

Yenidoğan Döneminde Polisitemi/Hiperviskozite Sendromu: Yaklaşım ve Tedavide Yenilikler

NEONATAL POLYCYTHEMIA/HYPERVISCOSITY SYNDROME: NEW APPROACHES AND TREATMENT MODALITIES

Dr.Sertaç ARSLANOĞLU*

* Uzm., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji BD, İZMİR

Özet

Yenidoğan döneminde polisitemi ve hiperviskozite oldukça sık görüldüğü halde çoğu zaman belirgin semptomlarla seyretmez. Oysa asemptomatik polisitemik bebeklerde de uzun süreli izlemde nörolojik sekeller bildirilmiştir. Öte yandan semptomatik polisitemik bebeklerde seyrek de olsa santral sinir sistemi, gastrointestinal ve kardiyopulmoner sistemi ve böbrekler gibi önemli organları ilgilendiren semptom ve bulgular ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda neonatal polisitemi ve hiperviskozite sendromuna yaklaşım ve tedaviyi yönlendirmede önemli değişiklikler olmuştur. Ancak yine de tedavinin uzun dönem prognozu üzerine olan etkileri ile ilgili çelişen veriler klinisyeni zaman zaman ikilemede bırakmaktadır. Bu makalenin amacı neonatal polisitemi/hiperviskozite sendromunu tanımlamak, son yıllarda konu ile ilgili yürütülen çalışmalarını gözden geçirmek, yaklaşım ve tedavideki yenilikleri gündeme getirmektir.

Anahtar Kelimeler: Neonatal polisitemi, Hiperviskozite, Neonatal polisitemi/hiperviskozite sendromu, Parsiyel kan değişimi

T Klin Pediatri 2001, 10:49-58

Summary

Although neonatal polycythemia and hyperviscosity syndrome is reasonably common, significant symptoms are less frequent. However asymptomatic polycythemic infants have also been reported to have neurologic sequelae at long term follow-up. Symptomatic infants, on the other hand, may present with symptoms and findings due to central nervous system, gastrointestinal, renal and cardiopulmonary system disorders. Recently significant changes took place in approach to and management of neonatal polycythemia/hyperviscosity syndrome. But sometimes contradictory data about the impact of therapy on neurologic outcome, leave the clinician in dilemma. This article aims to define the syndrome, review the recent literature relevant to the subject and present the new approaches and treatment modalities.

Key Words: Neonatal polycythemia, Hyperviscosity, Neonatal polycythemia and hyperviscosity syndrome, Partial exchange transfusion

T Klin J Pediatr 2001, 10:49-58

Neonatal polisitemi ve hiperviskozite sendromu, yenidoğan popülasyonunda azımsanmayacak bir insidansa sahip olması; santral sinir sistemi başta olmak üzere pek çok yaşamsal sistemi etkileyerek tehlikeli sonuçlara yol açabilmesi nedeniyle son 30 yıldır dikkati çeken ve araştırılan bir durumdur (1-7).

I. Polisitemi ve Hiperviskozite Kavramları

Geliş Tarihi: 03.11.2000

Yazışma Adresi: Dr. Sertaç Arslanoğlu
İnönü Cad. No: 556/3
35290 Hatay, İZMİR

T Klin J Pediatr 2001, 10

Artmış total kırmızı kan (RBC) kütleli olarak tanımlanan polisitemi, yenidoğanda venöz hematokritin %65 ve üzerinde olması anlamına gelmektedir (1,2,8,9).

Polisitemiye bağlı olduğu düşünülen klinik semptomların nedeni ise hiperviskozitedir. Hiperviskoziteye katkıda bulunan faktörler:

1. Hematokrit (Htc)
2. Plazma viskozitesi
3. RBC agregasyonu
4. RBC membran deformabilitesi (1,2,9)

Plazma viskozitesi ile eritrosit agregasyonu, yenidoğan döneminde fibrinojen düzeyinin daha

düşük olması nedeniyle tam kan viskozitesinin artışında önemli rol oynamazlar. Yenidoğan döneminde hiperviskoziteye yol açan en önemli "tek" faktör hematokrittir (2,8).

Sonuçta polisitemi ile aynı anlama gelmese de polisitemik bebeklerin pekçoğu hipervisközdür. Belli bir hematokrit değerine kadar dolaşan eritrosit hacmi (hematokrit) ile tam kan viskozitesi arasında lineer bir ilişki vardır. Htc > %65 olduğunda ise kan viskozitesi eksponensiyel olarak artar (2,4,8,9).

II. İnsidans

Polisitemi: Genel yenidoğan popülasyonunda %1-5. Çeşitli araştırmalarda insidans 0.4-12 arasında değişmektedir (1-4, 8-12). Olguların yarısından çoğu asemptomatiktir (2,3).

Hiperviskozite: Normal bebeklerin %1'inde polisitemi olmadan hiperviskozite saptanırken, Htc'i %60-64 olan bebeklerin ¼'ünde hiperviskozite olduğu bulunmuştur (2). Drew ise polisitemik bebeklerin %47.4'ünün aynı zamanda hipervisköz de olduğunu bildirmiştir (13).

III. Patofizyoloji

Hiperviskozite, kan akımına karşı direnç artışına ikincil bir dolaşım bozukluğu sendromudur (8).

Hiperviskoziteye bağlanan klinik bulguların oluşma mekanizmaları:

1. Hiperviskozitenin bölgesel etkileri: doku hipoksisi, asidoz, hipoglisemi

2. Mikrodolaşımda trombüslerin oluşumudur.

Ayrıca aynı klinik bulgular, hiperviskozite olmasa bile birliktelik gösteren perinatal patolojik olaylara bağlı gelişebilir.

Potansiyel olarak etkilenebilecek organlar:

1. Santral sinir sistemi
2. Böbrekler ve sürrenaller
3. Kardiyopulmoner sistem
4. Gastrointestinal sistem (2,9).

Hematokrit %60 veya üzerinde olduğunda kan akımı hiperviskoziteye bağlı olarak bozulur. Oksijen taşıma kapasitesi, hemoglobin düzeyi (oksijen bağlama kapasitesi) ve kan akımı tarafından belirlenmektedir ve normal hematokrit sınırlarında maksimaldir. Hematokrit düşük olduğunda, oksijen bağlama kapasitesindeki azalma nedeniyle oksijen transportu sınırlı hale gelirken; yüksek hematokrit de hiperviskoziteye sekonder olarak kan akımında azalmaya yol açmakta ve sonuçta oksijen transportu benzer şekilde sınırlanmaktadır. Hematokrit sabit iken kan volümünün artışı damar yatağını genişleterek periferik direnci azaltır, kan akımını ve sonuçta oksijen transportunu artırır. Bu fizyolojik gözlemler polisitemi tedavisinin temelini oluşturmaktadır (4).

Rosenkrantz (14,15) polisitemi/hiperviskozite ile birlikte serebral kan akımının ve arteriyel glukoz konsantrasyonunun azaldığını, serebral glukoz dağıtımını ve serebral glukoz alımının bozulduğunu göstermiştir.

Norman (16) polisitemi ile ilişkili morbiditeden yetersiz mikrosirkülasyonun sorumlu olduğunu saptamıştır.

Drew (5) ise polisitemi/hiperviskozite sendromunda nörolojik prognozu belirleyen primer faktörün hiperviskozite olduğunu bildirmektedir.

Sonuçta viskozite arttıkça perfüzyon ve doku oksijenizasyonu bozulmakta, plazma glukoz konsantrasyonu düşmekte, serebral glukoz alımı bozulmakta ve mikrotrombüs oluşumu artmaktadır.

IV. Etyoloji

Neonatal polisitemi genellikle iki temel mekanizmadan biri ile oluşmaktadır: artmış intrauterin eritropoez ya da fetal hipertransfüzyon (Tablo 1). Daha büyük çocuklarda görülen arteriyel hipoksemi (siyanotik kalp hastalığı, pulmoner hastalık), anormal hemoglobinler veya eritropoetin sekrete eden tümörler gibi diğer nedenler yenidoğan döneminde nadirdir, primer polisitemi ya da polisitemia vera ise hiç görülmez (4).

Normal term bebeklerde göbek kordonunun geç klempe edilmesi polisiteminin en sık görülen

Tablo 1. Neonatal polisitemi etyolojisi

Aktif (artmış intrauterin eritropoez)	Pasif (Eritrosit transfüzyonlarına sekonder)
<p>A. İntrauterin hipoksi/Plasental yetmezlik</p> <p>SGA bebekler Postmatürite Maternal hipertansiyon sendromları Maternal diabet Ağır maternal kalp hastalığı Maternal sigara içiciliği</p> <p>B. Fetal kaynaklı nedenler Neonatal hipertiroidi, hipotiroidi Konjenital adrenal hiperplazi Kromozom bozuklukları Trizomi 13 Trizomi 18 Trizomi 21 Hiperplastik visseromegali (BeckwitWiedemann sendromu)</p> <p>C. Yüksek rakım</p>	<p>A. Kordonun geç klemplenmesi B. Kordonun sıvazlanması C. Yer çekimi (bebeğin anneden aşağıda tutulması) D. Maternofetal transfüzyon E. İkizden ikize transfüzyon F. Klemplenmeden önce güçlü uterin kontraksiyonlar</p>
	(1,2,4,8)

nedenidir. Oh ve arkadaşlarının hayvan deneylerine göre akut intrapartum hipoksidede artan plasental transfüzyon, eritrosit kitle artışından sorumlu olabilir. Plasental yetmezlik ve kronik intrauterin hipoksi (tipik olarak SGA bebeklerde görülür) intrauterin eritropoez artışına yol açan en önemli faktörlerdir (4).

1. İntrauterin Eritropoez Artışı (Tablo 1)

Fetal hipoksi ya da eritropoetin üretimi regülasyonundaki değişiklik nedeniyle eritropoetin yüksektir.

Hipertansif anne bebekleri, diabetik anne bebekleri ve SGA bebekler bu grup içinde önemli bir yere sahiptirler. Diabetik anne bebeklerinin %40'ında, gestasyonel diabetik anne bebeklerinin ise %5-30'unda polisitemi saptanmıştır (2,17). Diabetik anne bebeğinde polisitemi gelişimi için ileri sürülen mekanizma hiperinsülinizmin oksijen tüketimini arttırarak fetal hipoksiye neden olması ve eritropoetin artmasıdır (2).

Green ve ark.ları (18) gebeliğin geç dönemlerindeki sıkı glisemik kontrolün neonatal polisitemi insidansını belirgin derecede azalttığını göstermişlerdir.

Kurlat ve ark.ları (19) hipertansif annelerin AGA bebeklerinde polisitemi riskinin genel popülasyondan 12.6 kat fazla olduğunu göstermiş ve maternal hipertansiyonun fetal büyümeden bağımsız olarak anlamlı bir polisitemi riski oluşturduğunu kanıtlamışlardır. Bu araştırmacılar erken tanı ve tedavi için tüm hipertansif annelerin bebeklerinin rutin olarak polisitemi açısından taranmasını önermektedirler.

Narang, Merchant ve ark.ları (20,21) da serilerinde SGA bebeklerde polisitemi insidansının (sırasıyla %24.3, %40), Drew (13) ise hiperviskozite sıklığının (%16.5) yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Down sendromu da polisiteminin sık görüldüğü durumlardan biridir. Widness ve ark.ları (22) Down sendromlu 16 bebeğin eritropoetin düzeylerinin kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin yüksek olduğunu bulmuşlar ve bu grupta polisitemi insidansının yüksek oluşunu kronik fetal hipoksiye bağlamışlardır. Kivivuori (23) 25 Down sendromlu bebekte doğumda polisitemi insidansının yüksek olduğunu doğrulamıştır.

2. Hipertransfüzyon

Doğumda plasental transfüzyonu arttıran durumlardır.

Kordonun geç klempe edilmesi: Plasental damarlardaki kan, fetal kan volümünün 1/3'üdür. 1 dakikada yarısı bebeğe geçebilir. 15 sn gecikme ile 75-78 ml/kg, 1 dk gecikme ile 80-87 ml/kg, 2 dk gecikme ile 83-93 ml/kg kan bebeğe geçer.

Yer çekimi: Plasentadan 10 cm aşağıda → umbilikal venle geçiş artar.

50 cm yukarda → plasental transfüzyon önlenir.

Maternal ilaç: Oksitosin 15 sn.den sonra klempe edilenlerde plasental transfüzyonu artırır.

Sezaryen doğum: Plasental transfüzyon riski daha düşük (aktif uterin kontraksiyon yok, yerçekimi etkisi)

İkizden ikize transfüzyon: İnterfetal transfüzyon=parabiozis sendromu. Monokoryoniklerde %15. Alıcı venöz taraftadır. Doğum sonu venöz htc farkı > %12-15'tir.

Honma ve ark.ları (24) monokoryonik ikizlerde ikizden ikize transfüzyon sonucu alıcı ikizde 1 yaşında nörolojik handikap gelişimi ile polisiteminin ilişkili olduğunu göstermişler, Sugama ve ark.ları (6) ise alıcı bir ikizde beyin anomalisi bildirmişlerdir.

Maternofetal transfüzyon: Normalde anneden bebeğe doğum sırasında az miktarda kan geçer (bebeklerin %10-80'inde). Ters Kleihauer- Betke testi ile (asit elusyon tekniği) neonatal kanda maternal eritrosit "hayaletleri" görülür. Transfüzyon fazla ise birkaç gün izlenebilir.

İntrapartum asfiksi: Uzamış fetal distreste bebeğe doğru umbilikal kan akımı artar. Asidoz kapiller sızmayı arttırarak plazma volümünü düşürür.

V. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

1. Santral sinir sistemi:

Bilinç değişiklikleri (letarji, aktivite azalması, hiperirritabilite)

Proksimal kas hipotonisi

Vazomotor instabilite

Kusma

*Konvulsiyon, tromboz, infarkt nadir (1,2,4,9).

Sugama ve ark.larının (6) bildirdiği ikizden ikize transfüzyonla komplike monozigotik ikizlerde, donör ikiz tamamen normal bir psikomotor gelişim gösterirken, alıcıda psikomotor gerilik ve polimikrogiri saptanmış, bu beyin anomalisi polisitemiye bağlı dolaşım bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir.

Arendar (7) gestasyon yaşı ortalama 33 hafta olan edinsel paraplejili 30 yenidoğandan oluşan serisinde, başka tanımlanmış bir neden yokken %22 oranında polisitemi bildirmiş, sonuçta tromboz/emboli ya da iskemi/hipoksi gibi vasküler bir olayın paraplejiye yol açan pek çok faktörün final noktası olduğu yorumunu getirmiştir.

2. Kardiyopulmoner sistem:

Siyanoz

Respiratuar distres

Taşikardi

Konjestif kalp yetmezliği nadir

Pulmoner hipertansiyon

Polisitemik hastalardaki bu bulgular, siyanotik konjenital kalp hastalığı ile karışmasına yol açabilir. Ekokardiyografi ile pulmoner vasküler direncin arttığı ve kardiyak outputun azaldığı ve bu bulguların parsiyel kan değişimi ile düzeldiği gösterilmiştir (1, 25,26).

3. Gastrointestinal sistem:

Beslenme güçlükleri

Nekrotizan enterokolit (NEK)

Beslenme güçlüğü sık görülür. Black ve ark.ları (27) etkilenen bebeklerde beslenme güçlüğü sıklığını %61 olarak bildirmektedirler.

NEK ise polisitemi/hiperviskozite sendromunun yol açtığı en gürültülü tablolardan biridir. Genellikle prematürelde geliştiği bilinen NEK 2000 gramın üzerindeki bebeklerde görüldüğünde %58 oranında polisitemi ile birlikte olduğu gösterilmiştir (28). Term yenidoğanlarda polisitemi/hiper-

viskozite ile NEK arasında bir ilişki olduğu kesin olsa da, NEK'in hastalığın kendisinin mi yoksa tedavisinin mi sonucu geliştiği net değildir. Wiswell ve Cornish (29) umbilikal ven yoluyla plazma ile parsiyel exchange transfüzyon (PET) uygulanan polisitemik olguların %3.7'sinde, Black ve ark.ları (27) ise %18.5'unda NEK oluştuğunu bildirmişlerdir. Buna karşılık son çalışmada yalnızca destek tedavisi alan 51 polisitemik olgunun hiçbirinde NEK gelişmemiştir. Hein (30) ticari bir ürün olan Plasmanat kullanarak, periferik infüzyon yoluyla uyguladığı PET sonrası 185 polisitemik bebeğin hiçbirinde NEK gözlememiştir. Görüldüğü gibi yalnızca polisitemi/hiperviskozitenin kendisi değil, tedavide kullanılan PET'un uygulama yolu (umbilikal ven, periferik) ve hatta dilüsyon için kullanılan sıvı da NEK gelişimi için belirleyici faktörlerdir.

Boehm ve ark.(31) 35 yenidoğanda polisiteminin, safra asitlerinin enterohepatik dolaşımı ve pankreatik enzimlerin aktiviteleri üzerine etkisini araştırmış ve sonuçta yaşamın ilk günlerinde polisiteminin klinik semptom olmadan sözü geçen fonksiyonların gelişimini geciktirdiği sonucuna varmışlardır.

4.Genitoüriner sistem:

- Oligüri
- Akut böbrek yetmezliği
- Renal ven trombozu
- Priapizm
- Testiküler infarkt (1,2,9,32)

5.Metabolik:

- Hipoglisemi (%12-40)
- Hipokalsemi (%1-11)
- Hipomagnezemi

Hipoglisemi polisitemik bebeklerde en sık (%12-40) rastlanan metabolik problemdir. Rosenkrantz'ın çalışmalarında (14,15) polisitemi/hiperviskozite ile birlikte serebral kan akımının, arteriyel glukoz konsantrasyonunun ve serebral glukoz alımının azaldığı gösterilmiştir.Polisitemi tanısı alan her bebeğin kan glukoz düzeyine bakılmalıdır (1).

Hipokalseminin yanısıra kolekalsiferolün renal metabolitinin de düşük olduğu saptanmıştır (1). Saggese ve ark.ları ise (33) polisitemik infantların kord kanında ve postnatal venöz plazmalarında "kalsitonin geni ile ilişkili peptid" düzeyinin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu peptid, lokal vazodilatasyonu stimüle ederek vasküler tonusu düzenlemekte ve hipokalsemiye yol açmaktadır. Polisitemik bebeklerde düzeyinin yüksek oluşu, polisitemiye yanıtta rol oynadığını düşündürmektedir.

6. Hematolojik :

Hiperbilirubinemi

Trombositopeni (%20-30)

Nadir olgularda koagülasyon bozuklukları (fibrinojen tüketim artışı, fibrin monomerlerinde artış, DİK, SGA'lı polisitemik bebeklerde antitrombin III düzeylerinde düşüklük) (1,34,35,36,37)

Retikülositoz (eritropoez fazla ise) (1,2,9).

Çok yeni bir araştırmalarında Acunaş ve ark.ları (38) trombositopeninin polisitemide semptomların ağırlığı ile bağlantı gösterdiğini, olasılıkla hiperviskozitenin bir göstergesi olabileceğini ileri sürmektedirler.

Stuart (39), diabetik anne bebeklerinde prostaglandin metabolitlerinde değişiklikler olduğunu ve bu metabolitlerin trombosit tüketimini ve trombozu arttırdığını kanıtlamışlardır. Polisitemide gözlenen trombositopeni de aynı şekilde trombosit aktivasyonunu yansıtıyor olabilir (1,39).

7. Diğer:

Renk değişiklikleri (pletore, siyanoz, sarılık)

Periferik gangren (1,2,9)

Scott (40) ikizden ikize transfüzyon saptanan bir monozigotik ikiz gebelikte, alıcı bebekte sol alt bacakta polisitemiye bağlı nekroz geliştiğini bildirmiştir.

Letts (41) ise Düzey III bir Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 15 yıllık izlemde amputasyona giden toplam 10 yenidoğan bebekle karşılaşmış ve polisiteminin önemli bir predispozan faktör

olduğunu belirtmiştir.

ÖZETLE: Polisitemik bebeklerin çoğu, özellikle de polisitemi rutin tarama sırasında ortaya çıkmış ise asemptomatiktir. Semptomlar genellikle hiperviskozite ve zayıf doku perfüzyonuna veya hipoglisemi ve hipokalsemi gibi birlikte görülen metabolik dengesizliklere bağlıdır. Sık görülen erken semptomlar: pletore, siyanoz (periferal staz nedeniyle), letarji, hipotoni, emme ve beslenme güçlükleri, titremedir. Ciddi komplikasyonlar ise kardiyorespiratuar distres, konvülsiyonlar, periferal gangren, nekrotizan enterokolit, renal yetmezlik (seyrek olarak renal ven trombozu nedeniyle) ve priapizmdir. Artmış eritrosit kütleli hemoglobin katabolizmasını arttıracak için hiperbilirubinemi sık görülür ve bazen safra taşlarına rastlanabilir (4).

VI. Tanı

Semptomatik bir bebekte venöz hematokritin %65 veya üzerinde olması (veya hemoglobinin 22 g/dl nin üzerinde olması) polisitemi varlığını doğrular. Ancak polisitemi için sağlıklı yenidoğanlar taranırken yaşamın ilk 12 saatinde hematokriti etkileyen birtakım fizyolojik değişkenler de göz önüne alınmalıdır:

1. Kordun klempe edilme zamanı - hemen klempe edilmesi (30 sn içinde) plasental transfüzyonu minimal hale getirir.
2. Örneklerin alınma zamanı - doğumdan sonra hematokrit yükselerek 2. saatte pik yapar, daha sonra yavaşça azalarak 12-18. saatlerde kordon kanı düzeylerine ulaşır.
3. Örneklerin alındığı yer - topuktan alınan kan venöz kandan yüksektir (fark topuğu önceden ısıtarak minime indirilebilir).
4. Hematokritin ölçüm yöntemi - çevrilerek bakılan değerler elektronik hücre sayımı ile elde edilenlerden daha yüksektir ve kan viskozitesi ile daha iyi bir korelasyon gösterir (4,42,43).

Polisitemi taramasını standardize edip basitleştirmek için:

- Doğumda kordon 30-45. saniye civarında klempe edilmeli;
- Dördüncü-altıncı saatlerde ısıtılmış

topuktan kan örneği alınmalı

- Hematokrit çevrilerek bakılmalı
- Eğer sonuç > %70 ise test venöz kan örneği ile yinelenmelidir.
- Venöz hematokritin > %65 olması polisitemi anlamındadır.

Bu yaklaşımla yenidoğanların %1-5'i polisitemiktir. Prematürite arttıkça hematokrit azaldığı için, prematürelde polisitemiye matürlerdeki sıklıkta rastlanmamaktadır.

VII. Ayırıcı Tanı

A. Yalancı yüksek hematokrit: Örneğin topuktan alınmış, venöz örnekle doğrulanmamış olduğu durumlar.

B. Dehidratasyon: Yalancı yüksek hematokrit değerleriyle karşılaşılır. Kilo kaybı ve idrar çıkışında azalma duyarlı göstergelerdir. Doğum kilosunun > %8-10'u kaybedilmişse dehidratasyona sekonder hemokonsantrasyon düşünülür. Genellikle 2.,3. günde görülür.

C. Gerçek polisitemi (2)

Polisitemi tanısı konduktan sonra nedeni araştırılmalıdır (Tablo 1). Polisitemi özellikle diabetik anne bebeklerinde, Down sendromunda, maternal hipertansiyon varlığında, SGA bebeklerde sıktır. Ancak olguların çoğunda görünür bir neden bulunamaz. Polisitemi saptandığında mutlaka serum bilirubin, glukoz, kalsiyum, kan üre nitrojeni ve kreatinin analizleri de yapılmalıdır. (4).

VIII. Tedavi-Yeni Yaklaşımlar

Tedavide hipovolemiyi indüklemeyen RBC kütleli azaltmak için izovolumetrik parsiyel exchange transfüzyon (PET) önerilmektedir. Polisitemik bebeklerde izovolumetrik hemodilüzyonun derinin kapiller perfüzyonu ve derinin vazomotor aktivitesi üzerine yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (16,17).

PET uygulama kararı için kriter olarak alınan venöz hematokrit değeri bebeğin semptomatik olup olmamasına göre değişmektedir.

San Francisco'da California Üniversitesi'nde venöz hematokriti %60'ın üzerinde olan tüm semp-

tomatik ve %65'in üzerinde olan tüm asemptomatik bebeklere parsiyel kan değişimi uygulanmakta, serum fizyolojik (SF) veya %5 albüminli SF kullanılmaktadır. Günümüzdeki pek çok merkezin yaklaşımı ise semptomatik bebeklerde venöz hematokrit > %65, semptomatik bebeklerde ise venöz hct > %70 ise PET uygulanmasıdır (3,12).

Ancak son çalışmalar PET'un uzun süreli yararlılığı hakkında kuşku uyandırmıştır. Bu yönüyle neonatal polisitemi/hiperviskozite sendromu pediatri tere düte bırakmaya devam etmektedir. PET olasılıkla yalnızca belirgin morbidite kuşkusunu olan bebeklere uygulanmalıdır (3).

Polisitemik bebeklerde umbilikal kateterizasyonun portal ven trombozu, portal ven flebiti, ve azalmış plazma volümü (eğer tek başına flebotomi uygulanırsa) gibi riskleri vardır. Ayrıca polisitemili tüm bebekleri tedavi etmenin sonucu iyileştirmeyeceğine ilişkin kanıtlar elde edilmiştir:

Bada ve arkadaşlarının bir çalışmasında (44) PET uygulanan semptomatik bebeklerde kan viskozitesi azalmış, serebral kan akımı düzelmiş ve semptomlar iyileşmiştir. Tedaviden önce asemptomatik olan bebeklerde ise PET ile serebral kan akımı çok az değişmiş veya hiç etkilenmemiştir.

Asemptomatik bebeklerde geç, hafif nöropsikolojik handikap riskinin artmış olmasına karşın, prospektif çalışmalar bu bebekler için parsiyel exchange transfüzyonun büyük bir yararı olduğunu göstermemişlerdir (45).

PET'un hangi bebeklere uygulanacağı tartışmaları yanısıra son yıllarda PET tekniğinde büyük değişiklikler olmuş, kan ürünlerinin kullanımından vazgeçilmiştir. Araştırmaların sonucunda günümüzde tercih edilen kristaloid solüsyonlar ucuz, anaflaktik reaksiyon riski taşımayan, sterilize olabilen ürünlerdir ve TDP'nin aksine viral infeksiyon bulaştırma riski taşımazlar (3). Yakın zamanda PET'da kullanılan sıvının etkinlik ve güvenliliğini araştıran çalışmalara örnekler:

Rothmaier (46) polisitemik bebeklerde kristaloid solüsyon (RL) kullanılarak yapılan PET'un, hematokritin düşürülmesinde bir kolloid (taze donmuş plazma= TDP) kullanılarak yapılan

PET kadar etkin olduğu göstermiştir.

Wong (47) PET'da replasman sıvıları olarak %5'lik albümin ve SF'I karşılaştırmış ve her ikisinin de eşit etkinlikte olduğunu bulmuştur.

Deorari (48) semptomatik polisitemik bebeklerde SF ve plazma ile yapılan PET ları karşılaştırmış ve her iki sıvı ile de benzer Hct düşüşleri olduğunu gözlemlemiştir. Her iki durumda da değişiklikler 24 saat sürmüştür. SF'in plazma kadar etkin ve güvenli olduğu sonucuna varmıştır.

Bazı yazarlar TDP'nin fibrinojen konsantrasyonunu arttırarak paradoksal viskozite artışına yol açabileceğini düşünmektedirler (2).

Ayrıca TDP ile parsiyel exchange transfüzyonla NEK arasında bir ilişki bildirilmiş (27), albümin gibi pürifiye plazma protein deriveleri ile yapılan kan değişimlerinde ise böyle bir ilişkiye rastlanmamıştır (30).

Parsiyel exchange transfüzyon için kan alınması için en kolay yol umbilikal arter kateteridir. Kanın alınması için herhangi bir damar kullanılabilir, volüm infüzyonu içinse arteriyel yol dışındakiler kullanılmalıdır. Sağ atriuma yerleştirilen bir umbilikal venöz kateter de kabul edilebilir bir yoldur, ancak doğru yere ulaşamaz ise kateter damar içinde kanın alınabilmesine olanak tanıyacak uzaklığa yerleştirilmelidir. Değiştirilecek total kan hacmi (KV) hesaplaması aşağıdaki formüle göre yapılır (Oski ve Naiman,1982) (4):

Değiştirilecek kan hacmi=

$$\frac{\text{Bulunan Hct} - \text{istenen Hct} \times \text{KV (ml/kg)} \times \text{ağırlık (kg)}}{\text{Bulunan Hct}}$$

Tahmini KV genellikle 100 ml/kg dır. Diabetik anne bebeklerinde ise daha düşük olabilir (80-85 ml/kg).

ÖRNEK: Dispneik 3 kg ağırlığında bir bebeğin hematokriti %80.

Kan volümü: 3 kg x 100 ml/kg = 300 ml

$$\frac{\text{Bulunan Hct} - \text{istenen Hct}}{\text{Bulunan Hct}} = \frac{80 - 55}{80} = 0.31$$

Değiştirilecek kan hacmi= 300 ml x 0.31= 93 ml

Eşlik eden hipoglisemi kötü nörolojik prognoz açısından önemli bir belirleyici olduğu için

dikkatli monitörizasyon ve yeterli glukoz ve hidrasyonun sağlanması önemlidir.

IX. Prognoz

Polisitemide temel odak noktası uzun dönem nörolojik sonuçlardır:

Liem ve ark.ları (49) near-infrared spektrofotometriyi kullanarak anemide kan transfüzyonunun serebral oksijenasyonu arttırdığını; buna karşılık polisitemide hemodilüzyonun olasılıkla serebral perfüzyonu arttırdığı halde serebral oksijenasyonu düzeltmediğini bildirmişlerdir.

Drew ve ark.ları (5) kordon kanında hiperviskozitesi olan 7 yaşındaki çocukların normal viskoziteye sahip çocuklarla karşılaştırıldığında nörolojik sekel oranının 3 kat fazla olduğunu ileri sürmektedirler. Hiperviskozite, polisitemi olsun olmasın, oldukça yüksek risk yaratan bir durumdur.

Black ve DeLaney'in serilerinde de (50,45) neonatal hiperviskozite sendromu yaşamış olan okul çağı çocuklarında tedaviden bağımsız olarak IQ skorlarında düşüklük saptanmıştır.

Bada ve ark.larının (44) çalışmalarında ise hiperviskoziteli bebekler ve kontrol grubu; semptomatik ve asemptomatik hiperviskozite grupları arasında uzun dönem prognoz açısından farklılık görülmediği gibi PET yapılan ve yapılmayan asemptomatik polisitemili bebekler arasında da bu farklılığın olmadığı bildirilmiştir. Uzun dönem prognozu ise polisitemi ve PET'dan daha çok, diğer perinatal risk faktörlerinin etkilediğini ileri sürmüşlerdir.

Önceki yıllara ait bazı preliminer çalışmalar nörolojik sekeli azaltma açısından PET lehine sonuçlar vermiştir (9).

ÖZETLE:

· hematokriti düşürmek için uygulanan PET viskoziteyi azaltacak, fizyolojik bozuklukların pek çoğunu düzeltecek ve birçok semptomu ortadan kaldıracaktır;

· ancak yeni veriler bu çocukların uzun süreli sonuçlarına belirgin bir etkisi olduğunu göstermemektedir*.

· asemptomatik polisitemik bebeklerde de

nörolojik sekel riski yüksek saptanmış, ancak aynı perinatal öyküye sahip normositemik kontrollerde de benzer artmış risk olduğu kanıtlanmıştır.

· SF'le hatta RL'la yapılan PET da semptomatik polisitemik bebeklerde plazma kadar etkin ve güvenlidir. Serumla yapılan PET'le karşılaştırılabilir hemodilüzyon sağladıkları gibi bebekleri kan ürünlerinin risklerine maruz bırakmadan hipervolemiyi düzeltirler.

*Bu nedenle son yıllarda bazı merkezlerde asemptomatik bebeklerde PET uygulanması için alınan venöz Htc sınırı %75 ve üzeridir (2).

KAYNAKLAR

1. Werner EJ. Neonatal polycythemia and hyperviscosity. Clin Perinatol 1995; 22 (3): 693-710.
2. Peevy KJ. Polycythemia and hyperviscosity. In: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE, eds. Neonatology. Appleton & Lange. Stamford, 1999: 322-5.
3. Fanaroff AA, Maisels MJ, Stevenson DK. The Year Book of Neonatal and Perinatal Medicine. Mosby, St. Louis, 1998:297-9.
4. Mentzer WC, Glader BE. Polycythemia. In: Taeusch HW, Ballard RA, eds. Avery's Diseases of the Newborn. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 1104-6.
5. Drew JH, Guaran RL, Cichello M, et al: Neonatal whole blood hyperviscosity: The important factor influencing later neurologic function is the viscosity and not the polycythemia. Clin Hemorrheol Microcirc 1997; 17: 67-72.
6. Sugama S, Kusano K. Monozygous twin with polymicrogyria and normal co-twin. Pediatr Neurol 1994; 11 (1): 62-3.
7. Arendar G, Samara E, Palmas C. Neonatal acquired paraplegia: retrospective review of 30 patients. J Pediatr Orthop B 1999; 8 (2): 80-3.
8. Johnson MM, Rodden DJ, Collins S. Newborn hematology. In: Merenstein GB, Gardner SL, eds. Handbook of Neonatal Intensive Care. Mosby, St. Louis, 1998: 379-81.
9. Goorin AM. Polycythemia. In: Cloherty JP, Stark AR, eds. Manual of Neonatal Care. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998:466-9.
10. Zenk KE. Polycythemia. In: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE eds. Neonatology. Appleton & Lange. Stamford, 1999: 277-9.
11. Krishnan L, Rahim A. Neonatal polycythemia. Indian J Pediatr 1997; 64 (4): 541-6.
12. Carmi D, Wolach B, Dolfin T, Merlob P. Polycythemia of

- the preterm and full-term infant: relationship between hematocrit and gestational age, total blood solutes, reticulocyte count, and blood pH. *Biol Neonate* 1992; 61 (3): 173-8.
13. Drew JH, Guaran RL, Grauer S, Hobbs JB. Cord whole blood hyperviscosity: measurement, definition, incidence and clinical features. *J Pediatr Child Health* 1991; 27 (6): 363-5.
 14. Rosenkrantz TS, Philipps AF, Skrzypczak Ps, Raye JR. Cerebral metabolism in the newborn lamb with polycythemia. *Pediatr Res* 1988; 23 (3): 329-33.
 15. Rosenkrantz TS, Philipps AF, Knox I, Zalneraitis EL, Porte PJ, Skrzypczak Ps, Raye JR. Regulation of cerebral glucose metabolism in normal and polycythemic newborn lambs. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12 (5): 856-65.
 16. Norman M, Fagrell B, Herin P. Effects of neonatal polycythemia and hemodilution on capillary perfusion. *J Pediatr* 1992; 121 (1): 103-8.
 17. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152 (3): 249-54.
 18. Green DW, Khoury J, Mimouni F. Neonatal hematocrit and maternal glycemic control in insulin-dependent diabetes. *J Pediatr* 1992; 120 (2): 302-5.
 19. Kurlat I, Sola A. Neonatal polycythemia in appropriately grown infants of hypertensive mothers. *Acta Paediatr* 1992; 81 (9): 662-4.
 20. Narang A, Chaudhuri MK, Kumar P. Small for gestational age babies: Indian scene. *Indian J Pediatr* 1997; 64 (2): 221-4.
 21. Merchant RH, Phadke SD, Sakhalkar VS, Agashe VS, Puniyani RR. Hematocrit and whole blood viscosity in newborns: analysis of 100 cases. *Indian Pediatr* 1992; 29 (5): 555-61.
 22. Widness JA, Puschel SM, Pezzullo JC, Clemons GK. Elevated erythropoietin levels in cord blood of newborns with Down's syndrome. *Biol Neonate* 1994; 66 (1): 50-5.
 23. Kivivuori SM, Rajantie J, Siimes MA. Peripheral blood cell counts in infants with Down's syndrome. *Clin Genet* 1996; 49 (1): 15-9.
 24. Honma Y, Minakami H, Eguchi Y, Uchida A, Izumi A, Sato I. Relation between hemoglobin discordance and adverse outcome in monozygotic twins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78 (3): 207-11.
 25. Murphy DJ Jr, Reller MD, Meyer RA. Effects of neonatal polycythemia and partial exchange transfusion on cardiac function. *Pediatrics* 1985; 76: 909-13.
 26. LeBlanc MH, Kotagal UR, Leinman LI. Physiologic effects of hypervolemic polycythemia in newborn dogs. *J Appl Physiol* 1982; 53: 865-72.
 27. Black VD, Rumack CM, Lubchenco LO. Gastrointestinal injury in polycythemic term infants. *Pediatrics* 1985; 76: 225-31.
 28. Wilson R, del Portillo M, Schmidt E. Risk factors for necrotizing enterocolitis in infants weighing more than 2000 grams at birth. *Pediatrics* 1983; 71: 19-22.
 29. Wiswell TE, Cornish DJ. Fresh frozen plasma partial exchange transfusion and necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1986; 77: 786-7.
 30. Hein HA, Lathrop SS. Partial exchange transfusion in term, polycythemic neonates. Absence of association with severe gastrointestinal injury. *Pediatrics* 1987; 80: 75-8.
 31. Boehm G, Delitzsch AK, Senger H, DelSanto A, Moro G, Minoli I. Postnatal development of liver and exocrine pancreas in polycythemic newborn infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 15 (3): 310-4.
 32. Walker JR, Casele AJ. Prolonged penile erection in the newborn. *Urology* 1997; 50 (5): 796-9.
 33. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI. Elevated calcitonin-gene related peptide in polycythemic newborn infants. *Acta Paediatr* 1992; 81: 966-8.
 34. LeBlanc MH, Edwards JD. Acute polycythemia increases the disappearance rate of clottable fibrinogen in the newborn dog. *Pediatr Res* 1986; 20: 151-4.
 35. Katz J, Rodriguez E, Mandani G. Normal coagulation findings, thrombocytopenia, and peripheral hemoconcentration in neonatal polycythemia. *J Pediatr* 1982; 101: 99-102.
 36. Peters M, ten-Cate JW, Koo LH. Persistent antithrombin III deficiency: Risk factor for thromboembolic complications in neonates small for gestational age. *J Pediatr* 1984; 105: 310-4.
 37. Rivers RPA. Coagulation changes associated with high hematocrit in the newborn infant. *Acta Paediatr* 1975; 64: 449-56.
 38. Acunas B, Celtik C, Vatansever U, Karasalihoglu S. Thrombocytopenia: an important indicator for the application of partial exchange transfusion in polycythemic newborn infants? *Pediatr Int* 2000; 42 (4): 343-7.
 39. Stuart MJ, Sunderji SG, Allen JB. Decreased prostacyclin production in the infant of the diabetic mother. *J Lab Clin Med* 1981; 98: 412-5.
 40. Scott F, Evans N. Distal gangrene in a polycythemic recipient fetus in twin-twin transfusion. *Obstet Gynecol* 1995; 86 (4): 677-9.
 41. Letts M, Blastorah B, al-Azzam S. Neonatal gangrene of the extremities. *J Pediatr Orthop* 1997; 17 (3): 397-401.
 42. Villalta IA, Pramanik AK, Diaz-Blanco J. Diagnostic errors in neonatal polycythemia based on method of hematocrit determination. *J Pediatr* 1989; 115: 460.
 43. Herzog B, Felton B. Hemoglobin screening for normal newborns. *J Perinatol* 1994; 14 (4): 285-9.
 44. Bada HS, Korones SB, Pourcyrous M, Wong SP, Wilson

- WM, Kolni HW, Ford DL. Asymptomatic syndrome of polycythemic hyperviscosity: effect of partial plasma exchange transfusion. *J Pediatr* 1992; 120 (4): 579-85.
45. Delaney-Black V, Camp BW, Lubchenco LO, Swanson C, Roberts L, Gaherty P, Swanson B. Neonatal hyperviscosity association with lower achievement and IQ scores at school age. *Pediatrics* 1989; 83 (5): 662-7.
46. Rothmaier A, Arlettaz R, Bauer K. Randomized controlled trial of Ringer solution versus serum for partial exchange transfusion in neonatal polycythemia. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 53-6.
47. Wong W, Fok TF, Lee CH. Randomized controlled trial : comparison of colloid or crystalloid for partial exchange transfusion for treatment of neonatal polycythemia. *Arch Dis Child* 1997; 77: 115-8.
48. Deorari AK, Paul VK, Shreshta L, et al. Symptomatic neonatal polycythemia: Comparison of partial exchange transfusion with saline versus plasma. *Indian Pediatr* 1995; 32: 1167-71.
49. Liem KD, Hopman JC, Oeseburg B, et al. The effect of blood transfusion and haemodilution on cerebral oxygenation and haemodynamics in newborn infants investigated by near infrared spectrophotometry. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 305-10.
50. Black VD. Developmental and neurologic sequelae in neonatal hyperviscosity syndrome. *Pediatrics* 1982; 69: 426.