

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİDOĞAN TROMBOSİTOPENİLERİNDE ORTALAMA
TROMBOSİT HACMİ, TROMBOPOİETİN DÜZEYİ VE
İMMATÜR PLATELET FRAKSİYONUNUN
TROMBOSİTOPENİ ETİYOLOJİSİNDE VE KLİNİK
İZLEMDEKİ ROLÜ**

NURGÜL KARAKAYA
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ MEDİHA AKCAN

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TPF-18068 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2019

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda; öncelikle bana her konuda çok yardımcı olan sevgili danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Mediha AKCAN'a, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ayşe TOSUN'a ve Neonatoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Münevver Kaynak TÜRKMEN'e yenidoğan yoğun bakımdaki olgular konusunda yardımcı olan Doç. Dr. Barış AKCAN'a, bilimsel araştırma laboratuvarlarında uzun uğraşlarla destek olan Prof. Dr. Çiğdem YENİSEY'e çok teşekkür ederim.

Bu tez süresinde bütün çalışma kanlarımı almakta yardımcı olan olguları yakından takip edip tüm bilgilerine ulaşabilmeme yardımcı olan yenidoğan yoğun bakımda nöbet tutan asistan arkadaşlarıma, pediatriye beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Asistanlığa başladığım Afyon Kocatepe Üniversitesi'ndeki tüm öğretim görevlileri ve asistanlarına, geçiş yaptıktan sonra bana hiç yabancılik hissettirmeyen tüm Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve asistanlarına çok teşekkür ederim. Bu geçirdiğim uzmanlık süresince bana destek olan her iki hastanemdeki tüm öğretim üyelerine bana verdikleri eğitim için çok teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım boyunca bana iyi ki pediatriyi seçmişim dedirten tüm hasta ve hasta yakınlarına teşekkür ederim.

Benim bu anıma kadar hep yanımda olan canım aileme, canım meslektaşım bir tanecik kardeşime çok teşekkür ederim. En büyük ve en önemli teşekkür tüm asistanlık hayatım boyunca yanımdaki en büyük destekçim, bu dönemde hiçbir zaman benden desteğini esirgemeyen sevgili eşime çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
RESİMLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
GRAFİKLER DİZİNİ	viii
EKLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Trombosit ve Megakaryopoezis	3
2.2. Yenidoğanlardaki Trombositopeni Tanımı ve Sıklığı	4
2.3. Yenidoğanlardaki Trombositopeninin Oluşum Mekanizmaları	4
2.4. Yenidoğanlarda Trombositopeni Etiyolojisi	5
2.4.1. Oluşum mekanizmasına göre trombositopeni nedenleri	5
2.4.2. Başlangıç zamanına göre trombositopeni nedenleri	8
2.4.3. Gebelik haftasına göre trombositopeni nedenleri	10
2.4.4. Fiziksel anomali ve dismorfik özelliklere göre trombositopeni nedenleri	11
2.4.5. İmmün ve non-immün trombositopeni nedenleri	12
2.4.5.1. İmmün trombositopeni	12
2.4.5.2. Non-immün trombositopeni	14
2.4.6. Ortalama Trombosit Hacmi'ne Göre Trombositopeni Nedenleri	14
2.5. Trombositopenik Yenidoğanların Değerlendirilmesi	15
2.5.1. Trombositopenik yenidoğanlarda görülen klinik bulgular	15

2.5.2.	Trombositopenik yenidoğanlarda istenebilecek tetkikler.....	15
2.5.3.	Trombositopenik yenidoğanlarda yardımcı olabilecek laboratuvar tetkikleri....	16
2.5.3.1.	Tam kan sayımı	16
2.5.3.2.	Periferik kan yayması incelemesi.....	16
2.5.3.3.	Ortalama trombosit hacmi.....	18
2.5.3.4.	Trombopoietin.....	18
2.5.3.5.	İmmatür platelet fraksiyonu	22
2.5.3.6.	Trombosit kitle indeksi (platelet mass index)	25
2.6.	Yenidoğan Trombositopenisinde Tedavide Genel Yaklaşımlar	26
3.	MATERYAL VE METOD	30
3.1.	Laboratuvar İncelemeleri	31
3.1.1.	Tam kan sayımı parametrelerinin ölçülmesi	31
3.1.2.	Periferik kan yaymasının değerlendirilmesi	33
3.1.3.	Serum trombopoietin düzeylerinin ölçülmesi.....	34
3.2.	İstatistiksel İncelemeler	37
4.	BULGULAR	38
5.	TARTIŞMA	48
6.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	56
7.	ÖZET.....	57
8.	SUMMARY	59
9.	KAYNAKLAR.....	61

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

WBC	: Total lökosit sayısı
ANS	: Absolu nötrofil sayısı
Hb	: Hemoglobin
Htc	: Hematokrit
Plt	: Platelet
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
%İPF	: İmmatür platelet fraksiyonu yüzdesi
#İPF	: İmmatür platelet fraksiyonu sayısı
TPO	: Trombopoietin
mTOR	: Rapamisin memeli hedefi
NAİT	: Neonatal alloimmun trombositopeni
TAR	: Trombositopeni ve Radius yokluğu
NEK	: Nekrotizan enterokolit
İTP	: İmmün trombositopenik purpura
CAMT	: Konjenital amegakaryositik trombositopeni
ATRUS	: Radio-ulnar sinostoz ile birlikte amegakaryositik trombositopeni
WAS	: Wiskott Aldrich sendromu
KMS	: Kasabach-Merritt sendromu
SLE	: Sistemik lupus eritamatozus
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
TTP	: Trombotik trombositopenik purpura
İUBG	: İntrauterin büyüme geriliği
YDP	: Yaygın damar içi pıhtılaşması
HPA	: Human platelet antijen
EDTA	: Etilen diaminetetraasetik asit
USG	: Ultrasonografi
İViG	: İntravenöz immunglobulin
PMI	: Platelet mass index
ELİSA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
SPSS	: Statistical package for social sciences

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Erken başlangıçlı trombositopeniye yaklaşım.	9
Şekil 2. Geç başlangıçlı trombositopeniye yaklaşım.....	10
Şekil 3. İmmatür platelet fraksiyonunun orijinal grafiği.	23
Şekil 4. Hayatın ilk gününde İPF ve trombosit sayısı grafiği.	24



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. MİNDRAY BC-6800 modeli hematoloji cihazı.	32
Resim 2. Mindray hematoloji cihazının 3 boyutlu çalışması.	32
Resim 3. Antijen kaplı plağa serum örneklerinin konulması.	34
Resim 4. Isıtmalı karıştırıcı içinde plağın enkübasyonu.	35
Resim 5. Kuyucuklarda TPO miktarına göre oluşan renkler.	35
Resim 6. Kuyucukları stop solüsyonu sonrası.	36
Resim 7. TPO düzeylerinin ölçüldüğü ELISA mikropalak okuyucu.	36



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo I. Oluşum mekanizmasına göre trombositopeni nedenleri.	6
Tablo II. İmmün tipte trombositopeni yapan ilaçlar.	7
Tablo III. Başlangıç zamanına göre trombositopeni nedenleri.	8
Tablo IV. Trombosit transfüzyonu için eşik trombosit değerleri.	26
Tablo V. Trombosit sayısına göre transfüzyon ilkeleri.	27
Tablo VI. Trombosit kitle indeksine göre transfüzyon önerileri.	28
Tablo VII. Yenidoğan trombositopenisinde transfüzyon için klinik indeks skorlaması.	29
Tablo VIII. Çalışma ve kontrol grubunun demografik özellikleri.	38
Tablo IX. Trombositopenik hastalarda trombositopeni başlangıç yaşı dağılımı.	39
Tablo X. Çalışma ve kontrol grubundaki ek klinik özellikler.	39
Tablo XI. Trombositopeni başlangıç zamanına göre etiyolojik faktörlerin dağılımı.	40
Tablo XII. Çalışma ve kontrol gruplarındaki laboratuvar değerleri.	41
Tablo XIII. Trombositopenik olgular içinde sepsis tanılı ve diğer tanıları olan olguların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart sapma değerleri).	44
Tablo XIV. Tüm olgular içinde sepsis tanısı olan ve diğer tanıları olan olguların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart sapma değerleri).	44
Tablo XV. Olguların preeklampsi varlığına göre TPO düzeylerinin ortalama $\pm$ standart sapma değerleri.	45
Tablo XVI. Trombositopeni oluşum mekanizmasına göre laboratuvar parametrelerinin ortalama $\pm$ standart sapma değerleri.	46
Tablo XVII. Klinik kanama varlığına göre laboratuvar bulgularının ortalama $\pm$ standart sapma değerlerinin karşılaştırılması.	47

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Trombositopenik olgularda etiyolojik faktörlerin görülme sıklığı	40
Grafik 2. Olguların %İPF ve #İPF değerlerinin grafiği.....	42
Grafik 3. Olguların MPV değerlerinin grafiği.....	42
Grafik 4. Olguların TPO düzeylerinin grafiği.	43



EKLER DİZİNİ

Ek 1- Etik Kurul Onay Sayfası.	69
Ek 2- Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.	70
Ek 3- Olgu Rapor Formu / Veri Takip Formu.	76



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyon haftasına bakılmaksızın herhangi bir haftada doğan yenidoğanlarda trombosit sayısının $<150 \times 10^9/L$ olması trombositopeni olarak tanımlanmaktadır [1]. Trombositopeni tüm yenidoğanlarda %1-5, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen yenidoğanlarda %18-35 sıklığa sahiptir [2]. Sıklığı gestasyon haftasına göre ters orantısal olarak artış gösterir [3]. Trombositopeni yenidoğanlarda en sık karşılaşılan hematolojik problemdir [1].

Trombositopeninin görülme zamanına göre yenidoğan trombositopenileri fetal, erken başlangıçlı (<72 saat) ve geç başlangıçlı (>72 saat) olarak sınıflandırılır [4]. Trombositopeni gelişme mekanizmaları genel olarak trombosit üretiminin azalması, trombosit yıkımının artması, trombosit tüketiminin artması, hipersplenizm veya bu nedenlerin kombinasyonu şeklindedir [5]. Yenidoğanlarda trombositopeni fetomaternal ve neonatal birçok nedene bağlı olarak gelişebilmektedir [6].

Neonatal trombositopeninin intrakraniyal hemoraji, pulmoner hemoraji, gastrointestinal ve renal hemoraji gibi birçok morbidite ve mortaliteye neden olan komplikasyonları bulunmaktadır. Neonatal trombositopeninin tek özgül tedavisi trombosit süspansiyonu transfüzyonudur [7].

Yenidoğanlara tanı testlerinin uygulanmasının güçlüğü nedeniyle trombositopeni mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Yenidoğanlarda trombositopeninin nedeninin anlaşılabilmesi için megakaryopoez basamaklarının ve megakaryopoezde etkili sitokinlerin bilinmesi gereklidir [8].

Trombositleri değerlendirmek için kullanılacak ilk parametre trombositlerin sayısıdır. Trombosit sayısı periferik yayma ile trombosit sayımı ve otomatik kan sayım cihazlarından (optik sayım metodu, akım sitometri metodu) elde edilen trombosit sayısıdır. Trombositler için otomatik kan sayım cihazından elde edilebilecek bir diğer önemli parametre ortalama trombosit hacmi (MPV)'dir. Son zamanlarda enfeksiyon varlığının ve şiddetinin göstergesi olarak tam kan sayımındaki parametreler incelenmektedir. Term ve pretermelerde sepsis tanı, takip ve şiddetinin belirlenmesinde MPV'nin yerini araştıran çalışmalar mevcuttur. Yenidoğan trombositopenisinde tanı ve takipte MPV'nin önemi henüz net olarak aydınlatılamamıştır [9].

Trombositlerle ilgili olan bir diğer parametre immatür platelet fraksiyonu (İPF)'dir. İPF; trombosit döngüsü ve trombopoezi gösteren non-invaziv bir yöntemdir [10]. Periferik kandaki

genç ve dolayısıyla retiküle trombositleri ölçer. Kemik iliğinde trombosit üretimi arttıkça İPF seviyeleri yükselir. Yüksek İPF seviyelerinin artan periferik trombosit yıkımını veya trombosit yapım kapasitesini gösterebilmesi nedeniyle, İPF'nin trombositopeni sınıflandırılmasında, etiyolojinin belirlenmesinde ve dolayısıyla trombositopeninin yönetiminde rolü olabileceğine dair araştırmalar mevcuttur [11].

Trombopoietin (TPO), trombosit yapımının primer düzenleyicisi olarak tanımlanmaktadır. Yakın zamanlarda yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda TPO'nun megakaryosit ve trombosit sayısında artışa yol açtığı saptanmıştır [12]. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda; megakaryosit eksikliğine bağlı olan trombositopenilerde TPO düzeylerinin yüksek, trombosit yıkımı ve artmış veya normal megakaryosit sayısı ile ilgili olan trombositopenilerde düşük olduğu saptanmıştır [13]. Erişkinlerde bu konuda çok sayıda çalışma olmasına rağmen yenidoğanlarda bu konuda yeterli çalışma literatürde yer almamaktadır.

Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesi ve yenidoğan servisinde yatan ve trombositopeni gelişen yenidoğanlarda MPV, İPF ve TPO değerlerinin trombositopeninin etiyoloji, takip ve tedavi sırasında klinik öneminin belirlenmesi planlanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre yenidoğan trombositopenisinin takip ve tedavisi için yeni öneriler geliştirilebileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Trombosit ve Megakaryopoezis

Trombositler; küçük, çekirdeksiz megakaryosit parçalarıdır. Ortalama hacimleri 7.5 fl (8,9±1,5 fl)'dir ve boyutları 1-4 µm'dir, eritrositlerden ortalama 14 kat küçüktürler [14]. Trombosit sayısı 150–450×10⁹/L arasında değişmektedir. Ortalama yaşam süreleri 7-10 gündür. Trombositlerin 1/3'ü dalakta bulunmakta olup dalak trombositler için ana depo organıdır. Trombositlerin 2/3'ü de dolaşımda dağılmaktadır. Trombositler primer hemostazda yer alırlar. Trombositler ilk olarak postkonsepsiyonel 5-6. haftada dolaşımda görülmeye başlarlar [13,14]. Trombosit sayısı fetal hayatta tedrici olarak artış gösterir ve birinci trimesterin sonunda 100×10⁹/L'ün üzerine çıkar. Yirmi ikinci gebelik haftası ve üzerindeki sağlıklı yenidoğanlarda trombosit sayısının 150-450×10⁹/L arasında olmalıdır [5,14].

Yenidoğanda trombositopeniyi anlayabilmek için öncelikli olarak yenidoğandaki megakaryopoezisin erişkinden farklarını değerlendirmek gerekir. Yenidoğan megakaryosit öncülleri, erişkin öncüllerine göre daha yüksek proliferasyon kapasitesine sahiptirler. Bununla birlikte fetal-neonatal megakaryositler, erişkin megakaryositlerine göre daha küçüktürler ve kromozom dizisi oranı (ploidy) daha düşüktür, daha düşük oranda trombosit üretirler. Yenidoğanda megakaryosit öncülleri çevre kanında bulunabilirler, daha büyük koloniler oluşturabilirler ve trombopoietine daha hassastırlar. Trombopoietin, yenidoğanda megakaryosit kromozom dizisi oranının artışıını inhibe eder, sitoplazmik matürasyonu uyarır [17].

Ana trombopoietik faktör olan trombopoietin erken fetal hayattan itibaren karaciğerden sentezlenir. TPO konsantrasyonu, yenidoğanlarda erişkinlere göre daha yüksektir. TPO'nun hücrel sinyalizasyon yolağı olarak mTOR (rapamisin memeli hedefi), yenidoğan megakaryositlerinde daha aktif olarak çalışmaktadır. Neonatal megakaryosit proliferasyonunda ve terminal matürasyonunda kritik rol oynamaktadır [5].

Trombosit üretimi ve salınımı 4 basamakta oluşur:

1. Trombopoietik sitokinlerin üretimi (ör. karaciğerde üretilen trombopoietin)
2. Megakaryosit progenitörlerinin proliferasyonu
3. Megakaryositlerin trombosit üretebilen matür hücrelere dönüşümü
4. Trombositlerin dolaşıma bırakılması [5]

Genellikle bu basamaklar yenidoğan ve yetişkinlerde aynıdır ancak yenidoğanda trombositopeniye yatkınlık yaratacak bazı farklılıklar vardır. Yenidoğanlarda megakaryositler yetişkinlerden daha küçük ve daha az matürdür. Küçük megakaryositler daha az trombosit üretirler. Bu durum yıkılan trombositlere karşı üretilen trombosit miktarını azaltır. Ayrıca preterm yenidoğanlar trombositopenide rölatif olarak daha düşük trombopoietin düzeyine sahiptir [5,16].

2.2.Yenidoğanlardaki Trombositopeni Tanımı ve Sıklığı

Yirmi dördüncü gestasyonel haftadan sonra doğan tüm yenidoğanlarda trombosit sayısının $<150 \times 10^9/L$ olması trombositopeni olarak tanımlanmaktadır [1]. Yenidoğanlarda trombosit sayısının $100-149 \times 10^9/L$ arasında olması hafif, $50-99 \times 10^9/L$ olması orta, $50 \times 10^9/L$ 'ün altında olması ciddi trombositopeni olarak sınıflandırılmaktadır [16]. Ağır-ciddi trombositopenilerde hayatı tehdit eden kanama riski yüksektir. Trombositopeni görülen yenidoğanlarda majör (pulmoner, intraventriküler kanama vb.) ve minör (peteşi, hematüri vb.) kanamalar görülebilir. Trombositopeni tüm yenidoğanlarda %1-5 prevalansa sahiptir. Term yenidoğanlarda da görülebilmeye rağmen sıklığı gestasyonel hafta arttıkça azalır. Özellikle üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki yenidoğanların %22-35'inde trombositopeni görülür [1,3]. Yapılan çalışmalarda trombositopenik yenidoğanların yaklaşık %5'inde intraventriküler kanama, %1-5'inde gastrointestinal kanama, %3.6-5'inde pulmoner kanama, %1-2'sinde hematüri saptanmıştır [1,17].

2.3.Yenidoğanlardaki Trombositopeninin Oluşum Mekanizmaları

Yenidoğanlarda trombositopeni gelişimi erişkinlerle aynı mekanizmalarla olur. Trombosit üretiminde azalma, trombosit tüketiminin artması, trombosit yıkımının artması, hipersplenizm veya bu nedenlerin çeşitli kombinasyonları ile trombositopeni gelişebilir [14]. Trombosit tüketimindeki artışa bağlı gelişen trombositopeniye sepsis ve nekrotizan enterokolit (NEK) örnek olarak gösterilebilir [5]. Ciddi plasental yetmezliği olan annelerin bebeklerinde ise kronik hipoksiye bağlı olarak trombosit üretiminin azalması trombositopeni nedenidir [4,20]. İntrauterin büyüme geriliği (İUBG) olan bir bebekte NEK gelişimi sonrası trombosit üretimi azalır ve tüketimi artar. Birçok yenidoğanda bunun gibi birden çok mekanizma söz konusudur. Yenidoğanlarda çoğunlukla altın standart tanı testlerinin (kemik iliği aspirasyonu,

biyopsisi ve/veya trombosit kinetik çalışmaları) uygulanma zorluğundan dolayı çoğunlukla alta yatan mekanizma ortaya konulamaz [21].

2.4.Yenidoğanlarda Trombositopeni Etiyolojisi

Yenidoğanlarda trombositopeni nedenleri; trombositopeninin oluşum mekanizmasına (yıkım artması, üretim azalması), başlangıç zamanına (fetal, erken, geç), bebeğin gebelik haftasına (term, preterm), bebekte eşlik eden anomali varlığına (fiziksel anomali, dismorfizm), bebeğin genel durumuna (sağlıklı görünümde, hasta görünümde), immün veya non-immün nedenlere, ortalama trombosit hacmine (normal, artmış) göre sınıflandırılır [1,3].

2.4.1. Oluşum mekanizmasına göre trombositopeni nedenleri

Trombositopeninin sınıflanması kemik iliğindeki megakaryosit sayısına göre yapılabilir. Megakaryosit sayısına bağlı olarak oluşum mekanizmasının yapım azalması ya da yıkım artışı olduğuna karar verilebilir [22].

Trombositopeni oluşum mekanizmaları başlıca trombosit yapımının azalması veya yıkımının artmasıdır. Ancak birçok hasta yenidoğanda özellikle preterm yenidoğanlarda her iki mekanizma da trombositopeni gelişiminde etkilidir. Trombosit yıkımının artması trombositopenide en sık belirlenen mekanizmadır. Enfeksiyonlar, hipersplenizm, yaygın damar içi pıhtılaşması (YDP) ve anormal vasküler yapılara bağlı olarak trombosit yıkımında artış görülebilir [3,12].

Bakteriyel enfeksiyonlarda trombositopeni yapan mekanizmalar; YDP, endotelial hasar, antikor aracılı hasar, gram negatif bakteriler tarafından indüklenen trombosit apoptozu, nöraminidaz üreten bakterilerle meydana gelen trombosit membranından sialik asit kaybı ve bakteriyel ürünlerin trombosit zarlarına yapışması ile oluşan agregasyon olarak açıklanabilir [23]. Viral enfeksiyonlarda özellikle *herpes simpleks virüsü (HSV)*, *insan immün yetmezlik virusu*, *konjenital kızamıkçık* ve *sitomegalovirüs (CMV)* megakaryositleri etkileyip trombositopeni geliştirebilir [24]. Ayrıca trombosit agregasyonu, viral nöraminidaz ile oluşan trombosit zarından sialik asit kaybı, splenomegali ve retiküloendotelial hiperaktivite ile de trombositopeni görülür. Mantar enfeksiyonlarında kateterle ilişkili tromboz veya YDP gelişimine bağlı trombosit tüketiminde artış olabilir [25].

Plasental yetersizlik, enfeksiyonlar, konjenital trombositopeni sendromları trombosit üretiminde azalmaya neden olabilir [4]. Plasental yetersizlikte geçici nötropeni, polisitemi, periferik yaymada çekirdekli eritrositler ve Howell-Jolly cisimciği görülmesi trombositopeniye eşlik edebilir. Doğum asfiksisi ve hipoksi de trombosit üretiminde düşüş yapabilir [26]. Perinatal asfiksi için terapötik hipotermi uygulanması da trombosit üretimini azaltır, trombosit fonksiyonlarını bozar ve kanamaya eğilim oluşturur [27].

Kan değişimi sonrasında nispeten yüksek hacimli trombositten fakir kan transfüzyonuna bağlı dilüsyonel trombositopeni görülebilir. Oluşum mekanizmasına göre trombositopeni nedenleri Tablo I’de sunuldu.

Tablo I. Oluşum mekanizmasına göre trombositopeni nedenleri.

Trombosit tüketiminin artması •İmmun trombositopeni •Otoimmün •Alloimmün •İlaça bağlı •Periferik tüketim •Hipersplenizm •Kasabach-Merritt Sendromu •Dissemine intravasküler koagülasyon •Tromboz •Tip 2B von Willebrand hastalığı
Trombositlerin azalmış üretimi •Konjenital trombositopeniler •Kemik iliğinin infiltratif hastalıkları •Enfeksiyonla ilişkili kemik iliği baskılanması: bakteriyel, viral veya fungal •Preeklampsi
Çeşitli nedenler •Enfeksiyon •Asfiksi •Hemodilüzyon

Kullanılan ilaçlara bağlı gelişen antikorlarla trombosit yıkımının hızlanması oluşabilir ve ilaçlara bağlı trombositopeni gelişebilir [26,27]. İmmün tipte trombositopeni yapan ilaçların listesi Tablo II’de sunuldu.

Tablo II. İmmün tipte trombositopeni yapan ilaçlar.

Antiinflamatuvarlar	Antibiyotikler	Antikonvülsanlar, antidepresanlar	Diğer
Asetaminofen	Antitüberküloz ilaçlar	Amitriptilin	Ranitidin
Asetil salisilik asit	Rifampisin	Karbamazepin	Simetidin
İbuprofen	İzoniazid	Diazepam	Kinin
İndometazin	Streptomisin	Haloperidol	Kinidin
Mefenamik asit	Etambutol	İmipramin	Klorfeniramin
Diklofenak	Penisilinler	Desipramin	Danazol
Naproksen	Ampisilin	Doksepin	Desferoksamin
Oksifenbutazon	Metisilin	Lityum	Dietilstilbestrol
Fenilbutazon	Piperasilin	Fenitoin	Heparin
Piroksikam	Penisilin	Valproik asit	İnterferon alfa
Sülfosalazin	Sefalosporinler		Minoksidil
Sulindak	Sefamadol	Kardiyak ilaçlar	Lidokain
Tolmetin	Sefotetan	Asetazolamid	Levamisol
	Sefalotin	Amiodaron	Morfin
Antineoplastikler	Seftazidim	Alprenolol	Papaverin
Aktinomisin D	Sulfonamidler	Klortiazid	Siklopidin
Aminoglutetimid	Sulfometaksazol	Kaptopril	
Tamoksifen	Diğer antibiyotikler	Klortalidon	
	Amfoterisin B	Digoksin	
	Klaritromisin	Digitoksin	
	Flukonazol	Furosemid	
	Siprofloksasin	Spironolakton	
	Gentamisin	Hidroklorotiazid	
	Nalidiksik asit	Prokainamid	
	Vankomisin		

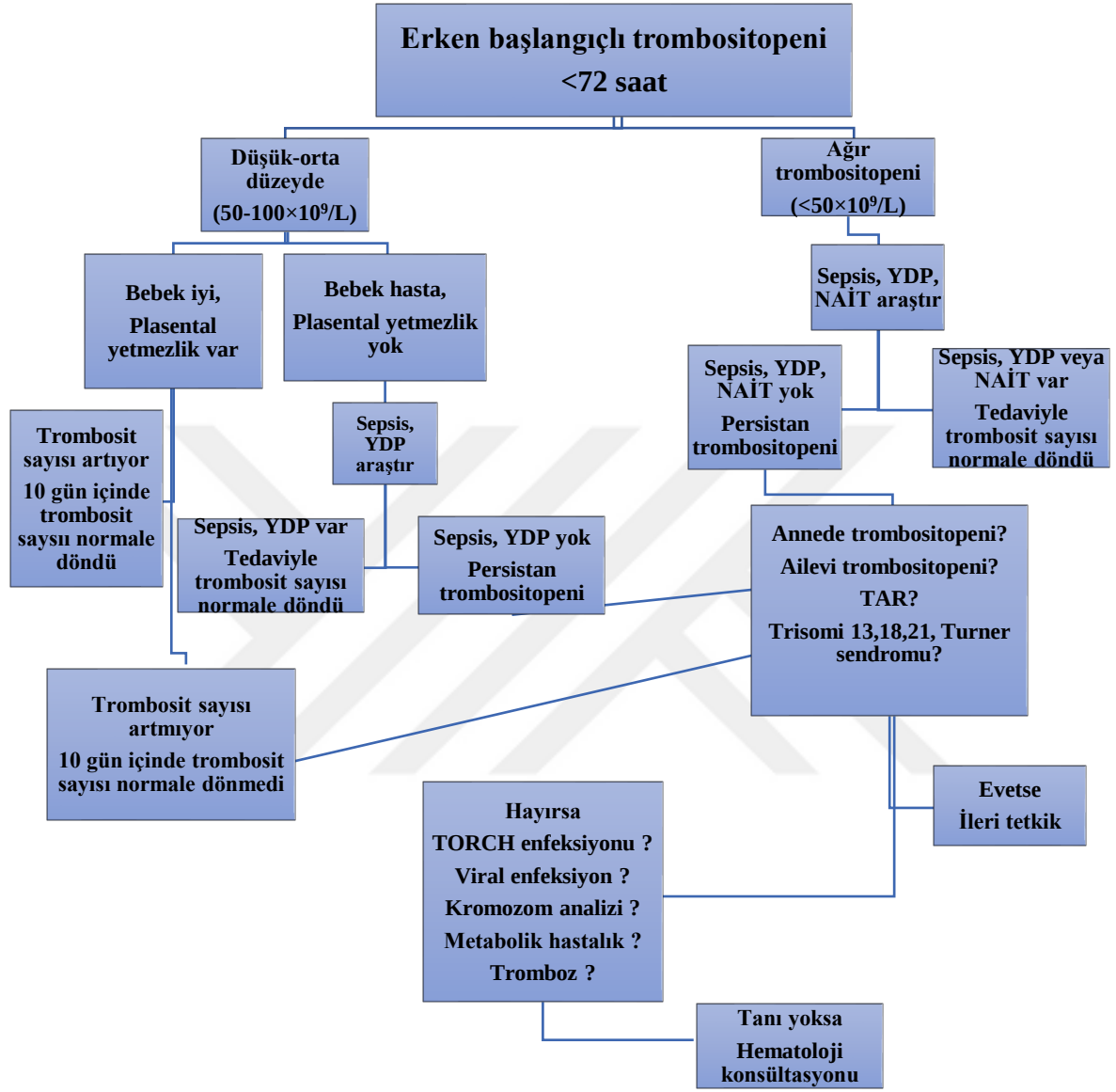
2.4.2. Başlangıç zamanına göre trombositopeni nedenleri

Trombositopeninin başladığı yaş trombositopeni etiyolojisini belirlemede en önemli belirteçlerden biridir. Trombositopeni fetal hayatta başladıysa immün ve konjenital enfeksiyonlar (TORCH enfeksiyonları) ya da kromozomal anomalilere bağlı olabilir. Doğumun ilk 72 saatinde başlayan trombositopeni genellikle gebelik ve/veya doğum komplikasyonları ve anneden geçen antikörlerle oluşan neonatal alloimmün trombositopeni (NAİT) ile ilişkilidir[30]. Yaşamın 72. saatinden sonra başlayan trombositopenilerin %80'inin sebebi sepsis veya NEK'tir[31]. Bu durumlarda trombositopeni 1-2 gün içinde hızlı ilerler ve genellikle ciddi trombositopeni görülür. Başlangıç zamanına göre trombositopeni nedenleri Tablo III'de sunuldu.

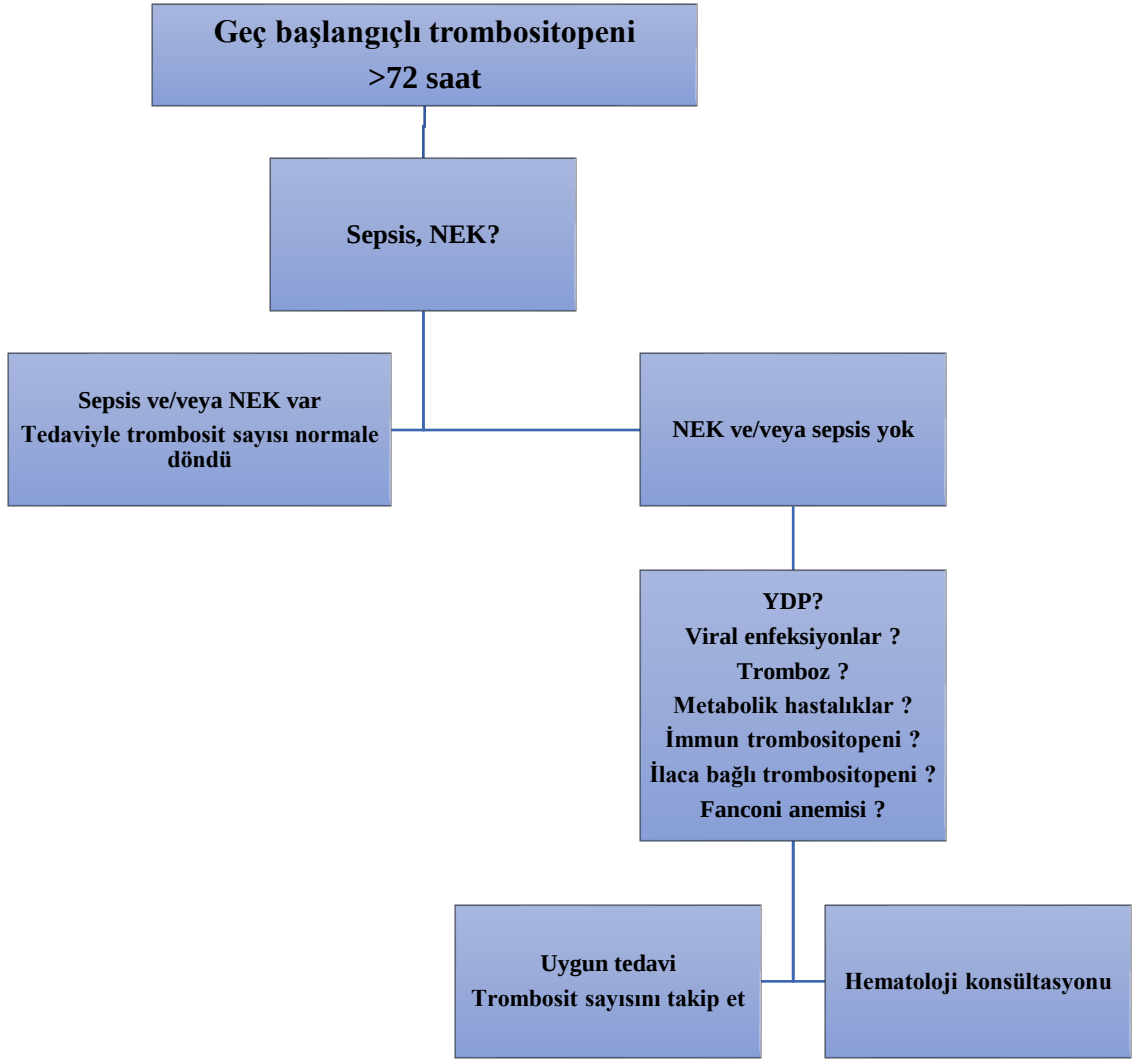
Tablo III. Başlangıç zamanına göre trombositopeni nedenleri.

Fetal başlangıçlı trombositopeni
•Alloimmün •Konjenital enfeksiyonlar (TORCH vb.) •Anöploidi (Trizomi 13,18,21 vb.) •Otoimmün (SLE,İTP vb.) •Ağır Rh hemolitik hastalığı •Kalıtsal (Wiskott-Aldrich sendromu vb.)
Erken (<72 saat) başlangıçlı trombositopeni
•Plasental yetmezlik (İUBG, Diyabet vb.) •Perinatal asfiksi •Perinatal enfeksiyon (E. coli, GBS vb.) •Alloimmünite •Otoimmünite (İTP, SLE vb.) •Konjenital enfeksiyonlar (CMV, Toxoplazma, Rubella vb.) •Tromboz (Aort, renal ven vb.) •Kemik iliği tutulumu (Konjenital lösemi vb.) •Kasabach-Merritt Sendromu •Metabolik hastalık (Propiyonik ve Metilmalonik asidemi vb.) •Konjenital/kalıtımsal (TAR, CAMT vb.)
Geç (>72 saat) başlangıçlı trombositopeni
•Geç başlangıçlı sepsis •NEK •Konjenital enfeksiyonlar (CMV, Toxoplazma, Rubella vb.) •Otoimmünite •Kasabach-Merritt Sendromu •Metabolik hastalık (Propiyonik ve Metilmalonik asidemi vb.) •Konjenital/kalıtımsal (TAR, CAMT vb.)

Erken ve geç başlangıçlı trombositopeniye etiyolojik yaklaşım Şekil 1 ve 2’de sunuldu.



Şekil 1. Erken başlangıçlı trombositopeniye yaklaşım.



Şekil 2. Geç başlangıçlı trombositopeniye yaklaşım.

2.4.3. Gebelik haftasına göre trombositopeni nedenleri

Preterm yenidoğanlarda trombositopeni; gebeliğe bağlı hipertansiyon, preeklamps ve HELLP sendromuna bağlı plasental yetersizlik veya İUBG'ne bağlı olabilir [30,32]. Bu nedenlere bağlı trombositopeni genellikle $50 \times 10^9/L$ 'ün altına düşmez ve 10 gün içinde kendiliğinden düzelir. Erken başlayan trombositopeninin en yaygın nedeni perinatal hipoksi (ör. hipoksik iskemik ensefalopati)'dir. İyi görünümde olan ancak trombositopenisi olan ve maternal idiyopatik trombositopenik purpura düşündüren hikâyesi olmayan term bebeklerde yalancı trombositopeni dışlandıktan sonra NAİT araştırılmalıdır. Ancak preterm bebeklerde öncelikle diğer sık nedenler ekarte edilmelidir [33].

2.4.4. Fiziksel anomali ve dismorfik özelliklere göre trombositopeni nedenleri

Yenidoğanlarda nadiren (<%1) trombositopeni devamlılık gösterir. Bu yenidoğanların bazılarında dismorfik özellikler bulunur. Trizomi 13, 18, 21 ve Turner sendromunda yenidoğan döneminde trombositopeni görülebilir [34].

TAR sendromu otozomal resesif geçişlidir. Radiusun bilateral agenezisi gibi ekstremitte anomalileri ve ağır trombositopeni ile karakterizedir. Ulna, humerus hipoplazisi veya aplazisi, konjenital kalp hastalığı (atrial septal defekt, Fallot tetralojisi) eşlik edebilir [35]. Doğumdan sonraki ilk haftada trombosit sayıları $<10 \times 10^9/L$ olabilir. İlk aylarda ciddi kanamalar görülür. Kemik iliğinde megakaryositler yok veya az görülürken diğer seriler normaldir [36]. Radio-ulnar sinostoz ile birlikte amegakaryositik trombositopeni (ATRU); ağır trombositopeni, kemik iliğinde megakaryositlerin yokluğu ve radio-ulnar sinostoz ile karakterizedir. Otozomal dominant kalıtılır [37]. Fanconi anemisi; konjenital anomaliler, kemik iliği yetmezliği ve kansere yatkınlık ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Genellikle bebeklik dönemi sonrasında bulgu verir. Ancak açıklanamayan trombositopeni ve deri, baş parmak, yüz, göz malformasyonları birlikteliğinde mutlaka akla gelmelidir [38].

Konjenital amegakaryositik trombositopeni (CAMT); etiyolojisi belirlenemeyen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Her zaman yenidoğan döneminde $<20 \times 10^9/L$ trombositopeni ve kemik iliğinde megakaryosit yokluğu ile karakterizedir [39]. Yenidoğanda peteşi ve kanama görülür. %50 olguda aplastik anemi, lösemi ve miyelodisplazi gelişebilir [1].

Bernard-Solier sendromu; otozomal resesif geçişlidir. Genellikle ağır kanama görülmez. Hafif-orta trombositopeni ile birlikte dev trombositler görülür. Gp 1b-IX-V kompleksindeki defekt sonucu oluşan kalitatif bir trombosit bozukluğudur [1,38]. Wiskott Aldrich sendromu; X kromozomunun kısa kolundaki WAS protein genindeki defektten dolayı oluşur. Mikrotrombositopeni, egzama, tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklara yatkınlık olur [41]. May-Hegglin anomalisi; orta düzeyde trombositopeni ve lökosit inklüzyonları bulunan dev trombositler ile karakterizedir. Otozomal dominant kalıtılır [22]. X-linked trombositopeni; GATA-1'de mutasyon sonucu gelişir. Ailesel makrotrombositopeniye anemi eşlik edebilir. Kemik iliğinde çekirdekleri kenara itilmiş, organize olmayan granüller içeren büyük megakaryositler görülür [22]. Kasabach-Meritt sendromu (KMS); yenidoğan döneminde trombositopeni, mikroanjiopatik anemi, YDP ve dev hemanjiomlarla karakterizedir. Trombositopeni ağırdır ve $<20 \times 10^9/L$ saptanır. Tanı için hemanjiom veya vasküler bir anormallik saptanması gereklidir [42].

2.4.5. İmmün ve non-immün trombositopeni nedenleri

2.4.5.1.İmmün trombositopeni

Otoimmün neonatal trombositopeni; maternal otoimmün bir hastalığa (İTP, SLE) sekonder olarak neonatal trombositopeni gelişmesidir. Maternal İTP; otoimmün neonatal trombositopeninin sık görülen nedenidir. Otoimmün hastalığı olan annelerin bebeklerine doğumda mutlaka trombosit sayımı yapılmalıdır. Trombosit sayısı $>150 \times 10^9/L$ ise ileri incelemeye gerek yoktur. Genellikle orta şiddette trombositopeni görülür, ağır trombositopeni olguların %10'dan azında görülür. Trombosit sayısı genellikle $20-50 \times 10^9/L$ civarındadır. Kanama çok nadir görülür. Antikorlar trombosit üzerindeki IIb/IIIa, Ib/IX glikoproteinlerini hedef alırlar ve bu antikorlar retiküloendotelyal sistem (RES) tarafından temizlenir. Sağlıklı yenidoğan bebeklerdeki trombositopeniye yaklaşımda ilk adım annenin trombosit sayısını belirlemek olmalıdır [43].

Aşağıdaki özelliklere sahip olan annelerin bebekleri otoimmün trombositopeni açısından risklidir:

1. Daha önceden etkilenmiş bir bebek dünyaya getirmiş olmak
2. İTP hastası olması veya İTP nedeniyle splenektomi geçirmiş olması
3. Şimdiki gebelikte trombosit sayısının $<100 \times 10^9/L$ olması
4. HELLP sendromu gelişmiş olması
5. İlaç kullanımı (tiyazid vb.) [43].

Trombositopeni saptanırsa 2-3 gün sonra trombosit düzeyi tekrarlanmalıdır. Çoğunlukla 7 gün içinde spontan düzelir. Trombosit sayısı $<30 \times 10^9/L$ olan hastalarda İVİG ve steroid yararlı olabilir [1]. Trombosit sayısı $>150 \times 10^9/L$ ise ileri araştırmaya gerek yoktur. Trombositopeni ciddi ise ilk hafta $<30 \times 10^9/L$, sonraki haftalarda $<20 \times 10^9/L$ ise İVİG 5 gün 400 mg/kg/gün ya da 2 gün 1 gr/kg/gün verilebilir [44]. Prenatal tedavinin faydası yoktur [22].

Neonatal alloimmun trombositopeni (NAİT); yenidoğanlarda en önemli ve en ciddi trombositopeni nedenidir [1]. Tipik olarak 2-4. haftalarda ortaya çıkar. Trombositopeni annede bulunmayan paternal trombosit antijenlerine (HPA) karşı maternal antikorların transplasental geçişi ile oluşur. Bu IgG antikorları trombosit yüzeyine yapışarak trombosit yıkımına neden olur. HPA-1a (en sık, %75), HPA-5b, HPA-15b beyaz ırkta vakaların yaklaşık %95'inden sorumludur [45]. NAİT olguları genellikle ilk gebelikte ortaya çıkar. Ağır trombositopeni ($<20 \times 10^9/L$) görülür. İntrakraniyal kanama gibi majör kanamalar görülebilir. Doğumdan hemen sonra peteşi, ekimoz, umbilikal kanama, gastrointestinal ve genitoüriner sistem

kanamaları görülebilir [46]. Tedavisiz gebelerde 20. gestasyon haftasından sonra trombositopeni izlenebileceğinden fetal dönemde intrakraniyal kanama izlenebilir, intrauterin kanama görülen olguların üçte biri fatal seyreder [47]. Antenatal tedavi olarak üç genel yaklaşım bulunmaktadır. İnvazif yaklaşımda; önceki gebeliklerinde ciddi etkilenmiş çocukları bulunan riskli gebelerde fetal kan örneklemeleri yapıp trombositopenik fetüse intrauterin HPA uyumlu trombosit transfüzyonu uygulanır ve bebek 32-34. haftada preterm doğurtulur. İkinci bir yaklaşım non-invaziv olarak fetal USG takibi ile anneye haftalık yüksek doz intravenöz İVİG +/- steroid tedavisi uygulanabilir. Üçüncü yaklaşım olarak annelere yüksek doz İVİG tedavisi verilerek tedaviye yanıt değerlendirilmesi için fetal kan örneklenmesi beraber uygulanabilir [19,20]. Her yöntemin mortalite ve morbidite oranı birbirine yakın olduğu için günümüzde non-invaziv yöntem daha sık uygulanmaktadır. NAİT açısından riskli kadınlarda antenatal tedaviye 24. haftada başlanmalıdır. Daha önceden intrakraniyal hemorajili çocuğu olan annelerde tedaviye 12. gestasyonel haftada başlanmalıdır [46,47]. Etkilenmiş yenidoğanlar asemptomatik trombositopeni, peteşi, purpura veya intrakraniyal kanama bulgularıyla (neonatal konvülsiyon vb.) ile prezente olabilir. Yenidoğanlarda açıklanamayan ağır trombositopeni ($<50 \times 10^9/L$) olması NAİT tanısında önemli bir kriterdir. Trombosit sayısı $<50 \times 10^9/L$ bütün yenidoğanlarda NAİT akla gelmelidir [20,48].

NAİT açısından faydalı klinik kriterler;

1. Konjenital ağır trombositopeni
2. Normal maternal trombosit sayısı ve maternal immün trombositopeni öyküsünün olmaması,
3. Yenidoğanda sistemik hastalık, enfeksiyon, malignansi ve hemanjiom bulunmaması
4. 2-3 haftada trombosit sayısının düzelmesi
5. Kemik iliği aspirasyonunda artmış megakaryositlerin gözlenmesidir [22].

NAİT tanısı anne ve bebek arasındaki antijen uyumsuzluğunun serolojik olarak gösterilmesi ile konur. MAİPA (monoclonal antibody specific immobilisation of platelet antigens assay) ile HPA antikor tespit edilmesi ve maternal trombosit spesifik antikor taranması için esas yöntemdir [1,43]. NAİT tedavisinde esas amaç intrakraniyal kanamayı ve sonucunda ortaya çıkabilecek olan nörolojik sekelleri ve mortaliteyi önlemektir. Bu yenidoğanlarda trombosit sayısı $>50 \times 10^9/L$ tutulmalıdır. Başlangıç tedavisi HPA-1a ve HPA-5b negatif trombosit transfüzyonudur. İVİG ve steroidler tedavide kullanılabilir [1,20,43]. HPA uyumlu trombosit bulmakta gecikme olursa random donör trombosit veya İVİG kullanılabilir. Aktif kanaması olan yenidoğanlarda trombosit sayısı $>100 \times 10^9/L$ tutulmalıdır [1]. Etkilenmiş kardeşi

nedeniyle antenatal tanı alan fetüslerde antenatal tedavi nedeniyle mortalite ve morbidite azalmaktadır[50].

2.4.5.2.Non-immün trombositopeni

İmmün kökenli olmayan bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar, YDP, NEK, konjenital maligniteler, tromboz gibi nedenler non-immün trombositopeniye neden olurlar [25].

2.4.6. Ortalama Trombosit Hacmi'ne Göre Trombositopeni Nedenleri

Ortalama trombosit hacmi; immatür trombosit fraksiyonunun bir göstergesidir. Trombositopeni etiolojisinin değerlendirilmesi için kemik iliği incelemesi altın standart testtir. Ancak yenidoğanlarda bu incelemenin yapılması zordur. Bu nedenle MPV değerleri alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır. MPV'nin normal aralıkta (7,5-9,5/fl) saptanması azalmış üretime, artmış (10-12/fl) saptanması yıkım artışına bağlı trombositopeni olduğunun göstergesidir [17,23].

MPV artışı ile giden trombositopeni nedenleri;

- Sepsis
- İTP
- Mukopolisakkaridoz
- Gri platelet sendromu
- May-Hegglin trombositopenisi
- Bernard-Soulier sendromu olarak sıralanabilir [51].

MPV düşüklüğü ile giden trombositopeni nedenleri;

- Aplastik anemi
- Miyelosupresyon
- Wiskott-Aldrich sendromu
- Amegakaryositik trombositopeni
- TAR sendromu bulunur [51].

MPV'nin normal olduğu trombositopeni;

- Malign hastalıklar ile infiltrate kemik iliği
- Fanconi anemisi
- Schwachman Diamond sendromu
- Konjenital amegakaryositik trombositopeni gibi kemik iliğinin hiposellüler olduğu hastalıklarda görülür [51].

2.5.Trombositopenik Yenidoğanların Değerlendirilmesi

Trombositopeni saptanan yenidoğanlarda özellikle bebeğin gestasyon yaşı, trombositopeninin ortaya çıkış zamanı, anne-bebek ve kardeşlerin öyküsü, bebeğin sağlık durumu ve konjenital malformasyon bulguları sorgulanmalıdır [1].

2.5.1. Trombositopenik yenidoğanlarda görülen klinik bulgular

Trombositopenik yenidoğanlarda klinik değişkendir. Bazı bebekler asemptomatiktir herhangi bir nedenle yapılan tam kan sayımında trombositopeni saptanabilir. Bazı bebeklerde yaygın peteşi, purpura ve ekimoz olabilir. En korkutucu komplikasyon intrakraniyal kanamadır. Trombosit sayısı $<60 \times 10^9/L$ ise minör travma ile peteşi ve purpura gelişebilir. Gastrointestinal sistem ve mukozalardan kanama genellikle trombosit sayısının $<20 \times 10^9/L$ olduğu zaman görülmektedir. Ciddi-ağır trombositopenilerde intrakraniyal kanamalar görülebilir. Eşlik eden koagülasyon bozuklukları varsa kas içi kanama ve hematomlar görülebilir. Doğumda gelişen venöz basınca bağlı olarak yüzde peteşiler görülebilir bu durumda bakılan trombosit sayısı normaldir, ileri incelemeye gerek yoktur [52].

Ailedeki trombositopeni veya intrakraniyal kanama geçirmiş kardeş varlığı, annenin ilaç kullanımı, enfeksiyon ve trombositopenik yenidoğanın önceden kanama geçirip geçirmediği öyküde mutlaka sorgulanmalıdır. Plasenta; koryoanjom, ablasyo plasenta ve tromboz açısından incelenmelidir [52].

Yapılacak fizik muayenede peteşi ve purpuralara dikkat edilmelidir. TAR sendromu, konjenital *rubella*, dev hemanjiomlar ve trizomiler açısından konjenital malformasyonlar değerlendirilmelidir. Hepatosplenomegali; konjenital lösemi, viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda görülebilir. Fizik muayene de batın muayenesine dikkat edilmelidir [50,51].

2.5.2. Trombositopenik yenidoğanlarda istenebilecek tetkikler

Trombositopenik saptanan yenidoğanlarda istenebilecek tetkikler ve nedenleri aşağıda belirtilmiştir.

1. Tam kan sayımı: Platelet sayısı, MPV, Hemoglobin, Beyaz küre sayısı
2. Periferik yayma
3. Kan kültürü: Sepsis açısından değerlendirme
4. PT, aPTT, Fibrinojen, D-Dimer: Eşlik eden kanama bozuklukları açısından değerlendirme
5. Annenin trombosit sayısı: Otoimmün/alloimmün neonatal trombositopeni açısından

6. Konjenital enfeksiyon taraması (TORCH serolojisi): İntrauterin gelişme geriliği ya da eşlik eden anomali varlığında
7. Kraniyal USG: Ağır trombositopenilerde intrakraniyal kanama düşündürülen bulgularda
8. Kemik iliği aspirasyonu: Etiyolojik incelemeye yönelik gerekli durumlarda
9. Annede HPA-1a antikorları: NAİT açısından istenebilir [54].

2.5.3. Trombositopenik yenidoğanlarda yardımcı olabilecek laboratuvar tetkikleri

Trombositopenik yenidoğanlarda tam kan sayımı, periferik yayma, ortalama trombosit hacmi, immatür platelet fraksiyonu ve trombopoietin düzeyleri çalışılması faydalı olabilir.

2.5.3.1. Tam kan sayımı

Trombositler, hemostazın ilk fazında yer alan önemli kan elemanlarıdır. Megakaryositlerin yüzeyinden koptuktan sonra periferik dolaşıma geçerler. Kandaki normal sayıları $150-400 \times 10^9/L$ arasındadır. Term ve preterm yenidoğanlarda $150 \times 10^9/L$ 'ün altındaki değerler trombositopeni kabul edilir [55].

Tam kan sayımı, trombositopeniyi tanımlamak için gereklidir. Ayrıca diğer seri elemanlarında sayısal olarak bir anormallik olup olmadığını değerlendirmek için önemlidir. Eşlik eden diğer seri anormallikleri yapım azlığına veya kemik iliği infiltrasyonuna işaret edebilir. Ayrıca MPV ölçümü gibi trombosit spesifik ölçüm yöntemleri de tam kan sayımı ile yapılmaktadır [56].

2.5.3.2. Periferik kan yayması incelemesi

Trombositopeni saptanan yenidoğanlarda klinik olarak trombositopeni düşündürülen bulgu yoksa (kanama, peteşi vb.) öncelikle trombositopeniden emin olunmalıdır. Numunenin pıhtılı olması, yanlış hasta ve diğer laboratuvar hataları dışlandıktan sonra ilk olarak yalancı trombositopeni değerlendirilmelidir. Antikoagülan karışmamış kandan yapılmış olan periferik kan yaymasında trombositlerin incelenmesi en doğru tanı yöntemidir. Bu yöntemle yalancı trombositopeni dışlanmalıdır. Yalancı trombositopeni genellikle tam kan tüpünde antikoagülan olarak Etilen diaminetetraasetik asit (EDTA) kullanıldığında meydana gelmekte ve periferik yaymada (PY) büyük trombosit kümelenmelerinin görülmesi ile ayrılabilir. Tam kan sayımı için heparin veya sitrat kullanılması ile daha doğru sonuç elde edilebilmektedir [57].

Yalancı trombositopeni nedenleri;

- Kan alınması sırasında trombosit aktivasyonu (tüpte pıhtı)
- Trombositlerin hacminden dolayı cihazda sayılamaması
- EDTA'ya bağlı in vitro trombosit aglütinasyonu
- Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban gibi ilaç kullanımı
- Trombosit glikoproteinlerine monoklonal antikorların bağlanması olarak sayılabilir [57].

Makrotrombositopeni sendromlarında da, otomatik tam kan sayım cihazlarında dev trombositlerin lökosit olarak sayılmalarından dolayı, trombosit sayımı hatalı olarak düşük çıkabilmektedir [58].

Halen trombositlerin kalitatif ve kantitatif anormalliklerinin değerlendirilmesinde PY'nın yerine konulabilecek bir yöntem yoktur. PY'nın trombosit sayısı, morfolojisi ve küme varlığı ile beyaz küreler ve eritrositler yönünden dikkatli olarak incelenmesi gerekir. PY antikoagülan kullanılmamış kandan (parmak ucundan) taze olarak hazırlanmalıdır. PY'da normal fonksiyona sahip trombositler kümeler oluştururlar. Bu kümelenmelerin görülmemesi trombosit fonksiyon bozukluğunu düşündürmelidir. PY'da normalde 100'lük büyütmede her alanda yediden daha az trombosit görülmesi trombositopeni yönünden uyarıcı olmalıdır [59].

PY'da büyük trombositlerin görülmesi bir yıkıma bağlı olarak kemik iliği yanıtının arttığını (trombosit yaşam döngüsünün hızlandığını) düşündürür. Buna eğer eritrosit fragmentasyonu da eşlik ediyorsa, mikroanjyopatik hastalıklardan (YDP, HELLP sendromu, HÜS veya TTP gibi) şüphelenilmelidir. Trombositopenili bir hastada ileri derecede büyük trombositler Bernard-Soulier veya Alport sendromu gibi kalıtsal hastalıklarda görülebilir. Gerçek kalıtsal makrotrombositopenilerde genellikle trombositlerin hemen tümü büyüktür ve eritrosit boyutlarına ulaşabilirler [60].

PY'da trombositlerin boyutları yanında anormal trombosit granülleri ve nötrofil inklüzyonlarını da dikkat edilmelidir. Birçok kalıtsal trombositopenide nötrofilik inklüzyonlar da bulunur (May-Hegglin anomalisi, Alport sendromu, Sebastian sendromu, Fechtner sendromu, Epstein sendromu). Küçük trombositler kalıtsal hastalıklar (Wiskott-Aldrich sendromu gibi) için tipik bulgudur. Kalıtsal alfa-granül eksikliğini düşündüren "gri" trombositler ise soluk ve granülsüz veya az granüllü olarak görünürler. Ancak sıklıkla akkiz bazı hastalıklarda da (myelodisplastik sendrom gibi) görülebilirler [22].

2.5.3.3.Ortalama trombosit hacmi

Tam kan sayım cihazları veya periferik yayma ile trombositlerin boyutlarını değerlendirmek mümkündür. Tam kan sayımında MPV trombosit boyutunun göstergesidir. MPV, dolaşımdaki trombositlerin ortalama hacmini femtolitre (fL) cinsinden ölçümünü gösterir. MPV ölçümü cihaza göre değişebilir. O yüzden değerlendirme yaparken cihazın değer aralığına göre değerlendirme yapmak önemlidir. MPV değeri 6.0-13.2/fL arasında değişebilir, genellikle 7.5-9.5/fL arasında saptanır [61].

Genç trombositlerin boyutları daha büyük iken, yaşlanmaları ile boyutlarında küçülme meydana gelmektedir. Dolaşıma erken çıkan bu genç trombositler yaşamları boyunca daha büyük kalırlar. MPV'nin otomatik ölçümü erişkinler çocuklar ve son dönemlerde de yenidoğanlarda trombositopeni etiyolojisini değerlendirmek için kullanılmaktadır [55,56].

Otomatik cihazla ölçümü, az bir miktar kan ile hızlı bir şekilde değerlendirilebilmesi nedeniyle trombositopeni etiyolojisinde kullanımı ideal görülmektedir. MPV, aşağıdaki formülle hesaplanır [59].

$$MPV = \frac{PCT (\%) \times 10.000}{PLT (\times 1.000 \text{ mikrol})}$$

PCT: trombosit volüm oranı (trombositlerin ağırlıklı sıklığı)

2.5.3.4.Trombopoietin

Trombopoietin, trombositlerin spesifik düzenleyicisidir ve yaklaşık 40 yıldır bilinmektedir [63]. İlk olarak trombositopenik hayvanların serum, plazma ve idrarında gösterilmiştir. İnsan megakaryosit progenitör hücreleri ilk olarak 1979 yılında in vitro olarak keşfedilmiş, megakaryopoez ve trombopoez konusunda araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. İnsan megakaryopoez ve trombopoezinde düzenleyici rol oynayan ve hematopoetik büyüme reseptörü olarak c-Mpl ilk olarak 1994 yılında gösterilmiştir [64]. Artık yakın zamanlarda c-Mpl ligandı trombopoietin olarak isimlendirilmektedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda trombopoietinin sadece trombosit ve megakaryosit üretiminde değil ayrıca kök hücrelerde apoptozisi engellediği de düşünülmektedir. TPO henüz bilinmeyen birçok fonksiyonu olan en önemli hematopoietik büyüme faktörlerindendir [65].

Yenidoğanlarda trombositopeninin birçok nedeni bulunmaktadır ancak son zamanlarda bu nedenlerin ayrımı için trombosit yapım-yıkım göstergesi olabilecek yeni araştırmalar yapılmaktadır; trombopoietin düzeyleri de bu araştırmalar arasında yer almaktadır. İnsanlarda

TPO 3q27-28 kromozom üzerinde kodlanmış 353 aminoasitlik bir polipeptiddir. Yapısı eritropoietine benzerdir. 21 aminoasidi sekretuar özelliktedir, kalan 155 aminoasit eritropoietine benzerdir, kalan 177 aminoasitin biyolojik aktivitesi belirgin değildir ancak bu aminoasitlerin eksilmesi yarılama ömrünü kısaltır [66].

TPO megakaryopoez ve trombopoezde önemli bir rol oynar;

- Hematopoietik kök hücrelerin megakaryopoeze geçişi,
- Megakaryosit progenitör hücrelerin çoğalması,
- Megakaryoblastların megakaryositlere dönüşümü,
- megakaryositlerden trombosit üretimi gibi birçok rol oynar [67].

Ek olarak, yapılan in vivo çalışmalarda TPO'nun hayvanlarda trombosit sayısında direkt artış yaptığı gösterilmiştir. İnsanlarda rekombinant human TPO'nun miyelosupresif tedavi sonrası ya da sağlıklı trombosit aferezi donörlerinde kullanımı trombosit sayısında artış yapmıştır. Bu bulgulara dayanarak TPO'nun trombosit üretiminde majör rol oynadığı yorumu yapılabilir [68].

TPO esas olarak karaciğerde sentezlenir; ancak TPO mRNA'sı böbrek, kemik iliği ve düz kas gibi diğer dokularda da saptanabilir [69]. TPO üretiminin düzenlenmesi henüz tam olarak açıklanamamıştır, ancak TPO üretiminin sabit olduğu ve dolaşımdaki c-Mpl seviyesi ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir [13]. C-Mpl, TPO'yu bağlar ve metabolize edilmesini sağlar. Sağlıklı yetişkinlerde TPO seviyesi genellikle ölçülemeyecek kadar düşüktür, dolaşımdaki trombosit sayısı ile arasında ilişki yoktur. Ancak miyelosupresyon gibi durumlarda megakaryopoezin azaldığı durumlar ile TPO seviyesi çok yükselir, bozulmuş megakaryopoezde (İTP gibi) TPO daha az oranda yükselir. TPO sentezinin ve metabolizmasının kandaki esas düzenleyicisi c-Mpl reseptörü ile olur. Megakaryositler daha çok TPO bağlayabilen c-Mpl reseptörü sentezlerler ve İTP de görülen normal ya da hafif yüksek kan TPO seviyesinin bu nedenle olduğu düşünülmektedir. Trombositler ve megakaryositler üzerindeki c-Mpl seviyesinin düşmesi trombositopeni de TPO'nun esas salınımını sağlar [70].

Henüz TPO'nun fetusteki ve yenidoğandaki etkileri net bilinmemekle birlikte erişkinlerden farklı etkilere sahip olduğu konusunda da yeterli veri bulunmamaktadır. Erişkinlerde olduğu gibi yenidoğanlarda da TPO yapımının ana yeri karaciğerdir. Karaciğer, böbrek, dalak, kemik iliği, akciğer, plasenta, beyin, omurilik, göz, kulak, kalp, adrenal ve ince bağırsak gibi birçok fetal ve neonatal dokuda TPO tespit edilmiş. 17-36 gestasyonel hafta arasında ölmüş olan fetüslerle yapılan bir çalışmada tüm bu dokular içinde TPO oranı en düşük

akciğerlerde, en yüksek oran karaciğerlerde saptanmış ve diğer dokulardaki gram dokuya düşen TPO miktarı aynı saptanmıştır. Bu çalışmada TPO'nun esas üretim yeri olan karaciğer hepatositlerinin toplam üretimin yaklaşık %80'ini yaptıkları görülmüş olup kemik iliği stromal hücreleri tarafından üretilen TPO'nun kemikte megakaryositopoezi uyardığı saptanmıştır [64].

TPO, fetüs ve yenidoğanda erişkine benzer işlevlere sahiptir. Primitif megakaryosit progenitör hücreleri, matür megakaryosit progenitör hücreleri, umbilikal kord ve periferden üretilen megakaryosit öncülleri ve yenidoğan kemik iliği TPO'ya duyarlıdır. Bazı çalışmalara göre fetal kemik iliği hücrelerinin TPO'ya erişkine göre daha duyarlı olduğunu göstermiştir ancak bu konuda yeterli kanıt elde edilememiştir [71]. TPO'nun in vitro etkileri konusunda yeteri kadar çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle henüz rekombinant TPO'nun megakaryosit üretimi sağlamak için tedavide kullanılabileceğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Yenidoğan trombositopenisinin nedenlerini anlamak için fetüs ve yenidoğanlardaki megakaryopoezin humoral mekanizmalarının bilinmesi gereklidir. TPO yetişkinlerde olduğu gibi yenidoğanlarda da bu süreçte ana düzenleyicidir. Yapılan çalışmalarda trombositopenik fetüs ve yenidoğanlarda TPO rolü gösterilmiştir, ancak TPO üretim ve fonksiyon anormalliklerinin de gösterilmesi gerekmektedir. Bu sayede yenidoğan trombositopenisinde TPO'ya bağlı megakaryopoez bozukluklarında rekombinant insan TPO veya TPO benzeri bileşikler kullanılması hakkında çalışmalar yapılmalıdır [64].

Fetüs ve yenidoğandaki TPO regülasyonlarını inceleyen birkaç çalışma vardır ve yakın zamanlarda aynı TPO ELİSA kiti ile term ve preterm yenidoğanlarda dolaşımdaki TPO seviyesinin ölçümü çalışmaları da yapılmaktadır. Bu yapılan çalışmalara göre yetişkinlerde TPO kan seviyesi tespit edilemezken aksine yenidoğanda periferik kandaki TPO seviyesi tespit edilebilmiştir. Preterm bebeklerde TPO değerinin belirgin olarak daha yüksek saptandığı gösterilmiştir. Yenidoğanda normal üst sınır TPO seviyesi 250 pg/ml olarak kabul edilebilir. Yapılan çalışmalarda yetişkinlerde olduğu gibi yenidoğanlarda da dolaşımdaki TPO seviyesi ile trombosit sayısı arasında korelasyon bulunamamıştır [31].

Yapılan bir çalışmada maternal preeklampsi, İUBG, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalan bebekler, yenidoğan sepsisi olan ve erken trombositopeni saptanan bebeklerdeki TPO seviyeleri ölçülmüş. Otuz iki gestasyonel haftanın üzerindeki erken trombositopenisi olan yenidoğanlarda 12 gün boyunca günlük dolaşımdaki megakaryosit progenitör hücreleri ve TPO seviyesi ölçülmüş. Gestasyon haftası ve hastalıkları uygun olan gruba göre trombosit sayısı karşılaştırılmış; diğer çalışmalarda olduğu gibi trombositopenik yenidoğanlarda megakaryosit

progenitor hücreleri düşük sayıdayken TPO düzeyi yüksek saptanmıştır. Bu yapılan çalışmada trombositopenik yenidoğanlarda trombositopenik olmayanlara göre TPO seviyesinde 4-5. günlerde anlamlı bir artış saptanmış olup 12. güne kadar trombosit sayıları yükselip normal değerlere döndüğü görülmüştür. Preterm bebeklerde TPO yanıtının ve üretiminin daha az olduğu saptanmıştır. Bu verilerde yenidoğan trombosit homeostazında TPO'nun önemli bir düzenleyici olduğunu desteklemektedir [31]. Sola ve ark.'nın yaptıkları çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan trombositopenik hastalarda TPO seviyeleri ve kemik iliği megakaryosit değerlendirmesi birlikte yapılmış. Bu bebeklerin yarısından çoğunda trombositopeni için belirgin bir neden saptanmamış ancak bu hastalarda TPO belirgin yüksek saptanmış, diğer bebeklerin TPO seviyeleri değişken saptanmış. Kemik iliği aspiratı elde edilen bebeklerden megakaryosit üretimi azalan hastaların TPO seviyesinin arttığı görülmüş. Hiporejeneratif trombositopenili hastaların daha düşük TPO seviyesine sahip olduğu saptanmış. Bu durumu; TPO üretiminin regüle edilememesi, megakaryositlerde ciddi azalma, TPO'nun plateletler tarafından daha hızlı alınması gibi hipotezlerle açıklamışlardır. Bu grup içinde TPO oranı en düşük İUBG olan grupta saptanmış ve bu durumu azalmış karaciğer kütlesine bağlı olarak karaciğerden azalmış TPO üretimi ile yorumlamışlardır [72]. Colarizi ve ark., 24-42. gestasyon haftası içinde kanıtlanmış ya da tahmini sepsisi olan trombositopenik olan veya olmayan bebeklerde TPO oranlarını ölçmüşler. Kanıtlanmış sepsisi olan bebeklerde en yüksek oranın görüldüğü çok değişik oranlarda TPO seviyesi saptamışlar. Sepsisi olan grupta trombosit sayısı ile TPO arasında ters bir orantı tespit etmişlerdir. Sepsisten iyileşme sonrası TPO seviyelerinde belirgin düşüş izlenmiş. Diğer bebeklerde trombosit sayısı ile TPO arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamış. Trombositopeni saptanmayan sepsisi olan bebeklerde TPO düşük saptanmış ve korelasyon saptanmamış. Yükselmiş TPO seviyelerinin nedenleri, artmış trombosit yıkımı ve azalmış megakaryopoez olarak yorumlamışlardır. Ancak bu çalışmada megakaryopoezi göstermek için ek bir çalışma yapılmamış bu nedenle ek çalışmalar yapılması gereklidir. Bu çalışmada bakılan bir osteopetrozis tanısı almış yenidoğanda çok yüksek TPO seviyeleri saptanmış. Uygulanan prednizon tedavisi sonrası trombosit sayılarında yükselme ve TPO seviyelerinde düşüş saptanmış. Araştırmacılar bu durumu TPO seviyesinin c-Mpl reseptörüyle düzenlenmesi ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlamışlardır [73].

Fetüsler ve yenidoğanlarda TPO çalışması çok az sayıda yapılmıştır. Henüz cevaplanmayan birçok soru bulunmaktadır. Fetüslerde 6. gebelik haftasına kadar her haftada

TPO üretimi saptanmış ve yenidoğan bebeklerde ölçülebilir oranda TPO saptanmıştır [64]. Artmış TPO üretimi veya azalmış c-Mpl nedeniyle yenidoğanlardaki TPO seviyesi erişkine göre yüksek oranda saptanmaktadır. Term ve preterm bebeklerde megakaryosit progenitör hücreler ekzojen TPO'ya in vitro yanıt verip hızlıca çoğaldıkları gösterilmiştir, bu da TPO'nun megakaryopoezde majör düzenleyici olduğuna işaret etmektedir. Çoğu çalışmada TPO ile trombosit sayısı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Konjenital trombositopeni üzerine yapılan bazı çalışmalarda c-Mpl veya TPO üretiminde anormallikler saptanmıştır ve bu durum TPO'nun trombosit üretiminde majör rol oynadığını göstermektedir [74]. Fetüs ve yenidoğanlardaki TPO seviyelerinin erişkindeki gibi olup olmadığı hala net anlaşılamamıştır. TPO seviyelerinin yükseldiği bozulmuş megakaryopoez trombositopeninin başlıca nedenidir. Yapılan çoğu çalışmada farklı gestasyonel yaştaki bebekler ile çalışılmış çok farklı seviyelerde TPO seviyeleri saptanmıştır. Trombositopenik yenidoğanlarda azalmış trombosit üretimi olanlarda yüksek TPO seviyesi, artmış trombosit tüketimi olanlarda düşük TPO seviyesi saptanmıştır. TPO üretiminin azlığına bağlı görülen trombositopenik hastalar rekombinant insan TPO tedavisi için iyi adaylar olabilirler. Trombositopenik yenidoğanlarda düşük TPO görülmesinin; megakaryositopoezin göreceli olarak bozulması, progenitör hücrelerin artan duyarlılığına bağlı azalmış TPO gereksinimi, TPO yıkımının artması gibi birkaç nedeni vardır. Bu nedenler ileride yapılacak çalışmalarla aydınlatılmayı bekleyen sorulardır[39].

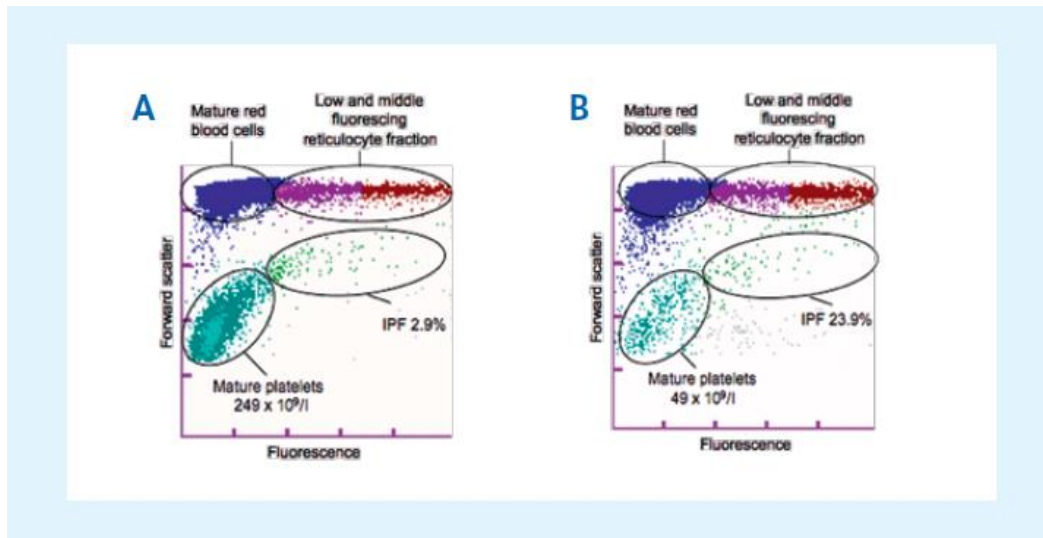
Hasta yenidoğanlarda trombositopeni önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Şu anda mevcut uygulanabilen tek tedavi trombosit süspansiyonu verilmesidir. Transfüzyon gerektiren trombosit sayısının belirlenebilmesi önemli bir sorundur. Trombosit süspansiyonu kullanıldığında enfeksiyon, bulaşıcı hastalık ve alerjik reaksiyon gibi riskler mevcuttur. TPO'nun fetüs ve yenidoğanlardaki etkisi ve mekanizmasının bilinmesi ile alternatif tedavi yöntemleri kullanılmaya başlanabilir [75]. Bu konuda daha ileri çalışmalar yapılması gereklidir.

2.5.3.5.İmmatür platelet fraksiyonu

Kemik iliğinden salınan mRNA içeren trombositler retiküle trombositler olarak adlandırılır. Retiküle trombositler ilk olarak 1969 yılında akut kan kaybı geçiren köpeklerin periferik dolaşımından izole edilmiştir [10]. Akım sitometri ile 'thiazole-orange' boyanması ile hücre içindeki mRNA'lar gösterilmiştir. Kienast ve ark. retiküle trombositlerin trombosit üretim hızını, trombosit üretim oranını gösterdiğini ve trombositopenik hastalardaki kemik iliği

incelemesinin yerini alabileceğini işaret etmişlerdir [76]. Retiküle trombositler; eritrositlerin yapımını gösteren retikülosit benzeri gösterge olarak da tanımlanabilir. Ancak yenidoğanlarda bu konuda yeteri kadar çalışma yapılmamıştır. Günümüzde retiküle trombositleri ölçmek için İPF kullanılmaya başlamıştır. İPF için otomatik cihazlar kullanılarak platelet kanalından retikülosit ölçümü yapılmış, olgunlaşmamış trombosit fraksiyonu yani eritropoez için retikülosite benzer üretim oranı belirlenmiştir [77].

İmmatür platelet fraksiyonu için trombosit sayımlarının yüzdesi (%İPF) ve trombosit sayımlarının mutlak sayısı (#İPF) belirlenmektedir. Yeni otomatik sistem teknolojiler ile yenidoğan hastaların olduğu grupta da İPF çalışılmasına olanak sağlanmıştır [11]. İPF 7/24 kolay bakılabilen bir trombosit üretimini gösteren rutin bir test olarak kullanılabilir. İPF, artmış veya azalmış trombosit üretimini gösterir. Bu test ile intrauterin büyüme geriliği ve neonatal erken başlangıçlı trombositopeni mekanizması da ortaya çıkabilir. EDTA'lı tüp ile kan retikülosit kanalından ölçülür. Cihazdaki kan lazerden geçirilip floresan şiddeti (mRNA içeriği) tanımlanır. Olgunlaşmış ve olgunlaşmamış trombositlerin ayrımı yapılır. İPF mutlak sayısı (#İPF) ve İPF yüzdesi (%İPF) hesaplanır. İmmatür platelet fraksiyonunun trombositopenik hastalarda yükseldiğini gösteren cihazın kendi otomatik analizörü ile hazırlanmış grafik Şekil 3'de gösterilmiştir [11].

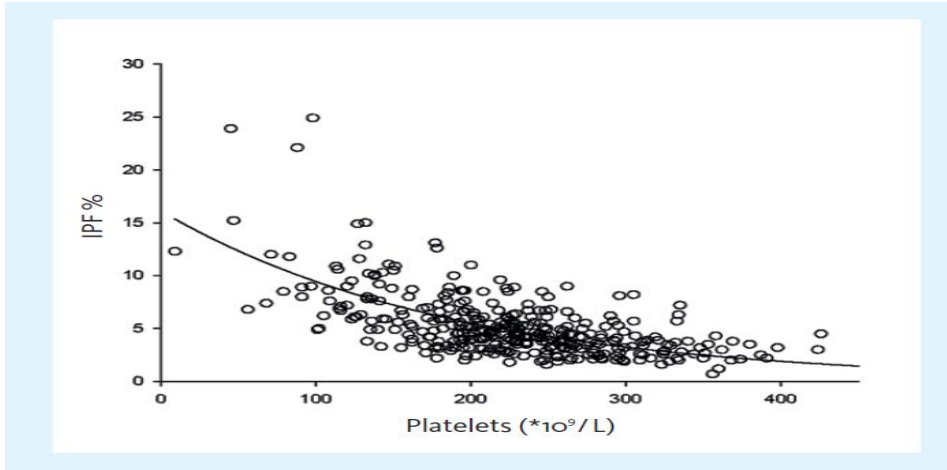


Şekil 3. İmmatür platelet fraksiyonunun orijinal grafiği.

A: Sağlıklı yenidoğanda matür eritrosit, retikülosit fraksiyonu, matür platelet ve immatür platelet fraksiyonu

B: Trombositopenik yenidoğanda matür eritrosit, retikülosit fraksiyonu, matür platelet ve immatür platelet fraksiyonu (artmış İPF yüzdesi mevcut)

Yapılan çalışmalarda trombositopenik olmayan yenidoğanlarda yaşamın ilk günü bakılan trombosit ve immatür platelet fraksiyonu değerleri karşılaştırılıp İPF'nin normal değerleri hesaplanmıştır. Trombositopenik olmayan yenidoğanlarda immatür platelet fraksiyonu yüzdesi ortalama $4,1 \pm 1,8$, mutlak immatür platelet fraksiyonu ortalama $9,5 \pm 3,8 \times 10^9/L$ saptanmış. Trombosit sayısı ve %İPF arasında negatif korelasyon olduğu Şekil 4'de gösterilmiştir [11].



Şekil 4. Hayatın ilk gününde İPF ve trombosit sayısı grafiği.

Yapılan bir çalışmada yenidoğanların günlük trombosit sayıları ve İPF sayıları düzenli olarak bakılıp kaydedilmiş. Trombositopeni gelişen yenidoğanlarda İPF değerinde artış başladıktan sonra trombosit sayısında hızla bir düşüş yaşandığı gözlenmiş, trombositopeni gözlenmeyen grupta ise İPF değeri stabil seyretmiş [72,73]. Yenidoğanlarda yapılan çalışmalarda trombosit sayısı ile immatür trombosit yüzdesi arasında ters bir korelasyon saptanmış. Özellikle ağır trombositopenisi olan ($<50 \times 10^9/L$) hastalarda İPF yüzdesi çok artmış olarak saptanmış. Mutlak immatür platelet fraksiyonu sayısı; İPF yüzdesi ile trombosit sayısının çarpım değeri olarak bulunabilir. Mutlak İPF sayısı trombosit sayısından bağımsızdır. Ağır trombositopenik hastalarda mutlak İPF sayısı kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük saptanmıştır [11].

İPF, trombosit üretim hızını gösteren yeni bir parametredir. Bu parametre yakın zamanlarda kullanılmaya başlamıştır. Yenidoğanlar erişkinlerden daha yüksek megakaryosit proliferasyonuna sahiptir ve bu nedenle yenidoğanlarda İPF yüzdesi daha yüksek saptanmaktadır. Yenidoğanlarda trombositopeni erişkinlerden daha yüksek oranda görülür, mekanizmalar hala net aydınlatılamamıştır. Ancak İPF yenidoğanlarda trombosit üretim oranını saptamak için kullanılabilecek iyi bir parametredir. Ağır trombositopenisi olan hastalardaki

azalmış mutlak İPF sayısı azalmış megakaryopoetik aktiviteyi yansıtır. Brown ve ark. yaptıkları çalışmaya göre trombositopenik yenidoğanlarda mutlak İPF sayısı azalmıştır. Trombosit sayısının yükseleceği yükselen İPF değerleri ile tahmin edilebileceği için trombosit transfüzyonu yapmadan önce seri İPF ölçümleri yapılması faydalı olabilir. İPF, periferik kandaki trombosit üretim hızını gösterir ve bu nedenle tedaviye yön verebilir [79].

2.5.3.6. Trombosit kitle indeksi (platelet mass index)

Genişlemiş trombositler (MPV yüksek olan trombositler); diğer trombositlere göre daha aktiftir ve kanama riski daha az görülmektedir. Bu hipotez ile Christensen ve ark. trombosit kitle indeksine göre yapılan trombosit transfüzyonları ve trombosit sayısına göre yapılan trombosit transfüzyonlarını karşılaştıran bir çalışma yapmışlardır[80]. Bu çalışmaya göre trombosit sayısına göre ve trombosit kitle indeksine göre yapılan transfüzyonlar arasında kanama komplikasyonları, kanama sıklığı ve mortalite arasında fark bulunmamış. Bu nedenle gereksiz transfüzyonlardan kaçınmak için, aktif trombositlerin kanama riskinin az olması nedeniyle transfüzyon açısından kararın trombosit kitle indeksine göre verilebileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda trombosit sayısı ile transfüzyon yapılan hastalarda gelişen komplikasyonlar ile trombosit kitle indeksi ile yapılan transfüzyonlar sonrası gelişen komplikasyonlar karşılaştırılmış ve komplikasyon gelişimi açısından anlamlı fark saptanmamış. Trombosit kitle indeksine göre daha az sayıda transfüzyon yapıldığı görülmüştür. Bu nedenle de transfüzyon kararı vermeden önce trombosit kitle indeksine bakılması gerekliliği yeni yaklaşımlar olarak uygulanmaktadır [81].

Trombosit kitle indeksi (platelet mass index: PMI); trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacminin çarpımı ile hesaplanır [81].

$$\text{trombosit kitle indeksi (fl/nl)} = \text{trombosit sayısı} \times \text{MPV}$$

Trombosit kitle indeksi hesaplandıktan sonra eğer <160 saptanırsa transfüzyon kararı alınır. Eğer hesaplanan değer >160 saptanırsa hastanın klinik durumuna, kanama riskine, kanama varlığına, koagülopati varlığına, hastanın vücut ağırlığına, cerrahi operasyona durumuna göre karar verilmesi gereklidir [81]. Trombosit kitle indeksine göre transfüzyon kriterleri Tablo VI' da gösterildi.

2.6.Yenidoğan Trombositopenisinde Tedavide Genel Yaklaşımlar

Yenidoğanlarda gelişen trombositopenide spesifik tek tedavi yöntemi trombosit transfüzyonudur. Yaşamın ilk haftasında kanama riski yüksek olması nedeniyle trombosit sayısı $<50 \times 10^9/L$ saptanırsa kanama olmadan profilaktik transfüzyon uygulaması öneren kılavuzlar mevcuttur [1,51,76]. Daha sonraki haftalarda kanama riski azaldığından profilaktik transfüzyon trombosit sayısı sınırı $<30 \times 10^9/L$ değerine çekilmektedir [1].

Majör kanaması (intrakraniyal, gastrointestinal, pulmoner, renal hemoraji vb.) olan hastalarda trombosit düzeyi $>100 \times 10^9/L$ olması istenmektedir. Türk Neonatoloji Derneğinin en son yayınlanan (2018) trombosit transfüzyonu ilkeleri Tablo IV’de belirtildi [78,79].

Tablo IV. Trombosit transfüzyonu için eşik trombosit değerleri.

$<20 \times 10^9/L$	Tüm bebekler
$20-49 \times 10^9/L$	<1000 gr ADDA’lı bebekler* Hasta bebek Eşlik eden koagülopati Ciddi morbidite (Evre 3-4 İVK, NEK, sepsis) İnvazif girişim Minör kanama
$50-100 \times 10^9/L$	Aktif majör kanama YDP Preoperatif/postoperatif
$\geq 100 \times 10^9/L$	ECMO Nöroşirürji operasyonları

* Özellikle stabil olmayan, invazif girişim uygulanan, trombosit fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç uygulanan ve <1 haftalık bebeklerde artmış İVK riski nedeniyle

ADDA: aşırı düşük ağırlıklı doğum, YDP: yaygın damar içi pıhtılaşma, NEK: nekrotizan enterokolit

ECMO: ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, İVK: intraventriküler kanama

Uluslararası transfüzyon rehberlerine göre (Murray ve Roberts) trombosit sayısına göre transfüzyon ilkeleri Tablo V’de belirtilmiştir[1]. Murray ve Roberts’ın uluslararası transfüzyon rehberinde kanaması olmayan trombositopenik yenidoğana ilk hafta ve sonrasındaki yaklaşım, majör kanaması olan yenidoğana yaklaşım, otoimmün trombositopeni tanılı yenidoğana yaklaşım, neonatal alloimmün trombositopeni tanılı veya tahmini hastalara yaklaşım gösterilmiştir [1].

Tablo V. Trombosit sayısına göre transfüzyon ilkeleri.

Trombosit sayısı	Kanamasız yenidoğan (ilk hafta)	Kanamasız yenidoğan (ilk haftadan sonra)	Majör kanamalı yenidoğan	Otoimmün trombositopeni	NAİT (Tahmini hasta)	NAİT (Tamlı hasta)
$<30 \times 10^9/L$	Tüm hastaları transfüze et	Transfüze et	Transfüze et	iVIG verilemezse/ kanama varsa transfüze et	Transfüze et (HPA-1a/5b negatif trombosit)	Transfüze et (HPA uyumlu trombosit)
$30-49 \times 10^9/L$	Klinik stabilse transfüze etme Klinik stabil değilse değerlendir <1000 gr ve <1 hafta Klinik unstabil Önceden majör kanama geçirmiş Aktif minör kanama Eşlik eden koagülopati Cerrahi gereksinimi varsa transfüze et	Transfüze etme	Transfüze et	Transfüze etme (Stabilse kanaması yoksa) ve	Transfüze et (HPA-1a/5b negatif trombosit)	Transfüze et (HPA uyumlu trombosit) (Minör kanama varsa)
$50-99 \times 10^9/L$	Transfüze etme	Transfüze etme	Transfüze et	Transfüze etme	Transfüze et (HPA-1a/5b negatif trombosit) (Majör kanama varsa)	Transfüze et (HPA uyumlu trombosit) (Majör kanama varsa)

Christensen'in çalışmasına göre trombosit kitle indeksi (platelet mass index, PMI) hesaplanarak yapılan trombosit transfüzyonu önerileri Tablo VI'da gösterilmiştir [80].

Tablo VI. Trombosit kitle indeksine göre transfüzyon önerileri.

Trombosit kitle indeksi (fl/nl)	Kanamasız yenidoğan	Kanamalı yenidoğan
<800	ECMO/pre-post operatif transfüze et	Transfüze et
<400	Klinik stabilse transfüze etme Klinik stabil değilse değerlendir • <1000 gr ve <1 hafta • Klinik unstabil • Önceden majör kanama geçirmiş • Aktif minör kanama • Eşlik eden koagülopati • Cerrahi gereksinimi varsa transfüze et	Transfüze et
<160	Transfüze et	Transfüze et

Trombositopenik yenidoğanlarda transfüzyon kararı için gereksiz transfüzyonlardan kaçınmak için çeşitli klinik skorlama sistemleri üzerinde çalışmalar da mevcuttur. Bunlardan bir tanesi Cremer ve ark.'nın çalışmasında oluşturulmuş olan klinik indeks skorlamasıdır. Trombositopenik yenidoğanlarda transfüzyon için oluşturulan ve kullanılmaya başlanan kanama riski için klinik indeks skorlaması Tablo VII'de verilmiştir [85].

Bu skorlamaya göre;

- Skor ≥ 10 iken trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ altında ise,
 - Skor 6-9 iken trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ altında ise,
 - Skor 3-5 iken trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$ altında ise,
- Skor 0-2 iken trombosit sayısı $20 \times 10^9/L$ altında ise trombosit transfüzyonu verilmelidir [85].

Tablo VII. Yenidoğan trombositopenisinde transfüzyon için klinik indeks skorlaması.

Faktör	Skor
Kanama bulguları	
Kanama yok	0
Minör kanama	2
Majör kanama	5
Gestasyonel yaş	
>28 hafta	0
26-28 hafta	3
≤26 hafta	5
Postnatal yaş	
>7 gün	1
3-7 gün	2
≤3 gün	3
NEK/Sepsis	
Yok	0
Var	5
Majör cerrahi	
Yok	0
Var	5
Nöroşirurji: Var	10
ECMO: Var	10
İTF	
≥2/nL	0
<2/nL	1
Alloimmün trombositopeni	
Yok	0
Var	2

Trombositopeni tedavisinde yeni bir yöntem olarak TPO benzeri yeni ajanların kullanımı ile transfüzyon sayılarının azalabileceğine dair yeni görüşler mevcuttur. Trombositopeni tedavisinde en önemlisi altta yatan nedenin tedavi edilmesidir [86].

3. MATERYAL VE METOD

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 01/07/2018 ve 15/02/2019 tarihleri arasında takip edilmiş yenidoğanlardan, yapılan tam kan sayımı tetkiklerinde trombositopeni ($plt < 150 \times 10^9/L$) saptanmış olanlar çalışma grubu olarak belirlendi. Kontrol grubuna; yenidoğan yoğun bakım ünitesinde trombositopeniden farklı bir nedenle takip edilmiş olan ve tetkiklerinde trombositopeni saptanmayan yenidoğanlar dahil edildi. Bu çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak prospektif vaka-kontrollü olarak yapıldı (22.06.2018 tarih ve 1427 sayılı karar) (Ek 1).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmış ve tam kan sayımında trombosit sayısı $< 150 \times 10^9/L$ saptanmış olup trombositopenisi periferik yayma ile doğrulanmış olan yenidoğanlar çalışma grubu olarak alındı.
- Trombositopeni saptanan olgularla aynı sayıda ve benzer doğum haftalarında, takiplerinde trombositopeni gelişmeyen, farklı tanılarla yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş yenidoğanlar kontrol grubuna alındı.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Tam kan sayımında trombositopeni saptanmış ancak yapılan periferik yaymada trombositopeni saptanmayan yenidoğanlar çalışma grubuna dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan olguların ve kontrol grubunun kimlik bilgileri, prenatal-natal özellikleri (gestasyon yaşı, doğum kilosu, annenin gebelikteki hikayesi, aile hikayesi), klinik bulguları (trombositopeni saptanan gün, laboratuvar değerleri, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatarken uygulanan tedaviler, trombositopeninin düzeldiği gün ve izlem süresinde kanama varlığı), trombositopeniye yol açabilecek etiyolojik nedenleri açısından yapılmış olan tetkikleri düzenli aralıklarla yapılan dosya taramaları ile kayıt altına alındı. Çalışmaya alınan olguların klinik izlemleri süresince gelişen en düşük trombosit sayıları kaydedildi.

Olguların prenatal öyküsü anneden ve kadın doğum hastalıkları bölümündeki takip dosyalarından elde edildi.

Annede preeklampsi gebelik dönemi öncesinde olmayan gebelik ile başlayan hipertansiyon, el ve ayaklarda ödem ve proteinüri olarak tanımlandı.

Emmede azalma, ateş, toksik görünüm, letarji, irritabilite, ishal, siyanoz, taşipne, vücuttaki lokal enfeksiyonlar, dispne, deride solukluk, konvülsiyon, kusma, batın distansiyonu ve hipotoni gibi kaydedilmiş bulgular sepsis lehine değerlendirildi. Olgulardaki sepsis tanısı klinik olarak konulup sonrasında laboratuvar olarak ve kültür ile doğrulandı. Erken sepsis tanısı 72 saatten önce sepsis tanısı alanlar, geç sepsis tanısı 72 saatten sonra sepsis tanısı alanlar olarak kabul edildi.

Batın distansiyonu, gaita çıkışının olmaması, bağırsak seslerinin alınamaması, nazogastrik/orogastrik sondadan safralı gelenlerin olması, safralı kusma olan yenidoğanlarda çekilen grafi incelemeleri ile bağırsak duvarının ödemli olması nekrotizan enterokolit lehine değerlendirildi.

Perinatal asfiksi, zor doğum, doğum sonrası bakılan 1. ve 5. dk. APGAR değerlerinin düşük olması sonucu bakılan kan gazı değerlerinde asidoz saptanması asfiksi/HİE tanısı lehine değerlendirildi.

Kanama varlığı açısından klinik bulgular ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yapılan ultrasonografi taramaları birlikte değerlendirildi.

Trombositopeni saptanan olgulardan aile onam formu imzalatıldıktan sonra trombosit süspansiyonu verilmeden önce periferik yayma, tam kan sayımı, İPF ve TPO düzeyleri için kan örnekleri alındı. Çalışmaya yaklaşık 8 ay süresinde çalışma + kontrol olarak toplamda 50 olgu dahil edildi. Ailelere ayrıntılı bilgi verilerek rızaları alınıp bilgilendirilmiş gönüllü olur formuna imzaları alındı (Ek 2). Çalışma ve kontrol grupları için aynı olgu rapor formu kullanıldı (Ek 3).

3.1.Laboratuvar İncelemeleri

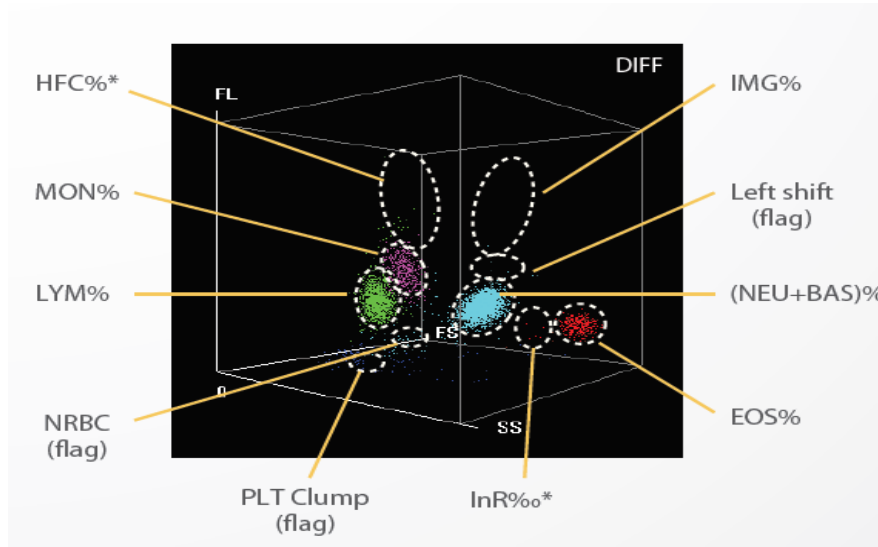
3.1.1. Tam kan sayımı parametrelerinin ölçülmesi

Olguların tam kan sayımı parametreleri ve immatür platelet fraksiyonları Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi hematoloji laboratuvarında bulunan MİNDRAY BC-6800 modeli hematoloji cihazında "Hydro-Dynamic Focusing, Flow Cytometry, SLS Hemoglobin Method" ile çalışıldı (Resim 1). Tam kan sayımı parametreleri mor kapaklı EDTA'lı tüpe yaklaşık 1-2 ml alınarak saklanmadan, alındıktan hemen sonra hematoloji laboratuvarında çalışıldı.



Resim 1. MİNDRAY BC-6800 modeli hematoloji cihazı.

MİNDRAY BC-6800 modeli hematoloji cihazı ile hedeflenen kan hücreleri, patentli reaktiflerle reaksiyona girdikten sonra iki açıdan gelen lazer ışığı saçılımı ve floresan sinyaller kullanılarak 3 boyutlu olarak incelemeye alınır. Üç boyutlu saçılım diyagramı elde edildikten sonra hücre popülasyonu dağılımı belirlenir (Resim 2).



Resim 2. Mindray hematoloji cihazının 3 boyutlu çalışması.

Tam kan sayımı cihazı ile MPV değerleri elde edildi. MPV değeri kan sayım cihazında aşağıdaki hesaplama yoluyla elde edilen bir parametredir.

$$MPV = \frac{PCT (\%) \times 10.000}{PLT (\times 1.000 \text{ mikrol})}$$

PCT: trombosit volüm oranı (trombositlerin ağırlıklı sıklığı)

Tam kan sayımı parametreleri ile olguların trombosit kitle indeksi aşağıdaki formülle hesaplandı.

$$\text{trombosit kitle indeksi} = \text{trombosit sayısı} \times MPV$$

İmmatür platelet fraksiyonu ölçümü için; EDTA'lı tüp ile alınmış kan örneği cihazın retikülosit kanalından geçirilerek trombosit ölçümü yapıldı. Cihazdaki kan lazerden geçirilip floresan şiddeti (mRNA içeriği) tanımlandı. Olgunlaşmış ve olgunlaşmamış trombositlerin ayrımı yapıldı. İPF mutlak sayısı (#İPF) ve İPF yüzdesi (%İPF) hesaplandı.

MİNDRAY BC-6800 modeli hematoloji cihazı ile aynı numuneden hemogram, retikülosit ve İPF değerleri elde edilmiştir. Ayrıca tam kan sayımı sonuçları ile eritrosit serisi ve lökosit serisinde eşlik eden patoloji olup olmadığı da değerlendirildi.

Tüm bakılan parametreler her olgu için ayrı ayrı olgu rapor formuna kaydedildi.

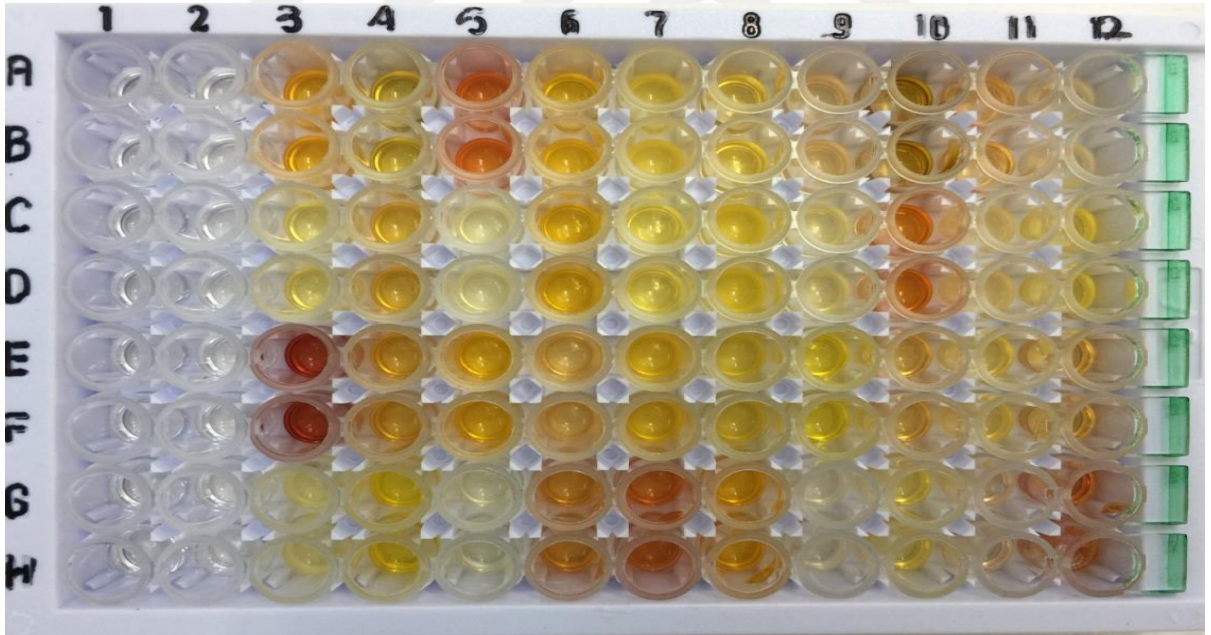
3.1.2. Periferik kan yaymasının değerlendirilmesi

Trombositopeni saptanan olgularda periferik yayma parmak ucundan ince yayma şeklinde yapıldı, hematoloji laboratuvarında Giemsa boyası ile boyandı.

Periferik yayma değerlendirmesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde bulunan OLYMPUS markalı CX21FS1 model mikroskop ile yapıldı. Periferik kan yayması incelemesinde tüm alanlar trombosit kümeleri yönünden ve diğer hücrelerdeki anormallikler açısından ayrıntılı incelendi. Saptanan en fazla trombosit sayılı küme kaydedildi. Her olgunun periferik kan yayması özellikleri olgu rapor formuna kaydedildi.

3.1.3. Serum trombopoietin düzeylerinin ölçülmesi

Trombositopenik olan çalışma grubundaki olguların trombopoietin açısından kan örnekleri olgularda trombositopeni tespit edildikten sonra alındı, olgulara trombosit süspansiyonu verilmeden önce alınmasına dikkat edildi. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların trombopoietin açısından örnekleri jelli düz tüpe 1-2 ml alınmış olup, 5.000 g/5 dakika santrifüj edildikten sonra serum örnekleri ayrıldı ve tüm örnekler toplanana kadar -85°C’de derin dondurucuda saklandı. Serum örneklerinde trombopoietin düzeyleri *Bioassay Tecnology Laboratory* (1008 Junjiang Inter. Bldg. 228 Ningguo Rd. Yangpu Dist. Shangai, China) firmasına ait ticari ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kiti ile bakılmıştır (Kat. No. E1031Hu). Kitin içinden çıkan ve ilgili moleküle ait antijen kaplı 96 kuyucuklu plağa yöntemde verilen miktara uygun olarak serum örnekleri Resim 3’de görüldüğü üzere alt alta iki kuyucuğa konmuştur. Böylece her örnek 2 kez çalışılmıştır. Aynı şekilde 1 ve 2. kolonlarda da elde edilen absorbanslardan TPO konsantrasyonlarını hesaplamada kullanılacak olan standartlar da ikişer kez çalışılmıştır.



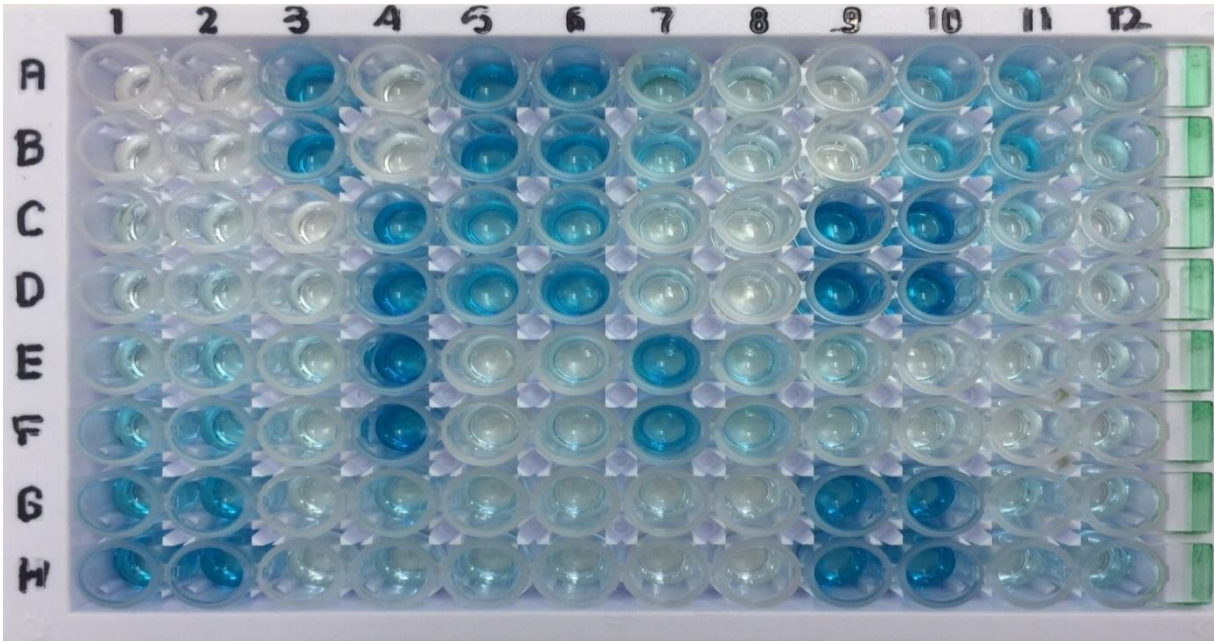
Resim 3. Antijen kaplı plağa serum örneklerinin konulması.

Daha sonra örneklerin üzerine kit içinde hazır bulunan biotin ile işaretlenmiş antikor ve HRP-peroksidaz çözeltisi de eklenmiş olup, plak 100 rpm devirde ve 37 °C’de çalkalayıcıda 60 dakika enkübe edilmiştir (Resim 4).



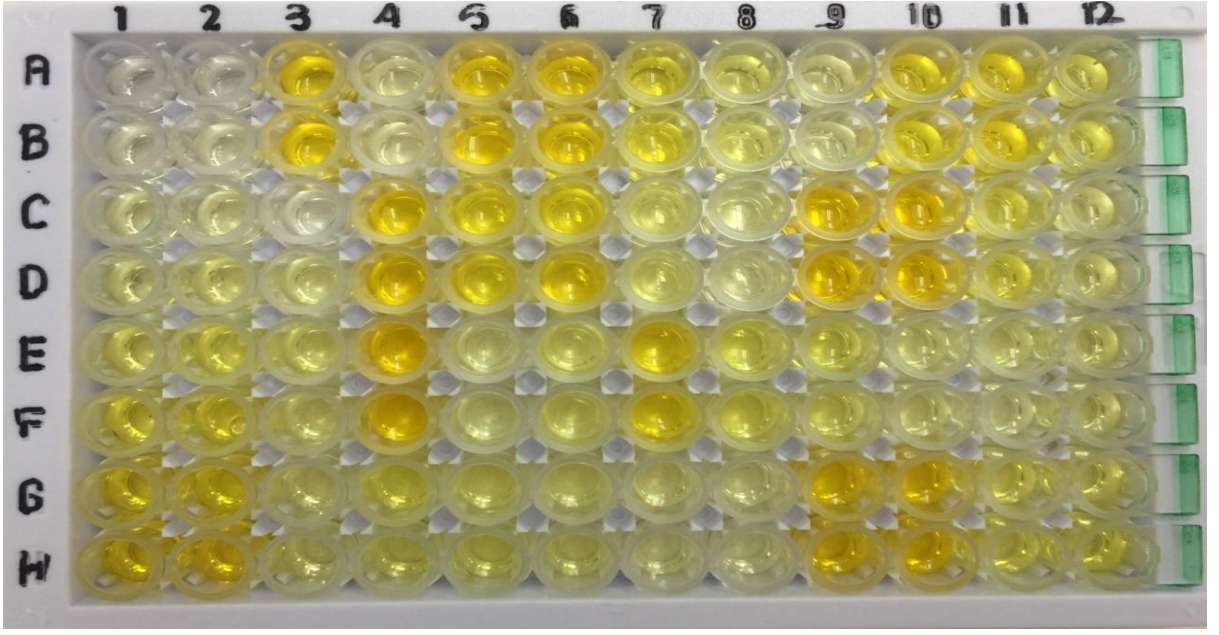
Resim 4. Isıtmalı karıştırıcı içinde plağın enkübasyonu.

Bundan sonra plak 5 kez yıkama tamponu ile yıkanıp, bağlanmayan antikor-antijen molekülleri uzaklaştırılmıştır. Ardından kuyucuklara renklendirici substrat eklenip, yine en az 10 dk olacak şekilde 37 °C’de çalkalayıcıda enkübe edilmiştir. Bu sürede kuyucuklarda örneğin konsantrasyonuna göre mavi renk oluşmaya başlar. Resim 5’de görülen kuyucuklarda TPO miktarına göre oluşan renklerdir, koyu kuyucuklardaki TPO miktarı daha fazladır.



Resim 5. Kuyucuklarda TPO miktarına göre oluşan renkler.

Reaksiyonu sonlandırmak için, kitin içinde bulunan reaktif eklenip oluşan sarı renk ise 450 nm’de DAR800 mikropalak okuyucuda ölçülmekte olup, cihaz standart grafiğini kendi çizmekte ve sonuçları konsantrasyon cinsinden hesaplamaktadır. Ticari kitte standart eğrinin aralığı 5-2000 ng/L olarak verilmiştir. Kitin sensitivitesi (en düşük saptadığı konsantrasyon) 2.57 ng/L’dir. Resim 6’da kuyucuklar stop solüsyon sonrası oluşan sarı renk görülmektedir. Hesaplanan değerler olguların olgu takip formlarına kaydedilmiştir.



Resim 6. Kuyucukları stop solüsyonu sonrası.

Resim 7’de TPO düzeylerinin ölçüldüğü ELISA mikropalak okuyucu gösterilmiştir.



Resim 7. TPO düzeylerinin ölçüldüğü ELISA mikropalak okuyucu.

3.2.İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma), niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında bağımsız gruplarda Student t-testi, Ki-Kare, korelasyon için Pearson korelasyon analizi ve normal dağılım için de numerik veriler OneWay ANOVA/Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi.

Anlamlılık düzeyi $<0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Bu çalışma 01/07/2018–15/02/2019 tarihleri arasında yürütüldü. Trombositopenik olan 25 olgu çalışma grubu, benzer haftalarda trombositopenik olmayan 25 olgu kontrol grubu olmak üzere toplam 50 olgu çalışmaya alındı.

Çalışma süresince yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen 550 olgu içinde toplam 28 olguda trombositopeni saptandı. Trombositopeni saptanan ancak klinik olarak uygun olmaması nedeniyle tüm tetkikleri tamamlanamayan üç yenidoğan çalışma dışı bırakıldı. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde trombositopeni görülme sıklığı %5,1 idi.

Tablo VIII’de çalışmadaki olguların demografik özellikleri gösterilmiştir. Çalışmadaki olgularda en düşük doğum haftası 24 hafta, en yüksek doğum haftası 40 haftaydı. Çalışmadaki olguların doğum kilosu en düşük 570 gr, en yüksek 4100 gr idi. Çalışma ve kontrol grubu arasında doğum haftası ve doğum kiloları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo VIII. Çalışma ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	Çalışma grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	P değeri
Term olgu sayısı (n)	18 (%72)	18 (%72)	
Preterm olgu sayısı (n)	7 (%28)	7 (%28)	
Doğum haftası ortalama (Minimum-Maximum)	32 hafta 24 hafta-40 hafta	32 hafta 25 hafta-40 hafta	0,9
Doğum ağırlığı ortalama (Minimum-Maximum)	1930 gr 570 gr-4075 gr	2080 gr 645 gr-4100 gr	0,6
Cinsiyet Kız / Erkek	9/16	12/13	

Tablo IX’da trombositopenik olguların trombositopeni başlangıç günleri incelenmiştir. Çalışma grubunda %36 (n:9) erken trombositopeni, %64 (n:16) geç trombositopeni görüldü.

Tablo IX. Trombositopenik hastalarda trombositopeni başlangıç yaşı dağılımı.

<3 gün (n)	3-7 gün (n)	7-14 gün (n)	>14 gün (n)	Toplam (n)
9	6	3	7	25

Tablo X’da çalışma ve kontrol grubunda trombositopeni etiolojisinde rol oynayabilecek ek klinik özellikler değerlendirildi. Çalışma grubunda sepsis, asfiksi, antibiyotik kullanımı, mekanik ventilatör kullanımı, yenidoğan sarılığı, fototerapi uygulaması anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edildi (p değeri <0,05).

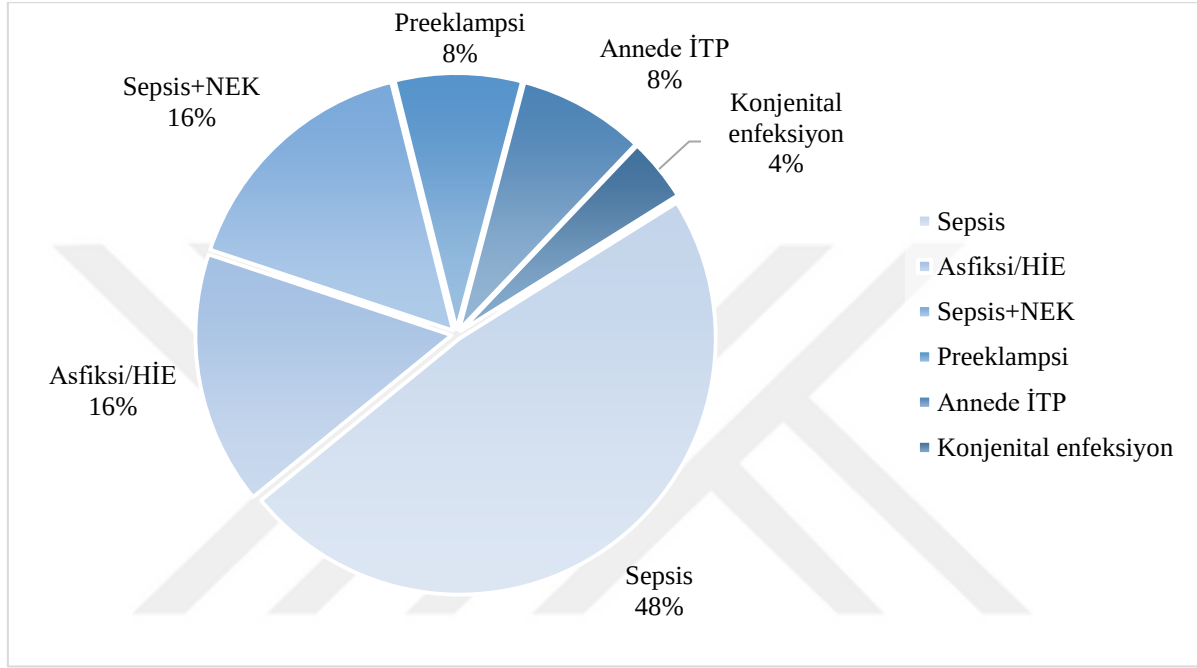
Tablo X. Çalışma ve kontrol grubundaki ek klinik özellikler.

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p değeri
Sepsis	16	3	<0,001
Asfiksi / HİE	4	0	0,03
Antibiyotik kullanımı	18	7	0,001
Mekanik ventilatör kullanımı	16	2	<0,001
Yenidoğan sarılığı	18	11	0,04
Fototerapi uygulaması	13	4	0,006
NEK	5	1	0,08
Annede preeklampsi	8	9	0,77
Annede GDM	3	4	0,69
Annede trombositopeni	2	0	0,16
Konjenital enfeksiyon	1	0	0,32

Çalışma grubunda trombositopeninin en sık nedeni %48 olarak sepsis saptandı. Sepsis tanısı alan hastalarda tanı öncelikle klinik ve akut faz proteinlerinde yükseklik ile belirlendi, klinik izlemlerinde kültür sonuçları takip edildi. Sepsis tanısı ile takip edilen dokuz hastada (%75) kan kültürü üremesi saptandı.

Çalışma grubunda bir hastada konjenital CMV enfeksiyonu saptandı. CMV tanısı önce CMV İgM pozitifliği saptanıp sonrasında CMV PCR ile doğrulandı. İUBG ve trombositopeni olması nedeniyle konjenital CMV enfeksiyonu olarak kabul edildi.

Grafik 1’de trombositopenik olguların etiyolojik faktörlere göre dağılımları grafik olarak gösterilmiştir.



Grafik 1. Trombositopenik olgularda etiyolojik faktörlerin görülme sıklığı

Tablo XI’de trombositopeni başlangıç zamanına göre tespit edilebilen etiyolojik faktörlerin görülme sıklığı sunulmaktadır.

Tablo XI. Trombositopeni başlangıç zamanına göre etiyolojik faktörlerin dağılımı.

Trombositopeni nedenleri	Erken trombositopeni (n)	Geç trombositopeni (n)	Toplam (n)
Sepsis	4	8	12
HİE	3	1	4
Sepsis ve NEK	-	4	4
Annede preeklampsi	1	1	2
Annede İTP	1	1	2
Konjenital enfeksiyon	-	1	1
Toplam	9	16	25

Tablo XII’de olguların ortalama tam kan sayımı değerleri ve trombopoietin düzeyleri sunulmaktadır. Çalışma ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; çalışma grubunda MPV değeri anlamlı olarak yüksek (p:0,004), trombosit kitle indeksi anlamlı olarak düşük (p:<0,001), % PF değeri anlamlı olarak yüksek (p:<0,001) saptandı.

Ortalama TPO düzeyi trombositopenik olgularda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük düzeyde bulundu (p<0,001).

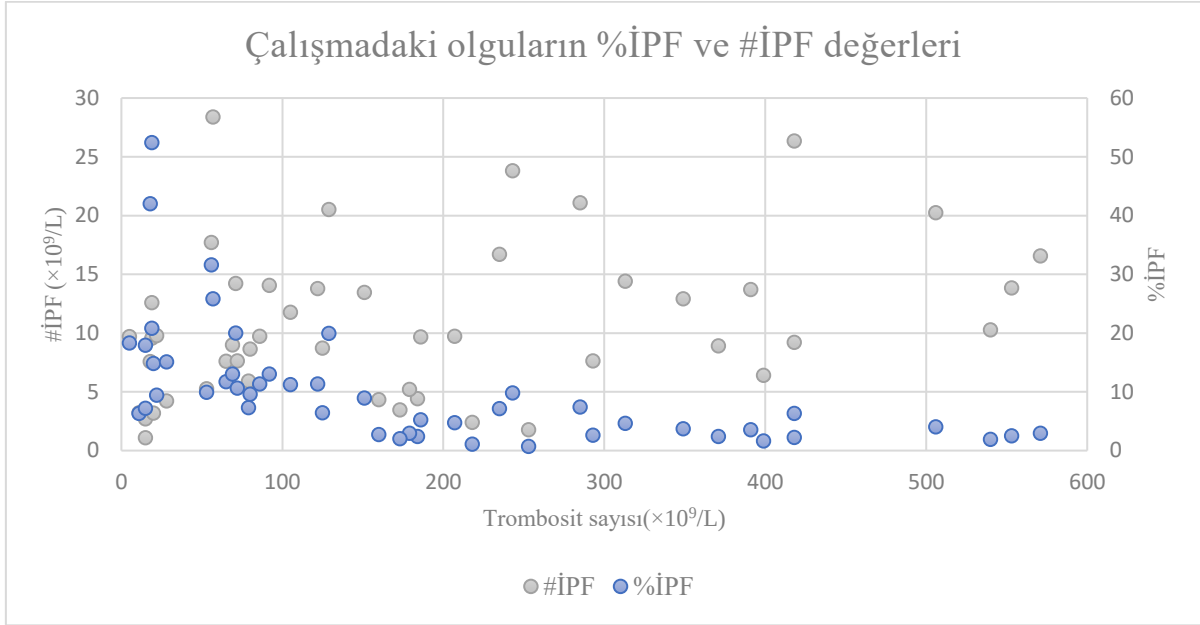
Tablo XII. Çalışma ve kontrol gruplarındaki laboratuvar değerleri.

	�alışma Grubu(n:24)	Kontrol Grubu(n:24)	P değeri
	Ortalama�standart sapma (Minimum- maximum)	Ortalama�standart sapma (Minimum- maximum)	
PLT ($\times 10^9/L$)	54,84�39,33 (5 – 129)	310,32�134,1 (151 – 571)	<0,001
MPV (fL)	10,5�1,0 (8,3 – 13,3)	9,7�0,9 (8,5 – 12,7)	0,004
PM�	586,1�416,8 (50 – 1302)	3025�1342 (1441 – 5595)	<0,001
%�PF (%)	16,6�11,1 (6,3 – 52,4)	3,8�2,3 (0,7 – 9,8)	<0,001
#�PF ($\times 10^9/L$)	9,57�6,2 (1,0 – 28,3)	11,25�6,7 (1,7 – 26,3)	0,36
TPO (ng/L)	236,9�318,3 (40,3 – 1371,7)	905,2�389,7 (66,6 – 1445,5)	<0,001

Plt: Platelet; MPV: Ortalama trombosit hacmi; PM : trombosit kitle indeksi; TPO: Trombopoietin

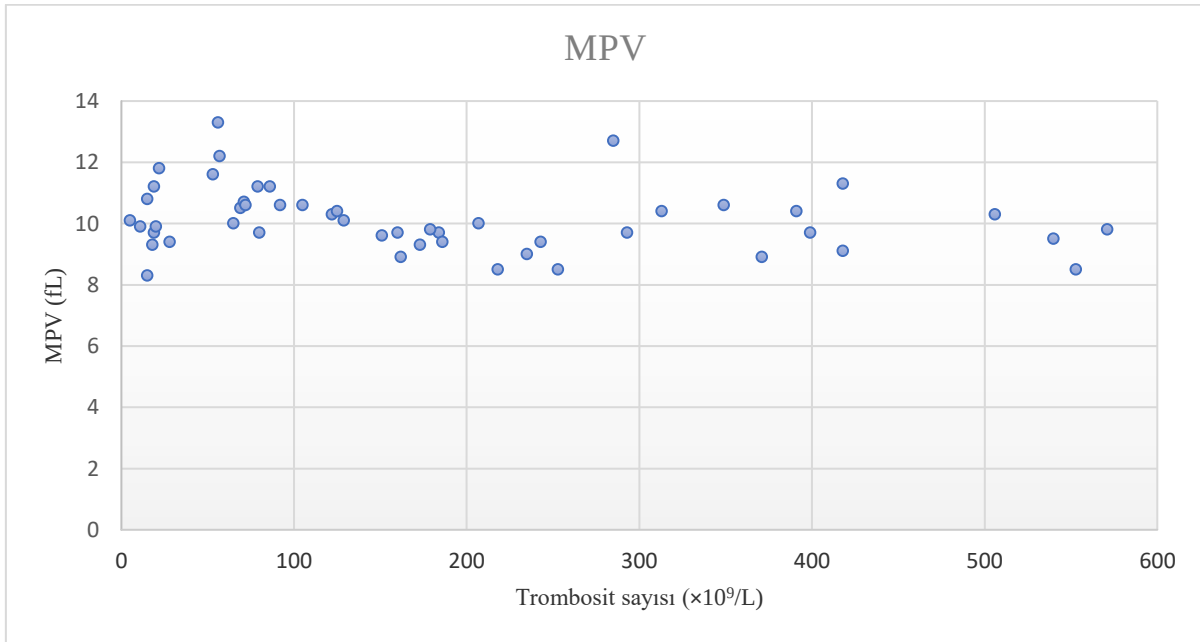
% PF: İmmatür platelet fraksiyonu yüzdesi; # PF: İmmatür platelet fraksiyonu sayısı

Grafik 2’de çalışmadaki olguların %İPF ve #İPF değerlerinin grafiği gösterilmiştir. Trombosit sayısı arttıkça %İPF değerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptandı ($p<0,001$; $r:-0,557$).



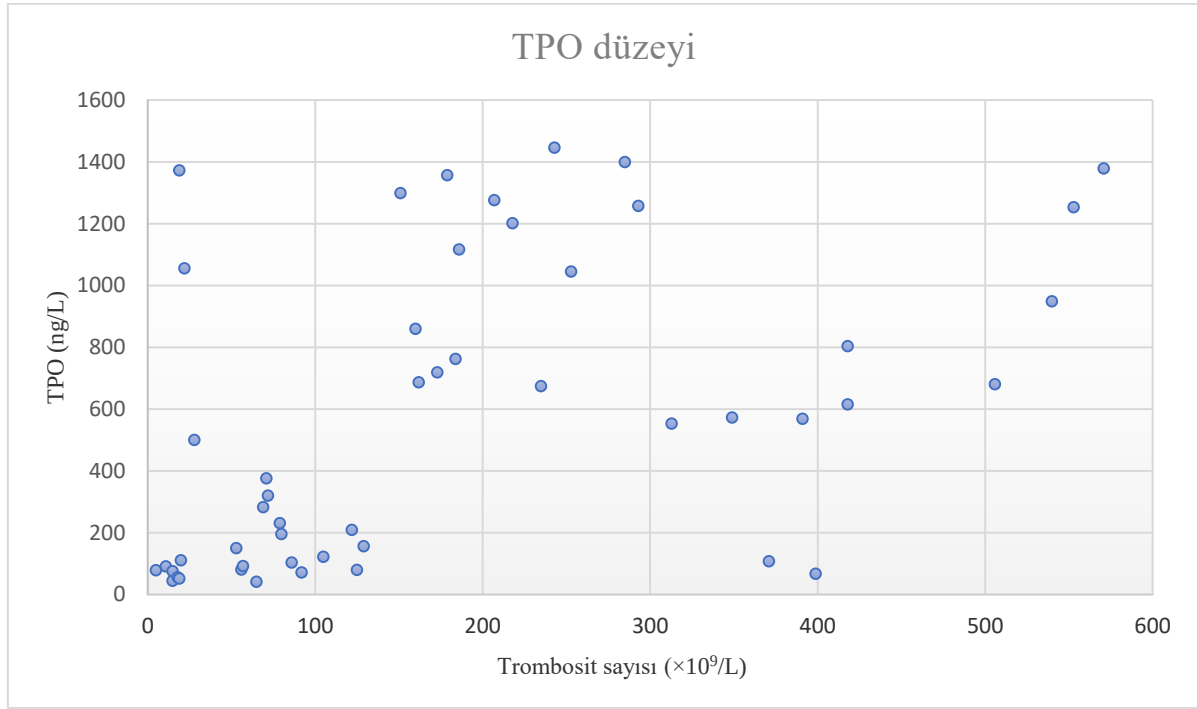
Grafik 2. Olguların %İPF ve #İPF değerlerinin grafiği.

Grafik 3’de çalışmadaki olguların MPV değerleri gösterilmiştir. Trombosit sayısı ile MPV düzeyleri arasında istatistiksel ilişki saptanmadı ($p:0,07$).



Grafik 3. Olguların MPV değerlerinin grafiği.

Grafik 4’de çalışma ve kontrol grubundaki olguların TPO düzeyleri grafik olarak sunulmaktadır. Trombosit sayısı arttıkça TPO düzeylerinin arttığı saptandı, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$, $r:0,482$).



Grafik 4. Olguların TPO düzeylerinin grafiği.

Tablo XIII’de trombositopenik olan olgular içinde sepsis tanısı ile trombositopeni gelişmiş olan olgular ve sepsis dışı diğer tanılar nedeniyle trombositopeni gelişmiş olan olguların laboratuvar değerleri görülmektedir. Trombositopenik olan olgular içinde sepsis tanılı olguların ortalama İPF yüzdesi diğer tanılarla takip edilen olguların ortalama İPF yüzdesinden anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p:0,01$).

Tablo XIII. Trombositopenik olgular içinde sepsis tanılı ve diğer tanıları olan olguların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart sapma değerleri).

	Sepsis tanılı trombositopenik olgular (n:16)	Diğer tanılarla izlenen trombositopenik olgular (n:9)	P değeri
Trombosit sayısı	49,3 $\pm$ 35,5	64,5 $\pm$ 45,8	0,3
MPV (fL)	10,5 $\pm$ 1,1	10,4 $\pm$ 0,7	0,7
PMİ	534,0 $\pm$ 382,3	678,7 $\pm$ 481,8	0,4
%İPF (%)	20,1$\pm$12,5	10,5$\pm$3,4	0,01
#İPF ($\times 10^9$/L)	10,6 $\pm$ 7,2	7,7 $\pm$ 3,8	0,2
TPO (ng/L)	203,2 $\pm$ 326,4	296,9 $\pm$ 313,0	0,4

Tablo XIV’de çalışma ve kontrol grubundaki tüm olgular içinde sepsis tanısı ile takip edilen ve diğer tanılar ile takip edilen olguların laboratuvar değerleri gösterilmiştir. Sepsis tanılı olgular ve diğer olgular arasında trombosit sayısı, trombosit kitle indeksi, %İPF ve TPO düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p değeri <0,05). Sepsis tanılı olgularda diğer olgulara göre trombosit sayısı ve TPO düzeyleri daha düşük, %İPF düzeyleri daha yüksek saptanmıştır.

Tablo XIV. Tüm olgular içinde sepsis tanısı olan ve diğer tanıları olan olguların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması (ortalama $\pm$ standart sapma değerleri).

	Sepsis tanılı olgular (n: 19)	Diğer tanılı olgular (n: 31)	P değeri
Trombosit sayısı	75,7$\pm$ 76,0	248,0$\pm$166,4	<0,001
MPV (fL)	10,4 $\pm$ 1,1	9,9 $\pm$ 0,9	0,07
PMİ	789,3$\pm$769,9	2428,6$\pm$1627,6	<0,001
%İPF (%)	17,9$\pm$12,6	5,5$\pm$4,1	<0,001
#İPF ($\times 10^9$/L)	10,9 $\pm$ 6,6	10,1 $\pm$ 6,5	0,6
TPO (ng/L)	327,3$\pm$438,3	720,5$\pm$461,0	0,004

Tablo XV’de çalışma grubu ve kontrol grubundaki olguların ve çalışmadaki tüm olguların annede görülen preeklampsisi tanısına göre TPO düzeyleri karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda annesinde preeklampsisi olanlarda TPO düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı(p:0,01). Çalışma grubunda annesinde preeklampsisi olanlarda TPO düzeyleri daha düşük saptandı; ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,2). Çalışma ve kontrol grubu olarak tüm olgulara bakıldığında TPO düzeyleri preeklampsili anne bebeklerinde daha düşük saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,06).

Tablo XV. Olguların preeklampsisi varlığına göre TPO düzeylerinin ortalama $\pm$ standart sapma değerleri.

	Annede Preeklampsisi Olanlar	Annede Preeklampsisi Olmayanlar	P değeri
Trombositopenik olanlar	n: 8	n: 17	
TPO (ng/L)	130,4 $\pm$ 92,7	287,1 $\pm$ 374,0	0,2
Trombositopenik olmayanlar	n: 9	n: 16	
TPO (ng/L)	650,6 $\pm$ 400,4	1048,3 $\pm$ 311,0	0,01
Çalışmadaki tüm olgular	n: 17	n: 33	
TPO (ng/L)	405,8 $\pm$ 394,4	656,2 $\pm$ 514,3	0,06

Çalışma grubundaki trombositopeni oluşum mekanizmalarına göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo XVI’da sunulmaktadır. Trombositopeni oluşum mekanizmaları yapım azalması ve tüketim artışı olarak iki gruba ayrıldığında; her iki grup arasında MPV, %İPF, #İPF, TPO değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p: >0,05). Yapım azalması olan grupta; %İPF daha düşük saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Yine yapım azalması olan grupta; TPO düzeyi daha yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo XVI. Trombositopeni oluşum mekanizmasına göre laboratuvar parametrelerinin ortalama $\pm$ standart sapma değerleri.

	Yapım azalması*	Tüketim artışı**	P değeri
Olgu sayısı (n)	7	18	
Trombosit sayısı	78,5 $\pm$ 42,0	45,6 $\pm$ 35,2	0,05
MPV (fL)	10,6 $\pm$ 0,7	10,5 $\pm$ 1,1	0,85
PMİ	828,8 $\pm$ 436,6	491,7 $\pm$ 379,9	0,06
%İPF (%)	10,52 $\pm$ 3,07	19,06 $\pm$ 12,28	0,08
#İPF ($\times 10^9/L$)	9,01 $\pm$ 3,25	9,79 $\pm$ 7,20	0,78
TPO (ng/L)	353,2 $\pm$ 337,5	191,7 $\pm$ 308,4	0,2

*Yapım azalması (hipoproliferasyon); konjenital enfeksiyon, preeklampsi, asfiksi

** Tüketim artışı; sepsis, NEK, immün ilişkili

Trombosit sayısına göre bazı laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında; trombosit sayısı ile TPO düzeyi, %İPF, #İPF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Trombosit sayısı arttıkça #İPF (p:0,01; r:0,336), TPO (p<0,001; r:0,482) değerlerinin arttığı; İPF yüzdesinin (p<0,001; r:-0,557) azaldığı saptandı. Trombosit sayısı ile MPV arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05).

MPV değeri ile #İPF ve %İPF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. MPV değeri arttıkça %İPF (p:0,02; r:0,314) ve #İPF (p:0,001; r:0,447) değerlerinin arttığı saptandı. MPV değeri ile TPO arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p>0,05).

TPO düzeyi ile İPF yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. TPO düzeyi arttıkça %İPF (p:0,001; r:-0,440) değerinin azaldığı saptandı. TPO ile #İPF arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p>0,05).

Çalışma grubunda kanama varlığı açısından klinik ve özellikle intrakranial kanama için yapılmış olan ultrasonografi bulguları olguların dosya bilgilerinden kayıt altına alındı. Trombositopenik olan olgularda kanama komplikasyonu olarak üç olguda intraventriküler kanama, iki olguda GİS kanama ve bir olguda mukozal kanama görüldü. Çalışma grubunda kanama komplikasyonu toplam altı olguda görüldü ve kanama sıklığı %24 saptandı.

Tablo XVII’de çalışma grubundaki olguların klinik kanamaları olup olmamasına göre laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Klinik kanaması olanlarda trombosit sayısı ve trombosit kitle indeksi (PMİ) istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$). Klinik kanaması olan olgularda minimum trombosit sayısı: $15\times 10^9/L$, maksimum trombosit sayısı: $22\times 10^9/L$ ve ortalama trombosit sayısı: $18,8\times 10^9/L$ saptandı. Kanama olmayan trombositopenik olgularda minimum trombosit sayısı: $5\times 10^9/L$, maksimum trombosit sayısı: $125\times 10^9/L$ ve ortalama trombosit sayısı: $66,2\times 10^9/L$ saptandı.

Tablo XVII. Klinik kanama varlığına göre laboratuvar bulgularının ortalama $\pm$ standart sapma değerlerinin karşılaştırılması.

Klinik Kanama	Var (n: 6)	Yok (n: 19)	P değeri
Trombosit sayısı($\times 10^9/L$)	18,8$\pm$2,3	66,2$\pm$38,6	<0,001
MPV (fL)	10,5 $\pm$ 0,8	10,5 $\pm$ 1,0	0,9
PMİ	198,5$\pm$34,7	708,5$\pm$9,2	<0,001
%İPF (%)	20,8 $\pm$ 16,1	15,3 $\pm$ 9,2	0,3
#İPF ($\times 10^9/L$)	7,7 $\pm$ 3,9	10,5 $\pm$ 6,5	0,3
TPO (ng/L)	470,8 $\pm$ 586,1	163,1 $\pm$ 125,4	0,2

5. TARTIŞMA

Yenidoğanlarda trombositopeni değişik sıklıklarda görülen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Trombositopeni yenidoğanlarda trombosit sayısının $<150 \times 10^9/L$ olması olarak tanımlanmaktadır. Trombositopeni sıklığı çalışma yapılan popülasyona göre değişmektedir [5]. Roberts ve ark. yenidoğan trombositopenisi üzerine yaptıkları çalışmalarında; yenidoğanlarda trombositopeni sıklığı tüm yenidoğanlarda %1-5, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenenler arasında %18-35 olarak rapor etmişlerdir [1]. Ulusoy ve ark.'nın 2007-2011 yılları arasında yaptıkları çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen tüm yenidoğanlarda trombositopeni sıklığını %12 saptanmış ve bu sıklığın yıllar içinde azalmakta olduğunu bildirmişlerdir [87]. Yaptığımız çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenmiş olan 550 yenidoğandan 28'inde trombositopeni geliştiği görüldü. Trombositopeni görülme oranı %5,1 idi. Bu sonuç literatürdeki oranlara göre daha düşüktür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda trombositopeninin görülme sıklığındaki azalma da dikkat çekicidir. Bu oranların azalması yenidoğan yoğun bakım kalitesindeki gelişmelere bağlı olduğu düşünülmüştür.

Olguların demografik özelliklerine bakıldığında çalışma ve kontrol grubu arasında doğum haftası ve doğum ağırlığı olarak istatistiksel olarak fark yoktu. Fakat çalışma grubunda erkek cinsiyet daha fazla idi. Bu durum; trombositopeni gelişimi açısından en önemli risk faktörü olan sepsisin erkeklerde daha sık görülmesi ve erkek cinsiyetin bir risk faktörü olarak kabul edilmesi ile açıklanabilir.

Yenidoğan trombositopenisi başlangıç zamanına göre erken ve geç başlangıçlı trombositopeni olarak sınıflandırılmaktadır. Chakravorty ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ve Ulusoy ve ark.'nın yaptıkları yenidoğan trombositopenisinde etiyolojik faktörler üzerine yapılan çalışmada geç trombositopeninin daha sık görüldüğü rapor edilmiştir [13,81]. Çalışmamızda da literatürdeki çalışmalara benzer şekilde geç başlangıçlı trombositopeni daha sık (%64) saptandı.

Trombositopeni başlangıç zamanına göre etiyolojide farklı nedenler görülmektedir. Ulusoy ve ark.'nın trombositopenik yenidoğanlarda yaptıkları çalışmada en sık nedenin sepsis olduğu raporlamışlar [87]. Roberts ve ark.'nın da yenidoğan trombositopenisi nedenleri üzerine yaptıkları çalışmada en sık neden olarak sepsis ve NEK olduğunu bildirmişler [1]. Yenidoğanlarda trombositopeni etiyolojisi üzerine yapılan çoğu çalışmada benzer şekilde erken

ve geç trombositopenide en sık nedenler sepsis, NEK ve İUBG olarak bildirilmektedir [5,13]. Çalışmamızda da trombositopeninin en sık nedeni literatüre benzer şekilde sepsis olarak saptandı. Yenidoğanlardaki trombositopenide erken dönemde ağır trombositopeninin önemli nedenleri olarak otoimmün ve alloimmun trombositopeni sayılabilir. Murray ve ark.'nın neonatal trombositopeni etiyolojisi üzerine yaptığı çalışmada otoimmün ve alloimmün trombositopeni sıklığı <%5 saptanmıştır [1]. Yaptığımız çalışmada da otoimmün trombositopeni %4,1 oranla literatüre benzer olduğunu gördük.

Bu çalışmada yenidoğan trombositopenisinin etiyopatogenezini (yapım azlığı, yıkım artışı) belirlemede ve klinik izlem ve tedavi sürecini öngörmeye yararlı olabilecek laboratuvar parametrelerini incelemek amaçlandı. Bu amaçla çalışma ve kontrol grubundaki olguların tam kan sayımı parametrelerinden MPV, %İPF, #İPF ve TPO değerleri çalışıldı.

MPV, dolaşımdaki trombositlerin ortalama hacmini femtolitre (fL) cinsinden ölçümünü gösterir. Genç trombositlerde MPV daha yüksektir. Bozan H.'nin sepsis tanısı ile takip edilen yenidoğanlarda yaptığı çalışmada trombositopenik yenidoğanlarda MPV değerleri trombositopenik olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmış ayrıca sepsisli yenidoğanlarda trombosit sayısı anlamlı olarak düşük saptanmıştır [88]. Castle ve ark.'nın tüm yenidoğanlarda yaptığı yenidoğan trombositopeni sıklığını ve etiyolojisini inceleyen çalışmalarında trombositopenik hastalarda MPV'yi daha yüksek bulmuşlardır [89]. Çalışmamızda da trombositopenik olan olgularda MPV değerleri daha yüksek saptandı (alışma grubunda MPV:10,5 fL, kontrol grubunda MPV:9,7 fL, p:0,004). Trombositopenik yenidoğanlarda MPV değerinin yüksek saptanmasının nedeninin periferdeki trombositopeni nedeniyle kemik iliğinde megakaryosit ve trombosit üretiminin artması ve dolaşıma genç trombositlerin erkenden çıkmasına bağlı olduğu düşünölmektedir. Kemik iliğinin trombositopeniye yanıtı olarak genç trombositlerin ortalama trombosit hacimlerinin daha yüksek olması nedeniyle trombositopenik hastalarda MPV değerlerinin daha yüksek saptandığı düşünölebilir. Yani MPV, kemik iliğinin trombosit yapım kapasitesinin dolaylı bir göstergesi olarak kullanılabilir. Olgularımız için trombositopeni etiyopatogenezinde yapım azlığından çok tüketim artışı olduğuna işaret edebilir. Çalışmamızdaki olguların hiçbirinde kemik iliği yetmezliği düşünölmemiştir.

Kemik iliğinden salınan mRNA içeren trombositler retiköle trombositler olarak adlandırılırlar. İmmatür platelet fraksiyonu (İPF) retiköle trombosit değerlerini yansıtmaktadır. Kienast ve ark. hematolojik olarak normal olan ve trombositopenik olan erişkin hastalarla

yaptıkları çalışmalarında retikülosit boyama yöntemi olan thiazole-orange boyama ile trombositleri boyayıp trombositlerin mRNA içeriklerini flow sitometrik yöntemle ölçmüşler ve trombopoietik olarak aktif olan retiküle trombositlerin thiazole-orange ile boyandığını saptamışlar. Bu nedenle retiküle trombositlerin trombosit üretim hızını, trombosit üretim oranını gösterdiği ve trombositopenik hastalardaki trombositopeni etiopatogenezini göstermede kemik iliği biyopsisinin yerini alabileceği şeklinde yorumlamışlardır [76]. Yani trombositopenik hastalarda etiolojide, yapım azlığını belirlemek için kemik iliği değerlendirmesinin yerine İPF değerinin kullanılabileceği önermektedirler. Cremer ve ark.'nın yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş trombositopenik olan ve olmayan yenidoğanlarda yaptığı düzenli İPF ölçümleri yapılan benzer çalışmalarda da trombositopenik hastalarda yüksek %İPF değerleri rapor etmişlerdir [72,73]. Cremer ve ark.'nın yaptıkları başka bir çalışmada sepsis ve NEK nedeniyle takip edilen yenidoğanlar incelenmiş, trombositopeni gelişen yenidoğanlardaki %İPF değerlerinin trombositopeni gelişmeyenlere göre daha yüksek olduğu saptanmış. Yaptığımız çalışmada da trombositopenik olan olgularda literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde %İPF değeri daha yüksek saptandı. Trombosit sayısının azalmasına bağlı kemik iliğinde trombosit yapımı artmakta olduğu ve yüzde değer olarak genç trombositlerin (%İPF) yükseldiği düşünülmektedir. Tüm olgular değerlendirildiğinde sepsis tanımlı olgularda %İPF'nin daha yüksek düzeylerde olduğu saptandı. Bunun nedeni sepsis nedeniyle trombositlerin periferdeki tüketimin artmasına bağlı olarak genç trombosit üretiminin artması olduğu düşünülebilir. Bu veri çalışma grubundaki olgularda yapım azlığından çok tüketim artışının trombositopeniye yol açtığı şeklinde yorumlanmıştır. Retikülositlerin kemik iliğinin eritroid seri üretim kapasitesini göstermesine benzer şekilde İPF'yi de kemik iliğinin trombosit üretim kapasitesini göstermesi olarak değerlendirirsek; çalışma grubumuzdaki hastalarda trombositopeni etiyojisi olarak hiçbirinde konjenital trombositopeni düşünülmemiştir.

Trombosit sayısı ile %İPF'nin çarpım değerlerini yansıtan #İPF sayısı trombositopenik olan hastalarda kemik iliği üretim hızı artışı varsa normal değerlerde saptanabilir. Trombositopenik hastalardaki yüksek %İPF, trombositopenik olmayan hastalardaki düşük %İPF değerleri karşılaştırıldığında İPF sayısı (#İPF) değeri trombositopenik olan veya olmayan grupta birbirine yakın değerlerde saptandı, iki grup arasında mutlak İPF sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Briggs'in ve Pons'un yetişkinlerde gelişen trombositopeninin etiyolojisini değerlendirirken %İPF'nin hipo-hiperproliferatif trombositopeniyi ayırt etmede kullanılabilecek bir parametre olduğuna ve ayırt edicilikteki yeri ile ilgili literatürde çalışmaları mevcuttur[71,84]. MacQueen ve ark.'nın trombositopenik olan ve olmayan yenidoğanlarda trombositopeni oluşum mekanizmasına göre %İPF düzeylerini belirlemek için yaptıkları çalışmada periferik yıkım artışı nedeniyle trombositopeni gelişmiş olan yenidoğanlarda %İPF değerleri trombosit yapım azalmasına bağlı trombositopeni gelişmiş olan yenidoğanlara göre daha yüksek olduğunu saptamışlar [91]. Yaptığımız çalışmada da benzer şekilde trombositlerdeki yıkım artışı nedeniyle trombositopeni gelişmiş olan hastalarda yapım azalması olan hastalara göre %İPF daha yüksek saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeni trombositopenik hasta sayısının az olması olabilir. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ile yenidoğanlar üzerinde ayrıntılı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Trombopoietin, trombositlerin spesifik düzenleyicisidir [63]. Trombositopeni etiyolojisini değerlendirmede trombosit yapım eksikliğine bağlı trombositopeni ile trombositlerin periferde yıkım artışına bağlı gelişen trombositopeniyi ayırt etmede TPO düzeyinin yol gösterici olabileceği düşüncesiyle yaptığımız bu çalışmada trombositopenik olan ve olmayan grupta TPO değerleri karşılaştırıldığında trombositopenik hastalarda TPO düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı. Elde edilen verilere göre trombositopeni etiyolojisinde TPO eksikliğine bağlı megakaryopoezde bozulmanın önemli nedenlerden biri olduğu düşünülebilir. TPO hakkında Tunga M.'nin sepsis tanısı alan trombositopenik yenidoğanlarda yaptığı çalışmada TPO düzeyleri yüksek saptanmış, sepsiste görülen trombositopeninin nedeninin yıkım artışına bağlı olmayıp yapımın azalmasına bağlanmıştır [92]. Benzer şekilde Colarizi ve ark. sepsisli yenidoğanlarda yaptıkları çalışmada megakaryosit üretimi az olan, trombosit yapımında azalma saptanan ve trombositopenik olan hastalarda TPO seviyesinin arttığını saptamışlar [73]. Bizim çalışmamızda trombositopenik olan hastaların etiyolojik faktörlerine bakılmadan hepsi birlikte değerlendirildiğinde TPO seviyeleri düşük saptanmıştır. Trombositopenik olan hastalarda etiyolojik faktörler yapım azalması ve yıkım artışı olarak gruplandırıldığında yapım azalması olan grupta TPO seviyeleri literatüre benzer şekilde daha yüksek saptanmıştır ancak hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu konuda daha geniş hasta sayısı ile ileri çalışmalar yapmak gereklidir.

Sola ve ark. trombositopenik olan ve olmayan yenidoğanlarda yaptığı trombopoetin düzeylerini belirlemek için yaptıkları çalışmada trombositopenik hastalarda TPO düzeyi yüksek saptanmış ancak trombositopeni ciddiyeti ile anlamlı bir ilişki saptamamışlar [72]. Tonbary ve ark. trombositopenik yenidoğanlarda trombosit sayısı ve TPO düzeylerinin trombositopenide mortalite ve morbiditeye etkisinin göstermek üzere yaptıkları çalışmada TPO düzeylerinin trombositopeni gelişimine neden olan faktörlere göre değişim gösterdiği, trombositopenik olan hastaların daha yüksek TPO düzeylerine sahip olduğunu saptamışlar. Ayrıca bu çalışmada TPO düzeyleri ve MPV düzeyi arasında ters korelasyon saptanıp bu durum megakaryosit progenitör hücrelerinde artışa bağlı TPO'nun hücre yüzeyine bağlanmasının artması ve serum TPO seviyesinin azalmasına bağlı olduğunu düşünmüşler [93]. Yaptığımız çalışmada bu çalışmaların aksine trombositopenik hastalarda TPO düzeyleri daha düşük saptandı, ancak TPO düzeyleri ile MPV arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Yaptığımız çalışmada düşük saptanan TPO düzeyleri trombositopeniye yanıt olarak kemik iliğinden trombosit üretiminin artmasına bağlı olarak periferik TPO düzeylerinin düşmesine bağlı olduğu düşünülebilir. Yaptığımız çalışmada MPV değeri trombositopenik hastalarda yüksek saptandı. MPV'nin yüksek olması kemik iliğinde trombosit üretiminin artışı ve buna bağlı olarak TPO düzeylerinin düşük olmasını açıklamaktadır. Ayrıca yaptığımız çalışmada bakılan bir diğer parametre olan %İPF kemik iliğinde trombosit yapımını göstermektedir ve bizim çalışmamızda trombositopenik olan hastalarda %İPF yüksek saptandı, trombositopenik olan hastalarımızdaki düşük TPO düzeylerinin buna bağlı olduğu düşünülebilir. Bu nedenle trombositopeni saptanan hastaların ileri incelemesi yapılırken tek başına TPO ya da diğer parametrelerin tek başına incelenmesinin yerine MPV, İPF ve TPO gibi parametrelerin beraber değerlendirilmesi daha anlamlıdır.

Tunga ve ark.'nın sepsis tanısı ile trombositopeni görülen yenidoğanlarda yaptığı çalışmada TPO düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmış; bu yükseklik trombosit sayısının az olmasına bağlı dolaşımda serbest kalan TPO fraksiyonunun artışına bağlanmıştır [92]. Aynı konuda Colarizi ve ark.'nın sepsis tanısı ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen yenidoğanlarla sepsisten farklı nedenlerle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen yenidoğanların TPO düzeylerinin karşılaştırılması yapılmış, yenidoğanlar trombositopenik olup olmasına göre ayırt edilmemiş. Bu çalışmada sepsis tanılı yenidoğanlarda TPO düzeyi yüksek saptanmış; akut inflamasyonun hepatik TPO üretimini arttırdığı düşünülmüş[73]. Folman ve ark.'nın TPO'nun etki mekanizması üzerine yaptıkları çalışmada; trombositlerin TPO'nun deposu olarak da görev yaptığı saptamışlardır. Bu

çalışmada TPO'nun yükselmesi enfeksiyon sırasındaki trombosit yıkımına bağlı olarak trombositlerde depolanmış olan TPO'nun periferik salınımı, megakaryosit ve trombositler üzerindeki reseptörlerin engellenmesine bağlı olarak TPO'nun dolaşımdan alınması ve metabolizmasının azalması şeklinde yorumlanmıştır [94]. Bizim yaptığımız çalışmada bu çalışmaların aksine trombositopenik olan ve olmayan tüm hastalar içinde sepsis tanısı olan hastalarda TPO düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır. Sadece trombositopenik olan hastalar içinde sepsis tanısı ve diğer tanılarla takip edilen hastalar karşılaştırıldığında TPO seviyeleri trombositopenik olan hastalarda daha düşük saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durum diğer tanılarla takip edilen hasta sayısının az olmasına bağlanabilir. Trombositopenik olan hastaların etiyolojik tanıları ile TPO düzeylerinin karşılaştırılması amacıyla daha geniş kapsamlı, daha çok hasta sayısı ile çalışma yapılması gereklidir. Bu çalışma süresince bütün sepsis tanısı ile izlenen yenidoğanlar çalışmaya alınmadığı için bir yorum yapmak doğru olmayacaktır. Bizim çalışmamızdaki sepsis tanılı hastalarda TPO düzeylerinin daha düşük saptanmasının nedeninin sepsis nedeniyle kemik iliğindeki megakaryopoezin bozulması veya karaciğerde TPO üretiminin bozulması, sepsise bağlı olarak trombosit tüketiminin artmasına bağlı olarak trombosit üretiminin artması ve kullanılan TPO'nun periferik kanda azalmasına bağlı olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda kemik iliğinde trombosit üretimini göstermek için bakılan %İPF değeri trombosit üretiminin arttığını göstermiştir. Yani sepsis tanılı hastalarımızda trombosit yıkımına bağlı periferde dolaşan TPO'nun yüksek olması gerekirken %İPF değerinin de gösterdiği gibi kemik iliğinden trombosit üretim hızının yüksek olması nedeniyle periferde dolaşan TPO trombositlere bağlanması nedeniyle kandaki seviyesinin düştüğü düşünülebilir. Bu konuda daha geniş kapsamlı ileri çalışmalar gerekmektedir.

Murray ve ark.'nın tüm yenidoğanlarda yaptıkları çalışmada yenidoğanların normalde çok yüksek TPO düzeylerine sahip olabileceğini ancak hasta yenidoğanlarda TPO seviyesinin normale oranla düşük olduğu bildirilmiştir [64]. Yaptığımız çalışmada da benzer şekilde sağlıklı olan yenidoğanlarda yüksek TPO düzeyleri saptanırken, sepsis tanısı ile takip edilen ya da diğer tanılara bağlı trombositopeni gelişen hastalarda TPO düzeyi düşük saptanmıştır. Bunun nedeni hastalık döneminde periferik kanda yıkılan trombositlerin yerine yeni megakaryosit, trombosit üretimi sırasında TPO'nun kullanılması olarak açıklanabilir.

Albert ve ark.'nın preeklampsi saptanan anne bebeklerinde ve sağlıklı anne bebeklerinde trombositopenik olan ve olmayan ayrı gruplar içinde TPO düzeylerini karşılaştırarak yaptıkları çalışmada annede preeklampsi saptanan trombositopenik olmayan yenidoğanlarda TPO düzeyi sağlıklı trombositopenik olmayan yenidoğanlara göre düşük rapor etmişlerdir [95]. Bizim yaptığımız çalışmada da annede preeklampsi saptanan trombositopenik olmayan bebeklerde TPO düzeyi preeklampsi olmayan trombositopenik olmayan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulduk. Ayrıca trombositopenik olan hastalar içinde ve çalışmadaki tüm hastalar içinde annede preeklampsi olan hastalar ayrı ayrı incelendiğinde TPO düzeyleri her grupta düşük saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı; bunun nedeni hasta sayısının azlığı olabilir. Annesinde preeklampsi olan bebeklerde TPO'nun daha düşük saptanmasının nedeni fetal hipoksi olmasına bağlı olarak kemik iliğindeki üretimin bozulmasına bağlı olarak TPO üretiminin bozulması olabilir.

TPO'nun trombositopeni etiyolojisindeki ve klinik izlemdeki rolü halen aydınlatılamamıştır. Yaptığımız çalışmada trombositopenik grupta MPV ve %IPF değeri yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlar hasta grubumuzda kemik iliği yapım kapasitesinde bir bozulma olmadığını, kemik iliği yetmezliği düşünülen hasta olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Hasta grubumuzda TPO düzeylerinin düşük bulunması kemik iliği yapım kapasitesinin artışı ile birlikte ortaya çıkan genç megakaryositler ve retiküle trombositlerin dolaşımdan TPO'yu bağlayarak serum TPO düzeylerini düşürmüş olmasına bağlanabilir. Bu nedenle trombositopeni patofizyolojisini ve etiyolojisini değerlendirirken tek başına TPO'yu değerlendirmek yerine MPV, %IPF ve TPO düzeylerini beraber değerlendirmenin daha doğru sonuçlara ve değerlendirmelere yol açacağı kanaatindeyiz. Bu konuda hasta sayısının daha fazla olduğu ileri çalışmalar gerekmektedir. Etiyolojide kemik iliği yapım kapasitesinin azaldığı düşünülen olgularda tedavide rekombinant TPO kullanımı daha etkili olabilir ve trombosit transfüzyonu ihtiyacının azalmasına yol açabilir.

Trombositopeni tedavisinde en korkulan komplikasyon olan intrakranial kanamayı engellemek için trombosit transfüzyonu kararı verirken transfüzyonun da yol açacağı komplikasyonları da değerlendirmek önemlidir. Christensen ve ark.'nın yaptığı mortalite ve morbiditeyi artırdığına dair de birkaç çalışma bulunmaktadır [89,90]. Kanama riskini öngörmeye ve trombosit transfüzyon tedavisi endikasyonunu belirlemede trombosit sayısının dışında başka parametreler dikkate alındığında en çok çalışılan parametrelerden biri MPV'dir. MPV'nin yüksek olması genç, aktif trombositleri işaret edebileceğinden yola çıkarak yapılan

Çalışmalardan birinde; Zisk ve ark. yenidoğanlarda trombosit sayısından çok trombosit kitle indeksini temel alarak transfüzyon kararı vermenin transfüzyon ihtiyacını azalttığını bildirmektedirler [80]. Yaptığımız çalışmada klinik kanaması olan hastalarda kanamayı öngörme açısından laboratuvar parametreleri incelendi. Zisk ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi klinik kanama varlığında trombosit sayısı ve trombosit kitle indeksi düşük saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Mutlak İPF sayısı klinik kanaması olan hastalarda daha düşük saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Diğer laboratuvar parametreleri klinik kanaması olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bulunmadı. Kanama riskini öngörmek için trombosit kitle indeksi ve trombosit sayısından başka parametreler olup olmadığı hakkında daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Literatür incelendiğinde trombositopenik hastalarda MPV, %IPF ve TPO'yu birlikte değerdendiren başka bir çalışma bulunamamıştır. Bu nedenle çalışmamızın sonuçlarının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Neonatal megakaryopoezin ve dolayısıyla trombositopeni fizyopatolojisinin aydınlatılabilmesi ve TPO'nun rolü konusunda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışma grubumuzdaki hasta sayısının az olması çalışmamızın en önemli dezavantajıdır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamız trombositopenik olan 25 olgu ve kontrol grubunda 25 olgu ile yapıldı.
2. Trombositopenik hastalarda en sık etiyolojik nedenin sepsis olduğu bulundu.
3. Trombositopenik olan olguların MPV değerlerinin kontrol olgularına göre daha yüksek değerlere sahip olduğu bulundu.
4. Trombositopenik olan olgularda daha aktif olan retiküle trombositleri gösteren %İPF değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı.
5. Kontrol grubundaki olguların TPO düzeylerinin trombositopenik olan olgulara göre daha yüksek düzeylerde olduğu saptandı. TPO'nun yenidoğanlarda trombositopeni oluşum mekanizmasında etkin bir rolü olabileceği düşünülmektedir.
6. Yenidoğanlarda trombositopeni halen net aydınlatılamamış birçok mekanizmaya sahiptir. Mekanizmaların daha net aydınlatılabilmesi için bu konuda daha ayrıntılı çalışmalar yapmak gereklidir.
7. Trombositopeni saptanan yenidoğanlarda İPF yüzdesi ve sayısının yeni çalışmalarda kullanılmaya başlanması ile elde edilen verilerle belki de önümüzdeki yıllarda kemik iliği incelemesi yapmadan birçok nedeni daha kolay saptanabileceği düşünülmektedir.
8. Trombositopeni tedavisinde trombosit süspansiyonu yerine TPO kullanılması ile gereksiz transfüzyonlardan uzaklaşılabilir. Bu nedenle TPO ile trombositopenik olan yenidoğanlarda daha geniş popülasyonla çalışma yapmak gereklidir.
9. Trombositopeni geliştikten sonra önemli olan kanama gelişmesinin öngörülmesi ve kanama gelişmeden önce gerekli önlemlerin alınmasıdır. Kanama gelişmesini tahmin etmek için trombosit sayısı ve trombosit kitle indeksi dışında yeni parametreler bulmak için çalışmalar yapılması önemlidir.
10. Trombositopeni saptanan yenidoğanlarda etiyolojiyi belirlemek için tek başına trombosit sayısı ya da diğer parametreler yerine MPV, İPF ve TPO ile birlikte değerlendirme yapılması daha önemli ve yol gösterici olabilir.

7. ÖZET

YENİDOĞAN TROMBOSİTOPENİLERİNDE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ, TROMBOPOİETİN DÜZEYİ VE İMMATÜR PLATELET FRAKSİYONUNUN TROMBOSİTOPENİ ETİYOLOJİSİNDE VE KLİNİK İZLEMDEKİ ROLÜ

Karakaya N. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Aydın, 2019.

AMAÇ: Yenidoğanlarda trombositopeni; yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yüksek oranlarda görülebilmektedir. Trombositopeni sık görülmesinin yanında yenidoğanlarda önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasındadır. Yenidoğan trombositopenisinin patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada yenidoğan trombositopenisinin etiyojisinin belirlenmesinde ve tedavisinde trombosit sayısının yanında ortalama trombosit hacmi (MPV), trombopoietin (TPO) ve immatür platelet fraksiyonu (İPF)'nin rolünü belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 1 Temmuz 2018 ile 15 Şubat 2019 tarihleri arasında trombositopeni tanısı ile takip edilmiş olan yenidoğanlar ve aynı sayıda trombositopeni gelişmeyen yenidoğanlar çalışmaya alındı. Olguların öykü, özgeçmiş ve soygeçmişleri, klinik izlemdeki özellikleri yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki takip dosyalarından elde edildi. MİNDRAY BC-6800 modeli hematoloji cihazı ile tam kan sayımı ve İPF ölçümleri yapıldı. ELISA yöntemi ile serum TPO düzeyleri çalışıldı. İstatistiksel analizler için SPSS paket programı ile yapıldı. Analizlerde Student t-testi, Ki-Kare, Pearson korelasyon analizi ve One Way ANOVA/Kruskal Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel olarak p değeri <0,05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Trombositopenik olan 25 olgu ve trombositopenik olmayan 25 olgu çalışmaya alındı. Trombositopenik olan 9 olguda (%37,5) erken trombositopeni (<3 gün) görüldü. Trombositopenik olgularda en sık görülen etiyolojik nedenin sepsis (%45,8) olduğu tespit edildi. Trombositopenik grupta NEK, sepsis, antibiyotik kullanımı, ilaç kullanımı, mekanik ventilatör kullanımı, yenidoğan sarılığının daha sık olduğu görüldü ($p<0,05$). Trombositopenik olan grupta MPV, %IPF değerleri daha yüksek iken TPO düzeyleri daha düşük saptandı ($p<0.05$). Sepsis tanısı olan olgularda TPO düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük, %İPF düzeyleri daha yüksek saptandı. Annesinde preeklampsi saptanan yenidoğanlarda TPO düzeyi daha düşük saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

SONUÇ: Bu çalışma trombositopenik yenidoğanlarda MPV, %IPF ve TPO'yu birlikte çalışan ilk çalışmadır. Trombositopenik olan grupta MPV, %IPF değerleri daha yüksek iken TPO düzeylerinin daha düşük saptanması kemik iliği yapım kapasitesinin artışı ile birlikte ortaya çıkan genç megakaryositler ve retiküle trombositlerin dolaşımdan TPO'yu bağlayarak TPO düzeylerini düşürmüş olmasına bağlandı. Verilerimiz yenidoğan trombositopenisinin patofizyolojisini ve etiyolojisini araştırırken MPV, %IPF ve TPO düzeylerini beraber değerlendirilmesinin daha değerli olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte bu konuda daha kapsamlı ve olgu sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: yenidoğan trombositopenisi, trombopoietin (TPO), immatür platelet fraksiyonu (İPF), ortalama trombosit hacmi (MPV)

8. SUMMARY

THE ROLE OF MEAN PLATELET VOLUME, THROMBOPOIETIN LEVEL AND IMMATURE PLATELET FRACTION IN THROMBOCYTOPENIA ETIOLOGY AND CLINICAL FOLLOW-UP IN NEONATAL THROMBOCYTOPENIA

Karakaya N. Aydın Adnan Menderes University Faculty of Medicine,
Department of Pediatrics, Thesis, Aydın, 2019.

OBJECTIVE: Thrombocytopenia in neonates can be seen at high rates in neonatal intensive care units as 25%. Besides thrombocytopenia is frequent; it is a common cause of mortality and morbidity in newborns. The pathogenesis of neonatal thrombocytopenia has not yet been fully elucidated. In this study, we aimed to determine the role of platelet volume (MPV), thrombopoietin (TPO) and immature platelet fraction as well as platelet counts in the diagnosis and treatment of neonatal thrombocytopenia.

MATERIALS AND METHODS: Neonates who were diagnosed with thrombocytopenia between January 1, 2018 and February 15, 2019 in the Neonatal Intensive Care Unit of Aydın Adnan Menderes University Medical Faculty Hospital were included in this study. The history, history and family history of the cases and the characteristics of the clinical follow-up were obtained from the follow-up files in the neonatal intensive care unit. Complete blood count and IPF measurements were performed with the MINDRAY BC-6800 model hematology device. Serum TPO levels were determined by ELISA method. SPSS was used for statistical analysis. Student's t-test, Chi-Square, Pearson correlation analysis and One-Way ANOVA / Kruskal Wallis test were used in the analyzes. Statistically p value <0.05 was considered significant

RESULTS: Twenty-five patients with thrombocytopenic disease and 25 patients without thrombocytopenia were included in the study. Early thrombocytopenia (<3 days) was observed in 9 patients (37.5%) with thrombocytopenic disease. The most common etiological cause of thrombocytopenic cases was sepsis (45.8%). In the thrombocytopenic group, NEC, sepsis, antibiotic use, drug use, mechanical ventilator use, and neonatal jaundice were more frequent ($p < 0.05$). MPV levels were higher in thrombocytopenic group and IPO values were higher and TPO levels were lower ($p < 0.05$). TPO levels were found to be significantly lower and IPF levels were higher in patients with sepsis. TPO levels were found to be lower in newborns whose mother had preeclampsia but it was not statistically significant.

CONCLUSION: This study was the first study to work with MPV, %IPF and TPO in thrombocytopenic neonates. MPV and %IPF levels were higher in the thrombocytopenic group, while the lower TPO values were found to be associated with lower levels of serum TPO by linking TPO from the circulation of young megakaryocytes and reticulated platelets with increased bone marrow production capacity. Our data suggest that the evaluation of the pathophysiology and etiology of neonatal thrombocytopenia together with MPV, %IPF and TPO levels is more valuable. However, there is a need for more comprehensive studies and more patients.

Keywords: neonatal thrombocytopenia, thrombopoietin (TPO), immature platelet fraction (IPF), mean platelet volume (MPV)

9. KAYNAKLAR

- [1] Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate. *Blood Rev* 2008;Jul;22(4):86.
- [2] Resch E, Hinkas O, Urlsberger B, Resch B. Neonatal thrombocytopenia—causes and outcomes following platelet transfusions. *Eur J Pediatr* 2018;177:1045–52.
- [3] Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Stoddard RA, Sola-Visner MC, Lambert DK, et al. Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: Data from a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2006;26:348–53.
- [4] Murray NA, Roberts IAG. Circulating megakaryocytes and their progenitors in early thrombocytopenia in preterm neonates. *Pediatr Res* 1996;40:9.
- [5] Sola-Visner M, Saxonhouse MA, Brown RE. Neonatal thrombocytopenia: What we do and don't know. *Early Hum Dev* 2008;84:499–506.
- [6] Homans A. Thrombocytopenia in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:737:5.
- [7] Stanworth SJ, Clarke P, Watts T, Ballard S, Choo L, Morris T, et al. Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. *Pediatrics* 2009;Nov;124(5):26–34.
- [8] Italiano JE. Megakaryocyte development and platelet production. *Platelets Thromb. Non-Thrombotic Disord. Pathophysiol. Pharmacol. Ther. an Updat.*, 2017.
- [9] Omran A, Maarooof A, Saleh MH, Abdelwahab A. Proteína C reativa salivar, volume médio de plaquetas e proporção de neutrófilos/linfócitos como marcadores de diagnóstico de sepse neonatal. *J Pediatr (Rio J)* 2018;94:82–7.
- [10] Harrison P, Robinson MSC, Mackie IJ, Machin SJ. Reticulated platelets. *Platelets* 1997;8(6):379-83.
- [11] Cremer M. The immature platelet fraction (IPF) in neonates. *Diagnostic Perspect* 2013;1:36–42.
- [12] Miyazaki H. Update on thrombopoietin in preclinical and clinical trials. *Curr Opin Hematol* 1998;May;5(3):197-202.
- [13] Emmons R V, Reid DM, Cohen RL, Meng G, Young NS, Dunbar CE, et al. Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction. *Blood* 1996;May 15;87:4068–71.

- [14] Sola MC, Rimsza LM. Mechanisms underlying thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91(438):66–73.
- [15] Chakravorty S, Roberts I. Neonatal thrombocytopenia. *Pediatr Adolesc Med* 2005;Jan;81(1):35–41.
- [16] Roberts IAG, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia : new insights into pathogenesis and implications for clinical management 2001;Feb;13(1):16–21.
- [17] Liu ZJ, Sola-Visner M. Neonatal and adult megakaryopoiesis. *Curr Opin Hematol* 2011;18:330–7.
- [18] Bennett CM. Acquired neonatal thrombocytopenia. In: Christopher D. Hillyer, Beth H. Shaz, Thomas C. Abshire (eds) *Transfusion Medicine and Hemostasis: Clinical and Laboratory Aspects*, Elsevier Science, San Diego. 2009: 457–61
- [19] Baer VL, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Severe thrombocytopenia in the NICU. *Pediatrics* 2009;Dec;124(6):e1095-100.
- [20] Sola-Visner M, Sallmon H, Brown R. New insights into the mechanisms of nonimmune thrombocytopenia in neonates. *Semin Perinatol* 2009;33:43–51.
- [21] Roberts I. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* 2003;88:359–64.
- [22] McGuinn C. and Bussel J. B. Disorders of platelets. In: Lanzkowsky P. (eds) *Manual Pediatric Hematology Oncology*, Elsevier Academic Press, San Diego. 2016:240-9
- [23] Tardin FA, Avanza AC, Andião MRA, Rabello SMAA, Cristello E de MG, Baltan ECV, et al. Combined rTPA and aspirin therapy for intracardiac thrombosis in neonates. *Arq Bras Cardiol* 2007;May;88(5):e121-3.
- [24] Whitley RJ, Cloud G, Gruber W. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection : results of a phase II study. *J Infect Dis* 1997;May;175(5):1080–6.
- [25] Murray N. Evaluation and treatment of thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91(438):74–81.
- [26] Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med* 2014;Jul 10;371:140–9.

- [27] Boutaybi N, Steggerda S, Smits-Wintjens V, Zwet E, Walther F, Lopriore E. Early-onset thrombocytopenia in near-term and term infants with perinatal asphyxia. *Vox Sang* 2014;May;106(4):361–7.
- [28] George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:153–8.
- [29] Couser RJ, Ferrara TB, Wright GB, Cabalka AK, Schilling CG, Hoekstra RE, et al. Prophylactic indomethacin therapy in the first twenty-four hours of life for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm infants treated prophylactically with surfactant in the delivery room. *J Pediatr* 1996;May;128(5):631–7.
- [30] Watts T, Roberts I. Haematological abnormalities in the growth-restricted infant. *Semin Neonatol* 1999;4(1):41–54.
- [31] Watts TL, Murray N a, Roberts I a. Thrombopoietin has a primary role in the regulation of platelet production in preterm babies. *Pediatr Res* 1999;Jul;46(1):28–32.
- [32] Kush ML, Gortner L, Harman CR, Baschat AA. Sustained hematological consequences in the first week of neonatal life secondary to placental dysfunction. *Early Hum Dev* 2006;Jan;82(1):67–72.
- [33] Bussel JB, Sola-Visner M. Current approaches to the evaluation and management of the fetus and neonate with immune thrombocytopenia. *Semin Perinatol* 2009;Feb;33(1):35-42.
- [34] Wiedmeier SE, Henry E, Christensen RD. Hematological abnormalities during the first week of life among neonates with trisomy 18 and trisomy 13: Data from a multi-hospital healthcare system. *Am J Med Genet Part A* 2008;Feb 1;146:312–20.
- [35] Hedberg VA, Lipton JM. Thrombocytopenia with absent radii: A review of 100 cases. *J Pediatr Hematol Oncol* 1988;10(1):51–64.
- [36] Bonsi L, Marchionni C, Alviano F. Thrombocytopenia with absent radii (TAR) syndrome: from hemopoietic progenitor to mesenchymal stromal cell disease? *Exp Hematol* 2009;Jan;37(1):1-7.
- [37] Thompson AA, Woodruff K, Feig SA, Nguyen LT, Carolyn Schanen N. Congenital thrombocytopenia and radio-ulnar synostosis: A new familial syndrome. *Br J Haematol* 2001;Jun;113(4):866–70.
- [38] Landmann E, Bluettters-Sawatzki R, Schindler D, Gortner L. Fanconi anemia in a neonate with pancytopenia. *J Pediatr* 2004;Jul;145(1):125–7.

- [39] Van Den Oudenrijn S, Bruin M, Folman CC, Peters M, Faulkner LB, De Haas M, et al. Mutations in the thrombopoietin receptor, *mpl*, in children with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2000;Aug;110(2):441–8.
- [40] Ahmed N, Peracha SH. Bernard-Soulier syndrome. *Pakistan Paediatr J* 2011:106-08.
- [41] Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, Quartier P, Cavazzana-Calvo M, Le 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;May;111(5):622–7.
- [42] Hall GW. Kasabach-Merritt syndrome: Pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2001;Mar;112(4):851-62.
- [43] Bussel JB. Immune thrombocytopenia in pregnancy: Autoimmune and alloimmune. *J Reprod Immunol* 1997;Dec 15;37(1):35-61.
- [44] Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: Assessing the risks for the infant at delivery. *Obstet Gynecol Surv* 1993;Dec;48(12):781-8.
- [45] Murphy MF, Bussel JB. Advances in the management of alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2007;136:366–78.
- [46] Ghevaert C, Campbell K, Walton J, Smith GA, Allen D, Williamson LM, et al. Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2007;May;47(5):901–10.
- [47] Bussel JB. Diagnosis and management of the fetus and neonate with alloimmune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2009;Jul;7 Suppl 1:253-7.
- [48] Kamphuis MM, Oepkes D. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: Prenatal interventions. *Prenat Diagn* 2011;Jul;31(7):712-9.
- [49] Bussel JB, Berkowitz RL, Hung C, Kolb EA, Wissert M, Primiani A, et al. Intracranial hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia: Stratified management to prevent recurrence in the subsequent affected fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2010;Aug;203(2):135.e1-14.
- [50] Bussel JB, Primiani A. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: progress and ongoing debates. *Blood Rev* 2008;Jan;22(1):33–52.

- [51] Kaito K, Otsubo H, Usui N, Yoshida M, Tanno J, Kurihara E, et al. Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2005;Mar;128(5):698–702.
- [52] Guerra E, de Lara J, Malizia A, Díaz P. Coagulation disorders. In: Gomella T. L. (eds) *Neonatology. Management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs* (seventh edition). 2009:214-9
- [53] Sola MC. Evaluation and treatment of severe and prolonged thrombocytopenia in neonates. *Clin Perinatol* 2004;Mar;31(1):1-14.
- [54] Aydoğdu S, Karaman S, Karakaş Z. Approach to thrombocytopenia in children. *Tuberculin Skin Test Child* 2017;16:67–73.
- [55] Dame C. Neonatal thrombocytopenia. *Monatsschr Kinderheilkd* 2018;166:959–67.
- [56] Gioia S, Piazzè J, Anceschi MM, Cerekja A, Alberini A, Giancotti A, et al. Mean platelet volume: Association with adverse neonatal outcome. *Platelets* 2007;Jun;18:284–8.
- [57] Christensen RD. Pseudothrombocytopenia in a Preterm Neonate. *Pediatrics* 2004;114:273–5.
- [58] White GC. Congenital and acquired platelet disorders: Current dilemmas and treatment strategies. *Semin Hematol* 2006;43:37–41.
- [59] Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease: Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr* 1979;Jul;95(1):89–98.
- [60] Kottke-Marchant K, Corcoran G. The laboratory diagnosis of platelet disorders. *Arch Pathol Lab Med* 2002;Feb;126(2):133–46.
- [61] Shalaby MM, Sobeih AA, Abdulghany WE, Behiry EG, Ismail YM, Abd-El-Aziz MA. Mean platelet volume and serum uric acid in neonatal sepsis: A case-control study. *Ann Med Surg* 2017;Jun 8;20:97–102.
- [62] Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC, Christensen RD. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47000 patients in a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2009;Feb;29(2):130–6.
- [63] Kelemen E, Cserhati I, Tanos B. Demonstration and some properties of human thrombopoietin in thrombocythaemic sera. *Acta Haematol* 1958;Dec;20(6):350–5.
- [64] Murray NA, Watts TL, Roberts IAG. Thrombopoietin in the fetus and neonate. *Early Hum Dev* 2000;Jul;59(1):1-12.

- [65] Kaushansky K. Thrombopoietin. *N Engl J Med* 1998;Sep 10;339:746–54.
- [66] Bartley TD, Bogenberger J, Hunt P, Li YS, Lu HS, Martin F, et al. Identification and cloning of a megakaryocyte growth and development factor that is a ligand for the cytokine receptor MpI. *Cell* 1994;Jul 1;77:1117–24.
- [67] Zeigler F, de Sauvage F, Widmer H, Keller G, Donahue C, Schreiber R, et al. In vitro megakaryocytopoietic and thrombopoietic activity of c-mpl ligand (TPO) on purified murine hematopoietic stem cells. *Blood* 1994;Dec 15;84:4045–52.
- [68] Bassar RL, Rasko JEJ, Clarke K, Cebon J, Green MD, Hussein S, et al. Thrombopoietic effects of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) in patients with advanced cancer. *Lancet* 1996;Nov 9;348:1279–81.
- [69] De Sauvage FJ, Hass PE, Spencer SD, Malloy BE, Gurney AL, Spencer SA, et al. Stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis by the c-Mpl ligand. *Nature* 1994;Jun 16;369:533–8.
- [70] Broudy VC, Lin NL, Sabath DF, Papayannopoulou T, Kaushansky K. Human platelets display high-affinity receptors for thrombopoietin. *Blood* 1997;Mar 15;89:1896–904.
- [71] Sola MC, Christensen RD, Hutson AD, Tarantal AF. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of administering pegylated recombinant megakaryocyte growth and development factor to newborn rhesus monkeys. *Pediatr Res* 2000;Feb;47:208–14.
- [72] Sola MC, Calhoun DA, Hutson AD, Christensen RD. Plasma thrombopoietin concentrations in thrombocytopenic and non-thrombocytopenic patients in a neonatal intensive care unit. *Br J Haematol* 1999;Jan;104:90–2.
- [73] Colarizi P, Fiorucci P, Caradonna A, Ficuccilli F, Mancuso M, Papoff P. Circulating thrombopoietin levels in neonates with infection. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 1999;Mar;88:332–7.
- [74] Ihara K, Ishii E, Eguchi M, Takada H, Suminoe A, Good RA, et al. Identification of mutations in the c-mpl gene in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;Mar 16;96:3132–6.
- [75] Blanchette VS, Kühne T, Hume H, Hellmann J. Platelet transfusion therapy in newborn infants. *Transfus Med Rev* 1995;Jul;9:215–30.

- [76] Kienast J, Schmitz G. Flow cytometric analysis of thiazole orange uptake by platelets: a diagnostic aid in the evaluation of thrombocytopenic disorders. *Blood* 1990;Jan 1:116–21.
- [77] Briggs C, Kunka S, Hart D, Oguni S, Machin SJ. Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2004;Jul;126:93–9.
- [78] Cremer M, Paetzold J, Schmalisch G, Hammer H, Loui A, Dame C, et al. Immature platelet fraction as novel laboratory parameter predicting the course of neonatal thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2009;Feb;144(4):619-21.
- [79] M. Sakuragi, Hayashi S, Maruyama M, Kiyokawa T, Nagamine K, J. Fujita, et al. Immature platelet fraction (IPF) as a predictive value for thrombopoietic recovery after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2018;Mar;107:320–6.
- [80] Zisk JL, Mackley A, Clearly G, Chang E, Christensen RD, Paul DA. Transfusing neonates based on platelet count vs. platelet mass: A randomized feasibility-pilot study. *Platelets* 2014;2525:513–6.
- [81] Yavuzcan Öztürk D, Erçin S, Gürsoy T, Karatekin G, Ovalı F. Platelet mass index; Is it a hope for reduction of platelet transfusion in NICU? *J Matern Neonatal Med* 2015;29:1926–9.
- [82] Cremer M, Sola-Visner M, Roll S, Josephson CD, Yilmaz Z, Bühner C, et al. Platelet transfusions in neonates: Practices in the United States vary significantly from those in Austria, Germany, and Switzerland. *Transfusion* 2011;Dec;51:2634–41.
- [83] Çetinkaya M, Atasay B PY. Turkish Neonatal Society guideline on the transfusion principles in newborns. *Turk Pediatr Ars* 2018;53:101–8.
- [84] Çetinkaya M, Atasay B. Türk Neonatoloji Derneği Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi 2016:1–40.
- [85] Cremer M, Sallmon H, Kling PJ, Bühner C, Dame C. Thrombocytopenia and platelet transfusion in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21:10–8.
- [86] Ferrer-Marin F, Liu ZJ, Gutti R, Sola-Visner M. Neonatal thrombocytopenia and megakaryocytopoiesis. *Semin Hematol* 2010;Jul;47:281–8.
- [87] Ulusoy E, Tüfekçi Ö, Duman N, Kumral A, Irken G, Ören H. Thrombocytopenia in neonates: Causes and outcomes. *Ann Hematol* 2013;92:961–7.

- [88] H. İ. Bozan. Yenidoğan sepsisi tanısında trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi değerlerinin önemi Lisans Bitirme Tezi. Süleymaniye Kadın Doğum Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, 2007.
- [89] Castle V, Andrew M, Kelton J, Giron D, Johnston M, Carter C. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1986;May;108:749–55.
- [90] Pons I, Monteagudo M, Lucchetti G, Muñoz L, Perea G, Colomina I, et al. Correlation between immature platelet fraction and reticulated platelets. Usefulness in the etiology diagnosis of thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2010;85:158–63.
- [91] MacQueen BC, Christensen RD, Henry E, Romrell AM, Pysher TJ, Bennett ST, et al. The immature platelet fraction: Creating neonatal reference intervals and using these to categorize neonatal thrombocytopenias. *J Perinatol* 2017;Jul;37:834–8.
- [92] Tunga M. Sağlıklı Term ve Preterm Yenidoğanlarla Sepsisli Trombositopenik Yenidoğanlarda Trombopoetin Düzeyleri. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 1999.
- [93] Al-Tonbary Y, Al-Haggag M, Salama O, Abul-Kheir M, El-Alfy A, Hafez M. Platelet count and serum thrombopoietin level as predictors for morbidity and/or mortality in thrombocytopenic neonates. *Hematology* 2012;17:341–5.
- [94] C. Folman C, Linthorst G, Van Mourik JA, van Willigen G, Jonge E, Levi M, et al. Platelets release thrombopoietin (Tpo) upon activation: Another regulatory loop in thrombocytopoiesis. *Thromb Haemost* 2000;83:923–30.
- [95] Albert T, Meng Y-J, Simms P, L Cohen R, H Phibbs R. Thrombopoietin in the thrombocytopenic term and preterm newborn. *Pediatrics* 2000;105:1286–91.
- [96] Christensen RD. Platelet transfusion in the neonatal intensive care unit: Benefits, risks, alternatives. *Neonatology* 2011;100(3):311-8.
- [97] Baer VL, Lambert DK, Henry E, Snow GL, Sola-Visner MC, Christensen RD. Do platelet transfusions in the NICU adversely affect survival? Analysis of 1600 thrombocytopenic neonates in a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2007;Dec;27:790–6.

Ek 1- Etik Kurul Onay Sayfası.

Evrak Tarih ve Sayısı: 22/06/2018-E.36505



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 53043469-050.04.04
Konu : Kararlar

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mediha AKCAN
Öğretim Üyesi

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22.06.2018 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 4 nolu karar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize sunarım.

e-imzalıdır

Prof.Dr. Mustafa Selim ÖZKÖK
Kurul Başkanı

KARAR 4

Protokol No : 2018/1427
Sorumlu Yürütücü : Dr. Öğr. Üyesi Mediha AKÇAN
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Mediha AKÇAN'ın "Yenidoğan trombositopenilerinde ortalama trombosit hacmi (MPV), trombopoetin düzeyi ve immatür platelet fraksiyonunun trombositopeni etiyolojisinde ve klinik izlemdeki rolü " konulu yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde (ADÜBAP başvuru onay belgesinin alınıp dosyaya konulmak üzere gelmesi şartıyla) gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te), BGOF (Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu-gönüllüler tarafından bizzat kendilerinin kendi adı-soyadını yazması ve imzalamasının sağlanması ile adreslerinin eksiksiz olarak formlara yazılmasına dikkat edilmelidir.) ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Evrakı Doğrulamak İçin: <https://ebys.adu.edu.tr/enVision/Dogrula/L94KN4Z>

Adnan Menderes Üniversitesi Merkez Kampüsü Tıp Fakültesi Merkez Kampüsü Kepez
Mevki 09010 Efeler/Aydın
Telefon No: 0256 225 31 66 / 4506 Faks No: 0256 212 31 69
E-Posta: goetik@adu.edu.tr İnternet Adresi:
<http://www.akademik.adu.edu.tr/fakulte/med/>

Bilgi İçin: Necla Yıldız

Unvan: Memur

Ek 2- Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 3)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Yenidoğan trombositopenisi (kanamayı durdurma hücrelerinin eksikliği) yenidoğanlarda görülen en sık kan hastalıklarından biridir.

Trombopoietin (TPO) (kanama durdurma hücrelerinin oluşması için gerekli olan madde) erişkinlerde trombosit (kanamayı durduran hücre) üretiminin ana düzenleyicisidir. Yenidoğanlardaki trombositopeniye zayıf TPO cevabı olması nedeniyle trombositopeni tedavisinde ve önlenmesinde rekombinant insan TPO'nun (kanama durdurma hücrelerinin oluşması için gerekli olan maddenin yapay formu) rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu şekilde yapılabilecek olan tedavi ile gereksiz trombosit transfüzyonlarından (kan ürünü verilmesi) uzaklaşılabilmesi düşünülmektedir.

İmmatür trombosit oranı (%IPF) (olgunlaşmamış kanamayı durduran hücre oranı), kandaki genç trombositleri ölçen modern bir ölçümdür. Kemik iliğinde trombosit üretimi arttıkça IPF seviyeleri yükselir. Yüksek %IPF seviyelerinin artan dolaşımdaki trombosit yıkımıyla ilişkilendirilebilmesi sayesinde, %IPF'nin trombositopeninin laboratuvarında teşhisinde ve tedavisinde oldukça fazla bir klinik faydası söz konusudur.

Bu çalışmanın amacı yenidoğan servisinde ve yenidoğan yoğun bakımda yatmış olan trombositopeni saptanan yenidoğanlarda trombopoetin düzeyi ve immatür platelet fraksiyonunun trombositopeni sebeplerinde rolü olup olmadığının araştırılmasıdır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için yenidoğan döneminde takip altında olmanız gerekir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

1 Temmuz 2018 ile 1 Ocak 2019 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen trombositopeni saptanmış yenidoğanlar ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde herhangi bir nedenle takip edilen trombosit sayısı normal olan sağlıklı yenidoğanlar çalışmaya alınacaktır. Bu yenidoğanlarda tam kan sayımı, trombopoetin düzeyi ve immatür platelet fraksiyonu tetkikleri alınacak.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak araştırmacının hasta konusunda doğru bilgilendirilmesine yardımcı olma, doğru bilgiler verme sizin sorumluluklarınızdır. Hastaya doktor haricinde ilaç vermeme ve verilirse araştırmacıya iletme sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

1 Temmuz 2018 ile 1 Ocak 2019 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen trombositopeni saptanmış hastalar ve eşit sayıda yenidoğan yoğun bakım ünitesinde herhangi bir nedenle takip edilen trombosit sayısı normal olan hastaları çalışmaya almayı planladık.

ÇALIŞMANIN SÜRESİ NE KADAR?

Bu araştırma için öngörülen süre yaklaşık 1 ay'dır.

GÖNÜLLÜNÜN BU ARAŞTIRMADAKİ TOPLAM KATILIM SÜRESİ NE KADAR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen zamanınız 6 ay'dır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmada sizin için beklenen yararlar; trombositopeni sebeplerinin aydınlatılması ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ile yenidoğan döneminde trombositopeniye bağlı ölüm ve sakat kalma riskinin azaltılmasıdır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Sizden bu araştırmada kan alınacaktır. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

KAN ÖRNEKLERİNİN SAKLANMASI

Sizden alınan örneklerin kullanımı bu olur formunda tanımlanan araştırma ile sınırlı olacaktır. Eğer bu örnekleri bu olur formunda tanımlanmayan başka test/amaçlar için kullanmak istersek, önce Etik Kurul'a onay verilmesi için başvurulacaktır. Eğer yeni çalışma onaylanacak olursa sizden başka bir bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız istenecektir.

Bu bilimsel araştırma sırasında alınan kan örneklerinin tamamı kullanılmayıp bir bölümü benzeri araştırmalarda kullanılmak üzere saklanabilir. Lütfen aşağıdaki 2 cümleyi okuyarak uygun olanını işaretleyiniz:

- () Kan ve DNA örneklerinin sadece bu çalışmayla ilgili olarak kullanılmasını istiyorum. Çalışma bitiminde kalan örneklerin uygun şekilde yok edilmesini istiyorum.
- () Kan ve DNA örnekleri bu çalışmada kullanıldığı gibi gelecekteki hastalığımla ilgili diğer bilimsel çalışmalarda kullanılabilir. Ancak kalan örneklerimin hastalığımdaki başka bir araştırmada kullanılmasını uygun bulmuyorum.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNE İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaç ve besinler yoktur.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Araştırma dışı bırakılmanıza neden olacak bir koşul yoktur.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Bu tanının tedavisinde uygulanabilecek, ancak şimdilik uygulanmayacak olan trombosit ürünü verilmesi (transfüzyon) gibi diğer tedaviler ya da işlemler de bulunmaktadır; bunların olası yararları hızlı, akut tedavi, riskleri ise transfüzyona bağlı transfüzyon ürünü yan etkisi, enfeksiyon vb. 'dir.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar beklenmemektedir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05534255425 no.lu telefondan Dr. Nurgül Karakaya'ya başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?

Çalışmayı destekleyen kurum BAP'tır.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılmayacaktır.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

Ek 3- Olgu Rapor Formu / Veri Takip Formu.

Adı, Soyadı:	
T.C. Kimlik No:	
Hasta no:	
Doğum tarihi:	
Gestasyonel haftası:	
Doğum kilosu:	
Apgar Skoru:	
Beslenme:	Oral Pe
Antibiyotik kullanımı:	Yok var.....
İlaç kullanımı:	Yok var.....
Mekanik ventilasyon kullanımı:	Yok var.....
Yenidoğan Sarılığı	Yok var.....
Fototerapi kullanımı	Yok var.....
Başlangıç trombosit sayısı:	
Trombositopeni başlangıç yaşı: Takvim: Düzeltilmiş:	
Nadir trombosit sayısı ve günü:	
Trombositopeninin düzeldiği gün ve sayısı:	
Trombositopeni tekrarı:	
(kaçıncı gün, nadir trombosit sayısı)	
Tedavi: IVIG: Trombosit süspansiyonu:	
Transfüzyon endikasyonları	Profilaktik: Kanama tedavisi amacı ile:
Tedaviye yanıt:	
Klinik kanama varlığı:	Yok var.....

Annede gebelikte hipertansiyon:	Yok var.....
Annede gebelikte diyabetes mellitus:	Yok var.....
Annede ITP, SLE, kollagen vasküler hastalıklar:	Yok var.....
Ailede trombositopeni öyküsü:	Yok var.....
Annenin trombosit sayısı	
Hastada Rh uyuşmazlığı	Yok var.....
Asfiksi varlığı HİE	Yok Var HİE sınıflamasına göre sınıfı
Hastada sepsis	Yok var (varsa etken, organ disfonksiyonu?).....
Hastada NEK:	Yok var.....
Hastada konjenital enfeksiyon:	Yok var.....
Hastada konjenital anomali:	Yok var.....
Hastada metabolik hastalık:	Yok var.....
Patolojik Kanamalar	Yok Var IVH Pulmoner kanama GİS kanama Diğer
Hastanın son durumu	
a) Tedavi edildi	
b) Trombositopeni devam etmekte	
c)Eksitus	

Hb:	
Htc	
WBC:	
ANS	
Trombosit sayısı:	
MPV:	
Periferik yayma:	
TPO:	
İPF:	%: Sayı: