



T.C.

SAğLIK BAKANLIğI

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KANUNİ SULTAN SULEYMAN SAğLIK UYGULAMA VE

ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİDOğANLARDA ERKEN VE GEÇ
TROMBOSİTOPENİNİN ETİYOLOJİSİNİN VE
PROGNOZUNUN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Mustafa ERTEKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2020



T.C.

SAğLIK BAKANLIğI

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAğLIK UYGULAMA VE

ARAşTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİDOğANLARDA ERKEN VE GEÇ

TROMBOSİTOPENİNİN ETİYOLOJİSİNİN VE

PROGNOZUNUN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Mustafa ERTEKİN

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Merih ÇETİNKAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2020

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve tüm uzmanlık süreci boyunca engin bilgi, deneyim ve sabrını benden esirgemeyen tez danışmanım ve idari sorumlu kıymetli hocam Prof. Dr. Merih Çetinkaya'ya,

Uzmanlık eğitimi sürecinde haklarını ödeyemeyeceğim ve her zaman desteklerini arkamda hissettiğim tüm hocalarıma, hastanemiz uzmanlarına ve kıdemlilerime,

Tez ve tüm uzmanlık sürecinde bana hep yardımcı olan değerli ağabeyim Uzm. Dr. İlker Gönen'e

Uzmanlık süreci boyunca kader ortaklığı yaptığımız ve zorlukları birlikte aştığımız çok kıymetli eşkıdemlerim Yusuf Ziya Varlı, Burcu Çil, Merve Kömürcü, Ecem Konuk ve Ümran Genç'e

Hepsiyle tanışmaktan ve çalışmaktan zevk aldığım hastanemiz asistan hekimleri, hemşire ve tüm diğer hastane personeline,

Bugünlere gelmemi sağlayan ve her zaman yanımda olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Desteğini ve sevgisini her zaman hissettiğim çok sevdiğim eşim Zeren ve kızım Defne'ye

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Mustafa Ertekin

İÇİNDEKİLER

TABLO DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Yenidoğanlarda Trombositopeni Mekanizmaları.....	2
2.2 Klinik Başvuru	4
2.2.1 Semptom ve Bulgular:	4
2.2.2 Öykü:.....	4
2.2.3 Plasental İnceleme:	4
2.2.4 Fizik Muayene:	4
2.2.5 Tanı	5
2.3 Yenidoğanlarda Trombositopeni Nedenleri	5
2.3.1 Sepsis	8
2.3.2 Maternal Diabetes Mellitus, Gebelik İlişkili Hipertansiyon, Preeklampsi Gibi Fetal Hipoksiye Neden Olan Plasental Yetmezlikler	8
2.3.3 Nekrotizan Enterokolit	9
2.3.4 Perinatal Asfiksi	10
2.3.5 Neonatal Alloimmün Trombositopeni	10
2.3.6 Neonatal Otoimmün Trombositopeni	13
2.3.7 Eritroblastosis Fetalis veya Kan Değişimi İlişkili Trombositopeni	14
2.3.8 Konjenital Enfeksiyonlara Sekonder Trombositopeni	14
2.3.9 Anoploidi ile Birlikte Neonatal Trombositopeni	15
2.3.10 Nadir Kemik İliği Hastalıkları veya Metabolik Bozukluklar ile Trombositopeni	15
2.3.11 Kalıtsal Trombositopeniler	15
2.3.12 Kasabach Meritt Sendromu (KMS)	19
2.3.13 İlaçlara Bağlı Trombositopeni.....	19
2.4 Yenidoğan Trombositopeni Tedavisinde Genel Prensipler.....	19
2.4.1 Trombosit Süspansiyonu Komplikasyonları	21
2.4.2 Trombopoetin Analogları.....	22

2.4.3	İVİG ve Steroid.....	22
2.5	Çalışmada Değerlendirilen Postnatal Morbiditeler	22
2.5.1	İntrakraniyal Kanama.....	22
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1	Maternal ve Neonatal Özellikler	26
3.2	Laboratuvar Testleri	27
3.3	Tedavi Uygulamaları.....	28
3.4	Etik Onayı.....	28
3.5	İstatistiksel Analiz	28
4.	BULGULAR.....	29
5.	TARTIŞMA.....	62
6.	SONUÇLAR.....	71
7.	KAYNAKLAR.....	74
8.	ÖZGEÇMİŞ.....	83

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1 Erken ve Geç Trombositopeni Nedenleri	7
Tablo 2.2 Türk Neonatoloji Derneği Trombosit Transfüzyonu İçin Önerilen Eşik Trombosit Değerleri	21
Tablo 2.3 İntraventriküler Kanama Evrelemesi	25
Tablo 4.1 Trombositopenik Yenidoğanların Gestasyon Haftası ve Doğum Ağırlıklarına Göre Sınıflandırılması	29
Tablo 4.2 Trombositopenik Yenidoğanların Demografik Özelliklerinin İncelenmesi	30
Tablo 4.3 Trombositopenik Yenidoğanların Maternal Hastalıklarının Sınıflandırılması	31
Tablo 4.4 Maternal Trombositopenisi Olan Hastaların Etiyolojiye Göre Sınıflandırılması	31
Tablo 4.5 Neonatal Trombositopeni Gelişen Hastalarda Trombositopeni Gelişme zamanı, Ortalama Trombosit Sayısı, Trombositopeninin Şiddeti ve MPV Özellikleri	32
Tablo 4.6 Olguların Trombositopeni Saptandığı Zaman Total Lökosit ve Hemoglobin Değerleri.....	33
Tablo 4.7 Hastalarda Trombositopeni Etiyolojisi	34
Tablo 4.8 Trombositopenisi Olan Yenidoğanlarda Transfüzyon ve Ek Tedavi Gereksinimi	35
Tablo 4.9 Trombositopenik Yenidoğanlarda Gelişen Morbiditeler	36
Tablo 4.10 Trombositopenik Yenidoğanlarda Mortalite	37
Tablo 4.11 Erken ve Geç Trombositopenisi Olan Olguların Demografik Verileri....	38
Tablo 4.12 Erken ve Geç Trombositopeni Gruplarının Trombosit Sayısı, Trombositopeni Derecesi ve MPV Açısından Karşılaştırılması	39
Tablo 4.13 Erken ve Geç Trombositopeninin Düzeltme Süreleri	40
Tablo 4.14 Her İki Gruptaki Hastaların Trombositopeni Anındaki Lökosit Sayısı ve Hemoglobin Değerlerinin Karşılaştırılması	40

Tablo 4.15 Erken ve Geç Trombositopenisi Olan Yenidoğanların Trombosit Transfüzyonu ve Ek Tedavi Gereksinimleri Açısından Karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.16 Erken ve Geç Trombositopeni Grubundaki Hastaların Postnatal Morbiditeler Açısından Karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.17 Erken ve Geç Trombositopeni Etyolojisinde Rol Oynayan Nedenler	43
Tablo 4.18 Erken ve Geç Grubun Mortalite Açısından Karşılaştırılması	44
Tablo 4.19 Trombositopenisi Olan Yenidoğanların Doğum Ağırlıkları ve Gebelik Haftalarına Göre Trombosit Sayılarının Karşılaştırılması	45
Tablo 4.20 Trombosit Sayıları ile Demografik Veriler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	46
Tablo 4.21 Trombositopeni Derecesi ile MPV, Trombositopeni Gelişme Zamanı ve Trombositopeni Düzeltme Zamanının Karşılaştırılması	47
Tablo 4.22 Trombositopeni Derecesine Göre Trombosit Transfüzyonu İhtiyacı ve Sayısı.....	48
Tablo 4.23 Trombositopeni Derecesine Göre Total Lökosit Sayısının Değerlendirilmesi.....	48
Tablo 4.24 Trombositopeni Derecesi ile Postnatal Morbiditeler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	50
Tablo 4.25 Trombositopeni Nedenlerinin Trombositopeni Derecesine Göre İncelenmesi	51
Tablo 4.26 Trombositopeni Derecesine Göre Mortalitenin Değerlendirilmesi	52
Tablo 4.27 Hastaların MPV Değerlerinin Gestasyon Haftası ve Doğum Ağırlıklarına Göre.....	52
Tablo 4.28 Hastaların MPV Değerlerinin Demografik Verilerine Göre İncelenmesi	53
Tablo 4.29 Hastaların MPV Değerleri ile Trombositopeni Gelişme ve Düzeltme Zamanı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	54
Tablo 4.30 Hastaların MPV Değerleri ile Transfüzyon İhtiyacının ve Transfüzyon Sayısının Değerlendirilmesi	54
Tablo 4.31 Hastaların MPV Değerleri ile Postnatal Morbiditelerinin Değerlendirilmesi.....	56
Tablo 4.32 Hastaların MPV Değerlerine Göre Mortalitelerinin İncelenmesi.....	57

Tablo 4.33 Taburcu Olan ve Exitus Olan Hastaların Demografik Verilerinin İncelenmesi	58
Tablo 4.34 Taburcu Olan ve Exitus Olan Hastaların Total Lökosit Sayıları ve Hemoglobın Değerlerinin Karşılaştırılması	59
Tablo 4.35 Taburcu Olan ve Exitus Olan Hastaların Tedavi Gereksinimleri Açısından Karşılaştırılması	59
Tablo 4.36 Taburcu Olan ve Exitus Olan Hastaların Postnatal Morbiditelerinin Karşılaştırılması	60
Tablo 4.37 Exitus Olan Hastaların Trombositopeni Etiyolojileri	61



KISALTMALAR

ATRUŞ: Radio-ulnar sinostoz ile birlikte amegakaryositik trombositopeni

BPD: Bronkopulmoner displazi

CAMT: Konjenital amegakaryositik trombositopeni

CMV: Sitomegalovirus

DM: Diabetes mellitus

HELLP : Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet

HSV: Herpes simpleks virüs

IUGR: İntrauterin gelişme geriliği

İTP: İmmun trombositopenik purpura

İVİG: İntravenöz immünglobulin

İVK: İntraventriküler kanama

NAİT: Neonatal alloimmün trombositopeni

NEK: Nekrotizan enterokolit

PDA: Patent duktus arteriozus

PIH: Gebelik ilişkili hipertansiyon

SLE: Sistemik lupus eritamatozus

TAR: Trombositopeni-radius yokluğu

YDYBÜ: Yenidoğan yoğunbakım ünitesi

ÖZET

Amaç

Trombositopeni yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde sık karşılaşılan bir problemdir. Literatürde yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde (YDYBÜ) trombositopeni sıklığı %22-35 olarak bildirilmiştir. Yenidoğanlarda trombositopeni tüketiminin artması, trombosit üretiminin azalması, hipersplenizm veya bunların kombinasyonu nedeni ile gelişmektedir. Altta yatan mekanizma etyoloji ile ilişkilidir. Trombositopeni ilk 72 saat içinde geliştirse erken trombositopeni, ilk 72 saat sonrasında geliştirse geç trombositopeni olarak tanımlanmış olup; erken ve geç trombositopeninin nedenleri farklıdır. Çalışmada trombositopeniye yol açan prenatal ve postnatal nedenlerin ortaya konması, erken ve geç trombositopeninin etiyojisinin aydınlatılması, trombositopenik yenidoğanların tedavi gereksinimleri ve prognozlarına ilişkin verilerin saptanması ve tüm bu verilerin ışığında, trombositopeninin önlenebilir nedenlerini tespit ederek yenidoğanlarda mortalite ve morbiditelerin azaltılmasına yönelik tedbirlerin belirlenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya, 01.01.2017-31.12.2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi YDYBÜ ve yenidoğan servisinde yatırılan toplam 3661 yenidoğanın verileri taranarak trombosit sayısı $<150 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ olan toplam 251 yenidoğan alındı. Maternal hastalıklar (preeklampsi, eklampsi, diabetes mellitus), plasental yetmezlik varlığı ve anne trombosit sayısı anne epikrizleri taranarak kaydedildi. Bebeklerin prenatal, natal ve postnatal demografik verileri kaydedildi. Hastaların trombositopeni geliştiğindeki trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV) değeri, total lökosit sayısı, total hemoglobin değerleri ve epizottaki en düşük trombosit sayısı saptandı. Hastada birden fazla trombositopeni epizotu varsa ilk gelişen epizot dikkate alındı. Hastaların epikrizleri taranarak trombosit transfüzyon gereksinimleri ve transfüze olmuşlarsa trombosit transfüzyon sayıları saptandı. İntraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit (NEK), patent duktus arteriosus (PDA), bronkopulmoner displazi (BPD) ve neonatal sepsis varlığı kaydedildi. İVK

Papile sınıflaması kullanılarak, NEK modifiye Bell kriterlerine göre gruplandırıldı. BPD tanımında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından belirlenen sınıflandırılma kullanıldı. PDA ekokardiyografi sonuçlarına göre belirlendi. Ekokardiyografi sonucunda hemodinamik açıdan anlamlı saptanan ve tedavi gerektiren olgularda PDA var kabul edildi. Neonatal sepsis klinik bulgularla birlikte kültür üremesi varlığına göre değerlendirildi. Trombositopeni etyolojisinde yer alan tüm durumlar kaydedildi. Hastaların taburculuk ve mortalite durumları kaydedildi.

Bulgular

Çalışmada hastanemiz YDYBÜ ve yenidoğan servisinde 2017-2018 yıllarında tedavi gören 3661 yenidoğanın verileri taranmış olup, trombositopeni 251(%6,8) hastada saptanmıştır. Hastaların %81'inde erken trombositopeni %19'unda ise geç trombositopeni saptandı. Trombositopeni olguların %43'ünde hafif, %39'unda orta, %18'inde ağır idi. Trombositopeninin en sık nedenleri sepsis (%53), plasental yetmezliğe bağlı fetal hipoksi (%19), perinatal asfiksi (%8), kan değişimi (%8) ve NEK (%4) olarak saptandı. Pretermelerde en sık nedenler sepsis (%44), plasental yetmezlik (%23) ve NEK (%6) iken termelerde sepsis (%68), plasental yetmezlik (%9), ve kan değişimi (%9) idi. Erken trombositopeninin en sık nedenleri erken sepsis (%53), plasental yetmezlik (%23) ve perinatal asfiksi (%9) iken geç trombositopeninin en sık nedenleri geç sepsis (%41), NEK (%23) ve kan değişimi (%21) idi. Trombositopeni derecesi arttıkça İVK, NEK, BPD ve PDA sıklığının da anlamlı şekilde arttığı görüldü. Trombositopenik yenidoğanlarda mortalite %25 iken, trombositopeni derecesi arttıkça mortalitenin de anlamlı şekilde arttığı görüldü.

Tartışma

Çalışmada trombositopeni sıklığı literatüre göre düşük saptanmıştır. Trombositopeninin en sık nedenleri sepsis ve plasental yetmezliklere bağlı fetal hipoksi olup sonuçlar literatürle uyumludur. Erken ve geç trombositopeniye yol açan nedenler farklı olsa da, trombositopeni gelişme zamanıyla mortalite arasında anlamlı bir ilişki

saptanmamıştır. Trombositopeni derecesi arttıkça postnatal morbidite ve mortalitelerin de anlamlı şekilde arttığı görülmüş olup sonuçlar literatürle benzerdir.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğanda trombositopeni, erken trombositopeni, geç trombositopeni, trombositopeni derecesi.



ABSTRACT

Introduction

Thrombocytopenia is one of the most common problems in neonatal intensive care units (NICU). In the literature, the frequency of thrombocytopenia in NICUs has been reported to be 22-35%. Thrombocytopenia develops in newborns due to increased consumption of platelet, decreased platelet production, hypersplenism or a combination thereof. The underlying mechanism is related to etiology. If thrombocytopenia developed within the first 72 hours, it was defined as early-onset thrombocytopenia and if it developed after the first 72 hours, it was defined as late-onset thrombocytopenia; The causes of early-onset and late-onset thrombocytopenia are different. In the study reveal prenatal and postnatal causes causing thrombocytopenia, elucidation of the etiology of early and late thrombocytopenia, determination of the data regarding the treatment needs and prognosis of thrombocytopenic newborns and in the light of all these data, it is aimed to identify the preventable causes of thrombocytopenia and to determine precautions to reduce mortality and morbidity in newborns.

Patients and Methods

In this study, a total of 251 newborns with a platelet count of $<150 \times 10^3 / \mu\text{L}$ were included by scanning the data of 3661 newborns who were hospitalized at the Health Sciences University Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital NICU and neonatal service, between January 01, 2017 and December 31, 2018. Maternal diseases (preeclampsia, eclampsia, diabetes mellitus), presence of placental insufficiency and maternal thrombocyte count were recorded by screening maternal data. Prenatal, natal and postnatal demographic data of infants were recorded. When thrombocytopenia developed, the platelet count, mean platelet volume (MPV) value, total leukocyte count, total hemoglobin values and the lowest platelet count were determined. If the patient had more than one thrombocytopenia episode, the first developing episode was considered. The data of the patients were scanned and platelet transfusion requirements and platelet transfusion numbers were determined if they were transfused. The presence of intraventricular

bleeding (IVH), necrotizing enterocolitis (NEC), patent ductus arteriosus (PDA), bronchopulmonary dysplasia (BPD) and neonatal sepsis were recorded. IVH was grouped according to the Papile classification and NEC was grouped according to the modified Bell criteria. The classification determined by the American National Institutes of Health (NIH) was used in the definition of BPD. PDA was determined according to echocardiography results. Patients who were found to be hemodynamically significant as a result of echocardiography and requiring treatment were considered to have PDA. Neonatal sepsis was evaluated according to the presence of culture growth together with clinical findings. All conditions in the etiology of thrombocytopenia, discharge and mortality status of the patients were recorded.

Results

In the study, the data of 3661 newborns treated in our hospital, NICU and neonatal service in 2017-2018 were scanned and thrombocytopenia was detected in 251 (6.8%) patients. Early-onset thrombocytopenia was detected in 81% of patients and late-onset thrombocytopenia was found in 19% of patients. Thrombocytopenia was mild in 43%, moderate in 39%, and severe in 18%. The most common causes of thrombocytopenia were sepsis (53%), fetal hypoxia due to placental insufficiency (19%), perinatal asphyxia (8%), exchange transfusion (8%) and NEC (4%). The most common causes of thrombocytopenia in preterms were sepsis (44%), placental insufficiency (23%) and NEC (6%), while terms sepsis (68%), placental insufficiency (9%) and exchange transfusion (9%). The most common causes of early-onset thrombocytopenia were early sepsis (53%), placental insufficiency (23%) and perinatal asphyxia (9%), while the most common causes of late-onset thrombocytopenia were late sepsis (41%), NEC(23%) and exchange transfusion (21%). It was observed that the frequency of IVH, NEC, BPD and PDA increased significantly as the degree of thrombocytopenia increased. Mortality was 25% in thrombocytopenic newborns, and mortality increased significantly as the degree of thrombocytopenia increased.

Discussion

In the study, the frequency of thrombocytopenia was found lower than the literature. The most common causes of thrombocytopenia are fetal hypoxia due to sepsis and placental insufficiency, and the results are consistent with the literature. Although the causes leading to early-onset and late-onset thrombocytopenia are different, there is no significant relationship between the time of development of thrombocytopenia and mortality. As the degree of thrombocytopenia increases, postnatal morbidity and mortality have also increased significantly, and the results are similar to the literature.

Keywords: Neonatal thrombocytopenia, early-onset thrombocytopenia, late-onset thrombocytopenia, thrombocytopenia degree

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşamla bağdaşan herhangi bir gestasyonel haftada doğan tüm yenidoğanlarda trombosit sayısının $<150 \times 10^3/\mu\text{L}$ olması trombositopeni olarak kabul edilmektedir. Trombositopeni yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde (YDYBÜ) sık karşılaşılan bir problemdir. Literatürde tüm yenidoğanlarda trombositopeni %1-5 sıklıkta görülürken yenidoğan YDYBÜ'lerde sıklığı %22-35 olarak bildirilmiştir.

Trombositopeni erişkinlerde olduğu gibi, yenidoğanlarda da trombosit tüketiminin artması, trombosit üretiminin azalması, hipersplenizm veya bunların kombinasyonu nedeni ile gelişmektedir. Altta yatan mekanizma etyoloji ile ilişkilidir. Trombositopeni ilk 72 saat içinde geliştiyse erken trombositopeni, ilk 72 saat sonrasında geliştiyse geç trombositopeni olarak tanımlanmış olup; erken ve geç trombositopeninin nedenleri farklıdır.

Yenidoğanda trombositopeniler, trombositopeniye neden olan durumlar düzeldiğinde genelde kendiliğinden geriler. Patolojik kanama varlığında ve kanama riskinin yüksek olan durumlarda trombosit süspansiyonları kullanılır. Ancak kanaması olmayan yenidoğanlarda profilaktik trombosit süspansiyonu kullanımı tartışmalıdır. Trombositopeninin otoimmün nedenlerden kaynaklandığı düşünülüyorsa tedavide intravenöz immünglobulin (İVİG) ve steroidler kullanılır.

Çalışmada trombositopeniye yol açan prenatal ve postnatal nedenlerin ortaya konması, erken ve geç trombositopeninin etiyolojisinin aydınlatılması, trombositopenik yenidoğanların tedavi gereksinimleri, düzelme süreleri ve prognozlarına ilişkin verilerin belirlenmesi ve trombositopeninin özellikle prematüre yenidoğanlarda sık görülen intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), patent duktus arteriosus (PDA) gibi morbiditelerle ilişkisinin incelenmesi hedeflenmektedir. Tüm bu veriler ışığında trombositopeninin önlenebilir nedenlerinin saptanması, trombositopeniyle ilişkili morbidite ve mortalitelerin azaltılmasına yönelik önlemlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Trombositler 2-5 μ çapında 5-7 μ^3 hacminde kemik iliğinin en büyük hücreleri olan megakaryositlerden meydana gelen ve periferik kandaki en küçük hücreler olduğu için kan pulcukları adı ile de anılan çok fonksiyonlu hücrelerdir. Ortalama trombosit ömrü 7-10 gündür. Bir megakaryositten ortalama 1500-2000 (500-4000) trombosit oluşmaktadır. Damar endotelinde hasar olduğunda önce damar düz kaslarında vazokontraksiyon olur ve normalde dolaşımda disk halinde bulunan trombositler biraraya gelerek trombosit tıkaçını oluşturur; buna primer hemostaz denilir. Bu olay endoteldeki zedelenme sonucunda subendotelden açığa çıkan adezyon proteinlerine trombositlerin bağlanması ile gerçekleşir (1).

Fetal hayat boyunca trombosit sayısı progresif olarak artar ve birinci trimesterin sonunda 150 $10^3/\mu\text{L}$ civarına ulaşır. Yirmi iki hafta ve üzeri sağlıklı yenidoğanlarda trombosit sayısı erişkinlerle aynı düzeylerde (150-450 $10^3/\mu\text{L}$) (2). Farklı popülasyon çalışmalarına göre trombosit düzeyi normal olan annelerden doğan term yenidoğanların >%98'inde trombosit sayısı >150 $10^3/\mu\text{L}$ 'dir (1, 5, 6). Yaşamla bağdaşan herhangi bir gestasyonel haftada doğan tüm yenidoğanlarda trombosit sayısının <150 $10^3/\mu\text{L}$ olması trombositopeni olarak kabul edilmektedir (1).

Trombositopeni yenidoğanlarda en sık görülen hematolojik bozukluklardan biridir (2, 3). Yapılan çalışmalarda tüm yenidoğanlarda trombositopeni prevalansı % 1-5 olarak bildirilmektedir (1, 4, 7). Term sağlıklı yenidoğanlarda görülebilmekle birlikte çoğunlukla üçüncü basamak merkezlerin YDBÜ'lerinde yatan hasta veya prematüre bebeklerde gözlenmektedir (5). YDBÜ'de yatan bebeklerin %22-35'inde trombositopeni gelişmekte, gestasyonel hafta düştükçe prevalansı artmaktadır (1, 8).

2.1 Yenidoğanlarda Trombositopeni Mekanizmaları

Yenidoğanlarda trombositopeniye neden olan mekanizmalar erişkinlerle aynı olup, trombosit tüketiminin artması, trombosit üretiminin azalması, hipersplenizm veya bunların kombinasyonu nedeni ile gelişmektedir (1, 2, 5). Erişkinlerden farklı olarak

hasta yenidoğanlarda standart tanı testlerinin (kemik iliği biyopsisi, aspirasyonu ve/veya trombosit kinetik çalışmaları) uygulanmasındaki zorluklar nedeniyle altta yatan mekanizma çoğunlukla ortaya konulamamaktadır. Altta yatan mekanizma etyoloji ile ilişkili olup, sepsis ve NEK'te trombosit tüketimindeki artışın, ciddi plasental yetmezliği olan anne bebeklerinde ise trombosit üretimindeki azalmanın trombositopeniden sorumlu olduğu düşünülmektedir (2, 9, 10). Olguların %75'inde trombositopeni ilk 72 saatte görülmektedir ve sıklıkla annedeki plasental yetmezliğe bağlı kronik hipoksi ile ilişkilidir (1, 9-11). Trombosit tüketimindeki artış, olguların %25-35'indeki sorumlu mekanizmadır. Birçok yenidoğanda birden çok mekanizma aracılığıyla trombositopeni gelişimi söz konusu olabilmektedir (3, 5). İntrauterin gelişme geriliği (İUGR) olan bir yenidoğanda NEK geliştiği zaman trombosit tüketimi artarken üretimin azalması bu duruma bir örnektir (3).

Trombosit üretimi ve salınımı 4 basamakta özetlenebilir:

- 1) Trombopoetik sitokinlerin üretimi (çoğunlukla karaciğerde üretilen trombopoetin),
- 2) Megakaryosit progenitörlerinin proliferasyonu,
- 3) Megakaryositlerin trombosit üretebilen geniş, polipoid, matür hücrelere dönüşümü,
- 4) Trombositlerin dolaşıma bırakılması (2).

Genelde bu basamaklar erişkin ve yenidoğanlarda aynı olsa da hasta yenidoğanlarda hastalığa bağlı trombositopeni oluşumunu açıklayabilecek bazı gelişimsel farklılıklar mevcuttur. Yenidoğanlardaki megakaryositler erişkinlere göre daha küçük ve daha az matür olup, küçük megakaryositler daha büyük ve matür megakaryositlere göre daha az trombosit üretmektedir. Bu durum yenidoğanların trombosit yıkımına karşın, trombosit üretme kabiliyetini azaltmaktadır. Ayrıca prematüre bebekler trombositopeni süresince rölatif olarak daha düşük trombopoetin düzeyine sahiptir (2, 12).

2.2 Klinik Başvuru

2.2.1 Semptom ve Bulgular:

Minör travma ve basınç sonucu oluşan yüzeysel peteşiler olabilir, genelde trombosit sayısı $<60 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'dir. Trombosit sayısı $<20 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'nin altına düştüğünde gastrointestinal sistem, mukozalardan ve diğer bölgelerden kanamalar olabilir. Ciddi trombositopenide intrakranial kanamalar gözlenebilir. Koagülasyon bozukluklarında ekimozlar ve kas içine kanamalar gözlenebilir.

Doğumdaki venöz basınca bağlı olarak trombosit sayısı normal olan yenidoğanlarda yüz ve göğüsün üst tarafında peteşiler olabilir (13).

2.2.2 Öykü:

Ailede trombositopeni öyküsü veya intrakraniyal hemorajisi olan kardeş öyküsü, annenin ilaç kullanımı, daha önceden ortaya çıkmış kanama öyküsü, enfeksiyon öyküsü önemlidir (13).

2.2.3 Plasental İnceleme:

Koryoanjom, ablasyo plasenta ve tromboz açısından plasenta dikkatle incelenmelidir (13).

2.2.4 Fizik Muayene:

Muayenede özellikle peteşi ve kanamalara dikkat edilmelidir. Trombositopeni TAR sendromu ve trizomiler başta olmak üzere çeşitli kromozomal veya konjenital malformasyonlarla birlikte olabileceğinden fizik muayenenin bu açıdan gerçekleştirilmesi önemlidir. Ek olarak konjenital enfeksiyonlara ait bulgular ve hemanjiomların varlığı

araştırılmalıdır. Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar ile konjenital lösemide hepatosplenomegali açısından değerlendirilmelidir (13, 14).

2.2.5 Tanı

2.2.5.1 Yenidoğan Çalışmaları:

Tam kan sayımı, kan grubu ve direkt coombs belirlenmesi, enfeksiyona yönelik olarak TORCH serolojisi ve bakterial kültür bakılması, gerektiği takdirde kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır (13).

2.2.5.2 Maternal Çalışmalar:

Annenin trombosit düzeyine bakılması önemlidir ve annede trombositopeni varlığında otoimmün trombositopeni veya kalıtsal trombositopeni düşünülmelidir. Alloimmün trombositopeni şüphesinde annede antiHPA 1a antikor bakılmalıdır (13).

2.3 Yenidoğanlarda Trombositopeni Nedenleri

Neonatal trombositopeni nedeni trombositopeninin başlama zamanına göre belirlenebilir. Yaşamın ilk üç gününde görülen erken başlangıçlı trombositopeni en çok gestasyonel hipertansiyon veya diyabeti olan annelerden doğan veya IUGR olan yenidoğanlarda kronik fetal hipoksi ile ilişkilidir. Genellikle hafif ya da orta düzeyde olup birçoğunda yaklaşık 10 gün içerisinde kendisini sınırlar. Sıklıkla ileri tetkik gerekmeyen bu durumda trombositopeninin nedeni azalmış megakaryopoezdir. Etkilenen yenidoğanlarda tanıyı kuvvetlendirebilecek ek hematolojik bozukluklar görülebilir (1). Trombosit düzeyi $<50 \times 10^3/\mu\text{L}$ veya yenidoğan hasta görünümü ise plasental yetmezliğe sekonder olması çok beklenmediği için, sepsis ve neonatal alloimmün trombositopeni (NAIT) gibi diğer nedenler araştırılmalıdır (2). NAIT erken trombositopeninin önemli nedenlerinden biri olup, olguların $<5\%$ 'inde görülmektedir. Sıklıkla diğer tanımlar ekarte edildiğinde ve dirençli trombositopeni varlığında NAIT düşünülmelidir. Kronik fetal

hipoksinin düşünülmediği olgularda trombositopeni nedeni olarak prenatal viral enfeksiyonlar (TORCH-S), perinatal bakteriyel enfeksiyonlar (grup B streptokoklar, E. coli, H. influenza vb) perinatal asfiksi veya anöploidi (trizomi 13, 18, 21 veya triploidi) erken trombositopeninin diğer nedenleri olarak düşünölmelidir (1, 5). İki haftadan daha uzun süren erken başlangıçlı trombositopenilerde ileri inceleme gereklidir. Yaşamın ilk 3 gününden sonra başlayan geç trombositopeni olgularının >%80'inde altta yatan sebep geç neonatal sepsis veya NEK'dir. Bu klinik durumlarda trombositopeninin şiddeti altta yatan nedenin ciddiyeti ile ilişkili olup, çoğunlukla ciddi trombositopeni mevcuttur ve iyileşme birkaç haftayı bulabilmektedir (1). Tablo 2. 1'de erken ve geç trombositopeni nedenleri gösterilmiştir.

Tablo 2.1 Erken ve Geç Trombositopeni Nedenleri

Erken Başlangıçlı Trombositopeni (<72 saat)
Kronik fetal hipoksi (diyabet, gebelik ilişkili hipertansiyon)
Perinatal asfiksi
Perinatal enfeksiyon (E. coli, GBS, H. influenza)
Viral enfeksiyonlar (CMV, rubella, HSV, enterovirus, HIV, Cocksackie virüs)
Polisitemi
Renal ven trombozu
Kromozom anomalileri (Turner sendromu, trizomi 18,13,21)
Kemik iliği tutulumu (konjenital lösemi gibi)
Alloimmün trombositopeni
Geç başlangıçlı trombositopeni (>72 saat)
Geç başlangıçlı sepsis
Nekrotizan enterokolit
Heparin ilişkili trombositopeni
Viral enfeksiyon (HSV, edinsel CMV)
Kateter ilişkili tromboz
Hem erken hem geç dönemde görülebilen trombositopeni
Dissemine intravasküler koagülasyon
Otoimmün nedenler
Kasabach-Merit sendromu
Metabolik hastalıklar
İlaç ilişkili (indometazin, digoksin, gansiklovir, vankomisin...)
Konjenital enfeksiyonlar (CMV, toksoplazma, rubella, HSV, enterovirus, HIV, ackie virüs)
Kalıtsal trombositopeniler
Dilüsyonel trombositopeni (transfüzyonlara bağlı)

2.3.1 Sepsis

Neonatal sepsis, yenidoğan döneminde enfeksiyon ile ilişkili belirti ve bulguların saptandığı ve kan kültüründe özgül bir etkenin üretildiği klinik sendromdur. Neonatoloji alanında yaşanan gelişmelere rağmen sepsis, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) prematüre bebekler için halen önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir.

Neonatal sepsis erken (<72 saat), geç (>72 saat) ve çok geç (>30 gün) başlangıçlı sepsis olarak ayrılmaktadır.

Erken başlangıçlı sepsis etkenleri arasında B grubu beta hemolitik streptokoklar (GBS) ilk sırada gelmektedir. Sepsis olgularının %43-58'inde GBS, %18-29'unda *Escherichia Coli* izole edilmektedir. *Listeria monocytogenes*, diğer gram negatif enterik basiller ve stafilokoklar diğer etkenlerdir. Term bebeklerde GBS (%73), preterm bebeklerde ise *E. coli* (%81) ilk sırayı almaktadır (17, 18, 19). Geç başlangıçlı sepsiste gelişmiş ülkelerde koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) %53-77 oranında en sık görülen etken iken; *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* türleri gibi gram negatif basillerin ön planda olduğu ülke ve üniteler de mevcuttur. *Staphylococcus aureus* ve *Candida* türleri diğer geç başlangıçlı sepsis etkenleri arasındadır (20). Çok geç başlangıçlı sepsiste de yine gram negatif bakteriler ve *Candida* türleri etken olarak görülmektedir.

Yenidoğan döneminde trombositopeni tüm sepsis türlerinde görülebilmekle birlikte özellikle geç ve çok geç başlangıçlı sepsiste daha sık görülmektedir. Özellikle gram negatif ve fungal enfeksiyon varlığına işaret etmesi açısından önemli bir bulgudur (20).

2.3.2 Maternal Diabetes Mellitus, Gebelik İlişkili Hipertansiyon, Preeklampsi Gibi Fetal Hipoksiye Neden Olan Plasental Yetmezlikler

Neonatal trombositopeni maternal diabetes mellitus (DM), gebelik ilişkili hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi gibi fetal hipoksiye yol açan plasental yetmezlik sonucunda gelişebilir (1, 2, 21, 35, 36). Trombosit üretimin azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak en çok üzerinde

durulan mekanizma trombosit yapımının azalmasıdır (28). Megakaryositlerin olgunlaşması ve trombosit yapımında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve plasenta büyüme faktörü (PlGF) mediyatörlerinin de etkili olduğu bilinmektedir. Preeklampside artmış olan soluble FMS-like tirozin kinaz 1 (sFLT-1) bu mediyatörlere bağlanarak ve dolaşımdaki konsantrasyonunun düşmesine ve böylece trombositopeniye yol açabileceği düşünülmektedir (33,34). Plazma trombopoetin düzeyleri normal veya minimal artmış olabilir (2, 9).

Trombositopeni genelde ciddi değildir ve kendini sınırlar. Ortalama 7-10 gün içerisinde geriler. Genellikle tedavi etmek gerekmez.

2.3.3 Nekrotizan Enterokolit

NEK, yenidoğan döneminde hayatı tehdit eden en sık gastrointestinal acil olup, aynı zamanda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. YDYBÜ'nde yatan tüm yenidoğanların %1-5'inde görülen NEK, ÇDDA prematüre bebeklerin %5-10'unu etkilemektedir. En önemli risk faktörü prematürite olup tüm NEK vakalarının %90'ı preterm bebeklerde görülmektedir. Gebelik yaşı ve doğum tartısı düştükçe NEK insidansı artmaktadır (29). Bunun yanı sıra enteral beslenme, hipoksi-iskemi ve inflamasyon da kompleks patogeneze sorumludur.

NEK tablosu sıklıkla postnatal ilk iki haftada ortaya çıksa da, term bebeklerde daha erken olabileceği gibi prematürelere bu süre üç aya kadar uzayabilmektedir (29,31). NEK, sıklıkla gastrointestinal ve sistemik bulgular ile ortaya çıkmaktadır. Beslenme intoleransı, safralı kusma, abdominal distansiyon ve kanlı dışkılama en sık gastrointestinal sistem bulgularıdır. Sistemik bulgular geniş bir yelpazede olup; ısı düzensizliği, apne, hiperbilirubinemi, letarji, dolaşım bozukluğu, septik şok ve ölüme kadar değişkenlik gösterebilir. Fizik muayenede sıklıkla abdominal distansiyon ve hassasiyet, hipoaktif bağırsak sesleri ve batın duvarında renk değişikliği saptanabilir. Laboratuvar bulguları genellikle sepsise benzerdir. Ancak lökopeni ve trombositopeni varlığı kötü prognoza işaret etmektedir. Trombositopeni enfeksiyona bağlı yıkıma,

fonksiyonsuz trombosit üretimine, dissemine intravasküler koagülasyona bağlı olarak ortaya çıkar. Tedavi sonrası gerilemektedir (2, 21).

2.3.4 Perinatal Asfiksi

Perinatal asfiksi, zamanına yakın ve zamanında doğan bebeklerde halen en önemli yenidoğan ölümü, motor ve kognitif bozukluk nedeni olmaya devam etmekte olup, 1000 canlı doğumda 2-20 sıklıkta görülmektedir. Asfiksi, doğum öncesinde, sırasında veya sonrasında gelişebilir. Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), özellikle intrapartum hasara bağlı hipoksi ve iske mi ile ilişkili ensefalopatiyi ifade ederken, neoanatal ensefalopati, HİE ile birlikte antepartum hipoksik olaylar veya diğer nedenlere bağlı nörolojik bozuklukları da kapsayan daha geniş bir terimdir. Tanı ve prognoz için klinik bulguların yanısıra radyolojik, elektrofizyolojik ve bazı biyobelirteçler kullanılmaktadır. Ayrıntılı değerlendirme, uygun obstetrik bakım, uygun doğum salonu müdahaleleri perinatal asfiksini önlenmesinde temel yaklaşımlardır. Asfiktik doğan, endikasyonu konulan olgularda ölüm ve engellilik oranının azaltmada etkinliği kanıtlanmış tek tedavi modeli olan terapötik hipotermi uygulamasının en kısa zamanda başlanması önemlidir. (111). Perinatal asfiksisi olan hastalarda trombositopeninin trombosit üretiminin azalmasına bağlı geliştiği düşünölmektedir. Plazma trombopoetin düzeyleri normal veya minimal artmış olabilir (2, 9).

2.3.5 Neonatal Alloimmün Trombositopeni

NAİT yenidoğanlarda en önemli ciddi trombositopeni nedenidir (6). İnsidansı beyaz ırkta yapılan prospektif çalışmalarda 1/800-1/1000 bulunmuştur (37,38). Tipik olarak 2 ile 4. haftalarda ortaya çıkar (21).

NAİT’de trombositopeni annede bulunmayan paternal trombosit antijenlerine (HPA) karşı maternal antikörlerin transplasental geçişi sonucu oluşur. Bu IgG antikörleri trombosit yüzeyine yapışarak yıkımına neden olmaktadır (21, 40, 41). Tanımlanmış 16 HPA’dan sadece 3 tanesi (HPA-1a, HPA -5b, HPA -15b) beyaz ırkta vakaların % 95’ini oluşturmaktadır (1,7). Diğer antikörler nadiren etkilemektedir. HPA-1a en sık nedendir,

olguların yaklaşık %75'inden sorumludur (1, 21, 41, 42). HPA-1a uyumsuzluğu 1/350 gebelikte gözlenir, sadece 1/1000-1/1500 gebelikte trombositopeni gelişir (1, 41).

NAİT olguların %50'sinde ilk gebelikte ortaya çıkar. Genellikle ağır trombositopeni ($<20 \times 10^3/\mu\text{L}$) gözlenir. Başta intrakranial kanama (İKK) olmak üzere major kanamalara neden olabilir (1, 39, 43). İKK insidansını tahmin etmek zor olmakla birlikte geniş serilerde tedavi edilmemiş gebeliklerde %10-20 olarak bildirilmektedir (1, 42). Doğumdan hemen sonra dakikalar içinde peteşiler ve ekimozlar gözlenebilir. Umbilikal kanama, gastrointestinal sistem veya genitouriner sistem kanamaları olabilir (21). Anti-HPA-1a ile etkilenmiş yenidoğanların yaklaşık % 20'sinde İKK görülmektedir. Tedavi edilmeyen gebeliklerde 20. haftadan sonra trombositopeni gözlenebileceği için fetal dönemde de İKH izlenebilir (44, 45). Retrospektif çalışmalarda İKK'nın %80'inin antenatal dönemde ve %40'ünün 30. gestasyonel haftadan önce geliştiği bildirilmektedir (37). Ayrıca anneleri antenatal tedavi görmeyen yenidoğanlarda İKK'nın daha sık görüldüğüne dair yeni bilgiler vardır (45). Trombositopeninin ciddiyeti ile İKK arasında kesin bir bağlantı bulunmamıştır (46). Olguların üçte biri fatal seyretmektedir. Ölümünün çoğu İKK nedeniyledir. Bu da etkilenmiş yenidoğanları %10-20'sini içermektedir (42). Yaşayanların çoğunda ise serebral palsi, mental retardasyon ve epilepsi gibi ciddi nörolojik sekeller görülür (38, 47). NAİT'in ciddiyetini öngörmek zor olsa da etkilenmiş kardeş öyküsü olması önemli bir göstergedir (47).

2.3.5.1 NAİT'in Antenatal Tedavisi

NAİT'de antenatal tedavide üç genel yaklaşım kullanılmaktadır. İnvaziv yaklaşımda, daha önceden ciddi etkilenmiş çocukları olan riskli annelerde tekrarlayan fetal kan örneklemeleri ve trombositopenik fetüse intrauterin HPA uyumlu trombosit transfüzyonu uygulanır ve 32-34 gestasyonel haftalarda preterm bebek doğurtulur. Ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilir. İkinci olarak non invaziv bir yaklaşıma göre fetal USG takibiyle anneye haftalık yüksek doz intravenöz immunglobulin (İVİG) ve beraberinde steroid tedavisi uygulanabilir. Üçüncü yaklaşımda annelerde yüksek doz İVİG tedavisiyle tedaviye yanıtı görmek amacıyla fetal kan örnekleme birlikte uygulanmaktadır (1,48). Son dönem çalışmalarda noninvaziv ve invaziv grup arasında

fetal ölüm hızının ve acil erken doğumların benzer oranda görüldüğü bildirilmekte olup genel tedavi yaklaşımı noninvaziv yõteme doğru kaymaktadır (1, 43, 49, 39). NAİT açısından riskli kadınlarda antenatal tedavi 24. gestasyonel haftada başlamalıdır. Daha önceden İKK çocuğu olan annelerde 12. Gestasyonel haftada başlamalıdır (21, 50).

2.3.5.2 NAİT'in Yenidoğanlarda Bulguları ve Tedavisi

Etkilenmiş yenidoğanlar asemptomatik trombositopeni, peteşi, purpuralar veya İKK bulgularıyla (neonatal konvulziyon gibi) başvurabilirler. Yenidoğanlarda açıklanamayan ağır trombositopeni ($<50 \times 10^3/\mu\text{L}$) olması NAİT tanısında önemli bir klinik kriterdir. Bu nedenle trombosit sayısı $<50 \times 10^3/\mu\text{L}$ olan bütün yenidoğanlar NAİT açısından test edilmelidir (21, 42).

Tanı için faydalı klinik kriterler:

1. Konjenital ağır trombositopeni,
2. Normal maternal trombosit sayısı ve maternal immün trombositopeni öyküsünün olmaması,
3. Yenidoğanda sistemik hastalık, enfeksiyon, malignensi ve hemanjiom bulunmaması,
4. 2-3 haftada trombosit sayısının düzelmesi,
5. Kemik iliği aspirasyonunda artmış megakaryositlerin gözlenmesidir (21).

NAİT tanısı serolojik olarak anne ve bebek arasında trombosit antijen uyumsuzluğunun gösterilmesiyle konulur. MAİPA (monoklonal antibody specific immobilisation of platelet antigens assay) HPA antikor tespiti ve maternal trombosit spesifik antikor aranması için ana yöntemdir (1, 7). İlk testten antikor saptanamadığı takdirde testin yenilenmesi için gereken optimal süre 10-20 haftadır (21). HPA-1a antikoru pozitif olmasına rağmen serolojik olarak negatif saptanan hastalarda düşük aviditeli HPA-1a antikorlarına bağlı olabileceği için analizlerde yıkama aşamasının atlanması gerekebilir (51).

Etkilenmiş kardeşte antenatal İKK gelişmesi dışında sonraki gebeliklerde ağır trombositopeniyle ilgili güvenilir bir ön belirleyici yoktur. Fakat NAİT ile doğan kardeş öyküsü olan yenidoğanlarda da en az aynı ağırlıkta hastalık gelişecektir (42,52). Ayrıca yeni yapılan bir çalışmada 28. gestasyonel hafta'dan önce bakılan HPA-1a konsantrasyonu ne kadar fazlaysa ağır trombositopeni gelişme riskinin o kadar fazla olduğu belirtilmektedir (53, 54).

İnsidansı ve sonuçları göz önüne alındığında, tarama programları düzenlemek gerekebilir (55,56,57).

NAİT tedavisinde esas amaç İKK'yı ve sonucunda ortaya çıkabilecek nörolojik sekelleri ve mortaliteyi önlemektir (42). NAİT tanılı yenidoğanlarda trombosit sayısı >50 103/μL üzerinde tutulmalıdır. Başlangıç tedavisi HPA-1a ve HPA-5b negatif trombosit transfüzyonudur (1). İVİG ve steroidler tedavide kullanılabilir (1, 7, 21, 45). HPA uyumlu trombosit bulunmakta gecikme olursa random donör trombosit transfüzyonu veya İVİG uygulanabilir (1, 58, 42, 59, 60, 61). Aktif kanaması olan yenidoğanlarda trombosit düzeyi >100 103/μL üzerinde tutulmalıdır (1).

Etkilenmiş kardeş nedeniyle antenatal tanı alan fetuslarda antenatal tedavi uygulanması nedeniyle morbidite ve mortalite azalmaktadır (42).

2.3.6 Neonatal Otoimmün Trombositopeni

Annesinde trombositopeni veya immün trombositopenik purpura (İTP) öyküsü olan yenidoğanlarda düşünülmelidir (5). Maternal trombosit otoantikörleri [çoğunlukla İTP ve sistemik lupus eritematozus (SLE)] 1-2/1000 gebelikte görülür. Annesinde otoantikör olan yenidoğanların yaklaşık %10'unda trombositopeni görülür (1). Ağır trombositopeni (20 103/μL) ise %5 bebekte görülür. İKK riski ise %1'den azdır (1, 62). Genelde trombosit sayısı >50 103/μL olup, olguların %10-15'inde <50 103/μL olabilir (42). Maternal hastalığın ağırlığı, hamilelik süresince annenin trombosit sayıları veya daha önce ağır trombositopeni gelişmiş bir yenidoğanın varlığı, fetal ve neonatal trombositopeni açısından en faydalı ön göstergelerdir (63). Otoimmün hastalığı olan

annelerin bebeklerinde doğuştan mutlaka trombosit sayımı yapılmalıdır (64). Trombosit sayısı $>150 \times 10^3/\mu\text{L}$ ise ileri tetkik gerekmez.

Aşağıdaki özelliklere sahip olan annelerin bebeklerinde otoimmün trombositopeni gelişebilir (21).

1. Daha önceden etkilenmiş bebek dünyaya getirmiş olması,
2. İTP hastası olması veya İTP nedeniyle splenektomi geçirmiş olması,
3. Şimdiki gebelikte $<100 \times 10^3/\mu\text{L}$ trombosit sayısı olması,
4. HELLP sendromu gelişmiş olması,
5. İlaç kullanımı (tiyazid gibi).

Trombositopeni saptanırsa 2-3 gün sonra trombosit düzeyi tekrarlanmalıdır. Çoğunlukla yedi gün içerisinde trombosit sayısı spontan olarak normale döner. Vakaların az bir kısmında trombositopeni birkaç hafta sürebilir. Trombosit sayısı $<30 \times 10^3/\mu\text{L}$ olan hastalarda İVİG ve steroid tedavisi faydalı olabilir (1). NAİT'ten farklı olarak prenatal tedavinin faydası yoktur (21).

2.3.7 Eritroblastosis Fetalis veya Kan Değişimi İlişkili Trombositopeni

Ağır eritroblastosisli olgularda doğumdan sonra birkaç saat içerisinde peteşi, purpuralar gözlenebilmektedir. Bu izoimmün mekanizmalara veya bilirubin toksitesinin trombositler üzerindeki etkisine bağlı olabilir (21).

Trombositopeni kan değişimi (exchange transfüzyon) sonrasında dilüsyonel olarak veya transfüze edilen kandaki trombositlerin kısa yaşam sürelerine bağlı olarak gelişebilir (21, 65, 66).

2.3.8 Konjenital Enfeksiyonlara Sekonder Trombositopeni

İlk 72 saat içinde ortaya çıkan ağır trombositopeni, toksoplazma, rubella, CMV, HSV gibi perinatal bir enfeksiyona bağlı olabilir. TORCH enfeksiyonları içerisinde en ağır trombositopeniye CMV enfeksiyonu neden olur. Bu hastalarda sarılık, solukluk,

hepatosplenomegali, “bluberry muffin” döküntüsü gözlenebilir. Trombositopeni nedeni trombositlerin yıkımıdır. Bu hastalarda enfeksiyonun tedavisiyle birlikte trombositopeni de geriler (2, 21).

2.3.9 Anoploidi ile Birlikte Neonatal Trombositopeni

Trizomi 13, 18, 21’de, Turner sendromunda ve triploidide trombositopeni gözlenebilir. Prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte fetal kan örneklemelerinden yapılan 5194 hastalık bir seride trizomi 18’de %85, triploidide %75, Turner sendromunda %31, trizomi 13’de %31, Trizomi 21’de %6 oranında trombositopeni gözlenmiş (67). Trizomi 21’de ağır trombositopeni nadir olsa da hafif trombositopeni siktir (68). Trombositopeni mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte çoğunlukla nötropeni, neonatal polisitemi ve IUGR eşlik ettiği için kronik fetal hipoksideki gibi trombosit üretimindeki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (1, 11). Trombositopeni postnatal 3 ile 4. güne kadar belirgin olmayabilir (21).

2.3.10 Nadir Kemik İliği Hastalıkları veya Metabolik Bozukluklar ile Trombositopeni

Osteopetrozis hiperosteozis nedeniyle kemik iliği kavitesinde daralma sonucunda ekstrameduller hematopoeze ve pansitopeniye neden olabilir. Ayrıca nöroblastom, konjenital lösemi, Gaucher hastalığı, (69) Nieman Pick hastalığı (70) gibi hastalıklarda ve metil malonik asidemi, izovalarik asidemi, propiyonik asidemi gibi metabolik hastalıklarda da yenidoğanlarda trombositopeni gözlenebilir (2, 21).

2.3.11 Kalıtsal Trombositopeniler

Kalıtsal trombositopenilerin çoğunluğu hematopoetik kök hücrelerin anormal gelişimine bağlı olarak trombosit üretiminde azalma sonucu gelişir. Genellikle eşlik eden konjenital anomaliler tanı koymada yardımcı olur (1). Sendromların çoğu dev trombositlerle karakterizedir. Çoğunda trombositopeni ağır değildir (21).

2.3.11.1 Bernard Solier Sendromu

Otozomal resesif geçişlidir (21). Neonatal dönemde de prezente olabilir. Genelde ağır kanama gözlenmez. Hafif, orta trombositopeniyle birlikte dev trombositlerin olması tanıyı düşündürülebilir. Gp Ib-IX-V kompleksinde defekt olması sonucu oluşur (1, 71). Çoğu mutasyonlar GP1ba genindedir (72). Trombosit transfüzyonu etkilidir; fakat hayatı tehdit edici durumlarda kullanılmalıdır, çünkü Gp1b, GpIX veya GpV'e karşı allo antikor oluşumuna neden olabilir (1). Antifibrinolitik terapi ana tedavidir. Acil durularda aktive faktör VIIa kullanılabilir (21).

2.3.11.2 Wiskott Aldrich Sendromu

X kromozomunun kısa kolundaki WAS protein genindeki defektten kaynaklanır (73). Mikrotrombositopeni, ekzama, tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklara yatkınlık gözlenir. Genellikle hayatın ilk yılında kanamayla kendini gösterir. Yenidoğan döneminde kanama nadir görülür. Kanama trombositopeninin yanı sıra trombosit fonksiyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır (1, 74). Anemi, lökositoz da gözlenebilir (21). Tam uyumlu donörden allojenik kök hücre transplantasyonu tedavide bir seçenek olabilir.

2.3.11.3 Trombositopeni ve Radius Yokluğu (TAR) Sendromu

TAR sendromu bilateral radius yokluğu ve trombositopeni ile karakterizedir. Çoğu intrauterin dönemde veya hayatın ilk gününde tanı alır. Trombositopeni ya doğumda mevcuttur veya ilk 4 ay içerisinde ortaya çıkar (75). Trombosit sayısı genelde $<50 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'dir. Megakaryositler ve progenitörlerinde azalma vardır. Trombopoetin (TPO) düzeyi yüksekken TPO reseptöründe defekt olmaması TPO sinyal yolunda bir defektin patogeneizde rol alabileceğini düşündürmektedir. Kanama epizodları (gastrointestinal, İKK) çoğunlukla ilk 6 ayda gözlenir. İlk 1 yıl içerisinde kanamalara bağlı ölümler gözlenebilir. Zamanla trombosit sayısı artış gösterir. Bir yılın sonrasında normale dönebilir (21). Hastaların $>90\%$ 'inde beyaz küre yüksekliği de eşlik eder, hatta bazen $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'e kadar yükselebilir (1). İngiltere'de 34 hastalık bir grupta yapılan çalışmada

kardiak anomalilerin, inek sütü intoleransının, renal anomalilerin ve bacak anomalilerinin eşlik ettiği gösterilmiştir (76). Olguların %7'sinde mental retardasyon gözlenebilir (77). Otozomal resesif gözükmekle birlikte moleküler temelleri henüz açıklanmamıştır (76).

2.3.11.4 Konjenital Amegakaryositik Trombositopeni (KAMT)

KAMT etyolojisi bilinmeyen nadir bir hastalıktır. Otozomal resesif geçişlidir. Neredeyse her zaman yenidoğan döneminde $<20 \times 10^3/\mu\text{L}$ trombositopeniyle ve kemik iliğinde megakaryositlerin yokluğu ile karakterizedir (78). Yenidoğanlarda petei veya kanama bulgularıyla kendini gösterir. Olguların yaklaşık %50'sinde fiziksel anomalilerde gözlenebilir. İzole trombositopeniyle karakterize olmasına rağmen yaklaşık %50 hastada çocukluğun ileriki dönemlerinde aplastik anemi, lösemi ve myelodisplazi gelişmektedir (1). Çoğu hastada c-mpl geninde mutasyon sonucu oluşmaktadır. Bu da megakaryositler ve progenitrlerinde sayıca azalmaya neden olmaktadır (78, 79). Kanamalı dönemlerde trombosit transfüzyonu kullanılabilir. Ciddi hastalığı veya aplazisi olanlarda kök hücre transplantasyonu tedavi edicidir (80).

2.3.11.5 Fanconi Anemisi

Fanconi anemisi konjenital anomaliler, kemik iliği yetmezliği ve malignensi riskinde artış ile karakterizedir. Olguların %60-75'inde konjenital anomaliler gözlenir. Süt ocukluğu döneminin sonrasına kadar nadiren bulgu verse de trombositopenisi olan Fanconi anemili yenidoğanlar da bildirilmiştir. Bu nedenle açıklanamayan trombositopenisi olan hastalarda özellikle deri, ba parmak, yüz, göz malformasyonları gibi dismorfik bulguları olanlarda Fanconi anemisi dnmelidir (81). Tanı kromozomal aberasyonların gösterilmesiyle konulur. Bunun için diepoksibutan veya mitomisin C kullanılır. Moleküler genetik testler en az 15 genin varlığı nedeniyle komplikedir (82). Yenidoğan döneminde tedavi nadiren gerekir (1). Tek etkili tedavisi hematopoyetik kök hücre transplantasyonudur (82).

2.3.11.6 Radio-Ulnar Sinostoz ile Birlikte Amegakaryositik Trombositopeni

Otozomal dominant kalıttır. Ağır trombositopeni, kemik iliğinde megakaryositlerin yokluğu ve radio-ulnar sinostoz ile karakterizedir. Hastalarda ayrıca klinodaktili, sindaktili, kalça displazileri, sensorinöral işitme kaybı gözlenebilir (83). Hoxa 11 geninde mutasyon sonucu geliştiği bilinmektedir (84).

2.3.11.7 X-linked Trombositopeni

GATA-1'de mutasyonun olduğu aneminin eşlik ettiği veya etmediği ailesel makrotrombositopenisi olan birçok aile tanımlanmıştır. GATA-1 megakaryosit ve eritrosit gelişiminde önemli bir transkripsiyon faktörüdür (85, 86). Kemik iliğinde çekirdekleri kenara itilmiş, organize olmayan granüller içeren büyük megakaryositler gözlenir (21).

2.3.11.8 Dev Trombosit Sendromları

May-Hegglin anomalisi gibi trombositopeni ve dev trombositlerle karakterize birçok nadir dev trombosit sendromları yenidoğan döneminde veya fetusta trombositopeni ile ortaya çıkmaktadır (1). Bunlarda miyozin ağır zinciri A'yı kodlayan MYH 9 geninde mutasyon mevcuttur. MYH 9 gen mutasyonu ayrıca Sebastian, Fechtner, Ebstein, Alport sendromlarında da gözlenir. Bunlara MYH 9 ilişkili hastalıklar denir (21). Bu hastalıklarda kandaki trombosit sayısı düşük ve makrotrombositopeni mevcutken kemik iliğinde megakaryositler normal veya artmış sayıdadır. May-Hegglin anomalisi, Fechtner, Sebastian sendromlarında lökosit inklüzyon cisimciği gözlenir. Ebstein, Fechtner ve Alport sendromlarında glomerulonefrit ve sensorinöral işitme kaybı da eşlik eder. Bu hastalıklar nadirdir ve literatürde sadece 113 tane aralarında akrabalık olmayan aile tanımlanmıştır. Otozomal dominant geçişlidirler (87).

2.3.12 Kasabach Meritt Sendromu (KMS)

Yenidoğan döneminde trombositopeni, mikroanjiopatik anemi, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve hemanjiomlarla karakterizedir. Genelde trombositopeni ağırdır ($20 \times 10^3/\mu\text{L}$). KMS tanısı konulabilmesi için hemanjiom veya vaskuler bir anormallik saptanmalıdır. Bazı hastalarda kutanöz hemanjiom olmadan visseral hemanjiomlar olabilir. Bu durumda tanı koymak daha zorlaşabilir. Trombositopeni nedeni hemanjiom endotelinde trombositlerin yakalanmasıdır. Bazen DİK gelişimiyle birlikte olay şiddetlenebilir. Hemanjiomlar için cerrahi, vaskuler embolizasyon uygulanabildiği gibi steroid, interferon ve/veya vinkristin tedavisi de faydalı olabilir (88,89,90).

2.3.13 İlaçlara Bağlı Trombositopeni

Bazı ilaçlar trombosit membran glukoproteinlerine bağlanıp hapten rolü oynayarak, bazıları otoantikorlar oluşturarak, bazıları trombosit membran glukoproteinlerinde yapısal değişiklik yaparak trombositopeniye neden olurlar. Daha önce sensitize olmamış hastalarda genellikle 1 hafta sonra, sensitize olmuş hastalarda ilacın alındığı gün trombositopeni ortaya çıkar. İlacı kestikten sonra genellikle trombosit sayısı 1 haftada normale döner. Bazen kanamalar ciddi olabilir ve tedavi gerektirebilir. Duyarlı olduğu belirlenmiş hasta hayat boyu o ilacı almamalıdır. (21)

2.4 Yenidoğan Trombositopeni Tedavisinde Genel Prensipler

Trombosit süspansiyonları, yenidoğanlarda transfüzyon amaçlı eritrosit süspansiyonundan sonra en sık kullanılan ikinci kan ürünüdür. Donörlerin tam kanından ayrılan havuzlanmış trombosit süspansiyonu ile donörlerden hücre ayırma tekniği ile elde edilen aferez trombosit süspansiyonu olmak üzere iki tip trombosit süspansiyonu mevcuttur. Trombosit süspansiyonu hazırlama aşamasında lökosit azaltma işlemi uygulanarak, alloimmünizasyon, enfeksiyon ve ateşli reaksiyonların sıklığında azalma hedeflenir. Trombositlerin ışınlanması ile graft versus host hastalığı (GVHH) gelişimi önlenir. Trombosit konsantreleri 5 gün boyunca plazma içinde oda ısısında çalkalanarak saklanmalıdır. Eritrosit süspansiyonu transfüzyonundakine benzer şekilde trombosit

süspansiyonları için de CMV seronegatif donör kullanılarak viral hastalık bulaşı en aza indirilmeye çalışılmalıdır (91).

Ülkemizde trombosit süspansiyonları sıklıkla random veya aferez yöntemi ile elde edilmektedir. Donör taraması ve seroloji testleri normal, ABO ve Rh uyumlu trombosit süspansiyonu 10-20 ml/kg dozunda uygulanır. Hazırlanan süspansiyon 22°C'de ajitatörde 5-7 gün saklanabilir. ABO uygunsuzluğu olması durumunda trombosit transfüzyonu ile istenilen etkinlik elde edilemeyebilir. Minör uyumsuzluklarda bile akut letal hemolitik transfüzyon reaksiyonu gelişebileceği unutulmamalıdır. Kız Rh negatif bebeklerde eritrosit kontaminasyonu ile ilişkili Rh sensitizasyonunun önlenmesi için Rh negatif donörlerden elde edilen trombosit transfüzyonu uygulanmalıdır. Aynı zamanda 0 kan grubu olan bebeklerde A veya B kan grubu ile tekrarlanan trombosit transfüzyonunun, içerdiği anti-A ve anti-B antikorlar nedeni ile hemolize yol açma olasılığı mevcut olduğu için, bu tip transfüzyonlar mecbur kalınmadıkça yapılmamalıdır. Trombosit transfüzyonunda hedef trombosit sayısında 50-100 $10^3/\mu\text{L}$ artış sağlamak olup, bu da sıklıkla 10 ml/kg dozundaki bir transfüzyon ile sağlanabilir. Ancak 15 ml/kg dozu ile trombosit sayısında daha fazla artış sağlanacağı bilinmelidir. Ancak, özellikle kan alımının zor ve yetersiz olduğu durumlarda yanlış trombositopeni tanısı konulabileceği unutulmamalı, trombositopeni saptanan tüm yenidoğanlarda mutlaka periferik yayma yapılarak trombosit sayısı, boyutu, kümeleri değerlendirilerek trombositopeni varlığı/yokluğu kesinleştirilmelidir (91).

Günümüzde farklı ülkelerde trombosit transfüzyonu için de sıklıkla uzman görüşüne dayalı kılavuzlar kullanılmaktadır. Hastanemizde Türk Neonatoloji Derneği Kan Transfüzyon Rehberi Önerisi referans alınmaktadır. Tablo 2.2'de Türk Neonatoloji Derneği tarafından transfüzyon için önerilen eşik trombosit değerleri gösterilmiştir (91).

Tablo 2.2 Türk Neonatoloji Derneği Trombosit Transfüzyonu İçin Önerilen Eşik Trombosit Değerleri

<20 10 ³ /μL	Tüm bebekler
20-49 10 ³ /μL	<1000 gram ADDA'lı bebek* Hasta bebek Eşlik eden koagülopati Ciddi morbidite (evre 3-4 İVK, NEK, sepsis) İnvaziv girişim Minör kanama
50-100 10 ³ /μL	Aktif/major kanama DİK Preoperatif/postoperatif
>100 10 ³ /μL	ECMO Nöroşirürji operasyonları

ADDA: Aşırı düşük doğum ağırlıklı, İVK: İntraventriküler kanama, NEK: Nekrotizan enterokolit, DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon, ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu.

2.4.1 Trombosit Süspansiyonu Komplikasyonları

Trombosit süspansiyonları ile ilgili en önemli riskler enfeksiyon bulaşı, alloimmünizasyon, ateş reaksiyonları, hemolitik ve alerjik reaksiyonlar, transfüzyon ilişkili akciğer ve barsak yaralanmalarıdır. Sıklıkla yanlış kan grubundan trombosit verilmesi veya ışınlamadan uygulama gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. En sık görülen komplikasyon bakteriyel enfeksiyon olup, trombosit süspansiyonunun oda ısısında saklanması nedeni ile eritrosit süspansiyonu veya taze donmuş plazmaya göre bakteriyel kontaminasyon riski daha fazladır. Trombosit süspansiyonları platelet aktive edici faktör gibi biyoaktif faktörler içerdiği için inflamatuvar hasara neden olabilir veya mevcut inflamasyonu arttırabilir. Her bir trombosit süspansiyonu ile donör maruziyetinde artış vardır. Çoklu trombosit süspansiyonu transfüzyonunun artmış mortalite ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni tam bilinmese ve mevcut hastalığın şiddeti de buna yol açabilse de, çoklu transfüzyonların olumsuz yan etkisi olarak düşünülmektedir. Aynı zamanda immün veya non-immün mekanizmalarla bazı bebeklerde trombosit direnci

gelişerek, transfüzyona rağmen trombosit sayısında istenilen artış sağlanamayabilir. Trombositin toplanma tekniği, saklama özellikleri ve toplama sonrası işlemlerin de bundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (91).

2.4.2 Trombopoetin Analogları

Trombopoetin, kemik iliğinde trombosit yapımını uyaran bir sitokindir. Rekombinan trombopoetin dirençli immün trombositopenik purpura tedavisinde etkili olsa da, günümüzde trombositopeni tedavisinde kullanımı önerilmemektedir (91).

2.4.3 İVİG ve Steroid

Neonatal otommün trombositopeni ve neonatal alloimmün trombositopeni tedavisinde İVİG ve steroidlerin yeri vardır (1,7,21,45).

2.5 Çalışmada Değerlendirilen Postnatal Morbiditeler

2.5.1 İntrakraniyal Kanama

Yenidoğan döneminde İKK, önemli morbidite ve mortaliteye sebep olan bir sorundur. Kafa içi kanamaların kanama yerine göre olan tipleri şunlardır:

Beynin çevresinde: epidural, subdural, primer subaraknoid kanamalar

Beyin ve beyincik parenkiminde: intraparenkimal, serebellar kanamalar

Ventriküllerin içinde: intraventriküler kanamalar

Kanamaların sıklığı, patogenezi, klinik tablosu, tanısı ve yönetimi kanamanın yerine, şiddetine, bebeğin doğum haftasına göre değişir. Sıklıkla birden çok bölgede kanama görülür. Asemptomatik kanamaların da görülmesi sebebiyle İKK'ların kesin sıklığı bilinmemektedir. Literatürde gebelik yaşına göre %2 ile %30 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (92).

İKK tanısı, klinik ve görüntülemeye dayanarak konur. Klinik olarak nöbet, irritabilite, bilinç bulanıklığı, fokal nörolojik kayıp gibi tipik nörolojik bulgular ortaya

çıkabilir. Kanama miktarına bağlı olarak anemi, hipovolemi bulguları görülebilir. Tanının kesinleştirilmesinde nörogörüntüleme yapılması gerekmekte olup, MR optimal görüntüleme seçeneğini oluştursa da, transfontanel/kranial USG kolay olması, transporta uygun olmayan genel durumu kötü hastalara yatak başı uygulanabilmesi, anestezi gerektirmemesi nedeniyle en çok tercih edilen modalitedir. Hastalarda radyasyon maruziyetinin azaltılması amacıyla, bilgisayarlı tomografi (BT) özel durumlar için saklanmalıdır (92).

2.5.1.1 Subdural Kanama

Yenidoğan döneminde İKK içinde sıklığı en az olan subdural kanamadır. Özellikle geniş kanaması olan bebeklerin saptanması hayat kurtarıcı tedaviye olanak sağlayabilmektedir. Yenidoğan döneminde subdural kanama en çok travma sonrası gelişmektedir. Annede aspirin kullanımı, annenin fenobarbital kullanımına bağlı erken K vitamini eksikliği gibi koagülasyon bozuklukları kanama riskini arttırmaktadır (93). Tentoryum serebelli ve falks serebrinin büyük laserasyonları ile masif kanamalarda prognoz oldukça kötü olup, hastalar büyük oranda kaybedilmektedir (94). Orta dereceli posterior fossa subdural hematomlarında ise prognoz kanama boyutuna, tanı ve tedavi zamanına bağlı olarak değişmekte, küçük kanamalarda major sekel ve ölüm görülmemektedir.

2.5.1.2 Primer Subaraknoid Kanama

Subdural, intraventriküler ve serebellar kanamaların yayılmasına bağlı olmayan, primer olarak subaraknoid boşlukta gelişen kanamadır. Patogenezinde travma (subdural kanamaya benzer mekanizmalarla) ve dolaşım problemlerinin (prematüre bebeklerde görülen İVK'ya benzer şekilde) rol oynadığı öne sürülmektedir. Major travma veya hipoksik hasar ile ilişkili olmayan olgularda prognoz iyidir. Nadiren hayatı tehdit edici şiddette gerçekleşebilmektedir (94,95).

2.5.1.3 Serebellar Kanama

Prematüre bebeklerde daha sık görülmekte olup, otopsi serilerinde bu gruptaki sıklığı %5-10 olarak bildirilmiştir. Serebellar kanama prematüre bebeklerde primer olabileceği gibi, intraventriküler ya da subaraknoid kanamanın serebelluma yayılmasının sonucu olarak da görülebilmektedir. Term bebeklerde ise sıklıkla serebellumun travmatik laserasyonu, major venler veya oksipital sinüs rüptürü ile ilişkilidir. Serebellar kanama patagonezinde esas olarak travmatik doğum ve dolaşım problemleri rol oynamaktadır. Prematürelere sıklıkla İVK benzeri mekanizma ile gelişirken, term bebeklerde travma ile ilişkilidir. Prognoz lezyon büyüklüğüne bağlı olup, en kötü prognoz prematüre bebeklerde görülen geniş lezyonlarda görülmektedir (92,95).

2.5.1.4 İntraparankimal Kanama

Primer intraparenkimal kanama nadir olup, sıklıkla travma, hemorajik infarkt, koagülasyon bozuklukları, vasküler defektler ve serebral tümörler gibi nedenlerle gelişmektedir (Tablo 2. 12). Diğer intrakraniyal kanamaların beyin parankimine uzanması sonucu da görülmektedir. Aynı zamanda ECMO uygulanan bebeklerde sık rastlanabilmektedir. Klinik tablo ve tanı seçenekleri diğer kanama türlerine benzer olup, prognoz kanamanın miktarı ve yerine bağlıdır (92).

2.5.1.5 İntraventriküler Kanama (Germinal Matriks Kanaması)

İVK (germinal matriks kanaması, GMK), en sık preterm bebeklerde görülen ve kendine has patofizyolojisi olan bir intrakraniyal kanama şeklidir. İVK'nın ortaya çıktığı subependimal germinal matriks jelatinöz, destek dokusundan fakir, sellüler ve vasküler ağ açısından zengin bir yapıdadır. Damarlar, kas, elastin ya da kollajenden yoksun ve tek tabakalıdır. Bunun yanında, prematüre bebeklerde sistemik kan basıncındaki değişikliklere karşı serebral damarlarda otoregülasyon mekanizmaları yetersizdir. Tüm bu faktörler vasküler yırtılma ve kanamaların kolayca gerçekleşmesine neden olmaktadır (92).

İVK preterm yenidoğanların bir problemi olmasına karşın, çok düşük sıklıkla term bebeklerde de saptanabilmektedir. Term bebeklerde görülen İVK'nın başlangıç noktası pretermilerden farklı olarak sıklıkla koroid pleksus olsa da, venöz tromboz ve talamus infarktına da eşlik edebilmektedir. Patagonez prematüre bebeklerdekine benzemekle birlikte travma, perinatal asfiksi ve koagülopati term bebekler için risk faktörlerini oluşturmaktadır (92).

Tanıda klinik bulgular ve kranial USG önemlidir. USG bulguları dikkate alınarak evreleme yapılmaktadır. İVK evrelemesi ilk kez Papile ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Günümüzde İVK evrelemesi için iki sistem kabul görmektedir. Bu sistemler Tablo 2. 3'de verilmiştir (95).

Tablo 2.3 İntraventriküler Kanama Evrelemesi

Evre	Papile	Volpe
I	İzole germinal matriks kanaması (ventrikül içine kanama yok)	Germinal matriks kanaması ventrikülde kanama yok veya %10'undan azını kaplayan kanama var)
II	İntraventriküler kanama (ventriküler dilatasyon yok)	İntraventriküler kanama (parasagittal kesitte ventrikülün %10-50'sini kapsıyor)
III	İntraventriküler kanama (ventriküler dilatasyon var)	İntraventriküler kanama (parasagittal kesitte ventrikülün %50'sinden fazlasını kapsıyor, genellikle lateral ventrikülü dilate eder [<i>İVK tanısı anında</i>])
IV	İntraventriküler kanama (parenkimal kanama ile birlikte)	Periventriküler hemorajik infarkt (intraventriküler kanama sindeki periventriküler beyaz maddedeki hemorajik infarkt)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır. Hastanemizde 1,2 ve 3. düzey YDYBÜ ile anneli yenidoğan servisi bulunmaktadır. İstanbul ilinde perinatoloji ve yenidoğan alanında merkez olan hastanemizde yılda yaklaşık 12.000 ile 14.000 canlı doğum gerçekleşmekte ve yılda yaklaşık 2400 yenidoğan yatırılarak tedavi edilmektedir. YDYBÜ'de özellikle aşırı ve ÇDDA prematüre bebekler, preeklampatik veya diyabetik anne bebeği gibi maternal hastalıklı gebelerden doğan bebekler, sendromik, konjenital anomali veya perinatal takip gerektiren gebeliklerden doğan bebekler, konjenital diyafragma hernisi, özefagus atrezisi, intestinal cerrahi başta olmak üzere cerrahi gereksinimi olan çok sayıda term ve preterm bebek yatırılarak takip edilmektedir.

Bu çalışmaya, 01.01.2017-31.12.2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesi ve yenidoğan servisinde yatırılan toplam 3661 yenidoğanın verileri taranarak trombosit sayısı $<150 \times 10^3/\mu\text{L}$ olan toplam 251 yenidoğan alındı.

3.1 Maternal ve Neonatal Özellikler

Maternal hastalıklar (preeklampsi, eklampsi, DM), plasental yetmezlik varlığı ve anne trombosit sayısı anne epikrizleri taranarak kaydedildi.

Bebeklerin gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyeti, canlandırma ihtiyacı olup olmadığı ve APGAR skorları, perinatal asfiksi varlığı ve klinik bilgileri kaydedildi.

Preterm doğum 20. gebelik haftasından sonra ve 37. gebelik haftasından önce olan doğum ve >37 gebelik haftasında doğan bebekler ise term bebek olarak tanımlandı (112). Prematüre bebekler, gestasyonel haftaya göre alt gruplara ayrıldı. Doğum haftası 28 haftanın altında olanlar aşırı küçük prematüre, 28-32 hafta arasında olanlara çok küçük prematüre, 32 hafta ile 36 hafta 6 gün arasında olanlara ise geç prematüre olarak sınıflandırıldı (113). Bu bebekler doğum tartılarına göre ise 1501-2500 gr aralığında doğanlar düşük doğum ağırlıklı, 1001 ile 1500 gr arasında doğum tartısına sahip olanlar

ÇDDA, 1000 gr ve altında tartıyla doğanlar ise ADDA yenidoğan olarak sınıflandırıldı (113). IUGR fetusun ulaşması gereken potansiyelinin altında büyümesi şeklinde tanımlanmaktadır (114). Hastalardaki IUGR varlığı hakkındaki bilgiler, hastaların prenatal takiplerinden edinildi.

İVK, NEK, patent duktus arteriosus (PDA), bronkopulmoner displazi (BPD) ve neonatal sepsis varlığı kaydedildi. İVK Papile sınıflaması kullanılarak, NEK modifiye Bell kriterlerine göre gruplandırıldı. BPD tanımında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından belirlenen sınıflandırılma kullanıldı. PDA ekokardiyografi sonuçlarına göre belirlendi. Ekokardiyografi sonucunda hemodinamik açıdan anlamlı saptanan ve tedavi gerektiren olgular PDA var kabul edildi. Neonatal sepsis klinik bulgularla birlikte kültür üremesi varlığına göre değerlendirildi.

Trombositopeni etyolojisinde yer alan tüm durumlar kaydedildi.

Hastaların taburculuk ve mortalite durumları kaydedildi.

3.2 Laboratuvar Testleri

Tam kan sayımı ölçümleri Roche Diagnostics–Cobas 6000 CE cihazı ile yapıldı. Hastaların trombositopeni geliştiğindeki trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV) değeri, total lökosit sayısı, total hemoglobin değerleri ve epizottaki en düşük trombosit sayısı saptandı. Hastada birden fazla trombositopeni epizotu varsa ilk gelişen epizot dikkate alındı.

Trombosit sayısı $<150 \times 10^3/\mu\text{L}$ olması trombositopeni olarak kabul edildi (1). Trombositopeni epizotundaki en düşük trombosit sayısı $150 \times 10^3/\mu\text{L}$ - $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ arasında ise hafif trombositopeni, $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ - $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ arasında ise orta trombositopeni, $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'nin altında ise ağır trombositopeni olarak değerlendirildi (1). Trombositopeninin düzelme zamanı gün olarak hesaplandı.

3.3 Tedavi Uygulamaları

Hastaların epikrizleri taranarak trombosit transfüzyon gereksinimleri ve transfüze olmuşlarsa trombosit transfüzyon sayıları saptandı.

Hastalara trombositopeni tedavisi olarak trombosit transfüzyonu, İVİG ve steroid kullanıldı (1,7,21,45,91). Aktif kanaması ya da kanama riski olanlarda trombosit transfüzyonu uygulanırken, İVİG ve steroid tedavileri ise neoatal alloimmün ve otoimmün trombositopenisi olan hastalarda Çocuk Hematoloji konüslasyonu ile kullanıldı. Trombosit transfüzyonu eşik değerleri Türk Neonatoloji Derneği transfüzyon rehberinde verilen değerler ve kriterler baz alınarak yapıldı (91).

3.4 Etik Onayı

Çalışma için İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onam alındı (18/07/2019 tarihli 2019/06/150 sayılı karar, Ek-2.)

3.5 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS versiyon 25. 0 programından yararlanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) ölçümsel veriler gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren (parametrik) ölçümsel veriler gruplar arasında değerlendirilirken bağımsız gruplarda T testi kullanılmıştır. Kategorik verilerde karşılaştırmalar Ki Kare ve Fisher testleri ile yapılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile ilişkisinin incelenmesinde Spearman ve Pearson Korelasyon Analizleri kullanılmıştır. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Bu retrospektif çalışmaya 01.01.2017-31.12.2018 tarihleri arasında YDYBÜ ve yenidoğan servisinde yatırılan toplam 3661 yenidoğanın tanı ve laboratuvar bulguları taranarak trombosit sayısı $<150 \times 10^3/\mu\text{L}$ olduğu belirlenen toplam 251 (%7) yenidoğan alınmıştır. Çalışmaya alınan tüm olguların ortalama gebelik haftası 33.1 ± 5.2 hafta, ortalama doğum ağırlığı 2030.36 ± 1052.47 gr idi. Neonatal trombositopeni saptanan olgularının gestasyonel yaş ve doğum ağırlıklarına göre dağılımı Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Trombositopenik Yenidoğanların Gestasyon Haftası ve Doğum Ağırlıklarına Göre Sınıflandırılması

Gestasyonel Hafta	n	%
≥ 37	85	33.8
32-36	84	33.5
28-31	33	13.2
≤ 27	49	19.5
min:22, max:41, ortanca: 35 Ort±SS:33.1±5.2		
Doğum Ağırlığı (gr)	n	%
≥ 2500	83	33
1500-2499	86	34.3
1001-1499	27	10.8
≤ 1000	55	21.9
min:350, max:4590, ortanca:1990 Ort±SS:2036±1054.18		

Hastaların 154'ü erkek (%61), 97'si kız (%39) olup, 99 (%39) hastaya canlandırma uygulanmıştı. Tüm olguların 1. ve 5. dakika ortanca Apgar skorları sırasıyla 6 ve 8 idi. Toplam 57 (%23) olguda IUGR, 23 (%9) olguda perinatal asfiksi öyküsü mevcut idi. Tablo 4.2'de çalışmaya alınan ve trombositopenisi olan olguların demografik verileri gösterilmiştir.

Tablo 4.2 Trombositopenik Yenidoğanların Demografik Özelliklerinin İncelenmesi

Demografik Özellikler		n	%
Gebelik haftası*		33.1±5.2	35
Doğum ağırlığı*(gram)		2036±1054	1990
Cinsiyet	Erkek	154	61.4
	Kız	97	38.6
Canlandırma ihtiyacı	Var	99	39.4
	Yok	152	60.6
Perinatal asfiksi	Var	23	9.2
	Yok	228	90.8
Apgar 1. Dakika skoru*		5.6±2.5	6
Apgar 5. Dakika skoru*		7.8±2 0	8
İntrauterin gelişme geriliği	Var	57	22.7
	Yok	194	77.3

*ölçümsel verilerde n yerine ortalama ± standart sapma, % yerine ortanca değerleri sunulmaktadır.

Yatırılan 184 (%73) olgunun annesinde bilinen bir hastalık yok iken, 49 (%19.5) annede preeklampsi, 7 (%3) annede HELLP sendromu, 5 (%2) annede gestasyonel DM, 4 (%2) annede tip 2 DM, 1 (%0.5) annede ITP, 1 (%0.5) annede multiple skleroz (MS) tanısı mevcuttu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Trombositopenik Yenidoğanların Maternal Hastalıklarının Sınıflandırılması

Maternal Hastalık	n	%
Maternal hastalık yok	184	73.3
Preeklampsi	49	19.5
HELLP sendromu	7	2.8
Gestasyonel DM	5	2.0
Tip 2 DM	4	1.6
İmmün trombositopenik purpura	1	0.4
Diğer otoimmün hastalıklar	1	0.4

DM: Diabetes Mellitus, HELLP: Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet

Neonatal trombositopenisi olan 28 (%11) olgunun annesinde trombositopeni saptandı. Trombositopenisi olan 10 (%36) annede ek hastalık yok iken, 7 (%25) annede preeklampsi, 7 (%25) annede HELLP sendromu, 1 (%4) annede gestasyonel DM, 1 (%4) annede Tip 2 DM, 1 (%4) annede MS, 1 annede (%4) ITP mevcuttu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Maternal Trombositopenisi Olan Hastaların Etyolojiye Göre Sınıflandırılması

Maternal Hastalık	n	%
Bilinen hastalık yok	10	35.7
Preeklampsi	7	25.0
HELLP sendromu	7	25.0
Gestasyonel DM	1	3.6
İTP	1	3.6
Tip 2 DM	1	3.6
Diğer otoimmün hastalıklar	1	3.6

İTP: İmmün Trombositopenik Purpura, DM: Diabetes Mellitus, HELLP: Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet

Çalışmaya alınan 203 (%81) bebekte erken, 48 (%19) bebekte geç neonatal trombositopeni mevcuttu. Ortanca trombositopeni gelişme zamanı 2 gün, olguların

ortalama trombosit sayısı 109.48 ± 30.95 $10^3/\mu\text{L}$ idi. Toplam 108 (%43) hastada hafif, 97 (%39) olguda orta, 46 (%18) ağır trombositopeni saptandı. Trombositopenisi olan olguların ortalama ve ortanca MPV değeri sırasıyla 11.1 ± 1.2 fl ve 11.2 fl idi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Neonatal Trombositopeni Gelişen Hastalarda Trombositopeni Gelişme zamanı, Ortalama Trombosit Sayısı, Trombositopeninin Şiddeti ve MPV Özellikleri

Bulgular		n	%
Trombositopeni gelişme zamanı(gün)	Erken	203	80.9
	Geç	48	19.1
Trombositopeni gelişme zamanı(gün)* (min:1 max:24)		2.7 ± 3.50	2
Trombosit sayısı($10^3/\mu\text{L}$)* (min:20 max:149)		109.48 ± 30.95	119
Trombositopeni derecesi	Hafif	108	43
	Orta	97	38,7
	Ağır	46	18,3
Epizottaki en düşük trombosit sayısı($10^3/\mu\text{L}$)*		88.60 ± 37.68	92
Mean platelet volume(fl)*		11.17 ± 1.28	11.2

*ölçümsel verilerde n yerine ortalama \pm standart sapma, % yerine ortanca değerleri sunulmaktadır.

Trombositopenik yenidoğanların trombositopeni geliştiği zaman bakılan ortalama ve ortanca total lökosit sayısı sırası ile $12750 \pm 10731/\mu\text{L}$ ve $10280/\mu\text{L}$ idi. Olguların en düşük ve en yüksek total lökosit sayısı sırası ile $1760/\mu\text{L}$ ve $129660/\mu\text{L}$ olup, 31 hastanın total lökosit sayısı $<5000/\mu\text{L}$ idi. Trombositopeni saptandığındaki ortalama ve ortanca hemoglobin değeri sırası ile $16.0 \pm 4.3 \text{ g/dL}$ ve 16.8 g/dL olup, en düşük 3.5 g/dL ve en yüksek 25.7 g/dL idi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Olguların Trombositopeni Saptandığı Zaman Total Lökosit ve Hemoglobin Değerleri

Laboratuvar Bulguları	n	Ortanca
Total lökosit sayısı (μL) Min:1760 Max:129660	12750 ± 10731.24	10280
Hemoglobin(g/dL) Min:3,5 Max:25,7	$16,08 \pm 4.37$	16.8

Etyolojik olarak değerlendirildiğinde; 112 (%45) bebekte erken sepsis, 47(%17) bebekte plasental yetmezlik, 20 (%8) bebekte geç sepsis, 20 (%8) bebekte perinatal asfiksi, 16 (%6) bebekte kan değişimi, 11 (%4) bebekte NEK, 7 (%3) bebekte ileri derece immatürite, 4 (%2) bebekte otoimmün hastalıklar (1'inin annesi MS idi,1'inin annesi İTP idi, diğer 2 hastanın annelerinin bilinen hastalığı yoktu), 4 (%2) bebekte polisitemi, ikişer bebekte konjenital viral enfeksiyon, metabolik hastalık, alloimmün trombositopeni, kalıtsal trombositopeni, ile birer bebekte dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve konjenital lösemi saptandı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Hastalarda Trombositopeni Etiyolojisi

Etiyolojik Nedenler	n	%
Erken sepsis	112	44.6
Plasental yetmezlik bozuklukları preeklampsi, eklampsi, gestasyonel hipertansiyon, diğer dolaşım bozuklukları	47	18.7
Geç sepsis	20	8.0
Perinatal asfiksi	20	8.0
Kan değişimi	16	6.4
Nekrotizan enterokolit	11	4.4
İleri derece immatürite	7	2.8
Otoimmün nedenler	4	1.6
Polisitemi	4	1.6
Konjenital viral enfeksiyon	2	0.8
Metabolik hastalık	2	0.8
Alloimmün trombositopeni	2	0.8
Kalıtsal trombositopeni	2	0.8
Dissemine intravasküler koagülasyon	1	0.4
Kemik iliği tutulumu (lösemi vs.)	1	0.4

Trombositopenisi olan 46 yenidoğanın (%17) trombosit transfüzyonu gereksinimi nedeniyle ortalama 2.3 ± 1.7 , ortanca 2 trombosit transfüzyonu uygulandı. Bu olgulara 1 ile 9 arası trombosit süspansiyonu verilirken, 6 (%2) bebeğe IVIG tedavisi verildi (Tablo 4.8). IVIG verilen 4 hastaya aynı zamanda trombosit transfüzyonu da uygulanırken diğer 2 hastaya sadece IVIG tedavisi uygulandı. IVIG verilen 6 hastada tedavi dozu 2 g/kg idi. Konjenital lösemi nedeniyle takip edilen 1 hastaya kemoterapi protokolü olarak steroid tedavisi uygulandı. Bu hastaya aynı zamanda takibinde 9 kez trombosit süspansiyonu transfüzyonu uygulandı.

Tablo 4.8 Trombositopenisi Olan Yenidoğanlarda Transfüzyon ve Ek Tedavi Gereksinimi

Tedavi		n	%
Trombosit transfüzyonu ihtiyacı	Var	42	16.7
	Yok	209	83.3
Trombosit transfüzyon sayısı* Min:1 Max:9		2.3±1.7	2
IVIG tedavisi	Var	6	2.4
	Yok	244	97.6
Steroid tedavisi	Var	1	0.4
	Yok	250	99.6

*ölçümsel verilerde n yerine ortalama ± standart sapma, % yerine ortalanca değerleri sunulmaktadır.

Trombositopenisi olan 61 (%24) yenidoğanda İVK saptanmıştı Toplam 33 (%54) bebekte düşük evre (evre 1-2), 28 (%46) bebekte ise ileri evre (evre 3-4) İVK mevcuttu. Toplam 21 (%8) hastada İVK harici kanama mevcuttu. Bunların 13'ü gastrointestinal sistem kanaması, 8'i pulmoner kanamaydı. Trombositopenisi olan 31 bebekte (%12) NEK mevcut olup, 18 (%58) bebekte evre 1-2, 13 (%42) bebekte evre 3 NEK gelişti. Trombositopenik 69 (%27.5) bebekte hemodinamik anlamlı PDA ve 25 (%10) bebekte BPD mevcuttu. Trombositopenisi olan olgularda gelişen morbiditeler Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9 Trombositopenik Yenidoğanlarda Gelişen Morbiditeler

Neonatal Morbiditeler		n	%
İntraventriküler Kanama	Var	61	24.3
	Yok	190	75.7
İntraventriküler Kanama Evreleri	Düşük Evre (1-2)	33	13.2
	İleri Evre (3-4)	28	11.2
İntraventriküler kanama harici kanama	Var	21	8.4
	Yok	230	91.6
Nekrotizan Enterokolit	Var	31	12.4
	Yok	220	87.6
Nekrotizan Enterokolit Evreleri	Evre 1-2	18	7.2
	Evre 3	13	5.2
Bronkopulmoner Displazi	Var	25	10
	Yok	226	90
Patent Duktus Arteriozus	Var	69	27.5
	Yok	182	72.5
Dissemine intravasküler koagülasyon		1	0.4
Kemik iliği tutulumu (Konjenital lösemi)		1	0.4

Neonatal trombositopenisi olan 53 (%21) olgu trombositopeni düzelmeden kaybedilmişti. Geri kalan 198 (%79) hasta trombositopeni ortalanca 5 günde düzelmişti. İzlemede toplam 62 (%25) trombositopenik yenidoğan ölmüş iken, 189 (%75) bebek taburcu edilmişti (Tablo 4.10).

Tablo 4.10 Trombositopenik Yenidoğanlarda Mortalite

Mortalite	Ölen	62	24.7
n(%)	Taburcu	189	75.3

Çalışmaya alınan 203 bebekte erken, 48 bebekte geç trombositopeni mevcuttu. Erken ve geç trombositopenisi olan hastalar gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet, Apgar skorları, canlandırma ihtiyacı ve perinatal asfiksi oranları açısından benzerdi. Erken trombositopenisi olan bebeklerde intrauterin gelişim geriliği (%25) geç trombositopenisi olanlardan (%8) anlamlı şekilde daha fazla idi ($p=0.01$)(Tablo 4.11). Tablo 11’de erken ve geç trombositopeni grubunun demografik verileri gösterilmiştir.

Tablo 4.11 Erken ve Geç Trombositopenisi Olan Olguların Demografik Verileri

Demografik Özellikler		Erken trombositopeni		Geç trombositopeni		p
		n=203	%	n=48	%	
Gebelik haftası*		33. 2±5. 1	35	32. 8±5. 5	35	0.879 _c
Doğum tartısı (gram)*		2020±1029	1990	2100±1163	1940	0.699 _c
Cinsiyet	Erkek	129	63.5	25	52	0.142 _b
	Kız	74	36.5	23	48	
Canlandırma ihtiyacı	Var	82	40.4	17	48.4	0.526 _b
	Yok	121	59.6	31	51.6	
Perinatal asfiksi	Var	22	11.1	1	2	0.09 _a
	Yok	181	88.9	47	98	
İntrauterin gelişim geriliği	Var	51	25.1	4	8.3	0.01_b
	Yok	152	74.9	44	91.7	
Apgar 1. dakika*		5.6±2.6	6	5.7±2.4	7	0.831 _c
Apgar 5. dakika*		7.8±2.1	9	7. 6±1.9	8	0.495 _c

_a fisher testi, _b ki kare testi, _c mannwhitney u testi, *ölçümsel verilerde n yerine ortalama ± standart sapma, % yerine ortanca değerleri sunulmaktadır.

Trombositopeni erken grupta ortalama 1.5±0.6, ortanca 1 günde, geç grupta ise ortalama 7.9±5.4, ortanca 6 günde gelişmişti. Geç trombositopeni gelişen bebeklerin tanısında ortalama (98.50±31.88 10³/μL), ve ortanca (105.5 10³/μL) trombosit sayıları, erken trombositopenisi olan olguların ortalama (112.07±30.22 10³/μL) ve ortanca (122 10³/μL) trombosit sayılarından anlamlı şekilde daha düşüktü (p=0.003). Erken ve geç trombositopenisi olan hastalar arasında trombositopeni derecesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Erken trombositopenisi grubunun trombositopeni epizotundaki en

düşük ortalama ve ortanca trombosit sayıları sırası ile 90.93 ± 36.96 $10^3/\mu\text{L}$ ve 96 $10^3/\mu\text{L}$ iken geç trombositopenisi olan hastalarda bu değerler sırası ile 78.77 ± 39.49 $10^3/\mu\text{L}$ ve 79 $10^3/\mu\text{L}$ olup, erken gruptan anlamlı olarak daha düşük idi ($p=0.049$). Erken ve geç trombositopenisi olan hastaların MPV arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Tablo 4.12’de erken ve geç trombositopeni gruplarının karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 4.12 Erken ve Geç Trombositopeni Gruplarının Trombosit Sayısı, Trombositopeni Derecesi ve MPV Açısından Karşılaştırılması

Bulgular	Erken trombositopeni		Geç trombositopeni		p	
	n=203	%	n=48	%		
Trombositopeni gelişme zamanı(gün)*	1.5 ± 0.6	1	7.9 ± 5.4	6		
Trombosit sayısı($10^3/\mu\text{L}$)*	112 ± 30	122	98.5 ± 32	105.5	0.003_c	
Trombositopeni derecesi	Hafif	93	45.8	15	31.2	0.153 _b
	Orta	76	37.4	21	43.8	
	Ağır	34	16.7	12	25	
Epizottaki en düşük trombosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)*	91 ± 37	96	79 ± 39.50	79	0.049_c	
Mean Platelet Volume(fl)*	11.1 ± 1.25	11.1	11.46 ± 1.36	11.75	0.083 _d	

^afisher testi, ^bki kare testi, ^cmannwhitney u testi, ^dbağımsız değişkenlerde t testi, *ölçümsel verilerde n yerine ortalama \pm standart sapma, % yerine ortanca değerleri sunulmaktadır.

Erken trombositopenisi olan 43 ve geç trombositopenisi olan 10 bebek olmak üzere toplam 53 (%21) yenidoğan trombositopenisi düzelemeden kaybedildi. Trombositopeni düzelme süresi erken olgularda ortanca 5 gün, geç trombositopeni grubunda ortanca 3 gün olup, erken grupta istatistiksel anlamlı daha uzun sürede düzelme olduğu saptandı ($p=0.004$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13 Erken ve Geç Trombositopeninin Düzeltme Süreleri

Erken trombositopeni		Geç trombositopeni		P
Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca	
6.1±4.4	5	5.1±5.8	3	0.004_c

_c mannwhitney u testi

Erken ve geç trombositopenisi olan yenidoğanların trombositopeni anındaki total lökosit sayıları benzerdi. Erken trombositopenisi olan yenidoğanların trombositopeni anında bakılan ortalama ve ortanca hemoglobin değerleri 16.5±4.3 g/dL ve 17.3 g/dL iken, geç trombositopeni grubunda bu değerler sırası ile 14.2±3.8 g/dL ve 13.5 g/dL olup, geç trombositopeni grubunun Hb değerleri erken gruptan anlamlı şekilde daha düşüktü (p<0.001). Her iki grubun tanı anı hemoglobin ve lökosit sayılarının karşılaştırılması Tablo 4.14’de gösterilmiştir.

Tablo 4.14 Her İki Gruptaki Hastaların Trombositopeni Anındaki Lökosit Sayısı ve Hemoglobin Değerlerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar Bulguları	Erken trombositopeni		Geç trombositopeni		P
	Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca	
Total lökosit sayısı (µL)	12889± 11041 Min:1760 Max:129660	10280	12163± 9388 Min:2490 Max:52840	8615	0.306 _c
Hemoglobin (g/dL)	16.53±4.38 Min:3.5 Max:25.7	17.3	14.2±3.84 Min:5.2 Max:22	13.5	<0.001_c

_c mannwhitney u testi

Geç trombositopenisi olan hastaların erken gruba göre daha fazla transfüzyona ihtiyacı olsa da, iki grup arasında trombosit transfüzyon ihtiyacı ve sayısı ile ek tedavi gereksinimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.15).

Tablo 4.15 Erken ve Geç Trombositopenisi Olan Yenidoğanların Trombosit Transfüzyonu ve Ek Tedavi Gereksinimleri Açısından Karşılaştırılması

Tedavi		Erken trombositopeni		Geç trombositopeni		p
		n	%	n	%	
Trombosit transfüzyonu ihtiyacı	Var	30	14.8	12	25	0.088 ^b
	Yok	173	85.2	36	75	
Transfüzyon yapılanlarda transfüzyon sayısı*		2.4±1.8 Min:1 Max:9	2	2.1±1.4 Min:1 Max:5	2	0.726 ^c
Ek tedavi gereksinimi	Var	7	3.4	0	0	0.352 ^a
	Yok	196	96.6	48	100	

^a fisher testi, ^b ki kare testi, ^c mannwhitney u testi, *ölçümsel verilerde n yerine ortalama ± standart sapma, % yerine ortanca değerleri sunulmaktadır.

Erken ve geç trombositopenisi olan hastalar arasında İVK sıklığı, evresi, İVK dışı kanama ve BPD açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Geç trombositopeni grubundaki hastalarda NEK sıklığı (%29) erken trombositopeni grubundaki NEK sıklığından (%8) anlamlı şekilde daha fazla idi ($p < 0.001$) (Tablo 4.16). Ancak her 2 grup arasında NEK evreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Geç trombositopeni grubundaki hastalarda hemodinamik anlamlı PDA (%40) sıklığı erken gruptan (%25) anlamlı şekilde daha fazla idi ($p = 0.037$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16 Erken ve Geç Trombositopeni Grubundaki Hastaların Postnatal Morbiditeler Açısından Karşılaştırılması

Postnatal Morbiditeler		Erken trombositopeni		Geç trombositopeni		p
		n	%	n	%	
İntraventriküler Kanama	Var	46	22.7	15	31.3	0.212 _b
	Yok	157	77.3	33	68.7	
İntraventriküler Kanama Evresi (intraventriküler kanaması olan hastalar)	Düşük evre (1-2)	24	52.2	9	60	0.597 _b
	İleri evre (3-4)	22	47.8	6	40	
İntraventriküler kanama harici kanama	Var	17	8.4	4	8.3	1 _a
	Yok	186	91.6	44	91.7	
Nekrotizan Enterokolit	Var	16	7.9	14	29.2	<0.001 _b
	Yok	187	84.6	34	70.8	
Nekrotizan Enterokolit Evreleri	Evre 1-2	10	62.5	7	50	0.491 _b
	Evre 3	6	37.5	7	50	
Bronkopulmoner Displazi	Var	18	8.9	7	14.6	0.281 _a
	Yok	185	91.1	41	85.4	
Patent Duktus Arteriozus	Var	50	24.6	19	39.6	0.037 _b
	Yok	153	75.4	29	60.4	

^afisher testi, ^bki kare testi

Çalışmaya alınan vakalarda erken sepsis (%53), plasental yetmezlik (preeklampsi, eklampsi, gestasyonel hipertansiyon, plasental dolaşım bozuklukları) (%23) ve perinatal

asfiksi (%9) erken trombositopeni etyolojisindeki en sık nedenler iken, geç sepsis (%42), NEK (%23) ve kan değişimi (%21) geç trombositopeninin en sık nedenleri olarak saptandı (Tablo 4.17).

Tablo 4.17 Erken ve Geç Trombositopeni Etiyolojisinde Rol Oynayan Nedenler

Erken Trombositopeni Nedenleri	n	%
Erken sepsis	107	52.7
Plasental yetmezlik bozuklukları, preeklampsi, eklampsi, gestasyonel hipertansiyon, diğer dolaşım bozuklukları	46	22.7
Perinatal asfiksi	19	9.4
İleri derece immatürite	7	3.4
Kan değişimi	6	3.0
Otoimmün	4	2.0
Polisitemi	4	2.0
Konjenital viral enfeksiyon	2	1.0
Metabolik hastalık	2	1.0
Alloimmün trombositopeni	2	1.0
Kalıtsal trombositopeni	2	1.0
Dissemine intravasküler koagülasyon	1	0.5
Kemik iliği tutulumu (lösemi vs.)	1	0.5
Geç Trombositopeni Nedenleri	n	%
Geç sepsis	20	41.7
Nekrotizan enterokolit	11	22.9
Kan değişimi	10	20.8
Erken sepsis	5	10.4
Plasental yetmezlik bozuklukları, preeklampsi, eklampsi, gestasyonel hipertansiyon, diğer dolaşım bozuklukları	1	2.1
Perinatal asfiksi	1	2.1

Erken trombositopeni grubunda 49 (%24), geç trombositopeni grubunda 13 (%27) hasta kaybedilmiş olup, iki grup arasında mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.18).

Tablo 4.18 Erken ve Geç Grubun Mortalite Açısından Karşılaştırılması

Mortalite	Erken trombositopeni		Geç trombositopeni		P
	n	%	n	%	
Ölen	49	24.1	13	27.1	0.670 _b
Taburcu	154	75.9	35	72.9	

_bki kare testi

Trombositopenisi olan yenidoğanların doğum ağırlıkları ve gebelik haftalarına göre trombosit sayısı karşılaştırıldığında, doğum ağırlığı ve gebelik haftası trombosit sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.19).

Tablo 4.19 Trombositopenisi Olan Yenidoğanların Doğum Ağırlıkları ve Gebelik Haftalarına Göre Trombosit Sayılarının Karşılaştırılması

Gestasyon haftası	Trombosit sayısı($10^3/\mu\text{L}$)		r	p
	Ortalama	Ortanca		
>36	113.25±28.08	121.5	0.084 _e	0.186 _e
32-36	108.51±34.5	121		
28-31	102.22±32.04	108.5		
<28	109.73±28.55	115		
Term(≥ 37)	113.25±28.08	121.5	0.293 _c	
Preterm(<37)	107.81±32.17	118		
Doğum Ağırlığı (gr)	Ortalama	Ortanca	r	p
Normal (> 2499)	107.47±30.56	118	0.003 _e	0.965 _e
Düşük doğum ağırlıklı (1500-2499)	111.41±34.20	123		
Çok düşük doğum ağırlıklı (1000-1499)	110.26±24.16	110		
İleri derecede düşük doğum ağırlıklı (<1000)	108.76±29.78	112		
≥ 2500	107.47±30.56	118	0.427 _c	
<2500	110.35±31.2	120		

_epearson korelasyon testi, _cmannwhitney u testi

Çalışmaya alınan hastalardan IUGR olanların ortalama ve ortanca trombosit sayıları sırasıyla 118.24 ± 27.70 $10^3/\mu\text{L}$ ve 128 $10^3/\mu\text{L}$ olup, IUGR olmayan olguların ortalama (107.02 ± 31.43 $10^3/\mu\text{L}$) ve ortanca (117 $10^3/\mu\text{L}$) trombosit sayılarından anlamlı şekilde daha yüksek idi ($p=0.009$) (Tablo 4.20). Trombositopenisi olan olgularda canlandırma ihtiyacı ve perinatal asfiksi varlığı ile trombosit sayıları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.20).

Tablo 4.20 Trombosit Sayıları ile Demografik Veriler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Demografik Veriler		Trombosit sayısı(10 ³ /μL)		P
		Ortalama	Ortanca	
Cinsiyet	Erkek	111.73±29.74	121.5	0.185 _c
	Kız	105.91±32.61	113	
İntrauterin gelişim geriliği	Var	118.24±27.70	128	0.009_c
	Yok	107.02±31.43	117	
Canlandırma ihtiyacı	Var	108.66±31.33	116.5	0.590 _c
	Yok	110.37±30.55	120	
Perinatal asfiksi	Var	105.35±27.44	109	0.262 _c
	Yok	110.14±31.15	120	

_cmannwhitney u testi

Hastalar trombositopeni derecesine göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırıldığında MPV değeri hafif, orta ve ağır trombositopeni gruplarında ortanca olarak sırası ile 10.9, 11.1 ve 11.7 iken trombositopeni derecesi arttıkça MPV'nin de anlamlı bir şekilde arttığı görüldü. (p=0.039) (Tablo 4.21). Trombositopeni gelişme zamanı ile trombositopeni şiddeti arasında anlamlı fark saptanmadı. Trombositopenisi düzelen hastalarda düzelme zamanı hafif, orta ve ağır trombositopeni gruplarında ortanca olarak sırası ile 4, 6 ve 7 gün iken trombositopeni derecesi arttığında düzelmenin anlamlı şekilde daha uzun sürdüğü görüldü. (p<0.001) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21 Trombositopeni Derecesi ile MPV, Trombositopeni Gelişme Zamanı ve Trombositopeni Düzeltme Zamanının Karşılaştırılması

Bulgular		Trombositopeni derecesi			p
		Hafif	Orta	Ağır	
MPV (fl)	Ortalama	11±1.1	11.1±1.39	11.57±1.35	0.039_f
	Ortanca	10.9	11.1	11.7	
Trombositopeni gelişme zamanı (gün)	Ortalama	2.3±2.4	2.6±2.9	4.2±5.7	0.709 _g
	Ortanca	2	2	2	
Düzeltme zamanı (gün)	Ortalama	4.3±2.7	6.6±3.5	10.4±9.2	<0.001_g
	Ortanca	4	6	7	

_fOne Way Anova testi, _gKruskal Wallis testi

Hafif trombositopenisi olan 1 (%1), orta trombositopenisi olan 6 (%6) ve ağır trombositopenisi olan 35 (%76) hastanın transfüzyon ihtiyacı oldu. Hafif, orta ve ağır trombositopenisi olan hastalar transfüzyon ihtiyacı açısından karşılaştırıldığında trombositopeni derecesi arttıkça transfüzyon ihtiyacının da anlamlı olarak arttığı görüldü. (p<0.001) (Tablo 4.22). Hafif, orta ve ağır trombositopenisi olan hastaların ortanca transfüzyon sayıları sırası ile 0, 0 ve 1 olup, ağır grupta anlamlı olarak daha çok transfüzyon yapıldığı görüldü. (p<0.001) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22 Trombositopeni Derecesine Göre Trombosit Transfüzyonu İhtiyacı ve Sayısı

Tedavi		Trombositopeni derecesi						p
		Hafif		Orta		Ağır		
		n	%	n	%	n	%	
Trombosit transfüzyon ihtiyacı	Var	1	0.9	6	6.2	35	76	<0.001 _b
	Yok	109	99.1	91	93.8	11	24	
Trombosit transfüzyonu sayısı*		0.01± 0.09	0	0.12± 0.6	0	1.9± 1.8	1	<0.001 _g

_bkikare testi, _gKruskal Wallis testi *ölçümsel verilerde n yerine ortalama ± standart sapma, % yerine ortalanca değerleri sunulmaktadır.

Hafif, orta ve ağır trombositopenisi olanlar total lökosit sayısı açısından karşılaştırıldığında ortalanca total lökosit sayıları hafif, orta ve ağır grupta sırası ile 11215, 9760 ve 6895 iken 3 grup trombositopeni derecesi arttıkça total lökosit sayısının anlamlı şekilde azaldığı izlendi. (p=0.003) (Tablo 4.23).

Tablo 4.23 Trombositopeni Derecesine Göre Total Lökosit Sayısının Değerlendirilmesi

Total lökosit sayısı(µL)	Trombositopeni derecesi			p
	Hafif	Orta	Ağır	
Ortalama	12838±6039	12819±9078	12499±19456	0.003 _g
Ortanca	11215	9760	6895	

_gKruskal Wallis testi

İVK; ağır trombositopenisi olan hastaların %48'inde, orta trombositopenisi olanların %27'inde, hafif trombositopenisi olanların %10'unda izlenirken trombositopeni derecesi arttıkça, İVK sıklığının da anlamlı şekilde arttığı görüldü. ($p<0.001$ Tablo 4.24). İVK evreleri açısından üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. NEK sıklığı ağır, orta, hafif trombositopenisi olan gruplarda sırasıyla %33, %13, %3 olup trombositopeni derecesi arttıkça NEK sıklığının da anlamlı şekilde arttığı görüldü. ($p<0.001$) (Tablo 4.24). NEK evreleri açısından üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. BPD ağır trombositopenisi olan grupta %14, orta trombositopenisi olan grupta %13, hafif trombositopenisi olan grupta %5 sıklıkta görülürken, orta ve ağır grupta hafif gruba göre anlamlı olarak daha fazla görüldü. ($p=0.047$) (Tablo 4.24). Fizyolojik açıdan anlamlı PDA ağır, orta ve hafif trombositopenisi olan grupta sırasıyla %50, %33 ve %14 oranında görülürken, trombositopeni derecesi arttıkça PDA sıklığının da anlamlı olarak arttığı görüldü. ($p<0.001$) (Tablo 4.24).

Tablo 4.24 Trombositopeni Derecesi ile Postnatal Morbiditeler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Postnatal Morbiditeler		Hafif trombositopeni		Orta trombositopeni		Ağır trombositopeni		p
		n	%	n	%	n	%	
İntraventricüler Kanama	Var	11	10.2	26	26.8	24	47.8	<0.001 _b
	Yok	97	89.8	71	73.2	22	52.2	
İntraventricüler Kanama Evresi	Düşük evre (1-2)	7	63.6	15	57.7	11	45.8	0.549 _b
	İleri evre (3-4)	4	36.4	11	42.3	13	54.2	
Nekrotizan Enterokolit	Var	3	2.8	13	13.4	15	32.6	<0.001 _b
	Yok	105	97.2	84	86.6	31	67.4	
Nekrotizan Enterokolit Evreleri	Evre 1-2	2	66.7	7	53.8	9	60	0.901 _a
	Evre 3	1	33.3	6	46.2	6	40	
Bronkopulmoner Displazi	Var	5	4.6	13	13.4	7	14.3	0.047 _b
	Yok	103	95.4	84	86.6	39	85.7	
Patent Duktus Arteriozus	Var	14	13	32	33	23	50	<0.001 _b
	Yok	94	87	65	67	23	50	

^a Fisher testi, ^b ki kare testi

Trombositopeni nedenleri trombositopeni derecesine göre sınıflandırıldığında erken sepsiste %60 hafif, %34 orta, %7 ağır trombositopeni, plasental yetmezlikte %43 hafif, %38 orta, %19 ağır trombositopeni, geç sepsiste %50 hafif, %30 orta, %20 ağır trombositopeni izlendi (Tablo 4.25).

Tablo 4.25 Trombositopeni Nedenlerinin Trombositopeni Derecesine Göre İncelenmesi

Trombositopeni Nedenleri	Hafif trombositopeni		Orta trombositopeni		Ağır trombositopeni	
	n	%	n	%	n	%
Erken sepsis	67	59.8	38	33.9	7	6.3
Plasental yetmezlik bozuklukları preeklampsi, eklampsi,gestasyonel hipertansiyon, diğer dolaşım bozuklukları	20	42.6	18	38.3	9	19.1
Geç sepsis	10	50	6	30	4	20
Perinatal asfiksi	5	25	9	45	6	30
Kan değişimi	0	0	10	62.5	6	37.5
Nekrotizan enterokolit	0	0	7	63.6	4	36.4
İleri derece immatürite	4	57.1	2	28.6	1	14.3
Otoimmün	0	0	3	75	1	25
Polisitemi	1	25	3	75	0	0
Konjenital viral enfeksiyon	0	0	1	50	1	50
Metabolik hastalık	1	50	0	0	1	50
Alloimmün trombositopeni	0	0	0	0	2	100
Kalıtsal trombositopeni	0	0	1	50	1	50
Dissemine intravasküler koagülasyon	0	0	1	50	1	50
Kemik iliği tutulumu (lösemi vs.)	0	0	0	0	1	100

Hafif trombositopenisi olan hastaların %10'u, orta trombositopenisi olan hastaların %30'u, ağır trombositopenisi olan hastaların %48'i kaybedildi. Hafif, orta ve ağır trombositopenisi olan hastalar mortalite açısından karşılaştırıldığında üç grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı saptandı ($p<0.001$) (Tablo 4.26).

Tablo 4.26 Trombositopeni Derecesine Göre Mortalitenin Değerlendirilmesi

Mortalite	Hafif trombositopeni		Orta trombositopeni		Ağır trombositopeni		p
	n	%	n	%	n	%	
Ölen	11	10.2	29	29.9	22	47.8	<0.001 ^b
Taburcu	97	89.8	68	70.1	24	52.2	

^bkikare testi

Hastaların MPV değerleri gestasyon haftası ve doğum ağırlığına göre karşılaştırıldığında, gestasyon haftası ve doğum ağırlığı ile MPV değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.27).

Tablo 4.27 Hastaların MPV Değerlerinin Gestasyon Haftası ve Doğum Ağırlıklarına Göre

Mean platelet volume(fl)			p
Gestasyon haftası	Ortalama	Ortanca	0.117 ^f
>37	11.07±1.28	11.1	
32-36	11±1.18	10.9	
28-31	11.49±1.50	11.8	
<27	11.42±1.38	11.5	
Doğum Ağırlığı (gr)	Ortalama	Ortanca	p
Normal (> 2499)	11.05±1.2	11.05	0.120 ^f
Düşük doğum ağırlıklı (1500-2499)	11.02±1.21	10.9	
Çok düşük doğum ağırlıklı (1000-1499)	11.40±1.37	11.6	
İleri derecede düşük doğum ağırlıklı (<1000)	11.47±1.46	11.7	

^fOne way Anova testi

Hastaların MPV değeri cinsiyet, IUGR varlığı, canlandırma ihtiyacı ve perinatal asfiksi varlığı açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.28).

Tablo 4.28 Hastaların MPV Değerlerinin Demografik Verilerine Göre İncelenmesi

Demografik Veriler		Mean Platelet Volume(fl)		P
		Ortalama	Ortanca	
Cinsiyet	Erkek	11.17±1.34	11.2	0.975 ^d
	Kız	11.17±1.18	11.1	
İntrauterin gelişim geriliği	Var	11.24±1.18	11.3	0.633 ^d
	Yok	11.15±1.3	11.2	
Canlandırma ihtiyacı	Var	11.23±1.28	11.45	0.517 ^d
	Yok	11.13±1.29	11.1	
Perinatal asfiksi	Var	11±0.95	10.8	0.486 ^d
	Yok	11.18±1.31	11.3	

^dbağımsız değişkenlerde t testi

Hastaların MPV değeri ile trombositopeni gelişme zamanı arasında anlamlı ilişki saptanamadı. Hastaların %21'i trombositopenisi düzelemeden kaybedildi. MPV ile trombositopenisi düzelen hastaların düzelleme süresi arasında anlamlı ilişki saptanamadı (Tablo 4.29).

Tablo 4.29 Hastaların MPV Değerleri ile Trombositopeni Gelişme ve Düzeltme Zamanı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Mean Platelet Volume(fl)			
Trombositopeni gelişme zamanı (gün)		Trombositopeni düzelme zamanı (gün)	
r	p	r	p
0.057	0.366 ^e	0.084	0.237 ^e

^ePearson korelasyon testi

Trombosit transfüzyonu ihtiyacı olan hastaların ortalama ve ortanca MPV değerleri sırası ile 11.7±1.4 fl ve 11.9 fl iken transfüzyon ihtiyacı olmayanların ortalama ve ortanca MPV değerleri sırası ile 11.0±1.2 fl ve 11 fl olup, trombosit transfüzyonu ihtiyacı olan hastaların MPV değerleri anlamlı şekilde daha yüksekti (p=0.003) (Tablo 4.30). Trombosit transfüzyonu yapılan hastalarda MPV değeri ile transfüzyon sayısı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.30).

Tablo 4.30 Hastaların MPV Değerleri ile Transfüzyon İhtiyacının ve Transfüzyon Sayısının Değerlendirilmesi

Transfüzyon İhtiyacı	Mean Platelet Volume(fl)		
	Ortalama	Medyan	p
Var	11.7±1.4	11.95	0.003^a
Yok	11.0±1.2	11	
Transfüzyon Sayısı	r	p	
	0.094	0.553 ^e	

^abağımsız değişkenlerde t testi, ^ePearson korelasyon testi

Hastaların MPV değerleri, İVK varlığı ve evresine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. NEK gelişen hastaların ortalama ve ortanca MPV değerleri sırası ile 11.6±1.3 fl ve 11.9 fl olup, NEK gelişmeyen hastaların ortalama ve ortanca MPV değerleri 11.1±1.2 fl ve 11,1 fl olarak saptandı. NEK gelişen hastaların MPV değerleri gelişmeyen hastalardan anlamlı şekilde daha fazla idi (p=0.046)

(Tablo 4.31). NEK gelişen hastaların MPV değerleri NEK evresine göre karşılaştırıldığında gruplar arasındaki istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların MPV değerleri BPD gelişip gelişmemesine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Hemodinamik anlamlı PDA'sı olan hastaların MPV değeri ortalaması 11.5 ± 1.4 fl, ortancası 11.7fl iken hemodinamik anlamlı PDA olmayan hastaların MPV değeri ortalaması 11.0 ± 1.2 fl, ortancası 10.9fl saptandı. Hemodinamik anlamlı PDA olan olguların MPV değeri olmayan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0.004$) (Tablo 4.31).



Tablo 4.31 Hastaların MPV Değerleri ile Postnatal Morbiditelerinin Değerlendirilmesi

Postnatal Morbiditeler		Mean platelet volume(fl)		
		Ortalama	Medyan	p
İntraventriküler kanama	Var	11.35±1.4	11.70	0.203 _d
	Yok	11.11±1.23	11.05	
İntraventriküler kanama evresi (intraventriküler kanaması olan hastalar)	Düşük evre (1-2)	11.45±1.48	11.70	0.569 _d
	İleri evre (3-4)	11.24±1.34	11.40	
Nekrotizan enterokolit	Var	11.61±1.39	11.9	0.046_a
	Yok	11.11±1.25	11.1	
Nekrotizan enterokolit evreleri (Nekrotizan enterokolit gelişen hastalar)	Evre 1-2	11.63±1.03	11.7	0.935 _d
	Evre 3	11.58±1.84	12	
Bronkopulmoner displazi	Var	11.49±1.88	11.50	0.365 _d
	Yok	11.14±1.2	11.15	
Patent duktus arteriozus	Var	11.55±1.4	11.7	0.004_a
	Yok	11.03±1.2	10.9	

abağımsız değişkenlerde t testi

Taburcu olan hastalar ve ex olan hastaların MPV değeri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.32).

Tablo 4.32 Hastaların MPV Değerlerine Göre Mortalitetlerinin İncelenmesi

Mortalite	Mean platelet volume		
	Ortalama	Ortanc a	p
Ölen	11.37±1.28	11.65	0.167 _d
Taburcu	11.11±1.28	11.1	

^dbağımsız değişkenlerde t testi

Taburcu olan hastaların gebelik haftası ortalaması 34.8±4.0, ortancası 36 iken ölen hastaların gebelik haftası ortalaması 27.9±4.8, ortancası 26 idi ve bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0.001$) (Tablo 4.33). Taburcu olan hastaların doğum tartısı ortalaması 2289.47±929.6, ortancası 2289.5 gram iken ölen hastaların ortalama doğum ağırlığı 1233.71±990.56, ortanca 747.5 gram olup, ölen hastaların doğum ağırlığı yaşayan hastalardan istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha düşük idi ($p<0.001$) (Tablo 4.33).

Ölen hastaların, taburcu olan hastalara kıyasla doğum salonunda canlandırma gereksinimleri anlamlı olarak daha fazla ve 1. ve 5. dakika Apgar skorları anlamlı olarak daha düşük idi ($p<0.001$) (Tablo 4.33). Perinatal asifiksi oranı ölen hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek idi ($p<0.001$) (Tablo 4.33).

Tablo 4.33 Taburcu Olan ve Exitus Olan Hastaların Demografik Verilerinin İncelenmesi

Demografik Veriler		Taburcu olan hastalar		Exitus olan hastalar		p
		n	%	n	%	
Gebelik haftası*		34.8±4.0	36	27.9±4.8	26	<0.001c
Doğum tartısı (gram)*		2289.47±929.62	2289.5	1233.71±990.56	747.50	<0.001c
Cinsiyet	Erkek	118	62.4	36	52	0.540b
	Kız	71	37.6	26	48	
Canlandırma ihtiyacı	Var	45	23.8	54	87.1	<0.001b
	Yok	144	76.2	8	12.9	
Perinatal asfiksi	Var	10	11.1	13	21	<0.001b
	Yok	179	88.9	49	79	
SGA/IUGG varlığı	Var	46	24.3	9	14.5	0.105b
	Yok	143	75.7	53	85.5	
Apgar 1. dakika*		6.4±2.2	7	3.6±2.2	3	<0.001c
Apgar 5. dakika*		8.4±1.7	9	6.2±2.0	6	<0.001c

iki kare testi, mannwhitney u testi, *ölçümsel verilerde n yerine ortalama ± standart sapma, % yerine ortanca değerleri sunulmaktadır.

Taburcu olan hastalar ile ölen hastaların trombositopeni geliştiğinde bakılan total lökosit sayıları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Taburcu olan hastaların trombositopeni geliştiğinde bakılan hemoglobin değeri ortalaması 17.4±3.7 g/dL, ortancası 18.2 g/dL iken ölen hastaların trombositopeni geliştiğinde bakılan hemoglobin değeri 12.0±3.7 g/dL, ortancası 12.4 g/dL olup, ölen hastaların trombositopeni zamanındaki hemoglobin değerleri sağ kalanlardan anlamlı olarak daha düşük idi (p<0.001) (Tablo 4.34).

Tablo 4.34 Taburcu Olan ve Exitus Olan Hastaların Total Lökosit Sayıları ve Hemoglobin Değerlerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar	Taburcu olan hastalar		Exitus olan hastalar		p
	Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan	
Total lökosit sayısı (µL)	12373±7413	10575	13965±17355	10175	0.373 _c
Hemoglobin(g/dL)	17.44±3.78	18.2	12.05±3.79	12.45	<0.001 _c

_cmannwhitney u testi

Taburcu olan 16 hastanın (%8.5), kaybedilen 26 hastanın (%42) transfüzyon ihtiyacı oldu. İki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi (p<0.001) (Tablo 4.35). Transfüzyon gereksinimi olan hastalar içinde, kaybedilen ve taburcu olan hastaların transfüzyon sayıları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.35 Taburcu Olan ve Exitus Olan Hastaların Tedavi Gereksinimleri Açısından Karşılaştırılması

Tedavi		Taburcu olan hastalar		Ölen Hastalar		p
		n	%	n	%	
Trombosit transfüzyonu ihtiyacı	Var	16	8.5	26	41.9	<0.001 _b
	Yok	173	91.5	36	58.1	
Transfüzyon yapılanlarda transfüzyon sayısı		1.94±1.12 Min:1 Max:4	1.5	2.65±1.99 Min:1 Max:9	2	0.314 _c

_bki kare testi, _cmannwhitney u testi

Ölen hastalarda (%47), taburcu olan hastalara (%17) kıyasla istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha yüksek oranda İVK olduğu görüldü (p<0.001) (Tablo 4.36). Ayrıca ileri evre İVK sıklığı da ölen hastalarda anlamlı olarak daha fazla idi.

Ölen grupta NEK sıklığının (%31) taburcu olan gruptan (%6) anlamlı şekilde daha fazla olduğu tespit edildi ($p<0.001$) (Tablo 4.36). Benzer şekilde kaybedilen hastaların BPD ve PDA oranlarının da taburcu olan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.36).

Tablo 4.36 Taburcu Olan ve Exitus Olan Hastaların Postnatal Morbiditelerinin Karşılaştırılması

Postnatal Morbiditeler		Taburcu olan hastalar		Exitus olan hastalar		P
		n	%	n	%	
İntraventriküler kanama	Var	32	16.9	29	46.8	<0.001 _b
	Yok	157	83.1	33	53.2	
İntraventriküler kanama evresi	Düşük evre (1-2)	25	78.1	8	27.6	<0.001 _b
	İleri evre (3-4)	7	21.9	21	72.4	
Nekrotizan enterokolit	Var	12	6.3	19	30.6	<0.001 _b
	Yok	179	93.7	43	69.4	
Nekrotizan enterokolit evreleri	Evre 1-2	8	66.7	10	52.6	0.440 _b
	Evre 3	4	33.3	9	47.4	
Bronkopulmoner displazi	Var	24	12.7	1	1.6	0.01 _b
	Yok	165	87.3	61	98.4	
Patent duktus arteriozus	Var	29	15.3	40	64.5	<0.001 _b
	Yok	160	84.7	22	35.5	

_bki kare testi

Ölen hastaların 13(%21)'ünde erken sepsis, 11 (%18)'inde plasental yetmezlik, 11(%18)'inde perinatal asfiksi, 9(%14.5)'unda NEK, 7(%11)'sinde ileri derece immatüritenin trombositopeni nedeni olduğu saptandı (Tablo 4.37).

Tablo 4.37 Exitus Olan Hastaların Trombositopeni Etiyolojileri

Trombositopeni Nedenleri	Exitus olan hastalar	
	n	%
Erken sepsis	13	21
Plasental yetmezlik (Preeklempsi.eklempsi...)	11	17.7
Perinatal asfiksi	11	17.7
Nekrotizan enterokolit	9	14.5
İleri derece immatürite	7	11.3
Geç sepsis	3	4.8
Kalıtsal trombositopeni	2	3.2
Otoimmün	1	1.6
Kemik iliği tutulumu(lösemi vs.)	1	1.6
Konjenital viral enfeksiyon	1	1.6
Metabolik hastalık	1	1.6
Dissemine intravasküler koagülasyon	1	1.6
Kan değişimi	1	1.6

5. TARTIŞMA

Çalışmada 2017-2018 yıllarında hastanemiz YDYBÜ ve yenidoğan servisine yatırılan 3661 yenidoğanın tanı ve laboratuvar bulguları tarandığında trombosit sayısı $<150 \times 10^3/\mu\text{L}$ olduğu belirlenen toplam 251 (%6,8) yenidoğan olduğu saptanmıştır. Literatürde tüm yenidoğanlarda trombositopeni prevalansı %1-5 (1,4,7) olarak bildirilmekteyken YDBÜ'de yatan bebeklerde %22-35 olarak bildirilmektedir (1,8). Ülkemizde yapılan benzer çalışmalarda trombositopeni prevalansı %3,8(127) ve %9,4(128) bulunmuştur. Hastanemiz yenidoğan servisinde genelde term, eşlik eden ciddi komorbiditesi olmayan; yenidoğan sarılığı, tartı kaybı, hafif dehidratasyon gibi nedenlerle hastalar yatmaktadır. Bu tür hastalardaki trombositopeni prevalansı YDYBÜ'de yatan hastalara göre daha düşüktür. Çalışmada trombositopeni prevalansının (%6,8) literatürdeki YDYBÜ trombositopeni prevalansına göre düşük saptanmasının nedeninin taranan hastaların önemli bir kısmının yenidoğan servisinde yatan hastalar olduğu ve gelişen YDYBÜ koşullarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmada trombositopenisi olan yenidoğanların %61'inin erkek olduğu tespit edilmiştir. Yenidoğanlarda sepsisin erkek bebeklerde daha sık geliştiği ve erkek cinsiyetin sepsis için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (13). Bhat ve arkadaşları gestasyonel hipertansiyonu olan annelerin bebeklerinde erkeklerde trombositopeninin daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (35). Çalışmada trombositopeninin erkeklerde daha sık görülmesinin nedeninin, trombositopeniye yol açan en sık nedenlerin erkek cinsiyette daha fazla görülmesi olduğu düşünüldü. Ulusoy ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada da sonuçlar benzer olup trombositopenisi olan 134 yenidoğanın %64'ü erkek saptanmıştır (127).

Çalışmamızda trombositopenik yenidoğanların %34'ünün term, %66'sının prematüre olduğu ve olguların %67'sinin 2500 gram altı doğum ağırlığına sahip olduğu belirlenmiştir. Literatürde gestasyonel hafta düştükçe trombositopeni prevalansının arttığı, bu durumun prematürelere kemik iliği gelişiminin tamamlanamaması ve buna bağlı yetersiz megakaryosit ve trombosit üretiminden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (1,8,10). Ayrıca gestasyonel hafta düştükçe sepsis, NEK gibi komorbiditelerin artması;

preeklampsi, eklampsi, gestasyonel hipertansiyon gibi trombositopeniye neden olan durumların aynı zamanda erken doğumlara da yol açması nedenleriyle (112) prematüritenin trombositopeni sıklığını arttırdığı düşünülmektedir. Dolayısı ile prematüre bebeklerde trombositopeninin daha sık saptandığını gösteren bulgularımız literatürle uyumludur.

Yenidoğanlarda trombositopeniye neden olan mekanizmalar; trombosit tüketiminin artması, trombosit üretiminin azalması, hipersplenizm veya bunların kombinasyonudur (1, 2, 5). Altta yatan mekanizma etyoloji ile ilişkilidir. Trombositopeninin sepsiste artmış tüketim ve kemik iliğinde üretimin baskılanmasından (2,20), plasental yetmezliklerde trombosit üretimindeki azalmadan (2, 9, 10), NEK'te enfeksiyona bağlı yıkımdan, fonksiyonsuz trombosit üretiminden ve DİK'e bağlı olarak (2,21), perinatal asfiksisi olan hastalarda trombosit üretimin azalmasına bağlı (2,9) geliştiği düşünülmektedir. Çalışmamızda hastaların trombositopeni nedenleri değerlendirildiğinde; en sık nedenler erken sepsis (%45), plasental yetmezlik (%17), geç sepsis (%8), perinatal asfiksi (%8), kan değişimi (%6), NEK (%4), ileri derece immatürite (%3), otoimmün hastalıklar ve polisitemi (%2) polisitemi iken konjenital viral enfeksiyon, metabolik hastalık, alloimmün trombositopeni, kalıtsal trombositopeni, DİK ve konjenital lösemi diğer nadir nedenler olarak saptandı. Prematürelerde en sık nedenler erken sepsis (%37), plasental yetmezlik (%23), geç sepsis (%7) ve NEK (%6) iken termlerde erken sepsis (%59), geç sepsis (%9), plasental yetmezlik (%9), ve kan değişimi (%9) idi. Literatürde sepsis, NEK, plasental yetmezliklere bağlı hipoksi neonatal trombositopeninin en sık nedenleri olarak bildirilmiştir (1,2,9,10,11). Ülkemizde 2012 yılında 229 trombositopenik yenidoğanla yapılan bir çalışmada trombositopeninin en sık nedenleri sırası ile sepsis, preeklampsi-eklempsi ve prematürite olarak saptanmıştır (127). Tüm bu veriler ışığında bulgularımız literatür ile uyumludur. Çalışmada etiyolojide sepsisin yüksek oranda görülmesinin; hastanemizin konumu itibarı ile hasta profilinin genel olarak yaşam ve hijyen koşulları kötü, sosyoekonomik düzeyleri düşük vatandaşlar ve mülteci hastalar olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Preeklampsi, eklampsi gibi plasental yetmezlikler hastanemizin perinatoloji merkezi olması nedeniyle sık görülmektedir. Hastanemize çok sayıda takipsiz gebe başvurusu olduğundan perinatal asfiksi de sık görülmektedir. Literatürde trombositopeni nedeni olarak çok sık görülmeyen kan

değişimine bağlı trombositopeniler hastanemizde sık görülmektedir. Bunun özellikle mülteci hasta gurubunda yenidoğan sarılığı nedeniyle hastaneye başvuruların geç olması ve bu nedenle sık kan değişimi yapılan bir merkez olmamızdan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmada hastaların %81'inde erken başlangıçlı, %19'unda geç başlangıçlı trombositopeni izlenirken ortanca trombositopeni gelişme zamanı 2 gün olarak saptandı. Erken trombositopeninin daha sık olmasının; çalışmada trombositopeniye yol açan en sık nedenlerden olan erken sepsis, fetal hipoksiye yol açan plasental yetmezlikler, perinatal asfiksi gibi nedenlerin daha çok erken trombositopeniye neden olmasından (3) kaynaklandığı düşünülmektedir. Literatürde neonatal trombositopeninin daha çok erken başlangıçlı olduğu bildirilirken (1,115,118), bizim sonuçlarımız da literatürle uyumlu olarak bulunmuştur.

Çalışmada erken trombositopeninin en sık nedenleri erken sepsis (%53), plasental yetmezlik (preeklampsi, eklampsi, gestasyonel hipertansiyon, plasental dolaşım bozuklukları) (%23) ve perinatal asfiksi (%9) iken geç trombositopeninin en sık nedenleri geç sepsis (%42), NEK (%23) ve kan değişimiydi (%21). Literatürde erken trombositopeninin en sık nedenleri plasental yetmezliklere sekoder hipoksiler, sepsis ve perinatal asfiksi; geç trombositopeninin en sık nedenleri sepsis ve NEK olarak bildirilirken sonuçlarımız literatürle uyumludur (1).

Erken ve geç trombositopenisi olan grupların gestasyon haftaları ve doğum ağırlıkları benzerdi. Erken trombositopenisi olan bebeklerde IUGR (%25) geç trombositopenisi olanlardan (%8) anlamlı şekilde daha fazla idi. Literatürde IUGR olan yenidoğanların bir kısmının plasental yetmezliğe bağlı fetal hipoksiye maruz kaldığı ve buna bağlı erken dönemde trombositopeni geliştiği bildirilmiştir (3). Bu veriler ışığında sonuçlarımız literatürü destekler niteliktedir. Çalışmada IUGR olan yenidoğanların trombosit sayısı IUGR olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Bunun IUGR olan yenidoğanlarda daha sık erken trombositopeni görülmesi ve erken grupta trombositopeninin daha hafif seyretmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (118).

Geç trombositopeni gelişen bebeklerin tanı anında ortalama ve ortanca ($98.50 \pm 31.88 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$), ve ortanca ($105.5 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$) trombosit sayıları, erken trombositopenisi olan olguların ortalama ($112.07 \pm 30.22 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$) ve ortanca ($122 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$) trombosit sayılarından anlamlı şekilde daha düşüktü. Benzer şekilde geç trombositopeni grubundaki hastaların trombositopeni epizotundaki en düşük trombosit sayıları erken trombositopeni grubundaki hastaların en düşük değerlerinden anlamlı şekilde daha düşük idi. Bu durumun çalışmada geç trombositopeniye neden olan en sık nedenler olan geç sepsis, nekrotizan enterokolit ve kan değişiminin daha sık orta ve ağır derecede trombositopeniye yol açarken, erken grupta en sık nedenler olan erken sepsis ve plasental yetmezliklerin daha sık hafif trombositopeniye neden olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Literatürde geç trombositopeninin daha ağır seyirli olduğu bildirilirken bizim sonuçlarımızda tüm bu veriler ışığında literatürle uyumluydu (118).

Trombositopenisi olan hastaların %21'i trombositopenisi düzelemeden kaybedildi. Trombositopenisi düzelen hastalarda trombositopeni düzeme süresi erken olgularda ortanca 5 gün, geç trombositopeni grubunda ortanca 3 gün olup, erken grupta istatistiksel anlamlı daha uzun sürede düzeme olduğu saptandı. Geç trombositopenilerde trombositopeni daha şiddetliyen, trombositopeni düzeme zamanının trombositopeninin şiddetiyle zıtlık göstermesi dikkat çekiciydi. Bu durumun özellikle prematüre hastalarda günler ilerledikçe kemik iliği matürasyonunun artması ve efektif trombosit üretiminin de buna bağlı artmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Ayrıca geç trombositopeni grubunda hastaların %25'ine trombosit transfüzyonu uygulanırken erken grupta bu oranın %15 olması ve trombosit transfüzyonu yapılan hastaların trombositopenisinin daha hızlı düzelmesinin, geç grubun erken gruptan daha kısa sürede düzelmesinde etkili olabileceği düşünüldü. Literatürde erken trombositopenilerin genelde 10 gün içinde kendini sınırladığı, geç trombositopenilerin daha ağır seyrettikleri ve düzelmelerinin birkaç haftayı bulabileceği bildirilmiş olup (1) düzeme süresine ilişkin bizim çalışmamıza benzer bir karşılaştırmaya rastlanmamıştır.

Literatür taramasında erken ve geç trombositopenisi olan yenidoğanların mortalitelerine ilişkin bir kıyaslamaya rastlanmadı. Çalışmada erken trombositopeni grubunda 49(%24), geç trombositopeni grubunda 13 (%27) hasta kaybedilmiş olup, iki

grup arasında mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Özellikle benzer gestasyon haftaları ve doğum ağırlıklarına sahip iki grubun mortaliteleri arasındaki paralellik nedeniyle trombositopeni gelişme zamanının mortalite üzerinde bir etkisinin olmadığı düşünüldü.

İVK en sık preterm bebeklerde görülen ve kendine has patofizyolojisi olan bir intrakraniyal kanama şeklidir. İVK'nın ortaya çıktığı subependimal germinal matiks jelatinöz, destek dokusundan fakir, sellüler ve vasküler ağ açısından zengin bir yapıdadır. Damarlar, kas, elastin ya da kollajenden yoksun ve tek tabakalıdır. Bunun yanında, prematüre bebeklerde sistemik kan basıncındaki değişikliklere karşı serebral damarlarda otonöregülasyon mekanizmaları yetersizdir. Tüm bu faktörler vasküler yırtılma ve kanamaların kolayca gerçekleşmesine neden olmaktadır (92). İVK ile trombositopeninin ilişkili olduğunda dair literatürde yayınlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda İVK ağır trombositopenisi olan hastaların %47.8'inde, orta trombositopenisi olanların %26.8'inde, hafif trombositopenisi olanların %10.2'sinde izlenirken trombositopeni derecesi arttıkça İVK sıklığının da anlamlı şekilde arttığı izlendi. Von Lindern ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da sonuçlar bizim çalışmamızla benzer olup trombositopeni derecesi arttıkça İVK sıklığının arttığı tespit edilmiştir (46). Ancak bizim çalışmamızda hastaların trombositopeni derecesine göre gestasyon haftası ortanca değerleri hafif, orta ve ağır sırası ile 36, 34 ve 29 olduğundan grupların İVK prevalansının hastaların gestasyon haftalarından da etkilendiği düşünüldü. Çalışmada Von Lindern ve arkadaşlarının çalışmasına (46) benzer olarak İVK'sı olan hastaların İVK evreleri ile trombositopeni dereceleri arasında anlamlı ilişki saptanamadı.

NEK, yenidoğan döneminde hayatı tehdit eden en sık gastrointestinal acil olup, aynı zamanda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. NEK tablosu sıklıkla postnatal ilk iki haftada ortaya çıksa da, term bebeklerde daha erken olabileceği gibi prematürelere bu süre üç aya kadar uzayabilmektedir (29,31). Trombositopeni enfeksiyona bağlı yıkımdan, fonksiyonsuz trombosit üretiminden ve DİK'e bağlı olarak gelişir (2,21). Bizim çalışmamızda geç trombositopeni grubundaki NEK sıklığı (%29) erken trombositopeni grubundaki NEK sıklığından (%8) anlamlı şekilde daha yüksekti. Bu durumun NEK'in yaşamın ilk günlerinde daha nadir görülmesinden ve genelde ilk 2 haftada ortaya

çıkmasından kaynaklandığı düşünüldü (29,31). NEK sıklığı ağır, orta, hafif trombositopenisi olan gruplarda sırasıyla %32.6, %13.4, %2.8 iken trombositopeni derecesi arttıkça NEK sıklığının da anlamlı şekilde arttığı saptandı. Ververidis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada evre 2 ve üzeri NEK olgularının %88'inde ağır trombositopeni görülmüştür (119). Bizim çalışmamızda NEK gelişen olgularda %48.4 ağır, %41.9 orta ve %9.7 hafif trombositopeni görüldü. Trombositopeni derecesi arttıkça NEK sıklığının artmasının, NEK'in genelde ağır trombositopeni yapması ve çalışma grubunun trombositopeni derecesi ile gestasyon haftasının ters orantılı olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Duktus arteriozusun yaşamın ilk 72 saatinden sonra hala kapanmaması PDA olarak tanımlanır (101). Duktus arteriozus'un yapısal kapanması önceden programlanmış bir yeniden şekillenme (remodelling) olayıdır. Bu yeniden şekillenmenin hazırlığı intrauterin dönemde başlar; birçok hümorale ve mekanik uyarıyı içerir. İntimal dokuda fibröz proliferasyonla gerçekleşir. Doğumdan hemen sonra kandaki oksijen konsantrasyonunun artması, duktus dokusundaki medial düz kasın kasılmasına neden olur. Kasılmayla duktusun boyu kısalır ve kalınlaşır. Bu kasılma, vaza vazorum'ları tıkar ve duktal dokuda hipoksiyle sonuçlanır. Duktustaki kan akımı azalır. Dakikalar içinde tıkanan duktusta aktive olmuş trombositler birikir ve yapışır (135). Literatürde trombositopeni ve PDA ilişkisi üzerine birçok çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızda fizyolojik açıdan anlamlı PDA ağır, orta ve hafif trombositopenisi olan grupta sırasıyla %50, %33 ve %14 oranında görülürken trombositopeni derecesi arttıkça PDA prevalansının da anlamlı şekilde arttığı görüldü. Dizdar ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı çalışmada 154 hemodinamik anlamlı PDA'sı olan ve 207 PDA'sı olmayan hastanın ilk 3 günde bakılan en düşük trombosit sayıları karşılaştırıldığında, PDA'sı olan grubun trombosit sayılarının, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (120). 2010 yılında Almanya'da yapılan bir çalışmada da sonuçlar benzer olup trombositopeninin PDA gelişimi için bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (128). Bu bilgiler ışığında ilk 72 saatte gelişen trombositopenilerin duktus arteriozusun kapanmamasına neden olabileceği düşünülmektedir. Ancak bizim çalışmamızda geç trombositopeni grubundaki hastalarda hemodinamik anlamlı PDA (%40) sıklığı erken gruptan (%25) anlamlı şekilde daha fazla saptanmıştır. PDA gelişen hastalar erken ve geç trombositopeni subgruplarına

ayrıldıklarında gestasyon haftaları ortanca değerleri sırası ile 27 ve 28 idi. Benzer gestasyon haftalarına sahip iki gruptan geç trombositopenisi olanlarda neden daha sık PDA geliştiği anlaşılamamış olup literatürde erken ve geç trombositopeninin PDA ile ilişkisine yönelik bir veriye rastlanmadı.

BPD akciğerlerde terminal matürasyon ve alveol gelişimi için gerekli olan sinyalizasyonun engellenmesi neticesinde oluşan gelişimsel bir bozukluktur. alveolar septasyon ve yüzey alanında azalma, alveoler ve kapiller hipoplazi ile karakterizedir. Bundan dolayı alveolizasyonun duraklaması olarak değerlendirilmektedir (105,106). Literatürde trombositopeni ve BPD ilişkisi üzerine yeterli sayıda çalışma olmayıp, Çekmez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada benzer gestasyon haftasına sahip BPD gelişen ve gelişmeyen gruplar karşılaştırıldığında, BPD gelişen grupta 1. ve 3.gün bakılan trombosit sayıları daha düşük saptanmıştır. Bizim çalışmamızda BPD ağır trombositopenisi olan grupta % 14.3, orta trombositopenisi olan grupta % 13.4, hafif trombositopenisi olan grupta %4.6 sıklıkta görülürken üç grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı. Hafif, orta ve ağır trombositopeni gruplarının ortanca gestasyon haftaları sırası ile 36,34 ve 29 iken BPD prevalanslarının sırası ile %4.6 ve %13.4 ve 14.3 olması nedeniyle, trombosit sayısı $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ in altında olan yenidoğanlarda BPD gelişme riskinin artmış olabileceği düşünüldü.

Hafif, orta ve ağır trombositopenisi olanlar total lökosit sayısı açısından karşılaştırıldığında ortanca total lökosit sayıları hafif, orta ve ağır grupta sırası ile 11215, 9760 ve 6895 iken trombositopeni derecesi arttıkça total lökosit sayısının anlamlı şekilde azaldığı görüldü. Bu durumun kemik iliğinde trombosit üretiminin azalmasıyla benzer olarak diğer serilerin de üretiminin azalmasından (1,2,5) kaynaklandığı düşünüldü. Literatürde benzer bir kıyasa rastlanmamıştır.

Hafif trombositopenisi olan hastaların %10.2'si, orta trombositopenisi olan hastaların %29.9'u, ağır trombositopenisi olan hastaların %47.8'i ex olurken, trombositopeni derecesi arttıkça mortalitenin de anlamlı şekilde arttığı saptandı. Literatürde trombositopeni derecesi arttıkça mortalitenin arttığına dair yayınlar mevcut olup (121) bizim sonuçlarımız da literatürle uyumludur. Özellikle benzer gestasyon haftasına sahip hafif ve orta grubun mortalitelerinin farkı nedeniyle, trombositopeni derecesinin

hastaların prognozu açısından önemli bir gösterge olarak değerlendirilebileceği düşünüldü.

MPV tam kan sayımlarında ölçülen bir parametre olup özellikle trombosit yıkımının arttığı ve buna bağlı trombosit sayısının azaldığı durumlarda artan bir parametredir (132). Literatürde yenidoğanlar için MPV normal aralığı 7,5-9,5 fl iken trombositopenik yenidoğanlarda 10-12 fl olarak bildirilmiştir(116) Bizim çalışmamızda trombositopenisi olan olguların ortalama ve ortanca MPV değeri sırasıyla 11. 1±1. 2 fl ve 11. 2 fl olup sonuçlar literatürle uyumluydu. Hastaların trombositopeni derecesi arttıkça MPV değerleri de anlamlı olarak artmaktaydı. Bu nedenle MPV ile trombositopeni şiddetinin doğru orantılı olduğu düşünüldü. Çalışmada trombosit transfüzyonu ihtiyacı olan hastaların MPV değeri ortancası 11,95 fl,transfüzyon ihtiyacı olmayanların MPV değeri ortancası 11 fl iken trombosit transfüzyonu ihtiyacı olan hastaların MPV değerleri anlamlı derecede daha yüksek idi. Çalışmada İVK ve BPD gelişen hastalarda MPV değerleri gelişmeyenlere göre daha yüksek olsa da, aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. NEK gelişen olgularda MPV değeri gelişmeyenlere göre anlamlı şekilde daha yüksekti. Olgularda PDA prevelansının trombositopeni derinleştikçe anlamlı şekilde arttığı saptanmış olup PDA saptanan hastaların MPV değerlerinin de trombositopeni derecesiyle paralel olarak PDA saptanmayanlara göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Çekmez ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı bir çalışmada MPV değerleri ile postnatal morbiditeler arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup; BPD,NEK ve İVK'sı olan hastalarda yaşamın ilk gününde bakılan MPV değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (133). MPV ve PDA ilişkisine yönelik veriler çelişkili olup bazı çalışmalarda aralarında anlamlı ilişki saptanırken bazı çalışmalarda saptanamamıştır. Dizdar ve arkadaşları PDA'sı olan ve olmayan grupları karşılaştırdığında MPV değerleri arasında anlamlı fark saptanamışken (120) Demir ve arkadaşları PDA'sı olan hastalarda olmayanlara göre MPV değerini anlamlı şekilde yüksek saptamıştır (134). Tüm bu veriler ışığında MPV'nin trombositopeni derecesi ile doğru orantılı olduğu ancak postnatal morbiditeler açısından net bir belirteç olamayacağı düşünüldü.

Çalışmada taburcu olan hastaların gebelik haftası ve doğum ağırlığı ortanca değerleri sırası ile 36 ve 2289 gram iken kaybedilen hastaların 27 ve 747 gram idi. Prematür

doğum, gelişmiş ülkeler dahil olmak üzere tüm dünyada neonatal morbidite ve mortalitenin en sık nedeni olmakla birlikte doğumsal anomali saptanmayan neonatal ölümlerin yaklaşık %75'i prematürite kaynaklıdır. (112). Çalışmamızda trombositopenik yenidoğanlarda da sonuçlar benzer olup ex olan ve taburcu olan hastalar arasındaki en önemli farkın prematürite olduğu saptanmıştır.

Çalışmada ölen hastaların canlandırma ihtiyacı taburcu olanlara göre anlamlı derecede fazlaydı ve 1. ve 5. dakika APGAR skorları taburcu olanlara göre anlamlı derecede yüksek idi. Bu durumun da iki grup arasındaki gebelik haftası ve doğum ağırlıkları farklarından kaynaklandığı düşünüldü.

Transfüzyon ihtiyacı taburcu olan hastalarda %8.5, ölen hastalarda %42 iken transfüzyon ihtiyacı ölenlerde anlamlı şekilde daha fazlaydı. Literatürde trombosit transfüzyonu yapılan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (123,124,125). Ancak mortalitenin transfüzyona bağlı olarak artıp artmadığı tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda ağır trombositopenisi olan hastaların mortaliteleri daha yüksek bulunmuş olup transfüzyon ihtiyaçlarının da daha fazla olduğu saptanmıştır.

Çalışmada kaybedilen hastaların İVK, NEK, BPD ve PDA oranları taburcu olanlara göre anlamlı derece daha yüksek saptandı. Bu durumun kaybedilen grubun ortanca gestasyon haftasının 27, taburcu olan grubun 36 olmasından ve prematüritenin postnatal morbiditeler ve mortalitenin en sık nedeni olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmada hastanemiz YDYBÜ ve yenidoğan servisinde 2017-2018 yıllarında tedavi gören 3661 yenidoğanın verileri taranmış olup, trombositopeni 251(%6,8) hastada saptanırken trombositopeni gelişme oranı literatüre göre düşük bulunmuştur.

2. Hastaların %61'inin erkek olduğu saptanmış olup neonatal trombositopeninin literatürle uyumlu olacak şekilde erkeklerde daha sık olduğu saptanmıştır.

3. Çalışmada trombositopenik yenidoğanların %23'ünde IUGR olduğu görülmüştür.

4. Trombositopenik yenidoğanların %73'ünde herhangi bir maternal hastalık saptanmazken, %19'unda preeklampsi, %3'ünde HELLP sendromu, %2'sinde GDM mevcuttu.

5. Neonatal trombositopenisi olan olguların %11'inde maternal trombositopeni saptandı.

6. Hastaların %81'inde erken trombositopeni %19'unda ise geç trombositopeni saptandı. Ortanca trombositopeni gelişme zamanı 2 gün idi.

7. Olguların %43'ünde hafif, %39'unda orta, %18'inde ağır trombositopeni saptandı.

8. Hastaların %17'sinin trombosit transfüzyonu ihtiyacı oldu. Transfüze olanlarda ortanca transfüzyon sayısı 2 idi. Olguların %3'ünün transfüzyon harici ek tedavi gereksinimine ihtiyacı oldu.

9. Olguların %21'i trombositopeni düzelmeden kaybedildi. Geri kalan hastalarda trombositopeni ortanca 5 günde düzeldiği saptandı.

10. Trombositopeninin en sık nedenleri sepsis(%53), plasental yetmezliğe bağlı fetal hipoksi (%19), perinatal asfiksi(%8), kan değişimi(%8) ve NEK(%4) olarak saptanırken sonuçlar literatürle benzerdi.

11. Pretermlerde en sık nedenler sepsis (%44), plasental yetmezlik (%23) ve NEK (%6) iken termlerde sepsis (%68), plasental yetmezlik (%9), ve kan değişimi (%9) idi.

12. Erken trombositopeninin en sık nedenleri erken sepsis (%53), plasental yetmezlik (%23) ve perinatal asfiksi (%9) iken geç trombositopeninin en sık nedenleri geç sepsis (%41), NEK (%23) ve kan değişimi (%21) idi.

13. NAİT çalışmada trombositopenisi olan hastaların %1'inde görülmüştür. Trombositopeninin nadir bir nedeni olan NAİT erken dönemde ağır trombositopeni varlığında mutlaka ekarte edilmelidir.

14. Trombositopenisi olan yenidoğanlarda İVK %24 oranında saptandı. Bunların %54'ü düşük evre (evre 1-2) %46'sı ileri ev-re (3-4) idi. Hastaların %8'inde İVK harici kanama olup, pulmoner kanamalar ve gastrointestinal sistem kanamalarıydı.

15. Hastaların %27'sinde hemodinamik anlamlı PDA saptandı.

16. Trombositopenisi olan yenidoğanlarda mortalite %25 olarak bulundu.

17. Erken ve geç trombositopeni gruplarının ortalama ve ortanca gestasyon haftaları ve doğum ağırlıkları oldukça benzerdi.

18. Erken trombositopeni grubunda IUGR geç gruba göre anlamlı şekilde daha yüksekti.

19. Geç trombositopenilerde epizot başlangıcındaki ve epizot seyirindeki en düşük trombosit sayıları erken gruba göre anlamlı derecede daha düşüktü. Buna karşın geç trombositopenilerde düzelme zamanı erken gruba kıyasla anlamlı derecede daha kısaydı.

20. Geç trombositopenisi olan yenidoğanlarda NEK ve PDA erken gruba göre anlamlı şekilde daha fazla görüldü. İVK ve BPD geç gupta daha sık görülse de gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamsızdı.

21. Benzer gestasyon haftaları ve doğum ağırlıklarına sahip olan erken ve geç trombositopeni grubunun mortaliteleri birbirlerine oldukça yakındı.

22. Trombositopeni epizotunun başında bakılan trombosit sayılarıyla, gestasyon haftası ve doğum ağırlıkları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

23. Trombositopeni derinleştikçe MPV'nin de anlamlı şekilde arttığı görüldü. Benzer şekilde trombositopeni derecesi arttıkça düzelme sürelerinin de uzadığı görüldü.

24. Hastaların trombositopeni derecesi arttıkça, trombositopeni anında bakılan total lökosit sayılarının azaldığı görüldü.

25. Trombositopeni derecesi arttıkça İVK, NEK, BPD ve PDA sıklığının da anlamlı şekilde arttığı görüldü.

26. Sepsis ve plansetal yetmezliklerle ilişkili trombositopenilerde daha sık hafif ve orta trombositopeni görülürken, NEK, perinatal asfiksi ve kan değişimine bağlı trombositopenilerde daha sık orta ve ağır trombositopeni görüldü. NAİT gelişen 2 olguda da ağır trombositopeni izlendi.

27. Trombositopeni derecesi arttıkça mortalitenin de anlamlı şekilde arttığı görüldü.

28. Ölen hastaların ortanca gebelik haftası 26, ortanca doğum ağırlığı 747 gram iken, taburcu olan hastalarda bu değerler sırasıyla 36 ve 2290 gram idi.

29. Ölen hastalarda trombosit transfüzyon ihtiyacı anlamlı şekilde daha yüksekti.

30. Ölen hastalarda İVK, NEK, BPD ve PDA oranı taburcu edilen hastalara göre anlamlı şekilde daha yüksekti.

31. Ölen hastalarda en sık trombositopeni nedenleri; sepsis (%26), plasental yetmezlikler (%18), perinatal asfiksi (%18) ve NEK (%15) idi.



7. KAYNAKLAR

1. Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate. *Blood Rev.* 2008; 22: 173-186.
2. Sola-Vishner M, Saxonhouse MA, Brown RE. Neonatal thrombocytopenia: What we do and dont know. *Early Hum Dev.* 2008; 84: 499–506.
3. Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88: 359-36.
4. Stanworth SJ, Clarke P, Watts T, Ballard S, Choo L, Morris T, Murphy MF, Roberts I. Platelets and Neonatal Transfusion Study Group Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. *Pediatrics.* 2009;124: 826-34.
5. Sola MC, Rimsza LM. Mechanims underlying thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *Acta Paediatrica Suppl.* 2002;12: 35-41.
6. Ferrer-Marin F, Liu ZJ, Gutti R, Sola-Visner M. Neonatal thrombocytopenia and megakaryocytopoiesis. *Semin Hematol.* 2010 ;47: 281-8.
7. Michael F. Murphy And James B.Bussel Advances in the management of alloimmun thyrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2006;136:366-378.
8. Christensen RD, Henry E,Wiedmeier Se et al. Thrombocytopenia among extremly low birth weight neonates: data from a multihospital healthcare system. *J Perinatol.*2006;26: 348-
9. Sola-Visner M, Sallmon H, Brown R. New insights into the mechanisms of nonimmune thrombocytopenia in neonates. *Semin Perinatol.* 2009;33: 43-51.
10. Murray NA, Roberts IA. Circulating megakaryocytes and their progenitors in early thrombocytopenia in preterm neonates. *Pediatr Res.* 1996;40: 112-9.
11. Watts TL, Roberts IAG. Hematological abnormalities in the growth-restricted infant. *Semin Neonatol.* 1999;4: 41-54.
12. Carolyn M, Bennett MD. Acquired neonatal thyrombocytopenia, *Transfusion Medicine and Hemostasis.* 2009:457-461.
13. Gommel TL, *Neonatology: Management, Procedures, On-call Problems, Diseases, And Drugs - 5th Ed.* (2004)
14. Sola MC. Evaluation and treatment of severe and prolonged thrombocytopenia in neonates. *Clin Perinatol.* 2004;31:1-14.
15. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. *Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2018 Güncellemesi.* Türk NeonatolojiDerneği.2018.
16. Puopolo KM. Bacterial and Fungal Infections. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Hansen AR, Stark AR (eds). *Manual of Neonatal Care (7th ed).* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012:624-655.
17. Bedford Russell AR, Kumar R. Early onset neonatal sepsis: diagnostic dilemmas and practical management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100(4):F350-354.

18. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Changing patterns in neonatal Escherichia coli sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2008;121(4):689-696.
19. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011;127(5):817-826.
20. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100(3):F257-263
21. Lanskowsky P, *Manual of Pediatric Hematology And Oncology-5th edition* (2011)
22. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(3):CD001239.
23. Carr R, Modi N, Dore C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(3):CD003066.
24. Pammi M, Haque KN. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(3):CD004205.
25. Stoll BJ, Shane AL. Infections of the Neonatal Infant. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (20th ed). Philadelphia: Elsevier; 2016:909-925.
26. Shah DK, Doyle LW, Anderson PJ, et al. Adverse neurodevelopment in preterm infants with postnatal sepsis or necrotizing enterocolitis is mediated by white matter abnormalities on magnetic resonance imaging at term. *J Pediatr* 2008;153:170-175.
27. Glass HC, Bonifacio SL, Chau V, et al. Recurrent postnatal infections are associated with progressive white matter injury in premature infants. *Pediatrics* 2008;122:299-305.
28. Little DC, Pratt TC, Blalock SE, Krauss DR, Cooney DR, Custer MD. Patent ductus arteriosus in micropreemies and full-term infants: the relative merits of surgical ligation versus indomethacin treatment. *J Pediatr Surg.* 2003 ;38: 492-6.
29. Eichenwald EC. Necrotizing Enterocolitis. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (eds). *Manual of Neonatal Care* (6th ed). Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2008:608-615.
30. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* 2008;358:1700-1711.
31. Carlo WA, Maheshwari A. Digestive System Disorders. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (20th ed). Philadelphia: Elsevier; 2016:867-880.
32. Sola JE, Tepas JJ, Koniaris LG. Peritoneal drainage versus laparotomy for necrotizing enterocolitis and intestinal perforation: a meta-analysis. *J Surg Res* 2010;161:95-100.
33. Casella I, Feccia T, Chelucci C, et al. Autocrine/paracrine VEGF loops potentiate the maturation of megakaryocytic precursors through Flt1 receptor. *Blood* 2003; 101: 1316-1323.

34. Tsao PN, Wei SC, Su YN, Chou HC, Chen CY, Hsieh WS. Excess soluble fms-like tyrosine kinase 1 and low platelet counts in premature neonates of preeclamptic mothers. *Pediatrics* 2005; 116: 468-472.
35. Bhat YR, Cherian CS. Neonatal thrombocytopenia associated with maternal pregnancy induced hypertension. *Indian J Pediatr.* 2008;75: 571-3.
36. Maruyama H, Shinozuka M, Kondoh Y, Akahori Y, Matsuda M, Inoue S, Sumida Y, Morishima T. Thrombocytopenia in preterm infants with intrauterine growth restriction. *Acta Med Okayama.* 2008 ;62: 313-7.
37. Kaplan C. Neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Hematologica.* 2008; 93: 805-807.
38. Kaplan C. FNAIT: the fetus pleads guilty! *Blood.* 2010;116: 3384-6.
39. McQuilten ZK, Wood EM, Savoia H, Cole S. A review of pathophysiology and current treatment for neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT) and introducing the Australian NAIT registry . *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011 ;51:191-8.
40. Stuge TB, Skogen B, Ahlen MT, Husebekk A, Urbaniak SJ, Bessos H. The cellular immunobiology associated with fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfus Apher Sci.* 2011;45:53-9.
41. Ghevaert C, Campbell K, Walton J et al. Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion.* 2007;47: 901-10.
42. Bussel JB, Primiani A. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Progress and ongoing debates. *Blood rev.* 2008;22:33-52.
43. Kamphuis MM, Oepkes D. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: prenatal interventions. *Prenat Diagn.* 2011;31: 712-9.
44. Giovangrandi Y, Daffos F, Kaplan C et al. Very early intracranial hemorrhage in alloimmune fetal thrombocytopenia. *Lancet* 1990;336:310.
45. te Pas AB, Lopriore E, van den Akker ES et al. Postnatal management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: the role of matched platelet transfusion and IVIG. *Eur J Pediatr.* 2007;166:1057-63.
46. von Lindern JS, van den Bruele T, Lopriore E, Walther FJ. Thrombocytopenia in neonates and the risk of intraventricular hemorrhage: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2011;11: 11-16.
47. Arnold MA, Smith JW, Kelton JG. Diagnosis and management of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Trans Med Rev.* 2008;22: 255-267.
48. Murphy MF, Bussel JB. Advances in the management of alloimmune thrombocytopenia *Br J Hematol.* 2007;136:366-78.
49. Berkowitz RL, Kolb EA, McFarland JG et al. Parallel randomized trials of risk-based therapy for fetal alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol.* 2006;107: 91-6.
50. Bussel JB, Berkowitz RL, Hung C, Kolb EA, Wissert M, Primiani A, Tsaur FW, Macfarland JG. Intracranial hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia: stratified management to prevent recurrence in the subsequent affected fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:135.

51. Bakchoul T, Kubiak S, Krautwurst A, Roderfeld M, Siebert HC, Bein G, Sachs UJ, Santoso S. Low-avidity anti-HPA-1a alloantibodies are capable of antigen-positive platelet destruction in the NOD/SCID mouse model of alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion*. 2011;51: 2455-61.
52. Bussel JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, McFarland JG. Fetal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1997;337:22-6.
53. Skogen B, Killie MK, Kjeldsen-Kragh J, Ahlen MT, Tiller H, Stuge TB, Husebekk A. Reconsidering fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia with a focus on screening and prevention. *Expert Rev Hematol*. 2010 ;3: 559-66.
54. Bertrand G, Drame M, Martageix C, Kaplan C. Prediction of the fetal status in noninvasive management of alloimmune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Mar 17;117:3209-13.
55. Kamphuis MM, Paridaans N, Porcelijn L, De Haas M, Van Der Schoot CE, Brand A, Bonsel GJ, Oepkes D. Screening in pregnancy for fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia: systematic review. *BJOG*. 2010;117:1335-43.
56. Mechoulan A, Kaplan C, Muller JY, Branger B, Philippe HJ, Oury JF, Ville Y, Winer N; French GROG. Fetal alloimmune thrombocytopenia: is less invasive antenatal management safe? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24: 564-7.
57. Knight M, Pierce M, Allen D, Kurinczuk JJ, Spark P, Roberts DJ, Murphy MF. The incidence and outcomes of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: a UK national study using three data sources. *Br J Haematol*. 2011;152:460-8.
58. Sola MC. Evaluation and treatment of severe and prolonged thrombocytopenia in neonates. *Clin Perinatol*. 2004;31:1-14.
59. McQuilten ZK, Wood EM, Savoia H, Cole S. A review of pathophysiology and current treatment for neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT) and introducing the Australian NAIT registry. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011;51: 191-8.
60. Bussel JB, Zacharoulis S, Kramer K, McFarland JG, Pauliny C, Kaplan C. Clinical and diagnostic comparison of neonatal alloimmune thrombocytopenia to non-immune cases of thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45: 176-83.
61. Kiefel V, Bassler D, Kroll H et al. Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). *Blood* 2006;107:3761-3.
62. Kelton JGC. Idiopathic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy. *Blood rev*. 2002;16: 43-6
63. Valat AS, Caulier MT, Devos P, Rugeri L, Wibaut B, Vaast P, et al. Relationships between severe neonatal thrombocytopenia and maternal characteristics in pregnancies associated with autoimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1998;103:397-401
64. Maayan-Metzger A, Leibovitch L, Schushan-Eisen I, Strauss T, Kenet G, Kuint J. Predictors for neonatal thrombocytopenia in infants of thrombocytopenic mothers during pregnancy. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55: 145-8.

65. Steiner LA, Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Gallagher PG A decline in the frequency of neonatal exchange transfusions and its effect on exchange-related morbidity and mortality. *Pediatrics*. 2007;120:27-32.
66. Hosseinpour Sakha S, Gharehbaghi MM. Exchange transfusion in severe hyperbilirubinemia: an experience in northwest Iran. *Turk J Pediatr*. 2010 Jul;52: 367-71.
67. Hohlfield P, Forestier P, Kaplan C, Tissot JD, Daffos F. Fetal thrombocytopenia: a retrospective survey of 5,194 fetal blood samplings. *Blood*. 1994;84: 1851–6.
68. Webb D, Roberts I, Vyas P. The hematology of Down syndrome. *Arch Dis Child* 2007;92:503-7.
69. Roth P, Sklower Brooks S, Potaznik D, Cooma R, Sahdev S Neonatal Gaucher disease presenting as persistent thrombocytopenia. *J Perinatol*. 2005;25: 356-8.
70. Spiegel R, Raas-Rothschild A, Reish O, Regev M. The clinical spectrum of fetal Niemann-Pick type C. *Am J Med Genet A*. 2009;149A: 446-50.
71. Lopez JA, Andrews RK, Afshar-Kharghan V, Berndt MC. Bernard-soulier syndrome. *Blood*. 1998;91: 4397-418.
72. Kunishima S, Kamiya T, Saito H. Genetic abnormalities of Bernard-Soulier syndrome. *Int J Hematol*. 2002;76:319-27.
73. Villa A, Noitarangelo L, Macchi P, Mantuano E, Cavagni G, Brugnani D et al. X-linked thrombocytopenia and Wiskott-Aldrich syndrome are allelic diseases with mutations in the WASP gene. *Nat Genet* 1995;9: 414-7.
74. Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, Quartier P, Cavazzana-Calvo ML, Deist F et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics* 2003;111:622-7.
75. Toriello HV. Thrombocytopenia Absent Radius Syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37:707-12.
76. Greenhalgh KL, Howell RT, Bottani A et al. Thrombocytopenia-absent radius syndrome: a clinical genetic study. *J Med Genet* 2002;39: 876–81.
77. Bonsi L, Marchionni C, Alviano F, Lanzoni G, Franchina M, Costa R, Grossi A, Bagnara GP. Thrombocytopenia with absent radii (TAR) syndrome: from hemopoietic progenitor to mesenchymal stromal cell disease? *Exp Hematol*. 2009;37: 1-7.
78. van den Oudenrijn S, Bruin M, Folman CC et al. Mutations in the thrombopoietin receptor, Mpl, in children with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haematol*, 2000; 110: 441-448
79. Ihara K, Ishii E, Eguchi M et al. Identification of mutations in the c-mpl gene in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96: 3132-6.
80. Lacner A, Basu O, Bierings M et al. Haematopoietic stem cell transplant for amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haematol*, 2000;109: 773-5.
81. Landmann E, Bluetters-Sawatzki R, Schindler D, Gortner L. Fanconi anemia in neonate with pancytopenia. *J Pediatr*. 2004;145:125-7
82. Alter BP, Kupfer G. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *Fanconi Anemia*. GeneReviews. 1993.

83. Thompson AA, Woodruff K, Feig SA et al. Congenital thrombocytopenia and radio-ulnar synostosis: new familial syndrome. *Br J Haematol*. 2001;113:866-70.
84. Horvat-Switzer RD, Thompson AA. HOXA11 mutation in amegakaryocytic thrombocytopenia with radio-ulnar synostosis syndrome inhibits megakaryocytic differentiation in vitro. *Blood Cells Mol Dis*. 2006 ;37: 55-63.
85. Mehaffey MG, Newton AL, Gandhi MJ, et al. X-linked thrombocytopenia caused by a novel mutation of GAT-1. *Blood*. 2001;98: 2681-8.
86. Del Vecchio GC, Giordani L, De Santis A, De Mattia D. Dyserythropoietic anemia and thrombocytopenia due to a novel mutation in GATA-1. *Acta Haematol*. 2005;114:113-6.
87. Althaus K, Greinacher A. MYH-9 Related Platelet Disorders: Strategies for Management and Diagnosis. 2010;37:260-267.
88. Hall GW. Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management. *Br J Haematol*. 2001;112:851-62.
89. Freeman I, Ganesan K, Emmerson AJ. Kasabach-Merritt syndrome in a term neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;97:139-40.
90. Seo SK, Suh JC, Na GY. Kasabach-Merritt syndrome: Identification of platelet trapping in atufted anjioma by immunohistochemistry technique using monoclonal antibody to CD61. *Pediatr dermatol*. 1999;16: 392-4.
91. Perk, Y., Atasay B., Çetinkaya M. Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi Önerisi, 2016;10-13.
92. Soul JS. Intracranial Hemorrhage. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Hansen AR, Stark AR (eds). *Manual of Neonatal Care (7th ed)*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012:686-710.
93. Renzulli P, Tuchschnid P, Eich G, Fanconi S, Schwobel MG. Early vitamin K deficiency bleeding after maternal phenobarbital intake: management of massive intracranial haemorrhage by minimal surgical intervention. *Eur J Pediatr* 1998;157:663-665.
94. Carlo WA, Ambalavanan N. Nervous System Disorders. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics (20th ed)*. Philadelphia: Elsevier; 2016:834-844.
95. Volpe JJ. Intracranial Hemorrhage: Subdural, Primary Subarachnoid, Cerebellar, Intraventricular (Term Infant), and Miscellaneous. In: Volpe JJ, (ed). *Neurology of the Newborn (5th ed)*. Philadelphia: Saunders; 2008:483-516.
96. Sherer DM, Anyaegbunam A, Onyeije C. Antepartum fetal intracranial hemorrhage, predisposing factors and prenatal sonography: a review. *Am J Perinatol* 1998;15:431-441.
97. Kutuk MS, Yikilmaz A, Ozgun MT, et al. Prenatal diagnosis and postnatal outcome of fetal intracranial hemorrhage. *Childs Nerv Syst* 2014;30:411-418.
98. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA* 2015;314:1039.
99. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic hydrocephalus. In: Volpe's *Neurology of the Newborn*, 6th, Volpe JJ (Ed), Elsevier, Philadelphia 2018. p.637.

100. Köksal N, Aygün C, Uras N. Prematüre Bebekte Patent Duktus Arteriosus'a Yaklaşım Rehberi 2016. Türk Neonatoloji Derneği. 2016.
101. Madan JC, Kendrick D, Hagadorn JI, Frantz ID, 3rd. Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-month outcome. *Pediatrics* 2009;123:674-681.
102. Northway WH, Jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357-368.
103. Jobe AH. The New BPD. *NeoReviews* 2006;531-545.
104. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:167-172.
105. Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:179-184.
106. Pfister RH, Goldsmith JP. Quality improvement in respiratory care: decreasing bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 2010;37:273-293.
107. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005;116:1353-60.
108. Arsan S, Toygar AK, Oğuz S. Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İzlem Rehberi 2018 Güncellemesi. Türk Neonatoloji Derneği. 2018.
109. Özkan H, Erdevre Ö, Kutman GK. Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfaktan Tedavi Rehberi. Türk Neonatoloji Derneği. 2018.
110. Kobaly K, Schluchter M, Minich N, et al. Outcomes of extremely low birth weight (<1 kg) and extremely low gestational age (<28 weeks) infants with bronchopulmonary dysplasia: effects of practice changes in 2000 to 2003. *Pediatrics* 2008;121:73-81.
111. Türk Neonatoloji Derneği Neonatal Ensefalopati Tanı ve Tedavi Rehberi 2018;5-10
112. Fanaroff AA. Pregnancy Disorders and Their Impact on the Fetus. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine (9th ed) Vol. 1*. Philadelphia: Saunders; 2011:243-430.
113. Howson C.P., Kinney M.V., Lawn J. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO; 2012. *Born Too Soon: the global action report on preterm birth*.
114. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics*. 2010;3(1):53-63
115. Holzhauer S, Zieger B. Diagnosis and management of neonatal thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011;16: 305-10 .
116. Jyoti Kotwal Approach to neonatal thrombocytopenia:immature platelet fraction has a major role *Med J Armed Forces India* 2011 Jul; 67(3): 212-214
117. Is the First Postnatal Platelet Mass as an Indicator of Patent Ductus Arteriosus? Akar S, Topcuoglu S, Tuten A, Ozalkaya E, Karatepe HO, Gokmen T, Ovali F, Karatekin G. *Arch Iran Med*. 2019 Dec 1;22(12):687-691
118. Suzanne F Gunnink, Roos Vlug, Karin Fijnvandraat, Johanna G van der Bom, Simon J Stanworth & Enrico Lopriore (2014) Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome, *Expert Review of Hematology*, 7:3, 387-395

119. The Clinical Significance of Thrombocytopenia in Neonates With Necrotizing Enterocolitis By M. Ververidis, E.M. Kiely, L. Spitz, D.P. Drake, S. Eaton, and A. Pierro London, England
120. Low platelet count is associated with ductus arteriosus patency in preterm newborns Evrim Alyamac Dizdar *, Ramazan Ozdemir, Fatma Nur Sari, Sadik Yurttutan, Tulin Gokmen, Omer Erdeve, Fuat Emre Canpolat, Nurdan Uras, Serife Suna Oguz, Ugur Dilmen
121. Severity of thrombocytopenia and its outcome in preterm and term neonates admitted in neonatal intensive care unit in a rural tertiary care hospital P. Krishnakanth Reddy1 , Vamshi Krishna Kondle2*
122. The Fate of Patent Ductus Arteriosus is not Affected by Platelet Count and Mean Platelet Volume in Premature Infants < 32 Gestational Weeks Mehmet KÜÇÜK, a Onur BAĞCI, b Mahir İĞDE Departments of a Pediatric Cardiology, b Neonatology, c Pediatric Allergy, Health Sciences University Samsun Training and Research Hospital, Samsun
123. Murray NA, Howarth LJ, McCloy MP, Letsky EA, Roberts IA (2002) Platelet transfusion in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. *Transfus Med* 12: 35–41
124. Garcia MG, Duenas E, Sola MC, Hutson AD, Theriaque D, Christensen RD (2001) Epidemiologic and outcome studies of patients who received platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 21:415e20
125. del Vecchio A, Sola MC, Theriaque DW, Hutson AD, Kao KJ, Wright D, Garcia MG, Pollock BH, Christensen RD (2001) Platelet transfusions in the neonatal intensive care unit: factors predicting which patients will require multiple transfusions. *Transfusion* 41:803e8
126. Thrombocytopenia in neonates: causes and outcomes Ezgi Ulusoy, Özlem Tüfekçi, Nuray Duman, Abdullah Kumral, Gülersu İrken, Hale Ören Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013
127. The Prevalence and Outcomes of Thrombocytopenia in a Neonatal Intensive Care Unit: A Three-Year Report Fatih Bolat, Suar Cakı Kılı, Mehmet Burhan Oflaz, Elif Gulhan, Ali Kaya, Ahmet Sami Guven, Utku Aygunes, Dilara İçağasıoğlu, Asım Gültekin
128. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus; Katrin Echtler¹, Konstantin Stark¹, Michael Lorenz¹, Sandra Kerstan¹, Axel Walch², Luise Jennen², Martina Rudelius³, Stefan Seidl³, Elisabeth Kremmer⁴, Nikla R Emambokus⁵, Marie-Luise von Bruehl¹, Jon Frampton⁶, Berend Isermann⁷, Orsolya Genzel-Boroviczény⁸, Christian Schreiber⁹, Julinda Mehilli¹, Adnan Kastrati¹, Markus Schwaiger¹⁰, Ramesh A Shivdasani¹¹ & Steffen Massberg^{1,12}; *Nature medicine* volume 16 | number 1 | january 2010
129. Could mean platelet volume predict developing of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory distress syndrome? Shamsollah Nouripoor¹, Hamed Tabasizadeh^{1*}, Abolfazl Afjehi², Raheb Ghorbani³, Maryam Seifhashemi¹, Nooshin Masoudian⁴; *Iranian Journal of Neonatology* 2013
130. Relationship between Mean Platelet Volume and Bronchopulmonary Dysplasia and Intraventricular Hemorrhage in Very Low Birth Weight Neonates Nouran F. Hussein a , Nevine S. EL Helaly a, Eman A. Abdel Ghanya , Shahira K. Anisb ; *Journal of American Science* 2012;8(5)

131. Platelet function in septic multiple organ dysfunction syndrome. Gawaz M, Dickfeld T, Bogner C, Fateh-Moghadam S, Neumann FJ. *Intensive Care Med* 1997; 23: 379– 385.
132. Hiroyuki Sakatoku & Susumu Inoue (1997) Mean Platelet Volume in Thrombocytopenic, Preterm Infants, *Hematology*, 2:3, 243-247
133. Mean platelet volume in very preterm infants: a predictor of morbidities? F. CEKMEZ, I.A. TANJU*, F.E. CANPOLAT, S. AYDINOZ*, G. AYDEMIR*, F. KARADEMIR*, S.U. SARICI; *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*; 2013; 17: 134-137
134. Demir, N., Peker, E., Ece, İ., Ağengin, K., Bulan, K. A., & Tuncer, O. (2015). Is platelet mass a more significant indicator than platelet count of closure of patent ductus arteriosus? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 1–4.
135. Türk Neonatoloji Derneği Prematüre Bebekte Patent Duktus Arteriosus'a Yaklaşım Rehberi 2016;s 9-11



8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

- a) Adı – Soyadı: Mustafa Ertekin
- b) Doğum yeri ve tarihi: Şanlıurfa; 09.05.1991
- c) Uyuşu: Türkiye Cumhuriyeti
- d) Medeni Hali: Evli
- e) Askerlik Durumu: Tamamlandı. (Eylül 2019)
- f) İletişim adresi ve telefonu: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Küçükçekmece, İstanbul. Tel: 0(212) 404 15 00 e-mail: mustaffaertekin@gmail.com
- g) Yabancı dili: İngilizce

II. Eğitimi

- a) Tıpta Uzmanlık Eğitimi (2016 – 2020) Sağlık Bilimleri Üniversitesi – İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi – Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
- b) Tıp Eğitimi (2009 – 2015) İstanbul Üniversitesi – İstanbul Tıp Fakültesi

III. Ünvanları

(2016 – 2020) Sağlık Bilimleri Üniversitesi – İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi – Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde Asistan Doktor

IV. Mesleki Deneyimi

- (2015) Zeytinburnu Toplum Sağlığı Merkezi
- (2016 – 2020) İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi