



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HASTANEYE YATAN YENİDOĞANLARDA ANORMAL
HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sadık ALAN

KAYSERİ – 2010



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HASTANEYE YATAN YENİDOĞANLARDA ANORMAL
HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sadık ALAN

Danışman

Prof. Dr. Mehmet Akif ÖZDEMİR

KAYSERİ – 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi için ilk geldiğim günden itibaren hoşgörüsünü, emeğini ve bilgisini esirgemeyen bölüm başkanımız Sayın **Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK** ve O'nun nezdinde diğer **tüm hocalarımıza**,

Çalışmalarım sırasında her türlü desteği ve anlayışı gösteren saygıdeğer tez danışmanım **Prof. Dr. Mehmet Akif ÖZDEMİR'e**,

Tezimin istatistiksel çalışmasında yardımını esirgemeyen **Doç.Dr.Hakan Poyrazoğlu**,
Uz.Dr.Ekrem ÜNAL'a, **Dr.Aydın TUNÇ'a**, **Dr.Hüseyin BAZ'a** ve **tüm asistan arkadaşlarıma**,

Ayrıca, beni yetiştirip bugünlere getiren **annem, babam ve tüm aileme**, her konuda fedakârlık ve yardımlarını esirgemeyen **eşimin ailesine**, her şeye olduğu gibi en büyük desteğim, hayat arkadaşım, sevgili **eşim Nuray GÜLVEREN ALAN'a** ve hayatta en kıymetli varlıklarım, biricik **oğlum Yücel Alptuğ ve kızım Cansu'ya teşekkür eder**, hayatım boyunca hep beraber yanımda olmalarını dilerim.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ÖZET.....	v
İNGİLİZCE ÖZET	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
HASTALAR VE YÖNTEM.....	42
BULGULAR	47
TARTIŞMA	64
SONUÇLAR	82
KAYNAKLAR	84
TEZ ONAY SAYFASI.....	106

KISALTMALAR

AGA	: Gestasyon yaşına göre uygun doğum ağırlıklı (Appropriate for gestational age)
ATIII	: Antitrombin
C/S	: Sezeryan
DAÇ	: Diabetik anne çocuğu
DDA	: Doğumsal Diseritropoetik Anemi
DM	: Diabetes mellitus
GVHH	: Graft versus host hastalığı
G-CSF	: Granulosit koloni stimule edici factor
G6PD	: Glikoz–6-fosfat dehidrogenaz
Hb	: Hemoglobin
HPLC	: High performance liquid chromatografi
Htc	: Hematokrit
LGA	: Gestasyon yaşına göre fazla doğum ağırlıklı (Large for gestational ege)
MCV	: Mean corpuscular volume
NEK	: Nekrotizan enterokolit
NAIT	: Neonatal Alloimmün Trombositopeni
NSVY	: Normal spontan vajinal yol
PK	: Pirüvat kinaz
RES	: Retikulo endotalyal system
RİBG	: Rahim içi büyüme geriliği
SGA	: Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlıklı (Smoll for gestational ege)
YHH	: Hemolitik hastalığı
YDP	: Yaygın damar içi pıhtılaşma

TABLO LİSTESİ

SAYFA NO

Tablo 1: Term bebekte normal hematolojik değerler.....	6
Tablo 2: Preterm yenidoğanlarda normal hematolojik değerler.....	6
Tablo 3: Yenidoğanlarda anemi nedenleri	8
Tablo 4: Yenidoğanlarda polisitemi nedenleri	18
Tablo 5: Yenidoğanda polistemi sınıflandırması	19
Tablo 6: Yenidoğanlarda normal lökosit değerleri	25
Tablo 7: Yenidoğanlarda nötropeni etiyoloji	25
Tablo 8: Yenidoğanlarda trombositopeni etyolojisi.....	29
Tablo 9: Yenidoğanlarda yaşa göre trombositopeni nedenler.....	30
Tablo 10: Yenidoğanlarda hiperkoagülabilitenin nedenleri	36
Tablo 11: Neonatoloji servisinde yatan hastalardaki hematolojik anomaliler	48
Tablo 12: Anemi tespit edilen olguların genel özellikleri.....	49
Tablo 13: Anemi tespit edilen hastalarda risk faktörleri	50
Tablo 14: Polisitemi tespit edilen olguların genel özellikler	52
Tablo 15: Polisitemi tespit edilen hastalarda risk faktörleri.....	52
Tablo 16: Polisitemi tespit edilen hastalardaki klinik semptom ve bulgular	53
Tablo 17: Polisitemi tespit edilen hastalardaki metabolik bozuklar	54
Tablo 18: Nötropeni tespit edilen olguların genel özellikleri	55
Tablo 19: Nötropeni tespit edilen hastalarda risk faktörleri.....	56
Tablo 20: Lökositoz tespit edilen olguların genel özellikler.....	57
Tablo 21: Lökositoz tespit edilen hastalardaki risk faktörleri.....	57
Tablo 22: Trombositopeni tespit edilen olguların genel özellikleri	58
Tablo 23: Trombositopeni tespit edilen hastalardaki risk faktörleri	60
Tablo 24: Tromboz tespit edilen olguların genel özellikleri.....	62

ÖZET

Amaç: Yenidoğanlardaki anormal hematolojik bulguların araştırılması ve bu bulguların etyolojileri, hastaların klinik bulguları, uygulanan tedavi şekilleri ve takiplerinde ortaya çıkan komplikasyonların araştırılması amaçlandı.

Hastalar ve yöntem: Bu çalışmada 15 Şubat 2008 ile 31 Mart 2009 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan servisine yatırılan yenidoğan hastalar prospektif olarak değerlendirildi. Toplam 2000 yenidoğanın belirli aralıklarla tam kan sayımı, periferik kan yaymaları ve hematokrit değerleri kaydedildi. Yenidoğanlardan uygun şekilde alınan kan örneklerinin sonuçları her olgunun kendi gestasyon ve/veya postnatal yaşına göre kıyaslanarak değerlendirildi. Anormal hematolojik bulgular saptanan olgulara eşlik eden risk faktörleri, klinik bulguları, tedavi metotları ve hastalarda görülen komplikasyonlar saptandı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. İstatiksel analiz için Kolmogorov-Smirnov, bağımsız Student-t, Mann-Whitney U, ki-kare, ANOVA ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı.

Bulgular: Yenidoğandaki en sık görülen hematolojik problem olarak anemi (%20) tespit edildi. Yenidoğanlardaki aneminin en önemli risk faktörü olarak %27 oranı ile birinci sırada iyatrojenik kan kaybı tespit edildi. Neonatal polisitemi sıklığı %3,5 olarak belirlendi ve en önemli risk faktörleri olarak birinci sırada % 30 oranı ile gebelik haftasına göre düşük doğum tartılı olmak geliyordu. Polisitemik yenidoğanlarda hematokrit düzeyi ile klinik belirti ve bulguların sıklığı arasında ilişki bulunmadı. Parsiyel kan değişimi yapılan ve yapılmayan hastaların klinik belirti ve bulgular arasında fark olmadığı belirlendi. %2,9 sıklık ile saptanan nötropeni, %89,2 oranında yaşamın ilk bir haftasında ortaya çıktığı ve ortalama 4. ile 8. günler arasında düzeldiği ve en önemli risk faktörleri olarak birinci sırada %41,8 oran ile annede preeklampsi olduğu bulundu.

Neonatal trombositopeni sıklığı %16 olarak bulundu, en önemli risk faktörü olarak birinci sırada %23,3 oranı ile sepsis tespit edildi. Trombositopeni %87,2 oranında yaşamın ilk bir haftasında görüldü ve ortalama 8. günde düzeldiği saptandı. Trombositopenili yenidoğanların %90,9'una trombosit süspansiyonu verilmez iken %9,1'ine bir veya birden fazla trombosit süspansiyonu verildiği belirlendi.

Yenidoğanlarda tromboz insidansını %0,2 olarak belirledi. Tromboz saptanan yenidoğanların etyolojisinde sadece bir hastada intraüterin gelişme geriliği tespit edildi, üç hastanın etyolojisi belirlenemedi.

Sonuç: Yenidoğanlarda tam kan sayımı, periferik kan yayması birçok hastalığın teşhis, takip ve tedavisinde önemli bir yardımcı laboratuvar aracı olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Anemi, nötropeni, lökopeni, polisitemi, trombositopeni, tromboz, yenidoğan

ABSTRACT

Objective: The aim of the study is to identify the abnormal hematological parameters in newborns and the etiology of these parameters as well as the signs, treatment modalities, and complications of patients who had abnormal hematological parameters.

Patients and Method: In the study newborns who had been hospitalized in the Newborn service of Erciyes University, Faculty of Medicine between 15 February 2008 and 15 February 2009 was prospectively evaluated. The results of complete blood count, blood smear and hematocrit from 2000 newborns were documented. The results of blood samples which had been taken by suitable methods from newborns were evaluated. The risk factors, clinical findings, treatment methods and complications of the patients who showed abnormal hematological parameter were determined. The results were given as mean $\pm$ standard deviation. The tests of Kolmogorov- Smirnov, independent student-t, Mann-Whitney U, chi square, ANOVA and Kruskall-Wallis were used.

Results: The most common hematological problem among newborn is anemia (20%). The most important risk factor of neonatal anemia was established as iatrogenic blood loss with a rate of 27%. The incidence of polycythemia was identified as 3.5% and the most common risk factor of polycythemia was small for gestational age with a rate of 30%. The hemotocrit value of polycythemic newborns was not found to be related with the severity of clinical signs and symptoms. As well as, we did not document any relation between the patients who underwent partial exchange transfusion or not. The neutropenia, detected with an incidence of 2.9%, was presented in the first week of life and disappeared at an average day of 4th to 8th day and the most common reason was established as preeclampsia in the mother with a rate of 41.8 %.

The incidence of neonatal thrombocytopenia was found as 16% and first etiological factor was found as sepsis with a rate of 23.3%. Thrombocytopenia was detected in the first week of life in 87.2% and recovered at the mean 8th day. One or more thrombocyte suspension was transfused to 9.1% of the patients, whereas 90.9% of the patient did not require. The incidence of thrombosis in newborn was found to be 0.2%, etiological reason of the neonatal thrombosis had been identified only in one patient as intrauterine growth retardation, and however it could not be identified in the rest of the 3 patients.

Conclusion Complete blood count, blood smear plays an important laboratory helper role in the diagnosis, following treatment of many disease at newborn period.

Keywords: Anemia, neutropenia, leukopenia, polycythemia, thrombocytopenia, thrombosis, newborn.

GİRİŞ VE AMAÇ

Kan sistemine ait tüm hücrelerin yaşam boyu üretimini, değişik şartlara rağmen hassas bir denge içinde tutulmasını sağlayan süreç hematopoez olarak bilinir. Temel kan hücrelerinin üretimini ve dengede tutulmasını sağlayan bu sürecin organizasyonu embriyo, fetüs, yenidoğan, çocuk ve erişkinde büyük oranda benzemesine rağmen, tek hücre olan zigottan 10^{14} oluşan insan vücudu gelişimi sürecinde hematopoez ve hücre sel bileşenlerinin düzenlenmesi, yenidoğanın hematolojik sorunlarının patofizyolojisini anlamamıza katkı sağlayan büyüleyici farklılıklar içerir.

Yenidoğandaki en yaygın hematolojik bozukluk anemidir. Anemi, yaş (yenidoğanlar için gebelik yaşı ve doğum sonrası yaş) ve cinsiyete göre eşlenmiş bireylerden oluşan nüfus için belirlenen normal değer aralığının altındaki eritrosit kitlesi olarak tanımlanır. Gebelik yaşına bakmaksızın, uygun şekilde alınan kan örneğinde 14 gr/dl'nin altında hemoglobini (Hb) olan tüm yenidoğanlar anemik olarak değerlendirilmeli ve hasta ile ilgili bilinen nedenler düşünülüp uygun incelemeler yapılmalıdır.

Yenidoğandaki en yaygın hematolojik bozukluk olan aneminin en sık nedeni fizyolojik değişiklikler ve iyatrojenik kan alınmasıdır. Bununla birlikte, ek incelemeler ve tedavi gerektiren patolojik anemiye sahip yenidoğanların tanımlanması önemlidir. Yenidoğan döneminde anemi ile en sık ilişkiye sahip hastalıklar immün hemoliz ve kalıtsal eritrosit bozukluklarıdır.

Polisitemi ve hiperviskozite yenidoğan döneminde sık karşılaşılan önemli problemlerden olup periferik venöz hematokrit değerinin % 65 ve üzerinde, hemoglobinin ise 22 gr/dl değerinin üzerinde olması olarak tanımlanır. Polisitemiye

bağlı kan viskozitesindeki artış, kan akımını yavaşlatıp yenidoğan döneminde önemli morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır.

Geçici nötropeni miadında doğan bebeklerde nadir iken preterm yenidoğanlarda oldukça sıktır. Nötrofil için normal değerler, özellikle de yaşamın ilk günlerinde hem gebelik yaşı ile hem de doğum sonrası yaş ile değişkenlik gösterir. Doğumdaki nötrofil sayısının $2000/\text{mm}^3$ değerinden düşük olması anormal sayılarla sebebinin araştırılması gerekir.

Preterm yenidoğanlarda nötropenin en sık nedeni gebelik haftasına göre düşük doğum tartılı olmak “small for gestational age” (SGA) ve/veya annedeki hipertansiyon iken miadında doğan bebeklerde bakteriyel veya viral enfeksiyonlardır.

Diğer önemli nedenleri, şiddetli enfeksiyonun yanı sıra nötrofil üretiminin düşmesi, allo-immün nötropeni ve doğumsal nötropeniden oluşur.

Yenidoğanda $150.000/\text{mm}^3$ altındaki trombosit sayısı trombositopeni olarak tanımlanmaktadır. Birinci trimesterde üretimi başlayan trombositler ikinci trimesterin ortalarında $175.000/\text{mm}^3$ - $250.000/\text{mm}^3$ düzeyine ulaşır ve doğuma kadar sabit kalır. Term bebeklerde nadiren görülen şiddetli trombositopeninin tanısının acilen konularak tedavi edilmesi, hayatı tehdit edebilen kanamaları önlemek için önemlidir.

Tromboz; koagülan ve antikoagülan sistem arasındaki dengenin antikoagülanlar aleyhine bozulması sonucu ortaya çıkar. Bu denge ya fibrin oluşumunun artması ya da fibrin yıkımının azalması sonucu bozulmaktadır. Her iki durumda da, tromboza eğilim oluşmaktadır. Hematolojik olarak inme riski, yenidoğan döneminde çocukluk çağı veya sonrasına göre daha yüksek oranda görülmektedir.

Bu çalışmada, Türkiye de en fazla yenidoğan yatak kapasitesine sahip ve bölgesindeki en önemli referans merkezi olan Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi yenidoğan servisinde 15.02.2008 ile 31.03.2009 tarihleri arasında yatarak tedavi gören 2000 yenidoğanın tam kan sayımı ve hastalıklarla ilintili hematolojik bulguları, etyolojileri, klinik bulguları, ortaya çıkış ve düzelme zamanları, uygulanan tedavi şekilleri ve takiplerinde ortaya çıkan komplikasyonlar belirlendi. Böylece yenidoğan servisinde yatarak tedavi gören bebeklerde öldürücü ve kalıcı hasar bırakabilme potansiyeli yüksek olan hematolojik problemlerin sıklığı belirlenerek önleyici ve tedavi edici tedbirler açısından bilgilendirilerek hazırlıklı olunmak üzere veri sağlanması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Gelişimsel Hematopoez

İnsanlarda, ilk hematopoez işaretleri gebeliğin 3. haftasında yolk kesesinde ortaya çıkar (1). Gebeliin 5. haftası ile birlikte hematopoezin ana alanı aort-gonad-mezonefron bölgesinin embriyonik dorsal aort alanıdır (2). Hemen ardından hematopoetik kök hücreler gebeliğin 6–8. haftaları ile birlikte kan hücrelerinin temel üretim alanı haline gelen karaciğere göç eder (1). Kemik iliğinde hematopoez bulguları 11. hafta civarında ortaya çıkmasına rağmen, fetüs karaciğeri 3. trimesterin sonuna kadar hematopoezin temel alanı olarak kalmaya devam eder (3). Bu yüzden miadından önce doğan bebeklerde doğumda ve doğumun hemen sonrasında temel hematopoetik organ karaciğerdir, bu durum rahim içi gelişme geriliği (RİGG) olan yenidoğanlarda görülen hematolojik anormallikler dâhil çok sayıda bozukluğa katkı da bulunur.

Fetüs ve yenidoğanda eritropoez

Eritropoez, gebeliğin 3. haftasında yolk kesesinde eritrositlerin üretilmesi ile ilk ortaya çıkan hematopoetik seridir. Hemoglobın ve eritrosit üretim hızı doğumda dramatik olarak düşer ve muhtemelen doğumdan itibaren doku oksijenlenmesindeki ani artışa cevap olarak hayatın ilk 2 haftası boyunca düşük kalmaya devam eder. Doğumdan birkaç hafta sonra eritrosit üretiminde fizyolojik artış başlar ve doğum haftası kaç olursa olsun sağlık bir bebekte 3 aylık olunca günlük 2 ml kırmızı kan hücresi üretebilecek düzeye ulaşır (4).

Eritrositlerin azalmış yaşam süresi: Miadından önce doğan bebeklerde daha fazla olmak üzere yenidoğan eritrositleri, erişkinlere kıyasla daha kısa bir ömüre sahiptirler.

Ortalama eritrosit ömrü preterm yenidoğanlarda 35–50 gün, miadında doğanların 60–70 gün ve sağlıklı erişkinlerde 120 gündür (5). Yenidoğandaki kısalmış eritrosit ömrünün nedenleri osmotik yıkıma artmış hassasiyet, artmış mekanik frajilite, artmış lipid içeriği ve insülin bağlayıcı alanlardır.

Değişen eritrosit metabolizması: Yenidoğanların glikoliz ve pentoz fosfat yolları, erişkininkine nazaran oksidan hasara duyarlılığı artıracak şekilde farklılık gösterir ancak bu farklılıkların klinik etkileri belirsizdir (6, 7).

Fetüs ile yenidoğanda globin zincir sentezindeki değişiklikler: İlk üretilen globin zinciri epsilon globindir ve bunu hemen ardından alfa ve gamma globin zincirleri üretilir. Bu şekilde gebeliğin 4–5 haftasında üretilen ve doğuma kadar baskın olan hemoglobin Hb-F'tir. Erişkin hemoglobini olan Hb-A da erken dönemde (6–8 hafta) üretilir ancak 30–32.haftalara kadar düşük düzeylerde (%10–15) kalır. Bu tarihten sonra Hb A üretimi Hb F üretimindeki düşüş ile eş zamanlı olarak artmaya başlar ve miadında doğumda ortalama %70–80 Hb F, %25–30 Hb A, küçük miktarda Hb A₂ ve eser miktarda Hb Bart ile sonuçlanır (8,9). Doğumdan sonra ortalama yaş 12 ay olduğunda Hb F %2'nin altına düşer.

Fetüs ve yenidoğanda eritropoetin üretimi: Fetüs ve yenidoğanda eritropoezin düzenlenmesinde temel sitokin eritropoetindir (10, 11). Eritropoetin plasentadan geçemediği için fetal eritropoezin eritropoetin-aracılı düzenlenmesi çoğunlukla fetüsün kontrolündedir (11). Fetüste eritropoetin üretiminin ana bölgesi karaciğerdir ve fizyolojik koşullarda eritropoetin üretimi için tek uyarı anemi olsun ya da olmasın hipoksidir (12). Bu durum diyabeti veya hipertansiyonu olan annelerin fetüslerinde veya RİGG veya siyanotik doğumsal kalp hastalığı olan fetüslerdeki yüksek eritropoetin düzeyini açıklayabilir. Eritropoetin aynı zamanda yenidoğanın hemolitik hastalığı (YHH) gibi nedenlere bağlı fetal anemide yükselir (13).

Fetüs ve yenidoğanda lökosit üretimi

Nötrofiller

Birinci ve ikinci trimesterde dolaşan nötrofil sayısı ($100\text{--}200/\text{mm}^3$) düşüktür; daha sonra sayılar kademeli olarak artarak miada ulaşıldığında $2000/\text{mm}^3$ 'e ulaşır, miadından önce doğan bebeklerde sayılar biraz daha düşüktür (**tablo 1**) (14). Erişkin ile yenidoğan arasında nötrofil üretimi açısından temel fark nötrofil depolama havuzu özellikle

preterm yenidoğanlarda küçüktür ve bu durum özellikle RİGG olan veya annedeki hipertansiyonun etkilerine maruz kalan yenidoğanlarda daha belirgindir (15–17).

Nötrofil depolama havuzu, fetüs veya yenidoğanın enfeksiyona cevap olarak harekete geçirebileceği nötrofil rezervini yansıtır ki bu hal premature ve RİGG olan bebeklerde bakteriyel enfeksiyonun nispeten sık görülmesini açıklayabilir (18, 19). Nötrofil depolama havuzu, kemik iliğindeki parçalı nötrofil, bant nötrofil ve metamiyelosit sayısı olarak tanımlanır.

Monosit, eozinofil ve lenfosit

Erişkin kanında bulunan tüm lökosit tipleri aynı zamanda fetüs ve yenidoğan kanında da görülür (20). Monositler dolaşıma gebeliğin 4–5. eozinofiller ise 14–16. haftalarında katılırlar ve her bir hücre tipi başlangıçta düşük sayıda bulunurken doğuma kadar yavaşça yükselerek normal değerlerine ulaşır (**tablo 1**). İnsan fetüsünde lenfopoez ile ilgili çalışma sayısı azdır, hem T lenfosit hem de B lenfositler sırası ile fetüs karaciğerinde gebeliğin 7 ve 8. haftalarında düşük sayılarda bulunur ve ikinci trimesterde fetal kan, kemik iliğinde ve timusta T lenfositler saptanır (21). Doğum zamanında dolaşımdaki mononükleer hücrelerin %40-45'ini T lenfositlerden oluşur ve CD4:CD8 oranı erişkindeki orandan (3:1) hafifçe yüksektir (5:1). B lenfositler fetal kan ve kemik iliğinde gebeliğin 12. haftası civarında bulunur ve miada gelindiğinde dolaşan mononükleer hücrelerin %4-5'ini oluşturur (22).

Fetüs ve yenidoğanda megakaryopoez ve trombosit üretimi

Trombositler fetal dolaşımda ilk olarak gebeliğin 5–6. haftalarda görülür (21). İkinci trimester boyunca trombosit sayısı normal erişkin değerlerine (175000–250000/mm³) ulaşır (20). Bu nedenle 150.000/mm³ altındaki trombosit sayıları miadında doğan bebekler için bile anormaldir. Fetüs ve yenidoğanda trombosit üretimini düzenleyen temel sitokin erişkinde olduğu gibi trombopoetindir (23).

Fetal megakaryositler erişkin kemik iliğinde bulunanlardan daha küçük ve daha az olgunlaşmışlardır (24, 25). Fetal öncül hücreler ve trombosit üretimi ve trombopoetin üretim kapasitesi erişkine oranla daha düşüktür (23–26).

Tablo 1. Miadında doğan bebekte normal hematolojik bulgular

	Yenidoğan	2 haftalık	2 aylık
Hemoglobin (gr/dl)	14,9–23,7	13,4–19,8	9,4–13
Hematokrit (%)	47–75	41–65	28–42
MCV (fl)	100–125	88–110	77–98
Normoblast (mm⁻³)	<5000	<1000	<1000
Lökosit (mm⁻³)	10000–26000	6000–21000	5000–15000
Nötrofil (mm⁻³)	2700–14400	1500–5400	700–4800
Monosit (mm⁻³)	0–1900	100–1700	400–1200
Lenfosit (mm⁻³)	2000–7300	2800–9100	3300–10300
Eozonofil (mm⁻³)	0–850	0–850	50–900
Bazofil (mm⁻³)	0–100	0–100	20–130
Trombosit (mm⁻³)	150000–450000	150000–450000	150000–450000

Tablo 2. Miadından önce doğan bebekte normal hematolojik bulgular

	24-25 hafta	26-27 hafta	28-29 hafta	30-31 hafta
Hemoglobin (gr/dl)	19,4 ± 1,5	19 ± 2,5	19,3 ± 1,8	19,1 ± 2,1
Hematokrit (%)	63 ± 4	62 ± 8	60 ± 7	60 ± 8
MCV (fl)	135 ± 0,02	132 ± 14,4	131 ± 13,5	127 ± 12,7
Retikülosit(x10⁹/l)	279 ± 23	454 ± 15	347 ± 12	278 ± 10
Trombosit (mm⁻³)	150000–450000	150000–450000	150000–450000	150000–450000

YENİDOĞAN ANEMİSİ

Yenidoğandaki en yaygın hematolojik bozukluk olan aneminin en sık nedeni fizyolojik değişiklikler ve iyatrojenik kan alımına bağlıdır (27). Yenidoğan döneminde anemi ile en sık ilişkiye sahip hastalıklar, immün hemoliz ve kalıtsal eritrosit bozukluklarıdır. İleri incelemelerin uygun bir biçimde kullanılması birçok bebekte nedeni ortaya çıkarır. Yenidoğandaki anemi için tedavi seçenekleri sınırlıdır ve temel olarak kan transfüzyonlarının akılcı kullanımı ve anemiden korunmayı içerir.

Eritrositler ve kan hacmi için normal değerler

Miadında ve miadından önce doğan bebeklerde hemoglobin, hematokrit ve ortalama eritroist hacmi “mean corpuscular volume” (MCV) için doğum sırasındaki normal değerler sırası ile **tablo 1** ve **tablo 2** de gösterilmiştir.

Miadında doğan bebeklerde hemoglobin, hematokrit, eritrosit endeksleri ilk birkaç hafta boyunca azalır. Ortalama hemoglobin yaşamın 4. haftasında 13–14 gr/dl’a düşer. Hemoglobin, MCV ve MCH için normalin alt sınırları yaşamın 7–9. haftalarında sırası

ile 9, 5-11gr/dl, 77 fl ve 26 pg değerlerine düşer. Klinik seyirleri ve transfüzyon gereksinimleri değişken olduğu için preterm bebeklerde bu değişikliklerin yorumu güçtür.

Bununla birlikte, 1970'lerde iyi durumdaki preterm bebekler ile yapılan çalışmalar yaşamın 4-8. haftalarında ortalama 6,5-9 gr/dl değerine ulaşan hızlı ve kademeli bir düşüşü ortaya koymuştur (4). Eritropoez baskılandığı için doğumdan sonra retikülosit sayısı hızla düşer ve miadında doğan bebeklerde yaşamın 7-8 haftalarında ve preterm bebeklerde ise 6-8. haftalarında artmaya başlar (4,28). Doğumda normal kan hacmi gebelik yaşına ve korda klemple uygulanma zamanına bağlı olarak değişir. Miadında doğan bebeklerde, ortalama kan hacmi 80ml/kg (50-100ml/kg) ve preterm bebeklerde ise daha yüksek olmak üzere 106ml/kg (85-143ml/kg) düzeyindedir (29,30). Miadında ve miadından önce doğan bebekler doğumda yeterli demir, folik asit ve vitamin B-12 vitamini depolarına sahiptirler. Bununla birlikte hem demir, hem de folik asit depoları preterm bebeklerde daha düşüktür ve eğer önerilen günlük alınması gereken miktar alınmaz ise 2-4 ay sonra eksikliğe neden olacak kadar hızlı düşerler. Genel olarak, miadında normal Hemoglobin seviyesi ile doğan yenidoğanların bile demir depolarının, doğum ağırlığının iki katına çıktığı sürede yetersiz olacağı öngörülmektedir (31).

Anemini tanımı

Yaş ve cinsiyete göre eşlenmiş bireylerden oluşan nüfus için belirlenen normal değer aralığının altındaki eritrosit kitlesi olarak tanımlanır (27). Term ve preterm bebekler için doğum sırasındaki normal değerler **tablo 1 ve tablo 2** de gösterilmiştir; bunlardan görüleceği üzere gebelik yaşına bakmaksızın, uygun şekilde alınan kan örneğinde 14gr/dl'nin altında hemoglobini olan tüm yenidoğanlar anemik olarak değerlendirilir (27).

Hemoglobin konsantrasyonu 14gr/dl altında olan tüm yenidoğanlarda detaylı araştırma gerekmeyebilir ama bilinen nedenler düşünülüp uygun incelemeler yapılmalıdır (**Tablo 3**).

Düşük Hb değeri klinik tabloya uymadığında ilk adım tekrar örnek almaktır çünkü birçok olguda örnek alınan bölgeye (venöz örneğe karşılık topuk kanı) veya örnek alma tekniğine bağlı olarak ölçülen Hb konsantrasyonu doğru değildir. Venöz kan örneğindeki Hb konsantrasyonu eş zamanlı olarak alınan topuk kanı örneğinden düşüktür. Yaşamın ilk birkaç saatinde bu fark 2-4gr/dl dir ve düşük gebelik yaşlarında

fark daha büyük olmaktadır (32). Venöz ve kapiller Hb arasındaki fark, gebelik yaşıyla ve doğum sonrası yaşla birlikte azalır. Yaşamın 5. gününde iyi alınmış bir topuk kanı ile venöz örnek arasında Hb konsantrasyonu açısından nerede ise fark yoktur (4,32)

Tablo 3. Yenidoğanda Anemi nedenleri

1.Eritrosit üretiminde azalmaya bağlı
Diamond-Blackfan anemisi Doğumsal enfeksiyon (sitomegalovirüs, kızamıkçık, vb) Doğumsal diseritropoetik anemi Pearsons sendromu Doğumsal lösemi
2. Artmış eritrosit yıkımına bağlı anemi (Hemolitik anemi)
Rh, ABO uyumsuzluğu Maternal otoimmün hemoliz Eritrosit zar bozuklukları Eritrosit enzim eksiklikleri Hemoglobinopatiler Enfeksiyonlar (sifiliz, sitomegalovirüs, malarya, toxoplazma, vb) Yaygın damar içi pıhtılaşma Galaktozemi Makro/mikroanjiopati (vasküler malformasyon)
3. Kan kaybına bağlı
İkizden ikize tranfüzyon Fetomaternal tranfüzyon Kordun geç ve/veya bebeğin kord seviyesinden yukarıda tutulması Sefal hematoma, İntrakranial hemanjiom İyatrojenik
4. Fizyolojik Prematür anemisi

Kordon klempinin etkisi

Doğumda Hb konsantrasyonuna etki yapan majör etkenlerden biri kordona klempin uygulanma zamanı ve bu sırada bebeğin pozisyonudur. Miadında doğan bebeklerde plasenta damarları doğumda yaklaşık 100 ml kan içerirler. İlk 15 saniye içerisinde plasenta kanının %25'inin ve ilk dakika içinde ise %50'sinin (miadında bebekte 50 ml) transfüzyona uğradığı hesaplanmıştır (33). Kordona klempin erken veya geç konulması hemoglobin konsantrasyonunda yaklaşık 3gr/dl lik fark oluşturabilir (34).

Aneminin yenidoğana fizyolojik etkileri

Yenidoğanda aneminin klinik önemi, bebeğin yeterli doku oksijenasyonunu sürdürüp sürdüremediğine bağlıdır. Bu ise yalnız başına Hb konsantrasyonuna bağlı değildir. Doku oksijenasyonu bebeğin kalp fonksiyonlarından ve Hb'in taşıdığı oksijeni bırakma kapasitesinden de etkilenir. Kanın oksijeni bırakma kapasitesinin doğumdan itibaren hemoglobin-oksijen dissosiyasyon eğrisinin durumunu yansıtacak şekilde arttığı gösterilmiştir. Yenidoğanlarda hemoglobin-oksijen dissosiyasyon eğrisinin durumunu belirleyen en önemli iki faktör Hb F ve eritrositlerde 2-3 difosfogliserat (2-3 DFG) konsantrasyonudur. Yüksek Hb F ve düşük 2-3 DFG'nin her ikisi de eğrinin sola kaymasına yol açarak Hb'in oksijene artan ilgisini gösterir ki, bu durumda dokuya daha az oksijen bırakılır. Miadında doğmuş ve preterm bebeklerde yaşamın ilk birkaç ayında 2-3 DFG seviyelerinin artması ve Hb F seviyelerinin düşmesi ile hemoglobin-oksijen dissosiyasyon eğrisi kademeli bir şekilde sağa doğru kayar. Bunun sonucunda Hb'in oksijene ilgisi azalır ve dokuya oksijen iletimi artarak ilk birkaç aydaki Hb'in düşüşünün etkileri dengelenir.

Yenidoğan anemisinin patogenezi ve nedenleri

Yenidoğan dönemindeki anemi daha büyük çocuklar ile karşılaştırıldığında farklı fizyolojik özelliklere ve patogeneze sahiptir. Yenidoğan anemisinin temel nedenleri **tablo 3** de gösterilmiştir.

Genel olarak anemi aşağıdaki mekanizmalardan bir veya daha fazlası ile ortaya çıkar:

- Uygunsuz şekilde azalan eritrosit üretimi
- Artmış eritrosit yıkımı/ eritrosit ömründe azalma
- Kan kaybı
- Bu mekanizmaların birleşimi

1) Azalmış eritrosit üretimine bağlı yenidoğan anemisi

Yenidoğan döneminde eritrosit üretimi azalmasına bağlı anemi sık olmamakla birlikte bu tür bozuklukların çoğu şiddetli ve ömür boyu sürebileceği için klinik olarak önemlidir (27). Azalmış eritrosit üretimi ile ilgili temel tanısal ipucu direkt antiglobin testinin (direkt Coombs testi) negatif olması ve düşük retikülosit sayısının ($<20 \times 10^9$)

birlikteliğidir. Diğer yararlı bir nokta ise bozukluğun eritrosit ile sınırlı (anemi ile birlikte lökosit ve trombosit sayılarında düşüklük) olup olmadığının saptanmasıdır.

En önemli nedenler doğumsal enfeksiyonlar (özellikle parvovirüs enfeksiyonları) ve genetik bozukluklardır.

Anemi ve doğumsal enfeksiyon

Eritrosit üretiminde azalmaya bağlı olarak anemiye neden olan enfeksiyonlar parvovirüs B19, sitomegalovirüs, toksoplazmozis, doğumsal sifiliz, kızamıkçık ve herpes simpleks enfeksiyonlarını içerir (35,36). Neden olan enfeksiyonun tanımlanması için koriyoretinit, sarılık, pnömoni, deri lezyonları, RİGG, ve hepatosplenomegali gibi iyi bilinen klinik bulgulara ve özgül mikrobiyolojik tanı testlerine dayanır.

Parvovirüs B19 ve fetal/yenidoğan anemileri

Annenin parvovirüs B19 ile enfeksiyonu olguların %9'unda rahim içi ölüme neden olacak şiddette fetal anemiye neden olur (36–38). Açıklanamayan her fetal hidrops olgusunda fetal parvovirüs B19 enfeksiyonu akılda tutulmalıdır (39-41). **Genetik bozukluklara bağlı olarak eritrosit üretiminde bozukluk**

Eritrosit üretiminde azalmaya bağlı yenidoğan anemisi ile kendini gösteren doğumsal veya kalıtsal bozukluklar; Diamond-Blackfan anemisi, doğumsal diseritropoetik anemi ve Pearson sendromunu içerir.

Diamond-Blackfan anemisi

1 milyon canlı doğumda 5–7 görülme sıklığına sahip olan Diamond-Blackfan anemisi doğumsal eritrosit aplazilerinin en sık nedenidir. Olguların %25'inde hastalık doğumda kendini gösterir ve ender durumlarda 2.trimesterde fetal anemi ve hidrops olarak kendini gösterir (42–44).

Doğumsal Diseritropoetik Anemi (DDA)

Doğumsal Diseritropoetik Anemi etkisiz eritropoeze bağlı olarak eritrosit üretilmemesi ile karakterize ender bir gruptur. DDA olguları doğumla birlikte görüldüğü ve bazı şiddetli olgularda hidrops fetalis ile kendini gösterdiği bildirilmiştir (45).

Pearson Sendromu

Bu nadir hastalık mitokondri deoksiribonükleotid asit (DNA) sındaki mutasyonlar tarafından oluşturulur. Sıklıkla düşük gebelik yaşına sahip yenidoğanlarda ortaya çıkar ve yaşamın ilk haftalarında kendini gösterir (46).

2) Artmış eritrosit yıkımına bağlı anemi (Hemolitik anemi)

Prematürite anemisi ve kan kaybına bağlı anemilerden sonra yenidoğan anemisinin en sık nedeni hemolizdir (27). Yenidoğan dönemindeki geçici ve hafif hemolitik anemi, ilerleyen çocukluk dönemlerinde daha ciddi klinik tablolara yol açabilir (rneğin eritrosit enzim bozuklukları).

Hemolitik anemi düşündüren temel ipuçları, retikülosit ve/veya normoblast sayısında artış, indirekt hiperbilirubinemi, pozitif Coombs testi (eğer immün ise) ve periferik yaymada eritrosit morfolojisinde karakteristik değişiklikler (herediter sferositoz) dir.

Yenidoğan hemolitik anemilerinin temel tipleri **tablo 3**'de sıralanmıştır. Nedeni ayırt etmek için zgn testler gerekebilir.İlk adım immün hemolitik anemilerde pozitif ve immün olmayanlarda ise negatif olan Coombs testi olabilir. İmmün hemolitik anemilerin temel nedeni Yenidoğanın hemolitik hastalığı (YHH) dir. Yenidoğanlardaki immün olmayan anemilerin temel nedenleri ise:

- Eritrosit zar bozuklukları
- Eritrosit enzimlerinin bozuklukları
- Hemoglobinoopatilerdir

Yenidoğanın hemolitik hastalığı ve diğer immün hemolitik anemiler

Coombs pozitif hemolizin en yaygın nedeni, annenin IgG allo-antikorlarının fetal eritrositleri plasenta yolu ile geçişine bağlı olarak parçalamasına bağlı gelişen YHH dır (47).

Yenidoğanın hemolitik hastalığına neden olan temel allo-antikorlar, Rh Antijenlerine (anti-D, anti-c ve anti-e), anti-Kell, anti-Kidd (J^k), anti-Duffy (F^y) karşı gelişen antikorlar ve anti-U antijenini de içeren kan grubu sistemi antikorlarıdır. 1200 gebelikten birini etkileyen anti-D önemli hemolize yol açan en sık allo-antikordur (48-50). Anti-Kell antikorları en seyrek grlndir ama hemolize neden olmasının yanı sıra eritropoezi de inhibe ederek fetüs ve yenidoğanda şiddetli anemiye neden olur (51).

YHH olan bebeklerin çoğunda sarılık ve/veya anemi görülür ve daha önceden duyarlaşmış annelerden doğarlar. Şiddetli anemisi olan yenidoğanlarda hepatosplenomegali gibi ekstramedüller hematopoez kanıtları sıklıkla mevcuttur ve bazı durumlarda “blueberry muffin’li bebek” görünümünde deri lezyonları oluşturur (52,53)

ABO antikorlarına bağlı yenidoğanın hemolitik hastalığı

ABO hemolitik hastalığı, kan grubu O olan kadınların çocuklarında oluşur ve bunların arasında yüksek IgG antikor titresine sahip %1’lik dilim ile sınırlıdır. Anti-A ya bağlı hemoliz anti-B ye bağlı hemolizden daha sıktır (150 doğumda bir). Anti-Rh antikorlarının aksine hem anti-A hem de anti-B antikorları önemli derecede anemi olmaksızın hiperbilirubinemiye yol açar.

Yenidoğanın hemolitik hastalığında tedavi

Risk altındaki tüm yenidoğanlardan hemoglobin, bilirubin ölçümü ve Coombs testi için kordon kanı alınmalıdır ve hiperbilirubinemi ve/veya anemi uygun şekilde tedavi edilene kadar hastanede tutulmalıdırlar. .

Anti-Kell’e bağlı YHH’da anemi sarılıktan daha belirgindir ve şiddetli anemiye rağmen az miktarda fototerapi gerekebilir (54). ABO ilişkili YHH olan bebeklerin, yaşamın ilk birkaç gününde şiddetli anemi gelişimi hariç, nadiren eritrosit transfüzyonlarına gerek duyarlar. (55-58).

Eritrosit zarı bozukluklarına bağlı yenidoğanın hemolitik anemisi

Eritrosit zar bozukluğu olan bir yenidoğan ile ilgili temel ipuçları aile öyküsüdür, eğer aile öyküsü yoksa, açıklanamayan hemoliz ve anormal kan yaymasıdır (59).

Hereditör Sferositoz

En yaygın eritrosit zar defektidir. Hereditör sferositoz genetik olarak heterojendir ve spektrin, anikrin, protein 4,1 ve protein 3’te mutasyonlar bildirilmiştir (60,61). Yenidoğanda hereditör sferositozun normal klinik görünümü konjuge olmamış hiperbilirubinemidir. Etkilenen yenidoğanların büyük kısmı anemik değildir ama çok az bir bölümünde transfüzyon gerektirecek şiddette anemi görülebilir.

Hereditör Eliptositozis

Bu daha karmaşık bir bozukluktur. Spektrin, anikrin veya protein 4,1 genlerinde farklı mutasyonlar tarafından oluşturulur (60,61).

Hereditör piro-polikilositozis (HPP)

Hereditör piro-polikilositoz olan yenidoğanlar eritrosit hücre zarında birden çok mutasyona sahiptir (60, 61). Sık görülmeyen Hereditör piro-polikilositozis önemlidir çünkü yaşla birlikte düzelmeyen, şiddetli, transfüzyona bağımlı anemiye neden olurlar.

Eritrosit enzim bozukluklarına bağlı yenidoğan anemileri

Yenidoğan döneminde kendini gösteren temel eritrosit enzim bozuklukları glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği ve pirüvat kinaz (PK) eksikliğidir, genellikle kendilerini indirek hiperbilirubinemi ile gösterirler (62). Yenidoğanın G6PD eksikliğinde yaşamın ilk birkaç günü içinde sarılık ortaya çıkar ve sıklıkla şiddetlidir; anemi oldukça nadirdir ve kan yayması tamamen normaldir; bu nedenle tanı G6PD enziminin periferik kan örneğinde çalışılması ile konabilir (62).

Pirüvat kinaz eksikliği

Pirüvat kinaz enzimi eksikliği yenidoğandaki en sık ikinci eritrosit enzim bozukluğudur. Otozomal resesif kalıtılan bu hastalık, hafif anemiden hidrops fetalise kadar değişkendir (63, 64). Şiddetli olgularda doğumdan sonraki 24 saatte hızla ortaya çıkan sarılık vardır ve kan değişimi gerekebilir (63).

Yenidoğanda görülen diğer eritrosit enzim bozukları

Eritrosit enzimlerinin diğer bozuklukları nadir görülür. Yenidoğan döneminde uyanık olunması gereken konu otozomal resesif kalıtılan triozfosfat izomeraz enzim eksikliğidir (65).

Yenidoğanda hemoglobinopatilere bağlı hemoliz

Alfa (α) talasemi majör istisna olmak üzere hemoglobinopatiler genellikle yenidoğan döneminde kendini göstermez. Bazı durumlarda erişkin ve çocuklarda tamamen sessiz olan α -globin ve gama (γ)-globin gen mutasyonları geçici hemolitik anemiye neden olabilir (66).

Alfa-talasemi majör

Alfa-talasemi majör, kromozom 16 daki 4- α globin geninin delesyonu ile oluşur (9). İkinci trimester sırasında rahim içi transfüzyon yapılan hastalarda normal büyüme ve gelişime dair rapor vardır (67–69). İkinci trimesterde şiddetli fetal anemi ile kendini gösteren olgular α -talasemi majör açısından değerlendirilmelidir.

Alfa ve gamma globinin yapısal anormallikleri

Alfa ve γ -globin gen varyantların çoğu klinik olarak sessizdir. Bazı durumlarda α -globin gen varyantları yenidoğanda hemolitik anemiye neden olabilir (70).

Beta-talasemiler ve orak hücreli anemi

Bu hastalıklar yenidoğan döneminde belirti vermeden seyretmesine rağmen, tarama testleri sayesinde tanımlanırlarsa en kısa zamanda uzman görüşü alınmalıdır (71). β -talasemi majörlü bebekler 6. ay civarında transfüzyona gereksinim duyarlar (72).

3) Kan kaybına bağlı anemi

Yenidoğan anemisine neden olan kan kaybı, sefal hematoma veya kordon rüptüründe olduğu gibi çok aşikâr olabilir veya özgül olarak düşünülmediğinde kaçırılması kolay olan belirsiz durumlar şeklinde olabilir. Geleneksel olarak kan kaybına bağlı anemiler kan kaybının meydana geldiği zamana göre sınıflandırılır; (**tablo 3**). Hastaneye yatırılan yenidoğanlarda en sık anemi nedeninin iyatrojenik kan alımına bağlı kan kaybı olduğunu belirtmek gereklidir (27).

Doğumdan önce oluşan kan kaybı

İkizden-ikize transfüzyon

İkizden-ikize transfüzyon monokoriyal plasenta olan monokoryonik ikizlerde meydana gelir (73).

İkizden-ikize kronik transfüzyon ikizlerin doğum kiloları arasında belirgin farka neden olur, ancak yeni çalışmalar ikiz çiftlerinin çoğunda $<5\text{gr/dl}$ hemoglobin uyumsuzluğuna sahip olduğunu göstermiştir (73). Verici ikiz daha küçüktür ve soluk, letarjik veya aşikâr kalp yetmezliğine sahip olabilir; alıcı ikiz hiperviskosite ve hiperbilirubinemi ile birlikte pleotorik olabilir ve nadiren 30gr/dl düzeyine ulaşan hemoglobine sahip olabilir.

Feto-maternal hemoraji

Bu durum kendiliğinden veya travmaya ikinci olarak gelişebilir. Kendiliğinden feto-maternal kanamaların çoğu 3.trimesterde veya doğumda meydana gelir. Feto-maternal kanamalar fetal kan örneklenmesi ve sezaryen gibi invaziv girişimler ile artabilir.

Atakların çoğunda çok küçük miktarda kan kaybı ($0,5\text{ml}$ veya daha az) söz konusudur ama kan hacminin %20'den fazlasının akut kaybı rahim içi ölüm, şok veya hidropsa

neden olabilir (74). Normalde sağlıklı olan bebekte doğum anında çok az sarılık ile birlikte veya sarılık olmaksızın anemi varlığı tanısız ipucunu oluşturur. En yararlı tanısız testler, Kleihauer testi ve kan yaymasından oluşur (75).

Doğum sırasında veya sonrasında kan kaybı

Doğum sırasındaki kan kaybı genellikle plasenta previa, abruptio plasenta veya sezaryen sırasında plasenta insizyonu gibi obstetrik komplikasyonlara bağlıdır.

Prematür anemisi

Patogenezi

Hemoglobin gebelik yaşından bağımsız olmak üzere tüm yenidoğanlarda doğumdan sonra düşer. Hemoglobindeki bu normal fizyolojik düşüş, preterm yenidoğanlarda miadında doğanlara kıyasla daha fazladır ve bebekte herhangi bir anormallik ile ilişkili görünmediğinden “prematürün fizyolojik anemisi” olarak adlandırılır. Patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır ama katkı da bulunan faktörler fetal eritrositlerin azalmış eritrosit ömrü, göreceli olarak düşük eritropoetin düzeyi ve yüksek büyüme hızıdır (4). Pratikte, pretermilere rutin folik asit ve demir desteği verilmesi besinle alım eksikliğinin nadiren rol oynadığı anlamına gelir (31, 76, 77).

Hastanede yatırılarak tedavi edilen preterm bebeklerin çoğu için iyatrojenik kan alımı ve tanısız testler bu fizyolojik sürece katkı yapar. Prematür anemisinin klinik önemi yenidoğanlarda eritropoezin en alt noktasına ve aneminin daha şiddetli hale gelişine klinisyenlerin dikkat etmesi ile preterm bebeklerde yerine koyma transfüzyonlarına olan gereksinimin azaltılabilesidir.

Tanı

Miadında bir bebek için hemoglobinin en alt noktası 9,4–11 gr/dl arasındadır ve bu alt noktaya 8–12. Haftalarda ulaşılır (**tablo 1**). Preterm bebeklerde hemoglobinin dip noktasına 4–8. haftalarda ulaşılır ve hemoglobin değeri 6,5–9 gr/dl’ye kadar düşebilir. Yavaşça düşen hemoglobin ile birlikte normokromik, normositer eritrositler, hafif derecede düşmüş retikülosit (20×10^9) ve çekirdekli eritrosit görülmeyen kan yayması olan miadındaki bir bebekte tanı çoğunlukla kesindir.

Tedavi

Prematür anemisinin tedavisinin 3 aşaması vardır. İlki klinik özelliklerin ve şemaların kullanılması ile aneminin diğer nedenlerinin ekarte edilmesidir, ikinci olarak transfüzyon yapıp yapılmayacağına karar verilmesidir. Üçüncüsü ise olası transfüzyon hasarlarından dolayı transfüzyon gereksinimini azaltmak için yenidoğan anemisin erken teşhis ve tedavisi oldukça önemli hale gelmiştir.

Eritropoetin ve anti-anemiklerin rolü

Prematür anemisinin şiddeti ve buna bağlı olarak da eritrosit transfüzyonu gereksinimi aşağıdaki yaklaşımlar azaltılabilir:

1. Kan testlerinin akılcı kullanımı ile iyatrojenik kan kaybının azaltılması (78,79)
2. Tüm preterm bebekler için folik asit ve demir desteği uygulanması. Yaşamın 4–6. haftasından itibaren 3mg/kg/gün demir verilmesi veya 0,5–0,9 mg/dl demir ile güçlendirilmiş formüllerin kullanımı (31,77) Günlük 50 mcg veya haftada bir kez 500 mcg folik asit (76)
3. Eritropoetin kullanımdan tedbirli olunması

Yenidoğan anemisinden sakınmak için eritropoetin kullanımı ile ilgili olarak iki güncel meta-analizi de içeren birçok çalışma incelenmiştir rekombinant eritropoetin eritropoezi uyararak tüm preterm bebeklerde biyolojik etkinlik gösterdiği aynı zamanda preterm bebeklerde eritrosit transfüzyon gereksinimini azaltmakta da etkinliği gösterilmiştir (80–84). Birçok çalışmada eritropoetin klinik etkinliği, örneğin transfüzyon gereksiniminde transfüzyon hasarlarını gösterilebilir şekilde düşürecek bir azalma sağlaması ile ilgili klinik kanıt yoktur (85,86). Bu durumlarda rekombinant eritropoetin etkin dozu yaşamın ilk haftasında başlanmak üzere haftada 3 kez 300 mcg/kilogramlık tek bir cilt altı zerkidir (87).

POLİSİTEMİ

Polisitemi, hücre sayısı artışına bağlı olarak ortaya çıkan tüm hiperviskozite tablolarının en sık görülen nedenidir (88). Neonatal hiperviskoziteye neden olan birincil faktör polisitemi yani hematokrit (Htc) düzeyindeki yükselmedir. Polisitemi fetusun rahim içi döneme fizyolojik adaptasyonu olup venöz Htc'nin %65 ve üzerinde olması polisitemi olarak kabul edilmektedir (89, 90). Literatürde neonatal polisiteminin venöz Htc

değerinin hayatın ikinci saatinde %70'den, altıncı saatinde %68'den, 12 saatinde ise %65'den fazla olması şeklinde tanımlanmıştır (91).

Kapiller Htc değerleri çok güvenilir değildir çünkü asidoz, sistolik kan basıncı, periferik kanlanma ve kan akımı için uygulanan basınç gibi değişik faktörlerden etkilenirler. Kapiller Htc değerleri venöz Htc değerlerinden daha yüksektir. Kapiller Htc'in en ideal olarak yenidoğanın topuğunun beş dakika süre ile 40–42⁰ C'a kadar ısıtılıp yeterli periferik dolaşım sağlanması ile alınması gerektiği ve bu şekilde elde edilen Htc değerinin venöz Htc değerine en yakın olduğu bildirilmiştir. Değişik bölgelerden alınan kan örneklerinden elde edilen Htc değerleri arasında önemli fark bulunmamaktadır. Arteriyel ve venöz Htc değerleri arasında da yüksek oranda ilgileşim vardır (92). Neonatal polisiteminin en kesin tanısının umbilikal venöz Htc ve viskoziteye dayanılarak yapılması gerektiğini bildiren çalışmalar vardır (93).

Hematokrit doğumdan hemen sonra yükselir ve ikinci saatte tepe noktasını ulaşarak daha sonra yavaş düşme gösterir. Hayatın ikinci saatinde Htc değerleri %64'den düşük olan yenidoğanların büyük çoğunluğunda fizyolojik dengeleyici mekanizmalar Htc'in fazla yükselmesini önler. Hayatın ikinci saatinde Htc değeri %64'den fazla olan yenidoğanların yaklaşık üçte birinin 12. saatte de Htc'i yüksektir.

Polisitemik yenidoğanlarda ortalama relatif dolaşım hacminin 94ml/kg olduğu ve gebelik yaşı ve doğum ağırlığından bağımsız olarak ortalama nisbi dolaşım hacminin gebelik haftasına göre uygun doğum tartılı olmak “appropriate for gestational age” (AGA) yenidoğanlarda 86,5 ml/kg, SGA yenidoğanlarda ise 106ml/kg olduğu bildirilmiştir.

Polisitemi Sıklığı

Neonatal polisitemi ve hiperviskozite sıklığı çalışmanın yapıldığı toplumdaki yüksek riskli gebeliklerin oranına, gebelik yaşına göre, rahim içi büyüme durumuna, doğumda kordun bağlanma zamanına ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişir. Hematokrit ilerleyen yaş ile doğru orantılı olarak artar (94). Polisitemi sıklığı SGA ve gebelik haftasına göre artmış doğum tartılı olmak “large for gestational age” (LGA) yenidoğanlar arasında daha yüksek olmasına rağmen polisitemik yenidoğanların çoğunluğunu, term AGA yenidoğanlar oluşturmaktadır (94,95). Plasental tranfüzyon bu sıklığı etkileyen önemli faktörlerden biridir. Deniz kenarında polisitemi sıklığı %2,7 iken, yüksek rakımda %5 olarak bildirilmiştir. Neonatal polisitemi sıklığı erkek SGA

yenidoğanlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (96). Polisitemi sıklığı kan örneğinin alındığı zamana göre de farklılıklar gösterir. Shoat ve ark. hayatın ilk 18 saatinde Htc ve viskozitede hızlı değişiklikler olduğunu, bu değişikliklerin ikinci ve dördüncü saatlerde en fazla görüldüğünü altıncı saatten sonra sıklığında belirgin azalma olduğunu göstermişlerdir (97).

Patofizyoloji

Neonatal polisitemi ve hiperviskosite prenatal, natal ve erken postnatal nedenlerin tek başına veya ortak etkileşimleri sonucu ortaya çıkabilir. Kronik veya akut hipoksiye maruz kalan fetüslarda hipoksiye yanıt olarak eritropoetin sentezi artar ve buna bağlı olarak plasental ve fetal kan hacmi artar (89, 95).

Neonatal polisitemi ve hiperviskozite sendromunun nedenleri çeşitli olup aktif ve pasif olarak iki ana gruba ayrılabilir. Aktif formu fetüsün intauterin hipoksi veya diğer uyaranlara yanıt olarak eritropoetin düzeyindeki ve eritrosit yapımında artış ile ortaya çıkar. Pasif formu ise fetüsün eritrosit transfüzyonu aldığı durumlar ile karakterizedir. Nedenler ve risk altındaki yenidoğanlar şu şekilde sınıflandırılabilir (90-99). Polisteminin en sık sebepleri **tablo 4** ve **tablo 5'** te gösterilmiştir.

Tablo 4. Yenidoğanda polistemi nedenleri

- | |
|--|
| 1. Rahim içi büyüme geriliği |
| 2. Annede kan basıncı yüksekliği |
| 3. Annede diyabet |
| 4. Kromozomal bozukluklar (trizomi 21, 18 veya 13) |
| 5. İkizden ikize transfüzyon |
| 6. Göbek kordonunun geç klemplenmesi |
| 7. Doğumsal adrenal hiperplazi |
| 8. SGA'lı yenidoğanlar |
| 9. Oligohidroamnios |
| 10. Yüksek rakımda doğanlar |

Kordonun geç klampe edilmesi: Term yenidoğanda toplam fetoplasental kan hacmi 115–120 ml/kg' dır. Ancak bunun yenidoğanda kalan miktarı 70–100 ml/kg dır (100). Kordonun erken klampe edilmesiyle (Postpartum <30 saniye), geç klampe edilmesi (>3 dakika) arasında bebeğe geçen kan hacminde ve eritrosit miktarında neredeyse %30' a varan bir fark mevcuttur. Yenidoğanı introitus hizasının 50 cm yukarısına kaldırmakla bu plasental transfüzyon engellenirken introitusun 40 cm altında tutmakla 30 saniyeden

daha kısa bir sürede plasental transfüzyon tamamlanır (101). Pratikte umbilikal kord doğumdan sonra introitus hizasında 30 saniye içerisinde klampe edilmektedir.

İkizler Arası Transfüzyon: Monokoryonik ikizlerin üçte biri, bir ikizden diğerine %5 lik Hb'den daha fazla kan geçişi gösterir. Tipik olarak alıcı ikiz daha büyük ve kardiyorespiratuar belirtilere, hiperviskoziteye ve hiperbilirübinemiye eğilimli iken ikiz verici anemiye bağlı gelişen konjestif kalp yetmezliği riski altındadır (102,103).

İkizler arası tartı farkı büyük ikizinin % 20'sini geçerse transfüzyonun kronik ve küçük ikizinin verici olduğu düşünülür (104).

Tablo 5. Yenidoğanda polistemi sınıflandırması

A) Aktif
1) Plasental yetmezlik
a) Rahim içi malnutrisyonlu ve SGA'lı yenidoğanlar
b) Postmaturite
c) Dismaturite
d) Annede preeklampsi
e) Placenta previa
f) Oligohidroamnios
2) Endokrin ve metabolik hastalıklar
a) Diabetik anne bebeği
b) Doğumsal adrenal hiperplazi
c) Neonatal tritoksikoz
d) Beckwith –Wideman sendromu
3) Diğer nedenler
a) Kromozomal bozukluklar(trizomi 13,18 21)
b) Doğumsal siyanotik kalp hastalıkları
c) Annenin propranolol kullanımı
B) Pasif
1) Plasental transfüzyon
a) Umbilikal kordun geç klemplenmesi
b) Umbilikal kordun bebeğe doğru sıvazlanması
c) Umbilikal kordun aşağıda tutulması
d) İkizler arası transfüzyon
e) Anneden fetüsa transfüzyon

Materno-fetal transfüzyon: Tek fetüsta doğum sırasında hiperviskoziteye neden olabilecek 40 ml den daha fazla anneden bebeğe kan geçişi nadiren görülür (105).

Perinatal asfiksi: Doğumun erken evresinde asfiksi kanın plasentadan fetüsa transfüzyonuna neden olurken, doğumun geç evresinde ise kanın fetüstan plasentaya transfüzyonuna neden olur. Bu durumun patogenezi tam olarak açıklanamamıştır (106,107).

Rahim içi gelişme geriliği: Birçok maternal ve fetal faktörler fetüsta kronik hipoksiye yolç açarak rahim içi gelişme geriliğine neden olur. Kronik rahim içi hipoksiyi düşündüren annede hipertansiyon ve sigara içme gibi faktörler RİGG'nin esas nedenidir (108). Fetüsta kronik hipoksiye yanıt olarak eritropoetin üretimi ve sonuç olarak eritrosit sayısı artar (109). Kramer ve ark. 8700 yenidoğanı incelemişler ve normal doğum tartılı yenidoğanların %7,5'i polisitemik iken, hafif İUGG'inde %9,5 ve ağır İUGG'inde %41,5 oranında polisitemi saptamışlardır (110). Humbert ve ark. SGA'lı yenidoğanlarda daha yüksek oranda polisitemi tespit ederken gelişme geriliği olan yenidoğanlarda polisitemi, trombositopeni, lökopeni ve artmış eritropoez ile birlikte hematolojik bir sendrom olduğunu ileri sürmüşlerdir (111).

Postmatürite: Gebeliğin son dönemine yaklaştıkça uteroplental yapının fetüsü beslemesi giderek azalır. Bu duruma rahim içi armış hipoksiye maruz kalan fetüs hematopoezde artış ile yanıt verebilir ve neonatal polisitemi gelişebilir.

Maternal hipertansiyon sendromları: Annede eklampsi ve preeklampsi varlığında azalmış plasental kan akım, kronik hipoksi yaratarak İUGG neden olur. Hipertansif annelerin çocuklarında polisitemi gelişme riski 12,4 kat artmıştır (112).

Annenin sigara içmesi: Sigara içen annelerin çocuklarında daha yüksek Hb ve Htc seviyelerinin annenin sigara kullanması ile ilişileşim gösterdiği bildirilmiştir (113,114).

Annenin siyanotik kalp hastalığı: Annede mevcut olan ve fetüsta kronik hipoksiye yol açacak siyanotik kalp hastalığı varlığı neonatal polisitemi için risk faktörüdür (115).

Diyabetik Anne çocukları (DAÇ): Diyabetik Anne çocuklarında polisitemi sıklığı %5 olarak tespit edilmiştir (116). Diabetik Anne çocuklarında polisitemi gelişiminin olası mekanizmaları:

1) Vasküler bozukluk, plasenta yetersizliği ve rahim içi hipoksiye bağlıdır (117).

2) Fetal hiperinsulinemi ve hiperketonemi, oksijen tüketimini artırabilir ve oksijen doygunluğu düşer bu aynı zamanda Diabetik Anne çocuklarında eritropoetin ve eritroid öncülerini uyarır (118).

3) İnsulin doku kültürlerinde geç eritroid kolonilerinin artışı sağlar. Maternal diyabetin kontrolü ile fetal eritropoez arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir (119,120). Ancak sıkı diyabet kontrolü Diabetik Anne çocuklarında polisitemi riskini azaltmasına rağmen önleyemez (121).

Kromozom anomalileri: Down sendromu, trisomi 13 ve trisomi 18 gibi kromozom anomalilerinde neonatal polisitem riski fetal eritropoetin aktivesindeki artışa bağlı olarak artmıştır (115).

Yüksek rakımda doğanlar: Yüksek rakıma fizyolojik adaptasyon sonucu eritrosit kitlesinde mutlak bir artış görülür (122). Beckwith-Wideman sendromunda eritropoetin aktivesindeki artışa bağlı olarak neonatal polisitemi riski artmıştır (108). Doğumsal hipotiroidi (123), neonatal tirotoksikoz ve doğumsal adrenal hiperplazi (124) ile birlikte neonatal polisitemi olguları bildirilmiştir fakat etki mekanizmaları açıklanamamıştır.

Klinik

Neonatal polisitemi ve hiperviskozitenin klinik belirtileri ve bulguları genellikle ilk 24 saatte plazma hacmindeki fizyolojik azalma sonucu Htc'in yükselmesi ile ortaya çıkar. Belirtiler özellikli değildir ve tutulan organ sistemine göre değişiklik gösterir (95,125). Klinikte en sık kardiyopulmoner ve santral sinir sistemi ile ilgili belirtiler ve bulgular rapor edilmiştir.

1) Kardiyopulmoner sistem:

Polisitemik yenidoğanlarda kardiyorespiratuvar bozuklukları sık görülüp bunlar siyanoz, takipne, burun kanadı solunumu, kalp yetmezliği, persistan pulmoner hipertansiyon şeklinde kendini gösterebilir.

2) Merkezi sinir sistemi

Merkezi sinir sistemi ile ilgili belirti ve bulgular, bozulmuş serebral hemodinamik dengeye bağlıdır (126). Beyin kan akımı Htc düzeyi ile direkt olarak ilişkilidir ve polisitemide bu kan akımı azalır, beyin damar direnci artar (127,128). Merkezi sinir sistemi ile ilgili belirti ve bulgular %30–72 oranında bildirilmiştir ve bunlar hipoaktivite, emmede azalma, apne, irritabilite, tremor, nöbet ve EEG bozukluklarıdır (129,130). Merkezi sinir sisteminde kanama, enfarkt ve sinüs trombozu gibi ağır yapısal bozukluklar ender olarak görülür (131–133).

3) Gastrointestinal sistem

Gasrointestinal sistemle ilgili olarak abdominal distansiyon, kusma, besleme intolerasından nekrotizan enterokolit (NEK)'e kadar uzanan geniş bir yelpazeyi içerir (95,125). Polisitemi, hayatın ilk günlerinde safra asitlerinin enterohepetik sirkulasyonun gelişimini ve pankreastan ekzokrin fonksiyonlarını geciktirdiği ve bu nedenle polisitemik yenidoğanların beslenmesinde bu noktalara dikkat edilmesi gerektiği bildirilmiştir.

4) Üriner sistem

Böbreklerde kan akımı ve glomeruler filtrasyon hızında azalma, su ve tuz retansiyonu ile bunlara bağlı oligüri ve geçici böbrek yetmezliği olabilir (134,135).

5) Hematolojik sistem

Hematolojik olarak trombositopeni, eritrosit fragmantasyonu, retikulositoz, pıhtılaşma sistemin aktivasyonu ve trombotik komplikasyonlar görülebilir.

Periferik dolaşımdaki trombüsler doku anoksisine, nöbetlere, priapisme, testiküler enfarktılara, renal ven tombozuna, aort trombozuna ve kangrene neden olabilir (95,125,136). Polisitemik yenidoğanlarda trombositopeni ve fibrin monomerlerinin artması ile hafif derecede bir YDP olduğunu gösteren çalışmalar vardır (137).

Başka bir çalışmada Anti-trombin III (AT-III) düzeyleri düşük, faktör VII ve faktör VIII reseptör antijen düzeyleri yüksek olarak bulunmuş ve bunların mikrosirkulasyon ile birlikte trombotik komplikasyonlara yatkınlık oluşturduğu ileri sürülmüştür (138). Yurdakök ve ark. polisitemik yenidoğanlarda plasma AT-III ve protein C düzeylerini düşük olduğunu gösterip bunun hiperkoagulabilite ve tromboza eğilimi artırabileceğini ileri sürmüşlerdir (139). Trombositopeniye neden olarak, hafif derecede YDP, kemik iliğinde trombositogeneze baskılanma, dolaşımdaki makrofajlarda trombositlerin fagositozunda artış gösterilmektedir. Trombositopeni % 5, 5–20 oranında bildirilmiştir (140,141).

6) Metabolik bozukluklar

Polisitemik yenidoğanlarda metabolik komplikasyonlar olarak, hipoglisemi ve hipokalsemi sık olarak görülür. Bu komplikasyonlar polisitemik SGA yenidoğanlarda daha belirgindir. Literatürde değişik çalışmalarda hipoglisemi oranı %30–40 arasında

bildirilmiştir. Literatürde polisitemik yenidoğanlara hipokalsemi %9 olarak bildirilmiştir (95).

7) Hemodinamik değişiklikler

Neonatal polisitemide periferik direncin artmasına bağlı olarak kardiyak debi azalır, pulmoner direnç sistemik direnci geçebilir, patent duktus veya foreman ovale yolu ile sağdan sola şantlar gelişebilir (142). Periferik ve serebral kan akımı azalır.

Polistemi tanısı

Polisitemi ve hiperviskozitenin tanısı venöz Htc %65 ve üzerinde, kapiller Htc'in % 70 ve üzerinde olması tanı kriteri olarak alınmaktadır (89, 98). Çünkü venöz htc'in %65 ve üzerinde olması iki standart sapmanın üstündedir. Kapiller kan örneklerinde belirlenen Htc değerleri venöz kan örneklerinden belirlenen Htc değerlerine göre % 10 daha yüksektir. Bu nedenle referans değer olarak venöz Htc değerlerinin alınması önerilmektedir. Ayrıca kapiller kan örneklerinin alınması sırasında teknik hata riski daha fazladır (143).

Tedavi

Günümüzde tedavi konusundaki en son yaklaşım kanın bir kristaloid veya kolloid sıvı ile kısmi olarak değişimidir (144). Kısmi kan değişimi yapılan vakalarda solunum, dolaşım, gastrointestinal ve merkezi sinir sistemi ile ilgili belirtilerde düzelme olmaktadır (95). Kan değişimi için %0,9 NaCl, plazma ve albumin solüsyonu kullanılmakla birlikte en yaygın olarak %0,9 NaCl solusyonu kullanılmaktadır (144).

Kısmi kan değişimi sırasında plazma ile değiştirilecek olan kan hacmi yenidoğanın Htc'ine bağlıdır. Bu hacmin hesaplanmasında aşağıdaki formül uygulanır. (89)

Değiştirilecek kan Hasta Htc –İst Htc (%55)

$$\text{Hacmi (ml)} = \frac{\text{Hasta Htc} - \text{İst Htc}}{\text{Hasta Htc}} \times \text{Hastanın kan hacmi (vct ağırlığı x 80-100 ml)}$$

Kısmi kan değişiminin hemodinamik etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarda kısmi kan değişimi sonrasında ciltte kapillerlerinde ve beyin arterlerinde kan akımının arttığı, buna karşılık periferik arterlerde kan akım özelliklerinde belirgin düşme olmadığı bildirilmiştir (128,145,146). Günümüzde semptomatik polisitemi ve hiperviskozitesi olan yenidoğanların kısmi kan değişim ile tedavi edilmeleri önerilmektedir.

NÖTROPENİ

Enfeksiyona yanıt olarak lökosit sayısındaki değişimlerin dışında yenidoğanda lökosit bozuklukları sık değildir (27). Nötropeni nedenleri araştırması ve doğumsal lösemi gibi ender bozuklukların nasıl tanımlanacağı konusunda olmak üzere bazı tanısal çelişkiler mevcuttur. Bununla birlikte, sadece yenidoğanın kan yaymasında lökosit morfolojisine bakarak keşfedilebilecek çok sayıda yararlı bilgi mevcuttur. Bu yolla sadece bakteriyel enfeksiyonlara erken tanı koymanın yanı sıra YDP, doğumsal viral enfeksiyonlar gibi bakteriyel enfeksiyonun tipi ve hatta nadir genetik ve metabolik bozukluklar ile ilgili göstergeler bulunabilir.

Normal değerler

Nötrofil ve monosit sayıları sağlıklı bebeklerde bile yaşamın ilk birkaç gününde değişiklik sergileyebilir. İlk 12 saat boyunca yükselen değerler yaşamın 4.günüde en düşük seviyesine iner. Doğum sırasında nötrofil sayısı için normal değerler doğum öncesi öykü, doğum öyküsü ve etnik köken gibi çok sayıda değişik faktörden etkilenir. Nötrofil sayısı kapiller örneklerde ve şiddetli ağlama sonrasında daha yüksektir; (**tablo 6**).

Yenidoğan nötropeninin tanımı ve nedenleri

Geçici nötropeni, preterm yenidoğanlarda oldukça sıktır ama miadında doğan bebeklerde yaygın değildir (27). Nötrofil için normal değerler, özellikle de yaşamın ilk günlerinde hem gebelik yaşı ile hem de doğum sonrası yaş ile değişkenlik gösterir.

Doğumdaki nötrofil sayısının $2000/\text{mm}^3$ 'den düşük olmasını anormal olarak değerlendirilmeli ve izlemeye değer bir durumdur ve nötrofil sayısının yaşamın ilk ayında $700/\text{mm}^3$ 'den düşük olması daha ileri inceleme yapmak için yeterince düşüktür. Yenidoğan nötropenisinin temel nedenleri **tablo 7'da** gösterilmiştir.

Preterm yenidoğanlarda nötropenin en sık nedeni RİGG ve/veya annedeki hipertansiyon iken miadında doğan bebeklerde bakteriyel veya viral enfeksiyonlar olağan açıklamayı oluşturur (16).

Tablo 6. Yenidoğanlarda Normal Lökosit Değerleri

Yaş	Lökosit	Nötrofil	Lenfosit	Monosit	Eozinofil
	Ortalama Dağılım (/mm ³)	Ortalama Dağılım (/mm ³)	%	Ortalama Dağılım (/mm ³)	%
Doğum	18100 (9000–30000)	11100 (6000–26000)	61	5500 (2000–11000)	31
12 saat	22800 (13000–38000)	15500 (6000–28000)	68	5500 (2200–11000)	24
24 saat	18900 (9400–34000)	11500 (5000–21000)	61	5800 (2000–11000)	31
1 hafta	12200 (5000–21000)	5500 (1500–10000)	45	5000 (2000–17000)	41
2 hafta	11400 (5000–20000)	4500 (1000–9500)	40	5500 (2000–17000)	48
1 ay	10800 (5000–19500)	3800 (1000–9000)	35	6000 (2500–16500)	56

Tablo 7. Neonatal Nötropeni Etyolojisi

1. Plöasantal Yetmezlik
 - Rahim içi büyüme geriliği
 - Annede hipertansiyon
 - Annede diabet
2. Enfeksiyonlar
3. NEK
4. Alloiminute
5. Kromozomal bozukluklar
 - Trizomi 21, 18 veya 13
 - Kostman sendromu
 - Pearsons sendromu
 - Metabolik bozukluklar
 - Schwachman Diomand sendromu
6. Doğumsal lösemi

Nötropeni ve enfeksiyon

Herhangi bir bakteriyel enfeksiyon akut nötropeniye neden olabilir; bu durumun kısa ömürlü olması (6–12 saat) normal yanıttır ama akut bakteriyel enfeksiyon durumunda 12 saatten uzun süren nötropeni genellikle kötü prognozün göstergesidir.

Nötropeni ve rahim içi gelişme geriliği

Preterm bebeklerde en sık görülen nötropeni nedeni RİGG ve/veya annede hipertansiyon veya diyabet varlığıdır. Bu bozukluklarda nötrofil üretimi nötrofil ata hücrelerinin sayısındaki yetersizlik nedeni ile azalır; en çok etkilenen bebeklerde

trombositopeni ve eritropoezde artış gözlenir (polisitemi ve/veya dolaşımda çekirdekli eritrosit sayısında artış) (13). Kesin patogenezi bilinmemektedir ama kanıtlar fetal doku hipoksisine ikincil hematolojik anormallikleri düşündürmektedir (13).

Nötropeni genellikle yaşamın 2–3 günü içinde olmak üzere düzelmeye başlar. Bununla birlikte nötropenin süresi ve şiddeti direkt olarak RİGR/annedeki hipertansiyon şiddeti ile ilişkilidir (13, 16).

Allo-immün nötropeni

Allo-immün nötropeni yenidoğanın hemolitik hastalığı'nın ve allo-immün trombositopeninin nötrofil eşdeğeri. Bu durum fetüsün nötrofilleri annede bulunmayan baba kökenli nötrofil-spesifik antijenler eksprese ettiğinde ve buna karşı anne IgG nötrofil allo-antikorları ürettiğinde oluşur. Görece olarak az olgu bildirilmesine ve bizim deneyimlerimize göre de çok seyrek bir klinik problem olmasına rağmen tüm doğumların %3'ünü etkilediği yaygın olarak bildirilmektedir. Bu ise neden olan antijenlerin kadınların %3'ünde var olabileceğini düşündürürken yenidoğandaki olguların çoğu tıbbi dikkat gerektirmeyen hafif semptomlara sahip olabilir.

Bu yüzden konu ile ilgili pratik bir bakış açısına göre uygun antibiyotik tedavisine rağmen 3 günden uzun süre devam eden nötropenin eşlik ettiği bakteriyel enfeksiyonu olan tüm yenidoğanlarda nötropenin olası nedeni olarak yenidoğanın allo-immün nötropenisi düşünülmelidir.

Tanı anne ve bebekte babaya ait nötrofil antijenlerine reaksiyon gösteren ama anneye ait antijenlere reaksiyon göstermeyen anti-nötrofil antikorların gösterilmesi ile konur. Nötropeni kendi kendini sınırlar, genellikle 1–2 ay içinde düzelir ve tedavinin ana unsuru antibiyotiktir (149)

Doğumsal ve kalıtsal nötropeniler

Doğumsal ve kalıtsal nötropeniler nadir görülür. Olası nedenler **tablo 5**'te sıralanmıştır. Kostman sendromu bulunan bebeklerde genellikle doğumdan sonraki birkaç hafta içinde şiddetli enfeksiyon gelişimi vardır (150). Tanı için diğer ipuçları nötropenin belirgin olması ($200/\text{mm}^3$ 'den düşük) ve bu duruma sıklıkla eşlik eden monositoz varlığıdır.

Down sendromu ile ilişkili doğumsal lösemiler ve hematolojik anormallikler

Doğumsal lösemiler

Doğumsal lösemi nadirdir ama tanı genellikle basittir. En yaygın tipleri akut monoblastik lösemi ve akut megakaryoblastik lösemidir. Olguların %25'i Down sendromu olan bebeklerde ortaya çıkar (151). Klinikte normalde anemi bulguları ve lösemik hücrelerin yerel infiltrasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan deri lezyonları ile kendini gösterir. Şiddetli anemi ve trombositopeniye bağlı olarak klinik durumun hızla bozulması sık olarak görülür.

Down sendromu ve diğer trizomili yenidoğanlarda hematolojik anormallikler

Down sendromu, trizomi 13 ve trizomi 18 dahil kromozom bozukluklarına sahip bebeklerde her biri pansitopeni ile ilişkili olabilen hematolojik anormallikler daha sıktır. Down sendromu olan bebeklerin çoğu normal kan sayımlarına sahiptir ama %10'dan azı aşağıdaki 3 anormallikten birine sahiptir:

- Akut lösemi
- Geçici anormal miyelopoez (GAM)
- Belirsiz miyelodisplastik değişiklikler ile birlikte hafif pansitopeni

Geçici anormal miyelopoez lökositoz ve dolaşımdaki blast hücreleri ile birlikte olan anormal kan yayması ile kendini gösterir, GAM için genellikle tedavi gerekmez ve sıklıkla 2–3 aylıkken düzelir , bazı durumlarda yenidoğan fulminan karaciğer tutulumu nedeniyle ölür.

TROMBOSİTOPENİ

Trombositopeni, hasta yenidoğanların sık problemlerindendir (152). Yenidoğan trombositopenisi, hayatı tehdit eden, nörolojik sekel bırakan kanamalara neden olan, sakatlık ve ölüm riskini arttıran hematolojik bir problemdir. Erken tanı ve tedavisi komplikasyonların ve ölümün önlenmesinde önemli rol oynar. Trombositler kemik iliğinde megakaryositik öncül hücrelerden oluşan ve periferik kanda da pıhtılaşma sürecinde rol oynayan küçük kan hücreleridir. Trombositler, gebeliğin 5. haftasından itibaren fetal dolaşımda görülmeye başlar (153). Fetal kemik iliği, fetal hayatın 2. yarısından sonra başlıca megakaryopoezis yeridir. Fetal çalışmalar, sağlıklı fetüslerin büyük çoğunluğunda gebeliğin 2. yarısında trombosit sayısının 150 binden daha büyük

olduğunu (175.000–250.000/mm³) göstermiştir (154). Fetal trombositlerin sayısı gebelik yaşı ile lineer olarak artar. Preterm yenidoğanda, termlere göre trombosit sayısı hafif düşük olmakla birlikte yinede term yenidoğan ve erişkinlerde olduğu gibi 150.000/mm³-450.000/mm³ arasındadır. Tipik olarak, hayatın ilk günlerinde trombosit sayısı yavaşça azalır, hayatın dördüncü beşinci günlerinde en düşük seviyeye inmesine rağmen 50.000/mm³ altına düşmez. Daha sonra 7–10 gün içinde trombosit sayısı artar ve 150.000/mm³ üzerine çıkar (152). Yenidoğan döneminde, gebelik yaşı ne olursa olsun, diğer yaş gruplarında olduğu gibi trombosit sayısının 150.000/mm³ altında olması trombositopeni olarak tanımlanır (155).

İnsidansı

İnsidans çalışan popülasyona göre farklılık göstermekle birlikte trombositopeni, sağlıklı yenidoğanların %1-5'inde, yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilen yenidoğanların da üç de birinde görülmektedir ve bunların %20'sinde trombositopeni şiddetlidir (trombositleri <50.000/mm³) (155). Bu sıklık yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan preterm yenidoğanlarda çok daha yüksek olup, %18–50 arasında değişir (155). Neonatal trombositopeninin dörtte üçü ya doğumda vardır ya da ilk 72 saatte gelişir ve çoğunlukla ortalama 8. günde düzelmektedir (156,157).

Neonatal trombositopeni etyopatogenezi

Birçok iyi tanımlanmış doğumsal, fetomaternal ve yenidoğan durumlar trombositopeni ile birlikte. Ancak fetal ve yenidoğan trombositopenilerin mekanizmaları maternal immün trombositopeni gibi durumlarda iyi bilinmesine rağmen yaklaşık yarısında altta yatan sebep bulunamamaktadır (158,159). Yenidoğan trombositopenisi; trombosit üretiminin azalması, trombosit yıkımının/sekestrasyonunun artması ve her ikisinin kombine olduğu mekanizmalarla oluşur (160,161). Yenidoğanlarda yıkım artışı daha sıktır.

Trombositopenik preterm yenidoğanlar tipik olarak plasental yetmezlik ve fetal hipoksi ile doğarlar. Bununda nedeni genellikle gebelikle bağlı hipertansiyon, RİGG ve maternal diyabetes mellitusdur. Bu durumlarda megakaryopoezisin bozulma nedeni iyi bilinmemektedir (162). Erken başlanğıçlı trombositopenilerde (ilk 72 saat) en sık asfiksi ve gebelikle bağlı hipertansiyon görülürken Geç başlayan trombositopenilerde (72 saatten sonra) ise sepsis ve NEK'in trombositopeni ataklarını arttırdığı görülmüştür (163). Preterm yenidoğanlarda trombositopenisinin risk faktörlerini belirlemek için

yapılan bir çalışmada, birinci sırada perinatal hipoksi, ikinci sırada da RİGG tespit edilmiştir (164).

Yenidoğan trombositopenisinin nedenleri

Yenidoğanda trombositopeni doğumsal ve akkiz pek çok nedenlere bağlı olabilir. Preterm yenidoğanlarda trombositopeni daha sık gelir. Çünkü pretermin fetal hayattaki çevresi, megakaryopoezisin bozulmasına ve trombositopeniye predispozisyonuna, yenidoğan dönemde ise trombosit tüketimini arttıracak faktörlerin eklenmesi trombositopeninin kolaylıkla oluşmasına yol açar. Yenidoğanın trombositopenisinin yenidoğanın yaşı ve görülme sıklığına göre Roberts ve Murray tarafından yapılan pratikte hekimlere daha da yardımcı olabilecek sınıflaması da **Tablo-8** de görülmektedir (157).

Fetal hayatta mevcut olan trombositopeni

Fetüsta en sık tanısı koyulan durum alloimmün trombositopenidir (165). Antenatal dönemde intrakranial kanamanın gösterilmesiyle, şiddetli hidrosefali, hidrops fetalis veya daha sık olarak riskli gebeliklerin incelenmesiyle tespit edilebilir. Fetal trombositopeninin diğer majör nedenleri doğumsal enfeksiyonlar ve anöploididir (165).

Tablo 8. Yenidoğanda trombositopeni nedenleri

I-Azalmış trombosit üretimi

a) Doğumsal trombositopeniler

TAR sendromu
Amegakaryositik trombositopeni
Ekstremité 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

Doğumsal lösemi
Doğumsal nöroblastom
Letterer-Siwe hastalığı
Osteopetrozis

II) Artmış Trombosit Yıkımı

a) Dissemine İntravasküler koagülasyon; doğum asfiksisine bağlı, YDP.
Lokalize; renal ven trombozu (RVT), NEK, maternal eklampsi,
Kasabach-Merrit sendromu ve HELLP sendromu.

b) Sistemik enfeksiyonlar Doğumsal; TORCH, Ebstein Barr Virüs, Koksaki B.
c) Kazanılmış İmmün aracılıklı nedenler Neonatal alloimmün trombositopeni Neonatal otoimmün trombositopeni (Maternal ITP, SLE) İlaca bağlı trombositopeni (Kinin)
III- Üretimin Azalması İle Birlikte Yıkımında Arttığı Durumlar
a)Enfeksiyonlar Doğumsal: TORCH Akkiz: sepsis
b)Eritroblastozis Fetalis
c)Sekestrasyon
IV- Nedeni Bilinmeyenler
Kan değişimi, Mekanik ventilasyon Ekstrakorporeal zar oksijenasyonu Polisitemi Kromozom anomalileri Neonatal soğuk hasarı Pulmoner hipertansiyon

Tablo 9. Yenidoğanlarda yaşa göre trombositopeni nedenleri

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

Yenidoğan alloimmün trombositopenisi

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 retiküloendotelial sistem (RES) tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır. Sıklık, 800–1000 canlı doğumda 1'dir. İlk gebelikte olguların %20-40'ı etkilenir. Sonraki gebeliklerinde %75-90'ı etkilenir (165,166). Trombosit sayısı normal, otoimmün hastalık veya splenektomi öyküsü vermeyen annelerden doğan yenidoğanlarda, enfeksiyon bulguları olmaksızın yaygın peteşi, purpura ve ağır trombositopeni belirlenmesi yenidoğan alloimmün trombositopeni düşündürmelidir. Maternal antikorların anne sütü ile transferi mümkündür, ama anne sütünün riski arttırdığı gösterilememiştir (167).

Genellikle trombosit sayısı $20.000/\text{mm}^3$ 'nin altındadır. Purpura doğumda mevcut olabileceği gibi, doğumdan sonra ilk 24–36 saatte de oluşabilir. Bazı olgularda trombositopeni asemptomatik olabilir ve rutin kan sayımında tespit edilir. Yenidoğandaki trombositopeniye karşılık anne trombositleri normaldir (168).

İmmün Trombositopeni

Otoimmün yenidoğan trombositopenisinde sebep maternal antitrombosit antikorlarının plasental geçişidir. Çoğu olguda annede İTP, daha az oranda da SLE hastalığı mevcuttur ve olguların %10'unu oluştururlar (156). Sıklığı $1/5.000$ 'dir (169,170)). Hem annede hem de yenidoğanda trombositopeni saptanır. Yenidoğanın dolaşımında maternal antitrombosit antikorları kaldığı sürece trombositopeni devam eder. Trombositopeni 2–3 ay içerisinde düzelir.

Enfeksiyonlara bağlı trombositopeni

Trombositopeni yenidoğan sepsisinde geç ortaya çıkan bir bulgudur. Sepsis olduğu belirtilen yenidoğanların %10-60'ında trombositopeni bulunmuştur (171,172). Sepsis başlangıcında yenidoğanların %25'i trombositopenik iken, 36–48 saat sonra çoğunda trombositopeni saptanır. Trombositopeni süresi değişken olmakla beraber, ortalama süre 6 gündür (173). Bakteriyel enfeksiyonlarda trombositopeninin mekanizması, yıkımın artması; YDP ve RES hiperreaktivitesi nedeniyle, bakteri veya ürünlerinin endotele veya trombositlere direkt etkisi, megakaryosit hipoplasizi ve kemik iliği enfeksiyonu nedeniyle trombosit üretiminin azalmasıdır.

Sepsiste trombositopeni ağırdır ve hızlı ilerler (174). Özellikle intravenöz lipid solüsyonu alan yenidoğanlarda mantar enfeksiyonu önemli bir sorundur ve ağır trombositopeni belirgin bir bulgudur (175,176). Viral enfeksiyonlar, özellikle de CMV yenidoğan trombositopenisine neden olur. Diğer virusler ise: Toxoplazma, Rubella, Koksaki-B, Echo virus 11, Parvo virus B19, Ebsteinbarr Virüs, Kabakulak ve Adenovirusdur (173).

Asfiksi

Doğum asfiksisi trombositopeni gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Hipoksinin idiopatik trombositopeni patogeneğinde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (173). Fetal ve yenidoğan megakaryositlerinin hipoksik hasara duyarlılığı artmıştır. Asfiktik yenidoğanın enfarkte beyin dokusundan büyük miktarda, doku tromboplastininin salınması ile YDP'a bağlı trombositopeni gelişir (177).

Rahim içi gelişme geriliği

Plasental disfonksiyon sonucu oluşan RİGG, trombositopeni ve birlikte nötropeniye 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 trombopoetin yapımının olduğunu ileri sürmüşlerdir (178,179).

Kalıtsal hastalıklarda görülen trombositopeni

Trombositopenin eşlik ettiği pek çok kalıtsal hastalık bulunmaktadır (168). Bu hastalıklarda trombositopeni yanında, hastalıkla ilgili bulgular bulunmaktadır. Bu kalıtsal hastalıklardan bazıları aşağıda verilmiştir.

1-TAR Sendromu:

2-Doğumsal amegakaryositik trombositopeni:

3-Kromozom anomalileri: Down sendromlu olgularda nötrofiliden sonra ikinci sıklıkla görülen hematolojik bozukluğun trombositopeni ve sıklığının da %66 olduğu bildirilmiştir (180,181).

4-Bernard-Soulier sendromu:

5-Wiskott-Aldrich sendromu:

İlaçlara bağlı trombositopeni

İlaç etkileşimleri, doza bağlı toksisite ve immünolojik yollarla trombositopeni gelişir. Maternal ilaçlara bağlı trombositopeni %4 oranında görülür (168). En çok sorumlu tutulan ilaçlar; tiazid grubu diüretikler, sülfamidler, kinin, kinidin, heparin, karbamazapin, fenitoin, trimetoprim-sülfametoksazol, penisilin grubu antibiyotikler, vankomisin ve antifungal ajanlardır (174,176). Özellikle heparinin indüklediği trombositopeni, yenidoğanların %1–2 ‘sinde görülür. Bu olgularda arteriyel-venöz tromboz sıklığı artmıştır (182).

Doğumsal maligniteler ve lökomoid reaksiyonlar

Kemik iliğinin neoplastik infiltrasyonuna bağlı trombositopeni gelişebilir. Doğumsal lösemiler ve solid tümörler yenidoğanlarda görülebilir (168,176).

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 tüm olgular aylar içerisinde tedavisiz düzelir.

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 (183). NEK teşhisinden sonra, ilk 3 gün içerisinde görülen trombositopeninin, büyük olasılıkla barsak gangreni ve yüksek mortalite oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (184).

Gebeliğe bağlı hipertansiyon

Gebeliğe bağlı gelişen hipertansiyonda yenidoğanda trombositopeni gelişimi için bir risk faktörüdür. Plesantal disfonksiyona bağlı hipoksiden dolayı, aynı zamanda bu yenidoğanlarda RİGG 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 (163), Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise %10,2’ sinde maternal hipertansiyon saptanmıştır (164). Benzer çalışma çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda yapılmış ve sonuç %26,7 olarak bulunmuştur (159).

Katater takılmasına bağlı trombositopeni

Katater takılması yenidoğanda tromboza, tromboembolik olaylara, trombositopeniye ve tüketim koagulopatisine yol açabilir, kataterin ucunda trombosit mikrotrombüslerine ve trombositlerin parçalamasına neden olur (185,186).

Fototerapi

Yenidoğanlara uygulanan fototerapi hafif trombositopeniye neden olabilir (185,187), kesin mekanizması bilinmemekle beraber tavşanlarda trombosit ömrünü kısalttığı (188), düşük doğum ağırlıklı bebeklerde 96 saatten fazla fototerapi uygulanırsa geçici olarak trombositopeni gelişebileceği bildirilmektedir. (189)

Kan değişimi

Muhtemelen dilusyonel etki ile trombositopeniye neden olmaktadır (190). Ayrıca rahim içi tranfüzyon sonrasında postnatal kan değişimi uygulanan eritroblastozis fetalisli bebeklerin %60' ında makülopapüler raş, eozinifili, trombositopeni ve hafif lenfopeni ile karakterize, büyük bir olasılıkla konakçının tranfüze edilmiş lökositlere immunolojik reaksiyonu ile ortaya çıkan posttranfüzyon sendromunda gelişebilmektedir (191)

Ağır Rh uyuşmazlığı

Trombositopeni eskiden beri bilinen bir komplikasyondur. Trombositopeninin kesin mekanizması bilinmemekle birlikte çeşitli nedenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Tekrarlanan kan değişimlerinin trombositten fakir kan ile yapılması (192), sık kan değişimi (190,193), YDP (193,194), bilirubin trombositlere toksik etkisi (193,195), trombosit yapımının azalması (195), bunlar arasındadır.

Kalıcı pulmoner hipertansiyon

Hipoksi ve amniotik sıvı aspirasyonu trombositlerde agregasyon bozukluğuna yol açabilir. Pulmoner mikrosirkulasyon trombosit agregatları tarafından bloke edilerek trombositopeni gelişmektedir. (196)

Solunumsal distress sendromu

Hipoksi, asidoz, hipotermi, hiperbilirubinemi, fototerapi, düşük doğum ağırlığı, umbilikal katater tıkanıklığı ve mekanik ventilasyon trombositopeniye neden olmaktadır (188,197).

Sadece mekanik ventilasyon dahi barotravmaya bağlı kemotaktik arteryal, prostaglandin sekresyonu, granulosit birikimi ve trombositlerin sekonder aktivasyon ve sekesrasyonu nedeniyle trombositopeniye yol açabilmektedir.

Polisitemi

Polisitemik yenidoğanlarda staz ve hipoksi sonucu anormal mikrovaskuler yüzeyin oluşmasıyla trombosit tkretimnin artabileceği, doku hipoksisine bağlı trombositlerin yapım hızının azalabileceği ve dalakta kan akımının azalmasından dolayı trombositopeni gelişebileceği dşnlmektedir (198).

Hipotemi

Vücut ısısı 32 °C altına düştüğünde trombositopeni ortaya çıkmaktaysa da 34 C altında daha hafif trombositopeni olabileceği bildirilmektedir (199).

Kromozom anomalileri

Trombositopeni trizomi 21'li yenidoğanlarda, normal miadında doğan bebeklerden daha sık oluştuğu görülmektedir (%28) (200). Yayınlanmış alışmalar trombositopeninin geçici olduğunu ve 2–3 haftada normale döndüğünü bildirmektedir (200).

Yenidoğan trombositopenisinde tanı

Yenidoğan trombositopenilerin çoğu yoğun bakım ünitesinde başka bir nedenle yapılan rutin araştırmalarda ortaya çıkar. Trombositopeniye tanısıl yaklaşımda, gebelik yaşı, trombositopeni anındaki yaşı ve trombositopeninin şiddeti temel alınmaktadır (160). Preterm bir yenidoğanda erken başlangıçlı trombositopeni tespit edildiğinde, plesantal yetmezlik bulguları varsa, trombositopeni hafif seyirli olup ve 10–14 gün içerisinde kendini sınırlar. Ayrıca doğumsal ve bakteriyel enfeksiyonlarda trombositopeni ağır ise, immün sebeplerinde araştırılması gerekir.

Yenidoğan trombositopenisinde tedavi

Yenidoğan trombositopenisi, mortalite ve nörolojik sekele sebep olabilen intraventriküler kanama ve organ kanamaları için bir risk faktörüdür. Bu nedenle de ağır trombositopenide halen en uygun tedavi şekli trombosit süspansiyonu vermektir. Doğumdaki trombositopeni ve artmış intraventriküler kanama oranı arasındaki ilişki, Kahn ve arkadasları tarafından 1235 çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğan ile yapılan bir çalışmada vurgulanmıştır, vajinal yolla doğan çok düşük doğum ağırlıklı

yenidoğanlarda intraventriküler kanama oranı oldukça yüksek tespit edilmiştir (201). Bugüne kadar, trombosit süspansiyonu ile tedavi edilmiş yenidoğanlarda intraventriküler kanama riskinin azaldığını gösteren çalışmalar yoktur (202,203).

TROMBOZ

Fizyolojisi ve gelişimsel yönleri

Tromboz; koagülan ve antikoagülan sistem arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkar. Bu denge ya fibrin oluşumunun artması ile ya da fibrin yıkımının azalması sonucu bozulmaktadır. Her iki durumda, tromboza eğilim oluşmakta ve bu duruma hiperkoagülabilité adı verilmektedir (204). Birçok koagülasyon inhibitörünün plazma konsantrasyonları yenidoğanda azalmıştır. Trombozun fizyopatolojisi ilk olarak 1847 yılında Rudolf Virchow tarafından tanımlanmıştır. Tromboz oluşumunda, üç faktörün rol aldığı düşünülmektedir. Bunlar, damar duvarında, kan akımında ve kanın pıhtılaşmasındaki değişiklikler olarak bilinen faktörlerdir. Yenidoğan bebeklerde damar duvarındaki değişikliğe yol açan en önemli neden damar içi kateterlerdir. Umbilikal artere kateter takılan bebeklerin yaklaşık %1'inde şiddetli semptomatik trombus bulguları olduğu görülmüştür (205).

Yenidoğan bebeklerde kateter uygulamaları sırasındaki endotel hasarı en önemli neden olarak görülmektedir. Arteriyel trombozlarda endotel hasarı ve trombosit fonksiyonları önem kazanırken, venöz trombozlarda staz ve pıhtılaşma, fibrinolitik sisteme ait bozukluklar ön plana çıkmaktadır (206). Kalıtsal trombofililerin tamamının venöz tromboza eğilim yarattığı çalışmalarda gösterilmiştir (207,208).

Tablo 10. Yenidoğanlarda hiperkoagülabilitenin nedenleri

Hiperkoagülabilitenin primer (kalıtsal) nedenleri:

1. Antitrombin III eksikliği
 2. Protein-C eksikliği
 3. Protein-S eksikliği
 4. FVL'e bağlı APC direnci
 5. Fibrinolizis anormallikleri
 - Plazminojen eksikliği
 - Displazminojenemi
 - Plazminojen aktivatör inhibitörü
 - Alfa 2 makroglobilin eksikliği
-

6. Diğer sebepler

- Disfibrinojenemiler
- Histidinden zengin glikoprotein artışı
- Homosistinemi
- Heparin kofaktör II eksikliği

Hiperkoagülabilitenin sekonder nedenleri:

1. Trombosit anormallikleri

- Trombositoz
- Diyabetes mellitus
- Myeloproliferatif hastalıklar
- Hiperlipidemi

2. Koagülasyon ve fibrinolitik anormallikler

- Oral kontraseptifler
- Nefrotik sendrom
- Vitamin K bağımlı faktör konsantrasyonlarının infüzyonu
- Malignite (Trousseau's Sendromu)

3. Vasküler endotel anormallikleri

- Ateroskleroz
- Vaskülit
- Diyabetes mellitus
- Homosistinemi

4. Diğer sebepler ve kombine anormallikler

- YDP
 - Lupus inhibitör sendrom
 - Gebelik, heparine bağlı trombositopeni
-

Trombinin direkt inhibitörleri arasında anti-trombin ve heparin kofaktör II konsantrasyonlarının doğumda azalırken α -makroglobulin konsantrasyonu artmıştır ve kısmen telafi sağlar. Protein C/S yollarında, protein C nin plazma konsantrasyonu doğumda düşüktür; total protein S düzeyleri de düşüktür; yenidoğanda bağlayıcı proteinin eksikliği nedeni ile temel olarak serbest aktif formunda bulunduğu için toplam protein S aktivitesi normaldir (205).

Yenidoğan trombozisinde tanısal yaklaşım: tarama testlerinin kullanımı

Erişkinlerde trombozis için artan sayıda risk faktörünün tanımlanması bu faktörlerden hangisinin yenidoğanlar ile ilişkili olduğu ve yenidoğanlardan hangilerinin doğumsal trombofili açısından taranması gerektiği ile ilgili kafa karışıklığına neden olmuştur. Güncel kılavuzlarda doğumsal trombofilinin aşağıda tanımlanan durumlarda değerlendirilmesi ve taranması gerektiğini bildirmiştir:

- Spontan trombotik olaylar, beklenmeyen veya yoğun venöz tromboz, iskemik deri lezyonları veya purpura fulminansın dâhil olduğu klinik olarak önemli trombozu olan tüm çocuklar
- Yenidoğanın purpura fulminansı için aile öyküsü pozitif olanlar aslında yenidoğan trombozunda nedensel rolü kanıtlanmış kalıtsal bozukluklar protein C ve protein S de purpura fulminansa neden olan homozigot/çift heterozigot yetmezliklerdir. Belirsizlik devam ettiği sürece aşağıda belirtilen testlerin yapılması akılcıdır (206).

Trombofili şüphesi olan tüm olgularda yapılması gerekli tarama testleri aşağıda belirtilmiştir:

- Protein C aktivitesi
- Protein S
- Anti-trombin
- Faktör V Leiden
- Protrombin^{20210A}

Buna ek olarak SLE ve/veya anti-fosfolipid sendromu olan annelerden doğan trombozlu bebekler lupus antikoagülanları için test edilmelidir çünkü anti-fosfolipid antikorları plasentayı geçebilir ve bu tür bebeklerde yenidoğan trombozunun ender bir nedeni olabilir. Faktör V Leiden ve protrombin^{20210A} için testler koagülasyon örneğindeki lökositlerden elde edilen DNA üzerinde gerçekleştirilmiştir. Yenidoğan trombozisi ve artmış serum lipoprotein a ve metiltetrahidrofolatreduktaz (MTHFR) genotip C677T yakın zamanda bildirilmiştir (207,208).

Kalıtsal trombotik bozukluklar

Protein C eksikliği

Protein C eksikliği açısından homozigot veya çift heterozigot olan çocuklarda normal protein C geni yoktur ve plazma protein C düzeyleri çok düşüktür veya bu çocuklarda protein C saptanamaz. Bu durums 160 bin ila 360 bin doğumda bir olmak üzere oldukça nadirdir (209). Etkilenmiş bebekler genellikle doğumdan sonraki birkaç saat veya gün içinde YDP ile birlikte olan ve hızlı ilerleyen, yaşamı tehdit eden ve dermal damarlarda tromboza bağlı hemorajik nekroz ile gidebilen fulminan purpura ile kendini gösterir. Tanının geriye doğru doğrulanması ve ileri ki gebeliklerde doğum öncesi tanı için moleküler analizler kullanılabilir (210).

Protein S eksikliği

Homozigot veya çift heterozigot protein S eksikliği protein C eksikliğinden de nadirdir. Protein C eksikliğine benzer özellikler ile kendini gösterir tanı saptanamayacak kadar düşük düzeyde protein S düzeylerinin (<0,01ünite/ml) gösterilmesi ile konur. Plazma protein S seviyesini 0,25 ünite/ml üzerinde tutacak şekilde taze donmuş plazma verilmesidir (10-20ml/kg) (208). Protein C eksikliğinde olduğu gibi yaşam boyu replasman tedavisi ve/veya antikoagülan tedavi gereklidir.

Anti-trombin eksikliği

Homozigot anti-trombin eksikliği oldukça nadirdir ve sadece heparin-bağlayıcı bölgeyi tutan mutasyonlarda görülür. Genellikle çocukluk çağında ortaya çıkar ama yenidoğan döneminde kendini derin ven trombozu ve inferior vena cava trombozu ile gösterebilir (211,212). Heterozigot anti-trombin eksikliği daha sıktır (2000–5000 doğumda bir); genellikle 20’li yaşlarda kendini gösterir ama aort trombozu, miyokard enfeksiyonu ve serebral dural sinüz trombozu gibi venöz ve arteriyel tromboz ile yenidoğan döneminde kendini gösterdiği de bildirilmiştir.

Diğer kalıtsal trombotik bozukluklar

Faktör V Leiden ve protrombin^{20210A} promotor mutasyonları gibi protrombotik mutasyonların yenidoğanda trombotik sorunlara yol açtığı henüz bildirilmemiştir. Faktör V Leiden veya protrombin^{20210A} için heterozigotluk erişkinlerde bile tromboz riskini sırası ile 4 ve 2 kat artırır.

Edinilmiş trombotik problemler

Tromboz için en sık tanımlanan risk faktörü intra-vasküler kateter varlığı ve sepsis, hipoksemi veya hipovolemi ile ilişkili şok tablosudur. Kateterlerin dışında yenidoğan trombozunun temel bölgeleri renal venler ve daha seyrek olmak üzere aort, aort arkı veya serebral damardan oluşur (206,211).

Kateter ile ilişkili tromboz

Yenidoğan trombozunun en yaygın nedenidir; venöz trombozların %80 ve arteriyel trombozların da %90'dan fazlasından sorumludur (206,208). Kateter uygulanan yenidoğanların %1'inde bulgu veren tromboz oluşur ancak otopsi çalışmaları kateter ile ilişkili trombozun %20–30 düzeylerinde ortaya çıktığını göstermiştir. Arteriyel tromboz periferik gangren veya kalp yetmezliği ve hipertansiyon ile birlikte giden renal arter trombozuna neden olabilir. Kateter ile ilişkili trombozun tanısı genellikle Doppler US ile konur (213,214) ama güvenilir değildir ve üst ekstremité trombozlarının yanı sıra aort, sağ atriyum veya inferior vena kava trombozlarını altlayabilir.

Kateter ile ilişkili trombozun tedavisi hastalığın yaygınlığı ve şiddetine göre değişir. Başarılı t-PA veya ürokinaz uygulamaları tanımlanmış olsa da, bu girişimlerin riskleri daha yüksek olduğu için ilk adım mümkün ise kateterin çıkarılmasıdır. Kateterin çıkarılmasına rağmen bulgular ilerler ise yenidoğanlara adapte edilmiş bir heparin rejimi başlanmalıdır (215). Bununla birlikte hafif olgularda trombolitik tedavi kullanmamak daha iyi gibi görünmektedir çünkü kafa içi kanama gibi yaşamı tehdit eden kanama gelişme riski vardır ve bu risk preterm bebeklerde daha yüksek olabilir (216-219).

Kateter dışı trombozis

En sık kateter dışı tromboz olguların yaklaşık %80'inde yenidoğan döneminde ve hatta uterusta kendini gösteren renal ven trombozudur. Renal ven trombozu genellikle tek taraflıdır (olguların %75) kitle, hematüri, proteinüri, trombositopeni ve azalmış böbrek fonksiyonu ile kendini ortaya koyar (207). Renal ven trombozuna yatkınlık oluşturan risk faktörlerinden en sık olanlar sepsis, annede diyabet varlığı, polisitemi, dehidratasyon ve pro-trombotik mutasyonlardır.

Yenidoğanda inme

Yenidoğanda inme 4000 doğumda bir oluşur. Etkilenen bebeklerde özellikle de faktör V Leiden olmak üzere trombofili prevalansı artan oranda saptanmaktadır ve şu anda

olguların çok az kısmının hipoksi-iskemi kaynaklı olduğu düşünölmektedir (218). Aynı zamanda faktör V Leiden'in yenidoğan inmesinde faktör V Leiden olmayan yenidoğanlara kıyasla daha kötü sonuçlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (218).

Annede veya bebekteki anti-kardiyolipin antikorları da yenidoğan inmesi ile bağlantılıdır; bunlar genellikle geçicidir ve nedensel rolleri henüz ortaya konamamıştır. Bununla birlikte günümüzdeki tüm kanıtlar yenidoğan inmesinin etyolojisinin birden çok faktörle ilişkili olduğunu göstermektedir ve faktör V Leiden, MTHFR genotipi ve protrombin^{20210A} dâhil trombofilik mutasyonların büyük kısmında genetik anormalliklerin tek başına inmenin nedeni olduğu gösterilememiştir.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalıma 15 Şubat 2008 ile 31 Mart 2009 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Yenidoğan servisine yatan yenidoğan hastalar üzerinde prospektif olarak yapıldı. Yenidoğan servisine yatan tüm hastalar incelendi. Prematür, matür ve yoğun bakım servislerine çeşitli nedenlerle yatan toplam 2000 bebeğin belirli aralıklarla tam kan sayımı, periferik yaymalarına ve hematokrit değerlerine bakıldı. Klinik ve laboratuvar sonuçları göz önüne alınarak anemi, polisitemi, nötropeni, lökositoz trombositopeni ve tromboz tespit edilen hastalar çalışmamıza alındı.

Yenidoğan servisine yatırılan bebeklerden gönderilen hemogram sonuçları günlük olarak takip edildi anemi, polisitemi, nötropeni, lökositoz ve trombositopenisi olan hastaların mevcut bilgileri kayıt altına alındı.

Gebelik yaşıyla uyumlu ve uygun şekilde alınmış kan örneklerinde hemoglobin değeri düşük olan veya gebelik yaşına bakılmaksızın hemoglobin değeri 14gr/dl altında tüm yenidoğanlar anemik olarak değerlendirildi (**Tablo-1**). Kan örnekleri EDTA-antikoagulan tüplere alınarak, tam kan sayımı Counter T-890 model cihaz ile hematoloji laboratuvarında çalışıldı. Periferik yaymalar Wright boyası ile boyandıktan sonra değerlendirildi. Yukarıdaki kriterlere uyan 400 olguda anemi tespit edildi.

Anemi tespit edilen hastaların öykü ve fizik muayene bulguları göz önüne alınarak bebeklerden gönderilen protrombin zamanı, aktive kısmi tromboplastin zamanı, fibrin yıkım ürünleri, direk Coombs, TORCH, sfiliz, serolojik tetkikleri ve yapılmışsa kemik ilgi değerlendirmesi not edildi. Anemi tespit edilen bebeklerden etyolojide rol alabilecek faktörler kayıt altına alındı.

Anemi gelişen bebeklerin azalmış eritrosit üretimine bağlı (doğumsal enfeksiyonlar, genetik bozukluklar), artmış eritrosit tüketimine bağlı (hemolitik ve hemolitik olmayan), kan kaybına bağlı (feto-maternal hemoraji, ikizden ikize transfüzyon, iatrojenik) ve prematür anemileri gibi faktörlerin anemiyle ilişkisi araştırıldı.

En sık hangi faktörlerin anemiye yol açtığı, aneminin en sık kaçınıcı gün ortaya çıktığı, kaçınıcı gün düzeldiği, eritrosit süspansiyonu verilme oranı, hangi değerlerde transfüzyon yapıldığı klinik gidiş ve mortalite üzerine etkisi incelendi.

Neonatal polisitemi tanısı postnatal 6–8 saatler arasında bakılan periferik venöz Htc değerinin % 65 ve üzerinde olması durumunda konuldu. Tanı koymada başvuru alan venöz Htc değerleri heparinli kapiller tüplere toplanan venöz kanın mikrohematokrit santrifüjünde (Elektro-mag M–19) 5 dakika süreyle çevrilerek mikrokapiller skalada (Elektro-m) okunması ile ölçülmüştü. Yukarıdaki kriterlere uyan 70 olgu tespit edildi.

Gebelik yaşı 37, 6/7 hafta ve altında olanlar preterm, 38–42 hafta arası term ve 42 hafta üzeri olanlar postterm olarak sınıflandırıldı. Preterm yenidoğanlarda gebelik yaşı annenin son adet tarihi ve Ballard'ın skorlama sistemine göre yapıldı.

Rahimiçi büyüme durumları Lubchenconun rahim içi büyüme eğrilerine göre belirlendi ve gebelik yaşına göre vücut ağırlığı 10 percentilin altında olanlar gebelik yaşına göre küçük (SGA) 90 percentilin üzerinde olanlar gebelik yaşına göre büyük (LGA), 10–90 percentil arasında olanlar ise gebelik yaşına uygun (AGA) yenidoğanlar olarak sınıflandırıldı.

Neonatal polisitemi için prenatal ve perinatal risk faktörleri olarak SGA, LGA, Diabetik anne bebeği, ikizden ikize transfüzyon, perinatal asfiksi, preeklampsi, eklampsi, annede sigara içme öyküsü, kromozom bozukluklar, mekonyum aspirasyonu, kalp hastalıkları, umbilikal kordonun geç klempe edilmesi, rahimiçi büyüme geriliği, neonatal tritoksikoz, Beckwith -Wideman sendromu, yüksek rakımda doğma ve adrenogenital sendrom olarak sınıflandırıldı.

Neonatal polisitemi tanısı ile eşzamanlı olarak olgularda saptanan laboratuvar bulguları kaydedildi. Hipoglisemi serum glikoz düzeyinin 40 g/dl altında, hipokalsemi serum kalsiyum düzeyinin 7,5 mg/dl altında ve trombositopeni, trombosit sayısının 150.000/mm³ altında oluşu olarak tanımlandı.

Takibi süresince pletore, hipoaktivite, irritabilite, apne, tremor, nöbet, siyanoz, takipne, beslenme güçlüğü, kusma hematüri, tromboz, NEK, saptanan olgular ayrı olarak kaydedildi.

Hastaların klinikte izlem boyunca en çok hangi faktörlerin polisitemiye yol açtığı, en sık ortaya çıkan klinik ve laboratuvar bulguları, komplikasyonlar, polisitemi saptanan olgularda Kısmi kan değişimi yapılma oranı, polisiteminin morbidite ve mortalite üzerine etkisi incelendi.

Doğumdaki nötrofil sayısının $2000/\text{mm}^3$ 'den düşük olması veya nötrofil sayısının yaşamın ilk bir ayında $700/\text{mm}^3$ 'den düşük olması nötropeni olarak kabul edildi (**tablo 6**). Kan örnekleri EDTA-antikoagulan tüplere alınarak, Counter T-890 model cihaz ile hematoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Periferik yaymalar Wright ile boyandıktan sonra değerlendirildi. Yukarıdaki kriterlere uyan 55 olgu tespit edildi.

Tüm bu bebeklerde yenidoğan döneminde nötropeni etyolojisinde rol oynayabilecek faktörler not edildi. Nötropeni gelişen bebeklerde sepsis, YDP, RİGG, NEK, doğumsal enfeksiyon, doğumsal lösemi gibi faktörlerin nötropeni ile ilişkisi ve annede hipertansiyon, diyabet, kullandığı ilaçlar araştırıldı

En sık hangi faktörlerin nötropeniye yol açtığı, nötropenin en sık kaçınıcı günlerde ortaya çıktığı, ne zaman düzeldiği klinik gidiş ve ölüm üzerine etkisi araştırıldı.

Trombosit sayısı $150.000/\text{mm}^3$ altında olanlar hafif trombositopeni, $50.000/\text{mm}^3$ altında olanlar ise şiddetli trombositopeni olarak kabul edildi.

Kan örnekleri EDTA-antikoagulan tüplere alınarak, Counter T-890 model cihaz ile hematoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Periferik yaymalar Wright ile boyandıktan sonra değerlendirildi. Yukarıdaki kriterlere uyan 320 olgu tespit edildi. Trombositopeni tespit edilen hastaların öykü ve fizik muayene bulguları göz önüne alınarak bebeklerden gönderilen protrombin zamanı, aktive Kısmi tromboplastin zamanı, fibrin yıkım ürünleri, direk Coombs, TORCH, sfiliz, kan kültürleri, serolojik tetkikleri ve yapılmışsa kemik iliği değerlendirmesi not edildi. Bu tetkikler, bebeklerden fazla kan alınmasına neden olmamak ve mümkün olduğunca bebeklere fazla girişim yapmamak için ayırıcı tanıda gerekli olan bebeklere yapıldı.

Annede hematolojik (SLE, ITP), immunolojik veya enfeksiyöz hastalık, ilaç kullanımı, sigara içimi, hipertansiyon, önceki doğumlarda bir patoloji olup olmadığı araştırıldı.

Tüm bu bebeklerde yenidoğan döneminde trombositopeni etyolojisinde rol oynayabilecek predispozan faktörler not edildi. Trombositopeni gelişen bebeklerde asfiksi, kromozom anomalisi, sepsis, YDP, RİGG, fototerapi, kan değişimi, perinatal aspirasyon, Rh uygunsuzluğu, NEK, doğumsal enfeksiyon gibi faktörlerin trombositopeni ile ilişkisi araştırıldı.

En sık hangi faktörlerin trombositopeniye yol açtığı, trombositopeninin en sık kaçınıcı günlerde ortaya çıktığı, ne zaman düzeldiği, hangi değerlerin altında trombosit tranfüzyonu yapıldığı, trombosit tranfüzyonu yapılan ve yapılmayanlar arasındaki ölüm oranı ve ölüm nedenleri incelendi.

Tromboz tanısı klinik olarak hemipleji, hemiparezi, nöbet, hidrocefali olan hastaların beyin tomografisi veya manyetik rezonans değerlendirmeleri sonucu tanı aldı. Tromboz tespit edildiği anda bebeklerden protrombin zamanı, aktive kısmi tromboplastin zamanı ve MTHFR, C677T, protein C, protein S, AT III, fibrinojen, faktör V' Leiden mutasyonu buna ek olarak SLE ve/veya anti-fosfolipid sendromu olan annelerden doğan trombozlu bebekler lupus antikoagülanları için antifosfolipid ve anti kardiyolipid antikorlarına bakıldı. Bebeklerden 3-6 ay sonra kontrol protrombin zamanı, aktive kısmi tromboplastin zamanı protein C, protein S, ATIII, Fibrinojen değerlerine bakıldı.

Risk faktörleri olarak annede hipertansiyon, ilaç kullanımı, diyabet, ailede tromboz öyküsü, ebeveynlerin sigara içme durumu sorgulandı.

Ailede tromboz araştırılırken annede, babada, birinci derece akrabalarda derin ven trombozu, ateroskleroz öyküsü olması, tromboz varlığı olarak kabul edildi.

Tüm bu bebeklerde yenidoğan döneminde tromboz etyolojisinde rol oynayabilecek predispozan faktörler not edildi. Tromboz gelişen bebeklerde polisitemi, RİGG, doğumsal kalp hastalığı ve katater takılması araştırıldı.

Tromboz etyolojisinde en sık hangi etkenlerin rol oynadığı, sıklığı, klinik gidişatı ve ölüm üzerindeki etkisi incelendi.

İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Elde edilen verilerin değerlendirmesinde SPSS 11,0 (The Statistical Package for the Social Scienses) paket programı kullanıldı. Öncelikle tüm parametreleri dağılımının normal olup olmadığı **Kolmogorov-Smirnov testi** kullanılarak belirlendi. Normal dağılımlı parametreler **ortalama $\pm$ SD**, anormal dağılımlı parametreler **ortanca (en az-**

en fazla) olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda; bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılımlı parametreler için **Independent student-t testi**, anormal dağılımlı parametrelerde **Mann-Whitney U testi**, gruplar arası oransal karşılaştırmalarda **ki-kare testi** ve ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında normal dağılımlı parametreler için **ANOVA testi** (post Hoc olarak Scheffe testi), anormal dağılımlı parametrelerde ise **Kruskall-Wallis testi** kullanıldı. Kullanılan testlerde $p<0.05$ altı anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

15 Şubat 2008 ile 31 Mart 2009 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı, Yenidoğan servisine yatan toplam 2000 hasta prospektif olarak incelendi. Yenidoğan servisine yatan hastaların anormal hematolojik parametreleri olanlar çalışmaya alındı. Anormal hematolojik değerleri saptanan hastaların sıklığı, etyolojisi, tanısı, takipleri, takiplerinde ortaya çıkan komplikasyonlar, morbidite ve mortalite oranları belirlendi

15 Şubat 2008 ile 31 Mart 2009 tarihleri arasında yenidoğan servisine toplam 2000 hasta yattı, 2000 hastanın 1300'ü (% 65) matür servisine, 470 hasta (%23,5) prematür servisine ve 230 hasta (%11,5) yoğun bakım servisine yatırıldı.

Neonatoloji anabilim dalına yatırılan toplam 2000 hastanın 400 tanesinde anemi, 70 hastada polisitemi, 55 hastada nötropeni ve 20 hastada lökositoz 320 hastada trombositopeni ve 4 hastada tromboz saptandı. Hastalarımızdaki anormal hematolojik parametreler **tablo 11**'da verilmiştir.

Tablo 11. Neonatoloji servisinde yatan hastalardaki hematolojik anomaliler

Hematolojik anomaliler	N	%
Anemi	400	20,0
Polisitemi	70	3,5
Nötropeni	55	2,7
Lökositoz	20	1,0
Trombositopeni	320	16,0
Tromboz	4	0,2

Anemi

Neonatoloji bilim dalına yatan hastalarda anemi sıklığı %20 olarak belirlendi. Neonatal anemi tanısı konan 400 hastanın 106'sı (%26,5) matür servisine 132'si (%33,0) yoğun bakım servisine ve 162'si (%40,5) prematür servisine yatırılmıştı. Yoğun bakım servisine yatan hastalarda bu oran % 57,2, matür servisinde % 8,4 iken, prematur servisinde ise % 34,4 idi. Olguların doğum şekline göre incelendiğinde 116 hasta (% 29) normal spontan vajinal yol (NSVY) ile doğarken 284 hasta (%71) sezeryan (C/S) ile doğdu. Hastaların 184'ü (%46) kız ve 216'sı (%54) erkek idi. Olguların ortalama gebelik haftası $32,4 \pm 4,4$ hafta idi. En erken doğan hasta 23 haftalık iken en geç doğan hasta 41 haftalık olarak doğmuştu.

Ortalama doğum ağırlığı 1834 ± 874 gram idi. Olgular gebelik haftalarına göre değerlendirildiğinde 308'i (%76) preterm iken, 92 hasta (%24) term idi. Anemi tespit ettiğimiz hastaların ortalama hb değeri $10,2\text{gr/dl} \pm 1,9\text{gr/dl}$ idi.

Olguların rahim içi gelişmelerine göre sınıflandırıldığında 100 hasta (%25) SGA ve 300 hasta (%75) AGA olarak hesaplandı. Hastaların 32'sinde (%8) direk Combs pozitif, iken 384 hastada (%92) negatif idi. Olguların genel özellikler **tablo 12'de** verilmiştir.

Tablo 12. Anemi tespit edilen olguların genel özellikleri

		Ortalama + SD	n	%
Cins	Kız		184	46,0
	Erkek		216	54,0
Doğum Şekli:	NSVY		116	29,0
	Sezeryan		284	71,0
Doğum Tartısı(gr)		1834 ± 874 gram		
Gebelik Haftası	Preterm	32,4 ± 4,4 hafta	308	76,0
	Term		92	24,0
Tanıdaki hemoglobin		10,2gr/dl ± 1,9gr/dl		
Yattığı Servis	Prematür		162	40,5
	Matür		106	26,5
	Yoğunbakım		132	33,0
Rahim içi gelişme durumları	AGA		300	75,0
	SGA		100	25,0
	LGA		-	-

Anemi etyolojisi incelendiğinde birinci sırada 164 hastada (%41,0) kan kaybına bağlı anemi [108 hastada (%27) iyatrojenik kan alımına bağlı anemi, 22 hastada (%5,5) organ kanamasına bağlı anemi, 12 hastada (%3,0) ikizden ikize transfüzyon, 12 hastada plasenta previa (%3,0), 8 hastada(%2,0) Feto-maternal transfüzyon, 2 hastada (%0,5) Ablasyo plasenta] saptandı. İkinci sırada 102 hastada (%25,5) prematur anemisi, üçüncü sırada 70 hastada (%17,5) ise sepsis tespit edildi. Anemi tespit edilen hastalarda risk faktörleri **tablo 13'**de verilmiştir. Matür sevisine yatan yenidoğanların anemi etyolojisinde en sık sepsis (%30), prematur servisine yatan hastalarda kan kaybına bağlı anemi (%35,2) ve prematur anemisi (%33,3) tespit edilirken, yoğun bakım servisine yatan hastalarda en sık kan kaybına bağlı anemi (%30) tespit edildi.

Tablo 13. Anemi tespit edilen hastalarda risk faktörleri

Risk faktörleri	n	%
Kan kaybına bağlı	164	41,0
İyatrojenik kan alımı	108	27,0
Organ kanaması	22	
İkizden ikize transfuzyon	5,5	
Plasenta previa	12	3,0
Feto-maternal transfuzyon	12	3,0
Ablasyo plasenta	8	2,0
	2	0,5
Prematür anemisi	102	25,5
Eritrosit üretiminde azalmaya bağlı anemi	6	1,5
Doğumsal enfeksiyon	6	1,5
Artmış eritrosit yıkımı (Hemolitik anemi)	128	32,0
Sepsis	70	17,5
YDP	32	8,0
Rh uyuşmazlığı	18	4,5
ABO uyuşmazlığı	6	1,5
Enzim eksikliği	2	0,5

Anemi tespit edilen toplam 400 hastanın 227'sine (%56,7) bir veya birden fazla eritrosit süspansiyonu verilirken, 173 hastaya (%43,3) eritrosit süspansiyonu verilmesine gerek görülmemiştir. Eritrosit süspansiyonu verilen anemili hastaların ortalama hemoglobin değeri 9,7 gr/dl $\pm$ 2,0 gr/dl iken. Eritrosit süspansiyonu verilmeyen hastaların ortalama hemoglobin değeri 10,8 gr/dl $\pm$ 1,7 gr/dl idi. Eritrosit süspansiyonu verilen hastaların etyolojisinde sıklık sırasına göre sepsis (%31,5), prematür anemisi (%21,0) ve iyatrojenik kan alımı (%17,7) tespit edildi. Klinik tablosunda anemi tespit edilen hastaların 354 tanesi taburcu olurken (%88,5), 46 hasta öldü (%11,5). Ölen 46 hastanın anemi etyolojisi incelendiğinde 22 hastada (%47,8) YDP, 10 hastada (%21,7) organ kanaması ve 8 hastada (%17,4) iyatrojenik nedenlere bağlı anemi tespit edildi. Ölen hastaların ortalama hemoglobin değeri 10,1gr/dl $\pm$ 2,0 gr/dl iken taburcu olan hastaların ortalama hemoglobin değeri 10,2gr/dl $\pm$ 1,9 gr/dl idi.

Hemoglobin değeri açısından ölen ve taburcu olan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Ölen hastalardaki gebelik yaşı ortalama 30,8 $\pm$ 2,2 hafta iken sağ kalan grupta ortalama gebelik yaşı 33,9 $\pm$ 4,1 hafta idi. Taburcu olan hastaların gebelik yaşları, ölen hasta grubuna göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Eritrosit süspansiyonu verilen 227 hastadan 36'sı (%15,8) öldü, eritrosit süspansiyonu verilmeyen 173 hastadan 10'u (%5,7) öldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Eritrosit süspansiyonu verilmeyen hastaların %94,2'si taburcu olurken, Eritrosit süspansiyonu verilenlerin ise %84'ü taburcu edilmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Neonatal anemi tespit edilen hastaların ortalama anne yaşı $27 \pm 5,6$ yıl idi. Annelerin 320 tanesinde (%80) hastalık mevcut değilken, 50 annede Hipertansiyon (%12,5), 18 annede EMR (%4,5), 12 annede DM (%3) hikayesi varlığı tespit edildi. 358 Anne ilaç kullanmıyorken (%89,5), 32 anne antihipertansif (%8,0) ve 10 anne insulin (%2,5) kullanıyordu.

Polisitemi

Neonatoloji bilim dalına yatan hastalarda polisitemi sıklığı %3,5 olarak belirlendi. Yoğun bakım servisine yatan hastalarda bu oran %4,3 Matür servisinde %3,3 iken Prematur servisinde ise %3,6 idi. Neonatal polisitemi tanısı ile izlenen 70 hastanın 43'ü (%61,4) matür servisine, 10 hasta (%14,3) yoğun bakım servisine ve 17 hasta (%24,3) prematür servisine yatıyordu. Vakaların doğum şekline göre incelendiğinde 19 hasta (%27,1) NSVY ile doğarken 51 hasta (%72,9) C/S ile doğdu. Hastaların 30'u kız (%42,9) ve 40'ı erkek (%57,1) idi.

Olguların ortalama gebelik haftası $35,6 \pm 3,2$ hafta idi. En erken doğan hasta 26 haftalık iken en geç doğan hasta 40 haftalık olarak doğdu. Ortalama doğum ağırlığı 2160 ± 704 gram idi Hastaların gebelik haftasına göre incelendiğinde 36'sı preterm (%51,4) iken 34 hasta term (%48,6) idi. Olguların rahim içi gelişmelerine göre sınıflandırıldığında 33 hasta SGA (%47,1) ve 37 hasta AGA (%52,9) olarak hesaplandı. SGA'lı hastaların 16 tanesi (%48,5) preterm iken 17 tanesi (%51,5) term idi, AGA'lı bebeklerin 20 tanesi (%54,1) preterm iken 17 (%45,9) tanesi term idi. Polisitemi spatanan olguların genel özellikler **Tablo 14'**de verilmiştir

Tablo 14. Polisitemi tespit edilen olguların genel özellikleri

Ortalama + SD		n	%
Cins	Kız	30	42,9
	Erkek	40	57,1
Doğum Şekli:	NSVY	19	27,1
	Sezeryan	51	72,9
Doğum Tartısı(gr)		2160 ± 704 gram	
Gebelik Haftası		35,6 ± 3,2 hafta	
	Preterm	36	51,4
	Term	34	48,6
Tamdaki Htc (%)		67,8 ± 2,0	
Tamdaki Hb		23,6± 1,2gr/dl	
Yattığı Servis	Prematür	17	24,3
	Matür	43	61,4
	Yoğunbakım	10	14,3
Rahim içi gelişme Durumları	AGA	37	52,9
	SGA	33	47,1
	LGA	-	-

Neonatal polisitemi tespit edilen hastaların etyolojisi incelendiğinde sıklık sırasına göre 21 hastada SGA (%30), 15 hastada preeklampitik anne bebeği (%21,4), 7 hasta diyabetik anne bebeği (%10) ve 7 hasta ikiz eşiydi (%10). Polisitemi tespit edilen hastalarda risk faktörleri **tablo 15**'de verilmiştir.

Tablo 15. Polisitemi tespit edilen hastalarda risk faktörleri

Risk faktörleri	n	%
SGA	21	30,0
Preeklampitik anne bebeği	15	21,4
Diyabetik anne bebeği	7	10,0
İkizden ikize transfüzyon	7	10,0
İdiyopatik	7	10,0
Doğumsal kalp hastalığı	6	8,6
Umbilikal kordun geç klemplenmesi	3	4,3
Kromozom anomalisi	2	2,9

Neonatal polisitemi tanısı ilk 4 gün içinde kondu. Hastaların ortalama hemoglobin değeri 23.6gr/dl ± 1.2gr/dl, ortalama hematokrit değeri 67,8 ± 2,0 idi. Preterm ile term bebekler, SGA ile AGA'lı bebekler, kız ve erkek bebekler arasında hemoglobin ve hematokrit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05).

Tespit ettiğimiz 70 polisitemik hastanın 56 tanesinde hematokrit değeri 65–69 arasındayken (%80), 14 hastanın hematokrit değeri 70’in üzerindeydi (%20).

Neonatal polisitemi tespit edilen hastaların takiplerinde 63 hastada polisitemiye bağlı klinik belirti ve bulgular (%90) görüldü. Hastaların kırkdokuzunda (%70) birden fazla klinik belirti ve bulgu vardı. Literatürde en sık görülen klinik belirti ve bulgular pletore, hipoaktivite, irritabilite, apne, tremor, konvulzyon, siyanoz, takipne, beslenme güçlüğü ve kusma olup (89,144), Çalışmamızda en sık ortaya çıkan klinik semptomlar sırasıyla pletore (%35,7), siyanoz (%22,8), beslenme güçlüğü (%17,1), respiratuvar distres (%14,2) olarak belirlenmiştir. Klinik belirti ve bulgular **tablo 16**’da verilmiştir.

Metabolik bozukluk olarak 24 hastada hipoglisemi (%34,3), 22 hastada hiperbilibirinemi (%31,4), 4 hastada hipokalsemi (%5,7), görüldü. Polisitemi tespit edilen hastalardaki metabolik bozukluklar **tablo 17**’de gösterilmiştir. Hematokrit değeri %65–69 arasında olan hastalarda %89.0 oranında klinik belirti ve bulgular görülürken, hematokrit değeri %70’in üzerinde olan hastaların %92,9’unda klinik belirti ve bulgular görülmüştü istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo.16 Polisitemi tespit edilen hastalardaki klinik semptom ve bulgular

Klinik semptom ve bulgular	n	%
Pletore	25	35,7
Siyanoz	16	22,8
Beslenme güçlüğü	11	17,1
Respiratuvar distress	10	14,2
Tremor	10	14,2
Hipoaktivite	10	14,2
İrritabilite	4	5,7
Apne	3	4,2
Nöbet	2	2,9

Tablo 17. Polisitemi tespit edilen hastalardaki metabolik bozukluklar

Metabolik bozukluk	n	%
Hipoglisemi	24	34,3
Hiperbilirubinemi	22	31,4
Hipokalsemi	4	5,7

Hastaların 36'sına (%51,4) kısmi kan değişimi yapılırken 34 hasta için (%48,6) gerek duyulmadı. Kısmi kan değişimi yapılan hastaların ortalama Hb değeri 23.9gr/dl $\pm$ 1.3gr/dl, ortalama Htc değeri 68,7 $\pm$ 2,3 iken, kan değişimine gerek görülmeyen hastaların ortalama Hb 23.3gr/dl $\pm$ 0.9gr/dl, ortalama Htc değeri 66,9 $\pm$ 1,3 idi. Kısmi kan değişimi yapılmayan hastaların (%38,2) SGA'lı iken Kısmi kan değişimi yapılan hastalardaki en sık etyolojik neden preeklampatik anne bebeği (%25) idi. Neonatal polisitemi tanısı ile izlenen bebeklerin tümü şifa ile taburcu edildiler.

Neonatal polisitemi tespit edilen hastaların ortalama anne yaşı 28,5 $\pm$ 6,2 yıl idi. Annelerin 41 tanesinde hastalık mevcut değilken (%58,6), 19 annede hipertansiyon (%20), üç annede erken membran rüptürü (EMR) (%4,3), üç annede hipertroidi (%4,3), üç annede DM (%4,3) ve bir annede derin ven trombozu (DVT) (%1,4) hikayesi tespit edildi. Elli yedi anne ilaç kullanmıyorken (%81,4), yedi anne antihipertansif (%10), dört anne insulin (%2,5) ve iki anne aspirin (%2,8) kullanıyordu.

Nötropeni

Neonatoloji Bilim Dalımızda yatan hastalarda nötropeni sıklığı %2,9 olarak belirlendi. Neonatal nötropeni tespit edilen 55 hastanın 5 tanesi matür (%9,1) servisine 32 hasta yoğun bakım (%58,2), 18 hasta prematür (%32,7) servisinde yatırıldı. Yoğun bakım servisine yatan hastalarda bu oran %13, matür servisinde %0,3 iken prematur servisinde ise %1,2 idi. Olguların doğum şekline göre incelendiğinde 10 hasta NSVY (% 18,2) ile doğarken 45 hasta C/S (%81,8) ile doğdu. Hastaların 17'si kız (%30,9) ve 38'i erkek (%69,1) idi.

Olguların ortalama gebelik haftası 31,4 $\pm$ 2.21 hafta idi. En erken doğan hasta 26 haftalık iken en geç doğan hasta 38 haftalık olarak doğmuştu. Ortalama doğum ağırlığı 1462 $\pm$ 612 gram idi. Hastaların 54'ü preterm (%98,2) iken 1 hasta term (%1,8) idi. Preterm hastalarda nötropeni görülme oranı term hastalara göre istatistiksel olarak

anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Olguların rahim içi gelişmelerine göre incelendiğinde 20 hasta SGA (%36,4) ve 35 hasta AGA (%63,6) olarak hesaplandı. Olguların genel özellikler **tablo 18'**de verilmiştir.

Nötropenili yenidoğanların %58,2'sinde nötropeni yaşamın ilk 3 gününde, %83,6'sında yaşamın ilk beş gününde ve %89,2 oranında yaşamın ilk bir haftasında saptandı. En erken 1.gün en geç 23.günde ortaya çıkmıştı. Neonatal nötropeni ortalama $6,6 \pm 2,8$ günde düzelirken en erken 3.gün, en geç 13.günde düzelmişti. Hastaların ortalama lökosit sayısı $5.023/\text{mm}^3 \pm 2.357/\text{mm}^3$, ortalama nötrofil sayısı $1.088/\text{mm}^3 \pm 614/\text{mm}^3$ idi.

Tablo 18. Nötropeni tespit edilen olguların genel özellikleri

Ortalama + SD		n	%
Cins	Kız	17	30,9
	Erkek	38	69,1
Doğum Şekli:	NSVY	10	18,2
	Sezeryan	45	81,8
Doğum Tartısı(gr)		1462 ± 612 gram	
Gebelik Haftası	Preterm	54	98,2
	Term	1	1,8
Tanıdaki lökosit		5023 ± 2357/mm ³	
Tanıdaki nötrofil		1088 ± 614/mm ³	
Yattığı Servis	Prematür	18	32,7
	Matür	5	9,1
	Yoğunbakım	32	58,2
Rahim içi Gelişme Durumları	AGA	35	63,6
	SGA	20	36,4
	LGA	-	-

Neonatal nötropeni tespit edilen hastaların etyolojilerine bakıldığında sırasıyla 23 hastada preeklamtik anne bebeği (%41,8), 12 hastada sepsis (%21,8), 9 hastada RİGG (%16,4) ve 11 hastada etyoloji tespit edilemedi (%20). Nötropeni tespit edilen hastalarda risk faktörleri **tablo 19'**da verilmiştir.

Tablo 19. Nötropeni tespit edilen hastalarda risk faktörleri

Risk faktörleri	n	%
Preeklampitik anne bebeği	23	41,8
Sepsis	12	21,8
İdiyopatik	11	20,0
RİGG	9	16,4

Neonatal nötropeni tespit edilen hastaların ortalama anne yaşı $28,2 \pm 6,6$ yıl idi. Annelerin 24 tanesinde hastalık mevcut değilken (%43,6), 23 annede preeklampsisi (%41,8), beş annede DM (%9,1) ve üç annede EMR hikayesi (%5,5) mevcuttu.

Kırk yedi anne ilaç kullanmıyorken (%85,5), üç anne antihipertansif (%5,5) ve üç annede insulin (%5,5) kullanıyordu.

Nötropenik hastaların 37 tanesi taburcu (%67,3) olurken 18 hasta (%32,7) öldü. Taburcu olan hastaların nötrofil sayısı $1.145/\text{mm}^3 \pm 597/\text{mm}^3$ iken ölen hastaların nötrofil sayısı $970/\text{mm}^3 \pm 648/\text{mm}^3$ olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$)

Lökositoz

Neonatoloji Bilim Dalımızda yatan hastalarda lökositoz sıklığı %1 olarak belirlendi. Neonatal lökositoz tespit edilen 20 hastanın 4 tanesi matür servisine (%20), 15 hasta yoğun bakım servisine (%75), 1 hasta prematür servisine (%5) yatırıldı. Yoğun bakım servisine yatan hastalarda bu oran %7,5, matür servisinde %0,4 iken prematur servisinde ise %0.05 idi. Olguların doğum şekline göre incelendiğinde 5 hasta NSVY (% 25) ile doğarken 15 hasta C/S (%75) ile doğdu. Hastaların 12'si kız (%60) ve 8'i erkek (%40) idi. Olguların ortalama gebelik haftası $33 \pm 2,8$ hafta idi. En erken doğan hasta 24 haftalık iken en geç doğan hasta 40 haftalık olarak doğmuştu. Ortalama doğum ağırlığı 1880 ± 660 gram idi Hastaların 17'si preterm (%85) iken 3 hasta term (%15,0) idi. Olguların rahim içi gelişmelerine göre incelendiğinde 11 hasta SGA (%55) ve 9 hasta AGA (%45) olarak hesaplandı. Olguların genel özellikler **tablo 20'**de verilmiştir.

Tablo 20. Lökositoz tespit edilen olguların genel özellikleri

		Ortalama $\pm$ SD	n	%
Cins	Kız		12	60
	Erkek		8	40
Doğum Şekli	NSVY		5	25
	Sezeryan		15	75
Doğum Tartısı(gr)		1880 $\pm$ 660gram		
Gebelik Haftası	Preterm	33 $\pm$ 2,8 hafta	17	85
	Term		3	15
Tanıdaki lökosit		42650 $\pm$ 12570/mm ³		
Yattığı Servis	Prematür		1	5
	Matür		4	20
	Yoğunbakım		15	75
Rahim içi Gelişme Durumları	AGA		9	45
	SGA		11	55
	LGA		-	-

Lökositoz tespit edilen yenidoğanların ortalama lökosit sayısı 42650 $\pm$ 12570/mm³ olup en düşük 27.000/mm³ en yüksek 138.000/mm³ olarak tespit edildi. Neonatal lökositoz tespit edilen hastaların etyolojilerine bakıldığında sırasıyla 18 hastada sepsis (%90), 2 hastada asfiksi (%10) tespit edildi. Lökositoz tespit edilen hastalarda risk faktörleri **tablo 21**'de verilmiştir.

Tablo 21. Lökositoz tespit edilen hastalarda risk faktörleri

Risk faktörleri	n	%
Sepsis	18	90
Asfiksi	2	10

Neonatal lökositoz tespit edilen hastaların ortalama anne yaşı 27,6 $\pm$ 5,4 yıl idi. Annelerin 12 tanesinde hastalık mevcut değilken (%60), dört annede preeklampsi (%20), dört annede DM (%20) mevcuttu. Onaltı anne ilaç kullanmıyorken (%80), üç anne insulün (%15) ve bir annede antihipertansif ilaç (%5) kullanıyordu.

Lökositoz saptanan hastaların 4 tanesi taburcu (%20) olurken 16 hasta (%80) öldü. Taburcu olan hastaların lökosit sayısı 43.450/mm³ $\pm$ 16.450/mm³ iken ölen hastaların lökosit sayısı 58.400/mm³ $\pm$ 24.800/mm³ olup istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05)

Trombositopeni

Neonatoloji Bilim Dalımızda yatan hastalarda trombositopeni sıklığı % 16 olarak belirlendi. Yoğun bakım servisine yatan hastalarda bu oran % 55, matür servisinde % 8, prematur servisinde ise % 16 idi .Neonatal trombositopeni tanısı konan 320 hastanın 113'ü matür servisinde (%35,3),128 hasta yoğun bakımda (%40) ve 79 hasta prematür servisinde (%24,7) yatıyordu. Olguların doğum şekline göre incelendiğinde 81 hasta NSVY (%25,3) ile doğarken 239 hasta C/S (%74,7) ile doğdu. Hastaların 135'i kız (%42,2) ve 185'i erkek (57,8) idi. Olgular gebelik haftalarına göre değerlendirildiğinde 233'ü preterm (%72,8), 87 tanesi term (%27,2) idi. Olguların rahim içi gelişmelerine göre 108 hasta SGA (%33,8), 208 hasta AGA (%65) ve 4 hastada LGA (%1,2) olarak hesaplandı.

Olguların ortalama gebelik haftası $33,5 \pm 4,3$ hafta idi. En erken doğan hasta 23 haftalık iken en geç doğan hasta 42 haftalık olarak doğmuştu. Olguların 107 tanesi 31 hafta ve altında (%33,4), 81 tanesi 32–35 hafta arasında(%25,3), 45 tanesi 36–37 hafta arasında (%14,1), 87 tanesi 38 haftanın üzerinde (%27,2) idi. Gebelik haftası düştükçe trombositopeni görülme oranı artmakta idi. ($p<0.05$) Olguların ortalama doğum ağırlığı 1982 ± 891 gram olarak belirlendi. En düşük doğum ağırlığı 590 gram en yüksek doğum ağırlığı 4560 gram idi. Olguların genel özellikler **tablo 22'**de verilmiştir.

Tablo 22. Trombositopeni tespit edilen olguların genel özellikleri

Ortalama $\pm$ SD		n	%
Cins	Kız	135	42,2
	Erkek	185	57,8
Doğum Şekli:	NSVY	81	25,3
	Sezeryan	239	74,7
Doğum Tartısı(gr)		1982 $\pm$ 891 gram	
Gebelik Haftası	Preterm	233	72,8
	Term	87	27,2
Tanıdaki trombosit		90,112 $\pm$ 35,000/mm ³	
Yattığı Servis	Prematür	79	24,7
	Matür	113	35,3
	Yoğunbakım	128	40,0
Rahim içi Gelişme Durumları	AGA	208	65,0
	SGA	108	33,8
	LGA	4	1,2

Hastaların trombosit sayıları incelendiğinde çalışmaya alınan tüm yenidoğanların trombosit sayısı $150.000/\text{mm}^3$ altında olup ortalama trombosit sayısı $90.112/\text{mm}^3 \pm 35.000/\text{mm}^3$ idi. Preterm hastalarda ortalama trombosit sayısı $101.000/\text{mm}^3 \pm 34.680/\text{mm}^3$ iken, Term hastalarda $85.160/\text{mm}^3 \pm 35.500/\text{mm}^3$ olarak tespit edildi.

Trombosit süspansiyonu verilen hastaların trombosit sayısı $47.517/\text{mm}^3 \pm 31.700/\text{mm}^3$ iken trombosit süspansiyonu verilmeyen hastaların ortalama trombosit sayısı $94.357/\text{mm}^3 \pm 31.702/\text{mm}^3$ idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Hastaların 268'inde trombosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ - $150.000/\text{mm}^3$ arasındayken (%83,8), 52 hastanın trombosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ altındaydı (%16,2). Tüm yenidoğanlarda şiddetli trombositopeni sıklığı %2,6 bulundu.

Yenidoğan yoğun bakım servisine yatan hastalarda şiddetli trombositopeni sıklığı %10, matür servisinde %1,1, prematür servisinde ise %5,1 olarak belirlendi.

Trombositopeni saptanan yenidoğanların %66,1'inde trombositopeni yaşamın ilk 3 gününde %81'inde yaşamın ilk beş gününde ve %87,2 oranında yaşamın ilk bir haftasında saptandı. Hastalarda saptanan trombositopeni %75'i ilk 8 günde düzelirken, trombositopeni süresi 1 günden az ile 32 gün arasında değişmekteydi. En erken 1'inci günde düzelirken en geç 32'inci günde düzelmişti. 320 hastadan 40 tanesinde (%12,5) ise çok düşük trombosit sayısı nedeni ile 24 saat içinde tekrarlanan sayımın sonucu trombosit transfüzyonu yapılmaksızın normal olarak bulunmuştur.

Bununla birlikte trombosit sayısı $150.000/\text{mm}^3$ altında olan %87,5'luk bölümde trombositopeni sonraki 2 gün veya daha uzun süre ile devam etmiştir. Trombositopeni tespit ettiğimiz 320 hastanın etyolojisinde sırasıyla 76 hastada sepsis (%23,3), 68 hastada asfiksi (%21,3), 60 hastada preeklampitik anne bebeği (%18,8), 39 hastada RİGG (%12,2), 16 hastada fototerapiye bağlı (%5) ve 14 hastada NEK'bağlı (%4,4) trombositopeni izlendi. Trombositopeni tespit edilen hastalarda risk faktörleri **tablo 23**'te verilmiştir. Gebelik haftasına göre değerlendirildiğinde preterm bebeklerde etyolojide en sık sebep preeklampitik anne bebeği iken (%21,5), term bebeklerde en sık sebep asfiksi (%29,9) olarak belirlendi.

Tablo 23. Trombositopeni tespit edilen hastalarda risk faktörleri

Risk faktörleri	n	%
Sepsis	76	23,7
Asfiksi	68	21,2
Preeklampitik anne bebeği	60	18,7
RİGG	39	12,2
Fototerapiye sekonder	16	5,0
NEK	14	4,4
İdiopatik	12	3,7
Plasental yetmezlik	9	2,8
Kromozom anomalisi	7	2,1
Kan değişimine bağlı	7	2,1
Sendromik bebek	5	1,5
İTP li anne bebegi	4	1,3
Polisitemiye bağlı	3	1,3

Yattığı servislere göre değerlendirildiğinde matür servisine yatan hastalarda etyolojide en sık sebep asfiksi (%23,7), prematür servine yatan hastalarda RİGG (%21,5) tespit edilirken Yoğun bakım servisine yatan hastalarda etyolojide sırasıyla preeklampitik anne bebeği (%22,7), asfiksi (%22,7) ve sepsis (%21,9) tespit edildi. Hafif trombositopenik bebeklerin etyolojisinde sırasıyla asfiksi (%22,8) ve preeklampitik anne bebeği (%19,4) tespit edilirken, şiddetli trombositopenide en sık sebep olarak sepsis (%26,9) tespit edildi.

Trombositopeni tespit edilen 320 hastadan 291'ine trombosit süspansiyonu verilmezken (%90,9), 29 hastaya bir veya birden fazla trombosit süspansiyonu verilmişti (%9,1). Trombosit süspansiyonu verilen hastaların etyolojisinde en sık sepsis (%31) saptanırken, trombosit süspansiyonu verilmeyen hastaların etyolojisinde en sık asfiksi (%22) saptanmıştı.

Trombositopenik 320 bebeğin ortalama anne yaşı $27,8 \pm 6,2$ yıl idi. 205 annede hastalık yok iken (%64,1), 60 annede preeklampsi (%18,7), 17 annede DM (%6,3) ve 16 annede EMR (%5) mevcuttu. 276 anne ilaç kullanmaz iken (%86,3), 25 anne antihipertansif (%7,8) ve yedi anne insulin (%2,2) kullanıyordu.

Trombositopenili bebeklerin annelerinin trombosit sayıları incelendiğinde 310 annenin trombosit sayısı normal iken (%96,9), 10 annenin trombosit sayısı $150.000/\text{mm}^3$ altındaydı (%3,1).

Trombosit sayısı $150000/\text{mm}^3$ altında olan annelerin etyolojisinde iki annede SLE, üç annede İTP ve üç annede HELLP sendromu tespit edilirken, iki annenin trombositopeni sebebi belli değildi. Trombositopenik 320 hastanın 268'i taburu (%81,9) olurken 52 hasta (%18,1) öldü. Ölen hastaların etyolojisinde en sık sepsis (%37,9) tespit edilmişti. Taburcu olan hastalarda ise etyolojide en sık asfiksi (%21,4) ve preeklampatik anne bebegi (%18,7) tespit edildi. Ölen hastalardaki ortalama anne yaşı 25.9 ± 4.9 yıl iken ölmeyen hasta grubunda ise ortalama anne yaşı 28.2 ± 6.4 yıl idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Ölen hastalardaki gebelik yaşı ortalama $32,8 \pm 5,2$ hafta iken sağ kalan grupta ortalama gebelik yaşı $33,9 \pm 4,1$ hafta idi. Taburcu olan hastaların gebelik yaşları ölen hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.05$).

Ölen hasta grubunun ortalama trombosit sayısı $83.550/\text{mm}^3 \pm 36.200/\text{mm}^3$ iken taburcu olan hasta grubun ortalama trombosit sayısı $95.560/\text{mm}^3 \pm 34.600/\text{mm}^3$ idi. Trombosit sayısı açısından ölen ve taburcu olan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Taburcu olan 262 hastadan 13'üne trombosit süspansiyonu verilirken (%5,0), Ölen 58 hastadan 16'sına trombosit süspansiyonu verilmişti (%27,0). Trombosit süspansiyonu verilmesi açısından ölen ve taburcu olan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Trombosit transfüzyonu yapılan hastaların %55,1'i öldü, trombosit transfüzyonu yapılmayan hastaların %14,4'ü öldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Trombositopeni şiddeti açısından preterm ile term arasında (T testi yapıldı), ölen ve sağ kalan gruplar arasında (ANOVA testi yapıldı) yoğun bakım ve diğer servisler arasında (ANOVA testi yapıldı) istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Elli sekiz hastanın 37'si trombositopeniye bağlı organ kanaması (%63,8), 13'ü sepsis (%22,4), 5'i doğumsal kalp hastalığı (%8,6) nedeni ile kaybedildi. Üç hasta'da ölüm nedeni tespit edilemedi. Kanayan hastaların çoğu genellikle hayatın ilk günlerinde kanamıştı. Ancak perinatal asfiksi ve ciddi trombositopeni olan yenidoğanlarda hayatın ilk günlerinden sonra kanama ortaya çıkmıştı.

Tromboz

Yenidoğan servisine yatan 2000 hastanın 4 tanesinde (%0,2) tromboz saptandı. Tromboz sıklığı %0,2 olarak hesaplandı. Neonatal tromboz tanısı konan dört hastanın biri matür servisine (%25), ikisi yoğun bakım servisine (%50) ve biri de prematür servisine (%25) yatırıldı. Olguların genel özellikler **tablo 24**'te verilmiştir.

Tablo 24. Tromboz tespit edilen olguların genel özellikleri

Ortalama + SD		n	%
Cins	Kız	-	0
	Erkek	4	100
Doğum Şekli:	NSVY	-	0
	Sezeryan	4	100
Doğum Tartısı(gr)		2287 ± 1013 gram	
Gebelik Haftası		35,8 ± 5,2 hafta	
	Preterm	1	25
	Term	3	75
Tanıdaki Hgb			
Yattığı Servis	Prematür	1	25
	Matür	1	25
	Yoğunbakım	2	50
Rahim içi gelişme Durumları	AGA	2	50
	SGA	2	50
	LGA	-	-

Olguların doğum şekline göre incelendiğinde hepsinin (%100) C/S ile doğdu, hepsinin (%100) erkek olduğu görüldü. Olguların ortalama gebelik haftası 35,8 ± 5,2 hafta idi, en erken doğan hasta 28 haftalık iken en geç doğan hastamız 41 haftalık idi.

Hastaların biri (%25) preterm iken 3 hasta (%75) term idi. Hastalar rahim içi gelişmelerine göre incelendiğinde 2 hasta SGA (%50) ve 2 hasta AGA (%50) olarak hesaplandı.

Neonatal tromboz tanısı en erken 2'inci en geç 35'inci gün konmuştu. Hastaların hemoglobin değeri ortalama 15,0 ± 4,8 gr/dl, ortalama lökosit sayısı 14.530/mm³ ± 1.480/mm³ ve ortalama trombosit sayısı 370.750/mm³ ± 82.657/mm³ idi.

Tromboz tespit ettiğimiz hastaların etyolojilerine bakıldığında 1 hastada RİGG (%25) saptandı, 3 hastada etyoloji saptanamadı (%75), hastaların biri öldü diğer üç hasta ise taburcu edildi.

Hastaların üçünde tromboz tespit edildiği anda bakılan protrombin ve kısmi tromboplastin zamanı normal iken 1 hasanın protrombin ve kısmi tromboplastin zamanı ölçülemedi. Üç hastanın kontrol (ortalama 3–6 ay sonra bakılan) protrombin ve kısmi tromboplastin zamanı normal olarak ölçüldü, 1 hastamız öldüğü için bakılamadı. Dört hastanın sadece birinde tromboz tespit edildiği anda protein C ve protein S bakılmıştı.

Üç hastanın değerlerine bakılmamıştı ve bakılan hastanın protein C, protein S değeri normal olarak bulunmuştu. 4 hastanın 2 tanesine bakılan kontrol protein C ve protein S normal olarak bulunmuştu.

Tromboz tespit ettiğimiz 4 hastanın ikisinde bakılan ATIII ve fibrinojen değerleri normal olarak bulunmuştu. Dört hastanın üçünde bakılan faktör V G6191A (Leiden) ve Protrombin G20210A normal olarak değerlendirilmişti, 4 hastanın 2 tanesinde MTHFR C677T normal olarak değerlendirilirken 1 hastada homozigot olarak bulunmuş, 1 hasta öldüğü için genetik çalışması yapılamadı. MTHFR C677T gen mutasyonu homozigot bulunan hastanın bakılan homosistein, Antifosfolipid IgG, Antifosfolipid IgM, ACA IgG, ACA IgM, Faktör 8 ve Faktör 9 seviyesi normal olarak bulunmuştu.

Tromboz tanısı dört hastada da kranial MR ile tanı aldı. İki hastamızın MR incelemesinde sinus trombozu tespit edilirken, bir hastamızda geç dönem enfarkt ile uyumlu görünüm, bir hastada da geçirilmiş iskemi şeklinde değerlendirilmişti. Bir hasta öldü, iki hastada ise özel bakım, fizik tedavi, konuşma terapisi ve eğitim desteği gibi uzun süreli rehabilitasyon girişimlere gereksinim duyarken, bir hastada ise nörolojik açıdan tamamen normaldi.

Hastaların ortalama anne yaşı $26,5 \pm 3,1$ yıl idi. Üç annede hastalık mevcut değilken 1 annede hipotiroidi mevcuttu ve levatron kullanıyordu. Hiçbir anne sigara içmiyordu. Olguların aile öyküleri sorgulandığında hiçbir hastanın aile hikâyesinde tromboz öyküsü yoktu.

TARTIŞMA

Yenidoğandaki en yaygın hematolojik anomalilik anemidir (27). Kan kaybına bağlı anemi ve prematürite anemisi yenidoğanlardaki aneminin en yaygın iki nedenidir (4). Nitekim, çalışmamızda neonatoloji bilim dalına yatan hastalarımızda belirlediğimiz en sık (%20) hematolojik anormallik anemi olup bu bulgu literatür ile uyumlu bir durum idi. Hastaların yenidoğan servisinin farklı ünitelerine göre sıklığı ise yoğun bakım servisinde % 57,2 matür servisinde %8,0 iken prematür servisinde ise % 34,4 idi. Yoğun bakım servisine yatan hastalarda anemi görülme sıklığı diğer servislere yatan hastalardan anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Bu yüksekliğin yenidoğan yoğun bakım servisine yatan hastaların daha ciddi hastalıklarının olması ve bu grupta çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sayısının fazla olmasından kaynaklandığı söylenilebilir.

Bir diğer tespitimiz, pretermelerde anemi sıklığı term bebeklere göre anlamlı derecede daha fazla ve gebelik haftası düştükçe anemi görülme sıklığı artmakta idi ($p<0.05$). Bu durum pretermelerde ciddi hastalıklarının olmasından, tetkikleri için alınan kan örneklerinin bu bebekler için anemi oluşturabilecek oranda fazla olmasından ve bunlarda prematür anemisinin sıklığından kaynaklandığı söylenilebilir.

Hastalardaki anemi etyolojisi incelendiğinde birinci sırada kan kaybı (iyatrojenik kan alımı, organ kanaması, plasenta previa, ikizden ikize transfüzyon vs), ikinci sırada prematür anemisi, üçüncü sırada artmış eritrosit yıkımı (Hemolitik anemi, sepsis YDP, ABO ve Rh uyumsuzluğu vs) aneminin sebebi olarak tespit edildi.

Literatürde bu çalışma ile uyumlu olarak yenidoğan anemisinin en sık nedenleri kan kaybına bağlı anemi ve prematürite anemisi olduğu bildirilmiştir (27). Yenidoğanda kan kaybı doğumdan önce, doğum esnasında veya sonrasında oluşabilir. Kritik olarak hasta bebeklerin yoğun olarak izlenmesinin bir sonucu olan iyatrojenik kan kaybı kritik şekilde hasta preterm ve miadında doğmuş bebeklerdeki anemi için artan öneme sahip bir mekanizma haline gelmiştir; aneminin ortaya çıkışını hızlandırıp şiddetini artırmaktadır.

Tetkik amaçlı alınan kanın yenidoğan anemisinde önemli bir payı olduğunu gösteren kanıt laboratuvar için alınan kan ile transfüzyonu yapılan kan hacmi arasındaki yakın ilişkidir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ilk 6 hafta boyunca bebeklerde tetkik amaçlı kan alım miktarının haftada 11 ile 22 ml/kg/hafta olan düzeyi aynı dönemde verilen eritrosit hacimleri ile nerede ise eşittir (220). Laboratuvar için iyatrojenik kan kayıplarının azaltılması ile hasta bebeklerdeki eritrosit transfüzyonu gereksinimini kesin bir şekilde azaltacağı bildirilmiştir (220).

Literatürde neonatal anemi vakalarının %30–35 kadarında sebebin kan kayıpları bağlı olduğu bildirilmiş olup çalışmamızda kan kayıplarına bağlı anemi oranını % 41,0 idi. Başlıca nedenler fetal kan kaybı, doğum komplikasyonları nedeniyle kanamalar, doğum travması ile ilişkili iç kanamaları veya iyatrojenik nedenler olarak sayılabilir. Çalışmamızda kan kayıplarına bağlı aneminin büyük bir kısmının iyatrojenik nedenlere bağlı olduğunu tespit ettik. Hutton ve Hassan yaptığı bir çalışmada miadındaki doğumdan sonra umbilikal kordun klemplenmesini iki dakika geciktirmenin faydalı olduğunu sonucuna varmışlardır (221). Kordun klemplenmesi geciktirilen infantlarda polisitemide artış olmasına rağmen, bu durum zararsız görünmektedir. 28 ile 32 haftalık bebeklerde yapılan bir çalışmada bebek plasenta seviyesinden 20cm aşağıda tutulurken kordona klempin 30 saniye geç uygulanmasının yararlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (220). Preterm infantlarda geciktirilen klempleme intraventriküler hemoraji ve neonatal transfüzyon için gereksinimi azaltıyor görünmektedir.

Hasta taburcu edilirken en sık karşılaşılan anemi açık ara prematüre anemisi olsa da, majör klinik öneme sahip bir sorun değildir (220). Preterm yenidoğanlarda görülen fizyolojik anemi daha derindir ve yenidoğan anemisinden daha erken görülür (4).

İatrojenik kan kaybı olmaksızın bile preterm bebeklerde Hb düzeyleri miadında doğan bebeklerden daha hızlı düşer ve en düşük seviyeler en küçük ve en az olgunlaşmış bebeklerde görülür.

Literatür bulgularına göre yenidoğan anemisinin, kan kaybına bağlı anemi ve prematürite anemisinden sonra üçüncü en sık nedeni hemolitik anemi olup (27), bizim çalışmamızda da hemolitik anemi literatürle uyumlu olarak üçüncü sırada idi.

Yenidoğan dönemindeki geçici ve hafif hemoliz çocukluk döneminde daha ciddi şekilde klinik tablolar ile kendini gösterebilir (27). Serimizde hastaların % 62'sine anemi tedavisi amacıyla bir veya birden fazla eritrosit süspansiyonu verilirken % 38'ine eritrosit süspansiyonu verilmemişti. John A. Widness ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %68'ine aneminin tedavisi amacı ile hastaneden taburcu edilmeden önce bir veya daha fazla eritrosit transfüzyonu yapıldığı bildirilmiştir (220). Çalışmamızda eritrosit süspansiyonun % 62'si yaşamın ilk ayında verilmişti, John A. Widness ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çalışmamız ile uyumlu olarak çok düşük doğum ağırlıklı bebeklere uygulanan eritrosit transfüzyonlarının yaklaşık %50'si yaşamın ilk 2 haftasında ve yaklaşık %70'ine yaşamın ilk ayında uygulandığını bildirmişlerdir (220).

Eritrosit süspansiyonu verilen hastalarımızın anemi etyolojilerine bakıldığında %48,3'ünde hemolitik anemi (sepsis, YDP, ABO, Rh uygunsuzluğu vs), %29'unda kan kayıplarına bağlı anemi, % 21'inde premature olduğu görüldü. Semptomatik hemolitik anemilerin hastanede ve taburcu edildikten sonra temel tedavisi eritrosit transfüzyonlarıdır (220).Hastalarımızda bu bilgilerle örtüşen tedavi şekli uygulanmı. Anemisi olup eritrosit desteğine gerek görülmeyen hastaların en sık etiyolojik neden iyatrojenik durumlar idi. Anemi görülme sıklığı ile cinsiyet arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Çalışmamızda anemi tespit edilen hastaların %88,5'u taburcu olurken %11,5'u öldü. Eritrosit süspansiyonu verilen hastaların %14,5'i öldüğü, eritrosit suspansiyonu verilmeyenlerin % 6,5'inin öldüğü saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Eritrosit transfuzyonu yapılanlarda mortalitenin daha yüksek olmasını, eritrosit suspansiyonu desteğini gerektirecek derin anemiye katkısı bulunan hastalık halleriyle bu bebeklerin gebelik yaşlarının düşük olmasına bağladık.

Sonuç olarak neonatal anemi morbidite ve mortaliteyi artırdığından hızlı tanı ve tedavi yaklaşımı şarttır. Neonatal aneminin önlenmesinde ve tedavisinde en uygun yaklaşım tanıya yönelik kan testlerini kullanırken daha tutucu davranmak gerektiği, iyi bir öykü, klinik değerlendirme ve optimum araştırma ile yenidoğanlarda uygun tanı ve tedavi yapılabileceğini vurgulamak gerekir. Tanıya yönelik iyatrojenik kan kayıplarının azaltılması ile hasta bebeklerdeki eritrosit transfüzyonu gereksiniminin anlamlı bir şekilde azalacağını düşünmekteyiz. Bebeklere eritrosit transfüzyonu uygulaması kararında kılavuzluk edecek deneysel kriterlerin ortaya konmasının önemli fakat yeterince karşılanmamış bir gereksinimdir. Yenidoğanlara eritrosit transfüzyonlarının azaltılması için standartların etkinliğini ve güvenliğini ortaya koyacak dikkatli klinik ve pre-klinik çalışmalara gereksinim vardır. Hem preterm hem de miadında doğan bebeklere demirle güçlendirilmiş mamalar ya da anne sütü alan bebeklerde 2-3mg/kg/gün oral destek hakkında bilgi verilerek taburcu edilmelerinin faydalı olduğunu düşünmekteyiz.

Neonatal polisitemi ve hiperviskozite sendromu neonatal dönemde sık karşılaşılan önemli problemlerden biri olmakla birlikte günümüzde tanımı, etyolojisi, patofizyolojisi, tanı ve tedavi kriterleri ile uzun süreli prognozu konusunda ortak bir görüş birliğine varılmamıştır (89,98).

Çalışmamızda neonatal polisitemi ve hiperviskozite sıklığı % 3,5 olarak bulundu, Wirth FH ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada neonatal polisitemi ve hiperviskozite sıklığını % 2,7–5,0 arasında bulmuşlardır (94). Bu sıklık gebelik yaşına, rahim içi büyüme durumuna, çevresel faktörlere, umbilikal kordun bağlanma zamanına göre değişmektedir.

Önceki yıllarda neonatal polisiteminin miadında doğan hastaların sorunu olduğu ve pretermelerde çok nadir görüldüğü bildirilmesine karşın literatürlerdeki yeni bilgilere göre neonatal polisiteminin preterm yenidoğanlarda da sık görüldüğü bildirilmiştir (223,224). Çalışmamızda polisitemik yenidoğanların % 51,4'ünü pretermeler, bunların %64,8'ini ise 36–37 hafta arasındaki sınırda preterm vakalar oluşturmaktaydı. Bu bulgu neonatal polisiteminin daha ziyade terme yakın büyük prematürelere sık görüldüğünü düşündürmektedir.

Wiswell TE ve arkadaşlarının (224) yaptığı bir çalışmada polisitemik yenidoğanlarda preterm oranını %7,3, Singh ve arkadaşları (225) %36, Korkmaz ve arkadaşları (226) %48 oranında bulmuşlardır.

Çalışmamızda preterm yenidoğanlarda polisiteminin yüksek oranının bulunmasının Erciyes Üniversitesi yenidoğan bölümünün bölgesinde 3. basamak referans hastane olması ve Kadın Doğum Hastalıkları kliniğinde yüksek riskli gebelikler ve preterm doğum oranının yüksek olmasının sebep olduğu düşünülebilir. Serimizde neonatal polisitemi sıklığı en yüksek SGA'lı yenidoğanlarda görüldü (%30). Polisitemi sıklığı SGA ve LGA yenidoğanlar arasında daha yüksek olmasına rağmen polisitemik yenidoğanların çoğunluğu term AGA yenidoğanlar oluşturmaktadır (94,95). Wiswell TE ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SGA yenidoğanlarda polisitemi görülme oranı AGA yenidoğanlara göre 25 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızdaki SGA'lı yenidoğanlardaki polisitemi sıklığı literatur ile uyumluydu (224).

Bizim sonuçlarımız ikinci sıklıkta maternal hipertansiyonla karakterize preeklampitik anne bebekleri olduğunu gösterdi (%21,4). Kurlat ve arkadaşları neonatal polisiteminin hipertansif annelerin bebeklerinde genel popülasyona göre 12,6 kat daha fazla bulunduğunu bildirerek, maternal hipertansiyonun fetal büyümeye bakılmaksızın neonatal polisitemi için oldukça önemli bir risk faktörü olduğu belirtmişlerdir (227).

Literaturde polisitemik yenidoğanlarda maternal preeklampsi oranı % 17,8–33,0 arasında bildirilmiş olup, çalışmamız literatur ile uyumluluk göstermekte idi (223,227).

Diyabet ile komplike olmuş gebelikler neonatal polisitemi için önemli bir risk faktörü oluştururlar. Diyabetik anne bebeklerinde neonatal polisitemi sıklığı %16,0–34,0 arasında bildirilirken (228), polisitemik yenidoğanların da %1,4–14,0'ünü diyabetik anne bebeklerinin oluşturduğu bildirilmiştir (228). Önceleri diyabetik anne bebeklerinin % 20-30'unda polisitemi gelişebileceği bildirilmiştir (121). Cordero ve arkadaşlarının'nın çalışmasında hamilelikte diyabetin düzenli kontrolü ile neonatal polisitemi riskinin % 5,0'e kadar düşürülebileceği gösterilmiştir (116). Çalışmamızda polisitemik yenidoğanların % 10,0'nunu diyabetik anne bebeklerinin oluşturduğu tespit edilmiş ve bulgularımız literature uygun bulunmuştur.

Çoğul gebelik fetö-fetal transfüzyona neden olarak yenidoğanda polisitemi gelişim riskini artırır (115). İkizler arası transfüzyon aralarında vasküler anastamozların mevcut olduğu monokaryonik ikizlerde 16. gebelik haftasından sonra görülebilir.

Hastalarımızın koryonik ve amniyotik yapıları ve ikiz eşinin Htc değerleri hakkında yeterli bilgi sağlanamadı. Bizim çalışmamızda fetal-fetal transfuzyona bağlı polisitemi sıklığını % 10,0 olarak bulduk, ülkemizde Korkmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 8,7 oranında bulunmuş olup çalışmamız ile uyumluydu (226).

Kromozomal anomalilerden özellikle Down Sendromunda neonatal polisitemi riskinin artmış olduğu literatürde birçok yayında belirtilmiştir (229). Literatürde polisitemik yenidoğanlarda Down Sendromu sıklığı %1,5–9,0 arasında bildirilmiştir. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak % 2,9 oranında tespit ettik.

Üç hastada umbilikal kordun geç bağlanmasına bağlı polisitemi tespit edilmişti, bunların ikisi evde tek başına doğum yapmıştı. Çalışmamızda 8 hastanın etyolojisi tespit edilemedi.

Neonatal polisitemi ve hiperviskozite ile ilgili klinik semptomlar ve bulgular doku perfüzyonunun ve oksijenizasyonunun azalmasına bağlı olarak ortaya çıkarlar (125). Yenidoğanda semptomlar nonspesifiktir ve etkilenen organ sistemine göre değişiklik gösterirler. Neonatal polisitemi ve hiperviskozite ile ilgili en önemli semptom ve bulgular pletore, hipoaktivite, irritabilite, apne, tremor, nöbet, siyanoz, takipne, beslenme güçlüğü ve kusma olup, (89,144) çalışmamızda en sık ortaya çıkan semptomlar sırasıyla pletore, siyanoz, beslenme ve solunum güçlüğü olarak belirlenmiştir.

İnce ve arkadaşlarının çalışmalarında en sık görülen semptomları sırasıyla pletore (%30), solunum güçlüğü (%22), nöbet (%17) ve siyanoz (%13) şeklinde bulmuşlardır (222). Neonatal polisitemi ile ilgili laboratuvar bulguları trombositopeni, hipoglisemi, hipokalsemi ve takiben eritrosit kitlesi yıkımına bağlı gelişen hiperbilürubinemi. Çalışmamızda en sık görülen laboratuvar bulguları sırasıyla trombositopeni (%44,3), hipoglisemi (%34,3), hiperbilürubinemi (%31,4) ve hipokalsemi (%5,0) şeklinde idi.

Neonatal polisitemi ve hiperviskozite sendromu ile birlikte %13–40 arasında değişen oranlarda hipoglisemi (95,222), %24 oranında trombositopeni ve %1,0–9,93 oranında hipokalsemi bildirilmiş olup çalışmamızdaki bulgular literatür ile uyumluydu (224,226). Hiperbilürubinemi neonatal polisitemide en sık görülen bulgulardan biri olup literatürde sıklığı %21,8- %65,0 arasında bildirilmiş olup çalışmamızda %31,4 oranındaydı (222,223).

Literatürde neonatal polisitemi ve hiperviskozite klinik belirti ve bulgularının sıklığını farklı hematokrit düzeyleri olan vakalarda karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda hematokrit düzeyleri %65 ile 70 arası ve %70'ın üzeri olmak üzere iki gruba ayırdık, hematokrit düzeyleri farklı iki grup arasında neonatal polisiteminin klinik belirti ve laboratuvar bulgularını karşılaştırdık. Sonuçta hematokrit düzeyi farklı iki grup arasında klinik belirti ve laboratuvar bulguları açısından anlamlı fark bulamadık.

Venöz hematokrit düzeyinin sınır değer olan %65'in üstüne çıktığında klinik belirti ve bulguların ortaya çıktığını, bunun üstündeki değerlerde hematokrit ile klinik belirti ve bulguların sıklığı arasında bir ilişki olmadığını düşündürmektedir. Literatürde neonatal polisitemi ve hiperviskoziteye tedavi yaklaşımı konusunda tam bir görüş birliği olmamasına rağmen semptomatik polisitemisi ve hiperviskozitesi olan yenidoğanların kısmi kan değişimi ile tedavi edilmesi düşüncesi ağırlık kazanmıştır. Polisitemisi olan yenidoğanların vücut ısısı iyi tutulmalı ve iyi hidrate edilmelidir. Çalışmamızda polisitemik yenidoğanların tedavisinde %51,4'üne kısmi kan değişimi yapılırken geri kalan % 48,6'sına ise oral beslenme veya intravenöz hidrasyon yapılarak hematokrit değerleri düşürülmeye çalışıldı. Kısmi kan değişimi serum fizyolojik ile yapıldı. Kısmi kan değişimi yapılan hastaların ortalama hematokrit değeri $68,7 \pm 2,3$ olup kısmi kan değişimi yapılmayan hastaların ortalama hematokrit değeri $66,9 \pm 1,3$ idi.

Çalışmamızda kısmi kan değişimi yapılan ve yapılmayan hastaların semptomları, laboratuvar bulguları ve takiplerinde ortaya çıkan komplikasyonlar açısından anlamlı fark bulamadık. Black ve ark. 74 polisitemik yenidoğanda yaptığı çalışmada kısmi kan değişimi yapılan ve yapılmayan hastaların 1 yaşındaki değerlendirilmesinde nörolojik muayenede anlamlı fark tespit etmemiştir (230).

Goldberg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kısmi kan değişimi yapılan ve yapılmayan hasta grupları karşılaştırılmış kısmi kan değişimi yapılmayan hastalarda artmış sıklıkta nörolojik bozukluk görülmüş fakat anlamsız bulunmuş (231). Bada ve arkadaşları uzun dönemde kısmi kan değişiminin olumlu etkisini araştırmışlar fakat yaptıkları çalışmalarda bunu kanıtlayamamışlardır (232). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 150 polisitemik yenidoğan incelenmiş kan değişimi yapılan ve yapılmayanlar arasında klinik belirti ve bulgularının sıklığı açısından anlamlı fark bulunamamıştır (233).

Her iki grupta tedavi sonrası hematokrit değeri kritik değer olan % 65 altına düşmüş olması, semptomatik olsalar bile polisitemik yenidoğanlarda hematokriti çok yüksek olmayan vakalarda beslenme ve intravenöz sıvı verilmesi ile hematokritin normal sınırlara dönebileceği düşündürmekle birlikte bu konuda uzun süreli prognozunda değerlendirildiği geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada polisitemik yenidoğanlarda mortalite oranını % 13 olarak bulunmuş ve esas olarak prematürite ve sepsis sorumlu tutulmuştur (233). Çalışma grubumuzda polisitemi tespit edilen hastalardan hiçbirisi ölmemiştir.

Sonuç olarak neonatal polisitemi ve hiperviskozite için riskli yenidoğanların hayatın ilk saatlerinde rutin olarak taranması konusunda görüş birliğine vardır. Ancak hayatın ilk saatlerinde hematokritin değişken olması nedeniyle doğru tanı için kan örneklerinin en erken doğumdan sonra 6–8 saat sonra alınması önerilmektedir (147). Sağlıklı term yenidoğanlar neonatal polisitemi için en az riske sahiptir ve bu nedenle rutin olarak taranmaları önerilmemektedir (148). Neonatal polisitemi için riskli grubu oluşturan ve rutin olarak taranması gereken yenidoğanlar SGA ve LGA yenidoğanlar, diabetik anne bebekleri, preeklampatik anne bebekleri, plasental yetmezliği olanlar ve ikiz eşleridir. Polisitemi tanısı alan yenidoğanlarda uygun ısı ve hidrasyon yeterli olabilir. Ancak ciddi klinik bulguları olan yenidoğanlarda hematokritin kısmi kan değişimi yapılarak güvenli düzey olan %55'e kadar düşürülmesi gerekir. Bu yenidoğanlarda metabolik komplikasyonlar açısından serum glukoz, kalsiyum ve bilirubin düzeylerine bakılmalıdır.

Çalışma grubumuzda yenidoğan servisinde yatarak tedavi edilen yenidoğanlarda nötropeninin sıklığı, ortaya çıkışı, klinik gidişatı, prognozu ve nötropeninin morbidite ve mortalite üzerine etkisi de incelendi. Enfeksiyona yanıt olarak lökosit sayısındaki değişimlerin dışında yenidoğanda beyaz küre bozuklukları sık değildir (27). Çalışma grubumuzdaki tüm yenidoğanlar dikkate alındığında nötropeni sıklığı % 2,9 olarak belirlendi.

Yoğun bakım servisine yatan hastalarda bu oran %13, matür servisinde %0,3 iken prematür servisinde ise %1,2 idi. Annete Funke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yenidoğanlarda nötropeni sıklığı % 8,1 olarak bildirilmiştir (234).

Geçici nötropeni preterm yenidoğanlarda oldukça sıktır ama miadında doğan bebeklerde yaygın değildir (27). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak nötropeni tespit ettiğimiz

hastaların 54 tanesi preterm (%98,2) iken 1 hasta term (%1,8) idi ve gebelik yaşı düştükçe nötropeni görülme oranı artmakta idi. Nötrofil için normal değerler, özellikle de yaşamın ilk günlerinde hem gebelik yaşı ile hem de doğum sonrası yaş ile değişkenlik gösterir. Doğumdaki nötrofil sayısının $2000/\text{mm}^3$ 'den düşük olmasını anormal olarak değerlendirilmesi faydacı bir yaklaşımdır ve izlemeye değer bir durumdur. Çalışmamızda nötropeni tespit edilen hastaların ortalama nötrofil sayısı $1088 \pm 614/\text{mm}^3$ idi.

Çalışma grubumuda nötropenin en sık nedeni olarak birinci sırada preeklamtik anne bebeği, ikinci sırada sepsis, üçüncü sırada RİGG tespit edilirken 11 hastada etyoloji tespit edilemedi. Christenses RD ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada preterm yenidoğanlarda nötropenin en sık nedeni RİGG ve/veya annedeki hipertansiyon iken term bebeklerde bakteriyel veya viral enfeksiyonlar olduğunu bildirmişlerdir (16).

Rimsa LM ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada preterm bebeklerde nötropenin en sık nedeni RİGG, preeklamtik anne bebekleri ve diyabetik anne bebekleri olduğu bildirmişlerdir (18). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak preterm yenidoğanlarda nötropenin en sık nedeni olarak preeklamtik anne bebeği olma ve RİGG olarak belirledik, hastalarımızın % 9,1'inin annesinde diyabet tespit edildi. Nötropenin diğer önemli nedenleri, şiddetli enfeksiyonun etkisiyle nötrofil üretiminin düşmesi, allo-immün nötropeni ve doğumsal nötropeniden (Kostman Sendromu) oluşur (151).

Sepsis yenidoğanlarda kemik iliğinde baskılanma yaparak nötropeniye neden olur. Bu bozukluklarda nötrofil üretimi nötrofil ata hücrelerinin sayısındaki yetersizlik nedeni ile azalır (13). Annete Funke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nötropenik hastaların % 28'inde sepsis bildirilmiştir (234). Çalışmamızda nötropenik hastaların % 21,8'inde sepsis tespit edildi.. Enfeksiyon ile nötropeni görülme sıklığı düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda daha yüksek orand idi (düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda bu oran %32). Yenidoğan sepsisinde nötropeni görülme oranı yüksek olup çalışmamızda diğer çalışmalarla benzer oranda bulunmuştur. Çalışmamızda Kostman sendromuna bağlı nötropeni tespit edilmedi.

Nötrofil sayıları sağlıklı bebeklerde bile yaşamın ilk birkaç gününde değişiklik sergileyebilir. Roberts's ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nötrofil sayısı yaşamın ilk 12 saatinde yükselme eğiliminde olup yaşamın 4. gününde en düşük seviyelerde olduğu bildirilmiştir (13). Reinhard Berner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nötropenik

atakların %77'si yaşamın ilk haftasında ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak nötropenik yenidoğanların %58,2'sinde nötropeni yaşamın ilk 3 gününde, %83,6'sinde yaşamın ilk beş gününde ve %89,2 oranında yaşamın ilk bir haftasında saptandı (235).

Koenig J M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nötropenin genellikle yaşamın ilk 3 gününde düzeldiğini bununla birlikte nötropenin süresi ve şiddeti direkt olarak RİGG ve annedeki hipertansiyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (16). Reinhard Berner ve arkadaşları ise nötropenin, sepsisli hastalarda 24 saatten kısa sürdüğü fakat enfeksiyonu olmayanlarda bu sürenin daha uzun olduğu bildirmişlerdir (235). Bizim çalışmamızda neonatal nötropeni ortalama $6,6 \pm 2,8$ günde düzelirken en erken 3.gün, en geç 13.günde düzelmişti. Çalışmamızda benzer olarak RİGG veya annede preeklampsi bulunan hastaların nötropenisinin daha geç düzeldiğini, sepsise bağlı nötropenin daha erken düzeldiğini tespit ettik.

Nötropeni tespit ettiğimiz hastaların 37'si taburcu (%67,3) olurken 18 hasta (%32,7) öldü. Beklenildiği üzere nötropenik hastalarda mortalite riski nötropenik olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti. Bu farklılığı nötropenik hastaların daha ziyade düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar olması ve alta yatan hastalıkların ciddiyetine bağlı olduğu söylenilebilir.

Sonuç olarak nötropenin preterm ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda daha sık olduğunu, olguların büyük bir çoğunluğunun yaşamın ilk 5 gününde tanımlandığını ortalama 4–8 günde düzeldiğini saptadık. Nötropeni riski sağlıklı term yenidoğanlar neonatal nötropeni riski en düşük iken özellikle preeklampitik anne bebekleri ve RİGG olan bebeklerin nötropeni açısından taranmayı gerektirecek yüksek riske sahiptirler. Nötropenik hastaların daha yüksek mortalite oranına sahip oldukları bir diğer tespitimiz idi.

Çalışmamızda değerlendirilen bir diğer konu yatırılarak tedavi gören yenidoğanlardaki lökositozun sıklığı, görülme zamanı, klinik gidişatı, prognozu morbidite ve mortalite üzerine etkisidir. Çalışma grubunu oluşturan yenidoğanların tümü dikkate alındığında lökositoz sıklığı % 1 olarak belirlendi.

Lökositoz sıklığı preterm bebeklerde ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, term bebeklere göre anlamlı derecede yüksekti (%80) ve bu bulgu literatür ile uyumluydu.

Neonatal lökositoz tespit edilen hastaların büyük bir çoğunluğu yoğun bakım servisine yatırılmıştı (%75).

Lökositozlu hastalarda belirlenen en sık sebep sepsis idi (%90). Sepsis yenidoğan döneminde en önde gelen morbidite ve mortalite nedenini oluşturur. Fetal yaşamda enfeksiyon sıklığı % 2 iken yenidoğanlarda ilk ay içinde %10'dur (235). Önemli bir kısmı kemik iliğinde band formu veya metamyelosit şeklinde muhafaza edilen polimorf-nüveli lökositler, bakteriyel enfeksiyon gibi durumlarda periferik salınır (236). Yenidoğanlarda granülosit ana hücrelerinin ve nötrofil depo havuzunun yetersiz olması ile sepsis sırasında nötrofil tüketiminin artması sonucu nötrofil rezervleri erişkinlere oranla daha çabuk tükenerek mortalitenin yükselmesine yol açmaktadır (237). Lökositoz etyolojisinde ikinci sıklıkta asfiksi tespit ettik (%10). Periventriküler hemoraji, nöbet ve asfiksi beyaz küre sayısını değiştirebildiği bilinmektedir (238-240).

Lökositozlu hastalarımızın %20'si taburcu olurken %80'i öldü. Literatürde de çalışmamız ile uyumlu olarak sepsise bağlı lökositoz tespit edilen hastalarda mortalite oranının yüksek olduğu bildirilmiştir. Neonatal lökositozu belirlenen hastalarda ölüm oranının yüksek olmasını bu hastaların büyük çoğunluğunda sepsis varlığı ve düşük doğum ağırlığına bağlı ortaya çıkan komplikasyonlara bağladık.

Sonuç olarak yenidoğanlarda lökosit sayısının gebelik yaşı ile farklılık gösterdiği, pretermelerde ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda neonatal lökositoz daha yüksek oranda görüldüğü, neonatal lökositoz tespit edilen hastalarda mortalitenin anlamlı derecede yüksek olduğunu bunun da sepsis ve alta yatan ciddi hastalıklara bağlı olduğunu düşünüldü.

Neonatal trombositopeni izole veya başka bir hastalıkla birlikte ortaya çıktığında klinik tabloyu ağırlaştıran, erken dönemde tanı ve tedavisi gereken bir durumdur. Yenidoğanda trombositopeni hafif veya orta şiddette ise hemostaz bozulmuş olabilir, ancak bu bebeklere uygulanan agresif tedavi sonrasındaki morbidite, trombositopeninin neden olduğuna göre çok daha yüksektir (185). Trombositopenili yenidoğanların çoğunda etiyoloji araştırmada iyi bir anamnez, fizik muayene, hemogram ve periferik yayma değerlendirilmesi birçok karmaşık tetkikin yapmaya gerek kalmadan tanı için yeterli olmaktadır (185).

Trombositopeni yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan hastalarda en sık karşılaşılan hemostatik bozukluk olup neonatal dönemde anemiden sonra en sık görülen

hematolojik anomaliliktir (27). Erken başlangıçlı trombositopenik yenidoğanlar tipik olarak plasental yetmezlik veya fetal hipoksi ile doğarlar. Bunun nedeni genellikle gebeliğe bağlı hipertansiyon, RİGG ve maternal diabetes mellitustur iken geç başlangıçlı trombositopeninin sebebi genellikle sepsis ve NEK'tir.

Çalışmamızda yenidoğan servisimize yatan 2000 hastada trombositopeni sıklığı %16 olarak tespit edildi. Yenidoğanlarda yapılan çalışmalarda trombositopeni sıklığının %1-35, arasında olduğu ve trombositopenik olan bu infantların yaklaşık %20'sinde trombosit sayısı 50.000/mm³ altında olduğu bildirilmiştir (180,202). Başka bir çalışmada ise pretermelerde trombositopeni prevalansını %18-72 (164), olup çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda yapılan başka bir çalışmada ise bu oran % 73 olarak bulunmuştur (159). Çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım servisine yatan hastalarda trombositopeni sıklığı % 55,1, yenidoğan yoğun bakım servisine yatan pretermelerde ise %68,4 olarak tespit edildi.

Tüm hasta grubumuzda şiddetli trombositopeni sıklığı %2,6 bulunurken, trombositopenik yenidoğan grubu içerisinde ise %16,2 olarak tespit edildi.

Yenidoğan yoğun bakım servisine yatan hastalarda şiddetli trombositopeni sıklığı %10,0, matür servisinde %1,1, prematür servisinde ise %3,0 olarak belirlendi. Yapılan çalışmalarda neonatal trombositopenilerin %20'sinde trombosit sayısı 50.000/mm³ nin altında olduğu ve yüksek risk grubu sayılan bu hastalarda hemoraji riski de artmış olduğu bildirilmiştir (241).

Neonatal trombositopeninin dörtte üçü ya doğumda vardır ya da ilk 72 saatte gelişir (241-242). Çalışmamızda trombositopenili yenidoğanların %66,1'inde trombositopeni yaşamın ilk 3 gününde, %80'inde ise yaşamın ilk 5 gününde ortaya çıkmıştı ve % 75'i ilk 8 günde düzelmişti. Literatürdede çalışmamız ile uyumlu olarak trombositopeni en sık doğumdan sonraki ilk 72 saatte ortaya çıktığını ve ortalama 8. günde düzeldiğini bildirmişlerdir (156,157).

Çalışmamızda trombositopeni tespit ettiğimiz hastaların etyolojilerine bakıldığında birinci sırada sepsis, ikinci sırada asfiksi ve üçüncü sırada preeklampitik anne bebeği tespit edildi. Aman ve arkadaşlarının yenidoğan yoğunbakım ünitesinde yatmakta olan 365 yenidoğanda yaptıkları bir çalışmada, trombositopenik yenidoğanların %40,7'sinde sepsis olduğu bildirilmiştir (230). Yenidoğan sepsisinde trombositopeni sıklığı %40-50 olarak bildirilmiştir (168).

Yenidoğanlarda asfiksisin trombositopeni gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiş olup hipoksinin idiopatik trombositopeni patogeneğinde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (173). Preterm yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada perinatal hipoksinin trombositopeni riskini üç kata kadar arttırdığı tespit edilmiştir (164). Bizim çalışmamızda hafif trombositopeninin etyolojisinde en sık asfiksi bulunurken, şiddetli trombositopeninin etyolojisinde sepsis varlığı tespit edildi.

Gebeliğe bağlı gelişen hipertansiyonda yenidoğanda trombositopeni gelişimi için bir risk faktörüdür. Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise trombositopeni saptanan yenidoğanların %10,2’sinde maternal hipertansiyon saptanmıştır (164). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak trombositopeni etyolojisinde üçüncü sıklıkta annenin preeklampitik oluşu belirlendi. Vakalarımızda RİGG’ne bağlı trombositopeni oranı % 12,2 olarak tespit edildi. Plasental disfonksiyonu sonucu oluşan RİGG, trombositopeni ve birlikte nötröpeniye sebep olmaktadır. Daha çok doğumdan sonra ilk 72 saatte başlayan bu trombositopeninin nedeni çok iyi bilinmemektedir (178,179).

Fototerapiye bağlı trombositopeni oranını %5,0 olarak bulduk, hastalar fototerapiye alındıktan sonra ortalama 72-96’ıncı saatlerinde trombositopeni saptanmıştı. Literatürde düşük doğum ağırlıklı bebeklerde 96 saatten fazla fototerapi uygulanırsa geçici olarak trombositopeni gelişebileceği bildirilmektedir (189).

Maternal trombosit otoantikörleri, pek çok durumu karışık hale getirirler (ITP, SLE) ve her 1000 gebede 2 oranında görülmektedir. Ancak, neonatal trombositopeni bu durumlar nedeniyle karışık hale gelmiş gebeliklerin sadece %10’unda görülür ve son yapılan çalışmalar intrakranial kanama da dâhil ciddi hemorajilerin sadece %1 görüldüğünü göstermiştir (241). Neonatal otoimmün trombositopeni bizim çalışmamızda 2,5/1.000 oranında bulundu literatürde 2/1.000 oranındaydı.

Trombositopeni tespit edilen hastaların %3,3’ünü trizomi 21’li yenidoğan oluşturmaktaydı. Down sendromlu olgularda nötrofiliden sonra ikinci sıklıkla görülen hematolojik bozukluğun trombositopeni ve sıklığının da %66 olduğu bildirilmiştir (181). Trombositopeni trizomi 21’li yenidoğanlarda, normal miadında doğan bebeklerden daha sık olduğu görülmektedir. (225). Trombositopeni etyolojisinde NEK oranını %4,4 bulduk. Ronald J. ve arkadaşlarının 341 yenidoğanda yaptığı çalışmada % 4,0 oranında NEK’e bağlı trombositopeni bulmuşlardı (240). Kenton ve arkadaşlarının

NEK gelişen bebekler üzerinde yapılan çalışmada hastaların %80-90'ında trombositopeni geliştiği saptanmıştır (184).

Çalışmamızda yenidoğan servisine yatan hastalardaki NEK gelişen hasta sayısı belli olmadığından NEK gelişen hastalardaki trombositopeni oranını tespit edemedik. NEK teşhisinden sonra, ilk 3 gün içerisinde görülen trombositopeninin, büyük olasılıkla barsak gangreni ve yüksek mortalite oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

İlaç etkileşimleri, doza bağlı toksisite ve immünolojik yollarla trombositopeni gelişir. Maternal ilaç kullanımına bağlı trombositopeni %4 oranında görüldüğü bildirilmiş olup (168) çalışmamızda annenin kullandığı ilaca bağlı trombositopeni hiç görülmedi. Yedi hastamızda trombositopeni etyolojisini bir nedene bağlayamadık (%2,2). Trombositopenik yenidoğanların yaklaşık %60'ında trombositopeninin asıl mekanizması tam anlaşılamamıştır (239).

Gebelik yaşı düştükçe trombositopeni görülme oranı artmakta olup Preterm yenidoğanlarda trombositopeni daha sık geliştiği bildirilmiştir (159). Çalışmamızda da pretermelerde trombositopeni görülme oranı termlere göre anlamlı derecede yüksek bulundu (%72,8) ($p<0.05$). Mario ve arkadaşlarının pretermelerde trombositopeni risk faktörlerini tespit etmek amacıyla yaptıkları bir çalışmada, trombositopeni gelişen yenidoğanların %40'ının doğum haftasına göre düşük tartılı yenidoğan olduğu bildirilmiştir (163). 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 (164). Pretermelerin fetal hayattaki çevresi, megakaryopoezisin bozulmasına ve trombositopeniye predispozisyonuna neden olurken yenidoğan dönemde trombosit tüketimini arttıracak faktörlerin eklenmesi ile trombositopeninin ortaya çıkmasını kolaylaştırır (157). Özellikle pretermelerde olmak üzere hasta yenidoğanların aşırı trombosit tüketimine karşı yeterli kompensasyon mekanizması oluşturamadıkları, trombositopeniye meyilli oldukları ve trombositopeniyi sınırlandıramadıkları bilinmektedir (157).

Çalışmamızda trombositopeni tespit edilen hastaların %90,9'una trombosit süspansiyonu verilmesine gerek duyulmazken, %9,1'luk bölüme bir veya birden fazla trombosit süspansiyonu verilmişti, Literatürde yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki yenidoğanların % 2,0–9,4'üne trombosit transfüzyonu yapıldığına dair yayınlar mevcuttur (203).

Çalışmamızda trombosit süspansiyonu verilen hastaların trombosit sayısı $47.517/\text{mm}^3 \pm 31.700/\text{mm}^3$ idi. Ronald J. ve arkadaşlarının 341 yenidoğanda yaptığı çalışmada trombosit transfüzyonu yapılan bebeklerin trombosit sayılarının %43'ü trombositopenik olup, ortalama trombosit sayısı $53,000 \pm 5000/\text{mm}^3$ olarak bildirilmiştir (240).

Literatürde trombosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ 'nin altında olmayan, kanamayan birçok hastaya profilaktik olarak trombosit transfüzyonu yapıldığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda trombositopenik olupda trombosit transfüzyonu yapılan hastaların etyolojisinde en sık sepsis tespit edilirken transfüzyon yapılmayan hastalarda en sık asfiksi olduğunu tespit ettik, biz sepsisli hastalara trombosit süspansiyonunun fazla verilmesini trombosit sayısının çok düşük değerlere düşmesine ve hastaların klinik durumlarının ağır olmasına bağladık.

Çalışmamızda ölen hastaların ortalama trombosit sayısı ile taburcu olan hastaların ortalama trombosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Taburcu olan hastaların %5'ine trombosit süspansiyonu verilirken, Ölen hastaların % 27'sine trombosit süspansiyonu verilmişti ($p < 0.05$).

Trombosit süspansiyonu verilmesi açısından ölen ve taburcu olan hasta grupları karşılaştırıldığında ölen hastalara daha fazla trombosit süspansiyonu verilmiş olduğunu gözledik. Trombosit verilen hastaların %55,1'inin öldüğü tespit edilirken, trombosit transfüzyonu yapılmayan hastaların %14,4'ü öldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Trombosit transfüzyonu uygulananlarda mortalite hızının verilmeyenlere göre dört kat daha fazla olduğunu bulduk. Biz bu artan mortalite hızının, trombosit transfüzyonu alanlarda altta yatan hastalığa bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Güncel yayınlarda, Amerika, İngiltere ve Meksika'daki 3 ayrı yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki trombosit transfüzyon uygulamaları yayınlanmıştır. Bu yayınlarda trombosit transfüzyonu yapılan yenidoğanların yarısından fazlası birden fazla transfüzyon aldığı, önemli bir kısmı ise dörtten fazla transfüzyon aldığını ayrıca trombosit alan trombositopenik yenidoğanların almayanlara göre yaklaşık 10 kat fazla öldüğünü bildirmişlerdir (157).

Trombositopenisi ve beraberinde kanaması olan yenidoğanlara trombosit transfüzyonu önerilmektedir (243). Ancak trombosit sayısı çok düşükse kanama olmaksızın profilaktik olarak da önerilmektedir (244). Yenidoğanlarda trombosit transfüzyonu talep

etmeden önce trombosit sayısının ne kadar düşmesine izin verileceği bilinmemektedir. Biz trombosit transfüzyonlarının aktif kanamayı tedavi etmekten çok kanamayı önlemek amacı ile kullanıldığını saptadık.

Trombositopenilerin bir kısmında neden bulunamamasını tam olmayan incelemeye bağlı olabileceğinden birçok olguda yapılacak tam bir araştırma altta yatan nedenleri ortaya çıkarabilir. Trombosit transfüzyonu için güvenli alt sınırlar tanımlanmasıyla, korunma ve tedavi stratejileri geliştirilmesi gerektiğini düşündük.

Tromboz erişkin yaş grubunun hastalığı olmasına rağmen son yıllarda çocuklarda da görülme sıklığı artmaktadır. Andrew ve arkadaşları tromboz sıklığını yenidoğan bebekler için her 100.000 başvuruda 240, daha büyük çocuklar için ise her 100.000 başvuruda 53 olarak bildirilmektedir (246).

Çalışmamızda 2000 hastanın 4 tanesinde tromboz tespit edilmiş olup literatur ile uyumluydu. Ülkemizde Gürgey ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada çocuklarda hastaneye başvuru sırasında tromboz oranı her 100.000 başvuruda 78 olarak bildirilmektedir (247).

Çalışmalarda trombotik atak geçiren çocuklarda trombozun tekrarlama olasılığı %7,0–18,5 tromboza bağlı ölüm % 2,2 olarak belirtilmiştir (248). Yirmi sekizinci gebelik haftası ile hayatın 7. günü arasında meydana gelen inme, perinatal olarak nitelendirilmiştir (246). Çocuklarda hemostatik sistemin özelliklerinden dolayı tromboembolik olayların sıklığı yenidoğan ve 1 yaşın altındaki çocuklarda zirve yapar (249). Vasküler olayların sıklığı 1 yaşından sonra azalır ikinci zirve adelösan dönemdir (250).

Perinatal asfiksi, sepsisemi, preeklampsi, maternal diyabet, antifosfolipit antikoru, polisitemi, dehidratasyon, düşük kardiyak output, merkezi kateterizasyon, Faktör V Leiden, MTHFR, PG20210A gibi çeşitli mutasyonlar, protein C, protein S eksiklikleri yenidoğanda trombozis gelişiminde rol oynar. Neonatal dönemde koagülasyon sistemi immatür olduğunda protrombotik bozukluğun tanısını koymak zordur, çünkü mevcut koagülasyon defektleri sonradan düzelecektir (246). Çocukluk döneminde erken vasküler bulgular için en yaygın protrombotik risk faktörü Faktör V Leiden iken adelösenarlarda PG20210A mutasyonu daha önemlidir.

Riskli gebeliklerin, yenidoğandaki trombofili üzerine etkisi çalışılmasına rağmen, literatürde kalıtsal trombofili ve RİGG arasındaki ilişkiyi inceleyen sadece birkaç çalışma mevcuttur. RİGG ile kalıtsal trombofililer arasındaki ilişkiyi inceleyen ve olgu sayısı nispeten düşük olan çalışmalar, kalıtsal trombofilinin RİGG nedenlerinden birisi olabileceğini düşündürmektedir (251,252). Ancak daha büyük serilerde bu ilişki gözlenmemiştir (253,254) Bizim çalışmamızda tromboz tespit ettiğimiz dört hastanın bir tanesinde RİGG olup vaka sayısı az olduğundan istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Arias ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada preeklampsi ve RİGG olgularında, daha yüksek oranda trombotik süreçlerin izlendiğini bildirmişlerdir (89).

Preeklampsi ve RİGG olgularında, trombofiliye eğilim olduğu aksi yönde çalışmalar mevcut olmakla birlikte, kalıtsal trombofililerin plasentada tromboza ya da plasenta oluşumu sırasında bozukluğa yol açarak, plasental yetersizliğine ve RİGG'e neden olabilecekleri düşünülmüştür (255-257). Bu çalışmada tromboz tespit ettiğimiz hastaların annelerinde preeklampsi tespit edilmedi.

Martinelli ve arkadaşlarının çalışmasında 61 RİGG ve aynı ırktan olan 93 kontrol grubu ile yapılan çalışmada FV Leiden, protrombin G20210A, MTHFR gen mutasyonları arasında ilişki incelenmiştir. Sonuçlar, RİGG ile FV Leiden, MTHFR, PG20210A gen mutasyonları arasında ilişki olduğunu vurgulamıştır (94). Bizim çalışmamızda sadece bir hastada MTHFR C677T gen mutasyonu homozigot olarak değerlendirilmişti ve hastamızın RİGG bulunmamaktaydı. Bizim çalışmamızda olgu sayısı nispeten az olmasına rağmen, literatürde büyük serilerle yapılan çalışmalarla uyumlu olacak şekilde, MTHFR, PG 20210A ve FV Leiden gen mutasyonlarının, RİGG ile ilişkisi saptanmadı.

Bir metaanalizde, Howley ve arkadaşları FV Leiden ve PG 20210A gen mutasyonları ile RİGG ilişkisini araştırmışlardır bu çalışmada metaanalize dâhil edilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir heterojenite saptanmakla birlikte bizim çalışmamızdan farklı olarak FV Leiden /PG 20210A gen mutasyonları ile RİGG arasında bir ilişki olabileceği bildirilmiştir (258). Türkiye'de Al ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada RİGG ve plasenta yetersizliği saptanan grupta olguların %64, 7'de en az bir trombofilik faktör tespit edilmiştir (259).

Verspyck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada annede sigara içme öyküsü olanlarda, trombofili sıklığında artış saptanmıştır (252). Çalışmamızda tromboz tespit ettiğimiz dört hastanın anneleri sigara içmiyordu. Yine aynı çalışmada, 37 gebelik haftasının altında doğan olgularda trombofili sıklığında anlamlı artış saptanmıştır (252). Preterm ve term olan gruplar arasında MTHFR, PG 20210A, FV Leiden gen mutasyonları için anlamlı fark bulamadık. Bu çalışma toplam 406 olguda yapılmış olup, çalışmamızda 4 olgumuz olduğu için istatistiksel olarak değerlendirme yapılamadığı gibi bahsedilen çalışmayla mukayesesini uygun olmazdı.

Yenidoğan trombozunun en yaygın nedeni olan katater uygulanması, venöz trombozların %80 ve arteriyel trombozların da %90'dan fazlasından sorumlu olduğu bildirilmiştir. (206,208). Kateter uygulanan yenidoğanların %1'inde bulgu veren tromboz olduğu ancak otopsi çalışmaları kateter ile ilişkili trombozun %20–30 düzeylerinde ortaya çıktığını gösterilmiş olup bizim trombozlu hastalarımızda katater takılmamıştı.

Sonuç olarak çalışmamızdaki tromboz sıklığı literatür ile uyumlu olarak 1000 doğumdan 2 tanesinde görüldü, sadece bir hastamızda MTHFR C677T gen mutasyonu homozigot olarak bildirildi, diğerleri normaldi.

Hiç bir hastamızda protein C, protein S, AT III eksikliği görülmedi. Hastalarımızın sadece bir tanesinde RİGG mevcut olup hastalarımızda neonatal hipoksik iskemik ensefalopati, metabolik hastalıklar veya yapısal serebral malformasyonlar söz konusu değildi. Hiçbir annede preeklampsi mevcut değildi. Annelerin tamamı sigara içmiyordu, hastalarımızın dördü de erkekti biz bu sonucun hasta sayısının az olduğu için değerlendirilemeyeceği düşünüldü. Çalışmamızda trombofilinin yenidoğan iskemisinde rol oynarken ek risk faktörlerinin varlığı gerekli olduğunu ve şu anki bilgilerimize göre bu faktörler arasındaki etkileşim spesifik bir tanı veya tedavi kılavuzunun ortaya konmasına izin vermediğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

Bu çalışmada 15 Şubat 2008 ile 31 Mart 2009 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Yenidoğan Servisinde yatarak tedavi gören toplam 2000 hastanın hematolojik değerleri prospektif olarak incelendi.. Bu hastalardan anemi (400), polisitemi (70), nötropeni (55), lökositoz (20), trombositopeni (320) ve tromboz (4) varlığı tespit edilen hastaların etyolojisinde yer alan risk faktörleri, klinik ve laboratuvar bulguları, klinik seyirleri, morbidite, mortalite ve tedavi yaklaşımları açısından değerlendirilmesiyle şu sonuçlar elde edildi;

- 1) Yenidoğandaki **en yaygın** hematolojik bozukluğun anemi olduğu, anemik yenidoğanlarda en önemli risk faktörü olarak **iyatrojenik kan kaybı** olduğu.
- 2) Gebelik haftası düşük olan yenidoğanlarda anemi görülme riskinin daha fazla olduğu gözlemlendi. Neonatal anemi morbidite ve mortaliteyi artırdığından hızlı tanı ve tedavi yaklaşımı şart olduğu.
- 3) Neonatal aneminin önlenmesinde ve tedavisinde en uygun yaklaşım tanıya yönelik kan testlerini kullanırken daha tutucu davranmak gerektiği, iyi bir öykü, klinik değerlendirme ile yenidoğanlarda uygun tanı ve tedavi yapılabileceği gözlemlendi.
- 4) Neonatal polisitemi ve hiperviskozite için riskli yenidoğanların hayatın ilk saatlerinde rutin olarak taranması gerektiği. Sağlıklı term yenidoğanlar neonatal polisitemi için en az riske sahip olduğu ve bu nedenle rutin olarak taranmaları önerilmemektedir.
- 5) Neonatal polisitemi için riskli grubu oluşturan ve rutin olarak taranması gereken yenidoğanlar SGA yenidoğanlar, diabetik anne bebekleri, preeklampitik anne bebekleri,

plasental yetmezligi olanlar ve ikiz eşleridir. Polisitemi tanısı alan yenidoğanlarda uygun ısı ve hidrasyon yeterli olabilir. Ancak ciddi klinik bulguları olan yenidoğanlarda hematokritin kısmi kan değişimi yapılarak güvenli düzey olan %55'e kadar düşürülmesi gerekir. Bu yenidoğanlarda metabolik komplikasyonlar açısından serum glukoz, kalsiyum ve bilirubin düzeylerine bakılmalıdır.

6) Nötropenin preterm ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda daha sık olduğunu. Olguların büyük bir çoğunluğunun yaşamın ilk 5 gününde tanımlandığını ortalama 4–8 günde düzeldiğini saptadık. Nötropeni riski sağlıklı term yenidoğanlar nötropeni riski en düşük iken özellikle preeklampatik anne bebekleri ve RİGG olan bebeklerin nötropeni açısından taranmayı gerektirecek yüksek riske sahiptirler. Nötropenik hastaların daha yüksek mortalite oranına sahip oldukları bir diğer tespitimiz idi.

7) Yenidoğanlarda lökosit sayısının gebelik yaşı ile farklılık gösterdiği, pretermelerde ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda neonatal lökositoz daha yüksek oranda görüldüğü, neonatal lökositoz tespit edilen hastalarda mortalitenin anlamlı derecede yüksek olduğunu bunun da sepsis ve alta yatan ciddi hastalıklara bağlı olduğunu düşünüldü.

8) Neonatal trombositopeni sık görülen önemli bir problemdir, trombositopeninin düşük doğum ağırlıklı bebeklerde daha sık olduğunu, olguların çoğunun yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda görüldüğünü ve doğumdan sonraki ilk 72 saatte ortaya çıktığını, ortalama sekizinci günde düzeldiğini gözledik.

9) Trombosit transfüzyonu alanlarda mortalite oranının almayanlara göre dört kat fazla olduğunu.

Trombositopeni şiddetinin mortaliteyi asıl etkileyen faktör olduğunu ve transfüzyon yapılan hastaların durumunun daha ağır olması nedeniyle ölümlerin bu grupta fazla olduğunu ve neonatal trombositopenide en önemli tedavi seçeneğinin hala platelet transfüzyonu olduğunu gözledik.

10) Hastanemide yatarak tedavi gören yenidoğanlarda tromboz sıklığının % 0,2 olduğu, tromboz saptanan hastaların etyolojisinde sadece bir hastada RİGG tespit edilirken üç hastanın etyolojisi belirlenemezken perinatal asfiksi, sepsisemi, preeklampsi, maternal diyabet ve RİGG olan yenidoğanların tromboz ile ilişkisi belirlenemedi.

KAYNAKLAR

1. Huyhn A, Dommergues M, İzac B, et al. Characterization of Hematopoietic progenitors from human yolk sacs and embryos. *Blood* 1995; 86: 4474–85.
2. Marshall CJ, Thrasher AJ. The embryonic origins of human haematopoiesis. *Br J Haematol* 2001; 112: 838–50.
3. Tavian M, Hallais MF, Peault B. Emergence of intraembryonic hematopoietic precursors in the pre-liver human embryo. *Development* 1999; 126: 793–803
4. Oski FA. The erythrocyte and its disorders. In: Nathan A, Oski FA (Eds) *Hematology of infancy and childhood*. WB Saunders, Philadelphia 1993, pp. 18–43.
5. Pearson HA. Life span of the red blood cell. *J Pediatr* 1967; 70: 166–71.
6. Bracci R, Martini G, Buonocore G, et al. Changes in erythrocyte properties during the first hours of life: electron spin resonance of reacting sulfhydryl groups. *Pediat Res* 1988; 24:391–95.
7. Stockman JA, Oski FA. Erythrocytes of the human neonate. *Curr Top Hematol* 1978; 1:193–232.
8. Bard H. The postnatal decline in HbF synthesis in normal full-term infants. *J Clin Invest* 1975; 55:395–8.
9. Higgs DR. Alpha-thalassemia. *Baillieres Clin Haematol* 1993; 6:117–50.

10. Halvorsen S, Bechensteen AG. Physiology of the erythropoietin during mammalian development. *Acta Paediatr Suppl* 2002; 91: 17–26.
11. Vora M, Gruslin A. Erythropoietin in obstetrics. *Obst Gynecoll Surv* 1998;53:500–8
12. Dame C, Fahnenstich H, Freitag P, et al. Erythropoietin mRNA expression in human fetal and neonatal tissue. *Blood* 1998; 92: 3218–25.
13. Watts TL, Roberts IAG. Haematological abnormalities in the growth restricted infant. *Seminars in the Neonatology* 1999; 4: 41–54.
14. Campagnoli C, Fisk N, Overton T. 12000 Circulating hematopoietic progenitor cells in first trimester fetal blood. *Blood* 2002; 95: 1967–72.
15. Chilk KW, Shing MM, Li CK, et al. Treatment of hemoglobin Bart's hydrops with bone marrow transplantation. *J Pediatr* 1998; 132: 1039–42.
16. Christensen RD, Koenig JM, Christensen RD. Incidence, neutrophil kinetics and natural history of neonatal neutropenia associated with maternal hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321: 557–62.
17. Kotke-Marchant K, Comp P. Laboratory issues in diagnosing abnormalities of protein C, thrombomodulin, and endothelial cell protein C receptor. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1337–48.
18. Christensen RD, Calhoun DA, Rimsa LM. A practical approach to evaluating and treating neutropenia in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2000; 27: 577–601.
19. Ohls RK, Li Y, Abdel-Mageed A. Neutrophil pool sizes and granulocyte colony-stimulating factor production in human mid-trimester fetuses, *Pediat Res* 1995; 37: 806–11.
20. Forestier F, Daffos F, Galacteros F. Hematological values of 163 normal fetuses between 18 and 30 weeks of gestation. *Pediat Res* 1986; 20: 342–46.
21. Hann IM. The normal blood picture neonates. In: Hann IM, Gibson BES, Letsky E A (eds). *Fetal and neonatal hematology* Baillere Tindal, London 1991.

22. Pahal G, Jauniaux E, Kinnon C, et al. Normal development of human fetal hematopoiesis between eight seventeen weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1029–34
23. Watts TL, Murray NA, Roberts IAG. Thrombopoetin has a primary role in the regulation of trombosit production in the preterm babies. *Pediat Res* 1999; 46: 28–32.
24. Alacron PA, Graeve JL. Analysis of megakaryocyte ploidy in fetal bone marrow biopsies using a new adaptation of the feulgen technipue to measure DNA content and estimate megakaryocyte ploidy from biopsy specimens. *Pediat Res* 1996; 39: 166–70.
25. Hegy E, Nazakawa M, Debili N, et al. Development changes in human megakaryocyte ploidy. *Exp Hematol* 1991; 19: 87–94.
26. Albert TSE, Mengs G, Simms P, et al. Thrombopoetin in the thrombocytopenic term and preterm newborn. *Pediatrics* 2000; 105: 1286–91.
27. Irene AG Roberts, Neil A, Murray, Developmental Haemopoiesis In; Janet Rennie (eds) *Textbook of Neoantology* (4nd Ed) London 2005; pp: 739-73
28. Matoth Y, Zaizov R, Varsano I. Postnatal changes in some red cell parameters. *Acta Pediatr Scand* 1971; 60: 317–20.
29. Sisson TRC, Lund CJ, Whalen LE, et al. The blood volume of infants. The full term infant in the first year of life. *J Pediatr* 1959; 55: 163–79
30. Usher R, Lind JI. Blood volume of the newborn premature infant. *Acta Pediatr Scand* 1965; 54: 419.
31. Rao R, Georgieff MK. Perinatal aspects of iron metabolism. *Acta Paediatr Suppl* 2002; 91: 124–29.
32. Thurlbeck SM, McIntosh N. Preterm blood counts vary with sampling site. *Arch Dis Child* 1987; 62: 74–87.
33. Linderkamp O, Nelle M, Kraus M, et al. The effect of early and late cord clamping on blood viscosity and other hemorheological parameters in full term infants. *Acta Paediatr* 1992; 81: 745–50.

34. Yao AC, Lin J, Tiisala R, et al. Placental transfusion in the premature infant with observation on clinical course and outcome. *Acta Paediatr Scand* 1969; 58: 561–66.
35. Brown HL, Abernathy MP. Cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol* 1998; 22: 260–66.
36. Brown K. Haematological consequences of parvovirus B19 infections. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000; 13: 245–59.
37. Miller E, Miller CK, Cohen BJ, et al. Immediate and long-term outcome of human parvovirus B19 infections in pregnancy *BJOG* 1998; 105: 174–78.
38. Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease Prospective study of human parvovirus B19 infections in pregnancy. *BMJ* 1990; 300: 1166–70
39. Karpatkin M. Coagulation problems in the newborn. *Semin Neonatol* 1999; 4:1–7.
40. Lallemand AV, Doco-Fenzy M, Gaillard DA. Investigation of nonimmune hydrops fetalis: multidisciplinary studies are necessary for diagnosis –review of 94 cases. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2: 432–9.
41. Yaegashi N, Okumura K, Yajima A, et al. The frequency of human parvovirus B19 infections in non-immune hydrops fetalis. *J Perinatal Med* 1994; 22: 159–63.
42. Ball SE, McGuckin CP, Jenkins G, et al. Diamond-Blackfan anemia in the UK: analysis of 80 cases from a 20 year birth cohort. *Br J Haematol* 1996; 94: 645–53.
43. Freedman MH. Diamond-Blackfan anemia. *Baillieres Clin Haematol* 2000; 13:391–406.
44. Vlachos A, Klein GW, Lipton JM. Diamond-Blackfan anemia Registry: tool for investigating the epidemiology and biology of Diamond-Blackfan anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 377–82.
45. Ramacha AF, Badell I, Pujol-moix N, et al. Hydrops fetalis-associated congenital dyserythropoietic anemia treated with intrauterine transfusions and bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100: 356–58.

46. Smith OP, Hann IM, Woodward CE, et al. Pearson's marrow/pancreas syndrome: haematological features associated with deletion and duplication of mitochondrial DNA, *Br J Haematol* 1995; 90: 469–72.
47. Herchel M, Karrison T, Wen M, et al. Isoimmunization is unlikely to be the cause of hemolysis in ABO- incompatible but direct antiglobulin test negative neonates. *Pediatrics* 2002; 110: 127–30.
48. Howard H, Martlew V, McFadyen I, et al. Consequences for fetus and neonate disease: history, current clinical management, and recent progress. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 23: 385–93.
49. Ball SE, McGuckin CP, Jenkins G, et al. Diamond-Blackfan anemia in the UK: analysis of 80 cases from a 20 year birth cohort. *Br J Haematol* 1996; 94: 645–53.
50. Thompson J. Haemolytic disease of the newborn: the new NICE guidelines. *J Fam Health Care* 2002; 12: 133–6.
51. Vaughan JJ, Manning M, Warwick RM. Inhibition of erythroid progenitor cell growth by anti-Kell (K): a mechanism for fetal anemia in K –immunized pregnancies. *N Eng J Med* 1998; 338: 798–803.
52. Bowden JB, Hebert AA, Rapini RP. Dermal hematopoiesis in neonates: report of five cases. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 1104–10.
53. Waldrom P, de Alarcón P. ABO hemolytic disease of the newborn: a unique constellation of findings in siblings and review of protective mechanisms in the fetal-maternal system. *Am J Perinatol* 1999; 16: 391–8.
54. Grant SR, Kilby MD, Meer L. The outcome of pregnancy in Kell alloimmunisation. *BJOG* 2000; 107: 481–85.
55. Gibson BE, Todd A, Roberts I, et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol*. 2004; 124: 433–53.
56. Williamson LM. Leucocyte depletion of the blood supply-how will patients benefit. *Br J Haematol* 1995; 110: 256–72.

57. Pesler F, Hart D. Hyporegenerative anemia associated with Rh hemolytic disease: treatment failure of recombinant erythropoietin. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 689–93.
58. Zuppa AA, Maragliano G, Scapillati ME, et al. Recombinant erythropoietin in the prevention of late anemia in intrauterine transfused neonates with Rh –haemolytic disease. *Fetal Diagn Ther* 1999; 14: 270–4.
59. Palek J, Jariom P. Clinical expression and laboratory detection of red blood cell zeta protein mutations. *Semin Hematol* 1993; 30: 249–83
60. Delaunay J. Molecular basis of red cell membrane disorders. *Acta haematologica* 2002; 108: 210–18
61. Tse WT, Lux SE. Red blood cell zeta disorders. *Br J Haematol* 1999; 104: 2–13.
62. Luzzatto L. Glucose–6-phosphate dehydrogenase deficiency. In Nathan A, Oski FA (Eds) *Hematology and childhood*, 4th edition. W B Saunders, Philadelphia 1993; pp 674–95.
63. Gilsanz F, Vega MA, Gornes-Castillo E, et al. Fetal anemia due to pyruvate kinase deficiency. *Arch Dis Child* 1993; 69:523–24.
64. Zanella A, Bianchi P. Red cell pyruvate kinase deficiency from genetics to clinical manifestations. *Ballieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000; 13: 57–81.
65. Schneider AS. Triosephosphate isomerase deficiency: historical perspectives and molecular aspect. *Best Pract Res Clin Haematol* 2000; 13: 119–40.
66. Davies SC, Cronin E, Gill M, et al. Screening for sickle cell disease and thalassaemia: a systematic review with supplementary research. *Health Technol Assess* 2000; 4: i-v 1–99.
67. Dame C, Albers N, Hasan C, et al. Homozygote alpha-thalassaemia and hypospadias-common aetiology or incidental association? Long-term survival of alpha-thalassaemic traits. *Eur J Pediatr* 1999; 158:217–20.
68. Singer ST, Styles L, Bojanowski J, et al. Changing outcome of homozygous alpha-thalassemia: cautious optimism. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 539–42.

69. Sohan K, Billigton M, Pamphion D. Normal growth and development following in utero diagnosis and treatment of homozygous alpha-thalassemia. *BJOG* 2002; 109: 1308–10
70. Lee-Potter JP, Deacon-Smith RA, Simpkins MJ, et al. A new cause of hemolytic anemia in the newborn. *J Clin Pathol* 1975; 28:317–20.
71. Vichinsky E, Hurst D, Earles E, et al. Newborn screening for sickle cell disease effect on mortality. *Pediatrics* 1988; 81: 749–55
72. Oliveri NF. The beta thalassemia. *N Eng J Med* 1999; 342: 99–109.
73. Wee L, Fisk NM. The twin-twin transfusion syndrome. *Semin Neonatal* 2002; 7: 187–202.
74. Giachiaia GP. Severe fetomaternal hemorrhage: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52: 372–80.
75. Howarth DJ, Robinson FM, Williams M, et al. A modified Kleihauer technique for the quantitation of fetomaternal haemorrhage. *Transfus Med* 2002; 12:373–78.
76. Fuller NJ, Bates CJ, Cole TJ, et al. Plasma levels in preterm infants, with and without a 1 mg daily folate supplement. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 48–50.
77. Griffin IJ, Cooke RJ, Reid MM, et al. Iron nutritional status in preterm infants fed formulas fortified by iron. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81: F45–49.
78. Lin J, Strauss RG, Kulhavy JC, et al. Phelebotomy overdraws in the neonatal intensive care nursery. *Pediatrics* 2000; 106: E19
79. Madsen LP, Rasmussen MK, Bjerragaard LL, et al. Impact of blood sampling in very preterm infants. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60: 674–95.
80. Garcia MG, Hutson AD, Christensen RD. Effect of recombinant erythro-poietin on 'late' transfusions in the neonatal intensive care unit: a Meta analysis. *J Perinatol* 2002; 21:415–20.

81. Vamvakas EC, Strauss RG. Meta-analysis of controlled clinical trials studying the efficacy of rHuEPO in reducing blood transfusions in the anemia of prematurity. *Transfusion* 2001; 41: 406–15.
82. Ohls RK. The use of erythropoietin in neonates. *Clin Perinatol* 2000; 27: 681–96.
83. Maier RF, Obladen M, Muller-Hansen I, et al. Early treatment with erythropoietin beta ameliorates anemia and reduces transfusion requirements in infants with weights below 1,000 g. *J Pediatr*. 2002; 141: 8–15.
84. Meyer MP, Sharma E, Carsons M. Recombinant erythropoietin and blood transfusion in selected preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F41-45.
85. Donato H, Vain N, and Rendo P, et al. Effect of early versus late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants: result of a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics* 2000; 105: 1066–72.
86. Ohls RK, Ehrenkantz RA, Wright LL, et al. Effects early erythropoietin on the transfusion requirements of preterm infants below 1250 grams birth weight: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2001; 108: 934–42.
87. Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Eng J Med* 2002; 346: 469–75.
88. Wells R. Syndromes of hyperviscosity. *N Eng J Med* 1970; 283: 183–86.
89. Glader BE, Naiman JL. Erythrocyte disorders in infancy. In: Taeusch HW, Ballard RA Avery MA (Eds). *Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn* (6th Ed). Philadelphia: WB Saunders Company 1991; 822–23
90. Letsky EA. Polycythemia in the newborn. In: Robertson NRC (Ed). *Textbook of Neonatology* (2nd Ed). Edinburgh, Churchill Livingstone 1992; pp 719–23.
91. Shohat M, Reisner SH, Mimouni F, et al. Neonatal polycythemia: II. Definition related to time of sampling. *Pediatrics* 1984; 73: 11–13.

92. Teng RJ, Chang HS, Ling CH, et al. Diagnostic value of arterial hematocrits in the polycythemia. *Acta Paediatr Sin* 1990; 31: 81–89.
93. Ramamurthy RS, Brans YW. Neonatal polycythemia: I Criteria for diagnosis and treatment. *Pediatrics* 1981; 68: 168–74
94. Withr FH, Goldberg KE, Lubchenco LO. Neonatal hyperviscosity: I Incidence *Pediatrics* 1979; 63: 833–36.
95. Black VD, Lubchenco LO. Neonatal polycythemia and hyperviscosity. *Pediatr Clin North Am* 1982; 29: 1137–48.
96. Humbert JR, Abelson H, Hathaway WE, et al. Polycythemia in small for gestational age infants. *J Pediatr* 1969; 75: 812–9.
97. Shohat M, Reisner SH, Mimouni F, et al. Neonatal polycythemia: Early diagnosis and incidence related to time of sampling. *Pediatrics* 1984; 73: 7–10
98. Tekinalp G. Yenidoğan döneminde polisitemi ve hiperviskozite. *Çocuk Sağlığı ve hastalıkları dergisi* 1991; 34: 141–50.
99. Kontras SB. Polycythemia and hyperviscosity syndromes in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 1972; 19: 919–33
100. Shanon K, Davis DJ, Kitzmiller L, et al. Erythropoiesis infants of diabetic mothers. *Pediatr Res* 1986; 20: 161–5.
101. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry: *Pediatrics* 1995; 96: 939–43
102. Pochedly C, Muskier S. Twin-Twin transfusion syndrome. *Post Grad Med* 1970; 47: 172–76
103. Tan KL, Tan R, Tan SH, et al. The twin transfusion syndrome: Clinical observations on 35 affected pairs. *Clin Pediatr* 1979; 18: 11–114.
104. Klebe JG, Ingomar CJ. The fetoplacental circulation during parturition illustrated by the interfetal transfusion syndrome. *Pediatrics* 1972; 49: 112.
105. Bada HS, Korones SB, Kolni HW, et al. Partial plasma Exchange transfusion improves cerebral hemodynamics in symptomatic neonatal polycythemia. *Am J Med Sci* 1986; 29: 157–63

106. Linderkamp O, Versmold HT, Strohhacker I, et al. The effect of intra partum and intra uterin asphyxia on placental transfusion in premature and full-term infants. *Eur J Pediatr* 1978; 127: 91–99.
107. Phibbs RH. Neonatal polycythemia. In: Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD (Eds), *Rudolph's Pediatrics* (Ed 19). East Norwalk, Appleton and Lange 1991; pp 206–209.
108. Werner EJ. Neonatal polycythemia and hyperviscosity. *Clin Perinatol* 1995; 22: 693–710.
109. Oh W. Neonatal polycythemia and hyperviscosity. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 523–32
110. Kramer MS, Oliver M, McLean FH, et al. İmpact of rahim içi growth retardion and body proportionality on fetal and neonatal outcome. *Pediatrics* 1990; 86: 707–13
111. Meberg A, Humbert RA. Hematologic syndrome of growth-retarded infants. *Am J Dis Child* 1989; 143: 1260.
112. Kurlat L, Sola A. Neonatal polycythemia in appropriately grown infants of hypertensive mothers. *Acta Pediatr* 1992; 81: 662–64.
113. Bureau MA, Shapcott D, Berthiaume Y, et al. Maternal cigarette smoking and fetal oxygen transport: A study of p50, 2,3-diphosphoglycerate, total hemoglobin, hematocrit and type F hemoglobin in fetal blood. *Pediatrics* 1983; 72: 22–26.
114. Meberg A, Haga P, Sande H, et al. Smoking during pregnancy: Hematological observations in the newborn. *Acta Pediatr* 1979; 68: 731.
115. Letsky EA. Polycythemia in the newborn. In Robertson N.R.C(ed). *Textbook of Neonatology*. Churchill Livingstone. 1992; pp 719–723.
116. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, et al. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 249–54.
117. Georgieff MK, Landon MB, Mills MM, et al. Abnormal iron in infants of Diabetic mothers. *J Pediatr* 1990; 117: 455–61.

118. Teramo KA, Cemons GK, et al. Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type I (insulin-dependent) diabetic pregnancy. *Diabetologia* 1990; 33: 378–83.
119. Gren DW, Khoury J, Mimouni F. Neonatal hematocrit and maternal glycemic control in insulin-dependent diabetes. *J Pediatr* 1992; 120: 302–305.
120. Widness JA, Susa JB, Garcia JF, et al. Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin in infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus fetuses. *Clin Invest* 1981; 67: 637–42.
121. Hod M, Merlob P, Friedman S, et al. Prevalence of congenital anomalies and neonatal complications in the offspring of diabetic mothers in israel. *Isr J Med Sci* 1991; 27: 498–502.
122. Weinblatt ME, Fort P, Kochen J, et al. Polycythemia in hypotiroid infants. *Am J Dis Child* 1987; 141: 1121–23.
123. Oski FA. Polycythemia and hyperviscosity in the neonatal period. In: Oski FA, Naiman JL (Eds): *Hematologic Problems of the newborn* (Ed 3) Philadelphia, WB Saunders Company, 1982; pp 87–96.
124. Ransom JL. Blood abnormalites. In: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG (eds). *Neonatology: Management, producers, on-call problems, diseases, drugs*. Appleton and Lange 1992; pp 262–66
125. Hathaway WE. Neonatal hyperviscosity. *Pediatrics* 1983; 72: 567–69.
126. Bada H, Korones SB, Kolni HW, et al. Parital plasma exchange transfusion improves cerebral hemodynamics in symptomatic neonatal polcythemia. *Am J Med Sci* 1986; 291: 157–63
127. Rozenkratz TS, Oh W. Cerebral blood flow velocity in infants with polycythemia and hyperviscosity: effects of parital Exchange transfusion with plasmanate. *J Pediatr* 1982; 101: 94–98.

128. Maertzdorf WJ, Tangelder GJ, Slaaf DW, et al. Effect of partial plasma Exchange transfusion on blood flow velocity in large arteries of arm and leg, and in cerebral arteries in polycythaemic newborn infants. *Acta Pediatr* 1993; 8: 12–18.
129. Groos GP, Hathaway WE, Mc Gaughey HR. Hyperviscosity in the neonate. *J Pediatr* 1973; 82: 1004–12.
130. Singh S, Narag A, Gulati S. Neonatal polycythemia: issues and current perspectives. *Indian J P ediatr* 1990; 57: 615–20.
131. Amit M, Amfield PR. Neonatal polycythemia causing multiple cerebral infarcts. *Arch Neurol* 1980; 37: 109–110.
132. Konishi Y, Kurayama M, Sudo M, et al. Superior sagittal sinus thrombosis in neonates. *Pediatric Neurol* 1987; 3: 222–25.
133. Bergman I, Bauer RE, Barmada MA, et al. Intracerebral hemorrhage in the full-term neonatal infants. *Pediatrics* 1985; 75: 488–96.
134. Herson VC, Raye JR, Rowe JC, et al. Acute renal failure associated with polycythemia in a neonate. *J Pediatr* 1982; 100: 137–39.
135. Kotagal UR, Kleinman LI. Effect of acute polycythemia on newborn renal hemodynamics and function. *Pediatr Res* 1982; 16: 148–51
136. Kural T, Tınaztepe K, Yurdakul Y. Aortic trombosis in the newborn infant. *J Cardiovasc Surg Torino* 1984; 25: 246–48
137. Rivers RPA. Coagulation changes associated with a high haematocrit in the newborn infant. *Acta Pediatr Scand* 1975; 64: 449–56.
138. Henrikson P. Hyperviscosity of the blood and haemostasis in the newborn infant. *Acta Pediatr Scand* 1979; 68: 701–704
139. Yurdakök K, Oran O, Tekinalp G ve ark. Plasma protein C and antithrombin III levels in polycythemia newborns *Pediatr Hematol/Oncol* 1989; 6: 59–61.
140. Singh S, Narang A, Gulati S. Neonatal polycythemia: issues and current perspectives. *Indian J Pediatr* 1990; 57: 615–620

141. Katz J, Rodriguez E, Mandani G, et al. Normal coagulation findings thrombocytopenia and peripheral hemoconcentration in neonatal polycythemia. *J Pediatr* 1982; 101: 99–102
142. Fouron JC, Bard H, Riopel L, et al. Circulatory changes in newborn lambs with experimental polycythemia comparison between fetal and adult type blood. *Pediatrics* 1985; 75: 1054–60
143. Linderkamp O, Versmold HT, Strohhacker I, et al. Capillary-venous hematocrit differences in newborn infants. I Relationship to blood volume, peripheral blood flow, and acid base parameters. *Eur J Pediatr* 1977; 127: 9–14
144. Oh W. Neonatal polycythemia and hyperviscosity. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 523–32.
145. Norman M, Fagrell B, Herin P. Effect of neonatal polycythemia and hemodilution on capillary perfusion. *J Pediatr* 1992; 121: 103–108.
146. Norman M, Fagrell B, Herin P. Skin microcirculation in neonatal polycythemia and effects of haemodilution: interaction between haematocrit, vasomotor activity and perfusion. *Acta Pediatr* 1993; 82: 672–77.
147. Ramamurthy RJ, Berlanga M. Postnatal alteration in hematocrit and viscosity in normal and polycythemic infants. *J Pediatr* 1987; 110: 929–34
148. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. Routine evaluation of blood pressure, hematocrit and glucose in newborns. *Pediatrics* 1993; 92: 474–76.
149. Rodwell RL, Gray PH, Taylor KM, et al. Fetal and Neonatal Edition 1996; 75: F57-F58
150. Zetterstrom R. Kostman disease-infantile genetic agranulocytosis historical view and new aspect. *Acta Paediatr* 2002; 91: 1279–81
151. Aprikyan AA, Carlsson GS, et al. Neutrophil elastase mutations in severe congenital neutropenia patients of the original Kostmann family. *Blood* 2004; 103: 389.

152. Murray NA, Howarth LJ, Mc Cloy, et al. Trombosit tranfusion in the management of severe thrombocytopenia in the united states 1998,through 2000.Transfusion 2001; 41: 1493–99
153. Calhoun DA, Christensen RD, Edstrom CS, et al. Consistent approaches to produceres and practices in neonatal hematology. Clin Perinatol.2000; 27: 733–53
154. Forestier F, Daffos F,Catherine N, et al. Development hematopoiesis in normal human fetal blood. Blood 1991; 177: 2360–3.
155. Chakravorty S, Murray N, Robert I. Neonatal thrombocytopenia. Early Hum Dev 2005; 81: 35–41.
156. Dreyfus M, Kaplan C, Verdy E, et al. Frequency of immune thrombocytopenia in newborns: a prospoctive study. Blood 1977; 89: 4402–06
157. Robert IA, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: new insights into pathogenesis and implications for clinical management. Curr Opin Pediatr 2001; 13: 16–21.
158. McPherson RJ, Jull S. Patttern of thrombocytosis and thrombocytopenia in hospitalized neonates. J Perinatol. 2005; 25: 166–72.
159. Christensen RD, Henry E, Wiedmier SE, et al. Trombocytopenia among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital healthcare system. J Perinatol 2006; 26: 348–53.
160. Roberts IA, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia. Curr Hematol Rep. 2006; 5: 55– 63
161. Robberts IA, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: new insights into pathogenesis and implications for clinical management. Curr Opin Pediatr 2001; 13: 16–21
162. Murray NA, Roberts IA. Circulating megakaryocytes and their progenitors in early trombocytopenia in preterm neonates. Pediatr Res. 1996; 40: 112–19
163. Mario DE, Beiner ME, Simchen MJ, Sivan E et al. Risk factors for neonatal thrombocytopenia in preterm infants. Am J Perinatal 2003; 20: 49–54

164. Şenel S, Zinciroglu A, Karacan C ve ark. Preterm yenidoğanlarda trombositopeni. Türkiye klinikleri pediatri 2003; 12: 230–37
165. Kaplan C. Immune trombocytpenia in the fetüs and newborn: diagnosis and therapy. Transfus Clin Biol 2001; 8: 311–14
166. Ahya R, Turner ML, Urbaniak SJ and SNAIT Study Team. Fetomaternal alloimuinüte thrombocytopenia. Transfus Apher Sci 2001; 25: 139–45.
167. Şenel S, Zinciroglu A. Yenidoğanlarda Trombositopeni. Türkiye klinikleri Pediatri 2004; 13: 193–201
168. Kaplan C. Foetal ve neonatal alloimmune trombocytopenia. Orphanet J Rare Dis.2006; 1: 1–6
169. Buchanan GR. Trombocytopenia during chlldhood. Pediatrics 2005; 26: 401–09
170. Borna S, Borna H, Khazardost S. Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with immune trombocytopenic purpura. Arch Iran Med 2006; 9: 115–18
171. Ahmed Z, Ghafoor T, Wagar T, et al. Diagnostic value of C – reactive protein and haematological parameters in neonatal sepsis Coll Physicians Surg Pak 2005; 15: 152–56
172. Akarsu S, Taksin E, Kilic M. The effects of different infectious organisms on trombosit counts and trombosit indices in neonates with sepsis. J Trop Pediatr 2005; 51: 388–91
173. Sola MC, Del Vecchio A, Rimsa LM. Evaluation and treatment of thrombocytopenia in the neonatal intesive care unit. Clin Perinatol 2000; 27: 655–79
174. Robert IA. Management of thrombocytopenia in neonates. Br J Haematol 1999; 105: 864–70
175. Nguyen ST, Carolyn BA, Lund RN, et al. Thromboltic Therapy for Adhesion of percutaneous Central Venous Catheters to Vein intima Associated with Malassezia furfur infection. Journal of Perinatology 2001; 21: 331–33
176. Lanzkowsky P. Disorders of trombosits. In: Manuel of Pediatric Hematology and oncology (ed 3) Churchill Living Stone 2000; pp 257–268.

177. Buchanan GR. Thrombocytopenia in the neonate. *Pediatr Clin north Am* 1996; 43: 737–57
178. Watts TL, Murray NA, Roberts IA. Thrombopoietin has a primary role in the regulation of trombosit production in preterm babies. *Pediatr Res* 1999; 46: 28–32
179. Murray NA, Watts T, Roberts IA. Thrombopoietin in the fetüs and neonate. *Early Hum developt.* 2000; 59: 1–12
180. Sola MC. Evaluation and treatment of seve and prolonged thrombocytopenia in neonates. *Clin Perinatol* 2004; 31: 1–14
181. Henry E, Walker D, Wiedmeier SE, et al. Hematological abnormalites during the first week of life among neonates with Down syndrom data from a multihospital healthcare system. *Am J Med Genet* 2007; 143: 42–50
182. Rischa L, Huberb AR, Schmugge M. Diagnosis and treatment of heparin induced thrombocytpenia in neonatas and children. *Throm Res* 2006; 156: 123–35
183. Rabinowitzz SS, Dzakpasu P, Piecuch S, et al. Playelet-activing factor in infants at risk for necrotizing enterocolitis. *J Pediatrics* 2001; 138: 81–86
184. Kenton AB, O'Donovan D, Cass DL, et al. Severe trombocytopenia pediatrics outcome in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2005; 25: 14–20
185. Stuart MJ, Kelton JG. The trombosit: Quantitative and qualitavite abnormalites. In: Nathan DG, Oski FA (eds). *Hematology of infancy childhood* (Ed 2) Philadelphia, W.B.Saunders Company 1987; pp 1343–78.
186. Tyson JE, de Sa DJ. Thromboatheromatous complications of umblical arterial catheterization in the newborn period. *Arch Dis Child* 1976; 51: 744.
187. Andrew M, Kelton J. Neonatal thrombocytopenia. *Clin perinatol* 1984; 2: 359–91
188. Mehta P, Vasa R, Neumann L, et al. Thrombocytopenia in the high risk infant. *J Pediatr* 1980; 97: 791–94
189. Maurer HM, Haggits JC, Stil WJ. Trombosit injury during phototerapy. *Am J Hematol I* 1976; 89: 76–84

190. Podolsak B. Thrombopoiesis in newborn infants after Exchange blood transfusion. *Z Kinderheilkd* 1973; 114: 13.
191. Chudwin DS, Amman AJ, Wara DW, et al. Posttransfusion syndrome. Rash, eosinophilia and thrombocytopenia following rahim içie and Exchange transfusion. *Am J Dis child* 1982; 136: 612–14
192. Chadd MA, Gray OP, Hole DJ. Blood coagulation studies during Exchange transfusion. *J Obstet Gynaecol Br Common Wealth* 1972; 79: 373–76
193. Chesells JM, Wiggle JS. Haemostatic failure in babies with rhesus isoimmunization. *Arch Dis Child* 1971; 46: 38–44
194. Ekert H, Mathew RY. Trombosit counts and plasma fibrinojen levels in erythroblastosis fetalis. *Med J Aust Z* 1967; 844–46
195. Koenig JM, Christensen RD. Neutropenia and thrombocytopenia in infants with Rh hemolytic disease. *J Pediatri* 1989; 114: 625–31
196. Levin DL, Weinberg AF. Pulmonary microtrombus stndrome in newborn infants with unresponsive persistent pulmonary hypertension. *J Pediatri* 1983; 102: 299.
197. Ballin A, Koren G, Kohelet D, et al. Reducition of trombosit counts induced by mechanical ventilation in newborn infants. *J Pediatri* 1987; 3: 445–49
198. Gross GP, Hathaway WE. Hyperviscosity in the neonate. *J Pediatr* 1973; 82: 1004.
199. Katz J, Rodrigez E. Normal coagulation finding, thrombocytopenia, and peripheral hemoconcentration in neonatal polycythemia. *J Pediatr* 1982; 101: 99.
200. Chadd MD, Gray OP. Hypothermia and coagulation defects in the newborn. *Archs Dis Child* 1972; 47: 819.
201. Kahn DL. Association of thrombocytopenia and delivery method with IVH amayveri low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol*.2002; 186: 109–16
202. Roberts IA, Murray NA. Thrombocytopenia in the newborn. *Cuurent Opinion in Pediatrics* 2003; 15: 17–23
203. Roberts IA, Murray NA. Neonatal transfusion practice. *Arch Dis. Child. Fetal Neonatal* 2004; 89: 101–107

204. Bertina RM. Molecular risk factors for thrombosis. *Thrombosis haemost* 1999; 82: 601–09
205. Yurdakök M. Yenidoğanda tromboz. *Katkı Pediatri dergisi* 2001; 22: 161–69
206. Lanzowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* ed 3. San Diego Academia press 2000; 3: pp233–87.
207. Revel VS, Massiotte P. Thromboembolic diseases of childhood. *Blood Reviews* 2003; 17: 1–6
208. British Committee for Standards in Haematology, Haemostasis and Thrombosis task Force The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 119: 295–309
209. Marlar RA, Montgomery RR, Broekmans AW. Diagnosis and treatment of homozygous protein C Deficiency. Report of the Working Party on Homozygous Protein C Deficiency. International Committee of Haemostasis and thrombosis. *J Pediatr* 1989; 114:528–34
210. Millar DS, Johansen B, Berntorp E, et al. Molecular genetic analysis of severe protein C deficiency. *Hum Gen* 2000; 106: 646–53
211. Heler C, Schobess R, Kurnik K, et al. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: role of prothrombotic risk factors –a multicentre case control study. For the Childhood Thrombophilia study Group. *Br J Haematol* 2000; 111: 534–39
212. Kuhle S, Lane DA, Jochmanns K, et al. Homozygous antitrombin deficiency type II and childhood thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis* 2001; 86: 1007–11
213. Roy M, Turner-Gomes S, Gill G, et al. Incidence and diagnosis of neonatal thrombosis associated with umbilical venous catheters. *Thrombosis and Haemostasis* 1997; 78: PS2953
214. Schmidt B, Andrew M. Report of the Scientific and Standardization Subcommittee on Neonatal Hemastasis: diagnosis and treatment of neonatal thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis* 1992; 67: 381–82

215. Andrew M, Veber G. Pediatric thromboembolism and stroke protocols. Decker, Hamilton, Ontario 1997
216. Hartmann J, Hussein A, Trowitzscha E, et al. Treatment of neonatal thrombus formation with recombinant tissue plasminogen activator: six years experience and review of the literature Arch Dis Child Fetal neonatal Ed 2001; 85: F18-F22
217. Leaker M, Massicote MP, Broker LA, et al. Thrombolytic therapy in pediatric patients: a comprehensive review of the literature. Thrombosis and haemostasis 1996; 76: 132–34
218. Mercuri E, Cowan F, Gupte G, et al. Prothrombotic disorders and abnormal neurodevelopmental outcome in infants with neonatal cerebral infarction. Pediatrics 2001; 107: 1400–04
219. Wang M, Hays T, Balasa V, et al. Pediatrics Coagulation Consortium Low-dose tissue plasminogen activator thrombolysis in children. J Pediatr Hemato Oncol 2003; 25: 379–86
220. John A. Pathophysiology, Diagnosis and Prevention of neonatal Anemia Widness NeoReviews 2000; 1: 61
221. Dear P, Remie JM, Robertson MR. Infection in the newborn in: Textbook of Neonatology. (ed 3) London: Harcourt Brace and Co, 1999; 1109–1138.
222. Wiswell TE, Cornish JD, Notham RS. Neonatal polycythemia: frequency of clinical manifestations and other associated findings. Pediatrics 1986; 78: 26–30
223. İnce Z, Üçsel R, Çoban A ve ark. Neonatal polisitemiye yaklaşım. İstanbul üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 1994; 57: 5–8
224. Wiswell TE, Cornish JD, Notham RS. Neonatal polycythemia: frequency of clinical manifestations and other associated findings. Pediatrics 1986; 78: 26–30
225. Singh S, Narang A, Bhakoo ON. Polycythemia in the newborn. Indian Pediatrics 1990; 27: 349–52
226. Korkmaz A, Tekinalp G, Oran O ve ark. Neonatal polisitemi: 150 vakanın değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları dergisi 1998; 41: 197–208

227. Bada HS, Korones SB, Kurlat M, et al. Asymptomatic syndrome of polycythemic hyperviscosity: effect of partial plasma Exchange transfusion. *J Pediat* 1992; 120: 579–85
228. Salvesen DR, Brudenel MJ, Nicoliades KH. Fetal polycythemia and thrombocytopenia in pregnancies complicated by maternal diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1287–92
229. Widness JA, Pueschel SM, Pezzullo SM, et al. Elevated erythropoietin levels in cord blood of newborns with Downs Syndrome. *Biol Neonate* 1994; 66: 50–55
230. Black VD, Lubchenco LO, and Koops BL, et al. Neonatal hyperviscosity: Randomized study of effect of partial plasma Exchange transfusion on long-term outcome. *Pediatrics* 1985; 75: 1048–53
231. Goldberg K, Wirth FH, Hathaway WE, et al. Neonatal hyperviscosity: II effect of partial plasma Exchange transfusion. *Pediatrics* 1982; 69: 419–25
232. Gross GP, Hataway WE, Mc Gaughey HR. Hyperviscosity in the neonate *J Peditri* 1973; 82: 1004–12
233. Ayşe Korkmaz. Neonatal polisitemi 150 vakanın değerlendirilmesi. Hacettepe üniversitesi ANKARA 1996: 50–69
234. Annette Funke, Reinhard Berner, Birgit Traichel, et al. Leitis and Charlotte M. Niemeyer *Pediatrics* 2000; 106: 45–51
235. Reinhard Berner, Dear P, Remie JM, Robertson MR. C: Infection in the newborn in: *Textbook of* (Ed 3) London: Harcourt Brace and Co 1999; 1109–38.
236. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis *N Eng J Med*.2001; 334: 1222–31
237. Murray NA, Howarth LJ, Mc Cloy, et al. Trombosit tranfusion in the management of severe thrombocytopenia in the united states 1998,through 2000.*Transfusion* 2001; 41: 1493–99
238. Andrew M. The relevance of developmental haemostasis to haemorrhagic disorders of newborns. *Semin Perinatol* 1997; 21: 70–85
239. Martha C, Sola MD, Aman D, et al. *J Pediatric* 2003; 3: 3–9

240. Ronald J, Mc PhD, Sandra Juul. Patterns of Thrombocytosis and Thrombocytopenia in Hospitalized Neonates. *Journal of Perinatology* 2005; 25: 166-72
241. Kelton JG. Idiopathic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy. *Blood* 2006; 32; 43–46
242. Kuter D. Megakaryopoiesis and thrombopoiesis. In: Beutler E Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (ed). *Willams Hematology* 2001; 1339–53
243. Murray NA, Howarth LJ, McCloy MP, et al. Trombosis tranfusion in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. *Transfusion Med* 2002; 12: 35–41
244. Krause PJ, Herson VC, Eisenfeld L. Enhancement of neutrophil function for treatment of neonatal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 382
245. Aman I, Hassan KA, Ahmad TM. The study of thrombocytopenia in sick neonates. *J. Coll Phsicians Surg Pak.* 2004; 14: 282–85
246. Andrew M, Monagle PT, Broker L. *Congenital Prothrombotic Disorders: Presantion during infancynand childhood* london: B.C Decker Hamilton 2000; 51–102
247. Gürgey A. *Tromboz Katkı Dergisi* 2001; 22: 170–217
248. Kemahlı S, Çocuklarda trombozlar XXXVII Türk Pediatri Kongresi. 2001; 81–92
249. David M, Andrew M. Venosus thromboembolic complication in children *J Pediatric* 1993; 123: 337–46
250. Nowk-Göttl U, Günther G, Kurnik K. Arterial ischemic stroke in neonates, infants and children: an overview of underlying conditions 2003; 29: 405–14
251. Kupfermenc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Incresad frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy 1999; 340: 9–13
252. Verspyck E, Borg JY, Duchez V, et al. Thrombophilia and fetal growth restriction 2004; 113: 36–40

253. Mc Cowan LM, Taylor RS, Ward C, et al. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 981–85
254. Rivard C, Rivard GE, Yotow WY, et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. N Engl J Med 2002; 347: 19–25
255. Arias F, Romero R, Joist H, et al. Thrombophilia a mechanism of disease in women 1998; 7: 277–286
256. Salafia CM, Pezzullo JC, Lopez-Zeno JA, et al. Placental pathologic features of premature preeclampsia Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 1097–1105
257. Martinelli P, Grandone E, Collizzo D, et al. Familial thrombophilia and the occurrence of fetal growth restriction. Haematologica 2001; 86: 428–31
258. Howley HE, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 694–708
259. Kupferminc MJ, Many A, Lessing JB, Ascher-Landsberg J. Mid-trimester severe intrauterine growth restriction is associated with a high prevalence of thrombophilia. BJOG 2002; 109: 1373–76
260. Orazi A, Cooper RJ, Tong J, et al. Effect of recombinant human IL-11 (Neumega) with factor on megakaryocytopoiesis in human bone marrow. Exp Hematol. 1996; 24: 1289–97

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr.Sadık ALAN'a ait **“HASTANEYE YATAN YENİDOĞANLARARDA ANORMAL HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ”** adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 09. 03. 2010

İmza

Başkan: Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK

Üye: Prof. Dr.Mehmet Akif ÖZDEMİR (Danışman).....

Üye:*Doç. Dr. Tamer Güneş*.....

Üye:*Prof. Dr. Mustafa Üstüdal*.....

Üye:*Prof. Dr. Necati Arslan*.....