bussel J. Diagnosis and management of the fetus and neonate with alloimmune thrombocytopenia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(s1):253-7.
58. Bussel JB, Berkowitz RL, Lynch L, Lesser ML, Paidas MJ, Huang CL, et al. Antenatal management of alloimmune thrombocytopenia with intravenous γ -globulin: a randomized trial of the addition of low-dose steroid to intravenous γ -globulin. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;174(5):1414-23.
59. Bussel JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, McFarland JG. Fetal alloimmune thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(1):22-6.
60. Skogen B, Killie MK, Kjeldsen-Kragh J, Ahlen MT, Tiller H, Stuge TB, et al. Reconsidering fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia with a focus on screening and prevention. *Expert review of hematology*. 2010;3(5):559-66.
61. Bertrand G, Drame M, Martageix C, Kaplan C. Prediction of the fetal status in noninvasive management of alloimmune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(11):3209-13.
62. Knight M, Pierce M, Allen D, Kurinczuk JJ, Spark P, Roberts DJ, et al. The incidence and outcomes of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: a UK national study using three data sources. *British journal of haematology*. 2011;152(4):460-8.

63. Mechoulan A, Kaplan C, Muller JY, Branger B, Philippe HJ, Oury J-F, et al. Fetal alloimmune thrombocytopenia: is less invasive antenatal management safe? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2011;24(4):564-7.
64. Kamphuis MM, Oepkes D. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: prenatal interventions. *Prenatal diagnosis*. 2011;31(7):712-9.
65. Symington A, Paes B. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: harvesting the evidence to develop a clinical approach to management. *American journal of perinatology*. 2011;28(02):137-44.
66. Vinograd CA, Bussel JB. Antenatal treatment of fetal alloimmune thrombocytopenia: a current perspective. *Haematologica*; 2010.
67. Bussel JB, Berkowitz RL, Hung C, Kolb EA, Wissert M, Primiani A, et al. Intracranial hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia: stratified management to prevent recurrence in the subsequent affected fetus. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(2):135. e1-. e14.
68. Bassler D, Greinacher A, Okascharoen C, Klenner A, Ditomasso J, Kiefel V, et al. A systematic review and survey of the management of unexpected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion*. 2008;48(1):92-8.
69. Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR, Aster RH. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *British journal of haematology*. 2013;161(1):3-14.
70. Kiefel V, Bassler D, Kroll H, Paes B, Giers G, Ditomasso J, et al. Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). *Blood*. 2006;107(9):3761-3.
71. Kelton J. Idiopathic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy. *Blood reviews*. 2002;16(1):43-6.
72. Maayan-Metzger A, Leibovitch L, Schushan-Eisen I, Strauss T, Kenet G, Kuint J. Predictors for neonatal thrombocytopenia in infants of thrombocytopenic mothers during pregnancy. *Pediatric blood & cancer*. 2010;55(1):145-8.
73. Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: assessing the risks for the infant at delivery. *Obstetrical & gynecological survey*. 1993;48(12):781-8.
74. Perk Y, Atasay B, Çetinkaya M. Türk Neonatoloji Derneği kan ürünleri transfüzyon rehberi-2016.
75. Ulusoy E. Yenidoğanlarda trombositopeni nedenleri ve izlemi: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2012.

76. Güzöğlü N, Kara NA, Aliefendioğlu D. Yenidoğan yoğun bakım ünitemizdeki erken ve geç trombositopeni nedenlerinin değerlendirilmesi. Turkish journal of clinics and laboratory. 2015;6(4):121-5.
77. Baer V, Lambert D, Schmutz N, Henry E, Stoddard R, Miner C, et al. Adherence to NICU transfusion guidelines: data from a multihospital healthcare system. Journal of Perinatology. 2008;28(7):492-7.
78. Chakravorty S, Murray N, Roberts I. Neonatal thrombocytopenia. Early Hum Dev. 2005;81(1):35-41.
79. Christensen RD. Platelet transfusion in the neonatal intensive care unit: benefits, risks, alternatives. Neonatology. 2011;100(3):311-8.

