

Yenidoğanlarda Trombositopeni

THROMBOCYTOPENIA IN NEWBORNS

Saliha ŞENEL*, Ayşegül ZENCİROĞLU**

* Uz.Dr., Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,

** Uz.Dr., Dr.Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Neonatoloji Kliniği,
Yenidoğan Klinik Şefi, ANKARA

Özet

Trombosit sayısının $150 \times 10^9/L$ 'nin altında olması neonatal trombositopeni olarak tanımlanır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hasta yenidoğanlarda sık görülen hemostatik problemlerdendir. Fetomaternal ve neonatal pek çok risk faktörleri neonatal trombositopeni ile ilişkilidir. Trombositopenik yenidoğanların bir bölümünde trombositopeni etyoloji ve mekanizması aydınlatılamamıştır. Trombositopeni ciddi kanamalara yol açarak nörolojik sekel ve mortaliteyi artırır. Trombositopeni ve trombositopeniye yol açan patolojik sürecin erken teşhis ve tedavisi ciddi komplikasyonların ve mortalitenin azaltılmasında önemli rol oynar.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, Trombositopeni

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2004, 13:193-201

Trombositopeni, trombosit sayısının $150 \times 10^9/L$ 'nin altında olmasıdır (1,2). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde takip edilen yenidoğanlarda sık görülen hemostatik problemlerdendir ve %20 sıklıkta bildirilmiştir (2-4). Trombositopeni hayatı tehdit eden ve nörolojik sekel bırakan kanamalara neden olarak morbidite ve mortaliteyi artırabilir. Trombositopeni ve trombositopeniye yol açan patolojik sürecin erken tanı ve tedavisi, komplikasyonların ve mortalitenin azaltılmasında önemli rol oynar.

Sağlıklı fetus ve yenidoğan, gestasyonun erken dönemlerinden itibaren, megakaryositopoez ve trombopoezi gerçekleştirecek tüm hücresel elemanlara ve hemopoetik büyüme faktörlerine sahiptir (3,5). Megakaryositler beşinci gestasyonel haftada "yolk sac"ta, 10. haftada dalak ve karaciğerde görülür. Trombositler beşinci haftadan itibaren fetal dolaşımda belirlenebilir, ikinci trimesterde sayısı

Summary

Neonatal thrombocytopenia is defined as a platelet count of less than $150 \times 10^9/L$. It is a common hemostatic abnormality in sick neonates admitted to neonatal intensive care units. Many fetomaternal and neonatal conditions are known to be associated with neonatal thrombocytopenia, however the etiology and the mechanism are not understood in a substantial proportion. Thrombocytopenia may be accompanied by serious hemorrhage leading to neurologic impairment or death. The early diagnosis and management of thrombocytopenia and the underlying pathologic process play an important role in reducing the risk of severe complications and mortality.

Key Words: Neonate, Thrombocytopenia

$150 \times 10^9/L$ üzerine ulaşır (6). Megakaryositopoez yeri üçüncü trimesterden itibaren kemik iliğidir. Sağlıklı term bebeklerde megakaryosit progenitör (MKP) hücre sayısı normal sınırlardayken, pretermelerde tüm farklılaşma basamaklarındaki megakaryosit prekürsörleri daha yüksek orandadır (5). Dolaşımdaki MKP sayısı, trombosit sayısı ile koreledir (5,7). Megakaryositopoez ve trombosit üretiminin başlıca regülatörü olan **Trombopoietin** (TPO), fetüste 24. haftadan itibaren belirlenebilir (3). Sağlıklı preterm ve termlerde TPO düzeyleri yetişkinlerden yüksektir (8). Trombosit sayısının $150 \times 10^9/L$ altında olduğu durumlarda TPO düzeyleri ile gestasyonel yaş arasında anlamlı bir korelasyon mevcuttur (9).

Trombosit sayısı 15. gestasyonel haftada ortalama $187 \times 10^9/L$ 'dir. Doğumda preterm ve termlerde normal erişkin değerine ulaşır (10). Sayı, ilk günlerde normal sınırlarda olmak üzere biraz

düşer (11). Elektronik kan sayaçları ile saptanan trombosit sayısı, periferik yayma ile kontrol edilmiştir (1). Pseudotrombositopeni, trombosit sayısının bu sayaçlarla normal değerinden düşük okunmasıdır. İnsidansı hospitalize hastalarda %0.9-2'dir (12).

Epidemiyoloji: Doğumda sağlıklı bebeklerde %1-4 oranında hafif trombositopeni vardır (3,13). Trombositopeni, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde takip edilen yenidoğanlarda sık görülen hemostatik problemlerdendir ve %20 sıklıkta bildirilmiştir (2-4). Hasta preterm yenidoğanlarda ise trombositopeni oranının %72'lere ulaşabildiği bildirilmiştir (3,5). Trombosit sayısı, etkilenen yenidoğanların %38-50'sinde orta ($50-100 \times 10^9/L$); %15-20'sinde ise ağır ($50 \times 10^9/L$ altı) derecede düşüktür (6,13). Trombositopeni sıklıkla (%75<) ilk 72 saatte gelişir (3,14,15). Sayı en düşük seviyeye 2-4. günde ulaşır (14,15) ve normal düzeylerine genellikle 7-14 günde döner (3,4,6).

Patogenez: Trombositopeni; trombosit yapımında azalma, yıkım artışı, splenik sekestrasyon veya bu mekanizmaların kombinasyonu ile oluşabilir (2). Yenidoğanlarda yıkım artışı daha sıktır (2,14,16). Bozulmuş megakaryositopoeze bağlı üretim azalmasının da önemli olduğu belirtilmektedir (6). Az bir kısmında ise neden; karaciğer ve dalakta artmış sekestrasyondur (2,16). Yenidoğanlarda trombositopeni nedeni olabilecek birden fazla faktör bir arada olabildiğinden gelişim mekanizmasını belirleyebilmek zordur, vakaların %20-60'da belirlenemez (7,14).

Etyoloji: Neonatal trombositopeni nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Maternal trombositopeninin en sık nedeni (%74) benign gestasyonel trombositopenidir (13). Herhangi bir hastalık öyküsü olmayan annelerde tesadüfen belirlenir. Trombosit sayısı sıklıkla $100-150 \times 10^9/L$ arasındadır. İnsidansı %8'dir. Bu annelerin bebeklerinde %4 oranında trombositopeni görülür. Mekanizmasının yıkım artışına bağlı olduğu düşünülmektedir. Anne ve bebekte klinik etkileri oldukça azdır. Tesbit edilen annelerde sezaryen (C/S) doğum gerekmez (13).

Tablo 1. Neonatal trombositopeni nedenleri

Azalmış trombosit üretimi
Konjenital trombositopeniler
TAR sendromu
Amegakaryositik trombositopeni
Ekstremitte anomalileri olmadan amegakaryositik trombositopeni
Wiskott – Aldrich sendromu
Chediak – Higashi sendromu
May – Hegglin sendromu
Alport sendromu
Fechtner sendromu
Trousseau sendromu
Bernard – Soulier sendromu
Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar
Konjenital lösemi
Konjenital nöroblastom
Letterer – Siwe hastalığı
Osteopetrozis
Artmış trombosit yıkımı
İntravasküler koagülasyon
Dissemine; ağır doğum asfiksisine bağlı yaygın damar içi pıhtılaşma
Lokalize; renal ven trombozu, nekrotizan enterokolit, maternal ekkan
Kasabach – Merritt sendromu
Sistemik enfeksiyonlar (bakteriyel, viral, fungal, protozoal)
Konjenital
Kazanılmış
İmmün aracılıklı nedenler
Neonatal alloimmün trombositopeni
Neonatal otoimmün trombositopeni
İlaça bağlı trombositopeni (kinin)
Üretimin azalması ile birlikte yıkımında arttığı durumlar
İnfeksiyon
Konjenital (TORCH sendromu)
Kazanılmış (bakteriyel sepsis)
Eritroblastozis fötalis
Sekestrasyon
Nedeni bilinmeyenler
Exchange transfüzyon (kan değişimi)
Ektrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO)
Polistemi
Kromozom anomalileri (Down sendromu)
Neonatal soğuk hasarı
Mekanik ventilasyon
Pulmoner hipertansiyon

İmmün Trombositopeni: Trombositlerdeki platelet associated IgG (PAIgG) dolaşan antitrombosit antikorlara veya komplemana bağlı olarak trombosit yıkımı artmıştır (2,14). Maternal antitrombosit antikorların plasental yolla fetüse transferi ile ortaya çıkar (13,18). İnsidansı %0,3'dür (18). PAIgG düzeyleri; benign gestasyonel trombositopeni, maternal ITP,

maternal SLE, preeklampsi, neonatal sepsis ve neonatal alloimmün trombositopeni (NAIT)'de artar. Yenidoğanın dolaşımında maternal PAIgG kaldığı sürece, trombositopeni devam eder. Antikorlar trombositlere bağlandıkları için yaşam süreleri, sensitize trombositlerin yaşam süreleri kadardır. Bu nedenle yenidoğanlarda immün trombositopeni atakları kısa sürelidir, ama ciddi sonuçlar doğurabilir (2). Maternal PA IgG düzeyleri ile fetal-neonatal trombositopeni şiddeti arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (13,19).

Maternal trombositopenilerin %4'ü **ITP** veya **SLE**'ye bağlıdır (13). Maternal ITP'de sıklıkla trombosit membran Gp Ib/IX kompleksine karşı oluşan otoantikorlar anne ve fetüste trombosit yıkımı yapar (20). Fetal trombositopeni, ITP'de, 21. gestasyonel hafta gibi erken dönemlerde bile ortaya çıkabilir. Bu annelerin bebeklerinin %10-15'de trombositopeni bildirilmiştir (11,13). Ağır trombositopeni oranı ise %0.2'dir (20). Fujimura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu oran %22,4 olarak saptanmıştır (21). Hematolojik açıdan **SLE**'li anne çocuklarında seyir ITP'de olduğu gibidir ancak antenatal kanama bu çocuklarda görülmemiştir.

Maternal hipertroidizme bağlı neonatal trombositopeni de bildirilmiştir (22).

Trombosit sayısı normal olan annelerde gizli **maternal otoimmüniteye** bağlı neonatal trombositopeni görülebilir (19,20). Annede artmış megakaryositozun immün yıkımı kompanse edebildiği, fetüsün ise bu yıkımı dengeleyebilecek kapasitede olmadığı veya antikorların fetüs ve anne trombositlerinde farklı epitoplara duyarlı olduğu öne sürülmüştür (20).

Neonatal Alloimmün Trombositopeni (NAIT): Trombosit alloantijenleri (platelet spesifik antijenler) farklı kişilerin trombositlerini ayırdettiren immünolojik epitoplardır. Trombositlerin Gp IIb/IIIa veya Gp Ib/IX kompleksleri üzerinde bulunan ve yeni terminolojiye göre human platelet antijen (HPA) olarak adlandırılan bialelik 5 alloantijen sistemi [HPA 1 (PL^{A1}, ZW), HPA 2 (KO), HPA 3 (BAK), HPA 4 (pen/yuk), HPA 5 (BR)] vardır ve otozomal dominant kalıtılırlar (23). HPA1a antijen

uygunsuzluğu beyaz ırkta NAIT'nin en sık (%70–90) görülen nedenidir (23,24). Gp IIIa geninin 196. pozisyonundaki sitozinin timine değişmesi sonucu, bu proteinin, 33. aminoasidi lösin yerine prolin ile yer değiştirerek HPA1a polimorfizmi gerçekleşir. HPA1a antijen uygunsuzluğu diğer antijen uygunsuzluklarına nazaran daha ağır trombositopeni ile seyreder (24). Yeni çalışmalarda HPA3a antijen uygunsuzluğunun da en az HPA1a antijen uygunsuzluğu kadar ağır trombositopeniye yol açtığı bildirilmektedir (25). Trombosit sayısı normal, otoimmün hastalık veya splenektomi öyküsü vermeyen annelerden doğan bebeklerde YDİP, enfeksiyon bulguları olmaksızın yaygın peteşi, purpura ve ağır trombositopeni belirlenmesi NAIT'i düşündürmelidir (16,23,24). Rh hemolitik hastalığının bir analogu olan NAIT'de spesifik paternal trombosit antijenlerini taşıyan HPA1a (+) fetal trombositler, plasental yol ile HPA1a (-) anneyi, taşımadığı bu antijene karşı sensitize ederler. Annede bu antijenlere karşı oluşan anti HPA1a antikorlar plasental yolla fetüse geçerek fetal trombositlerin fetal retikuloendotelial sistemde yıkımını arttırlar (23,24). Kan transfüzyonu ile anti HPA1a antikorların pasif geçişine bağlı neonatal trombositopeni de olabilir (26). Maternal antikorların anne sütü ile transferi mümkündür, ama anne sütünün riski arttırdığı gösterilememiştir (12).

Rh hastalığından farklı olarak NAIT'de ilk çocukta etkilenme (%20-60) sıklıktır (12). İnsidansı 1/1000–5000 canlı doğumdur (24,26). Ağır alloimmün trombositopeni sıklığı tüm trombositopenilerin 1/900'ünü oluşturur (27). İzleyen gebeliklerde tekrarlama riski, baba heterozigot ise %50, homozigot ise %100'dür (24). İn-utero fetal etkilenme de sıklıktır. Trombositopeni gestasyonunun erken dönemlerinde ortaya çıkar ve ağırdır (24). İzleyen gebeliklerde fetüsün etkilenme derecesi önceki ile eşit veya daha fazladır. Önceki gebelikte intrakranial kanama öyküsü yoksa fetusta gestasyonun erken döneminde ağır trombositopeni riskini noninvaziv yöntemlerle belirlemek mümkün değildir. Önceki gebelikte fetal etkilenmenin olduğu tüm gebelere, trombosit antijen tiplendirilmesi yapılmalıdır (23,24).

Doğumda, NAİT'de, trombosit sayısı genellikle $20 \times 10^9/L$ 'nin altındadır. İlk günlerde düşmeye devam eder, sonraki 1-4 haftada yükselerek normale ulaşır (11,24). En ciddi komplikasyon; başta intrakranial (%10-30) olmak üzere ağır kanamalar (12,24). Ayrıca kutanöz (%81) ve pulmoner (%19) kanama, sarılık (%28), anemi (%24) de bildirilmiştir (11).

Neonatal alloimmün trombositopenide tanı maternal ve fetal antijen uygunsuzluğunun gösterilmesi ile konulur. Serolojik testlerle annede spesifik anti HPA1a antikörlerinin tesbiti ve serolojik veya DNA kökenli tekniklerle anne ve baba trombosit fenotiplerinin belirlenmesi çoğu zaman tanı için yeterlidir (23). Fetal etkilenme büyük oranda babanın trombosit fenotipine bağlıdır (24). Baba heterozigot ise amniosentez ile fetüsün trombosit fenotipi belirlenebilir. Fetal antijen uygunsuzluğu yoksa fetal etkilenme olmaz ve fetal kan örneği alınması gerekmez. Amniosentezle fetal antijen uygunsuzluğu belirlenenlerde ve baba homozigot ise fetal etkilenme vardır ve fetal trombosit sayısının belirlenmesi için kordosentez ile kan örneği alınmalıdır (24).

Neonatal immün trombositopenilerin erken tanısı annede mevcut otoimmün hastalığın erken tanısı, izleyen gebelik ve doğumların dikkatli monitorizasyonu yoluyla yenidoğanda görülebilecek muhtemel sekellerin önlenmesine imkan verir. Ayrıca trombositopeninin ağırlığı ve tedavisi farklı olduğundan otoimmün ve alloimmün trombositopeninin ayırımı da oldukça önemlidir (2).

Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması (YDİP): Ağır vakalarda trombositopeni oranı %15-21'dir (7,11). Koagülasyon-fibrinolizis döngüsünün kontrolden çıkmasına bağlı aşırı trombosit tüketilir (11). Yanısıra protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanları uzar, fibrin yıkım ürünleri yükselir, faktör V, faktör VIII ve fibrinojen düzeyleri azalır (13). En sık doğum asfiksisi, nekrotizan enterokolit (NEK) ve enfeksiyonlarla birlikte (2,3).

Enfeksiyon: Trombositopeninin önde gelen nedenlerindedir. Viral (CMV, rubella, herpes, echo, EBV, HIV), protozoal (toxoplazma),

spiroketal (sifiliz) ve bakteriyel (koagülaz negatif stafilokok, E.coli, klebsiella, pseudomonas gibi gram negatif basiller) enfeksiyonlarla oluşabilir (2,22). Viral enfeksiyonlar; trombosit üretiminde azalma, yıkımda artma ve sekestrasyona yol açabilirler (11). Virüsler, viral nörominidaz ile trombosit membranından sialik asit kaybına yol açarak trombosit agregasyonunu ve megakaryosit dejenerasyonu yapabilirler (2). TORCH (toksoplazma, rubella, CMV, herpes) enfeksiyonlarında trombositopeni ağırdır (28).

Yetişkinlerde sık görülmesine rağmen, yenidoğanların HIV enfeksiyonunda trombositopeni sık değildir (11,17). Önceleri, HIV enfeksiyonunda trombositopeninin immünolojik kökenli olduğu düşünülmüşse de asıl mekanizmanın, trombosit ömrünün orta derecede kısalması ile birlikte megakaryositlerin enfekte olmasına bağlı trombosit üretim azlığı olduğu bildirilmektedir (13).

Sepsise bağlı trombositopeni başlıca 1500 gr altındaki çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW) pretermelerin problemidir (3). Bu septik ataklarda trombositopeni insidansı %40-50'dir (3,29). Sepsiste trombositopeni ağırdır ve hızlı ilerler.

Bakteriyel sepsiste trombositopeni gelişimi mekanizmaları; yaygın damar içi pıhtılaşması (YDİP) (29), bakteri veya ürünlerinin trombosit ya da endotele direk etkisi (29), platelet associated IgG (PAIgG) düzeylerinin artması (30) ve kemik iliği enfeksiyonuna bağlı üretim azalmasıdır (30).

Hipoksi: Doğum asfiksisi trombositopeni gelişiminde önemli bir risk faktörüdür (14). Fetal, neonatal megakaryositlerin hipoksik hasara duyarlılıkları artmıştır. Asfiktik yenidoğanın enfarkte beyin dokusundan salınan büyük miktarlardaki doku tromboplastininin indüksiyonu ile YDİP'a bağlı trombositopeni gelişir (2,11). Hipoksi, megakaryositlerin yapı ve fonksiyonlarında değişiklik oluşturarak trombosit üretimini de baskılayabilir (8).

Plasental disfonksiyona bağlı kronik hipoksi ve intrauterin büyüme geriliği (İUBG) özellikle pretermelerde trombositopeni gelişimi açısından risk taşır (10,15). Trombositopeni derecesi intrauterin hipoksi süresi, şiddeti ve fetal gelişimin

etkilenme derecesi ile doğru orantılıdır (10). Mekanizmasında önceleri tüketim koagülopatisi düşünülürken (10), son yıllarda anormal bir hemopoietik büyüme faktörü etkisi ile megakaryositopoezin gerçekleşmediği öne sürülmüştür (3).

Respiratuar Distress Sendromu (RDS): Pretermelerde önemli bir risk faktörüdür (2,7). Hipoksiye bağlı koagülasyon sisteminin aktivasyonu sonucu trombosit tüketimi artar. Mekanik ventilasyon da trombositopeni gelişimine katkıda bulunur (2).

Tar Sendromu (Radius Yokluğu İle Birlikte Trombositopeni): Radius anomalileri ile giden ve nadir görülen ağır bir amegakaryositik trombositopenidir (28). Doğumda trombositopeni ($10-30 \times 10^9/L$) vardır (22,28).

Konjenital Amegakaryositik Trombositopeni: TAR sendromundan daha nadirdir. Diğer anomaliler eşlik etmez. Pansitopeni ve komplet kemik iliği aplazisine ilerleyebilir (22,28).

Fanconi Anemisi: Trombositopeni genellikle bir yaşından sonra çıkar (11,28). Makrositoz, başparmak anomalileri ve ciltte hiperpigmentasyonla gider. Hematolojik bozukluklar zamanla daha da kötüleşir ve hematolojik malignensiler açısından büyük risk taşırlar (11).

Bernard Soulier Sendromu: Hafif trombositopeni, dev trombositler ve Gp Ib kompleksi yokluğuna bağlı trombosit fonksiyon defekti ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Gp V ve Gp IX'da da defekt vardır. Granülositlerde inklüzyon cisimcikleri yoktur (11,13). May Hegglin anomalisi, Fetchner sendromu, Sebastian anomalisi gibi diğer dev trombosit sendromlarında ise trombositopeni ile birlikte granülositlerde inklüzyon cisimcikleri mevcuttur (11).

Paris Trousseau Sendromu: Kromozom 11'de q23 bölge delesyonu, trombositlerde dev alfa granülleri ile karakterize dismegakaryositik trombositopenidir (11).

Trizomi 13 ve Trizomi 18: Konjenital hipoplastik trombositopeni olabilir, kanama nadirdir (22).

Wiskott Aldrich Sendromu (WAS): Trombositopeni, tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlar ve egzama triadı ile karakterize, X'e bağlı resesif bir hastalıktır. Trombosit sayısı genellikle $30 \times 10^9/L$ civarındadır ve mikro trombositler vardır. Kemik iliğinde megakaryosit sayısı normal veya artmıştır. Trombosit üretimi bozuktur, intrinsik bir defekt nedeniyle yaşam süreleri de kısalmıştır (22). Wiskott Aldrich genindeki nokta mutasyonlar sonucu, fenotipleri WAS'tan farklı ve immün yetmezlik bulunmayan X'e bağlı trombositopeniler de bildirilmiştir (11,12).

Konjenital Malignensiler: Kemik iliğinin neoplastik infiltrasyonuna bağlı trombositopeni gelişebilir. Konjenital lösemiler ve solid tümörler (özellikle nöroblastom) yenidoğanda görülebilir (2,11).

Konjenital lökomoid reaksiyonlar: Trombositopeni, hepatosplenomegali, kan ve kemik iliğinde blast artışı ile karakterizedir. Blastlar genellikle megakaryositiktir. "Transient myelodisplastik sendrom" veya "transient anormal myelopoezis" denir. Gerçek bir malignitenin biyolojik özelliklerine sahip olmakla birlikte hemen tüm olgular aylar içinde tedavisiz düzelir. Ancak bu tip hematolojik bozukluğu olan Down sendromlu infantlarda 1-2 yıl içinde gerçek lösemi gelişme riski vardır (11).

Hemanjiomlar: Yüzeysel veya visseral olabilir. Kasabach-Merritt sendromunda olduğu gibi dev hemanjiomların içerisinde trombosit ve koagülasyon faktörlerinin yıkımıyla, tüketime bağlı trombositopeni (genellikle $50 \times 10^9/L$ 'nin altı) ve YDİP ortaya çıkabilir³¹. Hemanjiom içindeki trombositlerin yaşam süreleri 1-24 saat gibi oldukça kısadır (12). Etkilenen yenidoğanların yaklaşık %50'sinde hayatın ilk ayı içinde sistemik kanama olur (2,31). Tedavide trombosit transfüzyonları, hemanjiomun involusyonunu hızlandıran ilaçlar (steroid, interferon alfa), cerrahi eksizyon, eksternal bandaj ile kompresyon, radyoterapi, lazer ve arteriel embolizasyon uygulanmaktadır (31).

Neonatal Tromboz: Özellikle pretermelerde katetere bağlı tromboz sık karşılaşılan bir sorundur. Uzun süre aynı lokalizasyonda bulunan kateterlerin çoğunun ucunda trombus belirlenir. Bu

trombüse takılan trombositlerin parçalanarak tüketilmesi sonucu trombositopeni oluşur. Renal ven trombozu da neonatal trombositopeni nedenlerindedir (28).

Siyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları: Hemotokritin (hct) %60'ın üzerinde olduğu kompensatuar polistemi durumlarında, gelişen hiperviskoziteye bağlı kan akımının yavaşlaması, YDİP'i tetikleyerek trombositopeniye yolaçabilir (12,28). Ağır hipoksiye bağlı trombosit yaşam süreleri de azalabilir (11). Bu hastalıklara bağlı trombositopeni, intermittan terapötik flebotomi ile düzeltilebilir (12). Yüksek hematokrit değerlerinde trombosit sayısı yanlış da okunabilir (28).

Hipertansif bozukluklara bağlı maternal trombositopeni sıklığı benign gestasyonel trombositopeniden daha fazla ama şiddeti hafiftir (13). Anne ve çocukta PAİgG, PAİgM ve C3 yüksekliğinin görülebilmesi immünolojik yıkım artışı- nı düşündürmektedir. Megakaryositopoez bozukluğu da ileri sürülmüştür (3).

İlaça Bağlı Trombositopeni: İlaç etkileşimleri, doza bağımlı toksisite ve immünolojik yollarla trombositopeni gelişebilir (11,22). Maternal medikasyona bağlı neonatal trombositopeni %4 oranında görülür (7). Yüzden fazla ilacın trombositopeni ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. En çok sorumlu tutulanlar; sülfonamidler, tiazid grubu diüretikler (özellikle furosemid), kinin, kinidin, heparin, penisilin grubu antibiyotikler, vankomisin ve nadiren antifungal ajanlardır (2,22).

Sekestrasyon: Vücuttaki toplam trombositin yaklaşık 1/3'ü dalakta tutulur. Bu sayı dalak büyüklüğü ile doğru orantılı olarak artar. Hipersplenizme bağlı trombositopeni genellikle hafiftir (13,16).

RH Hemolitik Hastalık: Hiperbilirubinemi trombositlerde fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler oluşturarak trombosit yaşam süresini kısaltır ve yıkımını artırır (2,10). Eritroblastosis fetaliste izoimmün mekanizma ve bilirubin toksisitesine bağlı yıkım olur (10,22). Gelişen anemiye bağlı doku hipoksisi, laktik asidoz ve hematiniklerdeki yetersizlik sonucu trombopoezin bozulması ve üretiminin azalması da sözkonusudur. Etkilenen

hastaların kemik iliklerinde megakaryosit sayısı azalır. Hafif vakalar trombositopeni bulunmazken, orta ve ağır olgularda sayı $79-133 \times 10^9/L$ arasındadır (10).

Fototerapi: Genellikle hafif bir trombositopeni gelişir. Trombosit agregasyonunda azalma (2), trombosit döngüsünde hızlanma, yaşam süresinde kısalmaya neden olduğu düşünülmektedir (7).

Kan değişimi: Transfüze edilen trombositlerin yaşam sürelerinin kısalığı ve kullanılan kanın trombositlerden fakir oluşuna bağlı trombositopeni gelişebilir (2,22). Tüm trombositopeni epizodlarının %10-12'sini oluşturur (7,14). Değişim sonrası trombosit sayısı üç günde artar, yedi günde normal değerine ulaşır (2).

Polisitemi ile trombositopeni arasında zayıf bir ilişki vardır. Tromboembolik komplikasyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir (2).

Mekanik Ventilasyon: Mekanik ventilasyon ile trombositopeni arasındaki ilişki RDS'den bağımsızdır. Akciğer hastalığından başka nedenlerle mekanik ventilasyon yapılan hastalarda da trombositopeni ortaya çıkabilir. Ortalama hava yolu basıncı ile trombosit sayısındaki azalma doğru orantılıdır. Yenidoğanın immatüritesi arttıkça barotravmaya bağlı trombosit aktivasyonu ve sekestrasyonu artar (32).

Persistan Pulmoner Hipertansiyon: Mekonyum aspirasyonu gibi pulmoner hipertansiyon ile birlikte olan akciğer hastalıklarında sıklıkla trombositopeni gelişir (33). İntrapulmoner trombosit aktivasyonu artışı, pulmoner mikrotrombus (2,17), kanın oksijenizasyonun bozulması ve intrapulmoner trombosit tüketimi (28,33) trombositopeni gelişimine katkıda bulunan faktörlerdir.

Eksta Korporeal Membran Oksijenizasyonu (ECMO): Kanın ECMO sistemi ile teması trombositlerde ve pıhtılaşma faktörlerinde aktivasyona yol açar. İşleme başladıktan onbeş dakika sonra trombositlerin kollajen, ADP, ristosetin ile agregasyonunun ve ATP salınımı azalır; tamamlandıktan sekiz saat sonra trombosit sayısının ve agregasyon anormalliklerinin normale döner (17,33).

Tablo 2. Trombosit transfüzyon ilkeleri**37. Gestasyonel haftadan küçük pretermelerde:**

- Hasta olmayan pretermelerde trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ 'nin altında olması,
- Hasta pretermelerde trombosit sayısının $100 \times 10^9/L$ 'nin altında olması,

Diğer hastalarda:

- Trombosit üretim bozukluğu olanlarda trombosit sayısının $20 \times 10^9/L$ 'nin altında olması
- Trombosit üretim bozukluğu olup, birlikte aktif kanaması olanlarda veya invaziv girişimde bulunulacak hastalarda trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ 'nin altında ise,
- YDİP veya diğer koagülasyon anormallikleri mevcut olup, birlikte aktif kanaması olanlarda veya invaziv girişimde bulunulacak hastalarda trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ 'nin altında ise,
- Kalitatif trombosit defekti olanlarda trombosit sayısından bağımsız olarak kanama zamanı belirgin olarak uzayanlarda,
- Trombosit sayısından bağımsız olarak kardiyovasküler cerrahide açıklanamayan aşırı kanama mevcut ise.

Hipotermi: Soğukta, trombositler karaciğer ve dalakta sekestrasyona uğrayabilir (34).

Metabolik Hastalıklar: Hiperglisinemi, metilmalonik asidemi, izovalerik asidemi gibi le-tarji, kusma ve ketozis ile giden metabolik hasta-lıklarda nötropeni ile birlikte trombositopeni görü-lebilir (22).

Trombositopeninin Klinik Etkileri

Trombositopeninin klasik bulgusu peteşilerdir, hematom çok nadirdir (1,13). Trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ altına düştüğünde kanama insidansı artar (4). Kanamalar; hafif, orta dereceli mukozal kanamalardan gastrointestinal sistem, genitouriner sistem, pulmoner ve intrakranial kanamalara kadar değişebilir. Sayı $50 \times 10^9/L$ 'nin altına düşmedikçe travma olmadan ciddi kanama görülmez. Sayı $20-30 \times 10^9/L$ 'e düştüğünde spontan kanamalar, $10 \times 10^9/L$ 'nin altına düştüğünde ise kontrol edile-meyen kanamalar ortaya çıkabilir (1,13). Sayının $50 \times 10^9/L$ 'nin altına düştüğü ağır ataklarda morbidite ve mortalite artmıştır (2). Yenidoğanda ağır trombositopeniye yol açarak en yüksek kana-ma riski taşıyan durumlar; NAIT, sepsis ve YDİP'tir (3,24). Profilaktik trombosit transfüzyon-ları ile trombosit sayısı ve kanama zamanının nor-male döndürülebildiği, fakat intrakranial kanama insidansı ve yayılımının etkilenmediği düşünül-mektedir (17,35).

Trombositopeni nörolojik sekel (%20–25) ve mortalite (%6–15) oranını artırır (2,14). Nörolojik sekel oranı, trombositopenide %41, trombositopenik olmayanlarda %7'dir (4).

Neonatal Trombositopeni Tedavisi

Neonatal trombositopeni, genellikle diğer has-talıklara ikincil olarak oluştuğundan, altta yatan bozukluğun düzeltilmesi tedavide çok önmlidir. Özellikle **hipoksi ve enfeksiyon** uygun tedavi edilmelidir (2,11). Trombosit transfüzyonları, intravenöz immünglobulin (IVIG) ve steroidler de kullanılmaktadır (11,17). Rekombinant trombo-poietin ve IL-11 gibi diğer trombosit spesifik hemopoietik büyüme faktörleri çalışma aşamasın-dadır (6,11).

Trombosit Transfüzyon İlkeleri: İntrakranial kanama riskini azaltmak amacıyla trombosit sayısı termlerde $20-30 \times 10^9/L$ 'nin, pretermelerde ve cerra-hi girişim olacaklarda $50 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde tu-tulmalıdır (3,17). Amerikan kan bankaları birliği pediatrik hemoterapi komitesinin trombosit trans-füzyon ilkeleri Tablo 2'de gösterilmiştir (36).

Transfüze edilecek trombositler ABO-Rh uygun olmalıdır (3,17). Transfüzyona bağlı graft versus host disease (GVHD) engellemek için lökosit filtreleri kullanılmalı, trombosit konsant-releri ışınlatılmalıdır (10,17). Neonatal allo-immün trombositopenide yenidoğana verilecek maternal trombositler patolojik alloantikörlerin uzaklaştırılması için santrifüje edilir veya yıkatılır (17). Rastgele donör trombositler immün ol-mayan trombositopenilerde çoğu zaman yeterli-dir fakat immün olanlarda etkisizdir. Kısa süren geçici bir yükselme sağlar. Sadece hayati kana-malarda geçici bir önlem olarak kullanılabilir (11,22).

İmmün Trombositopenide Tedavi: Optimal yaklaşım ve tedavi halen tartışmalıdır. Riskli fetusların belirlenerek uygun yaklaşım yapılması fetal-neonatal morbidite ve mortaliteyi azaltabilir. Bu konuda maternal PAIgG düzeyleri ve trombosit sayısı yol göstermez (19). Ancak PAIgG varlığı, trombositopeni, splenektomi öyküsü, steroid kullanımı gibi maternal risk faktörlerinin sayısı ile fetal trombosit sayısının korele olduğunu gösterilmiştir (11). Trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ 'nin altında ise kanama riskinden dolayı C/S doğum tercih edilir. Bazı intrakranial kanamalar intrauterin gelişebildiğinden; C/S'in faydası ve kaçınıcı haftada yapılması gerektiği tartışmalıdır (23).

Fetal kan örnekleri elde edilerek trombosit sayısının öğrenilmesi, uygun yaklaşım açısından yol gösterici olabilir. Fetal skalptan kan alınması; uygulanım zorluğu, erken doğum riski ve fetal trombosit sayılarının yüksek oranlarda 'yanlış düşük' bulunması nedeniyle önerilmez (19). Perkütan umbilikal kan örneği (PUBS) yöntemi ile fetal trombosit sayısı 21. gestasyonel haftadan itibaren doğru olarak belirlenebilir ve in-utero tedaviye imkan sağlar (11,19). Fetal kayıp oranı %0-0.4'tür (19). Uygulanımının gerekliliği konusunda tartışmalar vardır (11).

Maternal ITP'de prenatal dönemde anneye verilen steroid ve IVIG tedavilerinin fetüse faydası tartışmalıdır (11,22). Maternal ITP'li anne bebeklerinde kord kanından bakılan trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ 'nin altında ise bebeğe IVIG (1gr/kg/gün) başlanır (3,22). Tedaviye iyi cevabın göstergesi sayının $50 \times 10^9/L$ 'nin üzerine veya tedaviye başladıktan 48 saat sonraki sayının tedavi öncesinin iki katına çıkmasıdır (22). Başarı oranı %70-75'dir. Cevap yoksa IV steroid (1-3mg/kg/gün) verilir. Steroidlere cevap oranı %80'dir (22). Kan değişimi genellikle faydasızdır (11,22).

Trombosit transfüzyonlarının en az değerli olduğu klinik durum maternal ITP'ye bağlı neonatal trombositopenidir (11,17). İntrakranial kanama varlığında yüksek doz IVIG, kortikosteroid tedavisi ve random donör trombosit transfüzyonu kombinasyonu kullanılmalıdır (22).

Neonatal alloimmün trombositopeni tedavisinde ana hedef; prenatal, natal ve postnatal dönemde oluşabilecek intrakranial kanamanın önlenmesidir (23). Fetal 18-20. haftadan itibaren trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ 'nin altında ise, doğuma kadar anneye haftada bir kez IVIG (1gr/kg) verilir. IVIG'in plasentada Fc reseptör blokajı yaparak antikorların fetüse geçişini azalttığı ve endotelial hücre hasarını da önleyerek kanamayı engellediği sanılmaktadır (23,24). Ancak etkisi tartışmalıdır (12). IVIG ile birlikte steroid kullanımının tek başına IVIG kullanımına üstünlüğü gösterilememiştir (23,24). IVIG ve steroid faydalı değilse PUBS tekniği ile antijen negatif trombositlerle haftalık intrauterin transfüzyonlar önerilir (12,24). Her transfüzyon komplikasyon riskini artırır. Her transfüzyonda fetal kayıp riski %1-2'dir. Fetomaternal kanama ise annenin duyarlılığını artırarak hastalığın şiddeti daha da ağırlaştırır (24).

Doğum sonrası NAIT tedavisinde steroid, IVIG, exchange transfüzyon ve trombosit transfüzyonları uygulanabilirse de (12,22), steroidlerin etkisi açık değildir (12). Bir-üç günlük IVIG (1gr/kg/gün) tedavisiyle trombosit sayısının bir haftada normale döndüğü bildirilmiştir (22).

Primer trombosit üretim defektlerinde tedavisinde tekrarlayan trombosit transfüzyonları gerekir. Kortikosteroidlerin ve splenektominin belirgin bir faydası yoktur. Allojenik kemik iliği transplantasyonu faydalı olabilir (11,22). Trombopoietin veya diğer hemopoietik büyüme faktörleri ile replasman tedavisi üzerinde araştırmalar vardır (12).

X'e bağlı trombositopenilerde steroide cevap azdır. Splenektomiye yanıt verebilirlerse de WAS'da yüksek enfeksiyon riskinden dolayı kontrendikedir. Hemorajik ataklarda trombosit transfüzyonları kullanılabilir. Steroidler egzemayı düzeltebilir(22).

KAYNAKLAR

1. Murphy S, Nepo A, Sills R. Thrombocytopenia. Pediatrics in Review 1999;20:64-8.
2. 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:114-27.

3. Roberts IA. Management of thrombocytopenia in neonates. *Br J Haematol* 1999;105:864-70.
4. Andrew M, Castle V, Saigal S, et al. Clinical impact of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1987;110:457-64.
5. Murray N, Roberts I. Circulating megakaryocytes and their progenitors in early thrombocytopenia in preterm neonates. *Pediatr Res* 1996;40:112-9.
6. Roberts IA, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: New insights into pathogenesis and implications for clinical management. *Current Opinion Pediatrics* 2001;13:16-21.
7. Mehta P, Vasa R, Neumann L, Karpatkin M. Thrombocytopenia in the high risk infant. *J Pediatr* 1980;97:791-4.
8. Murray NA, Watts TL, Roberts I. Thrombopoietin in the fetus and neonate. *Early Hum Dev* 2000;1 – 12.
9. Paul DA, Leef KH, Taylor S, McKenzie S. Thrombopoietin in preterm infants: Gestational age dependent response. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:304-9.
10. Van den Hof MC, Nicolaidis KH. Platelet count in normal, small and anemic fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:735-9.
11. Buchanan GR. Thrombocytopenia in the neonate. *Ped Clin North Am* 1996;43:737-57.
12. 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:1585-630.
13. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993;329:1463-6.
14. Castle V, Andrew M, Kelton J, Giron D, Johnston M, Carter C. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1986;108:749-55.
15. Oren H, Irken G, Oren B, Olgun N, Ozkan H. Assessment of clinical impact and predisposing factors for neonatal thrombocytopenia. *Indian J Pediatr* 1994;61:551-8.
16. Castle V, Coates G, Shulkin BL. The Use of ¹¹¹In -oxine platelet survival studies in pediatric patients with thrombocytopenia. *J Nucl Med* 1989;30:1819-24.
17. Blanchette VS, Rand ML. Platelet disorders in newborn infants: Diagnosis and Management. *Semin Perinatol* 1997;21:53-62.
18. Dreyfus M, Kaplan C, et al. Frequency of immune thrombocytopenia in newborns: A prospective study. *Blood* 1997;89:4402-6.
19. Kaplan C, Daffos F, Forestier F, Tertian G, Tchernia NC, Pons JC. Fetal platelet counts in thrombocytopenic pregnancy. *Lancet* 1990;336:979-82.
20. Tchernia G, Yvart J, Kaplan C. Neonatal thrombocytopenia and hidden maternal autoimmunity. *Br J Haematol* 1993; 84:457-63.
21. Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T, Kuramoto A, Ikeda Y, et al. Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. *Int J Hematol* 2002;75:426-33.
22. Lanzkowsky P. Disorders of platelets. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 3rd ed. Churchill Livingstone 2000;10:233-68.
23. Jhonson JM, Ryan G, Almusa A, Farkas S, Blanchette VS. Prenatal diagnosis and management of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Semin Perinatol* 1997;21:45-52.
24. Bussel JB, Zabusky M, Berkowitz R, McFarland J. Fetal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1997; 337:22-6.
25. Glade-Bender J, McFarland JG, Kaplan C, Porjelijin L, Bussel JB. Anti-HPA-3A induces severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *J Pediatr* 2001; 138:862-7.
26. Marzich C, Strohm P, Ayas M, Cochran RK. Neonatal thrombocytopenia caused by passive transfer of anti – PL^{Al} antibody by blood transfusion. *J Pediatr* 1996; 128:137-9.
27. Sainio S. Thrombocytopenia in term infants: A population based study. *Obstet Gynecol* 2000;95:441-6.
28. Bussel JB. Thrombocytopenia in newborns, infants and children. *Pediatric Annals* 1990;19:181-93.
29. Zipursky A, Palko J, Milner R, Akenzua GI. The hematology of bacterial infections in premature infants. *Pediatrics* 1976;57: 839-53.
30. Poskitt TR, Poskitt KF. Thrombocytopenia of sepsis: The role of circulating IgG containing immune complexes. *Arch Intern Med* 1985;145:891-4.
31. Fishman SJ, Mulliken JB. Hemangiomas and vascular malformations of infancy and childhood. *Ped Clin North Am* 1993;40:1177-200.
32. 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; 111:445-9.
33. Robinson T, Kickler TS, Walker LK, Ness P, Bell W. Effect of extracorporeal membrane oxygenation on platelets in newborns. *Crit Care Med* 1993;21:1029-34.
34. Cohen IJ, Amir J, Gedaliah A, Rachmal A, Gorodischer R, Zaizov R. Thrombocytopenia of neonatal cold injury. *J Pediatr* 1984;104:620-2.
35. 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; 123:285-91.
36. American Association of Blood Banks Pediatric Hemotherapy Committee: Guidelines for conducting pediatric transfusion audits. 3rd ed. Revised 1992 April.

Geliş Tarihi: 27.03.2003

Yazışma Adresi: Dr.Ayşegül ZENCİROĞLU
 Ümitköy Sitesi 15/10
 Ümitköy, ANKARA