

Preterm Yenidoğanlarda Trombositopeni

THROMBOCYTOPENIA IN PRETERM NEWBORNS

Saliha ŞENEL*, Ayşegül ZENCİROĞLU**, Candemir KARACAN***,
Nihal DEMİREL****, Aysel YÖNEY*****

* Uz.Dr., Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
** Neonatoloji Uz.Dr., Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Şefi
*** Uz.Dr., Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
**** Uz.Dr., Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği,
***** Uz.Dr., Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Şefi,
ANKARA

Özet

Amaç: Bu çalışma, yenidoğan kliniğimizde takip edilen preterm bebeklerde; trombositopeni sıklığının, predispozan risk faktörlerinin, klinik etkilerinin ve mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metod: Bir yıllık çalışma süresince servise kabul edilen 172 preterm bebeğin hastahane de kaldıkları süre içerisinde trombosit sayıları prospektif olarak takip edildi. Trombosit sayısının $150 \times 10^9/L$ değeri altında olması **trombositopeni** olarak kabul edildi. Trombosit sayımı; trombositopeni tespit edilmeyenlerde haftada bir, trombositopeni belirlenenlerde klinik seyre ve tablonun ağırlığına göre bir-üç günde bir düzenli aralıklarla tekrarlandı. Hastaların risk faktörleri, tanı, tedavi, izlem, kranial ultrasonografi verileri ve trombositopeninin düzelme süresi kaydedildi.

Bulgular: Hastaların gestasyonel yaşları ortalama 32 ± 2.98 hafta, doğum ağırlıkları ortalama 1766 ± 480 gramdı. Olguların %51.2'sinde trombositopeni belirlendi. Trombositopeniye yol açan majör etiyolojik faktörler; sepsis, menenjit ve perinatal hipoksi olarak saptandı ($p < 0.05$). Trombositopeni riskinin sepsiste 2.78 kat ($RR=2.78$), menenjitte iki kat ($RR=2.04$), perinatal hipoksiste 2.61 kat ($RR=2.61$) arttığı belirlendi. Gestasyonel yaşı 28 haftadan küçük olanlarda trombositopeni riskinin 2.66 kat ($RR=2.66$) arttığı saptandı. Kranial ultrasonografi ile trombositopenik hastalarda %52.7, olmayanlarda ise %44.1 oranında intrakranial kanama belirlendi fakat fark anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Trombositopenik hastalarda mortalite riskinin 1.6 kat ($RR=1.6$) arttığı bulundu.

Sonuç: Pretermelerde trombositopeniye yol açabilecek nedenler içerisinde sepsis, menenjit ve perinatal hipoksi, gestasyonel yaşın küçük olması çalışmamızda en önemli risk faktörleri olarak öne çıkmaktadır. Ancak preterm hasta grubunda trombositopeninin risk faktörlerini ve klinik etkilerini belirleyebilmek için daha geniş gruplarda yapılmış kontrollü çalışmalar gerekir.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, Prematüre, Trombositopeni

T Klin Pediatri 2003, 12:230-237

Summary

Aim: This study is performed to determine the frequency, predisposing risk factors and clinical impact of thrombocytopenia in preterm neonates in our unit.

Materials and Methods: A total of 172 preterm babies were studied in a one-year follow up. Thrombocytopenia is defined as a platelet count less than $150 \times 10^9/l$. Platelet count determinations were performed all infants at the time of admission; once a week until discharge if thrombocytopenia was not detected and usually daily or in three days on all infants found to be thrombocytopenic. The risk factors that have been implicated in the etiology of thrombocytopenia; the diagnosis, management protocols and natural course of the cases; the cranial ultrasound examination findings and the time of identification of thrombocytopenia were noted prospectively.

Results: The mean gestational age was 32 ± 2.98 weeks, the mean birth weight was 1766 ± 480 gram in the study group. Thrombocytopenia was detected in 51.2% of babies. Sepsis, meningitis and perinatal hypoxia were determined as major predisposing factors for thrombocytopenia ($p < 0.05$). The risk of thrombocytopenia increased 2.78 fold in sepsis ($RR=2.78$), two fold in meningitis ($RR=2.04$), and 2.61 fold in perinatal hypoxia ($RR=2.61$). The risk of thrombocytopenia was increased 2.66 fold in infants less than 28-week gestation ($RR=2.66$). The incidence of intraventricular hemorrhage detected by cranial ultrasound in thrombocytopenic infants was 52.7% compared with 44.1% in non-thrombocytopenic infants but the difference was not found statistically significant ($p > 0.05$). The risk of mortality was increased 1.6 ($RR = 1.6$) fold in thrombocytopenic infants.

Conclusion: Sepsis, meningitis, perinatal hypoxia and low gestational age seem to be important risk factors for thrombocytopenia in preterm infants in our study. It is recommended to confirm these findings with controlled multicenter studies in larger groups to obtain an information regarding the risk factors and clinical impact in thrombocytopenia.

Key Words: Newborn, Premature, Thrombocytopenia

T Klin J Pediatr 2003, 12:230-237

Yenidoğanlarda trombositopeni; diğer çocuklarda olduğu gibi, trombosit sayısının $150 \times 10^9/L$ 'ün altında olmasıdır ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) izlenen bebeklerde sık görülen hematolojik sorunlardandır (1). Trombositopeni, ciddi nörolojik sekel bırakan veya hayatı tehdit eden kanamalara neden olarak morbidite ve mortaliteyi arttırabilir (2). Altta yatan patolojik sürecin ve trombositopeninin erken tanı ve tedavisi, ciddi komplikasyonların ve mortalitenin azaltılmasında önemli rol oynar. Neonatal trombositopeni; konjenital, fetomaternal ve neonatal birçok risk faktörleri ile ilişkili olabilir (3). Değişik çalışmalarda farklı risk faktörleri üzerinde durulmuştur. En çok üzerinde durulanlar prematürite, sepsis, perinatal hipoksi ve intrauterin büyüme geriliği (IUBG)'dir (3,4). Ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalar kısıtlı sayıdadır (5).

Bu çalışma; hastanemiz Yenidoğan Kliniğinde takip edilen preterm bebeklerde trombositopeni sıklığının, predispozan risk faktörlerinin, klinik etkilerinin ve mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla prospektif olarak yapılmıştır.

Materyal ve Metod

Bir yıllık çalışma süresince yenidoğan servisine kabul edilen 172 preterm bebeğin hastanede yattıkları süre içerisinde trombosit sayıları takip edildi. Major konjenital malformasyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Etilen diamin tetra asetik asit (EDTA)'lı tüplere alınan venöz örneklerden Coulter Max-M counter ile, standart hematolojik teknikler kullanılarak tam kan sayımı yapıldı. Trombosit sayısı $150 \times 10^9/L$ değerinin altında ise trombositopeni kabul edildi. $150-100 \times 10^9/L$ arası hafif, $100-50 \times 10^9/L$ arası orta ve $50 \times 10^9/L$ 'nin altındaki değerler ise ağır trombositopeni olarak değerlendirildi. Trombosit sayımı; trombositopeni tespit edilmeyenlerde haftada bir, trombositopeni belirlenenlerde klinik seyire ve tablonun ağırlığına göre bir-üç günde bir düzenli aralıklarla tekrarlandı. Trombositopeninin kaç günde düzeldiği kaydedildi. Elektronik sayaç ile trombositopeni tesbit edilen hastalarda trombositopeni varlığı, May Grünwald Giemsa boyası ile boyanmış periferik yayma (PY) ile kontrol edildi. Kan sayımı ile belir-

lenen trombositopeni, PY ile doğrulanamamışsa 'pseudotrombositopeni' olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan bütün preterm yenidoğanların; trombositopeni belirlenme yaşları, cinsiyeti, doğum ağırlığı, son adet tarihi ve/veya Ballard (6) skorlamasına göre belirlenen gestasyon süreleri, maternal öykü ve aile öyküsü, doğum öyküsüne ait veriler kaydedildi. Detaylı fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların tanı, tedavi ve izlemleri kaydedildi. Kan değişimi, kan transfüzyonu, fototerapi ve solunum desteği gereksinimi, umbilikal kateter uygulanımı ile ilgili veriler kaydedildi. Hastaların yatışlarında ve klinik izlemlerinde gerekli görülen diğer hematolojik, biyokimyasal ve bakteriyel mikrobiyolojik tetkikler alınarak kaydedildi, gerekenler tekrarlandı. Sepsis ve diğer sistemik enfeksiyonlar, nekrotizan enterokolit (NEK), respiratuar distres sendromu (RDS), anoksik doğum, intravasküler koagülasyon, indirek hiperbilirubinemi, pozitif basınçlı ventilasyon ve fototerapi uygulanımı, kan değişimi ve kan transfüzyonu gibi trombositopeni için risk faktörü olabilecek faktörler trombositopenik olan ve olmayan hastalarda araştırıldı. Klinik sepsis tanısı için Töllner sınıflaması kullanıldı (7). Klinik olarak sepsis tanısı alan hastalardan kan kültüründe üreme olanlara kesin sepsis tanısı konuldu. NEK tanısı modifiye Bell kriterlerine göre konuldu (8). Fetal distres öyküsü olan hastalarda (zor doğum, kordon dolanması, kordon sarkması, acil sezaryene alınma, mekonyumlu doğum, doğum sonu spontan solunumun 10 dakikadan fazla gecikmesi, 5. dakika Apgar skorunun yedinin altında olması, canlandırma yapılması gibi) fizik incelemede merkezi sinir sistemi hasarını düşündüren bulguların olması (bilinç değişikliği, konvulziyonlar, tonus anormallikleri vb) ve servise kabulde alınan arteriyel kan gazı değerlendirmesinde pH'nın 7.20 değerinin altında saptanması perinatal hipoksi olarak kabul edildi. Maternal hipertansiyon tanısında, kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının tanıları esas alındı. Hastaların 142'sinde kranial ultrasonografi (USG) ile intrakranial kanama varlığı değerlendirildi.

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirimi için 'SPSS for Windows' bilgisayar

programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm SD olarak ifade edildiğinde ortalamalar arası fark 'student-T testi' ile; gruplar arası oranların karşılaştırılması 'Ki-kare' testi ile yapıldı ve $p < 0.05$ 'ten küçük olan değerler anlamlı kabul edildi. Trombositopeni varlığına etki eden faktörlerin riskinin araştırılmasında 'lojistik regresyon analizi' kullanıldı.

Bulgular

Çalışma süresinde ünitemize kabul ed_____ kız (%48), 89'u erkek (%52) toplam 172 preterm bebek takibe alındı. Otuz dokuzu kız (%44.3), 49'u (%55.7) erkek toplam 88 hastada trombositopeni (%51.2) belirlendi. Cinsiyetler arasında trombositopeni gelişimi için istatistiksel fark bulunmadı ($p=0.502$). Pseudotrombositopeni oranı %1.7'di.

Trombositopeni; hastaların %39.8'de hafif, %28.4'de orta ve %31.8'de ağır derecedeydi. Bu trombositopeni dereceleri arasında mortalite bakımından anlamlı fark bulunmadı. Hastaların 42'sinde trombositopeni (%47.8) ilk kabulde tesbit edilirken, 46'sında (%52.2) izlem sırasında belirlendi. En düşük trombosit değeri $7 \times 10^9/L$ 'di. Trombositopenik hastalarda trombositopeninin ilk belirlendiği yaş ortalama 5.65 ± 8.73 (1-47) gün, yaşayan hastalar dikkate alındığında trombositopeninin düzelme zamanı ortalama 11.57 ± 9.59 (1-58) gün olarak belirlendi.

Çalışmaya alınan tüm hastalar dikkate alındığında ortalama doğum ağırlığı 1766 ± 480 (630-3150) gram, ortalama gestasyonel yaş 32 ± 2.98 (24-37) hafta olarak bulundu. Trombositopeni olan ve olmayan hastalarda doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş ortalamaları arasında istatistiksel fark yoktu ($p > 0.05$). Gestasyonel yaşları 28 hf'dan küçük olan bebeklerde diğer gestasyonel yaş gruplarına göre trombositopeni riskinin 2.66 kat arttığı saptandı (RR=2.66) (Tablo 1).

Hastaların %13.1'i SGA, %81'i AGA ve %6'sı LGA'ydı. SGA'larda trombositopeni riskinin 1.7 (RR=1.7) kat arttığı belirlendi.

Çalışma grubunda kesin (n=14) veya klinik sepsis (n=23) tanısı alan toplam 37 hastanın 26'sında (%70.3) trombositopeni saptandı. Sepsis tanısı alanlarda trombositopeni görülme sıklığı, sepsis belirlenmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.01$). Sepsis belirlenen hastalarda trombositopeni gelişim riskinin sepsis tanısı almayanlara göre 2.78 kat arttığı belirlendi (RR=2.78). Olgu grubumuzda TORCH ajanları (toksoplazma, sitomegalovirüs, rubella, herpes simpleks virüs) taraması hiçbir hastada pozitif bulunmadı.

Menenjit belirlenen hastaların tümünde trombositopeni saptandı ve menenjit olan ile olmayanlar arasında trombositopeni görülme sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.014$). Menenjitte trombositopeni gelişim riskinin iki kat arttığı saptandı (RR=2.04).

Perinatal hipoksi tablosu belirlenen 30 hastanın 21'inde (%70) trombositopeni saptandı. Trombositopeni görülme sıklığı, perinatal asfiksi belirlenen hastalarda belirlenmeyenlere göre anlamlı yüksekti ($p=0.027$). Perinatal asfiksi belirlenen hastalarda trombositopeni gelişim riski 2.61 kat artmıştı (RR=2.61).

Klinik olarak NEK gelişen hastaların %70'inde trombositopeni saptandı. NEK gelişen hastalarda trombositopeni gelişim riskinin 2.11 kat arttığı belirlendi (RR=2.11). Gebelikte maternal hipertansiyon saptanan 13 hastanın 9'unda (%69.2) trombositopeni belirlendi. Maternal hipertansiyonu olanlarda trombositopeni riskinin 2.28 kat arttığı saptandı (RR=2.28). Mekanik ventilasyon uygulanan 43 hastanın 28'inde (%65.1) trombositopeni saptandı. Mekanik ventilasyonun trombositopeni

Tablo 1. Gestasyonel yaşlara göre trombositopeni görülme oranlarının dağılımı

Gestasyonel Yaş Grupları	Toplam Hasta Sayısı	Trombositopenik Hasta Sayısı ve (%)	RR
< 28 hafta	13	9 (69.2)	2.66
28-32 hafta	74	41 (55.4)	
33 hafta -37 hafta	83	38 (45.8)	

Tablo 2. Risk faktörlerine göre trombositopeni sıklığı ve yüzdesi

Risk Faktörleri	Risk Grubunda Toplam Hasta Sayısı*	Risk Grubunda Trombositopenik Hasta Sayısı	Risk Grubunda Trombositopenik Hasta (%)	p	RR
Sepsis	37	26	70.3	0.01	2.78
Menenjit	7	7	100	0.014	2.04
Perinatal Hipoksi	30	21	70	0.027	2.61
Maternal Hipertansiyon	13	9	69.2	0.25	2.28
NEK	24	16	66.7	0.125	2.11
SGA	22	14	63.6	0.50	1.70
RDS	32	18	56.3	0.56	1.28
İndirekt hiperbilüribinemi	67	17	25.4	0.20	0.23
Anemi	7	3	42.9	0.72	0.7
Pulmoner Hipertansiyon	1	1	100	-	-
YDİP	1	1	100	-	-
Fototerapi	116	60	51.7	1.00	1.0
Mekanik ventilasyon	43	28	65.1	0.46	1.4

* Bazı hastalarda birden fazla risk faktörü vardır. NEK : Nekrotizan enterokolit; SGA : Gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlıklı bebek; RDS : Respiratuar distres sendromu; YDİP:Yaygın damar içi pıhtılaşma

riskini 1.4 kat arttırdığı saptandı (RR=1.4). Fototerapi uygulamasının trombositopeni gelişiminde risk faktörü olmadığı belirlendi (RR=1.0). İndirekt hiperbilüribinemi, anemi, kan değişimi, kan transfüzyonu gibi faktörlerin trombositopeni gelişimine etkileri anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) ve trombositopeni gelişim riskini arttırmadıkları görüldü (RR<1.0) (Tablo 2).

Kranial USG ile değerlendirilen 142 hastada; trombositopeni belirlenen grupta 39 (%52.7), trombositopeni olmayan grupta 30 (%44.1) hastada intrakranial kanama belirlendi. Gruplar arasında intrakranial kanama sıklığı açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Trombositopeni dereceleri arasında da intrakranial kanama sıklığı ve şiddeti bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Gastrointestinal kanama saptanan 12 hastanın 8'inde trombositopeni belirlendi. Pulmoner kanama ikisi trombositopenik olmak üzere 4 hastada belirlendi. Göbek kanaması olan bir hastada trombositopeni belirlenmedi.

Çalışma döneminde genel prematüre mortalitesi %19.8'di. Mortalite; trombositopeni olanlarda %22.7, olmayanlarda %16.7'di. Trombositopenik hastalarda mortalite riskinin 1.6 kat arttığı saptandı (RR=1.6). Kaybedilen hastalarda primer mortalite neden olarak; RDS (%52.9), sepsis (%26.5), NEK (%5.9), diğer (%14.7) olarak belirlendi.

Trombositopeni olan ve olmayan hastalarda mortalitenin en sık nedeni RDS'ydü.

Çalışmamızda; trombositopeniye yol açan konjenital nedenleri düşündürecek hiçbir konjenital anomali ve splenomegali tesbit edilmedi. İmmün trombositopeniye yönelik tetkikler teknik nedenlerle yapılamadığından hastalarda immün trombositopeni oranı belirlenemedi.

Tartışma

Yenidoğanda trombositopeni gelişim mekanizmasını, etyolojisini ve klinik etkilerini belirleyebilmek oldukça zordur. Trombositopenik bebekler genellikle birden fazla risk faktörünün bir arada bulunabildiği hasta prematürel olduğundan, hangi risk faktörünün trombositopeni gelişimine katkıda bulunduğu kolaylıkla tespit edilemez. Bizzat bu risk faktörleri morbidite ve mortaliteye katkıda bulunarak, trombositopeninin kliniğe etkisini maskelerler. Ayrıca trombositlerin hemostaza etkileri sadece sayıları ile değil fonksiyonları ile de ilişkilidir. Ancak trombosit sayısının, yenidoğanda hemostazın önemli bir göstergesi olması ve üretim ile tüketim arasındaki dinamik dengeyi yansıttığının da bilinmesi nedeniyle (9) bu çalışmada preterm bebeklerin trombosit sayıları, klinik gidiş ve mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla takibe alınmıştır.

Pseudotrombositopeni insidansı hospitalize hastalarda %0.9–2 oranında bildirilmektedir (2). Çalışmamızda da saptanan %1.7'lik oran literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki tüm hasta preterm yenidoğanlarda trombositopeni oranı %18–72 gibi oldukça geniş sınırlarda bildirilmiştir (3-5). Çalışmamızda hastaların %51.2'sinde trombositopeni saptanmıştır. Ünitimize kabul edilen hasta grubunun tümünü dışardan kabul edilen hastalar oluşturmaktadır. Servisimiz hasta populasyonunun genellikle sosyoekonomik düzeyi düşük ailelerden gelen, prenatal takipleri yapılmamış hastalardan oluşması ve çalışma grubumuzda sepsis oranının yüksek olması trombositopeni oranımızın yüksek olmasını açıklayabilir.

Trombositopeninin ağırlığı gözönüne alındığında; değişik çalışmalarda preterm yenidoğanların %38–50'sinde orta, %15–20'de ağır derecede trombositopeni bildirilmektedir (1,10). Bir diğer çalışmada ise, trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ altında olan olguların, tüm trombositopenik hastalara oranı %58 olarak verilmektedir (9). Çalışmamızda hastaların %28.4'de orta ve %39.8'de ağır derecede trombositopeni belirlenirken, trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ 'nin altında olan hastaların tüm trombositopenik hastalara oranı %60.2 bulunmuştur. Trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ 'nin altında olan hastaların oranı literatür ile uyumlu iken, orta derecedeki trombositopeni oranımız literatüre göre düşük, ağır derecede trombositopeni oranımız ise yüksek olarak belirlenmiştir. Bunun nedeni, çalışma grubumuzda sepsis, menenjit ve NEK tanısı alan hastaların nispeten ağırlıklı olarak yer almış olması olabilir.

Trombositopenik hastalarda trombosit sayısının normal düzeylere 7–14 günde ulaştığı bildirilmektedir (4,9). Çalışmamızda bu süre 11.6 gün olarak bulunmuştur ve literatür ile uyumludur.

Mehta'nın trombositopenik prematüre bebeklerde yaptığı çalışmada cinsiyet ile trombositopeni arasında ilişki olmadığı belirtilmektedir (11). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla uyumlu olarak cinsiyetler arasında trombositopeni gelişimi bakımından anlamlı fark bulunmamıştır.

Doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşın küçülmesi ile trombositopeni gelişimi riskinin artması arasında anlamlı ilişki olduğunu bildiren (4,9) ve bildirmeyen (11) çalışmalar vardır. Çalışmamızda; doğum ağırlığı 1500–2000 gram arasında olan hastalarda trombositopeni oranı daha fazla görülmekle beraber, doğum ağırlığı grupları arasında trombositopeni gelişimi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yine serimizde, gestasyonel yaş küçüldükçe trombositopeni insidansının arttığı gözlenmekle birlikte, gestasyonel yaş grupları arasında trombositopeni görülme sıklığı açısından da anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuç kısmen çalışma grubumuzdaki gestasyonel yaşı 28 haftadan küçük hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Ancak bu yaş grubunda trombositopeni riskininin yaklaşık üç kat daha fazla saptanmış olmasının vurgulanması gerektiğini düşünüyoruz.

Trombositopeni ile SGA arasında anlamlı ilişki bildirilen pek çok çalışma mevcuttur Maternal hipertansiyona bağlı plasental disfonksiyon sonucu gelişen kronik hipoksi ve intrauterin büyüme geriliği (IUBG)'nin özellikle pretermelerde trombositopeni gelişimi açısından anlamlı riski bildirilmektedir (1,3,4). Bir diğer çalışmada; sepsis, yaygın damar içi pıhtılaşma (YDİP) ve hipoksiye ilaveten IUBG de trombositopeniye yol açan bir risk faktörü olarak belirtilmektedir (5). Çalışmamızda SGA hastaların geliş trombosit değerlerinin, SGA olmayan hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu, trombositopeni oranının SGA hastalarda AGA ve LGA hastalara göre çok daha yüksek bulunduğu ve SGA olanlarda trombositopeni riskinin yaklaşık iki kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Ancak trombositopeni görülme oranı bakımından anlamlı fark bulunmayışı çalışma grubumuzdaki SGA'lı hasta sayısının az olmasına bağlanabilir.

Maternal hipertansiyon trombositopenik hastaların yaklaşık %10'unda bildirilmektedir (9). Serimizde de literatürle uyumlu olarak trombositopenili hastalarda maternal hipertansiyon %10.2 oranında saptanmıştır. Maternal hipertansiyonu olan hastalarımızın ortalama geliş trombosit sayılarının, olmayanlara göre anlamlı derecede düşük olduğu tesbit edilmiştir. Maternal hipertansiyonu

olan hastaların yaklaşık %70'inde trombositopeni görülmesine karşın aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Bu durum maternal hipertansiyon belirlenen hasta sayısının yeterince yüksek olmamasına bağlı olabilir. Ancak maternal hipertansiyonu olanlarda trombositopeni riskinin iki kattan daha fazla bulunması dikkat çekici bulunmuştur.

Fetal neonatal megakaryositlerin hipoksik hasara duyarlılıklarının arttığı (1), asfiktik yenidoğanlarda trombositopeni oranının daha sık olduğu bildirilmektedir (11). Bir çalışmada ise sadece 'doğum asfiksisi' trombositopeni gelişiminde anlamlı bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (9). Çalışmamızda perinatal hipoksi belirlenen hastaların %70'inde trombositopeni saptanmıştır. Perinatal hipoksi belirlenenlerde trombositopeni sıklığının perinatal hipoksi olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve perinatal hipoksinin trombositopeni riskini üç kate yakın arttırdığı belirlenmiştir. Bulgularımız literatürle uyumlu bulunmuştur.

Yapılan yayınlarda sepsise bağlı trombositopeninin özellikle 1500 gramın altındaki pretermelerin önemli bir problemi olduğu, gram negatif mikroorganizmaların etken olduğu durumlarda %40–50 oranında görüldüğü ve trombositopeninin genellikle ağır olduğu, hızla progresyon gösterdiği bildirilmektedir (4,12). Çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde yapılan bir başka çalışmada sepsiste orta ve ağır derecede trombositopeni oranı %70.8 olarak saptanmıştır (13). Çalışmamızda sepsis tanısı alan preterm bebeklerde trombositopeni insidansı %70.3 olarak saptanmıştır ve trombositopeni sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca sepsiste trombositopeni riskinin yaklaşık üç kat arttığı belirlenmiştir.

Menenjitli olgu grubumuzun yaklaşık yarısında ağır derece olmak üzere hastaların tamamında trombositopeni geliştiği belirlenmiştir. Menenjitte trombositopeni sıklığı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ve riskin iki kat arttığı saptanmıştır.

Literatürde RDS'nin özellikle pretermelerde trombositopeni gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (1,11). Çok düşük doğum

ağırlıklı preterm bebeklerde yapılan bir başka çalışmada RDS'de orta ve ağır derecede trombositopeni oranı %50 olarak bildirilmiştir (13). Çalışmamızda RDS'li hastaların %56.3'de trombositopeni görülmeyle birlikte RDS olan ve RDS olmayan hastalar arasında trombositopeni sıklığı yönünden anlamlı fark bulunmamıştır. RDS tanısı alan hastalarda almayanlara göre trombositopeni görülme riskinde de belirgin artış saptanmamıştır.

Nekrotizan enterokolit tanısı alan vakaların yaklaşık yarısında trombositopeni bildirilmektedir (1). Çalışmamızda NEK belirlenen hastaların 2/3'de trombositopeni görülmüştür ve NEK'te trombositopeni riskinin iki kat arttığı saptanmıştır. Trombositopeni oranımız NEK belirlenen olgularda literatüre göre bir miktar fazla görülmektedir. NEK belirlenen bazı hastalarda trombositopeni gelişimi açısından yüksek risk taşıyan sepsis ile birlikteliğin saptanmış olması NEK serimizde trombositopeni oranının yükselmesinden sorumlu olabilir.

Literatürde hiperbilüribineminin trombositopeni yaşam süresini kısaltıp, trombositopeniye neden olduğu belirtilmektedir (1,14). Çalışmamızda indirekt hiperbilüribineminin trombositopeni riskini arttırmadığı saptanmıştır.

Anemide doku hipoksisi, laktik asidoz ve hematoiniklerdeki eksiklik sonucu hematopoezde genel bir yetmezlik oluşarak trombopoezin bozulduğu bildirilmektedir (14). Çalışmamızda anemik hastaların yaklaşık yarısında trombositopeni görülmeyle birlikte hiçbirinde ağır derecede trombositopeni saptanmamıştır. Anemi ile trombositopeni arasında anlamlı bir ilişki gösterilemezken bu durumun da anemik vakaların az sayıda oluşu ile ilişkili olduğu düşünülebilir.

Fototerapinin, genellikle hafif olmak üzere trombositopeni gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (1). Çalışmamızda fototerapi alan hastalar ile almayanlar arasında trombositopeni gelişimi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Sepsis, NEK, hipoksi gibi olguların fototerapiye bağlı trombositopeniyi maskeleyiş olabileceği düşünüldü.

Mekanik ventilasyonda barotravmaya bağlı trombosit aktivasyonu ve sekestrasyonun arttığı bildirilmektedir (15). Çalışmamızda mekanik ventilasyon tedavisinin trombositopeni riskinde 1.4 kat artış yaptığı saptanmakla birlikte mekanik ventilasyon tedavisi alan hastalar ile almayanlar arasında trombositopeni açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Trombositopenik pretermelerde ortaya çıkması en muhtemel ve en ciddi kanama intrakranial kanama (İKK) olup insidansı %30-55 olarak bildirilmektedir (16,17). Trombositopeni sıklığı arttıkça İKK görülme oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığını bildiren çalışmalar olduğu gibi (16,18), trombositopeni ile İKK gelişimi arasında anlamlı ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (17,19). Serimizde intrakranial kanama oranı trombositopenik hastalarda %52.7, trombositopenik olmayanlarda ise %44.1 olarak saptanmakla birlikte aralarındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Bulgularımız, trombositopeni ile İKK gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edilemeyen literatür bilgileriyle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Literatürde trombositopeni derecesi arttıkça İKK şiddetinin doğru orantılı olarak arttığını bildiren çalışmalara ilaveten (16), trombositopeni derecesi ile İKK şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmadığını bildiren çalışmalar da vardır (17,19). Çalışmamızda İKK şiddeti bakımından trombositopeni dereceleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu, trombositopeni derecesi ile İKK şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmadığını bildiren son yıllarda yayımlanan çalışmalar ile benzerdir.

Trombositopenik hastalarda mortalite oranı %6-15 olarak bildirilmektedir (20,21). Serimizde bu oran %22.7 olarak belirlendi. Trombositopenik ve trombositopenik olmayan hastaların tümü ele alındığında mortalitenin en sık nedeninin RDS olduğu görüldü. Trombositopenik hastalar ile trombositopenik olmayanlar arasında mortalite bakımından anlamlı fark saptanmamıştır fakat trombositopeninin mortalite riskini 1.6 kat artırdığı belirlenmiştir. Mortalite bakımından trombositopeni dereceleri arasında da istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Preterm bebeklerde trombositlerin klinik gidiş üzerine etkilerini belirleyebilmek için sadece trombosit sayılarının değil, kliniklerinin ağırlık derecelerine göre de değerlendirilmeleri gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Andrew M. Developmental hemostasis: Relevance to newborns and infants. In: Nathan D, Oski F(eds). Hematology of infancy and childhood. Volume 1. 5th Ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1998;pp:114-127.
2. Beardsley DS, Nathan DG. Platelet abnormalities in infancy and childhood. In: Nathan D, Oski F(eds). Hematology of infancy and childhood. Volume 2. 5th Ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1998; pp:1585-1630.
3. Blanchette VS, Rand ML. Platelet disorders in newborn infants: Diagnosis and management. Semin Perinatol 1997;21:53-62.
4. Roberts I. Management of thrombocytopenia in neonates. Br J Haematol 1999;105:864-870.
5. Oren H, Irken G, Oren B, Olgun N, Ozkan H. Assessment of clinical impact and predisposing factors for neonatal thrombocytopenia. Indian J Pediatr 1994;61:551-558.
6. Ballard JL, et al. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatr 1991;119:417.
7. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. Clinical studies and sepsis score. Eur J Pediatr 1982;138:331-337.
8. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis. Treatment based on staging criteria. Pediatr Clin North Am 1986;33:179.
9. Castle V, Andrew M, Kelton J, Giron D, Johnston M, Carter C. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. J Pediatr 1986;108:749-75.
10. Murphy S, Nepo A, Sills R. Thrombocytopenia. Pediatrics in Review 1999;20:64-68.
11. Mehta P, Vasa R, Neumann L, Karpatkin M. Thrombocytopenia in the high Risk Infant. J Pediatr 1980;97:791-794.
12. Stoll BJ, Gordon T, Sheldon B, Shankaran S, Tyson JE, et al. Late onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the national institute of child health and human development neonatal research network. J Pediatr 1996;129:63-71.
13. Aronis S, Platokouki H, Photopoulos S, Adamtziki E, Xanthou M. Indications of coagulation and/or fibrinolytic system activation in healthy and sick very low birth weight neonates. Biol Neonate 1998;74:337-44.
14. Van den Hof MC, Nicolaidis KH. Platelet count in normal, small and anemic fetuses. Am J Obstet Gynecol 1990;162:735-739.
15. Ballin A, Koren G, Kohelet D, Burger R, Greenwald M, Bryan C, Zipurski A. reduction of platelet counts induced by mechanical ventilation in newborn infants. J Pediatr 1987;111:445-449.

16. Setzer ES, Webb I, Wassenaar JW, Reeder JD, Mehta PS, Eitzman D. Platelet dysfunction and coagulopathy in intraventricular hemorrhage in the premature infant. *J Pediatr* 1984;100:599-605.
17. Lupton B, Hill A, Whitfield MF, Carter CJ, Wadsworth L, Roland EH. Reduced platelet counts as a risk factor for intraventricular hemorrhage. *AJDC* 1988;142:1222-1224.
18. Andrew M, Castle V, Saigal S, et al. Clinical impact of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1987;110:457-464.
19. Andrew M, Vegh P, Caco C, Kirpalani H, Jefferies A, et al. A randomized, controlled trial of platelet transfusion in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr* 1993;123:285-291.
20. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993;329:1463-1466.
21. Murphy MF, Metcalfe P, Waters AH, Hambley H, Nicolaides K. Antenatal management of severe fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: HLA incompatibility may affect responses to fetal platelet transfusions. *Blood* 1993;81:2174-2179.

Geliş Tarihi: 27.03.2003

Yazışma Adresi: Dr. Ayşegül ZENCİROĞLU
Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Yenidoğan Kliniği, ANKARA