

24851

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**NEONATAL
TROMBOSİTOPENİLERDE
ETYOLOJİ**

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

Dr. Hale ÖREN

(Uzmanlık Tezi)

Tez Yöneticisi : Doç. Dr. Gülersu İRKEN

İZMİR - 1992

İÇİNDEKİLER	SAYFA
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇLAR	38
7. ÖZET	40
8. SUMMARY	41
9. KAYNAKLAR	42

GİRİŞ VE AMAÇ

Neonatal trombositopeni doğum anında ve yaşamın ilk ayında, gestasyon yaşına bakmaksızın trombosit sayısının $150 \times 10^9/L$ 'nin altında olması şeklinde tanımlanır (1-4). Yeni doğanda trombositopeni oldukça sık görülür. Değişik yeni doğan bakım ünitelerinin verilerine göre hasta yenidoğanlarda trombositopeni sıklığı % 20-50 arasında değişmekte, özellikle preterm bebekler neonatal trombositopeniden daha fazla etkilenmektedir (3, 5, 6).

Trombositler hemostazda önemli bir rol oynadıkları için trombositopeni kanamaya neden olup hasta bir bebekte tabloyu daha ağırlaştırabilir. Trombositopenik hasta yenidoğanlarda nontrombositopenik hasta yenidoğanlara göre intrakranial kanama riski yaklaşık 2,5 kez, nörolojik sekel 6 kez, mortalite ise 6 kez daha fazla olabilmektedir (7, 8).

Neonatal trombositopeni, trombosit tüketiminin artması, yapımın azalması, sekestrasyonun artması veya bunlardan herhangi birinin kombinasyonu sonucu meydana gelebilir (1-4, 9). Tüm detaylı araştırmalara rağmen neonatal trombositopenili bebeklerin % 60-80 inde primer mekanizma belirlenmemektedir (3, 6, 7). Hasta bir yenidoğanda birden fazla faktörün bir arada bulunabilmesi, bazı gerekli laboratuvar tetkiklerinin yeni doğanların küçüklükleri ve özel durumları nedeniyle yapılamaması neonatal trombositopeninin patogeneziine yönelik araştırmaları zorlaştırmaktadır. Bu nedenle neonatal trombositopeninin mekanizması hakkında henüz kesin ve yeterli bilgiler mevcut değildir.

Neonatal trombositopenide prognoz trombositopeninin nedeni ile yakın ilişkili olduğundan erken dönemde etkenin ortadan kaldırılması prognozu olumlu etkiler. Bu çalışmayla yeni doğan kliniğimize yatan term ve preterm bebeklerde trombositopeni görülme sıklığı, ortaya çıkan neonatal trombositopeninin etyolojisinde rol oynayan faktörlerin belirlenmesi ve önlenebilecek nedenlerin ortadan kaldırılarak trombositopeni sıklığının azaltılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Yenidoğanda normal trombosit sayısı çocuk ve erişkinlerdeki gibi 150- 450 x 10⁹/L arasında değişir (1-4). Preterm bebeklerde trombosit sayısı hafif düşüğe de yine normal erişkin sınırları içindedir (3, 10, 11). Trombositler direkt veya indirekt olarak diğer hemostatik sistemin elemanlarıyla beraber hemostazisin idamesinde önemli rol oynadığı için trombosit sayısı önem taşır; genellikle trombosit sayısı 50 - 100 x 10⁹/L arasında travma sonucu kanamalar meydana gelirken, 10 - 20 x 10⁹/L arasında spontan kanama riski oldukça yüksektir.

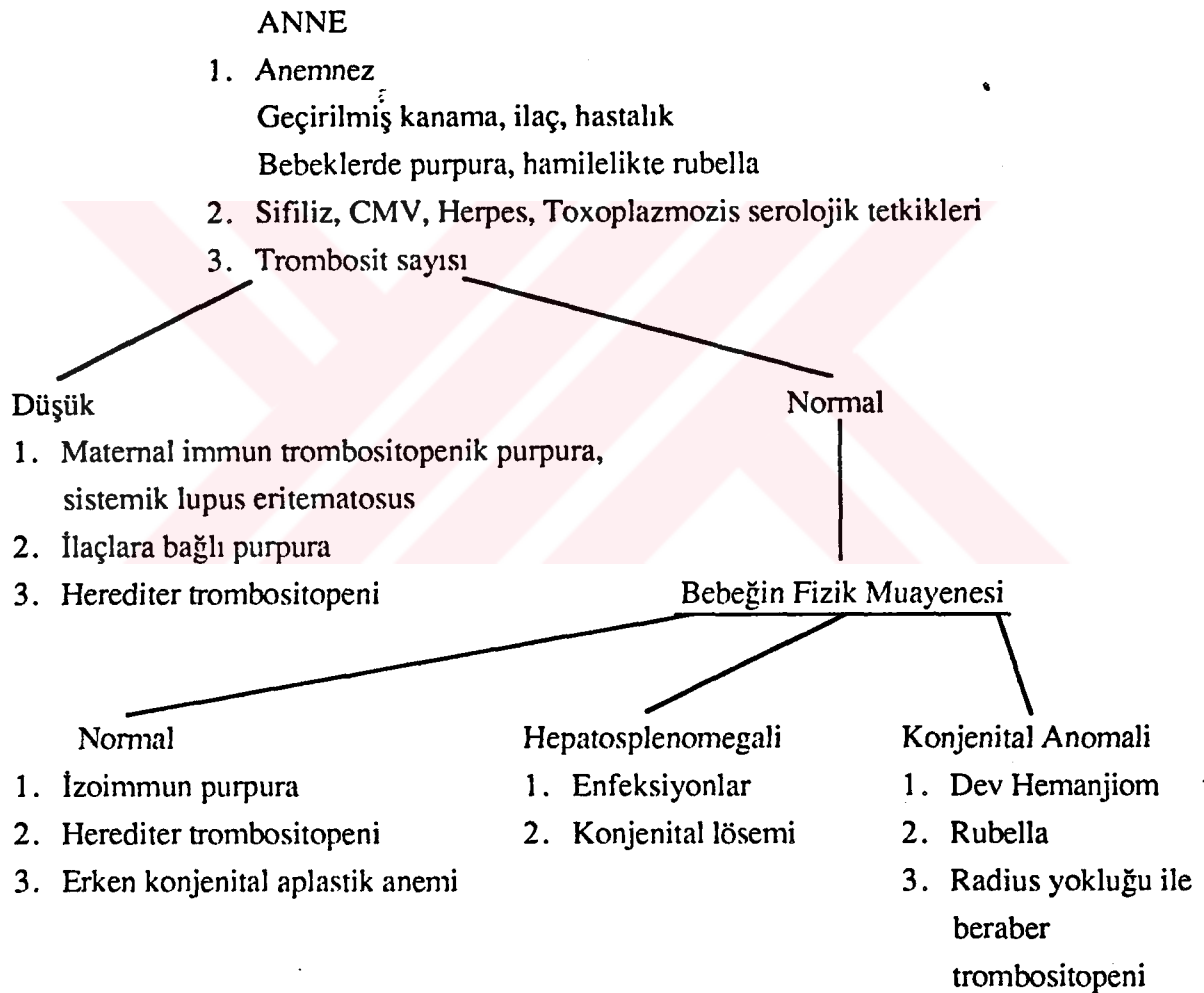
Yenidoğan döneminde erişkinlere göre trombositopeninin daha kolay gelişmesi bazı nedenlere bağlıdır. Doğumda umbilikal kord kanında hematopoetik öncül hücreler oldukça yüksek oranda olmasına karşılık yenidoğan megakaryositlerinin erişkin megakaryositlerinden daha küçük, daha az olgun olduğu, ancak 1 yaşından sonra erişkin boyutlarına ulaştığı, bu nedenle yenidoğan döneminde kantitatif ve kalitatif anomalilerin daha kolay meydana geldiği öne sürülmektedir (12). Ayrıca yenidoğanlarda hematopoetik öncül hücreler dolaşımında daha fazla olmasına rağmen, gerektiği an duruma uymak için rezervi az olduğundan trombositopeni, anemi ve lökopeni diğer yaş gruplarına göre daha sık görülmektedir (13).

Neonatal trombositopenide sorumlu mekanizmanın tayini bebeklerin küçüklüğü nedeniyle materyal elde edilmesindeki güçlük, bazı laboratuvar tetkiklerinin kontrendike olabilmesi, hasta bir yenidoğanda birden fazla etkenin bir arada bulunabilmesi nedeniyle sınırlı kalabilmektedir (3, 6, 7).

Neonatal trombositopeninin etkenini saptamada birinci basamak dikkatli bir anemnez almaktır. Örneğin bebekte enfeksiyon, kullanılan ilaçlar, annede hematolojik veya enfeksiyöz bir hastalık, ilaç alımı ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. İkinci basamakta fizik inceleme önem taşımaktadır. Genel durumu iyi, hasta görünümlü olmayan bir bebekte sepsis hariç diğer immun tipte trombositopeniler akla gelmeli, hasta görünümlü bir bebekte ise neonatal trombositopeni daha çok sepsis, dissemine intravasküler koagülasyon, karaciğer patolojisi, lokal damar trombüsleri gibi nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Bebeğin araştırılması kadar

annede de bu durumu yaratabilecek bir hastalığın varlığı mutlaka tetkik edilmelidir (Şekil 1) (9). Anne asemptomatik de olsa immün trombositopenik purpura, sistemik lupus eritematosus gibi hastalıklar yönünden incelenmeli, herhangi bir neden bulunamazsa neonatal alloimmün trombositopeni yönünden anne ve bebek araştırılmalıdır.

Şekil 1: Trombositopenik Yenidoğanda Anne ve Bebeğin Trombositopeni Etiyolojisi Açısından Değerlendirilmesi

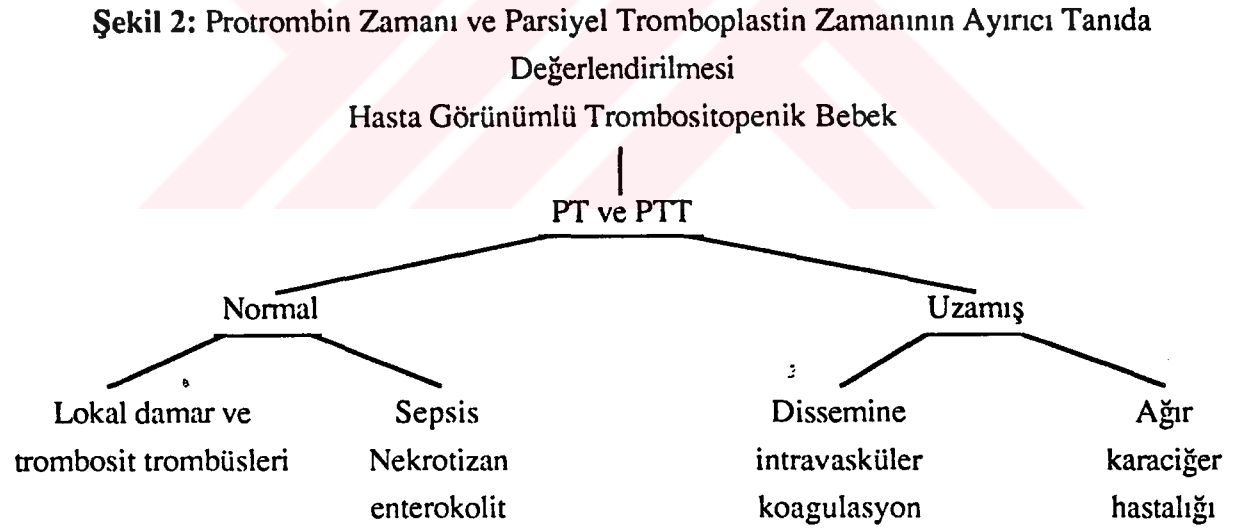


Neonatal trombositopeni etiyojisini aydınlatmada bazı laboratuvar tetkikleri önem taşımaktadır. Periferik yaymanın değerlendirilmesi, kanama zamanı, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen, fibrin yıkım ürünleri, neonatal enfeksiyona yönelik testler, kemik iliği aspirasyonu, trombosit

yaşam süresinin tayini, trombosit antijeninin tiplendirilmesi, trombositle ilişkili IgG tayini bu laboratuvar tetkikleri arasında yer almaktadır (1, 3, 5-9).

Neonatal trombositopeni bebekte periferik yaymanın değerlendirilmesi, tanıyı desteklemek kadar trombositopeninin etyolojisi hakkında da bilgi verebilmesi açısından önem taşımaktadır. Neonatal enfeksiyon, dissemine intravasküler koagülasyon, konjenital lösemi gibi durumlarda tanı koymada periferik yayma yardımcı olmaktadır. Trombositler yanısıra diğer kan hücrelerinde azalma varsa kemik iliğinde yapım azlığı olabileceği akla gelmektedir. Periferik yaymada trombositlerin normalden büyük görülmesi ise perifere verilen genç trombositlerin sayısında artışa bağlanmakta, bu da etyolojide tüketim hızındaki artışı desteklemektedir (5).

Protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı Şekil 2 de gösterildiği gibi hasta görünümlü bir bebekte trombositopeninin etyolojisi hakkında aydınlatıcı olabilmektedir.



Neonatal trombositopeni nedeniyle tetkik edilen bir yenidoğanda kemik iliği aspirasyonu trombositopeni kalıcı ise veya spesifik bir neden bulunamazsa yapılabilir, megakaryositlerin ve kemik iliğindeki diğer elemanların değerlendirilmesi ile etyolojik faktör hakkında bilgi edinilebilir (9).

Trombositler üzerindeki IgG ölçümü immun veya nonimmun tüketim

trombositopenilerinde veya trombositlerin yapım azlığına bağlı bozukluklarda ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda pozitif sonucun mutlaka immün trombositopenik purpurayı göstermeyeceği, birçok trombositopenik bozuklukta immün mekanizmanın sorumlu olabileceği bildirilmektedir (3, 5, 14, 15). Ancak maternal trombosit ile ilişkili IgG ölçümü alloimmün ve otoimmün trombositopeni arasında ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır (3).

Trombosit yaşam süresinin kısalığını göstermek için radyoaktif madde ile işaretli trombositler gösterilmektedir. Son yıllarda kullanılan Indium 111 ile işaretli trombositlerin taranmasıyla trombosit yaşam süresi hakkında daha iyi bilgiler edinilmektedir (5).

Neonatal trombositopeni ile seyreden çeşitli hastalıklar etyopatogenezine göre 4 grupta sınıflandırılabilir (1, 3, 9): 1. Trombosit tüketiminin artması, 2) Trombosit yapımının azalması, 3) Sekestrasyonun artması, 4) Trombosit yapımının azalması ve tüketimin artması (Tablo 1).

Tablo 1 : Yenidoğanda Trombositopeni Etyopatogenezi

- 1) Trombosit tüketiminin artması
 - A) İmmün trombositopeniler
 - a) Otoimmün nedenler (Annede immün trombositopenik purpura, sistemik lupus)
 - b) Neonatal alloimmün trombositopeni
 - c) Enfeksiyonlar
 - d) İlaçlar
 - B) Nonimmün trombositopeniler
 - a) Dissemine intravasküler koagülasyon
 - b) Kasabach - Merritt sendromu
 - c) Nekrotizan enterokolit
 - d) Katater uygulaması
 - e) Fototerapi
 - f) Exchange transfüzyon
 - g) Rh uyumsuzluğu
 - h) Persistan pulmoner hipertansiyon
 - ı) Respiratuvar distres sendromu
 - j) Polisitemi
 - k) İntrauterin gelişme geriliği
 - l) Enfeksiyonlar

- 2) Yapımın azalması
 - A) Konjenital ve herediter trombositopeniler
 - a) Radius yokluğu ile beraber trombositopeni (TAR)
 - b) Wiskott - Aldrich sendromu
 - c) May Hegglin anomalisi
 - d) Bernard - Soulier sendromu
 - e) Amegakaryositik trombositopeni
 - f) X-e bağı ve otozomal geçişli trombositopeniler
 - B) Trizomi 13 ve 18
 - C) Kemik iliği infiltrasyonları
- 3) Sekestrasyonun artması
 - A) Hipersplenizm
 - B) Hipotermi
- 4) Yapımın azalması ve tüketimin artması
İlaçlar, hipoksi, kalıtsal metabolik hastalıklar

1) Trombosit tüketiminin artmasına bağlı ortaya çıkan neonatal trombositopeniler: İmmun veya non-immun nedenlere bağlı olabilir.

A) Yenidoğanda İmmun trombositopeni : Annede yapılan IgG tipi otoantikörler, alloantikörler veya ilaca bağlı antikörler ile yenidoğanın viral veya bakteriyel enfeksiyonları seyrinde bebekte yapılan otoantikörlere bağlı olarak meydana gelir (1-5, 14-17).

a) Neonatal otoimmün trombositopeni : Tüm neonatal immunolojik purpura vakalarının % 80 ini oluşturur (2). Neonatal otoimmün trombositopeni immün trombositopenik purpura geçirmiş veya geçirmekte olan annenin maternal trombosit otoantikörlerinin fetal dolaşıma transplasental geçişi ile meydana gelir. Sıklıkla IgG karakterindeki bu antikörlerin plasentadan geçişi sinsitiotrofoblast membranındaki reseptörlerin aracılığı ile olur. Bu reseptörler IgG moleküllerinin Fc kısımlarını bağlar, transfer gerçekleştiğinde maternal trombosit otoantikörleri fetal trombositlere bağlanır. Bu sensitize olmuş hücreler retikuloendotelial sistemdeki fagositik hücreler tarafından hızla yıkılmaya başlarlar. Fetal-neonatal trombositopeninin ciddiyeti maternal trombosit otoantikörlerinin sub grubu, fetal - neonatal dolaşımdaki maternal trombosit otoantikörlerinin miktarı, retikuloendotelial sistemin aktivitesi ve kemik iliğinin bu hızlı trombosit yıkımını

kompanse edebilme yeteneği gibi etkenlere bağlıdır (16). İmmun trombositopenik purpuralı bir annede hastalığın aktif olması bebekteki trombositopeni riskini attırmaktadır, ancak remisyonadaki annelerden de trombosit sayıları normal olduğu halde dolaşan antitrombosit antikorları bulunması nedeniyle trombositopenik bebekler doğabilir (18-21).

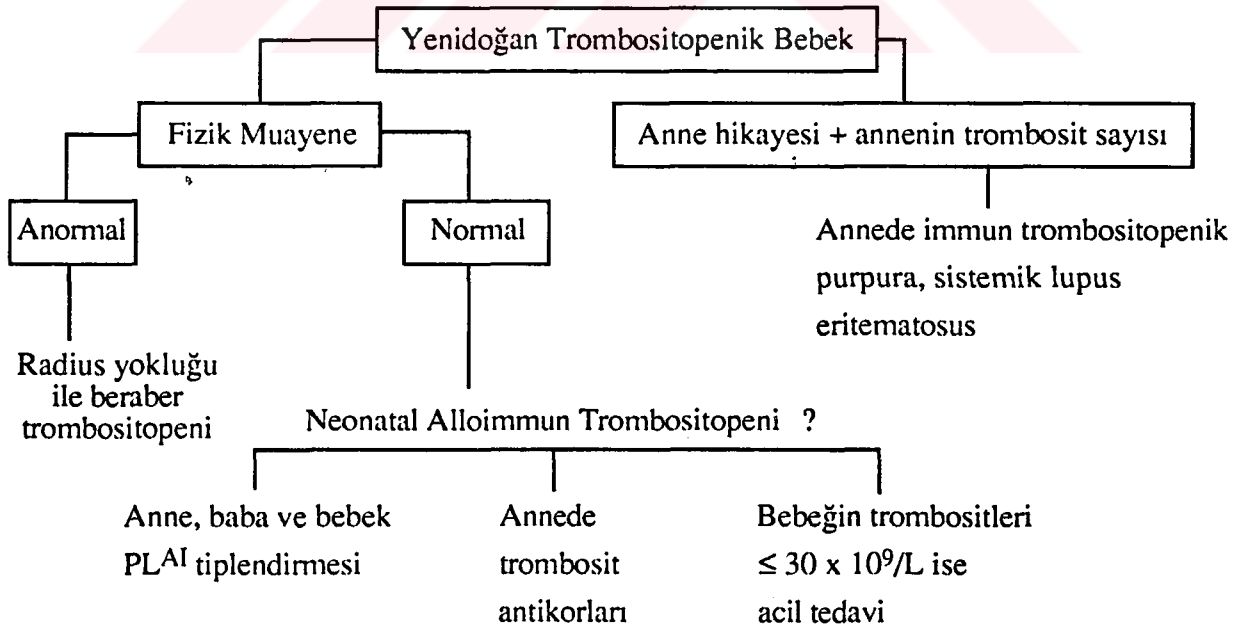
Neonatal otoimmün trombositopenide anne ile bebeđin trombosit sayıları arasında iliřki saptanamazken (22), anne serumunda mevcut olan antitrombosit IgG oranı ile yenidođanın trombosit sayısı arasında iliřki gösterilmiřtir (23). Neonatal otoimmün trombositopenide dođumda trombositopeni saptanabileceđi gibi, dođumda normal olan trombosit sayısı ilk bir hafta içinde dūřuř gösterebilmektedir. Ortaya çıkan trombositopeni ise 15 gūn ile 5 hafta içinde normale dōnmektedir, bu da anne antitrombosit IgG'sinin ōmrūne uymaktadır (4, 9). Bu bebeklerde intrakranial kanama riski neonatal alloimmün trombositopenili bebeklere gōre daha azdır, ancak mortalite % 25 e dek yūkselebilmektedir (3).

Neonatal trombositopeniye yol açan diđer bir otoimmün hastalık **neonatal lupus sendromudur**. İlk kez 1954 yılında tanımlanan bu sendromda, vakaların % 10 unda trombositopeni gōsterilmiřtir (24). Konjenital kalp blođu, dermatit, hepatosplenomegali, lenfadenopati, pnōmoni, anemi ve lōkopeni de saptanabilen bu bebeklerde in utero, dođumda veya ilk 2 ayda etkilenebilme sōzkonusudur (24, 25). 1981 yılında Ro (SS-A) antikorunun bu sendrom için serolojik marker olduđu belirlenmiř, neonatal lupus eritematosuslu bebekler ve annelerinde Ro (SS-A) antikoru % 95 oranında pozitif olarak bulunmuřtur (24, 26). Bu sendromda trombositopeninin otoimmün mekanizmayla meydana geldiđi dūřūnūlmekteyse de bazı vakalarda trombosit antikorlarının ve trombosit bađlı IgG nin yūksele bulunmaması nedeniyle trombosit tūketiminin artması veya trombopoezin direkt supresyonuna bađlı olabileceđi de ileri sūrūlmektedir (24).

b) Neonatal alloimmün trombositopeni : Fetal trombosit antijenleri ile maternal immunizasyon sonucu Rh uyūřmazlıđına benzer bir mekanizma ile oluşmaktadır; yalnız burada alloantikorların hedefi trombositlerdir. Trombosit membran glikoproteinleri, glikoprotein Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa ve IV trombositlere

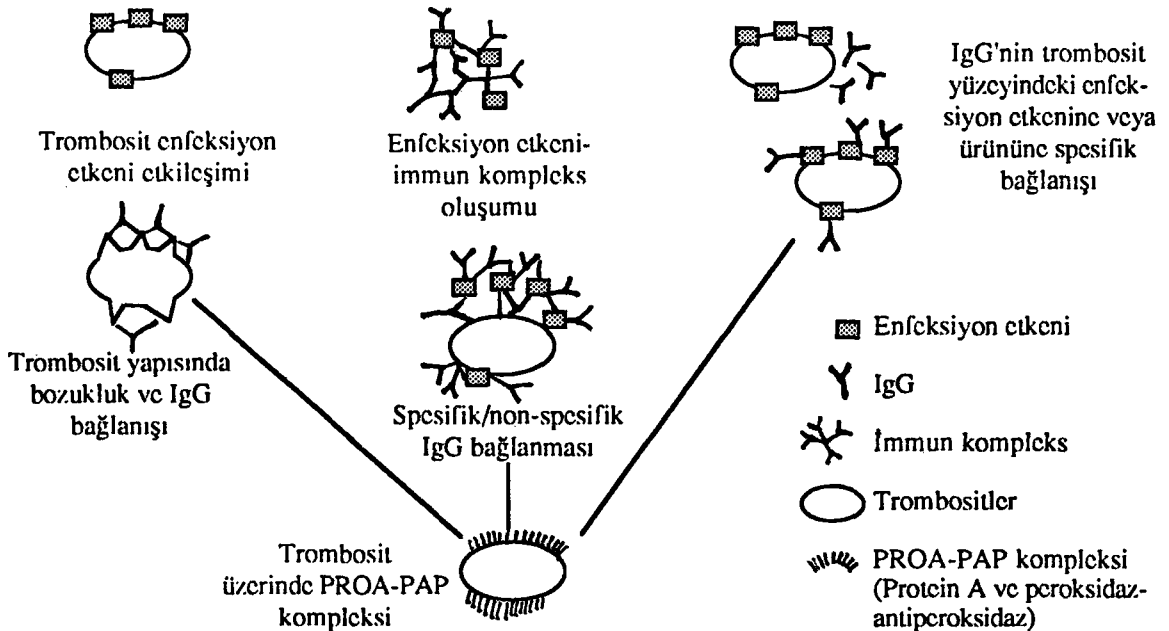
spesifik PL^A (Zw), Bak (Lek), PL^E, Yuk (Pen), Ko, Br, NaK gibi alloantijenleri taşır (27, 28). Anne trombosit spesifik antijen (-), baba antijen (+) ve fetus antijen (+) ise fetusun antijen (+) trombositleri annenin antijen (-) kan dolaşımına girerek immunizasyonla annede fetal trombosit üzerindeki hedef antijene karşı IgG alloantikör oluşturur. Bu alloantikörlerin transplasental fetal dolaşıma geçişi sensitizasyona ve fetal trombositlerin fetal retiküloendoteliyal sistemdeki fagositik hücrelerce artmış yıkımına yol açar (17). Son yıllarda insidansı 1/2000 - 1/3000 olarak bildirilen neonatal alloimmün trombositopenide Rh uyuşmazlığının tersine, trombositopeni vakaların % 50 sinden fazlasında ilk gebelikte görülür (17, 29, 30). Daha sonraki gebeliklerde ise görülme riski % 88-97 oranındadır (30-32). Neonatal alloimmün trombositopenide mortalite riski yaklaşık % 10 dur (30, 32). En önemli komplikasyon, intrauterin 30. haftadan önce de ortaya çıkabilen intrakranial kanamadır (33, 34). Buna bağlı nörolojik sekel riski % 25-30 olarak bildirilmektedir (30). İlk bebekte tanı konduğunda 2. bebekte mortalite ve nörolojik hasar riski alınan önlemlerle belirgin düştüğünden ayırıcı tanı iyi yapılmalıdır. Şekil 3 de izole immün trombositopenili bebeğe tanısal yaklaşım gösterilmiştir (17).

Şekil 3 : İzole Trombositopenili Bebeğin Değerlendirilmesi



c) **Enfeksiyona bağlı trombositopeni** : Yenidoğanlarda sık trombositopeni nedenlerindedir (4, 9). Önceleri trombositopeni megakaryositlerin supresyonuna, periferik tüketimin veya yıkımın artmasına, agregasyona, lizise ve dissemine intravasküler koagülasyona bağlanmaktaysa da son yıllarda immun bir nedenin de trombositopeni yapabileceği fikri benimsenmektedir (1, 4, 14, 15). Trombositlerin endotel hasarı, adhezyon, agregasyon ve lizise hızlı periferik tüketim ve yıkımı deneysel olarak hayvan modellerinde ve daha az sayıda sepsisli erişkin hastada iyi gösterilmiş (35, 36), kemik iliğinin enfektif ajan tarafından supresyonu ile trombositopeni arasındaki ilişki ise kesin demontre edilememiştir (1, 37). Transfüze edilen trombositlerin ömrünün kısa olması, kemik iliğinde megakaryosit sayısının artması, periferik yaymada daha büyük trombositlerin görülmesi yine tüketime bağlı trombositopeniyi desteklemektedir (1). Şekil 4 de gösterildiği gibi enfeksiyona bağlı trombositopenide immun olayı açıklayıcı bazı mekanizmalar öne sürülmüştür (4, 14). Ya trombosit enfeksiyon ajanı ile etkileşime girerek harab olmakta ve üzerine IgG bağlanmakta veya enfeksiyon etkeni IgG ile immun kompleks yaparak trombosit üzerine yapışmakta veya trombositte yapışmış olan enfeksiyon etkeni üzerine ya da onun bir ürününe IgG spesifik olarak bağlanmaktadır, bu durum hem bakteriyel hem de viral enfeksiyonlar için geçerlidir (1, 4, 14, 15).

Şekil 4 : Yenidoğanda Enfeksiyona Bağlı Trombositopenide İmmun Mekanizma



Bakteriyel septisemilerin % 50-75 inde trombositopeni gelişebilirken (37), toksoplazma, rubella, CMV, herpes en sık trombositopeni yapan viral enfeksiyonlardır. Konjenital rubellada % 86 oranında trombositopeni saptanırken (38) konjenital CMV enfeksiyonunda megakaryositlerde intranükleer inklüzyon cisimciklerinin varlığı ve megakaryositlerde anormal morfolojinin gösterilmesi trombosit yapımında azalmayı göstermektedir (39).

d) İlaçlara bağlı trombositopeni : Kemik iliğindeki megakaryositlerin supresyonu, nonimmün izole trombosit destrüksiyonu veya immün mekanizma ile periferik destrüksiyon sonucu ortaya çıkabilir (1). Yenidoğanda daha çok immün mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Antenatal dönemde annenin kinin, kinidin, sülfanamidler gibi bazı ilaçları kullanımı durumunda neonatal trombositopeni gelişebilir. Anne kullandığı bu ilaca karşı antikor yapmakta, trombositler ilaç-antikor kompleksini taşıdıkları için dolaşımdan uzaklaştırılmaktadırlar. Yenidoğan, ilacın plasentadan geçişi oranında bu durumdan etkilenir (4). Nadir olarak yenidoğanda ilaç alımı ile ilaca bağlı immün tipte trombositopeni ortaya çıkabilir (40). İmmün trombositopeni yapabilen ilaçlar tablo 2'de gösterilmiştir (1).

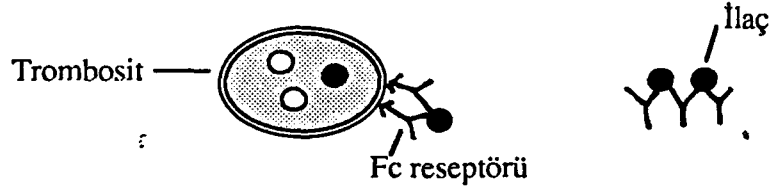
Tablo 2 : İmmün Tipte Trombositopeni Yapabilen İlaçlar

Acetaminophen	Quinidine	Levodopa	Rifampicin
Acetazolamide	Clinoril	Meprobamate	Spironolactone
Acetylsalicylic acid	Clonazepam	Methicillin	Stibophen
Actinomycin-D	Co-trimoxazole	Methyldopa	Sulfamethazine
Allylisopropylcarbamide	Desipramine	Minoxidil	Sulfamethoxypridazine
Alprenolol	Diazepam	Morphine	Sulfisoxazole
Amrinone	Digitoxin	Nitroprusside	Sulfonamide
Antazoline	Digoxin	Novobiocin	Tolbutamide
Benzodiazepine	Diphenylhydantoin	Organic arsenicals	Trimethoprim-sulfamethoxazole
Bleomycin	Fenoprofen	Oxphenbutazone	Valproic acid
Carbamazepine	Heparin	Oxprenolol	Vancomycin
Cephalothin	Heroin	Para-aminosalicylic acid	Xylocaine
Chlorothiazide	Hydrochlorothiazide	Penicillin	
Chlorpropamide	Isoniazid	Procainamide	
Cimetidine	Levamisole	Quinine	

İlaca bağı immun trombositopenide trombosit yüzeyinde IgG de artış saptanmıştır. İlaç - IgG kompleksinin trombosit trombosit Fc veya C3b reseptörü ile bağlanabileceği veya IgG nin Fab terminali ile trombositte yapışmış ilaca bağlandığı düşünülmektedir (Şekil 5) (1).

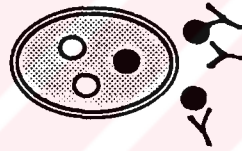
Şekil 5 : İlaç Bağı İmmun Tipte Trombositopeninin Mekanizması

MODEL A



İmmun kompleks bağlanması

MODEL B



İlaca bağı trombositopeni tanıda güçlük yaratabilir. Sepsis, dissemine intravasküler koagülasyon, birden fazla ilaç kullanımı gibi faktörler bir arada olabileceğinden tanı güç olmaktadır. Trombosit ile ilişkili IgG ölçümü de tanıda yardımcı olmaz, çünkü bakteriyel enfeksiyonlarda da yükselir. Trombositopeninin ilaca bağı olduğu söyleyebilmek için trombositopeninin ilaç alımı sırasında ortaya çıkması, ilacın kesilmesi ile gerilemesi, diğer trombositopeni yapabilecek durumların ekarte edilmesi gerekmektedir. İlaç bağı trombositopenilerde ağır kanama nadirdir, ilaç bebeten atıldıktan sonra antikorlar bir süre daha kalırsa da trombosit sayısı hızla yükselir (1).

B) Nonimmün Trombositopeniler :

a) Dissemine intravasküler koagülasyon : Neonatal yoğun bakıma yatırılan bebeklerin yaklaşık %10 unda görülebilir (3, 7). Enfeksiyonlar, doğum asfiksisi ve hyalen membran hastalığı en önemli predispozan etkenlerdir (41). Bakteriyel sepsisin % 69 oranında dissemine intravasküler koagülasyona yol açabileceği bildirilmektedir (42). Trombozise karşı korunma mekanizmasının zayıf olması, antitrombin III ve protein C seviyesinin düşük olması da yenidoğanda dissemine intravasküler koagülasyon gelişmesini kolaylaştırmaktadır (43 - 45).

Dissemine intravasküler koagülasyonda kan alınan yerlerden veya herhangi bir sistemde kanama olabilir (43). Uzamış protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, trombin pıhtılaşma zamanı, fibrinojende düşüklük, faktör V ve VIII de azalma, trombositopeni, fibrin yıkım ürünlerinde artış ayırıcı tanıda önemli laboratuvar bulgularıdır (3). Dissemine intravasküler koagülasyonda altta yatan patoloji ortadan kaldırılmazsa etkilenen bebeklerin % 60-80 inin eksitus olduğu bildirilmektedir (46).

b) Kasabach - Merritt Sendromu (Trombositopeni ile assosiyeye dev hemanjiom) : Trombositopeni doğumdan sonra ilk günden itibaren görülebilir, ortalama 5 haftada ortaya çıkar (47). Trombosit sayısı genellikle $50 \times 10^9/L$ 'nin altındadır, fibrinojen düzeyi düşer, kemik iliğinde megakaryositler artar. Lokalize trombosit tüketimi ilerleyerek dissemine olur ve tipik dissemine intravasküler koagülasyon ile mikroanjiopatik hemolitik anemi bulguları gelişir (1, 9, 48).

Plesantal hemanjiomların da doğumda sınırlı trombosit tüketimine neden olduğu bildirilmektedir (49).

c) Nekrotizan enterokolit : Vakaların % 47 sinde trombositopeni, trombositopenik olanların % 22 sinde dissemine intravasküler koagülasyon ile seyreder. Vakaların % 25 inin öldüğü bildirilmektedir (50). Trombositopeninin dissemine intravasküler koagülasyon yanısıra polisitemi, enfeksiyon ve hipoksi nedeniyle gelişebileceği düşünülmektedir (3).

d) Katater Uygulaması : Yenidoğanda tromboz, tromboembolik

fenomen, trombositopeni veya tüketim koagülativine yol açabilir, kataterin ucunda trombosit mikrotrombüslerine ve trombositlerin parçalanmasına neden olur (1, 51).

e) Fototerapi : Yenidoğanlara uygulanan fototerapi hafif trombositopeniye neden olabilir (1, 3). Kesin mekanizması bilinmemekte beraber tavşanlarda trombosit ömrünü kısalttığı (7), düşük doğum ağırlıklı bebeklerde 96 saatten fazla fototerapi uygulanırsa geçici olarak trombositopeni gelişebileceği bildirilmektedir (52). İn vitro mavi ışığın insan trombositlerinde biyokimyasal değişiklik yaparak trombositopeni yapabileceği öne sürülmektedir (53).

f) Exchange Transfüzyon : Muhtemelen dilusyonel etki ile trombositopeniye neden olmaktadır (54). Ayrıca intrauterin transfüzyon sonrasında postnatal exchange transfüzyon uygulanan eritroblastozis fetalisi bebeklerin % 60 ında makülopapüler raş, eozinofili, trombositopeni ve hafif lenfopeni ile karakterize, büyük bir olasılıkla konakçının transfüze edilmiş lökositlere immunolojik reaksiyonu ile ortaya çıkan posttransfüzyon sendromu da gelişebilmektedir (55).

g) Ağır Rh Uyuşmazlığı : Trombositopeni eskiden beri bilinen bir komplikasyondur. Trombositopeninin kesin mekanizması bilinmemekle birlikte çeşitli nedenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Tekrarlanan kan değişimlerinin trombositten fakir kan ile yapılması (56), sık kan değişimi (54, 57), dissemine intravasküler koagülasyon (57, 58), bilirubinin trombositlere toksik etkisi (57, 59), trombosit yapımının azalması (59) bunlar arasındadır. İmmun nedenin söz konusu olmadığı düşünülmektedir. Ayrıca orta ve ağır şiddette Rh uyuşmazlığı olan yenidoğanlarda eritroid öncül hücrelerinin sayısı normalden fazla olduğu halde, granülosit ve makrofaj öncül hücreleri ile megakaryositlerin sayısı normalden az bulunmuş, bunun nedeni, Rh uyuşmazlığında artmış olan eritropoetinin multipotent öncül hücrelerin eritroid büyüme faktör reseptörlerini doldurarak granülositik ve megakaryositik serinin büyüme faktör reseptörlerinde azalmaya neden olması olarak bildirilmiştir (59-61).

h) Perinatal Aspirasyon Sonucu Gelişen Persistan Pulmoner Hipertansiyon : Patogenezinde trombositler önemli rol oynar. Hipoksi ve amniotik sıvı aspirasyonu trombositlerde agregasyon bozukluğuna yol açar. Pulmoner mikrosirkülasyon trombosit agregatları tarafından bloke edilmektedir (62).

ı) Respiratuvar Distres Sendromu : Hipoksi, asidoz, hipotermi, hiperbilirubinemi, fototerapi, düşük doğum ağırlığı, umbilikal katater oklüzyonu ve mekanik ventilasyon trombositopeniye neden olan faktörler arasındadır (7, 63). Sadece mekanik ventilasyon dahi barotravmaya bağlı kemotaktik materyel, prostaglandin sekresyonu, granülosit birikimi ve trombositlerin sekonder aktivasyon ve sekestrasyonu nedeniyle trombositopeniye yol açabilmektedir. Ayrıca bu bebeklere verilen % 85 - 100 oksijen ile akciğer hasarı olduğu ve trombositlerin bu zarar görmüş akciğer endotel yüzeyine adheransını bildirir çalışmalar mevcuttur (64, 65). % 40 oranında oksijen ile uzun süre solutulan bebeklerde de aynı olayın olabileceği öne sürülmüştür (66).

j) Polisitemi : Polisitemik yenidoğanlarda staz ve hipoksi sonucu anormal mikrovasküler yüzeyin oluşmasıyla trombosit tüketiminin artabileceği, doku hipoksisine bağlı trombositlerin yapım hızının azalabileceği ve dalakta kan akımının azalmasından dolayı trombositopeni gelişebileceği düşünülmektedir (67, 68).

k) İntrauterin Gelişme Geriliği : Trombositopeni düşük doğum ağırlığına, hipoksiye, asidemiye bağlı olabilir. Annede preeklampsi varsa plasental vaskülopatiyeye bağlı fetal tüketim koagulopatisi veya trombosit yıkımı olabileceğine dair görüşler mevcuttur (3, 69).

2) Yapımın Azalması İle Giden Trombositopeniler :

A) Konjenital ve Herediter Trombositopeniler :

a) Radius Yokluğu ile Beraber Trombositopeni (TAR) : İlk 1 yıl kanama açısından en riskli dönemdir, kanamaların % 90 ı ölüme yol açar (70). Trombositopeni % 60 oranında konjenital, % 18 oranında doğumdan sonra ilk 1-6

hafta içinde ortaya çıkabilmektedir (71). Trombositopeninin nedeni trombosit yapım azlığına bağlıdır. Yaş ilerledikçe trombosit ve megakaryosit sayılarının spontan artması megakaryosit öncül hücrelerinin sağlam olduğunu, bazı ekstresek faktörlerle defektin kompanse edilebildiğini düşündürmektedir (71).

b) Wiskott - Aldrich Sendromu : Trombositler normalden küçüktür, kanama sıklıkla ilk 6 ayda başlar. Otolog trombosit ömrünün kısalması (72), trombositlerin IgG molekülleri ile kaplanması (73), dalağın rolü (74), ineffektif yapım (75), trombositlerin dense granülleri ve mitokondrillerinde sayıca azlık (76) trombositopeniye yol açabilecek nedenler olarak öne sürülmektedir.

c) May - Hegglin anomalisi : Etkilenen kişilerin 1/3 ünde trombositopeni görülür, dev trombositlerin görülmesi kanama zamanının uzaması tipiktir (1, 2). Kemik iliğinde megakaryosit sayısı ve trombosit ömrü normaldir (77) ancak megakaryositlerin fragmantasyonundaki bozukluk sonucu trombositopeni gelişmektedir (78).

d) Bernard Soulier Sendromu : Vakaların çoğunda trombositopeni vardır. Trombosit membran glikoproteinlerinden GIIb, V ve IX eksiktir, trombosit yaşam süresinin kısalması söz konusudur (1, 2).

e) Amegakaryositik Trombositopeni : Bebekte herhangi bir fizik anomali olmadığı halde yenidoğan döneminden itibaren trombositopeni vardır. Kemik iliğinde megakaryositler az veya yoktur, megakaryositler küçük ve inaktiftir. Trombosit yaşam süresi normaldir (79). Vakaların çoğu 5 ay - 12 yaş arasında gelişen aplastik anemi komplikasyonu ile eksitus olur (80).

f) X'e Bağlı ve Otozomal Geçişli Trombositopeniler : Heterojen bir grup oluşturur. X'e bağlı geçenler Wiskott Aldrich sendromunun bir varyantı olarak kabul edilmektedir (81). Herediter trombositopenilerde hastanın trombositleri sağlam bir kişiye verildiğinde normal yaşam süresi olduğu görülmüş, bir plazma faktörünün eksikliği olduğu düşünülmüştür (82).

c) **Kemik İliği İnfiltrasyonları** : Trombositopeni konjenital lösemi, konjenital nöroblastoma, osteopetrozis ve Langerhans hücreli histiositoziste ortaya çıkabilir, trombosit yapımında azlık söz konusudur (3).

3) **Sekestrasyonun Artması** :

A) **Hipersplenizm** : Yenidoğanda çok nadir olarak trombositopeni etyolojisinde rol oynar. Normalde trombositlerin % 33 ü dalakta göllenirken hipersplenizmde % 90 ı dalakta göllenir (3, 84). Trombosit yarı ömrünün normal bulunması trombositlerin dalakta sekestre olduğu fakat yıkılmadığını göstermektedir (84, 85). Genellikle trombositopeni hafiftir, trombosit sayısı $20 \times 10^9/L$ nin altında ise başka bir neden araştırılmalıdır (1).

B) **Hipotermi** : Hipotermi ile trombositopeni arasındaki ilişki ilk kez 1938 de tanımlanmıştır (86). Vücut ısısı $32^\circ C$ in altına düştüğünde trombositopeni ortaya çıkmaktaysa da, $34^\circ C$ in altında daha hafif trombositopeni olabileceği bildirilmektedir (87). Trombositopeninin nedeni dalak ile karaciğerde sekestrasyona (88), gelişebilecek dissemine intravasküler koagülasyona (89) bağlanmaktadır.

4) **Yapımın Azalması ve Yıkımın Artması ile Giden Trombositopeniler** : Annenin gebelikte aldığı ilaçlar yenidoğanda muhtemelen yıkımın artması ile giden trombositopeniye neden olmaktadır (1, 4, 40). Hipoksi trombositopeninin etyolojisinde giderek önemli bir yer tutmaktadır (4). Trombosit yapımını azaltarak veya trombositlerde yapısal, metabolik defekt ile yıkımın artmasına neden olarak trombositopeni geliştirebilir (90).

Metil malonik asidemi, ketotik glisinemi, izovalerik asidemi gibi spesifik kalıtsal metabolik bozukluklarda da aynı mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (1,4).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Nisan 1990 - Ekim 1991 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı yenidoğan ve prematüre servisine yatan yenidoğanlar üzerinde prospektif olarak yapıldı. Prematürite, hiperbilirubinemi, sepsis, gastroenterit, omfalit, piyodermi, bronkopnömoni, mekonyum aspirasyonu, intrauterin enfeksiyon, solunum distressi, hipoksik doğum, hipokalsemi, konjenital anomaliler, konvülsiyon gibi çeşitli nedenlerle yatan 351 bebeğin kliniğe yattığında ve belirli aralıklarla hemogram ve periferik yaymalarına bakıldı. Klinik ve laboratuvar sonuçları göz önüne alınarak trombositopeni saptanan bebekler hergün periferik yayma, gün aşırı trombosit sayısı, trombositopenisi olmayan bebekler haftada bir trombosit sayısı ve periferik yayma ile kontrol edildi. Trombosit sayısı $150 \times 10^9 / L$ 'nin altında olan bebekler trombositopenik olarak kabul edildi. Kan örnekleri antekubital venlerden EDTA-antikoagulanlı tüplere alınarak, hemogramlar Coulter Counter T-890 model cihaz ile hematoloji laboratuvarında çalışıldı. Düz kandan yapılan periferik yaymalar Wright boyası ile boyandıktan sonra değerlendirildi.

Annede hematolojik, immunolojik veya enfeksiyöz hastalık, ilaç kullanımı, daha önceki doğumlarda bir patoloji, bebekte prenatal, natal, postnatal trombositopeni yapabilecek faktörlerin varlığı anemnezde araştırıldı. Trombositopenik bebeklerin annelerinden gerekli hematolojik tetkikler yapıldı.

Anemnez, fizik muayene göz önüne alınarak bebeklerden kanama zamanı, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen, fibrin yıkım ürünleri, direkt Coombs, karaciğer fonksiyon testleri, toksoplazma, sitomegalovirus, rubella, herpes, sifiliz serolojik tetkikleri, hepatit markerları, kemik iliği gibi ileri tetkikler yapıldı. Bu tetkikler, bebeklerden fazla kan alınmasına neden olmamak ve mümkün olduğunca bebeklere fazla girişim yapmamak için ayıncı tanıda gerekli olan bebeklere yapıldı.

Tüm bu bebeklerde yenidoğan döneminde trombositopeni etyolojisinde rol oynayabilecek predispozan faktörler not edildi. Trombositopeni gelişen bebeklerde hipoksi, hiperbilirubinemi, fototerapi, kan değişimi, ilaç kullanımı,

intrauterin gelişme geriliği, perinatal aspirasyon, Rh uygunsuzluğu, nekrotizan enterokolit, umbilikal katater, enfeksiyon, dissemine intravasküler koagulasyon gibi faktörlerin trombositopeniye ilişkisi araştırıldı. En çok hangi faktörlerin trombositopeniye yol açabileceği, trombositopeninin kaçınıcı gün ortaya çıktığı, kaçınıcı gün gerilediği, klinik gidiş ve mortalite üzerine etkisi incelendi.

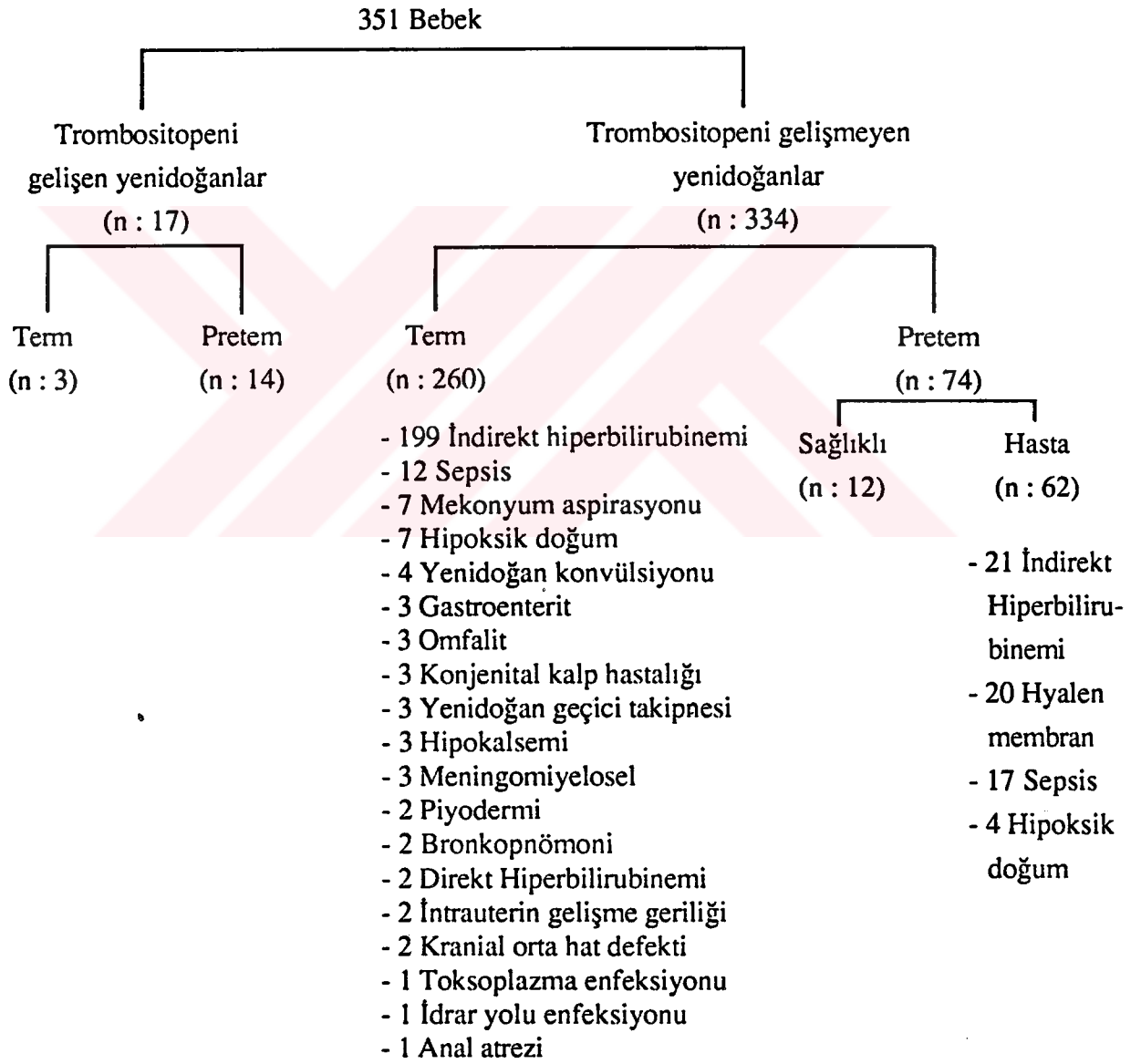
Bu çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde Fisher kesin Ki-kare testi, Kolmogorov-Smirnov testi ve Yates düzeltmeli Ki-kare testi kullanıldı (91).



BULGULAR

Çocuk kliniği yenidoğan ve prematüre servisine yatırılan 351 bebekten 17 sinde (% 4,8) trombositopeni saptandı. Trombositopenik ve nontrombositopenik bebeklerin dağılımı ve nontrombositopenik bebeklerin tanıları Şekil 6 da görülmektedir.

Şekil 6 : Trombositopeni gelişen ve gelişmeyen yenidoğanlar, nontrombositopenik olan bebeklerin tanıları



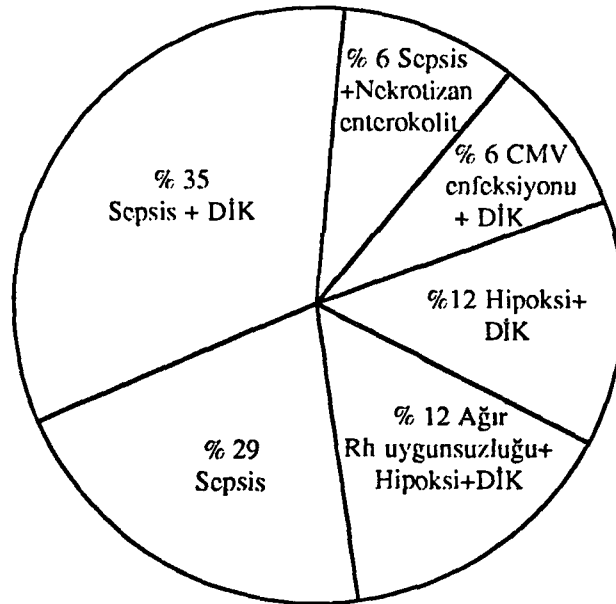
Tablo 3 : Trombositopeni gelişen term ve preterm bebekler

Soyadı, cinsiyeci gestasyon yaşı	Ağırlık (g)	Prenatal özellik	Natal Özellik	Tanı	Saptanan en düşük trombosit sayısı	Önemli laboratuvar bulguları	Trombositopeniye bağlı komplikasyon	Sonuç
1 B.E, 38 haftalık, E	1800	İntrauterin gelişme geriliği	—	Omifali+ Sepsis	82 x 10 ⁹ / L	Göbcek ve kan kül. Staph. aureus	—	Taburcu
2 B.G,38 haftalık, K	2100	İntrauterin gelişme geriliği	—	Sepsis+ Mencenjiti	8 x 10 ⁹ / L	Kan ve BOS kül. Citrobacter freundii	—	Taburcu
3 B.A, 40 haftalık, E	2700	—	Deri içine kanama	CMV enfeksiyonu	57 x 10 ⁹ / L	CMV IgG ve M (+) DJK bulguları (+)	GIS Kanaması	Ex.
4 B.U, 31 haftalık, E	1700	Amede Diabet	Hipoksi	Ağır RDS	44 x 10 ⁹ / L	DJK bulguları (+) Akc.grafti:Hyalen m.	Intrakranial kanama	Ex.
5 B.E, 28 haftalık, E	1230	İkiz eşi	—	Sepsis	54 x 10 ⁹ / L	DJK Bulguları (+) kan kül.Staph aureus	—	Taburcu
6 B.Ö,32 haftalık, K	1200	Erken membran rüptürü	—	Sepsis+NEC	10 x 10 ⁹ / L	Batın grafisi : NEC (+)	GIS Kanaması	Ex.
7 B.E, 32 haftalık, E	1330	—	—	Sepsis	10 x 10 ⁹ / L	Kan kültürü: Kleb- ciella oxytoca	—	Taburcu
8 B.Ö,32 haftalık, K	1600	—	Hipoksi	Ağır RDS+Sepsis	9 x 10 ⁹ / L	Akc. grafi:Hyalen membran	—	Taburcu
9 B.D, 32 haftalık, E	1400	—	—	Sepsis	7 x 10 ⁹ / L	DJK bulguları (+)	GIS Kanaması + Hemattüri	Ex.
10 B.A, 32 haftalık, E	1140	—	Hipoksi	Ağır RDS+ Konjanomali	38 x 10 ⁹ / L	DJK bulguları (+)	Intrakranial kanama	Ex.
11 B.B, 33 haftalık, K	1000	Erken membran rüptürü I.U. gelişme geriliği	—	Sepsis	43 x 10 ⁹ / L	Kan kül. E.coli DJK bulguları (+)	GIS Kanaması	Ex.
12 B.Y, 34 haftalık, E	1320	Amede preeklampsı	Mckonyumlu amnion mayi+Hipoksi	Sepsis	26 x 10 ⁹ / L	Kan kül. Gr (-) DJK Bulguları (+)	GIS Kanaması	Ex.
13 B.A, 35 haftalık, E	2100	Rh uygunsuzluğu	Hipoksi	Eritroblastozis fötalıs	140 x 10 ⁹ / L	DJK bulguları (+)	GIS Kanaması	Ex.
14 B.İ, 36 haftalık, E	1950	Erken membran rüptürü	—	Sepsis	33 x 10 ⁹ / L	Kan kül. E. coli	—	Taburcu
15 B.Ü,36 haftalık, K	1550	İntrauterin gelişme geriliği	Hipoksi	Ağır RDS+ Sepsis	14 x 10 ⁹ / L	DJK bulguları (+)	Intrakranial kanama	Ex.
16 B.Ş, 37 haftalık, E	2900	Rh uygunsuzluğu	Hipoksi	Eritroblastozis fötalıs + RDS	114 x 10 ⁹ / L	DJK bulguları (+)	Intrakranial kanama	Ex.
17 B.G,37 haftalık, K	2300	Erken membran rüptürü	—	Sepsis	34 x 10 ⁹ / L	Kan k. α Hem.strep. DJK bulguları (+)	GIS Kanaması + Intrakranial kanama	Ex.

Trombositopeni gelişen term ve preterm bebeklerin özellikleri tablo 3 de görülmektedir. Trombositopeni gelişen bebeklerin annelerinde sistemik lupus eritematosus, immun trombositopenik purpura gibi hastalık öyküsü, daha önceki bebekte trombositopeni görülme öyküsü mevcut değildi. Bu yenidoğanların annelerinin değerlendirilmesinde hemogramları normal bulundu, periferik yaymalarında özellik saptanmadı. Yenidoğanların soy geçmişlerinde kalıtsal, metabolik hastalık öyküsü yoktu.

Trombositopeni etyolojisinde rol oynayan faktörler gözden geçirildiğinde 3 term bebekten 2 sinde sepsis, 1 inde intrauterin enfeksiyon ve dissemine intravasküler koagülasyon; 14 preterm bebekten 2 sinde ağır Rh uygunsuzluğu ile hipoksi ve dissemine intravasküler koagülasyon, 1 diabetik anne çocuğunda ağır hipoksi ile dissemine intravasküler koagülasyon, 1 inde nekrotizan enterokolit ile sepsis, 6 sinda sepsis ve dissemine intravasküler koagülasyon, 3 ünde sepsis, 1 konjenital anomalili bebekte ağır hipoksi ve dissemine intravasküler koagülasyon saptandı. Trombositopeni gelişen bebeklerde trombosit tüketiminin artmasına bağlı trombositopeninin daha fazla olduğu görüldü (Şekil 7).

Şekil 7 : Trombositopeni Etiyolojisinde Rol Oynayan Faktörler



Tablo 4 de görüldüğü gibi tüm trombositopenik ve nontrombositopenik bebeklerde trombositopeni nedeni olabilecek bazı faktörler karşılaştırıldığında sırasıyla prematüritelik, sepsis, hipoksi ve intrauterin gelişme geriliğinin görülme oranı trombositopenik bebeklerde önemli olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.0001$).

Tablo 4 : Trombositopenik ve Nontrombositopenik Bebeklerde Trombositopeni Etyolojisinde Rol Oynayan Faktörler

	Trombositopenik bebekler (n : 17)		Nontrombositopenik bebekler (n : 334)	
	n	(%)	n	(%)
Prematürite	14	(82)	74	(22)
Sepsis	13	(76)	29	(9)
Hiperbilirubinemi ve fototerapi	12	(71)	240	(72)
Hipoksi	7	(41)	46	(14)
İntrauterin gelişme geriliği	4	(24)	8	(2)
Umbilikal katater uygulaması	2	(12)	34	(10)
Mekonyum aspirasyonu	1	(6)	7	(2)
$\chi^2 = 38.101$				
$SD = 6$				
$p < 0.0001$				

Gestasyon yaşına göre trombositopenik bebekler değerlendirildiğinde trombositopenik 17 bebekten 3 ü (% 17,6) term, 14 ü ise (% 82,4) preterm bebek olup preterm bebeklerde trombositopeni gelişme oranı önemli olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.0001$). Çalışmaya alınan tüm bebekler gestasyon yaşına göre değerlendirildiğinde 263 term bebekten sadece 3 ünde (% 1) trombositopeni gelişirken, 88 prematür bebekten 14 ünde (% 16) trombositopeni geliştiği görüldü ($p < 0.0001$). Preterm bebeklerin gestasyon yaşına göre trombositopeni gelişme

oranına bakıldığında gestasyon yaşı 32 haftanın altında olan 17 bebekten 2 sinde (% 11,8), 32 - 34 hafta arasında olan 15 bebekten 6 sında (% 40), 34 - 36 hafta arasında olan 26 bebekten 2 sinde (% 7,7), 36 - 38 hafta arasında olan 30 bebekten 4 ünde (% 13,3) trombositopeni geliştiği izlendi. Gestasyon yaşı daha küçük olanlarda trombositopeni gelişme olasılığı daha yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Çeşitli enfeksiyonlar nedeniyle takip edilen toplam 54 bebekten 13 ünde (%24) trombositopeni geliştiği görüldü (Tablo 5). Enfeksiyonlu 27 term bebekten 3 ünde (%11) trombositopeni gelişirken 27 preterm bebekten 10 unda (% 37) trombositopeni geliştiği saptandı. Preterm bebeklerde enfeksiyona bağlı trombositopeninin term bebeklere göre daha fazla görüldüğü bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 5 : Enfeksiyonlu preterm ve term bebeklerde enfeksiyona bağlı trombositopeni görülme oranı

Trombosit sayısı	Matürite	
	Preterm (n : 27)	Term (n : 27)
	n	n
< $150 \times 10^9 / L$	10	3
> $150 \times 10^9 / L$	17	24
$\chi^2 = 4.964$	SD = 1	p < 0.05

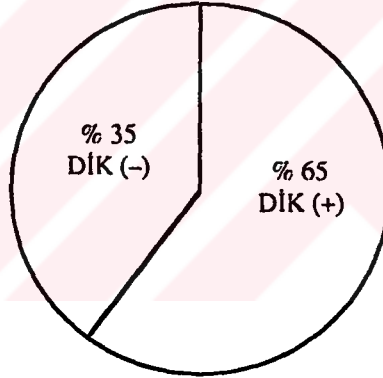
Trombositopenili bebeklerde enfeksiyon etkeni olarak 1 vakada CMV, 2 vakada Staphylococcus aureus, 2 vakada Escherichia coli, diğer vakalarda α Hemolitik streptokok, Citrobacter freundii, Klebsiella oxytoca, tanımlanamayan gr(-) bakteriler saptandı (Tablo 3). 13 enfeksiyonlu vakadan 8 inde (%62) bakteriyel sepsis kültürde üreme ile desteklendi.

Trombositopeni etyolojisi araştırılan bebeklerden sepsisli 3 term bebekten 1 inde (% 33) dissemine intravasküler koagülasyon saptanırken, sepsisli 10 preterm bebekten 6 sında (% 60) dissemine intravasküler koagülasyon geliştiği görüldü. Trombositopeni gelişmeyen sepsisli 12 term bebekten 1'i (%8) eksitus olurken, trombositopenik sepsisli 3 bebekten 1'inin (%33) eksitus olduğu,

nontrombositopenik sepsisli 17 preterm bebekten 2 si (% 12) eksitus olurken, trombositopenik 10 preterm bebekten 6 sının (% 60) eksitus olduğu izlendi. Sayıların azlığı nedeniyle istatistiksel değerlendirilmeye alınmadı, ancak sepsisli trombositopenik bebeklerde, özellikle pretermelerde, dissemine intravasküler koagülasyon ve fatalite riski daha yüksek bulundu.

Dissemine intravasküler koagülasyon, trombositopeni etyolojisinde en önemli faktör olarak ortaya çıktı (Şekil 8). 17 bebekten 11 inde (% 65) sepsis, Rh uygunsuzluğu, hipoksi gibi çeşitli nedenlere bağlı dissemine intravasküler koagülasyon geliştiği izlendi. 14 preterm bebekten 10 unda (% 71), 3 term bebekten 1 inde (% 33) dissemine intravasküler koagülasyon bulguları saptandı. Bu 11 bebekten 10 unun (% 90.9) eksitus olduğu görüldü.

Şekil 8 : Trombositopenik Bebeklerde Dissemine İntravasküler Koagülasyonun Etiyolojideki Dağılımı



Trombositopeni gelişen 17 yenidoğandan 3 term bebekte hipoksi ön planda değilken,, 14 preterm bebekten 7 sinde (% 50) hipoksik doğum, belirgin respiratuvar distres söz konusuydu. Bu bebeklerde hipoksik doğum, respiratuvar distres bulguları yanısıra ek patolojiler nedeniyle trombositopeni görülmüş olsa da ilginç olarak bu vakalardan 6 sında (% 86) dissemine intravasküler koagülasyonun geliştiği, bu 6 vakanın hepsinin eksitus olduğu, 4 ünün (% 57) intrakranial kanama sonucu eksitus olduğu saptandı. Hipoksik doğum öyküsü olmayan 7 preterm ile karşılaştırıldığında bu bebeklerin 4 ünde (% 57) dissemine intravasküler koagülasyonun geliştiği, 4 ünün (% 57) eksitus olduğu, 1 tanesinde (% 14) intrakranial kanama geliştiği bulundu (Tablo 6). Sayıların azlığı nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Tablo 6 : Trombositopenik Prematüre Bebeklerin Hipoksik Doğum Öyküsüne Göre Komplikasyonlar ve Fatalite Açısından Dağılımı

	Hipoksik doğum (+) (n : 7)		Hipoksik doğum (-) (n : 7)	
	n	(%)	n	(%)
Dissemine intravasküler koagülasyon	6	(86)	4	(57)
Fatalite	6	(86)	4	(57)
İntrakranial kanama	4	(57)	1	(14)

Trombositopenik bebeklerde trombositopeni etyolojisinde önemli olarak bulunan diğer 2 faktör intrauterin gelişme geriliği ve ağır Rh uygunsuzluğu idi. 17 trombositopenik bebekten 4 ünde (% 23.5) intrauterin gelişme geriliği mevcuttu. Bu 4 bebekten 3 ünde sepsis, 1 inde ise hipoksi söz konusuydu. Ağır Rh uygunsuzluğu nedeniyle takip edilen 2 vakanın 2 sinde de trombositopeni saptandı. Hipoksik doğum, respiratuvar distres, metabolik asidoz bulguları olan bu bebeklerde dissemine intravasküler koagülasyon tabloya eklendi.

Trombositopeni etyolojisinde indirekt hiperbilirubinemi, fototerapi, kan değişimi, ilaç kullanımı, perinatal aspirasyon, nekrotizan enterokolit, umbilikal katater uygulamasının rolü önemli bulunmadı.

Term; trombositopeni görülmeyen, indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle kliniğe yatırılan 199 bebekten 34 ünde (% 17) kan değişimi gerektirecek kadar total bilirubin değeri yükselmişse de bu bebeklerin hiç birisinde trombositopeni izlenmedi. İndirekt hiperbilirubinemi nedeniyle takip edilen preterm bebeklerde de trombositopeni gelişmedi. Trombositopeni gelişen 14 preterm bebekten 12 si (% 85) hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi görmüşse de bu bebeklerde trombositopeninin fototerapi sırasında değil, daha erken dönemde veya daha geç dönemde geliştiği saptandı. Kan değişimi sonrası ise hiçbir bebekte trombositopeni gelişmedi.

Trombositopenik bebeklerde ilaçların rolü araştırıldığında trombositopeni gelişen 17 bebekten birinin annesinin gebelik öncesi preeklampsi nedeniyle sürekli Diazepam kullandığı, diğer annelerin trombositopeni yapabilecek ilaç kullanmadığı öğrenildi. Kliniğe yattıkları anda bebeklere başlanan Ampisilin, Piperasilin, Aminoglikozid grubu ilaçlar, 3. kuşak sefalosporinlerin trombositopeni gelişmesinde etken olmadığı bulundu; bu kullanılan antibiyotiklere rağmen primer olay kontrol altına alındığında trombositopeninin gerilediği saptandı.

Bebeklerin hiçbirisinde sürekli umbilikal katater uygulaması yapılmadı. Kan değişimleri sırasında kısa süreli umbilikal ven kullanılan bebeklerde de trombositopeni gelişmedi.

Perinatal aspirasyon ve nekrotizan enterokolit saptanan 2 bebekte trombositopeni etyolojisinde, gelişen enfeksiyonların rol oynadığı bulundu. Trombositopeni gelişmeyen, perinatal aspirasyon öyküsü olan diğer bebeklerle kıyaslandığında perinatal aspirasyonun trombositopeni gelişiminde önemli bir etken olmadığı izlendi. Nekrotizan enterokolit gelişen çok az sayıda bebek olduğu için karşılaştırma yapılamadı.

Trombositopenik ve nontrombositopenik bebekler sistem kanamaları ve fatalite açısından karşılaştırıldığında tablo 7 de görüldüğü gibi trombositopenik bebeklerde sistem kanamaları (gastrointestinal sistem, üriner sistem, intrakranial sistem) ve fatalite hızı önemli oranda daha yüksek bulundu ($P < 0.0001$).

Tablo 7 : Trombositopenisi Olan ve Olmayan Bebeklerde Deri İçine Kanama Hariç Diğer Sistem Kanamaları ve Fatalite Oranı.

	Trombositopenik bebekler (n : 17)		Nontrombositopenik bebekler (n : 334)	
	n	(%)	n	(%)
Sistem kanamaları	11	(65)	17	(5)
Fatalite	11	(65)	20	(6)
$\chi^2 = 28.808$				
$SD = 1$				
$p < 0.0001$				

Trombositopenik ve nontrombositopenik term ve preterm bebekler fatalite açısından karşılaştırıldığında bu oran trombositopenik bebeklerde daha yüksek bulundu (Tablo 8 ve 9). Trombositopenik term bebeklerin sayısı az olduğu için istatistik uygulanmadı, ancak preterm bebeklerde fatalite anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 8 : Trombositopenik ve Nontrombositopenik Term Bebeklerde Fatalite Oranı

	Trombositopenik		Nontrombositopenik	
	n	(%)	n	(%)
Toplam	3		260	
Fatalite	1	(33)	2	(0,8)

Tablo 9 : Trombositopenik ve nontrombositopenik preterm bebeklerin fatalite açısından karşılaştırılması

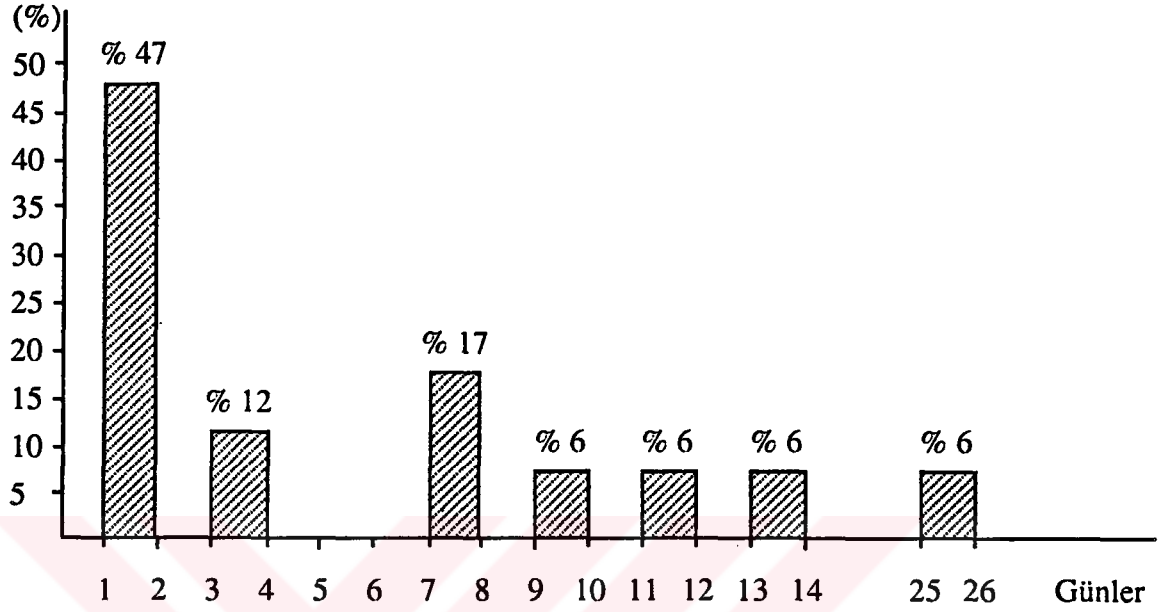
	Trombositopenik		Nontrombositopenik	
	n	(%)	n	(%)
Toplam	14		74	
Fatalite	10	(71)	18	(24)
$\chi^2 = 5.078$		SD = 1		$p < 0.05$

Trombositopeni gelişen bebeklerde peteşi, purpura, ekimozlar, girişim yapılan yerlerden kanama, gastrointestinal sistem kanaması, üriner sistemden kanama, intrakranial kanama tespit edilen komplikasyonlar arasındaydı. Klinik bulgu veya klinik gidiş ile bebeklerdeki trombositopeni derecesi arasında ilişki tespit edilmedi. Ancak mukozal kanaması olan veya intrakranial kanaması olan 11 bebeğin (% 65) hepsinin kaybedildiği, sistem kanaması olmayanların ise iyileşerek taburcu olduğu görüldü (Tablo 3 ve 7).

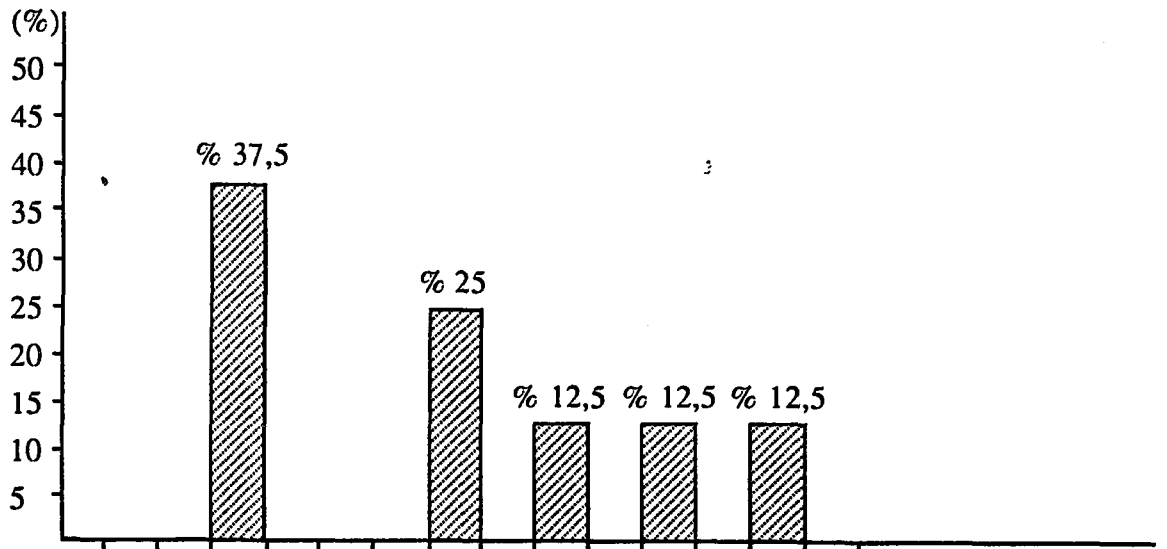
Yenidoğanlarda trombositopeni gelişimi en sık ilk 8 günde (% 76) izlendi. % 47 sinin ilk 2 günde ortaya çıktığı dikkati çekti (Şekil 9-A). En düşük trombosit sayısı ise trombositopeni geliştikten sonraki ilk 48 saat içinde bulundu. Ortaya

çıkan trombositopeninin gerilemesi ve normal trombosit sayısına erişmesi ($> 150 \times 10^9 / L$) ortalama 8.gün olarak saptandı (Şekil 9-B).

Şekil 9-A : Trombositopeninin ortaya çıktığı gün



Şekil 9-B : Trombosit sayısının normale dönmesi



TARTIŞMA

Neonatal trombositopeni izole veya bir başka hastalığa bağlı olarak ortaya çıktığında klinik tabloyu ağırlaştırabilen ve fataliteyi arttıran, erken dönemde tanı ve tedavisi gereken bir durumdur. Neonatal trombositopeni saptanan bir bebekte cevaplandırılması gereken 2 soru vardır: 1) Bebeğin durumu hemostatik açıdan tedavi gerektirecek kadar kötü mü? 2) Trombositopeninin etyolojisi.

Yenidoğanda trombositopeni hafif veya orta derecede ise hemostazis bozulmamış olabilir, ancak bu bebeklere uygulanan agresif tedavi sonrasındaki morbidite, trombositopeninin kendisinin neden olduğuyla karşılaştırılırsa, çok daha yüksektir (1). Bu nedenle tedavi gerektiren neonatal trombositopenili bebeklerin değerlendirilmesi, tedavinin uygun ve zamanında yapılması önem taşır. Neonatal trombositopenide tedavi trombositopeninin etyolojisi ile yakın ilişkili olduğundan ve erken dönemde tedavi prognozu etkilediğinden neonatal trombositopeniye neden olan bir başka hastalık varsa ortaya çıkarılmalıdır.

Birçok yeni doğanda, trombositopeni etyolojisini araştırmada iyi bir anemnez, fizik muayene, hemogram ve periferik yaymanın değerlendirilmesi, birçok kompleks tetkikin yapılmasına gerek kalmadan yeterli olabilmektedir (1). Bebeklere her yapılan girişimin enfeksiyon riski taşıması, materyal alımındaki zorluk, mikrometodların kullanılmaması, bazen birden fazla faktörün birarada olabilmesi etyolojinin aydınlatılmasını zorlaştırmaktadır.

Neonatal trombositopeni yapabilecek etyolojik faktörlerin gözden geçirilmesi ve önlenebilecek olanların ortadan kaldırılmasıyla gelişebilecek komplikasyonların ve mortalitenin azaltılmasını amaçlayan bu çalışmada trombositopeninin morbiditesi % 4,8 olarak bulunmuş, trombosit sayısı $150 \times 10^9/L$ 'nin altında olan yenidoğanlar trombositopenik olarak kabul edilmişlerdir. Literatürde $100-150 \times 10^9/L$ arasını normal kabul eden yayınlar olsa da (10, 11) Tablo 3 de görüldüğü gibi trombosit sayısı $100-150 \times 10^9/L$ arasında olan 2 bebekten 2 sinde kanama tespit edilmiştir. Bu nedenle trombosit sayısı $150 \times 10^9/L$ 'nin altında olan bebeklerin dikkatli izlenmesi gerektiği düşünülmüştür.

Çalışma yapılırken dikkati çeken durumlardan biri elektronik cihazla elde edilen trombosit sayısının bazen periferik yaymada görülen trombosit miktarı ile uygun düşmemesi olmuştur. Trombosit sayısı $150 \times 10^9/L$ altında geldiği halde periferik yaymada bol kümeli trombositleri olan bebeklerden tekrar aynı gün kan alınıp trombosit sayısına bakıldığında $150 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde bulunmuştur. Literatürde yanlış trombosit sayımı EDTA'nın trombositleri agrage etmesi, uygunsuz kan alımı, yetersiz veya inaktif antikoagulan kullanımı sonucu tüpte pıhtılı kan olması, trombosit kümelerinin nötrofil gibi sayılması, trombosit soğuk agglutinininin reaksiyona girmesi, trombositlerin nötrofil veya monositlerin dış membranına adhezyonu gibi nedenlerle pseudotrombositopeni olabileceği bildirilmektedir (1-4). Bu nedenle teknikte bir hata sonucu yanlış sayımlar mutlaka ekarte edilmeli, periferik yayma ile trombositopeni tanısı desteklenmelidir.

Bu çalışmada trombositopeni gelişen bebeklerde anemnez, fizik muayene bulgularına göre ilk planda istenmesi gerekli tetkikler alınarak mümkün olduğunca az girişim yapılmaya çalışılmış, takipler sırasında ayırıcı tanı için gereken tetkikler gönderilmiştir. Trombositopeni etyolojisini araştırmak için yapılan çalışmalarda yenidoğanlarda mikroteknikler kullanılarak çok yönlü tetkikler istenebilirse de (5) bizde henüz mikroteknikler kullanılmamaktadır. Bir örnek verilecek olursa hasta görünümlü trombositopenik bir bebekte hemogram, periferik yayma, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen, fibrin yıkım ürünleri, kan kültürü, direkt Coombs, intrauterin infeksiyonlar ve hepatit serolojik tetkikleri, karaciğer fonksiyon testleri için yaklaşık 15 cc. venöz kan almak gerekmektedir. Prematür bir bebekten bu miktar kanın alınması, alınırken yapılabilecek birden fazla girişim, enfeksiyon riski mutlaka trombositopeninin ve primer patolojinin yanısıra oldukça agresif olmaktadır. Yenidoğanda mikrotekniklerin kullanımı takip ve tedavide bu yüzden önem taşımaktadır.

Neonatal trombositopeni klinik bulgu vermeden sadece kan tetkikleri sonucu saptanabildiği gibi çok belirgin bir hemorajik diatez tablosu ile de kendini gösterebilir. Hastada peteşi ve ekimozlar dikkati çekmekte, umblikal kordondan kanama, enjeksiyon yerinden kanama, burun kanaması, gastrointestinal sistem kanaması, hematüri, serebral kanama gibi belirtiler olabilmektedir. Bu çalışmada,

kan tetkiki sonucu trombositopeni saptanan vakalar olduğu kadar peteşi, purpura ve ekimozların olması, girişim yerlerinden kanama, gastrointestinal sistem kanaması, hematüri ve serebral kanama gösteren bebekler de izlenmiştir. Trombositopeni derecesiyle klinik bulgular arasında belirgin bir ilişki bulunamamış, bunun klinik bulguların primer patolojiyle de yakın ilişkili olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Araştırmamızda mukoza kanamaları olan bebeklerde prognoz daha kötü bulunmuştur. Literatürde de, mukozal kanamaların ön planda oluşunun prognozun daha ağır oluşuna işaret ettiği belirtilmektedir (1,4).

Bu çalışmada bebeklerde ortaya çıkan trombositopeninin etyopatogenezi araştırıldığında, trombosit tüketim hızındaki artışın önemli derecede trombositopeniden sorumlu olduğu bulunmuştur. Tüketim hızındaki artışın ise daha çok nonimmün nedenlere bağlı olarak ortaya çıktığı izlenmiştir; dissemine intravasküler koagülasyon % 65 vakada trombositopeniden sorumlu tutulmuştur. Dissemine intravasküler koagülasyon gelişen vakalarda sepsis, Rh uygunsuzluğu, sitomegalovirus enfeksiyonu, hipoksik doğum primer neden olarak saptanmıştır. Trombositopenik ve nontrombositopenik yenidoğanlar trombositopeni etyolojisinde rol oynayan prematürite, sepsis, hipoksi, intrauterin gelişme geriliği açısından karşılaştırıldığında bu faktörlerin tablo 6'da gösterildiği gibi trombositopeni gelişmesinde anlamlı olarak rol oynadığı görülmüştür ($p<0.0001$). Literatürde de (5,7) yapılan çalışmada % 48-50 nonimmün nedenlerin trombositopeniye yol açtığı, prematürite, sepsis, dissemine intravasküler koagülasyon, hipoksi, umbilikal katater, kan değişimi en önemli etyolojik faktörler olarak bildirilmektedir.

Bu araştırmada preterm bebeklerde term bebeklere göre anlamlı derecede trombositopeni geliştiği saptanmıştır ($p<0.0001$). Preterm bebeklerde gestasyon yaşı daha küçük olanlarda trombositopeni riski daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). 32 haftanın altında % 17, 32-34 hafta arasında % 40, 34-36 hafta arasında % 7,7, 36-38 hafta arasında ise % 13,3 oranında trombositopeni görülmüştür. Trombositopenin bu şekilde dağılım göstermesinde 32 haftadan küçük bebeklerin birçoğunun hyalen membran gibi komplikasyonlarla erken

dönemde kaybedilmesi, 32-34 hafta arası doğan bebeklerin gestasyon yaşları ve doğum ağırlıkları sebebiyle respiratuvar distres, hipoksi, enfeksiyonlara maruz kalması, ancak yaşama şanslarının 32 haftalık bebeklere göre daha yüksek olması, 34-36 hafta arasındaki bebeklerin daha az risk taşımaları, 36-38 haftalık bebeklerde trombositopeni riskinin yükselmesi ise bu bebeklerin çoğunluğunun zaten bir komplikasyon nedeniyle prematür bakım servisine yatırılmasına bağlanmıştır. Literatürde de gestasyon yaşı 37 haftanın altında olan bebeklerde trombositopeni riski daha yüksek olarak bildirilmektedir (7).

Hasta term bebeklerin % 11 inde trombositopeni gelişirken hasta preterm bebeklerde % 37 oranında trombositopeni geliştiği, term ve preterm bebeklerde enfeksiyonun trombositopeni riskini arttırdığı bulunmuştur. Literatürde trombositopeni sıklığı hasta bebeklerde % 20-50 arasında olarak bildirilmektedir (3,5,6). Enfeksiyonlar kemik iliğinde megakaryositlerin supresyonu, periferik tüketimin artması, dissemine intravasküler koagülasyon, immun mekanizmalarla trombositopeniye yol açabilmektedir (4,14,15,35,36). Bu çalışmada dissemine intravasküler koagülasyonun etyolojide önemli bir yer tuttuğuna dair laboratuvar bulguları mevcutsa da enfektif ajanın kemik iliğindeki megakaryositleri direkt supresyonu ve immun mekanizmalar gösterilememiştir. Sitomegalovirus enfeksiyonu tanısı olan bir bebekte yapılan kemik iliğinde megakaryositler normal sayıda ve morfolojide izlenirken, yine dissemine intravasküler koagülasyon bulguları ön planda bulunmuştur.

Bakteriyel sepsis nedeniyle takip edilen vakalarda trombositopeni oranı literatürle uyumlu (45) olarak yüksek bulunmuştur. Trombositopeni gelişen sepsisli bebeklerden % 62 sinde bakteriyel sepsis kültürde üreme ile gösterilmiştir. Kan kültürlerinde üreyen bakteriyel sepsis ajanlarında ise belirli bir bakterinin hakimiyeti olmadığı görülmüştür. Sepsisli trombositopenik term bebeklerin % 33 ünde, preterm bebeklerin % 60 ında dissemine intravasküler koagülasyon geliştiği gözlenmiştir. Whaun ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada sepsisli bebeklerin % 69 unda dissemine intravasküler koagülasyon geliştiğini bildirmişlerdir (42). Yenidoğanlarda trombozise karşı korunma mekanizmalarının zayıf olması, antitrombin III ve protein C seviyesinin düşük olmasının dissemine

intravasküler koagülasyon gelişiminde rol oynadığı düşünölmektedir. Dissemine intravasküler koagülasyon gelişen bebeklerden % 90 ının eksitus olduğu izlenmiş, literatürde bildirilen % 80 e varan fatalite hızına (46) yakın bir değer elde edilerek, fatalite oranının çok yüksek olduğu görölmüştür.

Son yıllarda hipoksinin trombositopenideki rolü giderek önem kazanmaya başlamıştır (4). Özellikle preterm bebekler için ortaya çıkabilecek komplikasyonlar nedeniyle önemli olan hipoksi, bu araştırmada term bebeklerde trombositopeni gelişmesinde etkili bulunmazken, pretermilerin % 50 sinde etkili bulunmuştur. Bu vakaların hipoksi yanısıra ek diğer patalojileri olsa da % 86 sında dissemine intravasküler koagülasyon geliştiğı ve intrakranial kanama riskinin hipoksisi olmayanlara göre 4 kez daha yüksek olması dikkati çekmiştir. Hipoksi sonucu kemik iliğinde trombosit yapımının azalması (59,61) veya trombositlerde yapısal, metabolik defekt ile yıkımın artmasına (90) bağılı trombositopeni olabileceğı bildirilmektedir. Ayrıca hipoksinin preterm bebeklerde germinal matriksinin özelliğı nedeniyle intrakranial kanamayı arttırması da trombositopeni yanısıra bu bebeklerde intrakranial kanama ve fatalite riskini arttıran bir ek neden olarak düşünölmüştür. Literatürde de hipoksi önemli bir risk faktörü olarak bildirilmektedir (5,8).

Trombositopeni nedeniyle takip edilen bebeklerin % 23 ünde intrauterin gelişme geriliğı saptanması nedeniyle intrauterin gelişme geriliğinin trombositopeni gelişmesindeki rolü araştırıldığında bu yenidoğanlarda enfeksiyon, hipoksi, asidoz, dissemine intravasküler koagülasyon gelişmesi sonucu trombositopeni geliştiğı görölmüştür. Literatürde belirtildiğı gibi intrauterin gelişme geriliğinin hipoksi, asidemi, enfeksiyonlara meyil riskini arttırması (3) nedeniyle trombositopeni etyolojisinde rol oynadığı düşünölmüştür.

Bu çalışmada Rh uygunsuzluğu ve dissemine intravasküler koagülasyon nedeniyle takip edilen 2 bebekte gelişen trombositopeniden primer olarak hipoksi ve dissemine intravasküler koagülasyon sorumlu tutulmuşsa da ciddi anemiye bağılı kardiyovasküler kompanzasyon yetersizliğı, doku hipoksisi, bunların sonucu çok artmış olan eritropoetik aktivitenin öncül hücre düzeyinde

trombopoezisi bozabilmesi nedeniyle trombosit yapımında azalma (59-61) ve bilirubin toksisitesi sonucu trombosit tüketiminin artması (57-59) diğer trombositopeniye yol açabilecek faktörler olarak göz önüne alınmıştır. Rh uygunsuzluğunda trombositten fakir kan ile kan değişimi yapmak veya sık kan değişimi yapmanın da trombositopeniye neden olabileceği bildirilmiş (59,57) ancak bu 2 vakada trombositopeni kan değişiminden önce ortaya çıktığı için etkili faktör olarak düşünülmemiştir.

Kullanılan ilaçların trombositopeni etyolojisindeki rolü araştırıldığında annenin doğum öncesi kullanmış olduğu ilaca bağlı trombositopeni gelişebilecek 1 vaka saptanmıştır. Annede preeklampsi nedeniyle Diazepam kullanma öyküsü olan bu bebeğin doğumdan hemen sonra trombositopenisinin olmaması, 4. gün sepsis ve dissemine intravasküler koagülasyon bulguları ile beraber trombositopeninin gelişmesi bu bebekte de trombositopeninin Diazepamla bağlı olmadığını düşündürmüştür. Yine ilaç kullanımı ile ilgili olarak bebeklere kliniğe yattıkları anda sepsis, erken membran rüptürü, mekonyum aspirasyonu gibi çeşitli nedenlerle başlanan antibiyoterapinin trombositopeni üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Cephalotin, Co-trimaxazole, Methicillin, Penicillin, Rifampicin, Sulfisaxazole, Sulfonamid gibi antibiyotiklerin immun trombositopeni yapabildikleri bildirilmektedir (1). Ancak bu ilaçların bir kısmının zaten yenidoğan döneminde kullanılması söz konusu olmadığı gibi literatürde trombositopeni yapan ilaçlar arasında yer almayan Ampisillin, Piperacillin, Aminoglikozidler, 3. kuşak Sefalosporinler bu bebeklerde kullanıldığından bebeklerin hiçbirinde trombositopeni kullanılan antibiyoterapiye bağlanmamıştır. Ayrıca bu ilaçlar kullanıldığında primer olayın kontrol altına alınması ile trombositopeninin gerilediği görülmüş, ilaç kesilmemesine rağmen trombositopeninin gerilemesi ilaçların trombositopenide rol oynamadığını düşündürmüştür.

Neonatal trombositopenide etyolojide rol oynayabilecek indirekt hiperbilirubinemi, fototerapi ve kan değişiminin etkisi önemli bulunmamıştır. İndirekt hiperbilirubinemi nedeniyle yatırılan bebeklerden % 17'sinde kan değişimi gerektirecek kadar bilirubin değeri yükselmiş olmasına rağmen hiçbirinde trombositopeni saptanmamıştır. Kan değişimi yapılan term ve preterm bebeklerde

trombositopeni gelişmemiş, fototerapi gören bebeklerde de trombositopeni izlenmemiştir. Ancak Rh uygunsuzluğu nedeniyle takip edilen 2 vakada yüksek bilirubin seviyesinin etkisi daha önce tartışıldığı gibi diğer etyolojik faktörlerden kesin olarak ayrılamamıştır.

Bu çalışma sırasında umbilikal katater uygulanan vakalarda trombositopeni gelişmemiştir. Bunun nedeni umbilikal kataterin uzun süreli bırakılmaması ve kan değişimi gibi kısa süreli işlemler için kullanılmasına bağlanmıştır. Literatürde kataterin ucunda mikrotrombüslerin gelişmesi veya tüketim koagülapatisine yol açabilmesi nedeniyle umbilikal katater uygulamasının trombositopeniye yol açabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur (7,51).

Trombosit yapımının azalmasına neden olan konjenital ve herediter trombositopeni, trizomi 13 ve 18, kemik iliği infiltrasyonu gibi patolojiler hiçbir vakada saptanmamıştır. Bir vakada birden çok konjenital anomali bulunmuşsa da kromozom anomalisi, kemik iliğinde anomali görülmemiştir. Yine sekestrasyonun artmasına bağlı trombositopeniye neden olan hipersplenizm ve hipotermi bu vakalarda trombositopeni etyolojisinde yer almamıştır. Çalışmaya alınan bazı preterm bebeklerde kliniğe yatırıldıklarında hipotermi bulunmuşsa da literatürde belirtildiği gibi (86, 87) 32-34 derecenin altında ısısı olan bebek olmamıştır.

Yenidoğan trombositopenilerinde patogeneizde rol oynayabilen, immun trombositopeniler arasında % 80 sorumlu olarak bildirilen (2) otoimmun trombositopenik purpura bu çalışmada hiçbir vakada saptanmamıştır. Bunun nedeni çalışmaya alınan bebek sayısının otoimmun trombositopeni insidansına göre daha az olmasına bağlanmıştır. Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde yapılan bir araştırmada 5000 doğumdan 3'ünde otoimmun trombositopeniye bağlı trombositopeni bulunmuştur (4). Bebeklerde alloimmun trombositopeni veya neonatal lupusa bağlı immun trombositopeni düşünülmemiştir, çünkü bu bebeklerin tümünün genel durumunun kötü olması, trombositopeniyi açıklayabilecek hipoksi, enfeksiyon, dissemine intravasküler koagülasyon gibi faktörlerin mevcut olması, hiçbirinin annesinde immun hastalık öyküsü ve bulgusunun olmayışı bu immun tip trombositopeni yapan nedenleri düşündürmemiştir.

Trombositopenik ve nontrombositopenik bebeklerin klinik gidişleri karşılaştırıldığında trombositopenik bebeklerde komplikasyon gelişme ve fatalite oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.0001$). Trombositopenik bebeklerde komplikasyonların gerek trombositopeniye bağlı, gerekse trombositopeniye yol açan primer faktöre bağlı olarak daha fazla görüldüğü düşünülmüştür. Trombositlerin hemostazda önemli rolü olduğu için trombositopenik bebeklerde herhangi bir sistemde olan kanama tabloyu ağırlaştırabilmekte, ortaya çıkan intrakranial kanama sonucunda nörolojik sekeller kalabilmekte, yine primer faktörün de etkisiyle fatalite oranı yükselmektedir. Bu çalışmada trombositopenik bebeklerde kanamaya meyil, intrakranial kanama riski ve fatalite oranı anlamlı olarak daha yüksek saptanmış, fatalite nontrombositopenik term bebeklerde % 0,8 iken trombositopenik term bebeklerde % 33, nontrombositopenik preterm bebeklerde % 24 iken trombositopenik preterm bebeklerde % 71 olarak bulunmuştur. Literatürde de trombositopenik yenidoğanlarda komplikasyonlar ve fatalite riski nontrombositopenik bebeklere göre daha yüksek olarak bildirilmektedir (5, 7, 8). Nontrombositopenik bebeklerin % 5'i eksitus olurken trombositopenili bebeklerin % 34'ünün eksitus olduğu, nontrombositopenik bebeklerde kanama % 3 oranında iken trombositopenik bebeklerde % 22 dolayında olduğu belirtilmektedir (7).

Bu bebeklerde trombositopeninin ortaya çıkma süresi araştırıldığında % 47'sinin ilk 2 günde, % 76'sının ilk 8 günde meydana çıktığı görülmüştür. Trombositopeni gelişen vakaların % 62'sinde ilk 8 günde trombosit sayısının normal seviyeye ulaştığı bulunmuştur. Literatürde de % 76'sının ilk 1 haftada ortaya çıktığı, ilk 10 günde normal sayıya ulaştığı yapılan bir araştırmada bildirilmiştir (5). Trombositopeninin ilk günlerde daha fazla görülmesi bu bebeklerde hipoksik doğum, respiratuvar distres, eritroblastozis fötalis, diabetik anne çocuğu, preeklampsi gibi durumların erken dönemde bebeği etkilemesine bağlanmıştır. 1. haftanın sonunda ortaya çıkan trombositopenilerin ise geç sepsislerin görülmeye başlamasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Hastanede yatış süresinin uzamasıyla daha geç dönemde de enfeksiyona bağlı trombositopeni gelişebileceği görülmüştür. Vakalarda trombositopeni saptandıktan sonra ilk 48 saat içinde en düşük trombosit sayısının bulunması ise primer olayın kontrol altına

alınmaya başlaması veya ağır vakaların erken dönemde eksitus olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Araştırma sonucunda trombositopeni etyolojisinde rol oynayan faktörlerden prematürite, hipoksik doğum, sepsis, ağır Rh uygunsuzluğu, intrauterin gelişme geriliğinin rolü anlamlı derecede önemli bulunmuş, özellikle trombositopenilerin % 65'inde dissemine intravasküler koagülasyonun sorumlu olduğu görülmüştür. Trombositopeni geliştikten sonra komplikasyonların daha çok görülmesi, nörolojik sekeller bırakabilecek intrakranial kanama riskinin yüksek olması ve fatalite oranının belirgin derecede artması nedeniyle bu bebeklerde trombositopeni geliştikten sonra değil, daha gelişmeden önce önlemler alınması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle prenatal bakımın iyi yapılması, sorunlu gebeliklerde erken dönemde tedbirlerin alınması, prematüritenin önlenmesi, intrauterin enfeksiyonlar ve konjenital malformasyonlar açısından annenin erken dönemde taranması, hipoksik doğumlara meydan verilmemesi, iyi bakımla enfeksiyonların önlenmesi önem kazanmaktadır. Bebek doğduktan sonra ise hipotermiden, hipoksiden, asidozdan, enfeksiyonlardan korunmalı, bu açılardan en iyi teknik imkanlar kullanılmalı, verilebilecek en iyi ve temiz bakım sağlanmalıdır.

Trombositopeni gelişen bebeklerde ise trombositopeniye yol açan primer faktör mümkün olduğunca az girişim yapılarak ortaya çıkarılmalı ve buna yönelik tedaviye en kısa sürede başlanmalıdır. Bu bebeklerde hemostazisin korunmasına dikkat edilmeli, uygulanan agresif girişim ve tedavi yöntemlerinin fataliteyi arttırabileceği (1) unutulmamalıdır. İlaç seçiminde trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğuna yol açabilecek ilaçlar kullanılmamalı, trombositopenili hastada tablonun ağırlaştırılmasına neden olunmamalıdır.

SONUÇLAR

1. Yenidoğan ve prematüre servisimize başvuran bebeklerde trombositopeni morbiditesi % 4,8 olarak saptanmıştır.
2. Prematüritelik trombositopeni riskini anlamlı derecede yükseltmektedir ($p < 0.0001$).
3. Trombositopenik ve nontrombositopenik bebekler trombositopeni etyolojisinde rol oynayan faktörler açısından karşılaştırıldığında sepsis, hipoksi, intrauterin gelişme geriliği en etkili faktörler olarak bulunmuştur ($p < 0.0001$).
4. Preterm bebeklerde enfeksiyonlar term bebeklere göre daha yüksek oranda trombositopeniye yol açmaktadır ($p < 0.05$).
5. Hipoksi öyküsü olan yenidoğanlarda dissemine intravasküler koagülasyon, fatalite ve intrakranial kanama riski daha yüksek bulunmuştur.
6. Sepsis, hipoksi, Rh uygunsuzluğu gibi primer bir olayın yol açtığı dissemine intravasküler koagülasyon trombositopenik bebeklerin % 65 inde etyolojide rol oynamıştır.
7. Dissemine intravasküler koagülasyona bağlı trombositopeni saptanan bebeklerde fatalite ve intrakranial kanama riski daha yüksek bulunmuştur.
8. Trombositopenik bebeklerde nontrombositopenik bebeklere göre komplikasyon gelişme oranı, kanama riski ve fatalite oranı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p < 0.0001$).
9. Trombositopenilerin % 47'si ilk 2 günde, % 76'sı 8 gün içinde ortaya çıkmış, 1. haftadan sonra özellikle geç sepsise bağlı daha az oranda trombositopeni geliştiği görülmüştür.
10. Trombosit sayısı en düşük olarak trombositopeni saptandıktan 48 saat içinde bulunmuştur.
11. Ortaya çıkan trombositopeninin gerilemesi ve trombosit sayısının $150 \times 10^9/L$ nin üzerine çıkması ortalama 8. gün olarak saptanmıştır.

12. Ortaya çıkan komplikasyonlar ve fatalite açısından trombositopeni yanısıra primer patolojinin de etkili olduğu görülmüş, trombositopenin derecesi ile klinik tablonun ağırlığı arasında doğru bir orantı kurulamamıştır.
13. Mukozal kanaması olan, intrakranial, gastrointestinal, ve üriner sistemden kanama tespit edilen vakalarda trombosit sayısının düşüklüğü ile ilişkili olmadan fatalite riski daha yüksek bulunmuştur.



ÖZET

Neonatal trombositopeni yaşamın ilk ayında trombosit sayısının $150 \times 10^9/L$ nin altında olmasıdır. Hasta yenidoğanlarda trombositopeni daha sık gelişmekte, trombositler hemostazda önemli bir rol oynadığı için trombositopeni klinik tabloyu daha ağırlaştırabilmektedir. Trombosit tüketiminin artması, yapımın azalması, sekestrasyonun artması veya bunlardan herhangi birinin kombinasyonu sonucu gelişebilen trombositopenide erken dönemde tanı konarak trombositopeniye yol açan faktörün ortadan kaldırılması, komplikasyonların ve mortalite riskinin azaltılması açısından önem taşımaktadır.

Yenidoğan ve prematüre servislerine yatan term ve preterm bebeklerde trombositopeni görülme sıklığı, ortaya çıkan neonatal trombositopeninin etyolojisinde rol oynayan faktörlerin belirlenmesi ve önlenebilecek nedenlerin ortadan kaldırılarak trombositopeni sıklığını azaltmayı amaçlayan bu araştırmada prematürite, hipoksi, sepsis intrauterin gelişme geriliği, ağır Rh uygunsuzluğu, dissemine intravasküler koagülasyon trombositopeniden sorumlu başlıca faktörler olarak bulunmuştur. Trombositopenik bebeklerde gelişen komplikasyonlar ve fatalite riski daha yüksek saptanmıştır. Özellikle deri içine kanamadan çok sistem kanaması olanlarda trombositopeni derecesi ile ilişkili olmadan prognozun daha kötü olduğu izlenmiştir.

Trombositopeninin % 47'sinin ilk 2 günde ortaya çıktığı, trombosit sayısının ilk 48 saat içinde en düşük seviyeye ulaştığı, ortalama 8 günde trombosit sayısının normale çıktığı görülmüştür. Trombositopeni geliştikten sonra komplikasyonların daha çok gelişmesi, fatalite oranının artması nedeniyle prenatal, natal, postnatal bakımın iyi yapılması, prematürite, enfeksiyon, hipoksi gibi trombositopeni etyolojisinde rol oynayan faktörlerin mümkün olduğunca ortadan kaldırılması gerektiği düşünülmüştür.

SUMMARY

Neonatal thrombocytopenia is defined as a platelet count of less than $150 \times 10^9/L$ in the newborn period. Thrombocytopenia can be caused by decreased platelet production, by increased platelet destruction, by pooling in an enlarged spleen, or by any combination of these. The prevalence of thrombocytopenia in sick infants admitted to a neonatal intensive care unit is very high and since thrombocytes play an important role in hemostasis, thrombocytopenia can worsen the clinical findings. The early diagnosis of thrombocytopenia and the underlying primary pathologic process play an important role in reducing the risk of mortality and the complications such as bleeding.

In this prospective study, which was performed in 1.5 year, 351 newborns admitted to our neonatology unit were taken as the study group and the morbidity of thrombocytopenia and the risk factors were determined to prevent the newborns from thrombocytopenia by decreasing the prevalence of underlying pathologic risk factors.

This study demonstrated prematurity, sepsis, hypoxia, intrauterine growth retardation, erythroblastosis fetalis and disseminated intravascular coagulation play an important role in etiology of thrombocytopenia. The incidence of complications and mortality were higher in thrombocytopenic infants. Especially, the prognosis was worse in cases who had hemorrhage without a relation with the degree of thrombocytopenia. The thrombocytopenia occurred by day 2 in 47 % of the infants and resolved by day 8 in 62.5 %. The platelet count nadir occurred by day 2.

Since thrombocytopenic infants are at greater risk for bleeding, and the thrombocytopenia itself may have contributed to the high mortality, the primary risk factors such as prematurity, infections, hypoxia must be eliminated by providing better care, giving adequate hygiene of both mother and the baby during the prenatal, natal and neonatal period.

KAYNAKLAR

1. Stuart MJ, Kelton JG: The platelet: Quantitative and qualitative abnormalities. In: Nathan DG, Oski FA (eds). Hematology of infancy and childhood. Third edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company pp 1343-1478, 1987.
2. Campbell WB: Platelet and vascular disorders. In: Miller DR (ed.). Blood diseases of infancy and childhood. Fifth edition, St. Louis, C.V. Mosby Company pp 784-857, 1984.
3. Andrew M, Kelton J: Neonatal thrombocytopenia. Clin Perinatol II: 359-391, 1984.
4. Yıldız İ: Neonatal trombositopeniler. In: Cenani A, Yalçın E (eds.). Neonatolojide yenilikler. Türk Pediatri Kurumu Yayınları, No. 29, İstanbul pp 132-143, 1986.
5. Castle V, Andrew M, Kelton J, et al: Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. J Pediatr 108: 749-755, 1986.
6. Hathaway WE, Bonnar J: Bleeding disorders in the newborn infant. In: Oliver TK (ed.). Perinatal coagulation. Monographs in neonatology. New York, Grune and Stratton pp 115-169, 1978.
7. Mehta P, Vasa R, Neumann L, et al: Thrombocytopenia in the high risk infant. J Pediatr 97: 791-794, 1980.
8. Andrew M, Castle V, Saigal S, et al: Clinical impact of neonatal thrombocytopenia. J Pediatr 110: 457-464, 1987.
9. Blanchette V, Zipursky A: Hematologic problems. In: Avery GB (Ed.). Neonatology-Pathophysiology and management of the newborn. Third edition, Philadelphia, J.B. Lippincott Company pp 638-686, 1987.
10. Aballi AJ: Platelet counts in thriving premature infants. Pediatrics 42: 685, 1968.
11. Appleyard WJ: Venous platelet counts in low birth. Biol Neonatol 17: 30, 1971.

12. Graeve JLA, de Alarcon PA: Megakaryocytopoiesis in the human fetus. Arch Dis Childhood 64: 481-484, 1989.
13. Christensen RD: Circulating pluripotent hematopoietic progenitor cells in neonates. J Pediatr 110: 622-625, 1987.
14. Tate DY, Carlton GT, Johnson D, et al: Immune thrombocytopenia in severe neonatal infections. J Pediatr 98: 449-453, 1981.
15. Kelton JG, Neame PB, Gauldie J, et al: Elevated platelet-associated IgG in the thrombocytopenia of septicemia. N Engl J Med 300: 760-764, 1979.
16. Blanchette V, Andrew M, Perlman M, et al: Neonatal autoimmune thrombocytopenia: Role of high-dose intravenous immunoglobulin G therapy. Blut 59: 139-144, 1989.
17. Blanchette V: Neonatal alloimmune thrombocytopenia: A clinical perspective. Curr Stud Hematol Blood Transf 54: 112-126, 1988.
18. Kornstein M, Smith JR, Stockman JA: Idiopathic thrombocytopenic purpura: Mother and neonate. Ann Intern Med 92: 128, 1980.
19. Territo M, Finklestein J, Oh W, et al: Management of autoimmune thrombocytopenia in pregnancy and in the neonate. Obstet Gynecol 41: 579, 1973.
20. Özsoylu Ş, Allahverdi H, Laleli Y, et al: Platelet survival in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in remission. J Pediatr 89: 385-389, 1976.
21. Veenhoven WA, Van der Schans GS, Nieweg HO: Platelet antibodies in idiopathic thrombocytopenic purpura. Clin Exp Immunol 39: 645, 1980.
22. Handin RI: Neonatal Immune thrombocytopenia - the doctor's dilemma -. N Engl J Med 305: 951-953, 1981.
23. Cines DB, Dusak B, Tomaski A, et al: Immune thrombocytopenic purpura and pregnancy. N Engl J Med 306: 826-831, 1982.

24. Watson R, Kang E, May M, et al: Thrombocytopenia in the neonatal lupus syndrome. *Arch Dermatol* 124:560-563, 1988.
25. Watson R, Lane AT, Barnett NK, et al: Neonatal lupus erythematosus: A clinical, serologic and immunogenetic study with review of the literature. *Medicine* 63:362-378, 1984.
26. Franco HL, Weston WL, Peebles C, et al: Autoantibodies directed against sicca syndrome antigens in the neonatal lupus syndrome. *J Am Acad Dermatol* 4: 67-71, 1981
27. Skacel PO, Contreras M: Neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood Reviews* 3: 174-179, 1989.
28. Tomiyama Y, Take Hironori, Ikeda H: Identification of the platelet specific alloantigen, Nak a, on platelet membrane glycoprotein IV. *Blood* 75: 684-687, 1990.
29. Reznikoff-Etievant MF: Management of alloimmune neonatal and antenatal thrombocytopenia. *Vox Sang* 5: 193-201, 1988.
30. Muller JY: Alloimmune thrombocytopenia in the newborn. *Curr Stud Hematol Blood Transf* 55: 94-103, 1988.
31. Muller JY, Patereau C, Reznikoff-Etievant MF, et al: Les thrombopénies néonatales alloimmunes. *Rev Fr Transf Immunohematol* 28: 623-626, 1985.
32. Von dem Borne AEG: Alloimmune thrombocytopenia of the newborn. *Curr Stud Hematol Blood Transf* 55: 148-152, 1988.
33. Morales JW, Stroup M: Intracranial haemorrhage in utero due to isoimmune neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 97: 695-696, 1985.
34. Herman JH, Jumbelic MI, Ancona RJ, et al: In utero cerebral hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 8: 312-317, 1986.
35. Oppenheimer L, Hrynivk WM, Bishop AJ: Thrombocytopenia in severe bacterial infections. *J Surg Res* 20: 211-214, 1976.

36. Sottnek HM, Campbell WG, Cassel WA: The pathogenesis of vaccinia virus toxicity: An electron microscopic study. *Lab Invest* 33: 522, 1975.
37. Zipursky A, Palko J, Milner R, et al: The hematology of bacterial infections in premature infants. *Pediatrics* 57: 839, 1976.
38. Cooper LZ, Green RH, Krugman S, et al: Neonatal thrombocytopenic purpura and other manifestations of Rubella contracted in utero. *Am J Dis Child* 110: 416, 1965.
39. Chesney PJ, Taher A, Gilbert EMF, et al: Intranuclear inclusions in megakaryocytes in congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 92: 957-958, 1978.
40. Pearson HA, Mc Intosh S: Neonatal thrombocytopenia. *Clin Hematol* 7: 111-113, 1978.
41. Woods WG, Luban NL, Hilgartner MW, et al: Disseminated intravascular coagulation in the newborn. *Am J Dis Child* 128: 863-867, 1974.
42. Whaun JM, Oski FA: Experience with disseminated intravascular coagulation in a children's hospital. *Can Med Assoc J* 107: 963, 1972.
43. Buchanan GR: Coagulation disorders in the neonate. *Pediatric Clinics of North America*, Philadelphia, Saunders Company pp 210-211, 1986.
44. Polack B, Pouzol P, et al: Protein C level at birth. *Thromb Haemost* 52: 188, 1984.
45. Neumann LL, Hathaway WE, et al: Antithrombin III levels in term and preterm infants. *Clin Res* 22: 226, 1974.
46. Gross SJ, Filston HC, Anderson JV: Controlled study of treatment for disseminated intravascular coagulation in the neonate. *J Pediatr* 100: 445-448, 1982.
47. Shim WK: Hemangiomas of infancy complicated by thrombocytopenia. *Am J Surg* 116: 856, 1968.

48. Straub PW: Chronic intravascular coagulation in Kasabach-Merritt syndrome. *Arch Intern Med* 129: 475, 1972.
49. Froehlich LA, Housler M: Neonatal thrombocytopenia and chorangioma. *J Pediatr* 78: 516, 1971.
50. Tudehope DI, Yu VYH: The hematology of neonatal necrotizing enterocolitis. *Aust Paediatr J* 13: 193, 1977.
51. Tyson JE, de Sa DJ: Thromboatheromatous complications of umbilical arterial catheterization in the newborn period. *Arch Dis Child* 51: 744, 1976.
52. Maurer HM, Haggins JC, Still WJ: Platelet injury during phototherapy. *Am J Hematol* 1: 89, 1976.
53. Maurer HYM, Fratkin M, Mc Williams NB, et al: Effect of phototherapy on platelet counts in low-birth-weight infants and on platelet production and life span in rabbits. *Pediatrics* 57: 506, 1976.
54. Podolsak B: Thrombopoiesis in newborn infants after exchange blood transfusion. *Z Kinderheilkd* 114: 13, 1973.
55. Chudwin DS, Ammann AJ, Wara DW, et al: Posttransfusion syndrome. Rash, eosinophilia, and thrombocytopenia following intrauterine and exchange transfusions. *Am J Dis Child* 136: 612-614, 1982.
56. Chadd MA, Gray OP, Hole DJ: Blood coagulation studies during exchange transfusion. *J Obstet Gynaecol Br Common Wealth* 79: 373-376, 1972.
57. Chesells JM, Wiggle sworth JS: Haemostatic failure in babies with rhesus isoimmunization. *Arch Dis Child* 46: 38-44, 1971.
58. Ekert H, Mathew RY: Platelet counts and plasma fibrinogen levels in erythroblastosis foetalis. *Med J Aust Z*: 844-846, 1967.
59. Koenig JM, Christensen RD: Neutropenia and thrombocytopenia in infants with Rh hemolytic disease. *J Pediatr* 114: 625-631, 1989.

60. Migliaccio AR, Migliaccio G: Human embryonic hemopoiesis: Control mechanisms underlying progenitor differentiation in vitro. *Dev Biol* 125: 127-134, 1988.
61. Christensen RD, Koenig JM, Viskochil DM, et al: Down modulation of neutrophil production by erythropoietin in fetal hematopoietic clones. *Blood* 72: 83, 1988.
62. Levin DL, Weinberg AF: Pulmonary microthrombi syndrome in newborn infants with unresponsive persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 102: 299, 1983.
63. Ballin A, Koren G, Kohelet D, et al: Reduction of platelet counts induced by mechanical ventilation in newborn infants. *J Pediatr* III: 445-449, 1987.
64. Clark JM, Lambertsen CJ: Pulmonary oxygen toxicity: A review. *Pharmacol Rev* 23: 37-133, 1971.
65. Barry BE, Crape JD: Patterns of accumulation of platelets and neutrophils in rat lungs during exposure to 100 % and 85 % oxygen. *Am Rev Respir Dis* 132: 548-555, 1985.
66. Meintjes AF, Baynes RD, Rogers GG, et al: Daily exposure to 40 % oxygen causes a decrease in platelet count. *Am J Hematol* 29: 201-203, 1988.
67. Gross GP, Hathaway WE: Hyperviscosity in the neonate. *J Pediatr* 82: 1004, 1973.
68. Katz J, Rodriguez E: Normal coagulation finding, thrombocytopenia, and peripheral hemoconcentration in neonatal polycythemia. *J Pediatr* 101: 99, 1982.
69. Boyd P, Scott A.: Quantitative structural studies on human placentas associated with preeclampsia, essential hypertension and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 92: 714-721, 1985.
70. Hall JG, Levin L: Thrombocytopenia with absent radius (TAR). *Medicine* 48: 410-414, 1969.

71. Hedberg VA, Lipton JM. Thrombocytopenia with absent radii: A review of 100 cases. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 10: 51-64, 1988.
72. Grottum KA, Hovig T: Wiskott-Aldrich syndrome: qualitative defects and short platelet survival. *Br J Hematol* 17: 373, 1969.
73. Lum LG, Tubergen DG: Splenectomy in the management of the thrombocytopenia of the Wiskott-Aldrich syndrome. *New Engl J Med* 302: 392, 1980.
74. Corash L, Shafer B: Platelet associated IgG, platelet size and the effect of splenectomy in the Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood* 65: 1436, 1985.
75. Lusher JM: Congenital disorders affecting platelets. *Semin Thromb Hemostas* 4: 123, 1977.
76. White JG, Gerrard JM: Ultrasutritional features of abnormal blood platelets. A review. *Am J Pathol* 83: 589, 1976.
77. Hamilton RW, Shaikh BS, et al: Platelet function, ultrastructure and survival in May-Hegglin anomaly. *Am J Clin Pathol* 74: 663, 1980.
78. Godwin HA, Ginsburg AD: May-Hegglin anomaly. A defect in megakaryocyte fragmentation? *Br J Haematol* 26: 117, 1974.
79. Boggs DR: Amegakaryocytic thrombocytopenia. *Am J Hematol* 20: 413-416, 1985.
80. O'Gorman, Hughes DW: Aplastic anemia in childhood. Constitutional aplastic anaemia and related cytopenias. *Med J Austr* I: 519, 1974.
81. Moore JR: X-linked idiopathic thrombocytopenia. *Clin Genet* 5: 344-347, 1974.
82. Stavem P, Abrahamsen AF, Vartdal F, et al: Hereditary thrombocytopenia with excessively prolonged bleeding time, corrected by infusions of platelet poor plasma. *Scand J Haematol* 37: 210-214, 1986.
83. Markenson AL, Hilgartner MW, Miller DR: Transient thrombocytopenia in 18 trisomy. *J Pediatr* 87: 834, 1975.

84. Aster R: Pooling of platelets in the spleen: Role in the pathogenesis of hypersplenic thrombocytopenia. *J Clin Invest* 45: 645-657, 1966.
85. Cohen P, Gardner FJ: Reclassification of the thrombocytopenias by the ⁵¹Cr-labelling method for measuring platelet span. *New Eng J Med* 264: 1294, 1961.
86. Toncantins LM: The mammalian blood platelet in health and disease. *Medicine* 17: 155, 1938.
87. Chadd MD, Gray OP: Hypothermia and coagulation defects in the newborn. *Arch Dis Child* 47: 819, 1972.
88. Villalobos TJ, Adelson EA, Riley PA, et al: A cause of the thrombocytopenia and leukopenia that occurs in dogs during deep hypothermia. *J Clin Invest* 37: 1, 1958.
89. Cohen IJ: Cold injury in early infancy. *Isr J Med Sci* 13: 405, 1977.
90. Birks JW, Klassen LW, Gurney CW: Hypoxia-induced thrombocytopenia in mice. *J lab Clin Med* 86: 230, 1975.
91. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V : Biyoistatistik. Ankara, Çağ Matbaası pp. 125-153, 1987.