

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLolar ÇİZELGESİ	II
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ	III
KISALTMALAR	IV
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	3
2.1.YENİDOĞAN SEPSİSİ	3
2.1.1.İNSİDANS VE MORTALİTE.....	3
2.1.2.RİSK FAKTÖRLERİ	4
2.1.3 SINIFLANDIRMA.....	7
2.1.4. ETYOLOJİ	8
2.1.5. KLİNİK BULGULAR.....	8
2.1.6. TANI.....	10
2.1.7. TEDAVİ VE KORUNMA.....	21
2.2.YENİDOĞAN TROMBOSİTOPENİSİ	24
2.2.1. İNSİDANS.....	24
2.2.2. ETYOPATOGENEZ	25
2.2.3.YENİDOĞAN TROMBOSİTOPENİ NEDENLERİ	27
2.2.3.1.SAĞLIKLI GÖRÜNÜMDEKİ YENİDOĞANLARDA TOMBOSİTOPENİ	29
2.2.3.2. ENFEKSİYONLARA BAĞLI TROMBOSİTOPENİ.....	32
2.2.3.3. ASFİKSİ.....	33
2.2.3.4. İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ	33
2.2.3.5 KALITSAL HASTALIKLARDA GÖRÜLEN TROMBOSİTOPENİ.....	34
2.2.3.6. İLAÇLARA BAĞLI TROMBOSİTOPENİ	35
2.2.3.7 DOĞUMSAL MALİGNİTELER VE LÖKOMOİD REAKSİYONLAR	36
2.2.3.8.NEK.....	36
2.2.3.9.GEBELİĞE BAĞLI HİPERTANSİYON.....	36
2.2.4.YENİDOĞAN TROMBOSİTOPENİSİNDE TANI.....	37
2.2.5. YENİDOĞAN TROMBOSİTOPENİSİNDE TEDAVİ.....	41
2.3. İNTERLÖKİN-11	43
3-GEREÇ VE YÖNTEMLER	52
4-BULGULAR	52
5-TARTIŞMA	67
6-SONUÇLAR	79
7- ÖZET	81
8-SUMMARY	83
9- KAYNAKLAR	85

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo-I Töllner skorlama sistemi	11
Tablo-II Hematolojik skorlama sistemi	14
Tablo-III Yenidoğan sepsis tanısında kullanılan özgün olmayan testler	15
Tablo-IV Yenidoğan trombositopeni nedenleri	27
Tablo-V Yenidoğanlarda yaşıa göre trombositopeni nedenleri	28
Tablo-VI Trombosit transfüzyonu ilkeleri	41
Tablo-VII Tüm grupların ortalama değerleri	57
Tablo-VIII Hasta grubunun saptanan hematolojik değerleri	63
Tablo-IX Hasta grubunun özellikleri	64

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil-1 Preterm yenidoğanlarda trombositopeniye tanısal yaklaşım	32
Şekil-2 Term yenidoğanlarda trombositopeniye tanısal yaklaşım	38
Şekil-3 IL-11'in sebep olduğu uyarılar ve fonksiyonları	43
Şekil-4 Mümkün olduğu düşünölen sinyal iletim mekanizmaları	45
Şekil-5 Tüm grupların serum IL-11 düzeylerinin dağılımı	58
Şekil-6 Grupların trombosit sayısının dağılımı	59
Şekil-7 Grup I'deki yenidoğanların IL-11 düzeyleri ve trombosit sayısı arasındaki regresyon eğrisi	60
Şekil-8 Grup II'deki yenidoğanların IL-11 düzeyleri ve trombosit sayısı arasındaki regresyon eğrisi	60
Şekil-9 Grup III'deki yenidoğanların IL-11 düzeyleri ve trombosit sayısı arasındaki regresyon eğrisi	61
Şekil-10 Grup I 'deki yenidoğanların CRP ve IL-11 düzeyleri arasındaki regresyon eğrisi	62

KISALTMALAR

NEK:	Nekrotizan Enterokolit
RDS :	Respiratuvar Distres Sendromu
GM-CSF :	Granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör
SCF :	Stem cell faktör
EPO :	Eritropoietin
LİF :	Lösemi baskılayıcı faktör
IL :	İnterlökin
INF:	İnterferon
Ig	İmmünglobülinler
GBS :	Grup B Streptokoklar
ÇDDY :	Çok düşük doğum yaşı
SLE:	Sistemik Lupus Eritematosıs
İYE :	İdrar yolu enfeksiyonu
EYS :	Erken Yenidoğan Sepsisi
GYS :	Geç Yenidoğan Sepsisi
GİS :	Gastrointestinal Sistem
YYBÜ :	Yenidoğan yoğun Bakım Ünitesi
İVK :	İntraventriküler Kanama
SSS :	Santral Sinir Sistemi
YDİP :	Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma
PCR :	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
HSS :	Hematolojik Skorlama Sistemi
TNF-α :	Tümör Nekrotizan Faktör- α
ESH :	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
CRP :	C-Reaktif Protein
PCT :	Prokalsitonin
SAA :	Serum Amiloid A
İVK	İntraventriküler Kanama
TL :	Total Lökosit
MNS :	Mutlak Nötrofil Sayıları
İ/T :	İmmatür nötrofil sayısının total nötrofil sayısına oranı
Mk :	Megakaryosit

IUGG :	İntrauterin Gelişme Geriliği
RES:	Retiküloendotelial Sistem
MİTP :	Maternal İmmün Trombositopeni
YAİT :	Yenidoğan Alloimmün Trombositopenisi
CFU-Mk:	Colony Forming Unit-Megakaryosit
rhIL11:	Rekombinant IL-11
rhTPO :	Rekombinant TPO
MRSA :	Metisilin Dirençli Staphylococcus aureus
ÇDDA:	Çok düşük doğum ağırlıklı
AÇDDA:	Aşırı çok düşük doğum ağırlıklı

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis enfeksiyon etkeninin endojen veya ekzojen bir kaynaktan invazyonu sonucu oluşan, çeşitli klinik semptomlarla karakterize sistemik bir hastalıktır. Yenidoğanlarda önemli mortalite ve morbidite sebebi olan sepsis preterm yenidoğanlarda termlere göre daha sık izlenir (1-4). Sepsisin geç ve özgün olmayan bir labratuvar bulgusu olan trombositopeni de yenidoğan döneminde en sık görülen hematolojik anormalliktir (5-7). Pretermelerde daha sık görülür. Bu trombositopeninin gelişimine, uzun süre devam eden yoğun bakım desteği ve bu sırada eşlik eden problemler olan Nekrotizan Enterokolit (NEK), Respiratuvar Distres Sendromu (RDS), maternal hipertansiyon ve sepsis gibi durumlar etkili olabileceği gibi, megakaryopoezdeki bozukluklarda etkili olabilir.

Yenidoğan döneminde, gestasyon yaşı ne olursa olsun, diğer yaş gruplarında olduğu gibi trombosit sayısının $150 \times 10^9 / L$ 'nin altında olması trombositopeni olarak tanımlanır (5). Trombositler fetal sirkülasyonda 5. haftadan itibaren gösterilebilir, ikinci trimesterde sayısı $150 \times 10^9 / L$ 'nin üzerine çıkar (8)

Megakaryopoezis farklılaşma özelliği olan kök hücrelerden başlayan ve trombositlerin oluşumu ile sonlanan çok karmaşık biyolojik bir olaydır. Çeşitli hemapoietik büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir. İnvitro kültür çalışmalarında megakaryosit öncül hücrelerinin proliferasyonu; trombopoietin (TPO), interlökin-3 (IL-3), Interlökin-6 (IL), IL-11, granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör (GM-CSF), stem cell faktör (SCF), eritropoietin (EPO), lösemi baskılayıcı faktör (LIF) ve fibroblast büyüme faktörü ile stimüle edilirken, megakaryopoezis ve trombopoezisin daha ileri farklılaşma evreleri IL-6, IL-11, TPO gibi daha selektif etki yapan hemapoetik büyüme faktörleri ile stimüle olur. IL-11'in hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda, megakaryosit öncül sayısını, DNA içeriğini, kromozom sayısını ve dolaşan trombosit sayısını

arttırdığı görülmüştür. Bu nedenle şu anda kemoterapiye bağlı trombositopeninin tedavisinde kullanımı onaylanmış tek sitokindir (9-12). Vücutta tüm stromal hücrelerden eksprese edilen IL-11, akut faz reaktanı proteinlerin üretimini uyarır, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılar (13,14). IL-11'in tam mekanizması ve metabolizması tam aydınlatılamamıştır. Yenidoğanlarda ise yapılmış sınırlı sayıda çalışma vardır.

Bu çalışmada, sepsis şüphesi (klinik ve diğer laboratuvar bulgularla sepsis düşünülmüş, ama kültürde üreme saptanmayan olgular) ve/veya kanıtlanmış sepsisi olan trombositopenik yenidoğanlar ile, sağlıklı term ve preterm yenidoğanlarda IL-11 düzeyi çalışarak; sepsisli trombositopenik term/preterm yenidoğanlarda IL-11 düzeyinde değişiklik olup, olmadığını ve trombosit sayısı ile IL-11 arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçladık.

2-GENEL BİLGİLER

2.1.YENİDOĞAN SEPSİSİ

Yaşamın birinci ayında içerisinde meydana gelen, enfeksiyon etkeninin endojen veya ekzojen bir kaynaktan invazyonu sonucu oluşan, bakteriyemi ve sistemik enfeksiyon bulguları ile karakterize, klinik bir sendromdur. Yenidoğanlarda önemli mortalite ve morbitite sebebi olan sepsis preterm yenidoğanlarda termlere göre daha sık izlenmektedir. Sepsisin patofizyolojisinin çok iyi anlaşılmasına karşın, tedavisindeki gelişmeler destek tedavisinden ileri gidememiştir (1).

Son yıllardaki yenidoğan sepsisindeki gelişmelere rağmen sepsis mortalite ve morbititenin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1996 verilerine göre dünyada 126 milyon bebeğin doğduğu , bunlardan 30 milyonunda enfeksiyon görüldüğü ve 1.5-2 milyonunun bu nedenle kaybedildiği sanılmaktadır (2). Diğer bir deyişle günde 4-5 bin çocuk yenidoğan sepsis nedeniyle kaybedilmektedir.

2.1.1.İNSİDANS VE MORTALİTE

Yenidoğan sepsis insidans oranları 1-5/1000 arasında değişirken bu oran pretermelerde 26/1000'e kadar çıkmaktadır (1,3,4). Yenidoğan sepsisinin daha önceden yüksek olan mortalitesi ise yeni antibiyotikler ve ek tedavilerin kullanıma girmesi ile %20-40'a kadar inmiştir (15).

2.1.2.RİSK FAKTÖRLERİ

Herhangi bir risk faktörü bulunmayan, miadında doğmuş yenidoğanlarda erken yenidoğan sepsis hemen hemen olanaksızdır (16). Yenidoğan sepsisinin gelişiminde aşağıdaki risk faktörleri mevcuttur.

2.1.2.1.Yenidoğana ait risk faktörleri

İmmün sistemin immatüritesi: Azalmış immünglobülinler (Ig). ve diğer immünolojik faktörlere, yine azalmış nötrofil ve diğer hücre fonksiyonlarına bağlı olarak daha sık görölmekte ve önemli bir problem olmaktadır. Özellikle de pretermelerde bu nedenle daha sık görölmektedir. Pretermelerde, IgG seviyesi, gestasyon yaşı ile uyumludur. IgG geçişı özellikle son trimesterde olduğu için term yenidoğanlardan iki-dört kez daha düşüktür. Doğumdan sonra IgG düzeyi hızla düşer. Preterm <1500 gr. yenidoğanlarda, 1. haftanın sonunda hipogamaglobülinemi başlar. Ayrıca yenidoğanda Ig'lerden M, A, G2 ve G4 eksiktir. Enterik gram (-) bakterilere karşı, özgün bakterisidal ve opsonik antikorlar IgM sınıfındandır. Bu nedenle yenidoğanda, E.coli ve diğer enterobakterilere karşı yetersiz antikor cevabı mevcuttur (17).

Kompleman sistemi: Escherichia coli gibi belirli mikroorganizmalara karşı bakterisidal aktiviteye, Grup B Streptokoklar (GBS) gibi belirli mikroorganizmalara karşı da opsonik aktiviteye aracılık eder. Komplemanların transplental geçişı yoktur. Fetüs birinci trimesterden itibaren kompleman sentezleyebilir. Term yenidoğanda klasik kompleman yolu aktivitesi hafif azalırken, alternatif yol daha belirgin bir şekilde azalır. Preterm yenidoğanlarda kompleman aktivitesi termlere göre daha azdır. Pretermelerde, Staphylococcus aureus opsonizasyonu normal iken. Escherichia coli ve GBS opsonizasyonu yetersizdir. Nötrofillerde, kalitatif ve kantitatif yetersizlik, yenidoğanlarda enfeksiyona hassasiyeti arttırır. Nötrofil migrasyonu, preterm ve termde yetersizdir. Bunun yanında agregasyon ve adezyon yeteneklerinde azalma, enfeksiyona yanıtı geciktirir. İnfeksiyöz ve noninfeksiyöz stresslerde, gram(-) organizmalara karşı fagositik aktiviteleri azdır. Özellikle preterm yenidoğanlarda, nötrofillerin-oksidatif-respiratuar sistemlerinin bozulması, enfeksiyon riskini arttırır (17).

Yenidoğana ait risk faktörleri:

- 1- Pretermlik, özellikle çok düşük doğum haftası
- 2- İkiz gebelik (birinci doğan bebeğin asendan bir enfeksiyon ile karşılaşma riski daha fazla)
- 3- Erkek cinsiyet
- 4- Doğumsal anomaliler (obstrüktif üropatiler, gastroşisiz, myelodisplazi)
- 5- Galaktozemi
- 6- İmmün sistem immatüritesi'dir.

2.1.2.2-Maternal risk faktörleri

- 1- Gebelik öncesi annede var olan kronik hastalıklar; diyabetes mellitus, renal yetmezlik, şiddetli hipotroidi ve hipertroidi, Sistemik Lupus Eritematosus (SLE), kalp hastalıkları, kistik fibrosiz, astım gibi.
- 2- Genital sistem anomalileri
- 3- Düşük vücut ağırlığı
- 4- Anne yaşının <18 veya 40> olması
- 5- Kalmış olan intrauterin alet
- 6- Seksüel geçişli hastalıkların mevcudiyeti
- 7- Annenin sigara, alkol ve ilaç kullanımı
- 8-Annenin gebeliğinde idrar yolu enfeksiyonu (İYE), koryoamnionit, intrapartum ateş varlığı, vajinal enfeksiyon ve GBS ile enfeksiyonu/kolonizasyonu olması
- 10- Annede preeklemsi, hipertansiyon, HELLP sendromu, multipl gebelik ve polihidroamniyoz (18).

Yapılan pek çok çalışmada hem erken hem de geç başlangıçlı sepsiste ilk sıralarda gelen risk faktörleri annede koryoamnionit ve İYE olarak tesbit

edilmiştir (19-21.). Genital sistemde GBS kolonisasyonunda nadiren yenidoğan invaziv pnömokokal enfeksiyon gelişmesine rağmen, gelişen pek çok olguda, ölüm (%50) ve sakatlık oranının (%13) yüksek olmasından dolayı gebelere intrapartum, yenidoğanlara da postpartum antibiyotik profilaksisi önerilmektedir (17,22).

2.1.2.3. Obstetrik ve Çevresel Risk Faktörleri

Amniyotik steril bir sıvı içerisinde bulunan fetus, ilk kez doğum sırasında doğum kanalının florası ile karşı karşıya gelir. Daha sonra hastanenin, bakıcıların ve ortamın florası ile karşılaşır. Üç gün içerisinde burun delikleri, boğaz ve deri gram pozitif mikroorganizma ile, bir hafta içerisinde de gastrointestinal sistem enterobakterilerle kolonize olur (16). Yapılan bir çalışmada kirli ebe eli erken yenidoğan sepsiste önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur (19). Ayrıca yenidoğan yoğun bakımda bulunan yenidoğanların, antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalarla kolonize olması kolaylaşır. Bunlara uygulanan invaziv girişimlerde sepsis riskini artırır. Obstetrik ve çevresel risk faktörleri arasında,

1-Erken membran rüptürü (>24 saat)

2-Fetal distres veya hipoksi

3-Alet (vakum/forseps) yardımı ile doğum, serklaj

4-Açıklanamayan fetal taşikardi ve doğum travması yer almaktadır (1).

2.1.3 SINIFLANDIRMA

Sistemik bakteriyel enfeksiyonlu yenidoğanlarda klinik bulguların başladığı zamana göre iki farklı hastalık tablosu tanımlanır (23). Bu iki klinik tablo, klinik, epidemiyoloji, patogenezi ve prognoz açısından birbirinden ayrılır.

2.1.3.1. Erken Yenidoğan Sepsis (EYS)

Yaşamın ilk üç gününde görülen yenidoğan sepsisin erken başlangıçlı sepsis olarak tanımlanır. Yenidoğan mikroorganizma ile doğum öncesinde veya

esnasında kolonize olur. Obstetrik komplikasyonlarla birlikteliği fazladır. Erken membran rüptürü, koryoamnionit, doğum esnasında ve öncesinde annede mevcut olan enfeksiyonlar, septik ve travmatik doğum, prematürite ve düşük doğum ağırlığı sebep olan önemli nedenlerdendir (19,20). Çeşitli patojen mikroorganizma ve vajina florası membranların rüptürü ile beraber, fetüs ve amnion sıvısına geçer. Koryoamnionit varlığı, fetal kolonizasyon ve enfeksiyona yol açar. Mekonyum veya vernix varlığı amniyotik sıvının bakteriyostatik özelliklerini bozar (17,16). Fulminan ve ani bir başlangıçla karakterize olan EYS'i, hızla septik şoka ilerleyen bir seyir gösterir. Mortalite hızı da %10-50'dir (2).

2.1.3.2. Geç Yenidoğan Sepsis (GYS)

Yaşamın 72 saatinden sonra görülen sepsis geç Yenidoğan sepsis olarak tanımlanır. Obstetrik komplikasyonlarla birlikteliği daha azdır. Daha sıklıkla kontamine araç ve gereklere kullanılması, invaziv girişimler ve asepsiye dikkat edilmemesi GYS'e neden olur. GYS'in mortalitesi EYS'den daha az olup, %10-30'dur. Çin'de yapılan 270 yenidoğanın 325'inin sepsis atağı ile değerlendirildiği bir çalışmada %71 GYS ve %29 EYS tesbit edilmiştir. Ayrıca GYS'de etken mikroorganizmada çoğunlukla S.aureus ve P.aeruginosa bulunmuştur (22,25). Santral kateter ve hiperalimentasyon sürsinin uzaması, bu süre 10 günden daha fazla olarak belirtilmiş, enteral beslenmeye geç başlanması, nazal kanül ile sürekli pozitif hava yolu basıncı uygulaması, H2 reseptör blokerlerinin/proton pompa inhibitörlerinin kullanılması ve gastrointestinal sistem (GİS) patolojileri GYS riskini arttıran sebeplerin başında gelmektedir. Ayrıca P.aeruginosa ve mantar sepsisinin mortalitesi yüksektir (21,26).

2.1.4. ETYOLOJİ

Erken başlangıçlı sepsiste başlıca etkenler GBS, Escherichia coli, Listeria monocytogenes, S.aureus ve diğer streptokok türleridir. Bu patojenler genellikle doğum sırasında doğum kanalından alınır. Travmatik doğumda oluşabilecek deri lezyonlarından veya doğumsal defektlerden bakteriyemi kolaylıkla

gelişebilir. Trakeal aspirasyon sırasında da mukoza zedelenecek geçici bakteriyemiye neden olabilir (2). GYS'de ise en çok izole edilen mikroorganizmalar: Koagülaz-negatif Stafilokok, Enterokoklar, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, gram(-) enterik bakteriler ve Candida türleridir. Pseudomonas ve Candida sepsisinin mortalitesi yüksektir. Candida türlerinde de en sık etken albicansdır. Yapılan bir çalışmada Candida sepsisinin kaynağının Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde (YYBÜ) kaynağın endojen olup, yenidoğanların %10'unun ilk haftada , %64'ünde 4. haftada kolonize oldukları bulunmuştur (27). Yenidoğan sepsisinin oluşumunda mikroorganizmanın virulansı önemlidir. E.coli'nin K1, GBS'ların Tip III, Listeria monositogenez'in Tip IV b kapsüler polisakariti bu ajanların virülansını belirler. Yüzey proteinleri hücre duvarı komponentleri, adhezin, proteaz nöraminidaz gibi enzimler, endotoksin ve ekzotoksinler patojen ajanların virülans faktörleridir. Ancak yoğun bakım ünitelerinde uygulanan invaziv girişimler virülansı düşük fırsatçı mikroorganizmalarla enfeksiyon gelişme riskini arttırmaktadır (17).

2.1.5. KLİNİK BULGULAR

Yenidoğan sepsisinin erken dönemdeki bulguları özgün olmayıp, diğer yenidoğan hastalıkları olan RDS, metabolik hastalıklar, intraventriküler kanama (İVK), travmatik doğum bulgularından ayırt edilemez (3,4). Aktivitesinin azalması, genel durum bozukluğu ve iyi emme ilk fark edilen bulgulardandır. En sık görülen bulgular, abdominal gerginlik, letarji vücut ısısı dengesizliği olup, apne, konvülsiyon, hipotansiyon şok tehlikeli bulgularındandır (2). Isı dengesizliği yenidoğan sepsisin erken bulgularındandır. Sempatik sinir sistemi instabilitesine veya bakteriyel mikroorganizmaların salgıladığı pirojenlere bağlı olarak oluşur. Ateş yenidoğanlarda her zaman enfeksiyon bulgusu olmayabilir. Dehidratasyon, çevre ısısı, ilaç yoksunluğu, yaygın hematoma, İVK, anoksi veya kernikterus gibi santral sinir sistemi (SSS) hasarında da ateş yüksek olabilir. Sepsisli yenidoğanın vücut ısısı normal, yüksek veya düşük olabilir. Fakat hipotermi sepsise eşlik etme olasılığı daha yüksektir (3,16).

Kardiyopulmoner sistemi bulguları: düzensiz solunum, takipne, retraksiyon, inleme, saturasyon düşüklüğü, siyanoz ve apnedir. Sıklıkla pretermelerde gözlenen RDS kliniğine ve radyolojisine benzer bulgular mevcut olup, pnömoniden ayrılması güçtür (4).

GİS bulgular, batın distansiyonu, kusma, gastrik residü, gaitada gizli kan, ishal ve ileus bulunabilir. Gastrik rezidü ve saturasyon düşüklüğü geç yenidoğan sepsisinde en çok görülen iki bulgudur (28). Hepatomagali genellikle intrauterin başlayan sepsislerde bulunur. Hem eritrosit yıkımının artmasından, hem de bakteriyel endotoksinlerin karaciğere olan etkilerine bağlı hepatik disfonksiyondan dolayı azalmış, hepatik glukronidaz aktivitesinden dolayı hastalarda indirekt ve direkt hiperbilirubinemi mevcuttur. Bazı hastalarda sepsisin ilk bulgusu olabilir (1,16).

SSS bulguları, letarji iritabilite, yerel nörolojik bulgular, hipotoni, konvülsiyon anormal yenidoğan refleksleri ve gergin fontaneldir. Menenjit SSS'nin en yaygın infeksiyonudur. Bakteriyemi sonucu, ayrıca ventrikülit ve vaskülit gelişir. Eksudatif materyal genellikle koroid pleksusda belirir. Koroid pleksus yüksek glikojen içeriği ile mükemmel bir bakteriyel besiyeridir. Ventrikülit, bu bölgeye antibiyotiğin ulaşamaması sebebiyle önemli tedavi problemidir. Araknoiditte menenjitin ileri safhalarında tabloya eklenir. Vaskülit ise ventrikül ve araknoid inflemasyonunun kan damarlarına yayılması sonucu oluşur ve daha çok venleri tutar. Vasküler tutulum, menenjitin birinci gününde başlayıp, ikinci ve üçüncü haftalarında belirgin hale gelir. Serebral ödem ise, menenjitin akut safhasında oluşur, permeabilite artışı ve vaskülit ile ilişkilidir. İnfarktüs, menenjitin tehlikeli sonucu olup, ölen yenidoğanların %30'unda tesbit edilmiştir (3).

Deri bulguları: Peteşi sepsisin erken belirtisi olarak kabul edilirken, purpura, trombositopeni ve yaygın damar içi pıhtılaşma (YDİP) geç dönemde ortaya çıkar. Deri üzerinde abse, sellülit, impetigo, omfalit veya granülom gibi lezyonlar bulunabilir (3,16). Derideki sklerem ise tehlikeli bir bulgudur (2).

Diğer sistem bulguları, artrit veya osteomyelit gelişenlerde ilk bulgu, ekstremitelerini hareket ettirememeye veya hareket esnasında ağlama olabilir (16).

2.1.6. TANI

Yenidoğan sepsisinin teşhisi, semptom ve bulgularının özgün olmamasından dolayı zordur. Teşhis için kullanılan testlerin hiç birisi özgün ve duyarlı, güvenilir değildir (19). Fakat son yıllarda hızlı teşhis için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılmıştır. PCR'ın duyarlılığı %100, özgünlüğü %95.4 ve gerçek negatiflik değeride %100 olarak bulunmuştur (29,30).

2.1.6.1.Kültürler

Günümüzde yenidoğan sepsis teşhisinde, ilerlemiş moleküler yöntemler geliştirilmesine rağmen en özgün ve potent yöntem hala kan kültürüdür (31,32). Ancak kültürler en erken 24 saatte sonuç verdiği için yüksek mortalite ve morbidite oranına sahip olan yenidoğan sepsisinin bu süre içerisinde değerlendirilmesi gerekmektedir. Yenidoğan sepsisinde kan kültürü pozitiflik oranı ise %8-73'dür (31). Yapılan bir çalışmada pozitif kan kültürlerinin sadece %70'i 24 saat içerisinde pozitif sonuç vermiş, fakat 36 saatlik inkübasyonun ise duyarlılığının %70, özgünlüğünün ve gerçek negatiflik değerinin %100 olduğu gösterilmiştir (33). Kan kültüründe mikroorganizma her zaman izole edilemeyebilir. "Amerika Birleşik Devletleri Hastalık kontrol komitesi" tarafından, kültürü negatif yada kan kültürü olmayan, sepsis kliniği bulunan yenidoğanlara "klinik sepsis" tanımlaması yapılmıştır (34). Şüpheli sepsis olgularının belirlenmesinde Töllner tarafından da sepsis skorlama yöntemi

geliştirilmiştir (35). Şüpheli sepsis olgularına klinik bir yaklaşım sağlayan bu skorlama yönteminde toplam değer 5-10 arası olması şüpheli sepsisi 10'un üzerinde olması ise olası sepsisi gösterir . Töllner skorlama sistemi tablo-I'de verilmiştir.

Tablo-I-Töllner skorlama sistemi.

Puan	0	1	2	3
Deri renginde değişiklik	yok		orta	belirgin*
Periferik dolaşım bozukluğu	yok		bozuk	belirgin
Hipotoni	yok	orta	belirgin	
Brdikardi	yok	var		
Apne	yok	var		
Respiratuvar distres	yok	var		
Hepatomegali	yok	>4 cm		
GİS bulguları	yok	var		
Lökosit sayısı	normal	lökositoz		Lökopeni
Sola kayma	yok		orta	Belirgin
Trombositopeni	yok		var	
Metabolik asidoz(pH)	yok	> 7.2	< 7.2	

(* 4 puan)

Sepsis şüphesi olan bir yenidoğandan antibiyotik tedavisine başlamadan önce mümkün olan tüm kültürleri alınır. Birden fazla kan kültürü alınması kontaminasyona bağlı üremeleri dışlamak için faydalıdır. Ayrıca aralıklı bakteriyemi ve dolaşımda az yoğunlukta bakteri varlığında, kan kültürü alınırken yetersiz miktarda kan alınması durumunda (minimum 1 mL), dilue olmuş ve anneye intrapartum dönemde antibiyotik tedavisi verilmesi durumunda farklı yerlerden, birden fazla kan kültürü alınması önerilir (36,37). Endotrakeal tüpten alınan aspirasyon kültürünün güvenilir olması için hayatın ilk 12 saati için de alınması gerekir (38). Trakeal aspiratın gram boyaması ile bakterinin tanımlanması da, klinik veya patolojik pnömoni ve bakteriyemi ile iyi korelidir (39). Bu yüzden respiratuvar yetmezlik veya pnömoni nedeniyle entübe edilen ve ventilatöre bağlanan sepsis şüpheli yenidoğanlarda trakeal aspiratın kültürü ve

gram boyaması tanındaki doğruluğu artırır. BOS kültürü, kan kültürü negatif yenidoğanlarda menenjit insidansının düşük olmasından dolayı, kan kültürü pozitif olanlara ve sepsis kliniği olanlara yapılmalıdır (3). İdrar kültürü, sıklıkla GYS araştırılmasında kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada yaşamın ilk 24 saatindeki sepsis araştırılmasında pek yararının olmadığı gösterilmiştir. Fakat daha sonraki günlerde yapılan sepsis araştırılmasında kan kültürü ile korele olarak, yüksek oranda pozitif bulunmuştur (40).

Diğer kültürler; deri ve yumuşak dokulardaki enfeksiyon odaklarından sürüntü kültürü veya biopsi alınabilir. Eklem enfeksiyonu şüphesi varsa eklem aspirasyonu yapılabilir. Dışkı kültüründe genellikle gastrointestinal sisteme kolonize olmuş bakteriler ürettiği için kültürleri dikkatli değerlendirmek gerekir. Doğumdan hemen sonra alınan mide aspirat kültürleri amnios sıvısının enfeksiyonunu gösterebilirse de yenidoğan sepsisini göstermez. Dış kulak yolu ve göbek çevresinden alınan kültürlerde üreme olması ise ancak anne kaynaklı enfeksiyonu düşündürür (16).

2.1.6.2. Bakteriyel Antijenlerin Saptanması

Vücut sıvılarında bakteri hücre duvarı veya kapsüller karbonhidrat antijenlerini gösterilmesini sağlar. Bu amaçla counter immünoelektroforez ve lateks aglütinasyon testleri kullanılır. Counter immünoelektroforez spesifik olmasına rağmen özgünlüğü kültür kadar yüksek değildir. Hızlı, ucuz ve kolay olan lateks aglütinasyon testleri, counter immünoelektroforez kadar özgün olmamasına rağmen duyarlılığı daha yüksektir (16). Ancak kan kültürü kadar duyarlı olmamaları ve yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmeleri sebebiyle fazla kullanılmamaktadırlar.

2.1.6.3. Lökosit Sayısı Ve Lökosit İndeksleri

Total lökosit (TL), immatür lökosit ve mutlak nötrofil sayıları (MNS) ile immatür nötrofil sayısının total nötrofil sayısına oranı (İ/T) enfeksiyon tanısı için

en sık kullanılan göstergeler olmasına rağmen bunların duyarlılığı ve özgünlükleri düşüktür. Bu yüzden yenidoğandaki kullanımları sınırlıdır. Özellikle doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde, lökosit sayılarının normal değerlerinin değişiklik göstermesi ve sepsisli yenidoğanlarda lökositoz olabileceği gibi lökopeninin de bulunabilmesi, enfeksiyonların tanısında lökosit sayılarının önemini azaltır. Otomatik aletlerde çekirdekli eritrositler de bazen lökosit gibi sayılabilir. Santral kateterlerden alınan kandaki total lökosit sayısı, kapiller kandakine göre %30-40 daha azdır. Pekçok çalışma yenidoğan sepsisinde total lökosit sayısının üst sınırı olarak 30000-40000 mm^3 kabul etmesine rağmen literatürde, total lökosit sayısının değerli olduğuna dair çok az kanıt mevcuttur (41). Yapılan çalışmalarda da sepsisin erken teşhisi için 24 saat içerisinde seri total lökosit sayısı moniterisasyonunun daha yararlı olduğu belirtilmektedir (42). Hayatın ilk 3 gününde MNS, TL sayısına kıyasla daha değerlidir. MNS doğumda $1750/\text{mm}^3$, 12. saatte $7200/\text{mm}^3$, 72. saatte $1750/\text{mm}^3$ 'dür (17). İlk 48 saat içinde nötropeni (MNS $<1500/\text{mm}^3$), enfeksiyon tanısı için nötrofiliden daha değerli bir parametredir, 48. saatten sonra ise hem nötropeni hem de nötrofil enfeksiyon için önemli hale gelir. Total immatür nötrofil sayısı, üzerinde çok çalışılan bir başka lökosit indeksidir. İmmatür formlar yaşamın ilk birkaç saatinde, özellikle preterm yenidoğanlarda büyük sayıdadır. İmmatür nötrofillerin sayısı kord kanında 100 hücre $/\text{mm}^3$ den yaşamın ilk 12 saatinde 1500 hücre $/\text{mm}^3$ 'e yükselmekte ve yaşamın 60 saatinde $600/\text{mm}^3$ düşmektedir. Yaşamın 60-120 saatleri arasındaki maksimum sayı $600-500/\text{mm}^3$ 'dür ve yaşamın ilk ayına kadar değişmeden kalır (43). Enfekte olmayan yenidoğanlarda, total immatür nötrofil sayısının artması nadir görülür. Enfeksiyona cevap olarak kemik iliğinden genç hücrelerin çıkışı artar. Fakat bu cevap genellikle gecikmeli olarak meydana gelir. Bu nedenle sepsisin erken tanısı için kullanılmaz. Bu nedenle total immatür nötrofil sayısının artması halinde gizli bakteriyeminin daha dikkatli bir şekilde araştırılması gerekir. Total immatür nötrofil sayısı duyarlı olmamasına rağmen gerçek pozitiflik değeri yüksektir. İ/T oranı, sağlıklı yenidoğanlarda yaşamın ilk 24. saatinde 0.16 olup, bu 60. saatte 0.12'ye düşer. Otuziki hafta ve altındaki yenidoğanlarda üst sınır daha yüksektir. İ/T nötrofil oranının duyarlılığı %60-90'dır (2). Total immatür

nötrofil sayıları ile I/T oranının özgünlüğü ise %94-100'dür (44). Nötrofil morfolojisinde vakualizasyon, döhle cisimcikleri, toksik granüllerle karakterli değişiklikler de sepsis ihtimalini düşündürür. Rodwel ve arkadaşları tüm bu parametreleri kullanarak bir hematolojik skorlama sistemi (HSS) geliştirmişlerdir (45). Bu skorlama sistemi tablo-II 'de verilmiştir. Toplam skorun $3 \geq$ olması sepsis ihtimalinin yüksek, $2 \leq$ olması düşük olduğunu gösterir.

Tablo-II-Hematolojik skorlama sistemi

	Anormal	Skor
I/T nötrofil %'si	> 0.2	1
Total PMN sayısı	Düşük veya yüksek	1
I/M nötrofil oranı	≥ 0.3	1
Total lökosit sayısı	Düşük veya yüksek 1	1
Doğumda 25000 12-24 saatlerde 30000 2. günden sonra 21000	≤ 5000 veya ≥ 250000	
Nötrofillerde dejeneratif değişiklikler	Toksik granülasyon ve döhle cisimcikleri	1
Trombosit sayısı	≤ 150000	1

2.1.6.4.Trombosit Sayısı

Trombositopeni, TORCH , sifiliz, Parvovirüs B19, HIV gibi yenidoğan pek çok hastalıkta görülebileceğinden dolayı yenidoğan sepsisin özgün olmayan ve geç bir bulgusudur. Sepsiste duyarlılığı % 64.4 olarak bulunmuş ve HSS ile beraber değerlendirilmesi önerilmiştir (46). Sepsis olduğu belirtilen yenidoğanların sadece % 6.1'inde trombositopeni bulunmuştur (47). Umbilikal kateterler, asfiksi, mekanik ventilasyon, mekonyum aspirasyonu, kan değişimi ve NEK gibi sepsise yolaçabilen durumlarda kültürler negatif olsa bile tek başına trombositopeni görülebilir. Maternal trombositopeni ve hipertansiyonda da trombositopeni gelişebilir. Bu nedenlerden dolayı, trombosit sayımı yenidoğan sepsisi tanısında çok güvenilir değildir (3,16).

2.1.6.5.Özgün olmayan Tanı Testleri

Yenidoğan sepsisinin düşük insidanslı ve yüksek mortalite hızına sahip bir hastalık olması sebebiyle tanı koymaya yardımcı bir çok test geliştirilmiştir. Bu testlerin amacı, doğumda asemptomatik olup, EYS için risk faktörleri bulunan yenidoğanlara antibiyotik verilip-verilmeyeceğine karar vermek ve kültür negatif olan yenidoğanlarda antibiyotik süresinin tesbitidir. Bu testlerin pek çoğunda yüksek duyarlılık, ancak pek azında yüksek özgünlük vardır. Bunların çok azında gerçek pozitiflik %40'dan daha azdır (4,48). Özgün olmayan tanı testleri tablo-III'de verilmiştir.

Tablo III-Yenidoğan sepsis tanısında kullanılan özgün olmayan testler

Yenidoğan Sepsisinde özgün olmayan Tanı Testleri
Lökosit sayısı
CRP
Mini-ESR
Endotoksin
Haptoglobin
Fibronektin
Orosomukoid
Çözünür IL-2 reseptörleri
Elastaz alfa 1 proteinaz inhibitör kompleks
IL-6
C3d
Nötrofil CD11b
Granülosit- koloni stimulan faktör

Akut faz reaktanları: İnfeksiyon, travma veya hücre sel hasarın sebep olduğu inflamasyon varlığında karaciğerde sitokinlerin, özellikle IL-1 β , IL-6 ve Tümör Nekrotizan Faktör- α (TNF- α) aracılığı ile sentezlenen proteinlerdir. Bunlar arasında eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-Reaktif Protein (CRP), fibrinojen, fibronektin, serum mukoproteinleri, kompleman komponentleri,

haptoglobulin, prokalsitonin (PCT), serum amiloid A (SAA) sayılabilir. Yaşamın çok erken dönemlerinde gestasyonun 4-5'inci haftalarında sentez edilirler. İnflamasyon olayında onların tam rolü bilinmez, çoğunlukla primitif özgün olmayan savunma mekanizması olarak görülürler (49,50). Bu akut faz reaktanlarının plazma yarılanma ömürleri ve enflamasyona yanıt hızları birbirinden farklıdır. Hızlı, otomatik ve kantitatif immünoassaylerin geliştirilmesi, akut faz reaktanlarının klinik kullanımını artırmıştır. Ancak yüksek bulunan değerlerin enfeksiyöz veya non enfeksiyöz nedenlere bağlı olup olmadığını tespit etmek zordur (16,51).

1. Eritrosit Sedimentasyon Hızı

ESH, akut faz reaktanlarının serumdaki değişikliklerini yansıtan bir yöntemdir. Yenidoğanlar için mikrosedimentasyon ölçümü geliştirilmiştir. Yenidoğanlarda ilk 14 gündeki normal mikrosedimentasyon değerleri, bebeğin yaşına 3 eklenmesi ile bulunur. İlk 2 haftadan sonra ise maksimal değer 10-20 mm/saat arasında değişir. İnflamasyon dışı nedenlerden etkilendiği için sepsis tanısında ESH'nin kullanımı sınırlıdır. Gestasyonel yaş, cinsiyet ve tartıdan etkilenmez, ancak hematokrit ile ters orantılıdır. Asfiksi, RDS, aspirasyon pnömonisi ve yüzeysel enfeksiyonlarda sedimentasyon etkilenmez veya çok az artar. Coombs pozitif hemolitik anemi ve hiperbilirubinemi ise sedimentasyon artar. Bakteriye enfeksiyonlarda ESH sıklıkla artmasına rağmen bu artış geç dönemde de meydana gelebileceğinden, erken tanı için kullanılması güvenilir değildir. Öte yandan, iyileşen hastalarda bile uzun süre yüksek kalabilir ve bu nedenle tedavinin değerlendirilmesinde de kullanımı uygun değildir (16,52).

2. C-Reaktif Protein

İnflamasyonun nedeni enfeksiyon olduğu için, artışı sepsisin yararlı bir göstergesi olarak kabul edilir. Bakteri, mantar ve parazitlerin, polisakkarit, fosfokolin ve galaktoz birimlerine bağlanır. Bu şekilde klasik kompleman yolunu aktive eder ve opsonizasyonu uyarır. Diğer akut faz reaktanları içinde sadece CPR ve kompleman bileşenleri, mikroorganizmaların yok edilmesinde doğrudan görev

alırlar. CRP enfeksiyonlarda arttığı gibi, nonenfeksiyöz durumlarda da 10 kat artabilir (53). İnvaziv enfeksiyonlu yenidoğanlarda başlangıçta CRP normal olmasına rağmen, 8 saat içerisinde yükselmeye başlar, 2-3 günde pik yapar, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar yüksek kalır, 5-10 günde normale döner. Serum yarı ömrü 4-7 saattir (54). Bu nedenle yenidoğan enfeksiyonlarının tanısında tek başına erken belirleyici olarak kullanılmaz. Tek başına kullanıldığında olguların %10'u gözden kaçabilir. CRP düzeyinin tayini enfeksiyonun seyrinin ve tedavi etkinliğinin takibinde yararlı olur (53).

3. Haptoglobulin

Alfa-2 glikoprotein olan haptoglobulin bir transport proteindir. Haptoglobulin serumdaki serbest hemoglobini bağlayan ve retikuloendotelial sisteme taşıyan bir proteindir. Sepsisli yenidoğanlarda haptoglobulin yüksekliğine dair bilgiler bulunmasına rağmen daha sonraki çalışmalarda sağlıklı yenidoğanlarda da yüksek düzeylerde bulunduğundan yenidoğan sepsisinin erken tanısındaki değerini yitirmiştir (16).

4. Oromukoid

Oromukoid olarak bilinen Alfa-1 asid glikoprotein, nötrofiller, monositler ve lenfositler tarafından yapılır. Lenfosit cevabının azaltılması, steroid hormon bağlanması, kollejen yapımı gibi rolleri vardır. Yenidoğan enfeksiyonları için özgün ve duyarlı değerlendirilmelerine rağmen hatalı düşük değerler saptanmıştır (16).

5. Fibrinojen

Fibrinojen konsantrasyonu tayini enfeksiyonun erken döneminde yararlı bulunmamıştır. Yaşamın ilk üç gününde de yüksek seviyede tesbit edilip, duyarlılığı ve özgünlüğü düşük bulunmuştur (55).

6. Fibronektin

Yüksek molekül ağırlıklı bir glikoprotein olan fibronektin, karaciğer ve endotelial hücrelerde yapılır. Hücre yüzeyi, ekstraselüler matriks, plazma ve diğer vücut sıvılarında bulunur. Mikrovasküler bütünlüğün korunmasında, hemostaz ve yara iyileşmesinde görev yapar. Embriyogenezde hücre göçü, çoğalması ve farklılaşmasında etkilidir. Nötrofil ve makrofajların fagositoz gücünü artırarak ve non spesifik bir opsonin gibi fonksiyon görerek immün cevaba yardımcı olur (52). Plazma fibronektin düzeyi yaşa göre değişir. Gestasyon yaşı arttıkça fetusteki fibronektin düzeyi de artar ve sağlıklı term yenidoğante erişkin değerlerinin yarısına, sağlıklı preterm yenidoğanlarda ise erişkin değerlerinin üçte birine ulaşır. Doğumdan sonra konsantrasyonu artar ve yenidoğan 2 aylık olduğunda erişkin seviyeye ulaşır. Plazma fibronektin düzeyi sepsisli yenidoğanlarda azalır. Sepsisli yenidoğanlarda inflamatuvar ürünlerin retikuloendotelial sistem tarafından temizlenmesine bağlı olarak fibronektin düzeyleri düşer. Yenidoğan sepsisinin erken bir indikatörüdür. Enfeksiyon düzeldikçe fibronektin hızlı bir şekilde artar ve 2-5 günde normal değere döner. Özellikle çok düşük doğum tartılı yenidoğanlarda tanı değeri daha yüksektir (56,57).

7. Serum Amiloid A

SAA, sekonder amiloidozda gözlenen amiloid fibrillerin serumdaki prekürsörü olarak kabul edilmektedir . SAA, primer olarak karaciğerde sentez edilir. Sentez sonrası serumda yüksek dansiteli lipoproteine bağlanarak bir kompleks oluşturur. Genlere ve protein üretim kaynağına göre akut faz SAA ve konstitütif SAA olmak üzere iki tip SAA mevcuttur. SAA proteini, travma, inflamasyon ve enfeksiyonda 1000 kat artar. A-SAA lipid metabolizması, lipid transportu, kemotaksis ve inflamasyonun regülasyonunda görev alır (58-60).

8. Prokalsitonin

PCT, kalsitoninin öncü molekülüdür. Üretim yeri ve metabolizması bilinmemekle birlikte hepatositlerde TNF- α ve İL-6 uyarısı ile salgılandığını gösterilmiştir. Sistemik bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda yükselmesi nedeniyle son yıllarda sepsis tanı ve izleminde özgün bir belirteç olarak kullanılmaktadır (61,62). PCT'nin sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda hızla yükseldiği, lokalize ve viral enfeksiyonlarla ile inflamatuvar hastalıklarda yükselmediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (61). Bu nedenle bakteriyel ve viral enfeksiyon ayırımında kullanılabilmesi vurgulanmaktadır. Önemsiz bir kısmı C hücrelerinden salgılanmaktadır. Troidektomi yapılan kişilerde, sistemik enfeksiyon sırasında serumda kalsitonin saptanmamasına rağmen PCT saptanması bu görüşü desteklemektedir (63). Herhangi bir enfeksiyon durumunda, 2-6 saatte hızla artmakta ve 6-12 saatten sonra maksimum seviyesine ulaşmaktadır (62). Yarılanma ömrü sağlıklı insanlarda birkaç dakika olmasına rağmen, enfekte insanlarda 24 saattir. Gestasyonel yaş ile bağımlı olmadığı gösterilmiş olup, term ve pretermdeki normal değeri 0.5-1 ng/ml olarak tesbit edilmiştir (62,64,65). Yaşamın İlk 24 saatinde yüksek seviyede tesbit edilmesine rağmen (5-10 ng/ml), ilk 12 saatte oluşabilecek EYS tanısında da rahatlıkla kullanılabilmesi bildirilmiştir (66). EYS de duyarlılığı ve özgünlüğü %92.6 ile %97.5 iken, GYS de her ikiside %100 olarak tesbit edilmiştir (64).

2.1.6.6. Sitokinler

1. Tümör Nekrosis Faktör- α

Kaşektin olarak bilinen bu sitokin, aktive makrofajlardan, T-lenfosit ve natürel killer hücrelerinden lipopolisakarit uyarısı ile salgılanır. İnflamatuvar sitokinlerden olup, aynı zamanda, pirojenik özelliğide vardır. TNF- α 'nın özellikle son yıllarda sepsiste arttığı bildirilmiştir. Enfekte yenidoğanların ancak %30'unda dolaşımda tesbit edilebilmiştir. Bunun nedeni de TNF- α 'nın yarı ömrünün kısa olması ve dolaşımdan çabuk kaybolması ile açıklanmıştır (65). Bu nedenle de sepsisli yenidoğanlarda seri kan örnekleri alınması önerilmiştir (65).

2. İnterlökin-6

İL-6, inflamatuvar uyarıya yanıt olarak monositler, endotel hücreleri ve fibroblastlardan salınır. T lenfositleri aktive eder, B lenfositlerden antikor salınmasını uyarır ve sitotoksik T lenfositlerin farklılaşmasını artırır. IL-6 hem intrauterin hem de postnatal sepsiste artar. Amnios sıvısında IL-6 artışı korioamnionit lehine kabul edilir. Kordon kanındaki artış ise intrauterin enfeksiyonu gösterir. Doğumdan sonra doğumsal pnömoni, NEK, İVK ve sepsis gelişen yenidoğanların kordon kanında IL-6 düzeyleri yüksek bulunmuştur. IL-6, karaciğerde CRP, fibrinojen ve SAA proteini gibi akut faz reaktanlarının yapımını uyarır. Bu nedenle, serumda CRP artışından daha önce yükselmesi beklenir. Sepsisin erken tanısında CRP'nin duyarlılığı % 45-51, IL-6 için ise eşik değer 100 pg/ml kabul edildiğinde, duyarlılık % 83.3, özgünlük ise % 93.3 olarak saptanmıştır. Yaşamın İlk saatinde alınan örnekler de ise duyarlılığı % 100, özgünlüğü % 92.3'e yükselmektedir. Bu yüzden erken örnek alındığında TNF- α tayininin daha az bilgi vermesi nedeni ile IL-6 tayini sepsis erken tanısı için çok uygundur (65). Yine yapılan başka bir çalışmada IL-6'nın yenidoğan sepsisindeki duyarlılık %74, özgünlük %91, gerçek pozitiflik değeri %77, gerçek negatiflik değeri ise %89 olarak bulunmuştur (67).

3. İnterlökin-8

IL-8 , küçük molekül ağırlıklı sitokin olup, en önemli fonksiyonu nötrofil aktivasyonu ve kemotaksisidir. Özellikle makrofaj ve endotel hücrelerinden üretilir. IL-8 sentezi IL-1, TNF, lipopolisakkaritler ve virusler tarafından indüklenir. İnflamasyonda piki 3 saatte gerçekleşir ve 24 saat devam eder. Sepsis dışında pek çok inflamatuvar hastalıkta da artmaktadır. Yapılan bir çalışmada yenidoğan sepsisindeki duyarlılığı ve özgünlüğü % 62 and 96 olarak bildirilmiştir (68).

2.1.7. TEDAVİ VE KORUNMA

Yenidoğan sepsisi tedavisini, antimikrobiyal tedavi, destek tedavisi ve immünoterapi şeklinde 3 grup başlık altında toplamak mümkündür.

Antibiyotik tedavisi: Yenidoğan sepsisi yaşamı tehdit eden acil bir durum olmasından dolayı, klinik bulguları ile sepsisten şüphelenilen olgularda kültür alındıktan hemen sonra ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Sepsisten şüphelenilen bir yenidoğanda başlanacak antibiyotiklerin seçimi birçok faktöre bağlıdır. Bunlar arasında hastalığın başlama zamanı (erken veya geç), mikroorganizma ile ilgili özellikler (lokal görülme sıklığı, antibiyotiklere duyarlılığı), yenidoğan ile ilgili özellikler (gestasyon yaşı, postnatal yaşı, risk faktörleri), antibiyotik ile ilgili özellikler (SSS'e penetrasyonu, güvenlik profili, yenidoğanda kullanımı) sayılabilir. Tedaviye iki antibiyotikle başlanmalıdır. Bunun nedenleri; antibakteriyel spektrumun genişletilmesi, antibiyotiklerin sinerjistik etkilerinden yararlanılması, tek antibiyotik kullanıldığında dirençli suşların ortaya çıkma olasılığının fazla olması ve tek bir antibiyotikle sağlanan bakterisidal aktivitenin daha yüksek olmasının gerekmesidir (2). EYS'de ampisilin ile birlikte bir aminoglikozit ile tedaviye başlanması uygundur. GYS'de ise etken olarak stafilokoklar, enterokoklar ve pseudomonas da göz önüne alınarak antibiyotik seçimi yapılır. EYS'te seçilecek antibiyotiklerin GBS, gram (-) enterik basiller ve *Listeria monocytogenes*'e etkili olması gerekir. Bunun için penisilin veya ampisilin ile bir aminoglikozit kombine edilir. Gentamisin en sık kullanılan AG'dir. Nazokomiyal enfeksiyonlarda ise aminoglikozit olarak, netilmisin veya amikasin tercih edilmelidir. Geç yenidoğan sepsisinde de ampisilin ve aminoglikozit seçilebilir. Fakat uzun süre hastanede yatan ve vasküler kateteri olan hastalarda antistafilokokal penisilin veya vankomisin, bir aminoglikozit ile veya 3. kuşak sefalosporin ile kombine edilebilir (2,16,17). Tedavi süresi 10-14 günden az olmamalıdır. Gram (-) bakterilere bağlı menenjit varsa en az 21 gündür. GBS ve *Listeria monocytogenes*'e bağlı menenjitte de en az 14 gün olmalıdır. Klinik bulguları iyi olan yenidoğana, kültürde üreme olmazsa

antibiyotik tedavisi kesilmelidir. Preterme yenidoğanlarda ise kültürde üreme olmazsa bile antibiyotik tedavisine 5 gün veya daha fazla devam edilebilir (2,69).

Destek Tedavisi: Kan basıncının, kan şekerinin stabil tutulması, ısı kontrolü, asit-baz ve sıvı dengesinin kontrolü, ventilasyon desteği, uygun kalori sağlanmasıdır (5).

İmmünoterapi: Yenidoğanın immünolojik sistemindeki yetersizliklerin anlaşılması, bakteriyel sepsis tedavisinde immünoterapi yaklaşımını gündeme getirmiştir (5,69). Taze donmuş plazma, granülosit infüzyonu, intravenöz immünglobülin, monoklonal antiendotoksin antikorları, monoklonal antibakteriyel antikorlar, inflamasyon medyatörlerine yönelik tedavi, sitokin tedavisi bu amaçla denenmekte olan tedavi yöntemleridir (3,15).

TDP, tüm pıhtılaşma faktörlerini 1 Ü/mL olacak şekilde içerir. Esas endikasyonu pıhtılaşma bozuklukları olup, yenidoğan sepsisinde YDİP olgularında kullanılır. Viral kontaminasyon ve IgG düzeyinde artışa neden olmadığından ve güvenli alternatif intravenöz immünglobülin elde edilebileceğinden dolayı pek çok yazar tarafından önerilmemektedir (15). Granülosit transfüzyonlarında, greft-versus host, alerjik reaksiyon riski nedeniyle kullanılmamaktadır. Ayrıca granülosit transfüzyonu ile ilgili yapılmış geniş çaplı, randomize kontrollü çalışmaların olmamasından dolayı da derlemelere girememiştir (15).

İntravenöz immünglobülin, hem yenidoğan infeksiyonunu önlemek için, hem de tedavi amaçlı kullanılmaktadır. İntrauterin Ig transferi gebeliğin 8-10. haftasında başlar ve 32 gestasyonel haftada artar. Preterm yenidoğandaki bu humoral immünite eksik nedeniyle, sepsis oranı ve mortalite artmıştır. Özellikle

1000gr. altındaki yenidoğanlarda profilaktik olarak kullanımı önerilmektedir (15,59).

Sitokinler, son zamanlarda yenidoğan sepsis tedavisi üzerinde durulan en önemli tedavi yaklaşımlarından birisidir. Anti TNF antikoru, IL-1 reseptör antagonist tedavileri denenmektedir. Anti-TNF antikoru, özellikle etkenin tesbit edilemediği sepsis olgularında etkinliği gösterilmiştir (69). GM-CSF, kemik ilindeki öncül hücrelerin, proliferasyonu ve maturasyonu için gereklidir (70).

2.2.YENİDOĞAN TROMBOSİTOPENİSİ

Yenidoğan trombositopenisi, hayatı tehdit eden, nörolojik sekel bırakan kanamalara neden olarak, sakatlık oranı ve mortaliteyi artırır. Erken tanı ve tedavisi komplikasyonların ve mortalitenin önlenmesinde önemli rol oynar. Trombositler kemik iliğinde megakaryositik (Mk) öncül hücrelerden oluşan ve periferik kanda da koagülasyon sürecinde rol oynayan küçük kan hücreleridir. Megakaryopoezis farklılaşma yeteneğine sahip kök hücrelerden başlayan ve trombositlerin oluşumu ile sonlanan çok karmaşık, biyolojik bir olaydır. Sağlıklı fetus ve yenidoğan, gestasyonun başlangıcından itibaren megakaryopoezis için gerekli hücrelere ve hemapoetik büyüme faktörlerine sahiptir. Bu nedenle trombositopeninin çok küçük pretermelerde bile, normal bir olay olduğu düşünülmemelidir. Trombositler, gebeliğin 5. haftasından itibaren fetal dolaşımında görülmeye başlar (71). Bu bulgular megakaryopoezisin gestasyonun başından itibaren iyi geliştiğini gösterir. Fetal kemik iliği , fetal hayatın 2. yarısından sonra major megakaryopoezis yeridir. Fetal çalışmalar, sağlıklı fetüslerin büyük çoğunluğunda gebeliğin 2. yarısında trombosit sayısının, 150 binden daha büyük olduğunu ($175-250 \times 10^9 / L$) göstermiştir (72). Fetal trombositlerin sayısı gestasyon yaşı ile lineer olarak artar. Kırkıncı haftada ortalama $274 \times 10^9 / L$ dir. Preterm yenidoğanda , termlere göre trombosit sayısı hafif düşük olmakla birlikte yinede term yenidoğan ve erişkinlerde olduğu gibi $150 \times 10^9 / L - 450 \times 10^9 / L$ arasındadır. Yenidoğan döneminde, gestasyon yaşı ne olursa olsun, diğer yaş

gruplarında olduğu gibi trombosit sayısının $150 \times 10^9 / L$ 'nin altında olması trombositopeni olarak tanımlanır (5).

2.2.1. İNSİDANS

İnsidans çalışan popülasyona göre farklılık gösterir. Trombositopeni, sağlıklı yenidoğanların $<1\%$ inde, YYBÜ kabul edilen yenidoğanların da üçde birinde tesbit edilir (5). Bu insidans YYBÜ'inde yatan preterm yenidoğanlarda çok daha yüksek olup, $18-50\%$ arasında değişir. Trombositopeni en sık erken trombositopeni şeklinde tanımlanan doğumdan sonraki ilk 72 saatte başlamakta ve çoğunlukla ortalama 8. günde düzelmektedir (73,6). Şiddetli trombositopenide ($<50 \times 10^9 / L$) $0.1-0.5\%$ inde oluşur (5).

2.2.2. ETYOPATOGENEZ

Bir çok iyi tanımlanmış konjenital, fetomaternal ve yenidoğan durumlar trombositopeni ile birlikte dir. Ancak fetal ve yenidoğan trombositopenilerin mekanizmaları maternal immün trombositopeni (MİTP) gibi durumlarda iyi bilinmesine rağmen yaklaşık yarısında altta yatan sebep bulunamamaktadır (74,75). Yenidoğan trombositopenisi trombosit üretiminin azalması, trombosit yıkımının/sekestrasyonunun artması ve her ikisinin kombine olduğu mekanizmalarla oluşur (76,8). Yenidoğanlarda yıkım artışı daha sıktır. Pretermelerde yapılan çalışmalarda ; doğumdan sonra 72 saat içerisinde başlayan trombositopenilerde mekanizmanın megakaryopoeizisin bozulmasına bağlı trombosit yapımının azalması olduğu gösterilmiştir. Muhtemelen fetal hayatta başladığı, kord kanında Mk ve öncüllerinin azalmasından dolayı düşünülmektedir (77,78). Trombositopenik preterm yenidoğanlar tipik olarak plasental yetmezlik ve fetal hipoksi ile doğarlar. Bununda nedeni genellikle gebeliğe bağlı hipertansiyon, intrauterin gelişme geriliği (IUGG) ve maternal diyabetes mellitusdur. Bu durumlarda megakaryopoeizisin bozulma nedeni iyi bilinmemektedir (77).

Trombositopenik preterm yenidoğanların üzerinde durulan en çok risk faktörleri, sepsis, perinatal hipoksi ve İUGG'dir. Preterm yenidoğanlarda yenidoğan trombositopenisinin risk faktörlerinin belirlemek için yapılan bir çalışmada, birinci sırada perinatal hipoksi (düşük APGAR skoru), ikinci sırada da İUGG tesbit edilmiştir (79,80).

Yenidoğan erken başlangıçlı trombositopenilerin nedenleri son yıllarda daha iyi anlaşılmıştır. Maternal preeklamsi ve İUGG gibi plesantal yetmezlik, fetal hipoksi yapan durumlar fetal megakaryopoezisi ve trombosit yapımını bozmaktadır. Geç başlayan trombositopenilerde ise sepsis ve NEK trombositopeni ataklarını arttırır. Geç başlayan trombositopenilerde trombositlerin tüketimi, YDİP, inflamasyon, infarkt gibi nedenler önemli rol oynarken trombosit yapımının azalması olayın uzamasına neden olur (8).

Hasta yenidoğanların özellikle pretermelerin trombositopeniye daha yatkın olmalarını açıklayan bazı görüşler ileri sürülmüştür.

1- Megakaryositler, kemik ilindeki çekirdekli hücre popülasyonunun sadece % 0.02- 0.05'ini oluştururlar. Sayılarının azlığı iki önemli fiziksel özellikleriyle kompanse edilirler. Birincisi, megakaryositler çok büyük hücrelerdir. Büyük sitoplazmaları nedeniyle hücre başına birkaç bin trombosit üretebilirler. İkincisi megakaryositlerin büyük ve çok parçalı nükleusları vardır. Bu nükleus normal 2N komplementer DNA'nın birkaç katı kadar ploidi içerir. Endositoza gittiği için poliploid olan normal insan megakaryositlerinin ortalama ploidi 16N dir. Kemik iliğinde 64 N, 128 N, hatta 256 N 'lik Mk'ler bulunabilmektedir. poliploid nükleus fazla sayıda trombosit üretimine yol açan bir etkidir. Fetal ve Neonatal megakaryositler erişkin megakaryositlere göre küçük ve ploidieleri daha azdır. Bu nedenle gerekli durumlarda yeterince trombosit üretemezler (81).

2- Trombositopenik yenidoğanlarda trombopoetin serum seviyesi, trombositopeninin derecesi ile uyumsuz olarak daha düşüktür. Bu da

trombositopeniye cevap olarak yeterince trombopoetin yapılamadığını düşündürmektedir (78).

3- Trombositopenik prematür yenidoğanlar trombositopenik olmayanlara göre önemli oranda daha az sirküle edilen Mk öncülerine sahiptir (84).

İleri sürülen bu görüşler nedeniyle yenidoğanların, özellikle trombositlerin yıkımının arttığı durumlarda trombosit yapımının artmaması sonucu trombositopeniye daha yatkın olduğu düşünülmektedir.

2.2.3. YENİDOĞAN TROMBOSİTOPENİ NEDENLERİ

Yenidoğanda trombositopeni doğumsal ve akkiz pek çok nedenlere bağlı olabilir. Trombositopeni daha öncede belirtildiği gibi trombositlerin yapımının azalması, megakaryositlerden anormal salınım, yıkımın artması veya bu mekanizmaların kombinasyonu ile gelişir. Preterm yenidoğanlarda trombositopeni daha sık gelişir. Çünkü pretermin fetal hayattaki çevresi, megakaryopoezisin bozulmasına ve trombositopeniye predispozisyonuna, yenidoğan dönemde ise trombosit tüketimini arttıracak faktörlerin eklenmesi trombositopeninin kolaylıkla oluşmasına yol açar. Tablo-IV de yenidoğan trombositopeni etyolojisinin patofizyolojik sınıflaması görülmektedir. Yenidoğanın trombositopenisinin yenidoğanın yaşı ve görülme sıklığına göre Roberts ve Murray (6) tarafından yapılan pratikte hekimlere daha da yardımcı olabilecek sınıflaması da tablo V'de görülmektedir.

Tablo-IV: Yenidoğanda trombositopeni nedenleri

I-Azalmış trombosit üretimi

- a) Konjenital trombositopeniler
 - TAR sendromu
 - Amegakaryositik trombositopeni
 - Ekstremitte anomalisiz Amegakaryositik trombositopeni
 - Wiskott-Aldrich sendromu
 - Chediak-Higashi sendromu
 - May-Hegglin sendromu
 - Alport sendromu
 - Fechtner sendromu
 - Trousseau sendromu
 - Bernard-Soulier sendromu
- b) Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar
 - Konjenital lösemi
 - Konjenital nöroblastom
 - Letterer-Siwe hastalığı
 - Osteopetrozis

II) Artmış Trombosit Yıkımı

- a) İntravasküler koagülasyon
 - Dissemine ; doğum asfiksisine bağlı , YDİP.
 - Lokalize; renal ven trombozu (RVT), NEK, maternal eklamsi, Kasabach-Merrit sendromu ve HELLP sendromu.
- b) Sistemik enfeksiyonlar
 - Konjenital; TORCH, Ebstein Barr Virüs, Cocsaki B.
 - Kazanılmış
- c) İmmün aracılıklı nedenler
 - Neonatal alloimmün trombositopeni (YAİT)
 - Neonatal otoimmün trombositopeni ; Maternal ITP, SLE
 - İlaca bağlı trombositopeni (Kinin)

III- Üretimin Azalması İle Birlikte Yıkımında Arttığı Durumlar

- a)Enfeksiyonlar
 - Konjenital; TORCH
 - Kazanılmış; sepsis
- b)Eritroblastozis Fetalis
- c)Sekestrasyon

IV- Nedeni Bilinmeyenler

- Kan değişimi, Mekanik ventilasyon
- Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu
- Polisitemi
- Kromozom anomalileri
- Neomatal soğuk hasarı
- Pulmoner hipertansiyon
- Kalıtsal metabolik hastalıklar; Metil Malonik Asidemi (MMA), Propiyonik asidemi (PA), Ketoglisinemi, İzovalerik Asidemi, Holokarboksilaz eksikliği

Tablo-V Yenidoğanlarda yaşa göre trombositopeni nedenleri

Yaş	Trombositopeni nedenleri
Fetüs	Neonatal Alloimmün Trombositopeni (NAIT) Maternal otoimmün hastalıklar (ITP, SLE) Kongenital enfeksiyonlar (TORCH, HIV) Kromozomal hastalıklar (Trizomi 13, 18, 21) Ağır RH uyumsuzluğu Kalıtsal hastalıklar (TAR, Wiskott-Aldrich hastalığı)
Yenidoğan<72 saat	Plasental yetmezlik (Gebeliğe bağlı hipertansiyon,diyabet, IUGG) Perinatal asfiksi Perinatal enfeksiyon (E.coli, GBS, Haemofilus influenza) Konjenital enfeksiyonlar (TORCH, HIV) NAIT Trombozis (RVT, Aortik tromboz) Kemik iliği replasmanı (Konjenital lösemi) Kalıtsal hastalıklar (TAR, Wiskott-Aldrich hastalığı, Kasabach-Merrit hastalığı) Metabolik hastalıklar (MMA, PA)
Yenidoğan>72 saat	Geç başlangıçlı sepsis NEK Konjenital enfeksiyonlar (TORCH,HIV) Otoimmün hastalıklar (ITP, SLE) Kalıtsal hastalıklar (TAR) Metabolik hastalıklar (MMA, PA)

2.2.3.1.SAĞLIKLI GÖRÜNÜMDEKİ YENİDOĞANLARDA TROMBOSİTOPENİ

1-Yenidoğan alloimmün trombositopeni (YAİT)

Bu tip trombositopeni, fetüsün babadan aldığı bir trombosit antijeni ile annenin immünize olması sonucu oluşur. Annede gelişen antikor plasenta yoluyla fetüsa geçerek fetal trombositlere bağlanır ve trombositler fetal

retikuloendoteliyal sistem (RES) tarafından dolaşımdam uzaklaştırılır. İnsidansı, 800-1000 canlı doğumda 1 'dir. İlk gebelikte olguların %20-40'ı etkilenir. Rutin prenatal tarama testi yapılmamaktadır. Sonraki gebeliklerinde %75-90'ı etkilenir (82,83) .

Trombosit antijenleri iki gruptur. Antijenlerin bir grubu ABO, HLA classI antijenleri gibi diğer hücrelerle aynıdır. İkinci grup antijenler ise trombositlere . Bu major trombosit antijenleri gebeliğin en erken 18. haftasında tesbit edilirler. Bu antijenler trombositlerin glikoprotein (Gp) IIb/IIIa veya Gp Ib/IX kompleksleri üzerinde bulunan ve iyi tanımlanmış, human platelet antijeni (HPA) olan, bialelik 10 iyi bilinen alloantijen sistemi vardır. Yüksek insidansda görülen aleller 'a', düşük insidansda görülenlerde 'b' olarak adlandırılmıştır (83). YAİT'e hangi antijenin daha sık neden olduğu o toplumda sık görülen antijene göre değişir. Beyaz ırkta YAİT'in %70-90 en sık görülen nedeni HPA 1a'dır. Anti HPA-1a ve 3a immünisasyonu diğer tiplere nazaran daha ağır trombositopeni ile seyreder (84). Asya ırkında da en sık HPA-5 , YAİT'e neden olan antijendir (83). Trombosit sayısı normal, otoimmün hastalık veya splenektomi öyküsü vermeyen annelerden doğan yenidoğanlarda YDİP, enfeksiyon bulguları olmaksızın yaygın peteşi purpura ve ağır trombositopeni belirlenmesi YAİT'i düşündürmelidir. Rh hemolitik hastalığının bir versiyonu olan YAİT'de transplasental geçen özgün paternal trombosit antijenlerini taşıyan fetal trombositler, anneyi taşıdığı bu antijene karşı sensitize eder. Annede bu antijene karşı oluşan, anti-HPA antikorlar plasental yolla fetüsa geçerek fetal trombositlerin RES'de yıkımını arttırlar. Kan transfüzyonu ile geçişe bağlı yenidoğan trombositopeni olabilir. Maternal antikorların anne sütü ile transferi mümkündür, ama anne sütünün riski arttırdığı gösterilememiştir (85).

İki farklı durum mevcut ise intrauterin fetal alloimmün trombositopeniden şürehlenilebilir; Ultrasonoğrafi ile tesbit edilmiş kanama varlığında ve önceki kardeşlerinde şiddetli YAİT olduğu bilinen olgularda (82-84).

Yaşamın ilk gününde trombositopeni başlar. Yenidoğan peteşi , purpura dışında sağlıklı görünümündedir. Genellikle trombosit sayısı $20 \times 10^9/ L$ 'nin altındadır. Purpura doğumda mevcut olabileceği gibi, doğumdan sonra ilk 24-36 saatte de oluşabilir. Bazı olgularda trombositopeni asemptomatik olabilir ve rutin kan sayımında tesbit edilir. Yenodoğandaki trombositopeniye karşılık anne trombositleri normaldir. Tedavisiz şiddetli trombositopenisi olan olgularda, yaşamın ilk 24-36. saatinde İVK gerçekleşir. İVK'dan mortalite %10, nörolojik sekel oranı %20'dir. Önceki gebelikte fetal etkilenmenin olduğu tüm gebelere, trombosit antijen tiplendirilmesi yapılmalıdır. (82). Tedavi anne alloantikorları ile uygun trombosit transfüzyonudur. En sık kullanılan verici annedir. Işınlanmış ve yıkanmış anne trombositleri verilir.

İntravenöz Immünglobülin: Etkisi infüzyondan 12-18 saat sonra başlayacağından, kanaması olmayan olgulara verilebilir. Kortikosteroidlerin tek başına etkileri yoktur. Ancak intravenöz immünglobülin ile birlikte etkilidirler. Antenatal dönemde tedaviye yaklaşımda intrauterin trombosit transfüzyonu, yüksek doz intravenöz immünglobülin ve prednizolon tedavileri risk grubuna göre tek başına veya kombine uygulanabilecek tedavi yaklaşımlarıdır (84).

2- İmmün Trombositopeni

Otoimmün yenidoğan trombositopenisinde sebep maternal antitrombosit antikorlarının plasental geçişidir. Çoğu olguda MİTP, daha az oranda da SLE hastalığı mevcuttur ve olguların %10'unu oluştururlar (73). İnsidansı 1/50000 dir (86). Hem annede hem de yenidoğanda trombositopeni saptanır. Maternal hastalığın şiddeti ve/veya gebelik esnasındaki trombosit sayısı, yenidoğan trombosit sayısının belirleyici olarak kullanılır. Yenidoğanın dolaşımında maternal antitrombosit antikorları kaldığı sürece trombositopeni devam eder. Trombositopeni 2-3 ay içerisinde düzeler. Takip eden gebelikte tekrarlama oranı yüksektir. Trombosit sayısı $10-20 \times 10^9/ L$ 'nin altına düşerse intravenöz immünglobülin verilir (86). Hastalığın klinik bulguları YAİT'den daha hafiftir.

IVK riski %1 den de azdır (79). Doğum şekli ile IVK arasında ilişki ise bulunamamıştır (87).

2.2.3.2. ENFEKSİYONLARA BAĞLI TROMBOSİTOPENİ

Trombositopeni yenidoğan sepsisin geç ortaya çıkan ve TORCH , sifiliz, parvovirüs B19, HIV gibi enfeksiyonlarda, ayrıca yenidoğan pek çok hastalıkta görülebileceğinden dolayı özgün olmayan bir bulgudur. Sepsis olduğu belirtilen yenidoğanların sadece %10-60'ında trombositopeni bulunmuştur (46,47). Trombositopeni, viral, bakteriyel, protozoal ve spiroketal enfeksiyonlarda oluşur. Yenidoğanların bakteriyel enfeksiyonlarında ilk önce lökositlerde sola kayma, daha sonra trombositopeni gelişir. Sepsis başlangıcında yenidoğanların %25'i trombositopenik iken, 36-48 saat sonra çoğunda trombositopeni saptanır. Trombositopeni süresi değişken olmakla beraber, ortalama süre 6 gündür (88). Bakteriyel enfeksiyonlarda trombositopeninin mekanizması, yıkımın artması; YDİP ve RES hiperreaktivite nedeniyle, bakteri veya ürünlerinin endotele veya trombositlere direkt etkisi, megakaryosit hipoplasizi ve kemik iliği enfeksiyonu nedeniyle trombosit üretiminin azalmasıdır.

Sepsise bağlı trombositopeniler özellikle , pretermelerde ve çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA< 1500 gr.) yenidoğanlarda önemli bir problemdir. Sepsiste trombositopeni ağırdır ve hızlı ilerler (7). Mantarların , aşırı çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda (AÇDDA< 1000 gr.) sepsis nedeni olarak önemi giderek artmaktadır. Candidi, Malassezia furfur gibi fungal enfeksiyonlu yenidoğanların çoğunda trombositopeni saptanır. Özellikle intravenöz lipid solüsyonu alan yenidoğanlarda mantar enfeksiyonu önemli bir sorundur ve ağır trombositopeni belirgin bir bulgudur (89).

Viral enfeksiyonlar, özellikle de Cytomegalo Virus yenidoğan trombositopenisine neden olur. Diğer virusler ise: Toxoplazma, rubella, Cocsaki

B, Echo virus 11, Parvo virus B19, Ebsteinbar Virüs, Kabakulak ve Adeno virusdur (88). Doğumsal viral enfeksiyonlarda trombosit yıkımında artma ve üretiminde azalma, virüslerin indüklediği Mk disfonksiyonu, megakaryosit vakoalizasyonu, splenomegali, RES hiperaktivitesi, endotelial hasar sonucu trombosit aktivasyonu trombositopeninin olası mekanizmalarıdır (88). Şiddetli sepsiste trombositopeni yaygındır. Tedavisi altta yatan hastalığın tedavisidir (90).

2.2.3.3. ASFİKSİ

Doğum asfiksisi trombositopeni gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Hipoksinin idiopatik trombositopeni patogeneğinde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (88). Fetal ve yenidoğan megakaryositlerinin hipoksik hasara duyarlılığı artmıştır. Asfiktik yenidoğanın enfarkte beyin dokusundan büyük miktarda, doku tromboplastininin salınması ile YDİP'a bağlı trombositopeni gelişir (91). Asfiksi, megakaryositlerin yapı ve fonksiyonlarında değişiklik oluşturarak trombosit üretiminde baskılayabilir. Plasental disfonksiyona bağlı kronik hipoksi, özellikle pretermelerde trombositopeni gelişimi açısından risk taşır. Trombositopeni derecesi intrauterin asfiksi süresi, şiddeti ve fetal gelişimin etkilenme derecesi ile doğru orantılıdır. Son yıllarda anormal bir hemopoietik büyüme faktörü etkisiyle megakaryositopoezin gerçekleşmediği öne sürülmektedir (7).

2.2.3.4. İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ

Plasental disfonksiyon sonucu oluşan IUGG, trombositopeni ve birlikte nötröpeniye sebep olmaktadır. Daha çok doğumdan sonra 72 saatte başlayan bu trombositopeninin nedeni çok iyi bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar trombosit yıkımının arttığını , bazıları üretimin azaldığını ve birlikte yetersiz TPO yapımının olduğunu ileri sürmüşlerdir (78,92).

2.2.3.5 KALITSAL HASTALIKLARDA GÖRÜLEN TROMBOSİTOPENİ

Trombositopenin eşlik ettiği pek çok kalıtsal hastalık bulunmaktadır (84). Bu hastalıklarda trombositopeni yanında, hastalıkla ilgili bulgular bulunmaktadır. Bu kalıtsal hastalıklardan bazıları aşağıda verilmiştir.

1-TAR Sendromu: Otozomal resesif kalıttır. Değişik derecelerde görülebilen radyus anomalisi, bazen de alt ekstremitenin iskelet anomalilerinin eşlik edebileceği, erken süt çocuğu döneminde trombositopeni ile karakterizedir. Doğumda ve ilk birkaç hafta içerisinde , %90'ında 4 ay içerisinde ağır trombositopeni gelişir. Formüla intoleransı, izlemde gastrointestinal kanamaya yol açabilir. Olguların %25'i ilk bir yılda intrakranyal kanama nedeniyle kaybedilir. Bu hastalarda TPO konsantrasyonu yüksek ve Mk prokürsörlerinden c-mpl reseptör sinyal iletim yollarında bozukluk saptanmıştır (93).

2-Doğumsal amegakaryositik trombositopeni: Hematopoezisin bozuk olduğu, TAR sendromundan daha nadir görülen bir hastalıktır. Yaşamın ilk haftası içerisinde peteşi ve purpura şeklinde bulgu verir. Bu bulgular dışında fizik muayene normaldir. Genellikle YAİT ile karışır. Kemik iliğinde megakaryosit olmaması ile tanı konur. İleri yıllarda kemik iliği yetmezliği pansitopeni ve aplastik anemi gelişir. Kesin tedavi kemik iliği transplantasyonudur (7).

3-Kromozom anomalileri: Trizomi 13, 18, 21, Turner ve Noonan sendromlu yenidoğanlarda dismorfik görünümle birlikte trombositopeni görülebilir (90, 94). Down sendromlu olgularda nötrofiliden sonra ikinci sıklıkla görülen hematolojik bozukluğun trombositopeni ve insidansının da %66 olduğu bildirilmiştir (95).

4-Bernard-Soulier sendromu : Hafif trombositopeni, dev trombositler ve gp Ib kompleksi yokluğuna bağlı trombosit fonksiyon defekti ile karakterize

otosomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Gp V ve Gp IX'da da defekt vardır. Granüositlerde inklüzyon cisimcikleri yoktur (7). Yenidoğan döneminde trombositopeni tesbit edilip, YAİT tanısıyla takip edilen trombositopenisinin 7. aya kadar devam etmesi üzerine yapılan ileri tetkiklerde Bernard-Soulier sendromu olduğu görülen olgu mevcuttur (96).

5-Wiskott-Aldrich sendromu: Trombositopeni tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar ve egzema triadı ile karakterize, X'e bağlı resesif kalıtılan bir hastalıktır. Trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$ civarında ve mikrotrombüsler vardır. Kemik iliği megakaryosit sayısı normal veya artmıştır. Trombosit üretimi bozuktur, intrensek bir defekten dolayı yaşam süreleri kısalımıştır (90). Wiskott-Aldrich genindeki nokta mutasyonlar sonucu, fenotipleri Wiskott-Aldrich sendromu'ndan farklı ve immün yetmezlik bulunmayan X'e bağlı kalıtılan trombositopeniler bildirilmiştir (90).

6-Diğer sendromlar: Alport sendromunun otosomal dominant varyantı olan Fechtner syndrome, May-Hegglin sendromu, sebastian ve ebstein sendromları gibi dev trombosit sendromlarında da trombositopeni vardır. Bu sendromlarda trombositopeni ile birlikte granüositlerde inklüzyon cisimcikleri mevcuttur (97).

2.2.3.6. İLAÇLARA BAĞLI TROMBOSİTOPENİ

İlaç etkileşimleri, doza bağlı toksisite ve immünolojik yollarla trombositopeni gelişir. Maternal medikasyona bağlı trombositopeni %4 oranında görülür (84). En çok sorumlu tutulan ilaçlar; tiazid grubu diüretikler, sülfanamidler, kinin, kinidin, heparin, karbamazapin, fenitoin, trimetoprim-sülfametoksazol, penisilin grubu antibiyotikler, vankomisin ve antifungal ajanlardır (7,90). Özellikle heparinin indüklediği trombositopeni, yenidoğanların %1-2 'sinde görülür. Bu olgularda arteryel-venöz tromboz sıklığı artmıştır (98).

2.2.3.7 DOĞUMSAL MALİGNİTELER VE LÖKOMOID REAKSİYONLAR

Kemik iliğinin neoplastik infiltrasyonuna bağlı trombositopeni gelişebilir. Doğumsal lösemiler ve solid tümörler yenidoğanlarda görülebilir (84,90). Doğumsal lökomoid reaksiyonlar; trombositopeni, hepatosplenomegali, kan ve kemik iliğinde blast artışı ile karakterizedir. Bu duruma “Transient myelodisplastik sendrom” veya “transient anormal myelopoezis” denir. Gerçek bir malignitenin biyolojik özelliklerine sahip olmamakla birlikte hemen hemen tüm olgular aylar içerisinde tedavisiz düzeler. Ancak bu tip hematolojik bozukluğu olan Down sendromlu yenidoğanlarda 1-2 yıl içerisinde gerçek lösemi gelişme riski vardır (85).

2.2.3.8.NEK

NEK’li hastaların %80-90’ında trombositopeni gelişir. İnflamatuvar bir medyatör olan trombosit aktive edici faktörün NEK patogenezinde rol oynadığı gibi trombositopenide de rolü olabileceği düşünülmektedir (99). NEK teşhisinden sonra, ilk 3 gün içerisinde görülen trombositopeninin, büyük olasılıkla barsak gangreni ve yüksek mortalite oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (100).

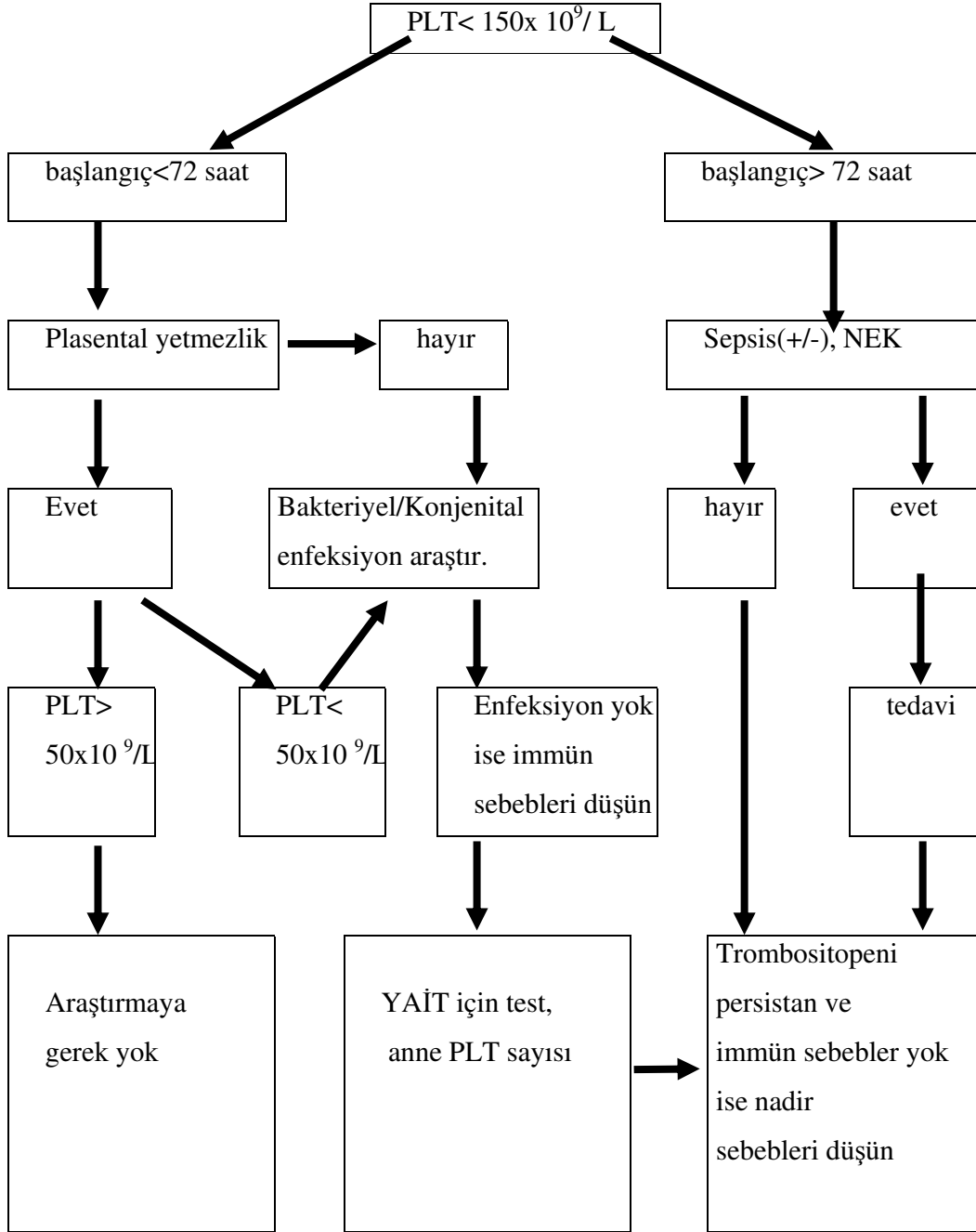
2.2.3.9.GEBELİĞE BAĞLI HİPERTANSİYON

Gebeliğe bağlı gelişen hipertansiyonda yenidoğanda trombositopeni gelişimi için bir risk faktörüdür. Plesantal disfonksiyona bağlı hipoksiden dolayı , aynı zamanda bu yenidoğanlarda IUGG mevcuttur. Preterm yenidoğanlarda trombositopeni riski, term yenidoğanlara göre çok daha yüksektir, hatta term yenidoğanlarda artmış risk bildirilmemektedir. Pretermelerde yapılan bir çalışmada trombositopenik hastaların %25.6 (79), Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise %10.2’ sinde maternal hipertansiyon saptanmıştır (80). Benzer çalışma ÇDDA’lı yenidoğanlarda yapılmış ve sonuç %26.7 olarak bulunmuştur (75).

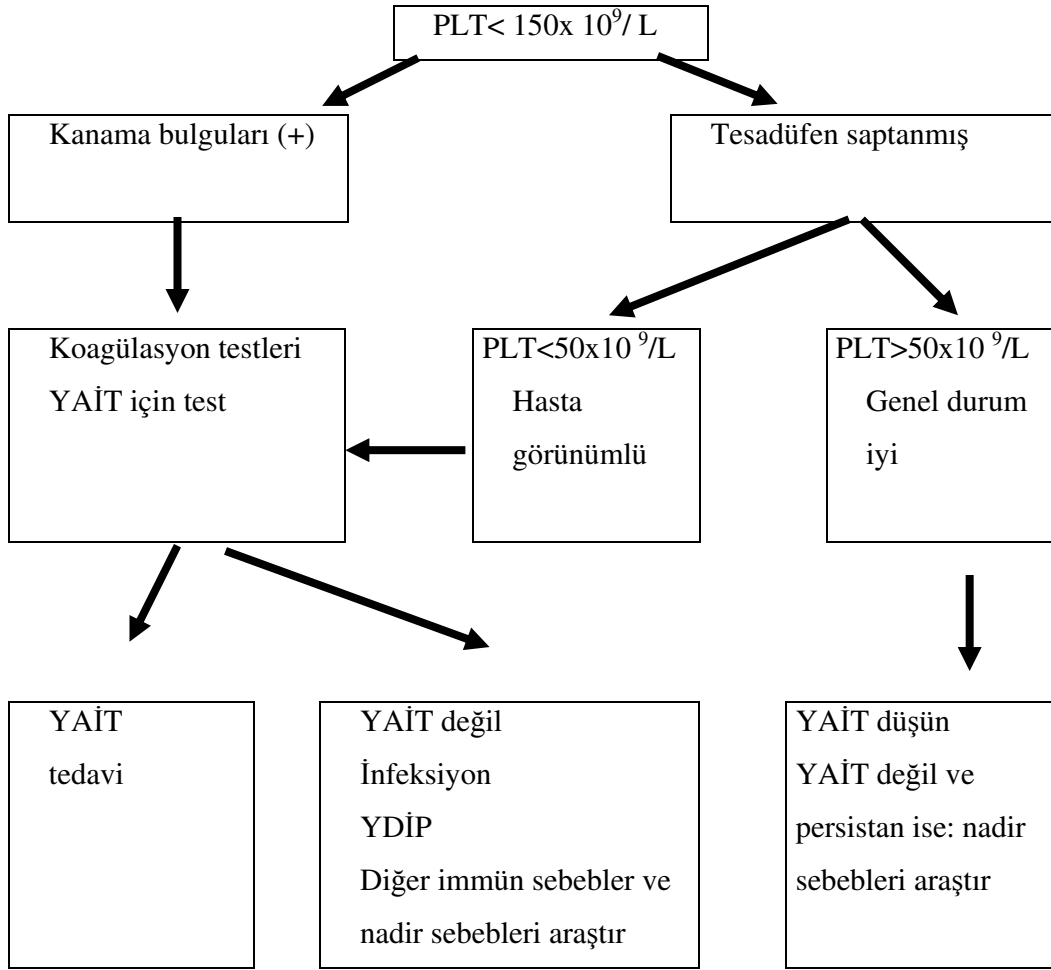
2.2.4.YENİDOĞAN TROMBOSİTOPENİSİNDE TANI

Yenidoğan trombositopenilerin çoğu yoğun bakım ünitesinde başka bir nedenle yapılan rutin araştırmalarda ortaya çıkar. Trombositopeniye tanısai yaklaşımında, gestasyonel yaş, trombositopeni anındaki yaş ve trombositopeninin şiddeti temel alınmaktadır (76). Basitçe preterm ve term yenidoğana tanısai yaklaşım şekil I ve II de görölmektedir.

Preterm bir yenidoğanda erken başlangıçlı trombositopeni tesbit edildiğinde, plasental yetmezlik bulguları varsa, trombositopeni hafif ve 10-14 gün içerisinde kendini sınırlar. Ayrıca doğumsal ve bakteriyel enfeksiyonların, trombositopeni ağır ise, immün sebeplerinde araştırılması gerekir. Geç başlangıçlı trombositopenisi olan bir yenidoğanda ise YAİT olası değildir. Direngen trombositopenide, immün veya plasental problemler ve infeksiyon yokluğunda, tablo-IV ve V de görölen nadir sebebler düşünölmelidir.



Şekil-1. Preterm yenidoğanlarda trombositopeniye tanısal yaklaşım



Şekil-2. Term yenidoğanlarda trombositopeniye tanısal yaklaşım

Trombositopeninin altında yatan sebep bulunamaz ise, trombositopeni mekanizmalarını ortaya koyacak daha ileri değerlendirmeler yardımcı olabilir (94). Trombositopeni mekanizmalarının değerlendirilmesinde bazı indirekt belirleyici tetkikler yapılabilir. Ancak bunlarda trombositopeninin oluşum mekanizmasını ortaya koymada yetersizdir (88). Trombositopeninin oluşum mekanizmalarını ortaya çıkarmak için,

1-Trombosit üretiminin değerlendirilmesi

Öncül, genç trombosit sayısı

Ortalama trombosit hacmi

TPO konsantrasyonu

Kemik iliği aspirasyonu

2-Trombosit tüketiminin değerlendirilmesi

Transfüzyon aralıkları

Trombosit ömrüyle ilgili alışmalar

3- Trombosit ile ilgili antikor çalışmaları yapılmalıdır.

Trombositopeninin öncelikle oluşum mekanizması olarak hangi sınıflamaya girdiği ve zamanına bakılarak bir algoritim yapılmalıdır (94). Ayrıca

-İnfantın yaşı (erken veya geç trombositopeni)

-Term veya preterm yenidoğan

-Trombositopeninin şiddeti

-Dismorfik özelliklerin varlığı

-Klinik görünümü (hasta veya sağlıklı görünümde yenidoğan)

-Kullanılan ilaçlar

-Annenin öyküsü (otoimmün hastalıklar, ilaç kullanımı, geçirilen enfeksiyonlar, preeklamsi, diyabet, plasental yetmezlik, annede trombosit sayısı)

-Perinatal özellik (asfiksi, koryoamniyonitis)

-Kardeş öyküsü, iyi bir öykü ve dikkatli bir inceleme ile araştırılmalıdır.

Trombosit üretiminin indirekt olarak değerlendirilmesi yeterli bilgi sağlanamamış hastalarda kemik iliği aspirasyonu yapılması gerekmektedir (76,94).

2.2.5. YENİDOĞAN TROMBOSİTOPENİSİNDE TEDAVİ

Yenidoğan trombositopenisi, mortalite ve nörolojik sekele sebep olabilen IVK için bir risk faktörüdür. Bu nedenle ağır trombositopenide halen en uygun

tedavi şekli trombosit süspansiyonu vermektir. Doğumdaki trombositopeni ve artmış IVK oranı arasındaki ilişki, Kahn ve arkadaşları tarafından 1235 ÇDDA yenidoğan ile yapılan bir çalışmada vurgulanmıştır. Vajinal yolla doğan ÇDDA'lı yenidoğanlarda IVK oranı oldukça yüksek tesbit edilmiştir (101). Bugüne kadar, trombosit süspansiyonu ile tedavi edilmiş, yenidoğanlarda IVK riskinin azaldığını gösteren çalışmalar yoktur (102,103). Ayrıca yayınlanmış, pek çok trombosit transfüzyonu ile ilgili yazılar olmasına rağmen, stabil yenidoğanda trombosit sayısının güvenli alt sınırını tanımlayan ve hasta yenidoğan içinde etkili transfüzyon protokolü hakkında hiçbir çalışma yapılmamıştır. Kullanılan trombosit süspansiyonlarının yenidoğan trombositopenisinin tedavisindeki etkinliğini tesbit etmek için yapılmış, randomize kontrollü çalışmalar mevcuttur (103). Trombosit transfüzyonu, YYBÜ içerisinde verilmiş olan tüm transfüzyonların %2-9.4 'ünü oluşturur (103). Amerikan kan bankaları birliği pediatrik hemoterapi komitesinin trombosit transfüzyon ilkeleri tablo VI'da gösterilmiştir (104).Transfüze edilecek trombositler ABO-Rh uygun olmalıdır. Transfüzyona bağlı graft versus host hastalığını engellemek için lökosit filtreleri kullanılmalı, trombosit konsantreleri ışınlanmalıdır. YAİT'de yenidoğana verilecek maternal trombositler patolojik alloantikörlerin uzaklaştırılması için santrifüje edilir veya yıkatılır (102).

Tablo-VI-Trombosit transfüzyonu ilkeleri

<p>37. gestasyonel haftadan küçük pretermelerde:</p> <ul style="list-style-type: none">• Hasta olmayan pretermelerde trombosit sayısı $50 \times 10^9 / L$'nin altında• Hasta pretermelerde trombosit sayısının $100 \times 10^9 / L$'nin altında olması
<p>Diğer hastalarda:</p> <ul style="list-style-type: none">• Trombosit üretim bozukluğu olanlarda trombosit sayısının $20 \times 10^9 / L$'nin altında olması• Trombosit üretim bozukluğu ve aktif kanaması olanlarda veya invasiv girişimde bulunacak hastalarda trombosit sayısının $50 \times 10^9 / L$'nin altında olması• YDİP veya diğer koagülasyon anormallikleri mevcut olup, aktif kanaması olanlarda veya invasiv girişimde bulunulacak olanlarda trombosit sayısı $50 \times 10^9 / L$'nin altında ise• Kalitatif trombosit defekti olanlarda trombosit sayısından bağımsız olarak, kanama zamanı belirgin olarak uzayanlarda• Trombosit sayısından bağımsız olarak kardiyovasküler cerrahide açıklanamayan aşırı kanama mevcut ise

Son yıllarda trombositopeni tedavisi ile ilgili, çok spesifik biyolojik etkileri olan yeni moleküler tedavi yöntemleri geliştirilmiştir (105). Onkoloji birliği, bu konu ile ilgili yaptığı çalışmalar sonucunda ticari olarak elde edilebilen, trombositopenik sitokin, rekombinant IL-11'i (rhIL11) keşfetmiştir (105). IL-11 , Mk öncül hücre proliferasyonunu ve maturasyonunu indükleyen bir sitokindir. rhIL-11, myelodisplastik sendroma, kemik iliği yetersizliğine ve kemoterapiye sekonder gelişen trombositopenilerde kullanılmıştır. Trombosit sayısını yükselttiği, transfüzyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Kemoterapötiklerin indüklediği trombositopenide kullanımı "Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Birliği" tarafından onaylanmıştır (105). Kemoterapi alan kanserli hastalarda, iyi tolere edildiği ve kemik iliğindeki, Mk salınımında, endoreduplikasyonunda ve sayısında artışa sebep olduğu gösterilmiştir. Meme kanseri olan, kemik iliği tutulumu olmayan, 12 hastada yapılan bir çalışmada, hastalara, rhIL-11

tedavisinden önce ve sonra kemik iliği biyopsisi yapılmış ve hastalara 4 farklı dozda rhIL-11 subkutan olarak 14 gün verilmiştir. Yüksek dozda verilen rhIL-11 tedavisinde (50-75 µg/Kg/g) kemik iliğinde Mk ploidisinde, CFU-Mk ve promyelosit/ proeritroblastlarda artış izlenmiştir (9). Yetişkinlerde yapılmış, olumlu çalışmalara karşın, çocukluk yaş grubundaki trombositopenik 24 hastada yapılan 17 günlük, 75 µg/Kg/g dozdaki rhIL-11 tedavisi sonrasında 5 hastada reversibl periostit gözlemlenmiştir (106). Çocuklarda kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma olup, yenidoğanlarda yapılmış bir çalışma yoktur. Yapılan çalışmalarda NEK'deki yararlı etkileri deneysel olarak gösterilmiştir.

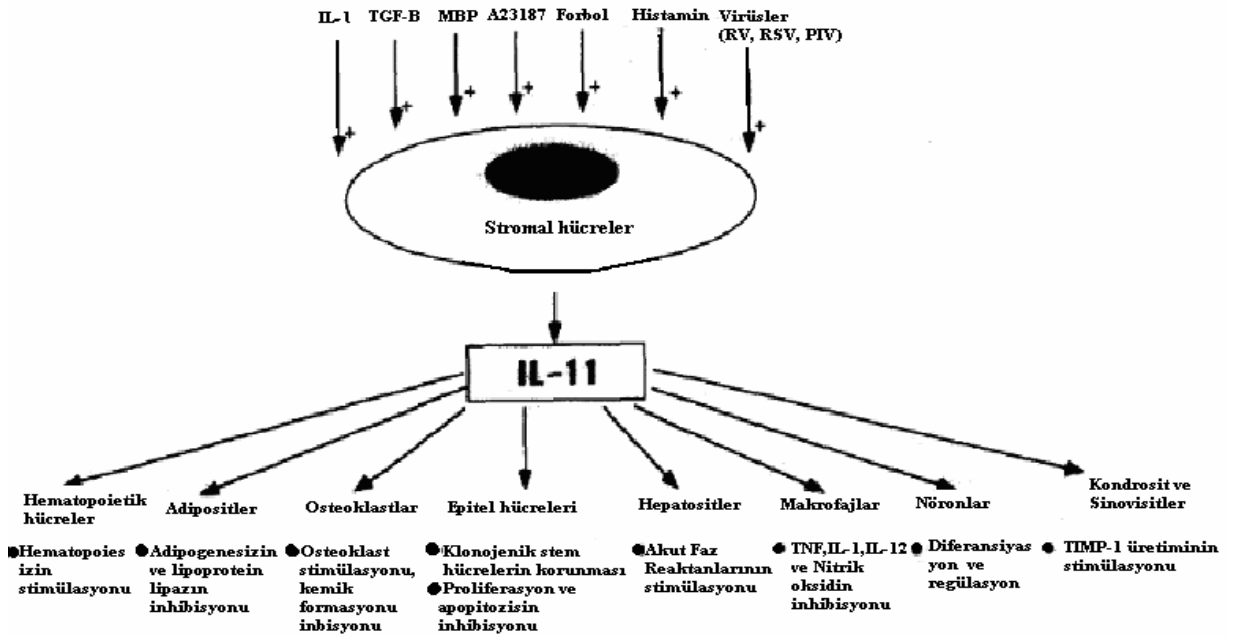
TPO adultlarda ve yenidoğanlarda trombosit üretiminin en büyük fizyolojik regülatörüdür (101). Trombositopenik yenidoğanlarda rekombinant TPO (rhTPO) uygulamasının profilaktik trombosit süspansiyonuna alternatif bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir. Şiddetli ve direngen trombositopenisi olan veya trombosit üretim bozukluğu olan özel olarak seçilmiş olgulara uygulanması önerilmektedir. Fakat endojen TPO'ye karşı çapraz reaksiyon ile antikor gelişebileceği, bunun sonucunda da şiddetli hiporejeneratif trombositopeni gelişebileceği bildirilmiştir (94).

2.3. İNTERLÖKİN-11

IL-11 pek çok doku tarafınan üretilen pek çok fonksiyonu olan bir sitokindir. SSS, bağ dokusu, kemik, akciğer ve timusuda içeren pek çok dokudan salgılanmaktadır. Myeloid, eritroid ve megakaryosit öncül hücrelerini uyararak hematopoiezisde önemli regülatuar rol oynar. Aynı zamanda gastrointestinal yaralanmaya karşı koruyucudur, proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonunu ve kemik metabolizmasının düzenlenmesini sağlar. İnsan IL-11, murin hücrelerine üzerine çapraz reaksiyonludur (107).

İlk kez 1990'da, "İL-6'ya bağımlı" plasmasitom hücrelerinin proliferasyonunu uyaran, stromal hücrelerden, preadipositlerin

diferansiyasyonunu baskılama yeteneğine dayanılarak tanımlanmıştır (108). Aynı zamanda IL-11 ve IL-6'nın sınırlı sayıda dizi benzerliğine sahiptir. Günümüzde, murine, primate ve insan IL-11'i klonlanabilmekte ve en az %90 benzer aminoasit düzeyinde tesbit edilebilmektedir. IL-11, uyarılmış glioblastom, osteoblast, osteosarkom, sinoviyosit, kondrosit, epitelyal ve fibroblastları içeren stromal hücrelerden in vitro olarak tesbit edilmiştir. Sebeb olduğu uyarılar ve fonksiyonları şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil-3. IL-11'in sebep olduğu uyarılar ve fonksiyonları

2.3.1. Yapısı

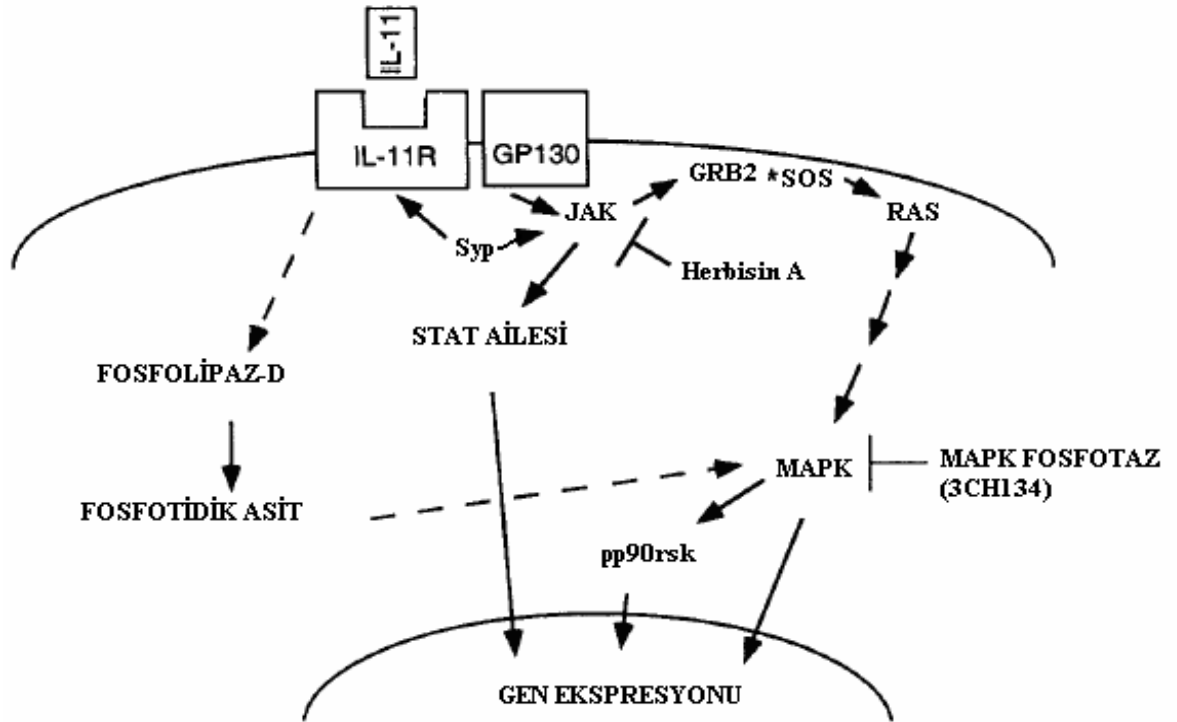
IL-11; 21 aminoasitlik öncül dizi içeren 199 glikolize olmamış aminoasitten oluşan bir polipeptittir. İnsan IL-11 geni, 19.144 dalton ,7 kb boyutunda, 5 exon ve 4 introndan oluşur. Kromozom 19q13.3-19q13.4 bölgesindedir. IL-11'in, 3' untransletted bölgesinde lokalize olan iki poliadenilasyon gölgesi vardır. İki mRNA sentezi (1.5 ve 2.5 kb) iki poliadenilasyon bölgesinin kullanılmasıyla, IL-11 geninden elde edilir. IL-11 geninde promotor diziyi içeren bölgede, aynı

zamanda aktivator protein-1 de lokalizedir. Aktivator protein-1 kompleksi, kemik iliği fibroblast hücrelerinden IL-11 geninin bazal seviyede mRNA sentezinden sorumludur. IL-11 polipeptidi, potansiyel glikozilasyon bölgeleri ve sistein rezidüleri içermez. Prolin rezidülerinden zengindir ve termal olarak stabildir (erime noktası: 90° C). IL-11'in üç boyutlu yapısı hakkında çok az bilgi vardır. Bununla birlikte, yüzeyde lokalize methionin ve lizin rezidüleri vasıtasıyla 4 sarmal bandlı yapı içerir. C-Terminali, primer reseptör bağlama gölgesi ve helikal yapısı için belirleyicidir (109,13).

2.3.2. IL-11 Sinyal İletim Mekanizmaları

IL-11 genin ekspresyonu mezenşimal orjinli çeşitli hücreler içerisinde gözlemlenmiştir. Bu hücreler içerisindeki salgılanması, agonistler ve inflamatuvar sitokinler tarafından düzenlenebilir. Tüm vücutta pek çok doku ve hücreler üzerinde lokalize reseptörleri bulunmaktadır. IL-11'in reseptörü, çoklu birim içeren karmaşık bir yapıdadır. Alfa ve gp130 β subünitinden oluşur. IL-11-spesifik ligand bağlayan α subüniti cc zincirinden oluşmuştur. Ve gp130 β subünitide diğer sitokinlerin reseptörleri içerisinde yer alır. Sinyal iletiminden sorumlu IL-11 reseptörünün cc zinciri, kromozom 9 üzerindedir ve klonlanmıştır. IL-11 aracılı sinyal iletimi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan araştırmalarda, IL-11'in reseptöre bağlanması ile gp 130 homodimerlerinin formasyonunu sağlayarak, birçok potansiyel sinyal iletim yollarının aktivasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (109). IL-11 üretimini uyaran uyarı, her dokuda farklı sinyal iletim yolağının kullanılması nedeniyle değişiktir. Uyarılar, TGF- β 1-3, İL-1, TNF, paratroid hormon, paratroid hormon ilişkili protein, kalsiyum kanalları, forbol esterleri ve respiratuvar sinsityal virüs, rinovirüs, parainflensa virus tip-3'ü içeren bir grup virüsdür. Histamin ve eozinofil katyonik protein IL-11 üretimini artırırken, steroidler, heparin ve interferon(İNF)- α inhibe eder. PU-34 hücrelerinde forbol miristat asetat ve IL-1 α tarafından sağlanan IL-11 gen ekspresyonu, mRNA sentezi sonrasında, IL-11 mRNA stabilizasyonunun artışı ile düzenlenir. Bu hücreler içerisindeki IL-1 α 'nın sağladığı IL-11 mRNA

stabilizasyonunda tirozinkinaz yolağı etkilidir. Ayrıca forbol miristat asetat'nın etkilediği IL-11 mRNA stabilizasyonunda H7-sensitiv serin/treonin kinaz ve proteinkinaz C yolağına bağlıdır (13). H7-sensitiv protein kinazların daha önemli olduğu ve bu grup içerisinden biri olan pp90rsk (ribozomal S6 kinaz) yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (14). Aynı çalışmada mitojen-actived protein (MAP) kinaz fosfataz ailesinden 3CH134'ünde sinyal iletiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Daha sonra yapılan başka bir çalışmada da yağ dokusunda, yağ hücrelerinde p44/42 MAP kinaz, STAT1-3 ve PI3-kinaz olmak üzere 3 major sinyal iletiminin olduğu gösterilmiştir (110). Bu iletim yolağında receptör-associated Janus kinases da rol almaktadır (şekil 4).



şekil-4. Mümkün olduğu dşnlen sinyal iletim mekanizmaları

2.3.3. IL-11'in Hematopoiesis üzerine etkisi

IL-11 hematopoesisin çeşitli hücre ve serileri üzerine uyarıcı , erken ve geç etkili diğer büyüme faktörleriyle sinerjist etkilidir. IL-11, IL-3, IL-4, IL-7 IL-12, IL-13, SCF, flt3 ligand ve GM-CSF ile birlikte, adanmış (committant) öncül hücrelerinin ve çok fazla farklılaşma özelliği olan primitif kök hücrelerinin proliferasyonunu stimüle eder. Bu proliferasyon G₀ fazındaki sakin hücreler üzerinde belirgindir. Hemapoietik mikroçevre içerisinde, diğer sitokinlerin varlığında, primitif kök hücreleri artırır ve pek çok serinin adanmış (committant) öncül hücrelerinin diferansiyasyonunu ve proliferasyonunu stimüle eder (13).

Megakaryopoezis çeşitli pleiotropik hemapoetik büyüme faktörleri ile kontrol edilir. Mk farklılaşması ve trombosit oluşumu sırasında TPO, IL-3, IL-6 ve IL-11 etkilidir. Megakaryopoeziste etkili olan sitokinlerin bir kısmı uyarıcı, bir kısmıda baskılayıcı etkiye sahiptir. Uyarıcı etkiye sahip olanlar; TPO, IL-3, IL-6, IL-11, GM-CSF, stem cell faktör (SCF), eritropoetin, FLT ligand ve fibroblast büyüme faktörü. Baskılayıcı sitokinler ise; Transforming growth faktör- β 1 (TGF- β 1), PF4, IL-4'dür (111,112).

Bu sitokinler içerisinde en potent megakaryosit proliferasyonunu arttıran sitokin IL-3'dür. Erken öncül hücreler üzerine etkili olup, tüm myeloid seri hücrelerinin farklılaşmasını ve proliferasyonunu sağlar Mk koloni formasyonunun arttırılmasında, GM-CSF ile sinerjistik etki gösterir (11). Mk maturasyonu üzerinde etkili olan sitokinlerden hiçbirisi megakaryosit serisine özgün değildir. Büyük çoğunluğu IL-3 gibi diğer büyüme faktörlerinin etkisini artırır. Örneğin IL-11, SCF ve IL-1 Burst-forming ünit-Mk seviyesinde, IL-3 ile, IL-6 ve SCF, CFU-Mk seviyesinde IL-3 ile sinerjistik etki gösterir. IL-11, sadece IL-3 ile sinerjistik etki göstermeyip, tek başına Mk maturasyonunu arttırmada güçlü bir etkiye sahiptir. Hayvanlarda ve insanlarda IL-11 uygulaması ile yapılan çalışmalarda, megakaryosit öncül sayısını, DNA içeriğini, ploidisini ve dolaşan

trombosit sayısını arttırdığı görülmüştür. Bu nedenle şu anda kemoterapiye bağlı trombositopeninin tedavisinde kullanımı onaylanmış tek sitokindir (105, 111,112,11). IL-11, hem hayvan hem de insan kemik iliği hücrelerini, trombositopoiezis ve megakaryopoiezisin çeşitli basamaklarını IL-3, TPO veya SCF ile sinerjik etki ile stimüle eder. İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan in vivo IL-11 tedavisi, megakaryositlerin üretimi, diferansiyasyonu, maturasyonunu içeren, megakaryopoiezisin belirgin stimülasyonu ile sonuçlanmıştır. Solubl c-mpl varlığında (TPO reseptörü), tek başına IL-11 veya IL-3/SCF kombinasyonunun uyardığı, asetilkolinesteraz ve megakaryosit koloni formasyonu azalır. Anti-TPO antiserum varlığında IL-11'in stimüle ettiği Mk koloni formasyonunun %90'ı, anti IL-3 antiserum varlığında da %28 azaldığı görülmüştür (13). Bu çalışmalar, trombositopoiezis ve megakaryopoiezis üzerine IL-11 etkilerinin bir bölümünün TPO vasıtasıyla olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca TPO ve IL-11'in birlikte pek çok seriye ait G₀ fazındaki öncüllerin proliferasyonunu uyarıcı etkilerinin, c-kit (SCF reseptörü) nötralizan antikolar tarafından ortadan kaldırılması, bu etkilerinin SCF aracılığıyla olabileceğini de düşündürmüştür (13).

IL-11'in, fetal karaciğer hücreleri, murin ve insan kemik iliği hücrelerinde, eritropoiezisin tüm basamaklarını stimüle ettiği görülmüştür. Bu etkisinin SCF, IL-3 veya GM-CSF antikoları ile ortadan kaldırılamaması, IL-11'in insan ve murin eritroid öncülleri üzerine direkt etkili olduğunu düşündürmüştür. IL-11 ve EPO eritroid hücrelerin sayıca artışına sebep olur. IL-11 ve SCF'nin, eritroid öncüllerini stimüle ederek, belirgin bir şekilde makroskopik eritroid kolonilerini arttırdığı görülmüştür (12). Ayrıca IL-11 ve SCF, eritroid hücrelerinin, kemik iliği'nden dalağa dağılımını sağlar (113). IL-11 aynı zamanda myeloid öncül hücrelerinin maturasyonunun ve diferansiyasyonunu düzenler. Özellikle myeloblast ve granüositlerden oluşan kolonilerin formasyonunu uyarır. IL-11'in IL-13 veya IL-4 ile kombinasyonu myeloid kolonileri içerisindeki myeloblast ve granüositleri azaltırken, makrofajları artırır. Nötropenik yenidoğan ratlarda,

rhIL-11 ve rhG-CSF kombinasyon tedavisinin periferik nötrofil sayısını arttırdığı görülmüştür (114).

Moleküler analiz yöntemleriyle CD14 monositler, CD19 B ve CD4/CD8 T hücreleri, ayrıca CD4, CD45RA immatür T hücrelerinde IL-11 ekspresyonu gösterilmiştir. Direkt lenfositler üzerine olan etkisiyle Th1 polarizasyonunu ve makrofajlar üzerine etkisiyle de IL-12 üretimini baskıladığı gösterilmiştir. Bu sonuçlarla otoimmün hastalıklarda ve solid organ transplantasyonu rejeksiyonlarında kullanılabileceği düşünülmüştür (115). T hücre aracılı B hücre diferansiyasyonunu sağlar. TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-12 gibi proinflamatuvar sitokinlerin makrofajlar tarafından üretimini azaltır. Proinflamatuvar-antienflamatuvar dengesini sağlayarak, immün cevabın regülasyonunda fizyolojik bir rol oynar (115).

2.3.4. IL-11'in epitel hücreleri üzerine etkisi

IL-11 kopyaları, Uygun olarak stimüle edilmiş, fibroblastlar, epitelyal hücreleri, kondrositler, osteoblastlar, sinovyal, osteosarkom ve glioblastom hücrelerini içeren stromal hücrelerden in vitro tesbit edilebilir. (109). IL-11, alveoler ve bronşiyal epitelyum hücrelerinden bol miktarda salgılanır. IL-11 üretimi, Respiratuvar Sinsityal Virüs, retinoik asit ve inflamatuvar sitokinler tarafından inhibe edilir. Pulmoner inflamasyonda önemli rol oynar. Alerjik hava yolu hastalığı olan mice'larda yapılan bir çalışmada, mice'lara lökotrien verildikten sonra akciğer dokusundan IL-11 salgılanmasının azaldığı görülmüştür (116). Gastrointestinal epitelyum hücrelerinden de eksprese edilen IL-11'in GİS üzerine protektif etkisi mevcuttur. İnflamatuvar barsak hastalıklarında iyileşmeyi arttırdığı, deneysel olarak mukositi azalttığı, kombine radyoterapi ve kemoterapi sonrası ince barsak hücrelerini korur (109).

Pleotropik bir molekül olan IL-11, hematopoiezinin önemli bir regülatörü. olması yanında adipogenezisi ve lipoprotein lipazı inhibe, nöronal diferansiyasyonu regüle, osteoklastik aktiviteyi ve metalloproteinaz-1 doku

baskılayıcılarının üretimini stimüle eder. Ayrıca, akut faz reaktanı proteinlerin ve antiproteaz üreten hepatositlerin in vitro güçlü bir uyarandır (109). CRP ve haptoglobülin gibi akut faz reaktanı proteinlerin üretimini stümüle eder, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin yapımını azaltarak, antiinflamatuvar rol oynar (109,13). Ayrıca Testis ve uterus dokusundan da eksprese edilir. Uterus dokusu içerisinde IL-11 üretimini, östrojen uyarır, progesteron baskılar. İnfertilite nedenlerinden biri olarak, IL-11 sinyalizasyonundaki yetersizlik düşünülmektedir (117).

IL-11, paratiroid hormon ve vit D3 ile birlikte , calvarya hücreleri ile yapılan kemik iliği kültürlerinde, kemik nodül formasyonunu inhibe ettiği ve osteoklast gelişimini uyardığı gösterilmiştir. IL-11'in bu aktivitesi, stromal/osteoblastik hücrelerin varlığına bağımlıdır. IL-11'in bu etkisi, kalsitonin, siklooksijenaz baskılayıcıları ve indometazin tarafından ortadan kaldırılır (13).

Du ve aradaşları, IL-11 mRNA ekspresyonunu hipokampal nöranal, spinal kordun sempatik ve motor nöron hücreleri içerisinde göstermişlerdir (118). Ayrıca sempatik nöronlardan substans P üretimini stimüle eder. Multipl sklerozlu insan astrosit kültürlerinde özellikle myelinisasyon sınırındaki lezyonlarda reaktif astrositlerden IL-11 eksprese edildiği tesbit edilmiş. Rodent SSS kültürlerinde ise, oligodentrositlerin viabilitesini, maturasyonunu ve myelinizasyonu sağladığı görülmüştür (119).

IL-11'in bu koruyuculuğunun mekanizması bilinmemektedir. Ancak, bu etkisinin, klonojenik stem hücreleri koruması, epitelyal apoptizisi önlemesi ve makrofajlardan nitrik oksit (Nitrik oksik sentetazı inhibe eder) ve/veya IL-12, IL-1, TNF- α 'nin üretimini inhibe etmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. (109,13). Farelere intravenöz injeksiyon şeklinde verildikten sonra dolaşımdan hızlı olarak kaybolur. En erken böbrek ve karaciğere dağılır. İdrarda çok az

miktarda bulunmuştur. Bu, glomerullardan filtre edildiğini, etkili bir şekilde de tübüluslardan reabsorbe olduğunu düşündürmüştür. IL-11'in yıkımı ise tam olarak anlaşılammıştır (109).

Hastalık medyatörü olarak IL-11'in önemiyle ilgili yeterli çalışma yoktur (109,13). IL-11'in yüksek değerleri YDİP ve doğumsal trombosit üretimi bozuk olan sendromlarda bildirilmiş olup, IL-11'in rolü henüz bilinmemektedir.

3-GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırma, Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Ahmet Necdet Sezer Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Yenidoğan ünitesinde yapıldı. Bu çalışma Ocak 2006- Aralık 2006 tarihleri arasında yapılmış, prospektif bir çalışmadır. Çalışmaya başlamadan önce etik kurulu kararı alındı ve ailelere çalışmalara katılmaları için gönüllü onam formu imzalatıldı. İzlenen hastalar 3 gruba ayrıldı. Her 3 grupta da hastaların gestasyon yaşları Newballard yöntemiyle tesbit edildi.

Grup I : Yenidoğan döneminde, trombositopenisi gelişen sepsis düşünülen hastalara, fizik muayene ve laboratuvar bulgularıyla hematolojik skorlaması yapılarak sepsis araştırılması yapıldı. Kan kültürleri alındı. Klinik ve kültürle kanıtlanmış sepsis tanısı alan gestasyonel yaşları 28-39 hafta olan 30 sepsisli trombositopenik yenidoğan bu gruba dahil edildi.

Grup II : Yenidoğan döneminde trombositopeni gelişimi için risk faktörleri taşımayan ve normal sayıda trombositleri olan gestasyon yaşları 31-36 hafta olan, sağlıklı 30 preterm yenidoğanlar dahil edildi.

Grup III : Yenidoğan döneminde trombositopeni gelişimi için risk faktörleri taşımayan ve normal sayıda trombositleri olan gestasyon yaşları 37-41 hafta olan, sağlıklı 29 term yenidoğanlar dahil edildi.

Yenidoğanlardan aşağıdaki kriterleri taşıyanlar çalışmaya alınmamıştır;

- Annelerinde otoimmün hastalık (SLE, ITP), trombositopeni öyküsü olan
- İntrauterin trombositopeni saptanan,

- Ağır RH uygunsuzluğu olan,
- Trombositopeni ile birlikteliği olan kongenital anomalileri olan (sendrom),
- Plazma örneği alınmadan önce kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılmış olanlar.

Hasta grubundan klinik olarak sepsis düşünüldüğü anda hemogram, periferik yayma , kan kültürü, CPR, PCT ve IL-11 için kan alındı. Mekanik ventilatöre bağlı olan hastalardan trakeal aspirat , direkt idrar bakısında lökosit ve bakteri görülen hastalardan idrar, göbek kateteri takılan hastalardan kateter ve menenjit düşünülen hastalardan da lumbal ponksiyon yapılarak BOS kültürü alındı. CRP ve PCT için alınan kan örnekleri anında çalışıldı. IL-11 için alınan kan örnekleri 2500 devirde 15 dakika santrifüj edilerek, - 40 C de saklandı.

Olguların tam kan sayımı otomatik sayıcı ile (Sysmex XT 2000İ model counter) yapıldı. Periferik yaymaları incelenerek, MNS, I/T nötrofil ve İ/M nötrofil oranları ile nötrofillerdeki toksik granülasyon değerlendirildi. Trombositleri sayısı $< 150000/\text{mm}^3$ trombositopeni olarak değerlendirildi.

Grup I deki her hastadan antibiyotik öncesi pediatrik BACTEC kültür vasatlarına en az 1 cc kan alındı. Vasatlar BACTEC (BACTEC 9050) kan kültürü cihazında 5 gün bekletildi. Bu süre içerisinde üreme olanlar gram boyası ile boyandı ve kültür vasatlarına pasaj yapılarak üremeye göre tip tayini yapıldı. CRP düzeyinin ölçümü lateks immünonefelometrik metod (DADE Behring BNII) yöntemiyle çalışıldı. CRP değerleri $\leq 5 \text{ mg/dl}$ 'nin altı normal olarak kabul edildi.

Grup II ve grup III preterm/Term yenidoğanlardan IL-11 düzeyinin ve trombosit sayısının tesbiti için kanlar doğumdan sonraki ilk 72 saat içerisinde

alındı. Hemoğram için tam kanları hemen çalıştırıldı. IL-11 için alınan kan serumları ayrılarak, - 40 C de saklandı.

PCT düzeyinin ölçümü immünoluminometrik yöntem ile ölçüldü. Luminometer 160 sistem cihazı , B.R.A.H.M.S PCT LIA kiti (B.R.A.H.M.S-Diagnostica, Berlin, Almanya) kullanılarak değerlendirildi. Bu testte 2 farklı bağlama bölgesinden PCT (antijen) bağlayan, 2 antijene spesifik monoklonal antikor bulunmaktadır (Kalsitonin ve katakalsin). PCT çalışma yönteminde solid faz , PCT'nin bir alt birimi olan katakalsine spesifik monoklonal antikor kaplı bir tüptür. Bu ortama serum örnekleri, standart ve kontrol serumlarının her birinden alınıp konuldu. Bu ortam üzerine akridinylum derivesinden ibaret luminesan işaretli monoklonal antikalsitonin antikoruna konuldu. Horizontal rotatorda 2 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresince her iki antikor PCT molekülü ile sandviç kompleksi oluşturmaktadır. İnkübasyon sonrasında yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandı. Yıkama sonrası solid fazdan luminometri cihazı ile luminometrik ölçüm yapıldı. Luminasyon sinyalinin büyüklüğü PCT konsantrasyonunu göstermektedir. Bilinen PCT konsantrasyonları ile bir grafik elde edildi. Diğer örnekler bir grafik yardımıyla değerlendirildi. PCT değerinin ≤ 0.5 ng/ml olması negatif olarak değerlendirildi. Bizim çalışmamızda ≤ 0.5 ng/ml (-) ve ≥ 2 ng/ml (+) olarak değerlendirildi.

Serum IL-11 Düzeylerinin ölçümü için hasta ve kontrollerden alınan kan örneklerinin serumları ayrıldı. Örnekler çalışma anına kadar -40°C 'de saklandı. IL-11 düzeyleri ELİSA yöntemi ile RayBio ® Human IL-11 ELISA Kiti kullanılarak ölçüldü.

Standart sulandırıcı tampon ile standardın seri dilüsyonları yapılarak 7 standart tüp hazırlandı (Standart 1: 800pg/ml, standart 2: 266.7 pg/ml , standart 3: 88.89 pg/ml, standart 4 29.63 pg/ml, standart 5: 9.88 pg/ml, standart 6: 3.29 pg/ml, standart 7: 0 pg/ml). Tüm ayıraçlar ve serum örnekleri oda ısısına getirildikten sonra, standart, hasta ve kontrol serumların 100 µl'sine yıkanmış

tampon ayıraçından 100µl ilave edilerek 2,5 saat oda ısısında inkübe edildi. Dört kez yıkandı. Daha sonra 100µl biyotinlenmiş anti-human IL-11 ayıraç eklenerek oda ısısında 1 saat inkübe edildi. Ardından dilüe streptavidin solüsyonu eklenerek 45 dakika oda ısısında inkübe edildi. Sonrasında 5 kez daha yıkandı. Substrat 100µl eklendi, oda ısısında ve karanlıkta 30 dakika inkübe edildi. Tüm örnekler 50 µl bitiş solüsyonunda eklenerek, oluşan ürün adsorbansı 450 nm'deki optik okuyucuda okutuldu. Hasta ve kontrollerin interlökin düzeyleri standart eğriye göre pg/ml cinsinden hesaplandı.

İSTATİSTİK YÖNTEMİ

Tüm istatistiksel değerlendirmeler bilgisayarda “SPSS for MS Windows Release 13” programı kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar ortamala \pm standart sapma olarak verildi. Gruplar arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında “One-way Anova ” testi kullanıldı. Bu testte istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ alındı. İkili grupların karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” testi kullanılmıştır. Bu testte istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ alındı. Trombosit sayısı ve IL-11 düzeyleri arasındaki ilişki için nedensellik testi uygulandı. Grupların normal dağılıma uygunluğunu test etmek için “Shapiro-Wilk” testi kullanıldı. Bu test içinde istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi. Korelasyon analizi için ise “Spearman korelasyon” testi kullanıldı.

4-BULGULAR

Bu araştırmada, yenidoğan sepsisli trombositopenik 30 hasta (Grup I), enfeksiyonu ve trombositopenisi olmayan, trombositopeni gelişimi için herhangi bir risk faktörü taşımayan sağlıklı 30 preterm ve 29 term yenidoğan incelendi. Tüm grupların ortalama doğum ağırlıkları, doğum yaşları, cinsiyetleri, trombosit sayıları ve IL-11 düzeyleri tablo-VI'da gösterilmiştir. Üç grup arasında gestasyon yaşı ve doğum ağırlıkları açısından istatistiksel farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0.05$ 'dir).

Grup I'da incelenen yenidoğanların ortalama gestasyon yaşları, 34.9 ± 3.81 (28-39) hafta, ortalama doğum ağırlığı $2188,60 \pm 814.85$ (1016-3700)gram ve erkek /kız oranıda 17/13 idi. Hastaların 17'si (%57) erkekti. Grubun 19'unu (%63.3) preterm ve 11'ini term (%36.7) yenidoğan oluşturdu. Doğum haftasına göre düşük tartılı yenidoğan oranı 30 hasta içerisinde %20, pretermiler içerisinde %26.3 olarak bulundu. Bu gruptaki yenidoğanların 15'i normal vajinal yolla (%50) ve 15'i (%50) sezaryan ile doğurtulmuştur. Grup I, hastalarının %83'nde GYS, %17'sinde EYS gelişti Hematolojik skor ve klinik değerlendirme yapılarak, kan kültüründe üreme olmayan 9 hastaya klinik sepsis tanısı kondu. Klinik ve labratuvar olarak sepsis dşnlen bu grup içerisindeki tüm yenidoğanlardan alınan kan kltrlerinin %70'inde üreme oldu. Üreyen mikroorganizmaların % 57.1'i gram negatif (12), % 28.2'si gram pozitif (6) ve % 14.2'si mantardı (3). EYS'li yenidoğanların kltrlerinin %50'sinde Enterobacteriaceae, %50'sinde MRSA (Metisiline dirençli Staphylococcus aureus) redi. EYS'de gram (-) ve (+) mikroorganizma eşit sayıda redi. GYS'de ise %58.8 gram (-) %23.5 gram (+), %17.7'inde Candida redi. GYS'de üreyen mikroorganizmaların %11.7 MRSA (Metisilin dirençli Staphylococcus aureus) (3) , %17.6 candida (3), %17.6 Klebsiella pnömonia, %11.7 Acinetobacter baumannii, %5.8 Staphylococcus safrophytycus %5.8, Streptokokkus viridans %5.8, Pseudomonas aeruginosa, %5.8 Stenotrophomonas maltophilia, %5.8 serratia spp. ve %5.8 Enterobacter cloaca, %5.8'i Escherichia coli idi. Göbek kateteri kültürü

alınan 20 hastanın 7'sinde (%35) üreme oldu. Trakeal aspirat kültürü alınan 22 hastanın 13'ünde (%59) üreme oldu. Trakeal ve göbek kültüründe üreyen mikroorganizmaların sırasıyla,(7) % 54'ü ve %57'si kan kültürü ile uyumluydu. Lumbal ponksiyon yapılarak alınan 5 BOS kültürlerinin hiçbirisinde üreme olmadı.

EYS'de 2 hastamızda EMR, 1 hastamızda mekonyum aspirasyon sendromu ve hipoksik iskemikensefalopati (HİE), term olan 1 hastamızda hipoksik iskemikensefalopati, 1 hastamızda da doğumsal kalp hastalığı vardı. EYS görülen hastaların 4'ü pretermdi. Bu pretermilerin 1'i ÇDDA'lı idi. GYS'li yenidoğanlarda ise 2 hastada gastroşisiz, 2 hastada özefagus atresizi, 2 hastada doudenal atrezi, 3 hastada doğumsal kalp hastalığı, 2 hastada mekonyum aspirasyon sendromu, 1 hastada İVK, 1 hastada HİE, 1 hastada akut gastroenterit, 1 hastada menenjit, 2 hastada NEK, 1 hastada intestinal perforasyon, 2 hastada pnömoni 1 hastada erken membran rüptürü, ve 4 hastada RDS idi. GYS'li hastalarımızın 7 tanesini ÇDDA'lı yenidoğanlar oluşturdu. Hastalarımızın (6) %20'sini gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar oluşturdu. GYS'li yenidoğanlarda preterm sıklığı %63.3, pretermier içerisinde doğum haftasına göre düşük tartılı yenidoğan oranı da %26.3 olarak bulundu.

Sepsis tanısı konulan grup I hastalarının ortalama HSS 4.23±1.25 olarak bulundu. Hastaların 25'ine (%83) GYS, 5'ine de (%17) EYS tanısı kondu. Hastaların klinik ve labratuvar bulguları ile sepsis düşünüldüğü anda alınan CRP değerlerinin ortalaması 96.92 ± 119.27 idi.CRP pozitifliği % 80 olarak bulundu. Hasta grubunda 24 hastada PCT (+), 6 hastada PCT(-) saptandı. PCT pozitifliği de %80 olarak bulundu. Grup I hastalarımızın 18'i (%60) öldü. EBS'de mortalite oranı %80 (4), LOS'de %56 (14) olarak bulundu. Grup I'de ortalama IL-11 düzeyi 212,43±240.32 (57-930) pg/mL olarak bulundu. Ortalama trombosit sayısı 62,5 ±34.2 x 10⁹/L idi. Hasta grubumuzun %83'ünde geç trombositopeni gelişti. Hastaların % 53.3'ü de birden fazla trombosit süpsansiyonu aldı. Bir hastada İVK

gelişti. Hasta grubuna (Grup I) ait olan labratuar bulguları ve özellikler tablo-VIII ve IX’da gösterilmiştir.

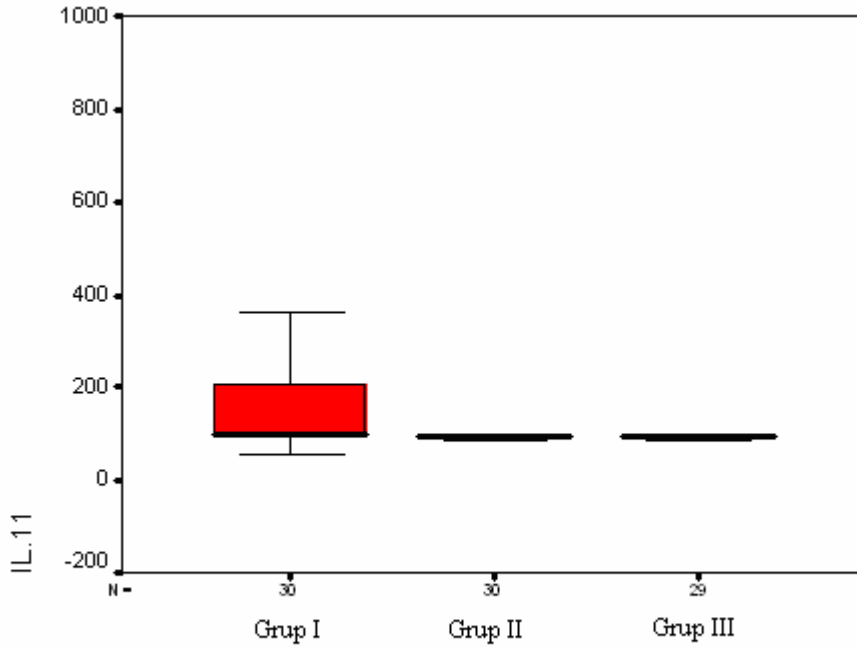
Tablo VII: Tüm grupların ortalama değerleri

	Grup I (n: 30)	Grup II (n: 30)	Grup III (n:29)
Gestasyonel yaşı(hafta)	34,9± 3.81 (28-39)	33,6±1.47 (31-36)	38,6±0.90 (37-41)
Doğum ağırlığı(gr)	2188,60± 814.85 (1016-3700)	1973,27±432.99 (1250-2800)	3408,28±451.55 (2770-4200)
Cinsiyet (E/K)	17/13	16/14	18/11
Trombosit sayısı (x10 ⁹ /L)	62,5 ±34.2 (7-130)	256,6±84.3 (153-382)	270,62±62.32 (185-400)
IL-11 düzeyi (pg/ml)	212,43±240.32± (57-930)	115,67±56.63 (85-310)	96,59±19.44 (85-169)

Grup II’ ye trombositopeni geliminde rol oynayan risk faktörlerine sahip olmayan sağlıklı preterm yenidoğanlar dahil edildi. Postnatal 72 saat içerisinde IL-11 düzeyleri ve trombosit sayıları için kanları alındı. Bu grubun ortalama gestasyon yaşı 33,6 ± 1.47 (31-36) hafta, ortalama doğum ağırlıkları 1973,27 ± 432.99 (1250-2800) gram, ortalama trombosit sayıları 256,6 ± 84.3x 10⁹/L, ortalama IL-11 düzeyide 115,67 ± 59,63 pg/dl olarak bulundu.

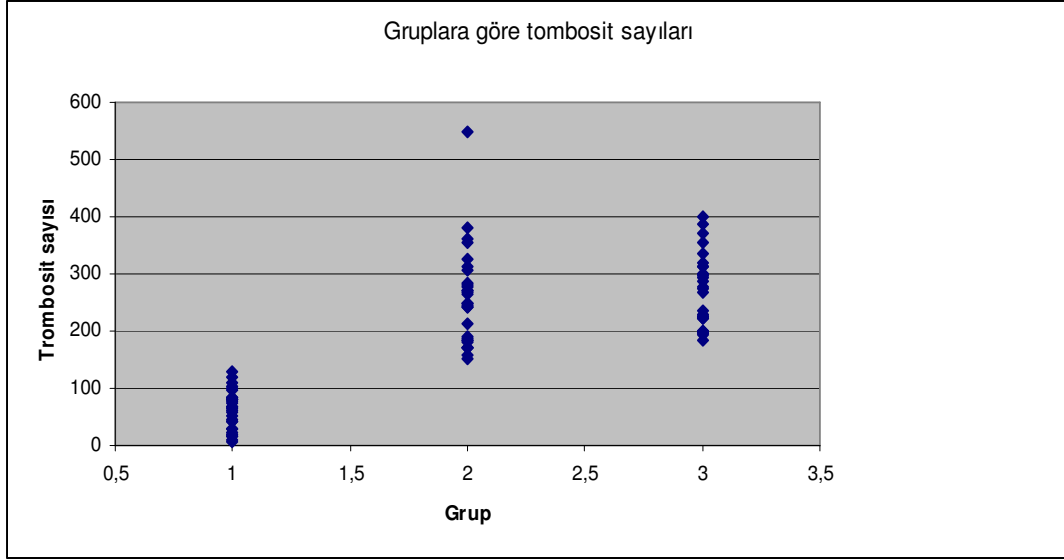
Grup III’e trombositopeni gelişiminde rol oynayan risk faktörlerine sahip olmayan sağlıklı term yenidoğanlar dahil edildi. Bu grubunda postnatal 72 saat içerisinde IL-11 düzeyleri ve trombosit sayıları için kanları alındı. Bu grubun ortalama gestasyon yaşı 33,6 ± 1.47 (31-36) hafta, doğum ağırlığı 1973,27 ± 432.99 (1250-2800) gram, trombosit sayısı 270,62 ± 62.32 (185-400) x 10⁹/L, IL-11 düzeyi 96,59 ± 19.44 (85-169) pg/mL bulundu.

Grupların ortalama IL-11 düzeyleri ise grup I'de $212,43 \pm 240,32$ (57-930) pg/mL, grup II'de $115,67 \pm 56,63$ (85-310) pg/mL, grup III'de $96,59 \pm 19,44$ (85-169) pg/mL olarak bulundu. Üç grubun IL-11 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0,013$). Grup I ve grup II, Grup I ve grup III ikili gruplar halinde karşılaştırıldığında aralarındaki fark anlamlıydı (sırasıyla $p=0,0218$, $p=0,0262$). Grup II ve grup III'ün IL-11 düzeyleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,8791$). (Şekil-5)



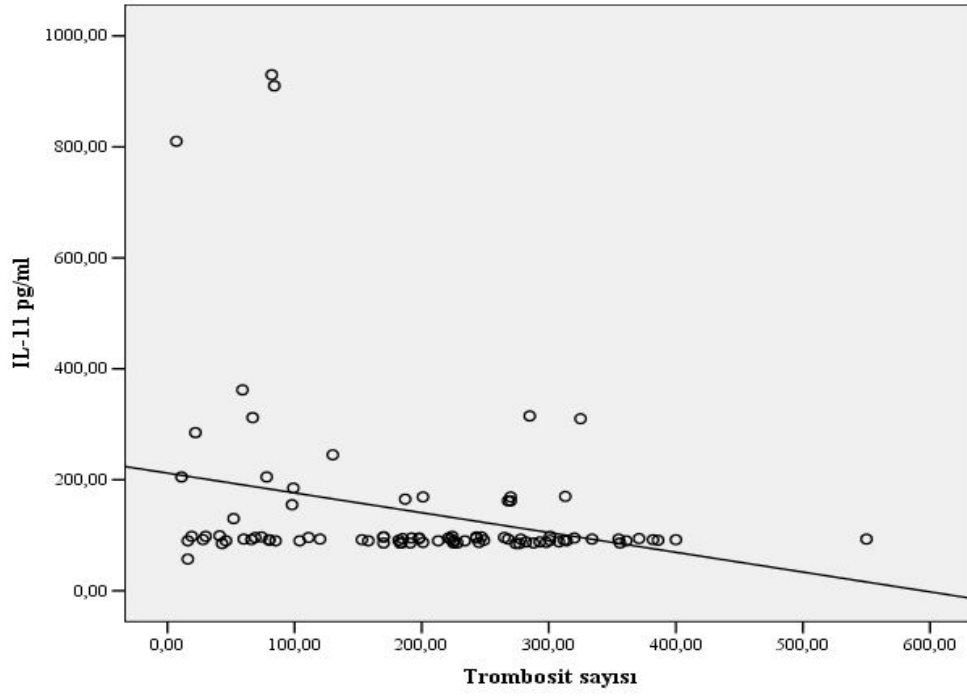
Şekil-5. Tüm grupların IL-11 düzeylerinin dağılımı

Ortalama trombosit sayısı ise Grup I'de $62,5 \pm 34,2 \times 10^9/L$, Grup II'de $256,6 \pm 84,3 \times 10^9/L$ ve Grup III'de $270,62 \pm 62,32 \times 10^9/L$ olarak bulundu. Üç grup arasında ortalama trombosit sayısı karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel farklılık saptandı ($p<0,05$). Grup I, grup II ve III ile karşılaştırıldığında ortalama trombosit sayısı arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0,05$ ve $p<0,05$). Fakat grup II ve grup III'ün ortalama trombosit sayısı arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,195$). Grupların trombosit sayısı dağılımı Şekil-7'de gösterilmiştir.

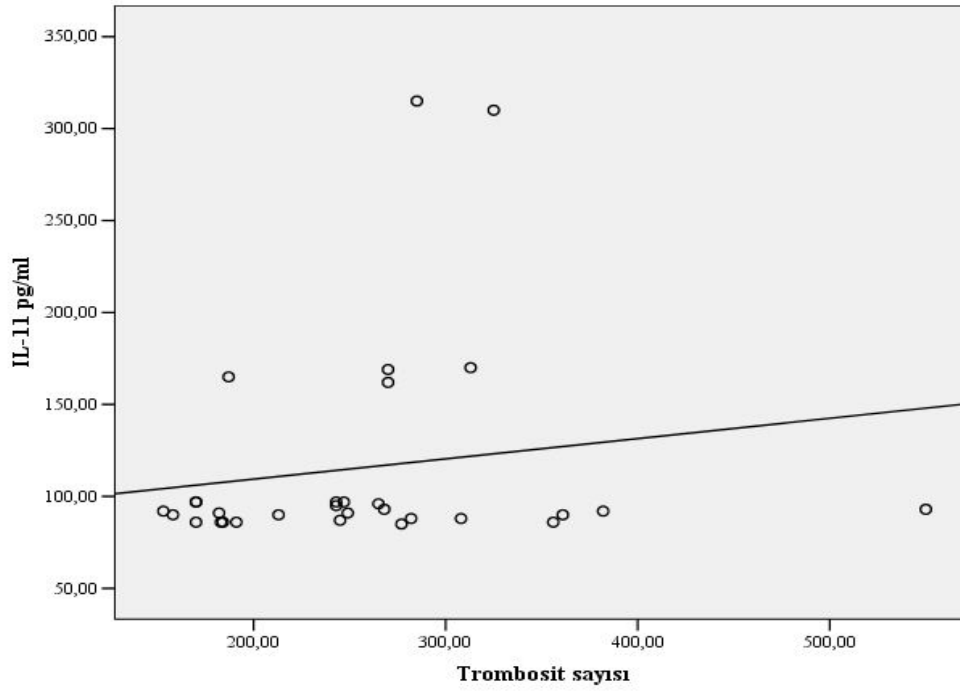


Şekil-6. Grupların trombosit sayısının dağılımı

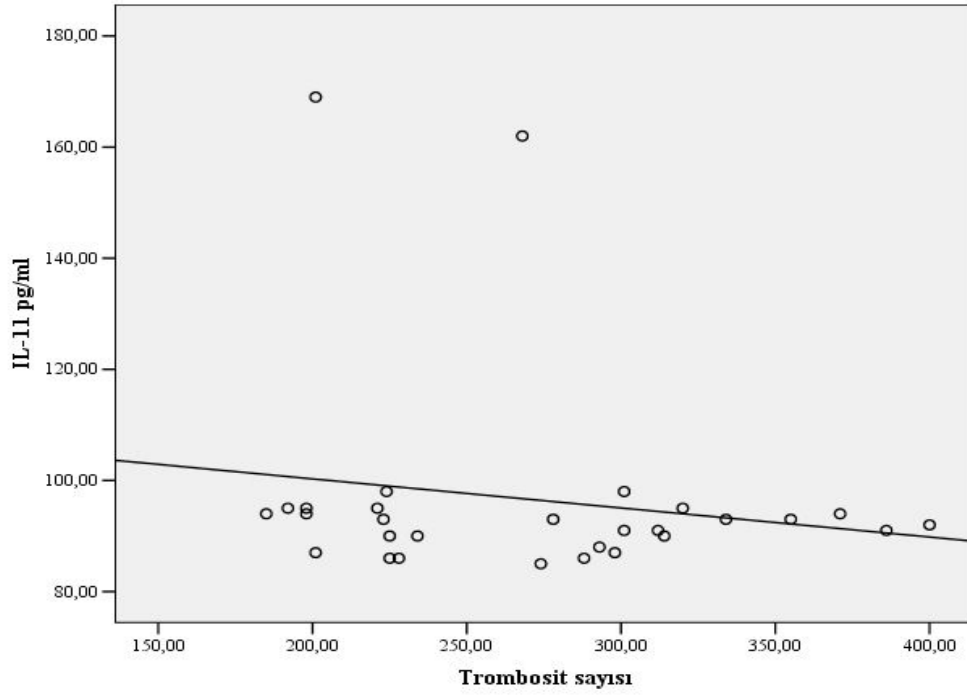
Tüm gruplar içinde değerlendirildiğinde trombosit sayısı ve IL-11 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü ($p=0.011$, $r=-0.300$). Her bir grup içerisinde değerlendirildiğinde ise grup I, grup II, Grup III'de trombosit sayısı ve IL-11 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla $p=0.384$, $r= -0.224$, $p=0.410$, $r = -0.156$, $p =0.983$, $r = -0.04$). Tüm gruplar için nedensellik testi ile IL-11 ve trombosit sayısı arasındaki ilişkinin hangi değişkenden diğerine doğru olduğuna bakıldığında ise: bu ilişkinin trombosit sayısından IL-11'e doğru olduğu tesbit edildi ($F=3,4$). Trombosit sayısındaki artışın IL-11 düzeyinde azalmaya sebep olduğu tüm gruplarda görüldü. Şekil 8-11'de Trombosit sayısı ve IL-11 düzeyi arasındaki korelasyonu gösteren regresyon eğrileri görülmektedir.



Şekil-7. Tüm yenidoğanların ıl-11 düzeyi ve trombosit sayısı arasındaki regresyon eğrisi ($p=0.011$, $r=-0.300$).



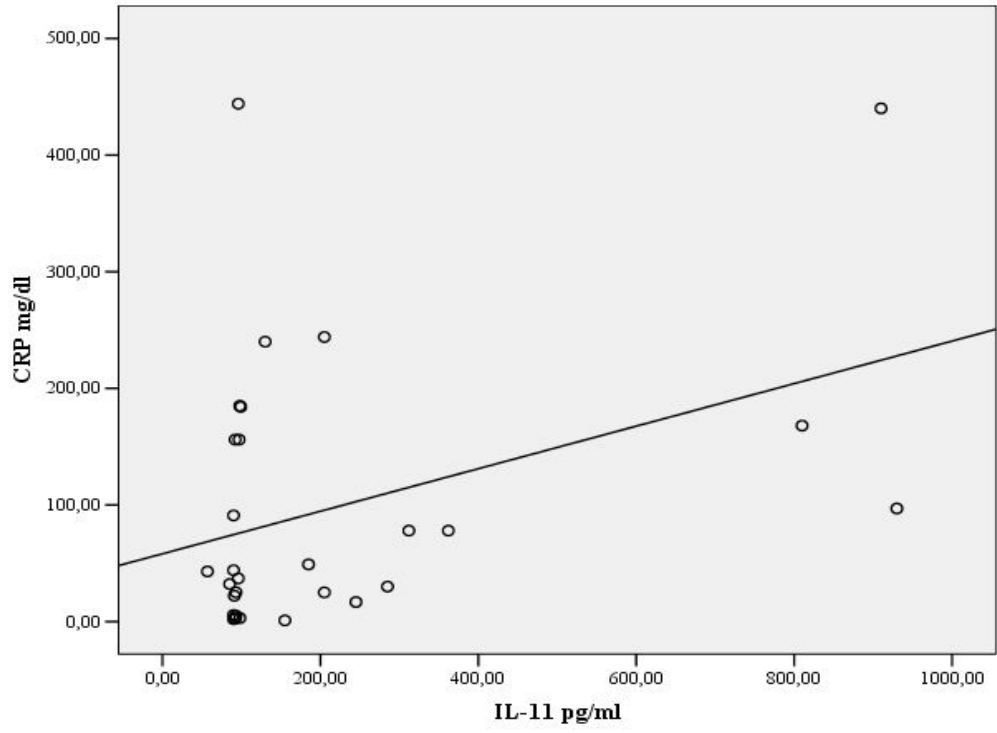
Şekil-8. Grup I'deki yenidoğanların IL-11 düzeyleri ve trombosit sayısı arasındaki regresyon eğrisi($p=0.384$, $r=-0.224$)



Şekil-9. Grup III'deki yenidoğanların IL-11 düzeyleri ve trombosit sayısı arasındaki regresyon eğrisi (p=0.983, R=-0.04)

Cinsiyet ve IL-11 düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında kız yenidoğanların ortalaması 92 ± 7 pg/mL, erkek yenidoğanların ortalaması ise 94 ± 65 pg/mL olarak bulundu. Kız ve erkek yenidoğanlarda IL-11 düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (p=0.295).

Grup I içerisindeki CRP ve IL-11 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (p=0.05, r=0.361) (Şekil-10).



Şekil-10. Grup I 'deki yenidoğanların CRP ve IL-11 düzeyleri arasındaki korelasyonu gösteren regresyon eğrisi ($p=0.05$, $r=0.361$).

Tablo VIII. Hasta grubunun saptanan Hematolojik skor, Total beyaz küre, İ/T ve İ/M nötrofil oranları, CRP,PCT, PLT, IL-11 değerleri

Hasta No.	subgrup	Cins	Gestasyon haftası	Hematolojik skor	Total beyaz küre sayısı	mutlak nötrofil sayısı	İ/T nötrofil sayısı	İ/M nötrofil sayısı	TG	CRP (mg/ml)	PCT (ng/ml)	PLT (x109/L)	IL-11 (pg/mL)
1	Grup D	K	39	5	1500	600	0.12	0.3	1	244	(+)	11	205
2	Grup I	E	28	5	29600	14400	0.24	0.5	1	3	(+)	19	98
3	Grup I	E	39	4	2900	2300	0.1	0.1	1	2,8	(-)	80	92
4	Grup I	E	38	4	24000	18200	0.45	0.6	0	5,7	(+)	104	90
5	Grup I	E	32	4	5600	3000	0.16	0.3	1	25,1	(+)	120	93
6	Grup I	E	32	2	10620	7400	0.14	0.2	0	3	(+)	28	92
7	Grup I	K	37	4	19000	16150	0.34	0.4	1	43	(+)	16	57
8	Grup I	E	39	6	2100	1260	0.24	0.4	1	78	(+)	59	362
9	Grup I	E	38	5	5000	1600	0.1	0.3	1	240	(+)	52	130
10	Grup I	E	29	4	16000	10000	0.25	0.4	1	78	(+)	67	312
11	Grup I	K	33	4	11900	7700	0.2	0.3	1	156	(+)	66	92
12	Grup I	K	33	5	2800	840	0.12	0.4	1	37	(+)	69	96
13	Grup I	E	39	5	4200	1300	0.12	0.4	1	444	(+)	111	96
14	Grup I	K	31	2	11900	11400	0.2	0.2	1	2	(+)	46	90
15	Grup I	K	31	4	17950	14180	0.23	0.3	1	97	(-)	82	930
16	Grup I	K	39	6	1600	1200	0.38	0.5	1	184	(+)	41	99
17	Grup I	E	28	2	13000	10500	0.16	0.2	1	16,7	(-)	130	245
18	Grup I	E	35	4	8200	2800	0.17	0.5	1	49	(+)	99	185
19	Grup I	E	35	5	1800	540	0.1	0.3	1	168	(+)	7	810
20	Grup I	K	32	5	5000	1800	0.1	0.3	1	91	(+)	85	90
21	Grup I	E	39	6	30000	21000	0.28	0.4	1	5	(+)	60	93
22	Grup I	K	37	2	15310	9900	0.2	0.3	0	25	(-)	78	205
23	Grup I	E	30	3	5600	3900	0.2	0.3	0	30	(+)	22	285
24	Grup I	K	37	5	20000	1700	0.43	0.5	1	44	(+)	16	90
25	Grup I	E	39	5	8000	5700	0.35	0.5	1	185	(+)	30	98
26	Grup I	K	39	4	14200	9940	0.35	0.5	1	22,1	(-)	80	91
27	Grup I	K	36	6	31100	24500	0.39	0.5	1	32,2	(+)	43	85
28	Grup I	K	33	4	7800	3900	0.15	0.3	1	156	(+)	74	97
29	Grup I	E	31	2	15340	8700	0.11	0.2	0	1	(-)	98	155
30	Grup I	E	39	5	3800	1300	0.1	0,3	1	440	(+)	84	910

Tablo-IX- Hasta grubunun özellikleri

Hasta No.	subgrup	Cins	Gestasyon haftası	Ağırlık (gram)	Sepsis tipi	Kan kültürü	Kateter kültürü	Trakeal aspirat kültürü	BOS kültürü	Tanı	Sonuç
1	Grup I	K	39	1988	LOS	E. Kloaka	üreme yok	üreme yok		SGA+Gastroşiz	Exitus
2	Grup I	E	28	1016	EOS	Enterobacter sp	üreme yok	Enterobacter sp		PM+EMR+RDS	Exitus
3	Grup I	E	39	2920	LOS	S. Saftrofikus	üreme yok	üreme yok		AGE	iyileşme
4	Grup I	E	38	3440	LOS	üreme yok	üreme yok	üreme yok		HIE	iyileşme
5	Grup I	E	32	1478	LOS	A. baumani	üreme yok	üreme yok		PM+EMR	iyileşme
6	Grup I	E	32	2300	LOS	S. Viridans	S. Viridans	Str. Viridans	üreme yok	PM+EMR+IKH	Exitus
7	Grup I	K	37	2196	LOS	E. coli	üreme yok	üreme yok		SGA+Duodenal atrezi	Exitus
8	Grup I	E	39	2840	LOS	üreme yok	üreme yok	üreme yok		Gastroşiz	Exitus
9	Grup I	E	38	3040	LOS	P. aeruginosa	üreme yok	P. aeruginosa		MAS+HIE	iyileşme
10	Grup I	E	29	1438	LOS	C. albicans	üreme yok	C. albicans		PM+RDS	Exitus
11	Grup I	K	33	1678	LOS	üreme yok	P. aeruginosa	P. aeruginosa		PM+KKH	Exitus
12	Grup I	K	33	1200	LOS	üreme yok	üreme yok	üreme yok		PM+SGA+NEK	Exitus
13	Grup I	E	39	3474	LOS	C. albicans	C. Albicans		üreme yok	Özefagus atrezisi	Exitus
14	Grup I	K	31	1818	LOS	K. pneumoniae			üreme yok	PM+Menenjit	iyileşme
15	Grup I	K	31	1362	EOS	üreme yok		E. coli		PM+KKH	Exitus
16	Grup I	K	39	3700	EOS	MRSA	üreme yok	P. aeruginosa		HIE	iyileşme
17	Grup I	E	28	1190	LOS	MRSA	A. Baumanı			PM+RDS	iyileşme
18	Grup I	E	35	1520	LOS	Serratia sp.				PM+RDS+NEK	iyileşme
19	Grup I	E	35	1762	EOS	MRSA		S. maltofilia		PM+HIE+MAS	Exitus
20	Grup I	K	32	1576	LOS	üreme yok	üreme yok			PM+Intestinal perforasyon	Exitus
21	Grup I	E	39	2780	LOS	K. pneumoniae	K. pneumoniae	KNSA		Pnömoni	iyileşme
22	Grup I	K	37	2450	EOS	K. pneumoniae	Üreme yok	K. pneumoniae		Pnömoni	Exitus
23	Grup I	E	30	1290	LOS	S. maltofilia		A. aeroginosa		PM+RDS	Exitus
24	Grup I	K	37	2200	LOS	E. Coli				SGA+Duodenal atrezi	Exitus
25	Grup I	E	39	3680	LOS	A. baumani			üreme yok	HIE	iyileşme
26	Grup I	K	39	2300	LOS	üreme yok		üreme yok		SGA+KKH	Exitus
27	Grup I	K	36	2000	LOS	üreme yok		üreme yok	üreme yok	PM+SGA	iyileşme
28	Grup I	K	33	1678	LOS	üreme yok		P. aeruginosa		PM+RDS+KKH	Exitus
29	Grup I	E	31	1870	LOS	MRSA	MRSA			PM+RDS	iyileşme
30	Grup I	E	39	3474	LOS	C. albicans	C. Albicans	C. albicans		Özefagus atrezisi	Exitus

5-TARTIŞMA

Yenidoğan sepsisi yaşamın ilk ayında klinik bulguların varlığında kan kültürü pozitifliği ile belirlenen sistemik bir enfeksiyondur. Bu dönemde enfeksiyonların klinik olarak özgün olmayan bulgularla seyretmesi ve mortalitesinin yüksek olması sepsisin önemini arttırmaktadır (3,4). Klinik bulguların varlığında kan kültürünün pozitif olması , sepsis tanısında altın standarttır (31,32). Kan kültüründe mikroorganizma her zaman izole edilemeyebilir. ‘Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Komitesi’ tarafından kültürü negatif yada kan kültürü olmayan, sepsis kliniği bulunan yenidoğanlara klinik sepsis tanımlaması yapılmıştır (34). Klinik ve laboratuvar bulgularıyla enfeksiyon tanısı konulan pek çok yenidoğanda kan kültüründe üreme olmayabilir. Bu nedenle teşhisinde pek çok testin kombinasyonu önerilmektedir (44, 46, 47).

Yenidoğan sepsis sıklığı ve mortalitesi, fetal, maternal, obstetrik ve çevresel faktörlere bağlıdır. Erkek cinsiyet, ikiz eşi olma, IUGG, doğumsal anomaliler ve bağışıklık sistemi bozuklukları önemli fetal sebeplerdir (1,3). Hem EYS, hem de GYS’de ilk sıralarda gelen maternal risk faktörleri annede koryoamniyonit ve İYE olarak tesbit edilmiştir (10,11,19). Erken membran rüptürü, fetal distress veya hipoksi de obstetrik komplikasyonların önde gelen nedenleridir (1,2,16). EYS, %30 sıklıkla yaygın enfeksiyon kliniğinde görülür. GYS de %70 sıklığında fokal enfeksiyon kliniğinde ortaya çıkar (14). Mortalite EYS için %10-70, GYS için %10-20 bildirilmiştir (2,19). Çalışmamızda klinik ve labratuvar ile sepsis tanısı koyduğumuz hastaların %57’sini erkek ve %53’ünüde preterm yenidoğan oluşturdu. Hastaların %83’ünde GYS, %17’sinde EYS gelişti. Risk faktörleri olarakta en sık erken membran rüptürü ve preterm doğum tesbit edildi. E/K oranı 1,3 olarak bulundu. Jiang ve arkadaşlarının yaptığı 270 yenidoğanı kapsayan bir çalışmada sepsisli olguların %76.7’sini pretermilerin oluşturduğu ve E/K oranının 1,4 olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada EYS %28.1, GYS %71.9 oranında

bildirilmiştir (24). Betty ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise erkek ve kız oran eşit olarak bildirilmiş, sepsisli hastaların %55.4'ünde EYS gözlenmiştir. EYS risk faktörü olarak da, maternal koryoamniyonit ve erken membran rüptürü, yenidoğana ait preterm doğum ilk sırada bildirilmiştir (19). Bizim hastalarımızın cinsiyet dağılımı, Jiang ve arkadaşlarının çalışması ile, risk faktörleri açısından da her iki çalışma ile uyumluydu.

Hastalarımızın mortalitesi %60 olarak bulundu. EYS'de mortalite % 80, GYS'de %56 idi. Betty ve arkadaşlarının çalışmasında EYS'de mortalite %19.4 bildirilmiştir (19). Jiang ve arkadaşları ise ölüm oranlarını EYS'de %28.9 ve GYS'de %11.3 bildirmişlerdir (24). Stoll ve arkadaşlarının çalışmasında ise 6959 yenidoğanın %34'ünde GYS ve GYS için mortalite % 18 olarak bildirilmiştir. GYS'de en sık KNS üretilmiş, Pseudomonas ve mantar sepsisinin mortalitesi sırasıyla %36, %32 olarak bulunmuştur (16). Bizim çalışmamızda EYS ve GYS için mortalite yapılan çalışmalara göre yüksek bulundu. EYS gelişen 5 hasta da hastanemiz dışından bir merkezden gönderilen, antenatal takibi olmayan, APGAR skoru bilinmeyen hastalar idi. Bu hastalardan 4'ü preterm ve bu pretermelerden 1'i ÇDDA'lı idi. EYS'li hastalarımızdan sadece 1 tanesi term ve hipoksikensefalopati idi. Preterm hastalardan birisinde de aynı zamanda doğumsal kalp hastalığı vardır. EYS mortalitemizin yüksekliği başka merkezden gelme, doğumsal kalp hastalığı ve ÇDDA'lı olma ile açıklanabilir. Çalışmamızdaki GYS mortalitesi Stoll, Jiang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalara göre oldukça yüksekti. Çalışmamızda kan kültürlerinin %14'ünde Candida üredi. Mantar kaynaklı sepsisin mortalitesi diğer ajanlara göre yüksektir (11,26). Ayrıca GYS grubumuzda mortalitesi yüksek olan doğumsal GİS anomalisi, doğumsal kalp hastalığı ve ÇDDA'lı yenidoğan sayımız yüksekti. Doğumsal GİS anomalisi, doğumsal kalp hastalığı ve ÇDDA'lı hastalarımızın hepsi öldü. Nazal kanül ile sürekli pozitif hava yolu basıncı uygulaması, H2 reseptör blokerlerinin/proton pompa inhibitörlerinin kullanılması ve GİS anomalileri GYS riskini arttırdığı gibi mortaliteyi de arttırmaktadır. Bunlarında GYS mortalitemizi yükselttiği düşünüldü.

Rodwel ve arkadaşları labratuvar bulguların varlığına göre puanlama yaparak HSS geliştirmişlerdir (45). Manucha ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada TL< 10.000, TN< 8000, I/T nötrofil> 0.14, İ/M nötrofil> 0.25 ve HSS≥ 3 kriterlerinin yenidoğan sepsisindeki duyarlılığı %86, gerçek negatifliği %96 olarak tesbit etmişler ve yenidoğan sepsis tanısında HSS avantajını göstermişlerdir (120). Hasta grubumuzun ortalama HSS'u 4.23 ± 1.25 olarak bulunmuştur. Bu da çalışmalarda bulunan değerler ile uyumludur.

Sepsis şüphesi olan bir yenidoğandan antibiyotik tedavisine başlamadan önce tüm kültürler alınır (3,2,16). Günümüzde Yenidoğan sepsis teşhisinde, ilerlemiş moleküler yöntemler geliştirilmesine rağmen en özgün yöntem hala kan kültürüdür. Sepsiste kan kültürü pozitifliği %8-73 arasında değişmektedir (41). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %70'inde kan kültüründe üreme oldu. Üreyen mikroorganizmaların %57'si gram (-), %29'u gram (+) ve %14'ü mantardı. EYS'li yenidoğanların kültürlerinin %50'sinde Enterobakterisea, %50'sinde MRSA üredi. GYS'de ise %58.8 gram (-), %23.5 gram (+), %17.7'inde Candida üredi. Stafilokoklarımızın hepsi MRSA olup, en sık izole edilen mikroorganizma olmuştur. Prasertsom ve arkadaşlarının Bangkok'ta yaptıkları bir çalışmada kültür pozitifliğini %68 olarak bildirmişlerdir. Hem EYS, hem de GYS'de (P. aeruginosa ve K. pneumoniae) gram (-) mikroorganizma izole etmişlerdir (25). Jiang ve arkadaşlarının Tayvan'da yaptıkları çalışmada ise izole edilen mikroorganizmanın %50'sini gram (-), %45'ini gram (+) ve %5'inde mantarlar oluşturmuştur. Üreyen mikroorganizmanın EYS'de % 50'si gram (-), %50'si gram (+) ve GYS'inde de %50'sinin gram (-), % 44'ünün gram (+), %6'sının mantar olduğu bildirilmiştir. En sık izole edilen mikroorganizma EYS'inde GBS, GYS'inde de Koagülaz-negatif Stafilokok olarak bildirilmiştir (24). Üretilen S.aureusun EYS'de %66.7'si, GYS'inde de %63.4'ü MRSA olarak bildirilmiştir. Pakistanda 115 yenidoğan ile yapılan bir başka çalışmada kan kültürü pozitifliği % 54 olarak bulunmuştur. Ayrıca, EYS ve GYS'de %37 ile E.coli en sık üreyen

mikroorganizma olarak bulunmuştur (32). Çalışmamızda kan kültürü pozitifliği oranı ve üreyen mikroorganizmaların gram sınıflamasına göre yüzdesi yapılan çalışmalar ile uyumlu olmakla birlikte, mantar ve MRSA üreme oranı yüksek bulunmuştur. Mantar sepsisi olan hastalarımızın (3) 1'i 29 haftalık preterm olup, ölüncüye kadar mekanik ventiyatör tedavisi aldı, diğeri 2 hastada özefagus atrezisi olup, multipl cerrahi geçirdi. Üç hastamızda öldü. MRSA oranının yüksek bulunması kaynağın endojen olabileceğini düşündürdü. Buna yönelik Enfeksiyon hastalıkları ve Mikrobiyoloji AD. tarafından YYBÜ'nden düzenli kültürler alınmaktadır. Ayrıca personel eğitimi ve temizliğine yönelik daha fazla önemler alındı.

Çalışmamızda trakeal aspirat kültürlerinin %59'unda mikroorganizma izole edildi ve izole edilen bu mikroorganizmalar kan kültürü sonuçları ile uyumluydu. Yapılan bir çalışmada klinik olarak pnömonisi olup, negatif kan kültürü olan yenidoğanların % 44'ünde trakeal aspirat kültürü pozitif bulunmuştur (38). Yapılan bir başka çalışmada ise, trakeal aspirat numunesinin gram boyaması bakteriyemi nedeni olan mikroorganizma ile uyumlu bulunmuştur (39). Bizim sonuçlarımızda yapılan çalışmalar ile uyumluydu.

Son yıllarda sistemik bakteriyel enfeksiyonların tanısında ve izleminde erken özgün bir belirteç olan PCT, yenidoğan bakteriyel enfeksiyonlarının tanımlanmasında da yüksek duyarlılık göstermektedir (121). Alfredo ve arkadaşlarının 20 yenidoğanda yaptıkları bir çalışmada tanısız etkinliğinin PCT için %93.8, CPR için %89.7 olarak bulunmuştur. (63) Aynı çalışmada PCT için eşik değeri 6 ng/ml olarak verilmiştir. Sağlıklı yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada CRP'nin normal değeri 5 mg/L olarak tesbit edilmiştir (122). Bizim çalışmamızda CRP değerlerinin ortalaması 96.92 ± 119.27 mg/dl ve pozitifliği % 80 olarak bulundu. Hasta grubunda PCT pozitifliği %80 olarak saptandı. Kontrol grubumuzun CRP ve PCT değerleri (PCT'nin kantitatif değerleride mevcut değildi) olmadığı için ROC değerine bakılmadı.

Trombositopeni yenidoğan yoğun bakım ünitesine alınan yenidoğanlarda karşılaşılan en sık hemostatik bozukluktur (5-7). YYBÜ’de trombositopeni görülme sıklığı %18-35 arasında değişmektedir (94,102). Bu rakam preterm için %18-72 olarak bildirilmiştir (80). AÇDDA’lı yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada bu oran %73 olarak bulunmuştur (75). Yapılan geniş çaplı bir çalışmada ((n=8388) şiddetli trombositopeni ($< 50 \times 10^9 / L$) olguların % 0.12’sinde, trombositopeni de ($<150 \times 10^9 / L$) % 0.5 inde bulunmuştur, olgu sayısı daha az olan bir çalışmada da (n=4489) ise kord kanı analizlerine göre % 0.24’ünde şiddetli trombositopeni, % 2’sinde trombositopeni tesbit edilmiştir (123,124). Trombositopeninin büyük çoğunluğu (%75) erken başlangıçlı trombositopeni olup, hayatın ilk 72 saati içerisinde ortaya çıkar (102). Erken başlangıçlı trombositopenik preterm yenidoğanlar tipik olarak plasental yetmezlik ve fetal hipoksi ile doğarlar. Bununda nedeni genellikle gebeliğe bağlı hipertansiyon, IUGG ve maternal diyabetes mellitusdur. Bu durumlarda megakaryopoezisin bozulma nedeni iyi bilinmemektedir. Ancak Watts ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada megakaryopoezisin bozulma nedeni olarak anormal hematopoetik büyüme faktör çevresi nedeni ile çok sayıda hücreye farklılaşma özelliği olan hemopoetik öncül hücrelerden megakaryopoezisin bozulması olarak düşünülmüştür (78).

Aman ve arkadaşlarının YYBÜ’nde yatmakta olan 365 yenidoğanda yaptıkları bir çalışmada, trombositopenik yenidoğanların %40.7’sinde sepsis tesbit edilmiştir (125). Padovani ve arkadaşları fungal sepsisi olan 26 AÇDDA’lı yenidoğanın % 73’ünde trombositopeni saptamışlardır (126). ÇDDA’lı preterm yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada, % 26’sında trombositopeninin sebebinin megakaryopoezisin bozulmasına bağlı trombosit yapımının azalması olduğu gösterilmiştir (75). YYBÜ’ndeki yenidoğanlarda görülen geç başlangıçlı trombositopeni ise daima bakteriyel sepsis ve NEK sebebiyledir (5). Yenidoğan sepsisinde trombositopeni insidansı %40-50’dir (84). Sepsiste trombositopeni

mekanizması ise, YDİP ve RES reaktivitesine bağlı yıkımın artması ve Kemik iliği enfeksiyonuna bağlı yapımın azalmasıdır. Çalışmamızda hastaların %83'ünde GYS saptanmıştır ve bu oran aynı zamanda geç başlangıçlı trombositopeni oranıdır. Geç başlangıçlı trombositopeni oranının yüksek olmasını çalışma grubunu sepsisli yenidoğanların oluşturması açıklayabilir.

Yenidoğan trombositopenisi ; doğumsal, fetomaternal ve yenidoğan risk faktörleriyle ilişkilidir (6). Değişik çalışmalarda farklı risk faktörleri üzerinde durulmuştur. Preterm yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada perinatal hipoksinin trombositopeni riskini üç kata kadar arttırdığı tesbit edilmiştir (80). Çalışmamızda trombositopeni saptanan olguların %63.3'ünü preterm yenidoğanların oluşturduğu ve yenidoğanların %83'ünde trombositopeninin ilk 72 saatten sonra oluştuğu görüldü. Trombositopeninin %75'i ilk 72 saat içerisinde ortaya çıkar (102). Fakat bizim hasta grubumuzun tümü sepsisli yenidoğanlardan oluştuğu için geç başlangıçlı trombositopeni oranı yüksekti.

Mario ve arkadaşlarının pretermelerde trombositopeni risk faktörlerini tesbit etmek amacıyla yaptıkları bir çalışmada, trombositopeni gelişen yenidoğanların %40'ının doğum haftasına göre düşük tartılı yenidoğan olduğu ve bununda istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (79). Şenel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da pretermlerdeki trombositopeni oranı %51.2 olarak bulunmuş ve bu olguların %13.1'ini doğum haftalarına göre düşük tartılı yenidoğanlar oluşturmuştur (80). Bizim çalışmamızda da preterm sıklığı %63.3, pretermier içerisinde doğum haftasına göre düşük tartılı yenidoğan oranı da %26.3 olarak bulundu, Saliha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre yüksek olarak bulundu. Hasta grubumuzdaki doğumsal GİS anomalili yenidoğan oranı yüksektir. Bu anomaliler doğum haftasına göre düşük tartılı yenidoğanlarda sık görülür.

Yapılan bir çalışmada YYBÜ'de izlenen 53 hastanın %6'sında şiddetli trombositopeni gelişmiş, bu hastaların % 51'inde trombosit süspansiyonu birden fazla verilmiştir. Trombosit süspansiyonu klinik olarak stabil hastalara trombositler $30 \times 10^9 / L$ 'nin, stabil olmayan ve IVK tesbit edilen hastalarada $50 \times 10^9 / L$ 'nin altına inince verilmiştir (127). Çalışmamızda hastaların % 53.3'üne trombosit süspansiyonu birden fazla verildi. Trombosit süspansiyonu, İVK'sı, şiddetli ve stabil olmayan orta derecede trombositopenisi olan hastalara kullanıldı. Trombosit süspansiyonu verme oranımızda yapılan çalışma ile uyumluydu.

Sağlıklı fetus ve yenidoğan, gestasyonun erken dönemlerinden itibaren, megakaryositopoez ve trombopoezi gerçekleştirecek tüm hücrel elemanlara ve hemapoetik büyüme faktörlerine sahiptir (6,77). Megakaryopoezis çeşitli hemapoetik büyüme faktörleriyle kontrol edilir. Megakaryopoezisin primer fizyolojik büyüme faktörü, TPO'dur. TPO, aynı zamanda HSC'in proliferasyonu ve idamesi için santral bir rol oynar. Proplateletlerden tek trombosit oluşumunu, ploidi sayısı ve hücre büyümesi için Mk'leri uyarır. Murinler üzerinde yapılan bir çalışmada, IL-11'in megakaryopoezis üzerine, erken evrede etkili sitokinlerin varlığında belirgin olduğu, TPO'nun ise tek başına Mk proliferasyonunu uyardığı gösterilmiştir (130). Mk büyümesini arttıran pleitropik hemapoetik büyüme faktörleri, GM-CSF, IL-3, IL-6, IL-11, SCF, FLT ligand, fibroblast growth faktör, ve EPO'dur. IL-11, IL-3 ve SCF gibi erken evrede etkili sitokinler ile sinerjistik etkiyle, CFU-Mk büyümesini destekler, formasyonunu sağlar megakaryositlerin poliploid yapısını ve boyutlarını arttırır (112,128). IL-11 aynı zamanda eritropoezis üzerine , EPO ile birlikte sinerjistik etki yaparak, dolaşımdaki eritrosit sayısını arttırır (113). İlerlemiş meme kanseri nedeniyle kombine tedavi (radyoterapi+ kemoterapi) alan hastaların faz I çalışmasında, rhIL-11'in doza bağımlı olarak kemik iliği öncül hücrelerini, megakaryositleri ve ortalama pletelet sayısını arttırdığı gösterilmiştir. Aynı zaman da beklenen şiddetli trombositopeni insidansında azalttığı görülmüştür (9). Yine şiddetli trombositopenili, kanserli hastalarda yapılan randomize plasebo-kontrollü faz-II klinik çalışmalarda,

trombosit sayısını arttırarak, trombosit transfüzyonu ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (129). Ayrıca deneysel sepsis oluşturulmuş, nötropenik ratlarda yapılan bir çalışmada, ratlara verilen kombine rhIL-11 tedavisi, tek başına rhG-CSF tedavisi ile karşılaştırıldığında sağ kalımı arttırdığı, gastrointestinal mukoza bütünlüğünü koruduğu, dolaşan endotoksin seviyesini düşürdüğü ve kültürlerdeki mikroorganizma sayısını azalttığı gösterilmiştir (114).

IL-11'in vücutta pek çok dokunun stromal hücreleri tarafından salgılandığı gösterilmiştir (109). IL-11'in GİS üzerine koruyucu etkisi mevcuttur. NEK'li yenidoğanlarda barsak rezeksiyonundan sonra yapılan bir çalışmada , rezeke olan barsak kısmında IL-11 mRNA salgısının azaldığı ve NEK'de IL-11 seviyesinin diğer inflamatuvar barsak hastalıklarından daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca NEK'li hastalarda yüksek IL-11 düzeyinin pankolit ihtimalini azalttığı bildirilmiştir (130). Çalışmamızda 2 tane NEK tanılı preterm mevcuttu. İki hastada da IL-11 düzeyi yüksek bulundu.

Bu çalışmada yenidoğan trombositopenisi ve IL-11 düzeyi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Trombositopeni risk faktörü olarak tüm hastalarda yenidoğan sepsisi mevcuttu. Çalışmamızda sepsise bağlı trombositopeni gelişen hasta grubunda, IL-11 düzeyi kontrol grubundaki yenidoğanlara göre daha yüksek bulunmuş, trombositopenisi olmayan sağlıklı preterm/term yenidoğanlarla aralarında ise istatistiksel olarak farklılık saptanmıştır. Hasta grubundaki yüksek IL-11 düzeyi bazı faktörlerle ilişkili olabilir. IL-11, trombosit üretimi ve megakaryopoezis üzerine olan etkilerini, TPO, IL-3, SCF ve LİF'ide içeren çok yaygın bir sinyal iletim yolunu (gp130) kullanarak gerçekleştiren pleiotropik hemapoietik büyüme faktörleri ailesindedir. Megakaryopoezis üzerine uyarıcı etkiye sahiptir (111-112). Bellido ve arkadaşları, IL-11 reseptörlerinin megakaryosit ve kemik iliği stromal hücreleri içerisinde ekspresyonunu göstermişlerdir (131). Daha sonrada fetal karaciğer hücreleri dahil vücuttaki bir çok stromal hücreden eksprese edildiği ve Megakaryopoezis dışında kemik

iliğindeki diğer kendini adanmış (committant) öncül hücreler üzerinede uyarıcı etkili olduğu görülmüştür (13, 110). Özellikle myeloblast ve granüositlerden oluşan kolonilerin formasyonunu uyarır (13). Ayrıca IL-11, TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-12 gibi proinflamatuvar sitokinlerin makrofajlar tarafından üretimini azaltarak, antienflamatuvar bir sitokin rolünde immün cevabın regülasyonunu sağlar (115). Proinflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe etme mekanizması, monositler içerisindeki I κ B sentezini indüklemeye yeteneği ile ilgilidir. I κ B, proinflamatuvar sitokinlerin çoğu için önemli bir transkripsiyonel aktivatör olan, NF κ B'yi bağlar ve nükleer translokasyonu önler (114). P. aeruginosa sepsisli, nötropenik ratlarda yapılan bir çalışmada, tek başına rhIL-11, rhG-CSF ve ikisinin kombinasyonu verilerek, ratların MNS değerlendirilmiştir. Kombine tedavi, tek başına rhIL-11 ve rhG-CSF tedavisiyle karşılaştırıldığında MNS'nde önemli bir artış görülmüştür (114). Bizim çalışmamızda sepsisli-trombositopenik hasta grubunda IL-11'in yüksek bulunmamasının bir nedeni, granüositler üzerine olan uyarıcı etkisine bağlı olabilir. Sepsisli/Trombositopenik hasta grubumuzun MNS düşüktü, buna cevap olarakta IL-11 düzeyi artmış olabilir. IL-6 düzeyi, hem intrauterin, hem de postnatal sepsiste artar. Duyarlılığı ve özgünlüğü CRP ve TNF'den daha yüksek bulunmuştur (63). IL-11, IL-6'nında dahil olduğu bir çok proinflamatuvar sitokinini yapımını baskılar. Bu nedenle de, sepsisli-trombositopenik grupta inflamasyona cevap olarak IL-11 düzeyi artmış olabilir. Mary ve arkadaşlarının yaptığı 109 term ve preterm yenidoğanı kapsayan bir çalışmada 33 pretermde sepsis ve NEK tesbit etmişler, bunların sadece 14'ünde IL-11 (max.=92.2 pg/mL) düzeyini tesbit edilebilir seviyede bulmuşlardır. Bu hastaların da takipte sadece 9'unda trombositopeni geliştiği görülmüştür (132). ÇDDH'lı (\leq 28 hafta) 26 yenidoğanın kord kanında ve serumlarında sitokin düzeyleri çalışılmıştır. Term yenidoğanlarla karşılaştırıldıklarında IL-1, IL-6, IL-8, IL-11 ve TNF düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu yüksek sitokin seviyeleri; ÇDDH'lı yenidoğanların inflamatuvar uyarıya daha çok maruz kalmaları, enfeksiyona cevap olarak daha fazla sitokin üretmeleri ve sitokinleri metabolize etme yeteneklerinin daha az olması ile açıklanmıştır (70).

Erin ve arkadaşları 14-213 aylık 8 erkek, 3 kız, yeni tanı konulmuş, idiopatik şiddetli aplastik anemili çocuklarda IL-11 düzeyini ,11 hastanın 9'unda eşik değerininde altında (< 60 pg/mL), bir hastada normal değerde (83.3 pg/mL) ve bir hastada da yüksek düzeyde (409 pg/mL) olarak bulmuşlardır (133). Bu çalışmada IL-11 düzeyinin normal aralığı $15-200$ pg/mL olarak verilmiştir. Polisitemia vera ve TAR sendromlu hastalarda yüksek bulunan IL-11 düzeyine karşı, aplastik anemide sadece bir hastada yüksek bulunmuştur. IL-11 üretimini İNF- α inhibe etmektedir (109). Aplastik anemili hastalardaki bu sonuç serum İNF- γ ve İNF- α seviyelerinin yükselmiş olmasına bağlanmıştır. Aynı zamanda da bu hastalarda kemik iliği stromal hücrelerinin yetersizliği nedeniyle ile IL-11 düzeyinin düşük bulunabileceği belirtilmiştir.

Megakaryopoezis ve trombopoezisin önemli bir fizyolojik regülatörü olan IL-11 ile trombosit sayısı arasındaki ilişkinin araştırılması bizim çalışmamızın amacıydı. Çalışmamızda trombositopenik yenidoğanlarla IL-11 düzeyi ve trombositopeni arasında istatikselsel olarak anlamlı negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Bu ilişkide de trombositopeniye cevap olarak, IL-11 düzeyinin arttığı bulunmuştur. Chang ve arkadaşları tarafından, kemik iliği transplantasyonu nedeniyle aldıkları immünosupressif tedavi sonrası trombositopeni gelişen 24 ve ITP'li 29 çocukluk yaş grubu hastada IL-11 düzeyi ve trombosit sayısı arasındaki ilişki araştırılmıştır (131). Bu çalışmada immünosupressif tedavi alan grup içerisinde trombosit sayısı ile IL-11 arasında önemli negatif bir ilişki göstermişlerdir. Fakat bu ilişki ITP'li hasta grubunda gösterilememiştir. Bu ilişki IL-11'in immünosupressif tedavi alan hastalarda inflamatuvar sitokinlere cevap olarak üretiminin artması ile açıklanmıştır. Cremer ve arkadaşlarının çocukluk yaş grubunda yaptıkları bir başka çalışmada, trombosit üretim bozukluğu, trombosit fonksiyon bozukluğu ve akut/kronik ITP'li hastalarda, IL-11 düzeyi ve trombosit sayısı arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. IL-11 ve TPO düzeyi sadece trombosit üretim bozukluğu olan grupta yüksek olarak bildirilmiştir (134). Bu grup içerisindeki hastalıklar; aplastik anemi, doğumsal amegakaryositik

trombositopeni, TAR sendromu, Diamond-Blackfan anemisi, Fankoni anemisi, Pearson sendromu, Shwachman-Diamond sendromu, Kostman sendromu ve metilmalonik asidüriyi kapsamaktadır. Özellikle TAR sendromunda (total megakaryosit yokluğu) IL-11 düzeyi çok yüksek seviyelerde tesbit edilmiştir. Bu sendromlardaki defekt megakaryosit supresyonu veya hipoplazisi ve buna bağlı trombosit üretiminin azalmasıdır (90). Kemik iliğindeki diğer stromal hücrelerden IL-11'in ifade edilmesine karşılık, megakaryosit yokluğuna veya azlığına bağlı, IL-11'in hedef hücre popülasyonu azalacağı için trombosit sayısı ile IL-11 arasında anlamlı bir ilişki saptanamaması beklenen bir sonuçtur. Bu hasta grubunda TPO düzeyinde yüksek bulunmuş olması bu görüşü destekler niteliktedir.

McCloy ve arkadaşlarının yaptıkları 109 term ve preterm katıldığı çalışmada da IL-11 düzeyi ile trombosit sayısı arasında bir ilişki tesbit edilememiştir. Bu çalışmada da sepsise ve NEK'e ikincil olarak gelişen trombositopeni hastalarında IL-11 düzeyi yüksek bulunmuştur (92.2 pg/mL). Yine aynı çalışmada sağlıklı preterm ve term yenidoğanlarda IL-11 düzeyi 10 pg/mL'nin altında tesbit edilmiştir (131). Bizim çalışmamızda sağlıklı preterm ve term yenidoğanlardaki ortalama IL-11 düzeyi $115,67 \pm 56.63$ (85-310) pg/mL, $96,59 \pm 19.44$ (85-169) pg/mL olarak bulundu. Aralarında istatistiksel olarak fark tesbit edilmedi. Bizim sonuçlarımız McCloy ve arkadaşlarının sonuçlarına göre oldukça yüksekti. Buda kullanılan kitin farklı olması ile açıklandı. Kullanılan iki farklı kitin eşik değeri Mary ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 pg/ml, bizim çalışmamızda 200pg/ml idi.

Bu çalışmada ayrıca IL-11 düzeyi ile CRP ve cinsiyet arasındaki ilişki araştırılmıştır. Tüm gruplara bakıldığında kız ve erkek yenidoğanların IL-11 düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. IL-11, akut faz reaktanı proteinlerin ve antiproteaz üreten hepatositlerin in vitro güçlü bir uyarandır

(109). Sepsisli trombositopenik hasta grubunda CRP ve IL-11 düzeyleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır.

Sonuç olarak araştırmamızda sağlıklı term ve preterm yenidoğanlarda IL-11 düzeyini aynı, trombositopenik yenidoğanlarda ise yüksek olarak bulunmuştur. IL-11 düzeyi ve trombosit sayısı arasında ise anlamlı negatif bir korelasyon saptanmıştır. Hasta grubumuzdaki IL-11 yüksekliğine, enfeksiyonun ve buna bağlı serum seviyesi yükselen diğer inflamatuvar sitokinlerin ve CRP'nin katkıda bulunduğu düşünöldü. CRP ile IL-11 düzeyi arasında bulunduğumuz pozitif anlamlı korelasyonda bunu desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda sağlıklı preterm ve term yenidoğanların IL-11 düzeyi eşit bulunmuştur. Sağlıklı fetüs ve yenidoğan, gestasyonun başlangıcından itibaren megakaryopoezis için gerekli hücelere ve hemapoetik büyüme faktörlerine sahip olduğundan dolayı tüm sağlıklı (preterm/term) yenidoğanlarda trombosit sayısı $> 150 \times 10^9 / L$ 'nin üzerindedir. IL-11 düzeyinin sağlıklı grup içerisinde preterm ve term yenidoğanlarda eşit bulunması beklenen bir sonuçtur. IL-11'in mekanizması ve metabolizması hakkında tam bilgiye ulaşılamamış ve bununla ilgili çalışmalar devam etmektedir. IL-11 ile yapılmış yenidoğan dönemine ait yeterli çalışma olmadığı gibi tam belirlenmiş IL-11 düzeyi ve L-11 düzeyi ile diğer inflamatuvar sitokinlerin arasındaki ilişki ile ilgili de yapılmış çalışma yoktur. Tüm bu konuların aydınlatılması için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

6-SONUÇLAR

1-Çalışmaya 30 sepsisli trombositopenik, 30 preterm ve 29 term sağlıklı yenidoğan alındı. Ortalama gestasyon yaşı, grub I'de 34.9 ± 3.81 hafta, grup II'de $33,6 \pm 1.47$ hafta ve grup III'de $38,6 \pm 0.90$ hafta idi. Ortalama doğum ağırlığı Grup I'de $2188,60 \pm 14.85$ gr., grup II'de $1973,27 \pm 432.99$ gr., grup III'de $3408,28 \pm 451.55$ gr. idi. Ortalama gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı açısından fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

2- Grup I'deki hastaların %57'sini erkek, %63.3'ünü preterm ve %39.7'sini term yenidoğan oluşturdu. Doğum haftasına göre düşük tartılı yenidoğan oranı grup I'de %20, aynı grupta pretermiler içerisinde %26.3 olarak bulundu.

3- Hasta Grubunda yenidoğan sepsisi için fetal risk faktörü olarak preterm doğum, obstetrik risk faktörü olarakta erken membran rüptürü tesbit edildi.

4- Grup I hastalarının %17'si EYS, %83'ü GYS tanısı aldı. Hasta yenidoğanlardan alınan kan kültürlerinin %70'inde (21)üreme oldu. Üreme olmayan 9 hastaya klinik sepsis tanısı kondu. Üreyen mikroorganizmaların % 57.1'ini gram negatifler (12), % 28.2'sini gram pozitifler (6) ve % 14.2'si mantarlar oluşturdu. MRSA en çok izole edilen mikroorganizma oldu. İkinci sırada Klebsiella pnömonia ve Candida albicans izole edildi.

5- Göbek kateteri kültürü alınan 20 hastanın 7'sinde (%35) üreme oldu. Trakeal aspirat kültürü alınan 22 hastanın 13'ünde (%59) üreme oldu. Trakeal ve göbek kültüründe üreyen mikroorganizmaların sırasıyla,(n=7) % 54'ü ve (n=5) %57'si kan kültürü ile uyumluydu. Lumbal ponksiyon yapılarak alınan 5 BOS kültürlerinin hiçbirisinde üreme olmadı.

6- Hasta grubunun ortalama HSS 4.23 ± 1.25 olarak, CRP'si 96.92 ± 119.27 mg/dl ve PCT pozitifliği de %80 olarak bulundu.

7- Hastalarımızın mortalite oranı total % 60 EYS'de % 80, GBS'de %56 bulundu.

8- Hasta grubu değerlendirildiğinde 30 hastanın 10'unda (% 33.3) doğumsal anomali mevcuttu. En sık GİS anomalisi tesbit edildi.

9- Hastaların %83'ünde geç trombositopeni gelişti. Hasta grubundaki hastaların %53.3'üne birden fazla trombosit süspansiyonu verildi.

10- Ortalama trombosit sayısı grup I'de $62,5 \pm 34,2 \times 10^9/L$, grup II'de $256,6 \pm 84,3 \times 10^9/L$ ve grup III'de $270,62 \pm 62,32 \times 10^9/L$ idi. Üç grup arasında ortalama trombosit sayısı karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel farklılık bulundu ($P < 0,05$).

11- Ortalama IL-11 düzeyi grup I'de $212,43 \pm 240,32$ pg/ml, grup II'de $115,67 \pm 56,63$ pg/ml ve grup III'de $96,59 \pm 19,44$ pg/ml idi. Üç grubun IL-11 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel açılarından anlamlı bulundu ($p=0,013$).

12- IL-11 düzeylerinin ortalaması kız yenidoğanlarda 92 ± 7 pg/mL, erkek yenidoğanlar ise 94 ± 65 pg/mL olarak bulundu. Kız ve erkek yenidoğanlarda IL-11 düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($p=0,295$).

13- IL-11 düzeyi ile trombosit sayısı arasında tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü ($p=0,011$, $r=-0,300$).

14- Her bir grup içerisinde IL-11 düzeyi ile trombosit sayısı arasında ilişki değerlendirildiğinde ise grup I'de $p=0,384$, $r=-0,224$, , grup II'de $P=0,410$, $r=-0,156$ ve Grup III'de $p=0,983$, $R=-0,04$ olarak bulundu. Trombosit sayısı ve IL-11 düzeyi arasında gruplar içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

15- Grup I içerisindeki CRP ve IL-11 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon bulundu ($p=0,05$, $r=0,361$).

7- ÖZET

Trombositopeni YYBÜ'lerinde en sık karşılaşılan hematolojik problemlerden birisidir. YYBÜ'ndeki yenidoğanların da üçde birinde tesbit edilir. Bu insidans termlere göre preterm yenidoğanlarda çok daha yüksek olup, %18-50 arasında değişir. Pek çok doğumsal fetalmaternal ve perinatal durum yenidoğan ve fetüsde trombositopeniye neden olur. Erken başlangıçlı trombositopenide fetal ve maternal nedenler rol oynar. Geç başlangıçlı trombositopenilerin ise sebebi hemen daima sepsis ve NEK'dir.

IL-11 pek çok doku tarafınan üretilen pek çok fonksiyonu olan bir sitokindir. Pleotropik bir molekül olan IL-11, hematopoiesisin önemli bir regülatörüdür. Ayrıca Mk öncül hücre proliferasyonunu ve maturasyonunu sağlayarak megakaryopoezisi stimüle eder. Çeşitli klinik durumlarda görülen trombositopeni ile IL-11 düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma sayısı sınırlıdır ve bu çalışmalarda bildirilen sonuçlar birbirinden farklıdır. Bu çalışmada sepsise bağlı trombositopeni gelişen olgularda IL-11 düzeyi ile trombosit sayısı arasındaki ilişki ve sağlıklı preterm / term yenidoğanlarda IL-11 düzeyinin tesbit edilmesi amaçlandı.

IL-11 düzeyinin tesbit edilmesi için 3 çalışma grubu oluşturuldu. Grup I'e sepsisli trombositopenik 30 preterm / term yenidoğan, grup II ve grup III'e de hiçbir risk faktörüne sahip olmayan sağlıklı preterm ve term yenidoğan alındı. Grup I yenidoğanlardan sepsis şüpheniildiği anda IL-11 düzeyi ve tam kan için kan örnekleri alındı. Grup II ve III'den ise postnatal 72 saat içerisinde kan örnekleri alındı. IL-11 düzeyi ELİSA yöntemi ile RayBio © Human IL-11 ELISA Kiti kullanılarak çalışıldı.

Ortalama gestasyon yaşı, Grup I'de 34.9 ± 3.81 hafta, grup II'de $33,6 \pm 1.47$ hafta ve grup III'de $38,6 \pm 0.90$ hafta olarak bulundu. Ortalama doğum ağırlığı

Grup I'de $2188,60 \pm 14.85$ gr., grup II'de $1973,27 \pm 432.99$ gr., grup III'de $3408,28 \pm 451.55$ gr.olarak bulundu. Üç grup arasında gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı açısından istatistiksel farklılık mevcuttu. Hastaların %57'sini (n=17) erkekler ve %63.3'ünü (n=19) preterm yenidoğanlar oluşturdu. Hasta Grubunda yenidoğan sepsisi için fetal risk faktörü olarak preterm doğum, obstetrik risk faktörü olarakta erken membran rüptürü tesbit edildi. Hastaların %83'ünde geç trombositopeni gelişti. Grup I hastalarında total mortalite oranı % 60, EYS'de % 80, GYS'de %56 olarak bulundu. Ortalama IL-11 düzeyi grup I yenidoğanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanırken, grup II ile III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tüm yenidoğanlar birlikte değerlendirildiğinde ; IL-11 düzeyleri ve trombosit sayısı arasında istatikselsel olarak anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü. Ayrıca CRP ile IL-11 düzeyi arasındaki ilişki araştırıldı ve pozitif anlamlı korelasyon saptandı.

Çalışmamızda IL-11 düzeyi, sepsisli trombositopenik yenidoğanlarda sağlıklı trombositopenisi olmayanlara göre yüksek bulundu. Ayrıca IL-11 düzeyi ve trombosit sayısı arasında da negatif bir korelasyon saptandı. Sepsisli trombositopenik yenidoğanlarda yüksek IL-11 düzeyinin ; enfeksiyon, buna bağlı serum seviyesi yükselen diğer inflamatuvar sitokinler ve yüksek CRP düzeyleri ile ilişkili olduğu düşünüldü. CRP ile IL-11 düzeyi arasında bulduğumuz pozitif anlamlı korelasyonda bunu destekledi. Sepsisli trombositopenik yenidoğanlarda azalmış MNS ve trombositopeniye cevap olarak kemik iliği stromal hücrelerinden IL-11 ekspresyonunun artmış olabileceği düşünüldü. Ayrıca çalışmamızda sağlıklı preterm ve term yenidoğanların IL-11 düzeyi eşit bulundu.

8-SUMMARY

Thrombocytopenia is one of the most commonly seen haematologic problems in Neonatal Intensive Care Unit (NICU). It is evident in one out of three newborns in NICU. The incidence of changes between %18-50 is higher in premature newborns compared to mature newborns. Various fetomaternal and perinatal factors cause thrombocytopenia in fetus and newborn. The cause of onset early thrombocytopenia is fetal and maternal factors. The cause of late onset thrombocytopenia is almost septicemia and Necrotizing enterocolitis.

IL-11 is produced by various tissues which have many functions. IL-11, a pleiotropic molecule, is an important regulator of hematopoiesis. IL-11 also stimulates megakaryopoiesis by stimulating progenitor cell proliferation and maturation. There are limited studies concerning thrombocytopenia and IL-11 relationship which have conflicts. The aim of this study was to determine the relationship between platelet count and IL-11 levels in cases of thrombocytopenia secondary to neonatal sepsis and to determine levels of IL-11 healthy preterm/term newborns.

Three study groups were constructed to determine IL-11 levels. In group I 30 preterm/term newborn with thrombocytopenia secondary to neonatal sepsis, in group II, III 30 healthy preterm and term newborns with no risk for thrombocytopenia or septicemia were taken. In group I, blood serum samples were obtained for complete blood count and IL-11 levels, when septicemia was suspected. In group II and III, blood samples were taken within 72 hours, postnatally. IL-11 levels were measured by the ELISA method (RayBio Human IL-11 ELISA kit).

Mean gestational ages in group I was 34.9 ± 3.81 week, in group II 33.6 ± 1.47 week, in group III 38.6 ± 0.90 week. Mean birth weights in group I, II and III

were also determined as $2188,60 \pm 14.85$ gr, $1973,27 \pm 432.99$ gr. and $3408,28 \pm 451.55$ gr. respectively. Meaningfull Statistical differences were found for gestational age and birth weight in all groups. Fiftyseven percent of the newborns (n=17) were males, rest (%43) were females. Sixtythree percent of the newborns (n=19) were preterm and rest (%37) were term newborns. For the neonatal septicemia premature birth is the fetal risk factor and premature rupture of membrane is the obstetrical risk factor. Late onset thrombocytopenia developed in %83 of the newborns. In group I, patients total mortaliti rate was %60, early onset septicemia rate was %80, late onset septicemia rate was %56. The mean IL-11 levels in group I were found higher than group II and group III, which was statistically meaningful. The mean IL-11 levels in group I and II was not statistically meaningful. When we considered all newborn participarts totaly, IL-11 levels and thrombocyte counts were correlated negatively. Also this study was determine the relationship between CRP and IL-11 levels. IL-11 levels and CRP levels were positively correlated.

In our study, IL-11 levels in newborns with thrombocytopenia secondary to septicemia were found higher than healthy newborns who have not thrombocytopenia. Higher levels of IL-11, were found to be associated with elevated level of CRP and inflammatory cytokines in infection. That finding of our study was supported by possitive correlation between IL-11 and CRP levels. It was thought that thrombocytopenic newborns which was secondary to septicemia, diminished absolute neutrophil count and thrombocytopenia caused increased IL-11 expression in bone marrow stromal cells. IL-11 levels were found similar in preterm and term newborns.

9- KAYNAKLAR

- 1- Mary A. Short, RN, MSN. Guide to a systematic physical assessment in the infant with suspected infection and/or sepsis. *Advances in Neonatal Care* 2004; 4:141-153.
- 2- Yurdakök M. Neonatal sepsis. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi*. 2002;45: 85-99.
- 3- Linda L Belling, RN, NNP. Neonatal Sepsis. *Pediatrics (Neonatology)*. 2006;26:1-27.
- 4- Richard A, Polin MD. “The ins and outs” of neonatal sepsis. *J Pediatr* 2003;141:3-4.
- 5- Chakravorty S, Murray N, Robert I. Neonatal thrombocytopenia. *Early Human Development*. 2005; 81: 35-41.
- 6- Robert I, Murray NA. Neonatal trombocytopenia; cuses and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatoloji*. 2003;88:359-364.
- 7- Robert IA. Management of thrombocytopenia in neonates. *Br J Haematol*. 1999;105:864-870
- 8- Roberts IA, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: new insights into pathogenesis and implications for clinical management. *Current Opinion in Pediatrics*. 2001;13:16–21.
- 9- Orazi A, Cooper RJ, Tong J et al. Effect of recombinant human IL-11 (Neumega) rH IL-11 growth faktör on megakaryocytopoiesis in human bone marrow. *Exp. Hematol*. 1996;24:1289-1297.

- 10- Kuter D, Megakaryopoiesis and thrombopoiesis. In: Beutler E Lichtman MA, coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U editors. Williams Hematology. 2001:1339-1353.
- 11- Archimbaud E, Thomas X. Thrombopoietic factors potential useful in the treatment of acute leukemia. *Leukemia Research* 1998;22:1155-1164.
- 12-. Quesniaux V, Clark SC, Turner K, and Fagg B. Interleukin-11 Stimulates Multiple Phases of Erythropoiesis In Vitro. *Blood*, 1992;80:1218-1223
- 13- Du X, Williams DA. Interleukin-11: Review of Molecular, Cell Biology and Clinical Use. *Blood* 1997;89: 3897-3908.
- 14- Yang YC, Yin T. Interleukin -11 mediated signal transduction. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;762: 31-41
- 15- Michael D. Weiss MD, David J, Burchfield MD. Adjunct therapies to bacterial sepsis in the neonate. *Newborn and Infant Nursing Reviews.* 2004;4:46-50
- 16- Ovalı F. Bakteriyel Enfeksiyonlar. Dağoğlu T, editör: Neonatoloji. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 2000: 657-673.
- 17- Stoll J. B. Infections of the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson BH, editörs: Nelson Textbook of Pediatrics 17th ed. Saunders, Philadelphia. 2004:623-40.
- 18- E. Volante, S. Moretti, F.Pisani and G.Bevilacqua. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate. *J. Of mate-fetal and Neonatal medicine.* 2004;16:13-16
- 19- Chacko B, Sohi I. Early onset neonatal sepsis. *Indian J Pediatr.* 2005;72:23-26

- 20- Salem S, Sheiner E, Zmora E. et al. Risk factors for early neonatal sepsis. Arch Gynecol Obstet 2006 ;274:198-202
- 21- Graham PL, Begg MD, Larson E et al. Risk factors for late onset gram-negative sepsis in low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J. 2006 ;25:113-117.
- 22- Renner RM, Renner A, Schmid S Et al. Efficacy of a strategy to prevent neonatal early-onset group B streptococcal sepsis. J Perinat Med. 2006;34:32-38.
- 23- P C Ng. Diagnostic markers of infection in neonates. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2004;89:229-235.
- 24- Jiang JH, Chiu NC, Huang FY, et al. Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: characteristics of early versus late onset . J Microbiol Immunol Infect. 2004;37:301-306.
- 25-Prasertsom W, Horpaopan S, Ratrisawadi V et al. Early versus late onset neonatal septicemia at children's hospital. J Med Assoc Thai. 1990;73:106-110.
- 26-Stoll BJ. The global impact of neonatal infection. Clin Perinatol. 1997;24:1-21.
- 27- Rao S, Ali U. Systemic fungal infections in neonates. J Postgrad Med. 2005;51:27-29.
- 28-Gonzales BE, Mercado ck, Johnson L, et al. Early markers of late-onset sepsis in premature neonates: clinical, hematological and cytokine profile. J Perinat Med. 2003;31:60-68.

- 29-Yadav AK, Wilson CG, Prasad PL, Menon PK. Polymerase chain reaction in rapid diagnosis of neonatal sepsis. *Indian Pediatr.* 2005 ;42:681-685.
- 30-Shang S, Chen G, Wu Y, Du L, Zhao Z. Rapid diagnosis of bacterial sepsis with PCR amplification and microarray hybridization in 16S rRNA gene. *Pediatr Res.* 2005;58:143-148.
- 31- U K Midhra, S E Jacobs, L W Doyle and S M Garland. Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91:208-212.
- 32- Aftab R, Iqbal I. Bacteriological agents of neonatal sepsis in NICU at Nishtar Hospital Multan. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2006;16:216-219.
- 33-Janjindamai W, Phetpisal S. Time to positivity of blood culture in newborn infants. *South. Asian J Trop Med Public Health.* 2006;37:171-176.
- 34- Garne JS, Jarvis WR, Emoni TG, Et al. CDC definitions for nosocomial infections, *Am J Infect Control.* 1988;16:128-140
- 35- Töllner U. Early diagnosis of septicemia in newborn clinical studies and sepsis score. *Eur J Pediatr.* 1982;138:331-337.
- 36- S Sarkar, I Bhagat, JD DeCristofaro et al. A study of the role of multipl site blood cultures in the evaluation of neonatal sepsis. *J of Perinatology* 2006;26:18-22.
- 37- Wiswell TE, Hachey WE. Multiple site blood cultures in the initial evaluation for neonatal sepsis during the first week of life. *Pediatr Infect Dis J.* 1991;10:365-369

- 38- Sherman MP, Goetzman BW, Ahlfors CE, Wennberg RP. Tracheal aspiration and its clinical correlates in the diagnosis of congenital pneumonia. *Pediatrics*. 1990;65:258-263.
- 39- Sherman MP, Goetzman BW, Chance KH. Gram's stains of tracheal secretions predict neonatal bacteremia. *Am J Dis Child* 1984;138:848-850.
- 40- Tamim MM, Alesseh H, Aziz H. Analysis of the efficacy of urine culture as part of sepsis evaluation in the premature infant. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 ;22:805-809
- 41- Gerdes SJ. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51:939-59.
- 42-Greenberg DN, Yoder BA. Changes in the differential white blood cell count in screening for group B streptococcal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9:886-889
- 43- Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR et al. Neonatal blood cell count in health and disease. II. Values for lymphocytes, monocytes, and eosinophils. *J Pediatr*. 1985;106:462-466.
- 44-King JC Jr, Berman ED, Wright PF. , Evaluation of fever in infants less than 8 weeks old. *South Med J* 1987;80:948-952.
- 45- Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr*. 1988;112:761-767.
- 46-Ahmed Z, Ghafoor T, Wagar T et al. Diagnostic value of C- reactive protein and haematological parameters in neonatal sepsis *j Coll Physicians Surg Pak*. 2005;15: 152-156.

- 47- Akarsu S, Taksin E, Kilic M. The effects of different infectious organisms on platelet counts and platelet indices in neonates with sepsis. *Journal of Tropical Pediatrics* 2005;51: 388-391.
- 48- Ottolini MC, Lundgren K, Mirkinson LJ et al. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. *J Pediatr.* 2003; 22:430-434.
- 49- Anderson MR, Blumer JL. Advances in the therapy for sepsis in children. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44: 179-205.
- 50- Damas P, Carivet JL, de Groot D. Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med.* 1997;25: 405-412.
- 51- Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol.* 1983;34:141-212.
- 52- Neyzi O, Ertuğrul T. Yenidoğan sepsisi. *Pediatric textbook.* 2002: 431-444.
- 53- Monneret G, Labaune JM, Isaac C. et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Pediatr.* 1997;86:209-12.
- 54- Gomella TL. *Neonatology.* 2000: 408-413.
- 55- Jean G, Antoine B, Loic P. Biochemical markers of neonatal sepsis. *Ann Clin Biochem.* 2002;39:130-135.
- 56- Polin RA. Role of fibronectin in diseases of newborn infants and children. *Rev Infect Dis.* 1990;125: S428-38.

- 57- Dyke MP, Forsyth KD. Decreased plasma fibronectin concentrations in preterm infants with septicemia. *Arch Dis child.* 1993; 68: 557-560.
- 58- Upragarin N, Landman WJ, Gaastra W. Extrahepatic production of acute phase serum amyloid A. *Histol Histopathol.* 2005;20:1295-1307.
- 59- Arnon S, Litmanovitz I, Regev R. SAA protein in the early detection of late-onset bacterial sepsis in preterm infants. *J Perinat Med.* 2002;30:329-332.
- 60- Arnon S, Litmanovitz I, Regev R. The prognostic virtue of inflammatory markers during late-onset sepsis in preterm infants. *J Perinat Med.* 2004;32:176-180
- 61- Gendrel D, Reymond J, Assicot M. Measurement of PCT levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis.* 1997;24:1240-1242.
- 62- Andrejaitiene J. The diagnostic value of procalcitonin in severe sepsis. *Medicine (Kaunas).* 2006;42:69-78
- 63- Alfredo E, Corsino R, Andres C. Comparison of PCT with CRP and SAA for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med.* 2001;27:211-215.
- 64- Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;20:1-9.
- 65- Bont ES, Martens A, Raan j, Samson G, Fetter WPF, Okken A, Leji LM. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin 1-beta and interleukin 6 plasma levels neonatal sepsis. *Pediatr Res.* 1993;33:380-383.

- 66- Doynia EB, Olga P, Jacky G et al. Serum PCT as an early marker of neonatal sepsis. *S Afr Med J*. 2004;94:851-854.
- 67- Ünal EE, Kitapçı F, Dilmen U, Adam B. Interleukin 6 concentration in neonatal sepsis. *Lancet* 1999;353:239-240.
- 68- Santana RC, Garcia-Monuz C, Reyes D et al. Role of cytokines (interleukin-1beta, 6, 8, tumour necrosis factor-alpha, and soluble receptor of interleukin-2) and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Pediatr*. 2003;92:221-227.
- 69- Yurdakök M, Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T, Neonatal sepsiste antibiyotik tedavisi. *Pediatric Gelişmeler*. Ankara. 1999:270-89.
- 70- Dammann O, Phillips TM, Allred EN. Et al. Mediators of fetal inflammation in extremely low gestational age newborns. *Citokine*. 2001;13:234-239.
- 71- Calhoun DA, Christensen RD, Edstrom CS et al. Consistent approaches to procedures and practices in neonatal hematology. *Clin Perinatol*. 2000;27:733-753.
- 72- Forestier F, Daffos F, Catherine N, Renard M, and Andreux JP. Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. *Blood*. 1991;177:2360-2363.
- 73- Dreyfus M, Kaplan C, Verdy E, Schlegel N et al. Frequency of immune thrombocytopenia in newborns: a prospective study. *Blood*.1997;89: 4402-4406.
- 74- McPherson RJ, Juul S. Patterns of thrombocytosis and thrombocytopenia in hospitalized neonates. *J of Perinatology*. 2005;25:166-172.

- 75- Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE et al. Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital healthcare system. *Journal of Perinatology*. 2006;26: 348–353.
- 76- Roberts IA, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia. *Curr Hematol Rep*. 2006;5:55-63.
- 77- Murray NA, Roberts IA. Circulating megakaryocytes and their progenitors in early thrombocytopenia in preterm neonates. *Pediatr Res*. 1996;40:112-119.
- 78- Watts TL, Murray NA, Roberts IA. Thrombopoietin has a primary role in the regulation of platelet production in preterm babies. *Pediatr Res*. 1999;46:28-32.
- 79- Beiner ME, Simchen MJ, Sivan E et al. Risk factors for neonatal thrombocytopenia in preterm infants. *Am J of Perinatol*. 2003;20:49-54.
- 80- Şenel S, Zinciroğlu A, Karacan C, Demirel N, Yöney A. Preterm yenidoğanlarda trombositopeni. *T Klin Pediatri*. 2003;12; 230-237.
- 81- de Alarcon PA, Graeve JL. Analysis of megakaryocyte ploidy in fetal bone marrow biopsies using a new adaptation of the feulgen technique to measure DNA content and estimate megakaryocyte ploidy from biopsy specimens. *Pediatr Res*. 1996;39:166-170.
- 82- Kaplan C. Immune thrombocytopenia in the foetus and the newborn: diagnosis and therapy. *Transfus Clin Biol*. 2001;8:311–314.
- 83- Ahya R, Turner ML, Urbaniak SJ and SNAIT Study Team. Fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion and Apheresis Science*. 2001;25:139-145.

- 84- Kaplan C. Fetal ve neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Orphanet J of Rare Disease*. 2006;1:1-6.
- 85- Şenel S, Zinciroğlu A. Yenidoğanlarda Trombositopeni. *T Klinikleri J Pediatri*. 2004 ;13:193-201.
- 86- Buchanan GR. Thrombocytopenia during childhood. *Pediatrics* 2005;26:401-409.
- 87- Borna S, Borna H, Khazardoost S. Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with immune thrombocytopenic purpura. *Arch Iran Med*. 2006;9:115-8.
- 88- Sola MC, Del Vecchio A, Rimsza LM. Evaluation and treatment of thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*. 2000;27:655-79.
- 89- Nguyen ST, Carolyn BA,. Lund RN et al. Thrombolytic Therapy for Adhesion of Percutaneous Central Venous Catheters to Vein intima Associated With *Malassezia furfur* Infection. *Journal of Perinatology*. 2001;21:331-333.
- 90- Lanzkowsky P, Disorders of platelets. IN: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 3rd ed. Churchill Living Stone 2000:257-268.
- 91- Buchanan GR. Thrombocytopenia in the neonate. *Ped Clin North Am*. 1996 ;43:737-757.
- 92- Murray NA, Watts T, Roberts IA. Thrombopoietin in the fetus and neonate. *Early Hum Dev*. 2000;59:1-12.

- 93- Letestu R, Vitrat N, Masse A 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: 1633-1641.
- 94- Sola MC. Evaluation and treatment of severe and prolonged thrombocytopenia in neonates. *Clin Perinatol*. 2004;31:1-14.
- 95- Henry E, Walker D, Wiedmeier SE, Christensen RD. Hematological abnormalities during the first week of life among neonates with Down syndrome: data from a multihospital healthcare system. *Am J Med Genet*. 2007;143:42-50.
- 96- Da Costa NP, Armari-Alla C, Plantaz D, Pagnier A. Bernard-Soulier syndrome revealed by major neonatal thrombocytopenia. *Arch Pediatr*. 2003;10: 983-985.
- 97- Toren A, Rozenfeld-Granot G, Rocca B. Autosomal-dominant giant platelet syndromes: a hint of the same genetic defect as in Fechtner syndrome owing to a similar genetic linkage to chromosome 22q11-13. *Blood*. 2000;96;3447-3461.
- 98- Rischa L, Huberb AR, Schmugge M. Diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia in neonates and children. *Thrombosis Research* 2006;118:123-135.
- 99- Rabinowitz SS, Dzakpasu P, Picuch S, et al. Platelet-activating factor in infants at risk for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2001;138:81-6.
- 100- Kenton AB, O'Donovan D, Cass DL et al. Severe thrombocytopenia predicts outcome in neonates with necrotizing enterocolitis. *Journal of Perinatology*. 2005; 25:14-20.

- 101- Kahn DI. Association of thrombocytopenia and delivery method with IVH among very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186: 109-116.
- 102- Roberts IA, Murray NA. Thrombocytopenia in the newborn. *Current Opinion in Pediatrics.* 2003;15:17-23.
- 103- Murray NA, Roberts IA. Neonatal transfusion practice. *Arch Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:101-107.
- 104- American Association of Blood Banks Pediatric hemotherapy committee; Guidelines for conducting pediatric transfusion audits 3rd ed. 1992 :354-365.
- 105- Tsimberidou AM, Giles FJ, Khouri I, Low-dose interleukin-11 in patients with bone marrow failure: update of the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Annals of Oncology.* 2005;16: 139-145.
- 106- Milman E, Berdon WE, Garvin JH. Et al. Periostitis secondary to interleukin-11 (Oprelvekin, Neumega). Treatment for thrombocytopenia in pediatric patients. *Pediatric Radiol.* 2003;33:450-452.
- 107- Stephen M. Finley Cytokine index .Second edition. Peprotech inc. Londra. 2006:107.
- 108- SR. Paul, F. Bennett, JA. Calvetti Et al. Molecular cloning of a cDNA encoding interleukin 11, a stromal cell-derived lymphopoietic and hematopoietic cytokine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990;87:7512-7516.
- 109- Leng SX, Elias J. Molecules in focus. IL-11. *Int J Biochem. Cell Biol.* 1997;29:1059-1062.
- 110- Raleigh Tenney, Karrie Stansfield, Phillip H. Interleukin 11 signaling in 3T3-L1 adipocytes. *J. of Cellular Physiology.* 2004;202: 160 -166.

- 111- Demetri GD. Targeted Approaches for the Treatment of Thrombocytopenia. *The Oncologist*. 2001 ;6:15-23.
- 112- Deutsch VR, Tomer A. Megakaryocytedevelopment and platelet production. *Br J of Haematology*. 2006;134:453-466.
- 113- de Haan G, Dontje B, Engel C, Loeffler M, Nijhof W. In vivo effects of interleukin-11 and stem cell factor in combination with erythropoietin in the regulation of erythropoiesis. *Br J Haematol*. 1995;90:783-90
- 114- Opal SM, Jhung W, Keith J et al. Additive effects of human recombinant IL-11 and colony stimulating factor in experimental gram-negative sepsis. *Blood* 1999;93:3467-3472.
- 115- Antonio C, Marina R., Silvia C. et al. Interleukin-11 induces Th2 polarization of human CD41 T cells. *Blood*. 2001;97:2758-2763.
- 116- Lee KS, Kim SR, Park HS et al. Cysteinyl leukotriene upregulates IL-11 expression in allergic airway disease of mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:141-149.
- 117- Rango U, Alfer J, Kertschanska S. et al. Interleukin-11 expression: its significance in eutopic and ectopic human implantation. *Molecular Human Reproduction*. 2004;10: 783-792.
- 118- Du XX, Everett ET, Wang Get al. Murine IL-11 is expressed at high levels in the hippocampus and expression is developmentally regulated in the testis. *J Cell Physiol*. 1996;168:362.

119-Zhang Y, Taveggia C, Melezdez C, et al. Interleukin-11 potentiates oligodendrocyte survival and maturation, and myelin formation. *J Neurosci*. 2006 ;26:12174-1285.

120-V. Manucha, U. Rusia, M.Sikka et al. Utility of haematological parameters and C-reactive protein in the detection of neonatal sepsis. *J. Of Pediatrs. And Child Health*. 2002;38:459-464.

121- Arnon S, Litmanovitz I, Regev R. Serum amyloid A protein is a useful inflammatory marker during late-onset sepsis in preterm infant. *Biol Neonate*. 2005;87:105-110.

122- Lannergard A, Friman G, Lind L et al. Serum amyloid A protein and high-sensitivity C-reactive protein healthy newborn infants and healthy young through elderly adults. *Acta Pediatr*. 2005;94:1198-1202.

123- Moerloose P, Boehlen F, Extermann P, Hohfeld P. Neonatal thrombocytopenia: incidence and characterization of maternal antiplatelet antibodies by MAIPA assay. *Br J Hematol*. 1998;100:735-740.

124- Sainio S, Jarvenpaa AL, Renlund M, Riikonen S, Teramo K, Kekomaki R. Thrombocytopenia in term infants: a population-based study. 2000;95:441-446.

125-Aman I, Hassan KA, Ahmad TM. The study of thrombocytopenia in sick neonates. *J. Coll Physicians Surg Pak*. 2004;14:282-285.

126- Padovani EM, Michielutti F, Dall'Agnola A, Dal Moro A, Khoory BJ. Sepsis caused by *Candida* in the neonatal period. *Pediatr Med Chir*. 1997;19:83-88.

- 127- Murray NA, Howarth LJ, McCloy MP, Letsky EA, et al. Platelet transfusion in the management of severe thrombocytopeni in neonatal intensive care unit patients. *Transfusion Medicine*. 2002;21:35-41.
- 128- Tauchi K, Saitoh A, Arai Y. et al. Disparate effects of interleukin 11 and Trombopoietin on megakaryocytopoiesis in vitro. *Cytokine*. 2001;15:241-249.
- 129- Ellis M, Zwaan F, Hedström U, et al. RhIL-11 and bacterial infection in patients with haemological malignants disease undergoing chemotherapy: a double-blind placebo-controlled randomised trial. *The Lancet*. 2003;25:275-280.
- 130- Nadler EP, Stanford A, Zhang XR. et al. Intestinal cytokine gene expression in infants with acute necrotizing enterocolitis: interleukin-11 mRNA expression inversely correlates with extent of disease. *Journal of Pediatric Surgery*. 2001;36:1122-1129.
- 131- Chang M, Suen Y, Meng G. et al. Differential mechanisms in the regulation of endogenous levels of thrombopoietin and interleukin-11 during thrombocytopenia: insight into the regulation of platelet production. *Blood*. 1996;88:3354-3362.
- 132- McCloy MP, Roberts IA, Howarth LJ, et al. Interleukin-11 levels in healthy and thrombocytopenic neonates. *Pediatric Research*. 2002;51:756-760.
- 133- Cockrell EM, Gorman J, Hord JD. Endogenous interleukin-11 levels in newly diagnosed children with acguired severe aplastic anemia. *Cytokine*. 2004;28:55-58.
- 134- Cremer M, Schulze H, Linthorst G, et al. Serum levels of thrombopoietin, IL-11 and IL-6 in pediatric thrombocytopenias. *Ann Hematol*. 1999;78:401-407.

