

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE
BİSİTOPENİ/ PANSİTOPENİ GELİŞMİŞ
HASTALARDA RİSK FAKTÖRLERİ VE
PROGNOZUN ARAŞTIRILMASI**

DR. ECE TÜSÜZ ÖNATA

UZMANLIK TEZİ

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Hale ÖREN

İZMİR 2020

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
GRAFİK LİSTESİ.....	VII
KISALTMALAR.....	VIII
TEŞEKKÜR.....	X
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Yenidoğanlarda Anemi.....	6
2.1.1. Yenidoğanlarda Anemi Tanımı.....	6
2.1.2. Yenidoğanlarda Anemi Nedenleri.....	6
2.1.3. Yenidoğanlarda Anemi Tanısal Yaklaşım	7
2.1.3.1. Öykü.....	10
2.1.3.2. Fizik Muayene.....	10
2.1.3.1. Laboratuvar Tetkikleri.....	10
2.1.4. Yenidoğanlarda Anemi Tedavisi.....	11
2.1.4.1. Eritrosit Transfüzyonu.....	11
2.1.4.1. Eritropoietin.....	11

2.2. Yenidoğanlarda Nötropeni.....	21
2.2.1. Yenidoğanlarda Nötropeni Tanımı.....	21
2.2.2. Yenidoğanlarda Nötropeni Nedenleri.....	21
2.2.3. Yenidoğan Nötropenisinde Klinik.....	23
2.2.4. Yenidoğan Nötropenisine Yaklaşım.....	24
2.2.5. Yenidoğan Nötropenisinde Tedavi.....	25
2.2.5.1. Antibiyotikler.....	25
2.2.5.2. Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör ve Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör	25
2.2.5.3. İntravenoz İmmunoglobulin.....	25
2.3. Yenidoğanlarda Trombositopeni.....	31
2.3.1. Yenidoğanlarda Trombositopeni Tanımı.....	31
2.3.2. Yenidoğanlarda Trombositopeni Nedenleri.....	32
2.3.3. Yenidoğanlarda Trombositopeninde Klinik.....	33
2.3.4. Yenidoğanlarda Trombositopeniye Tanısal Yaklaşım.....	33
2.3.5. Spesifik Trombositopenilerin Klinik - Laboratuvar Özellikleri ve Tedavileri.....	34
2.3.5.1. Fetal ve Neonatal Alloimmun Trombositopeni (NAİT).....	34
2.3.5.2. Neonatal Otoimmün Trombositopeni.....	35
2.3.5.3. Anöploidilerle Birlikte Neonatal Trombositopeni.....	35
2.3.5.4. Maternal Diyabet, Gestasyonel Hipertansiyon veya IUGR'ye Sekonder Gelişen Kronik Fetal Hipoksiye Bağlı Trombositopeni.....	35
2.3.5.5. Eritroblastozis Fetalis veya Exchange Transfüzyona Sekonder Gelişen Trombositopeni.....	36
2.3.5.6. Konjenital Enfeksiyonlara Sekonder Gelişen Trombositopeni	36

2.3.5.7. Metabolik Hastalıklara ve Kemik İliği Hastalıklarına Sekonder Gelişen Trombositopeni.....	36
2.3.5.8. Geç Sepsis ve Nekrotizan Enterokolite Sekonder Gelişen Trombositopeni.....	36
2.3.5.9. İlaçlara Bağlı Trombositopeni	37
2.3.5.10. Kasabach Meritt Sendromu.....	37
2.3.5.11. Trombotik Bozukluklar	37
2.3.5.12. Kalıtsal Trombositopeniler	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
4. BULGULAR.....	49
5. TARTIŞMA.....	69
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	74
7. KAYNAKLAR.....	77
8. EKLER.....	87

TABLO LİSTESİ:

Tablo 1. Yenidoğanda anemi nedenleri.....	14
Tablo 2. Konjenital anemi ile ilişkili sendromlar	16
Tablo 3. Yenidoğan anemisinde Türk Neonatoloji Derneği transfüzyon önerileri.....	20
Tablo 4. Yenidoğanda nötropeni nedenleri	26
Tablo 5. Nötropeni ile ilişkili enfeksiyonlar.....	28
Tablo 6. İdiyopatik ilaç ilişkili nötropeniye neden olan ilaçlar	29
Tablo 7. Fetal ve neonatal trombositopeni sınıflaması.....	40
Tablo 8. Türk Neonatoloji Derneği trombosit transfüzyonu için önerilen eşik değerler.....	41
Tablo 9. İzole trombositopeni ile ilişkili ilaçlar.....	42
Tablo 10. Neonatal dönemde ortaya çıkabilecek kalıtsal trombositopenik sendromlar.....	44
Tablo 11. Bisitopeni/pansitopenisi olan hastaların anne yaşına göre dağılımı.....	50
Tablo 12. Antenatal ve natal risk faktörlerinin tüm popülasyonda dağılımı	51
Tablo 13. Bisitopeni/pansitopeni olan hastaların annelerinde hipertansiyon sıklığı.....	51
Tablo 14. Bisitopeni/pansitopeni olan hastaların annelerinde diabetes mellitus sıklığı.....	52
Tablo 15. Bisitopeni/pansitopeni olan hastaların annelerinde romatolojik hastalık sıklığı.....	52

Tablo 16. Bisitopeni/pansitopeni olan hastaların annelerinde EMR sıklığı.....	52
Tablo 17. Bisitopeni/ pansitopeni olan hastalarda doğumda hipoksi sıklığı	53
Tablo 18. Bisitopeni olan hastalarda hastalık başlangıç günü, nadir günü ve düzelme günü.....	54
Tablo 19. Pansitopeni olan hastalarda hastalık başlangıç günü, nadir günü ve düzelme günü.....	55
Tablo 20. Bisitopeni komponentlerine göre hastalık başlangıç günü, nadir günü ve düzelme günü.....	56
Tablo 21. Bisitopeni saptanan hastaların primer tanıları.....	58
Tablo 22. Bisitopeni/ pansitopenik hastalarda görülen klinik bulgular.....	59
Tablo 23. Pansitopenik hastalarda gözlenen diğer klinik bulgular	59
Tablo 24. Bisitopenik hastalarda gözlenen diğer klinik bulgular	60
Tablo 25. Bisitopenik hastalarda hastalık görüldüğünde kullanılmakta olan antibiyotikler	62
Tablo 26. Pansitopenik hastalarda hastalık görüldüğünde kullanılmakta olan antibiyotikler	62
Tablo 27. Bisitopenik hastalarda tedavide kullanılan diğer ilaçlar.....	63
Tablo 28. Pansitopenik hastalarda tedavide kullanılan diğer ilaçlar.....	63
Tablo 29. Bisitopeni/ pansitopeni olan hastalarda prognoz	64
Tablo 30. Ciddi anemi, nötropeni ve trombositopenisi olan hastaların oranı.....	66

ŞEKİL LİSTESİ:

Şekil 1 A. Yenidoğan anemisinde ayırıcı tanı için akış şeması.....	17
Şekil 1 B. Yenidoğan anemisinde ayırıcı tanıda indirekt bilirubin, periferik yayma ve Direkt Coombs sonuçlarına göre yaklaşım.....	18
Şekil 2. Bozulmuş eritrosit üretimine bağlı yenidoğan anemisinde ayırıcı tanı için akış şeması.....	19
Şekil 3. Çocukluk çağında nötropeniye yaklaşım.....	30
Şekil 4. Erken başlangıçlı neonatal trombositopeniye yaklaşım algoritması.....	45
Şekil 5. Geç başlangıçlı neonatal trombositopeniye yaklaşım algoritması.....	46

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Gebelik yaşına göre kan hemoglobin ve hematokrit konsantrasyonları için referans aralıkları.....	12
Grafik 2. Yaşamın ilk 28 günü boyunca hematokrit ve hemoglobin konsantrasyonu için referans aralıkları.....	13
Grafik 3. Term ve terme yakın (>36 gestasyon haftası) yenidoğanlarda ilk 72 saatte nötrofil sayısı referans aralıkları.....	26
Grafik 4. Preterm (28-36 haftalık gebelik) yenidoğanların ilk 72 saatte nötrofil sayısı referans aralıkları.....	27
Grafik 5. <28 gestasyon haftasında doğan yenidoğanların ilk 72 saatte nötrofil sayısı referans aralıkları.....	27
Grafik 6. 22 - 42 gestasyon haftasında doğan yenidoğanlarda ilk kaydedilen trombosit sayıları	29
Grafik 7. Doğumdan sonraki ilk 90 gün boyunca trombosit sayılarındaki değişim...	32
Grafik 8. Bisitopenik hastaların bisitopeni komponentlerine göre dağılımı	53
Grafik 9. Bisitopeni ve pansitopeninin yıllara göre dağılımı.....	54
Grafik 10. Bisitopenik hastalarda ex olma nedenleri.....	65

KISALTMALAR

Hb: Hemoglobin

Hct: Hematokrit

NICU: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

RBC: Kırmızı kan hücresi

FMH: Fetomaternal hemoraji

HbF: Fetal hemoglobin

HS: Herediter sferositoz

TORCH: Toksoplazmozis, Rubella, Sitomegalovirüs ve Herpes simpleks virüs

MCV: Ortalama korpüsküler hacim

CMV: Sitomegalovirüs

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

HSV: Herpes simpleks virüs

VLBW: Çok düşük doğum ağırlıklı

rhEPO: Rekombinant insan eritropoietin

G6PD: Glukoz-6-Fosfat dehidrogenaz

OD: Otozomal dominant

OR: Otozomal resesif

ATR-16: 16. kromozom ilişkili α -talasemi/ mental retardasyon

ATR-X: X- ilişkili α -talasemi/ mental retardasyon

DAT: Direkt antiglobulin testi

MAHA: Mikroanjiyopatik hemolitik anemi

DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon

Kİ: Kemik iliği

KİA: Kemik iliği aspirasyonu

PMN: Polimorfonükleer nötrofil

LCH: Langerhans hücreli histiositoz

DBA: Diamond Blackfan anemisi

HHFNC : Nemlendirilmiş yüksek akışlı nazal kanül

KTA: Kalp tepe atımı

ANC: Toplam nötrofil sayısı

RSV: Respiratuar sinsityal virüs

HNA: Kalıtsal insan nötrofil antijenleri

NEK: Nekrotizan enterokolit
ELA2: Nötrofil elastaz geni
G-CSF: Granülosit koloni uyarıcı faktör
GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
EBV: Epstein-Barr virüsü
HHV-6: İnsan Herpes virüsü 6
TBC: Tüberküloz
C3, C4: Kompleman 3, 4
Fe: Demir
TDBK: Total demir bağlama kapasitesi
NAITP : Neonatal alloimmün trombositopeni
ICH: İntrakraniyal kanama
IUGR: İntrauterin gelişme geriliği
TTP: Trombotik trombositopenik purpura
HUS: Hemolitik üremik sendrom
HIT: Heparine bağlı trombositopeni
WAS: Wiskott-Aldrich sendromu
NK hücre: Doğal öldürücü hücreler
TAR Sendromu: Trombositopeni ve radius yokluğu
CAMT: Konjenital amegakaryositik trombositopeni
ATRU: Radyoular sinoztoz ile birlikte amegakaryositik trombositopeni
ITP: İdiopatik trombositopeni
SLE: Sistemik lupus eritematozus
GBS: Grup B streptokok
DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon
ADDA: Aşırı düşük doğum ağırlıklı
IVK: İntraventriküler kanama
ECMO: Ektrakorporal membran oksijenasyonu
SGA: Doğum kilosu gestasyon haftasına göre %10 persantilin altında
EMR: Erken membran rüptürü
PDA: Patent duktus arteriosus
HİE: Hipoksik iskemik ensefalopati
HLH: Hema-fagositik lenfoblastik lenfositosis

TEŞEKKÜR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre içerisinde desteklerinden dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Hale Ören'e,

Tez çalışmam sırasında bilgi, beceri ve birikimlerinden faydalandığım Yenidoğan Bilim Dalı'ndan Uzm. Dr Müge Üstkaya Sungur'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimini esirgemeyen değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Murat Duman'a,

İlminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum tüm hocalarıma,

Tez çalışmamın istatistiksel analiz kısmında yardımlarını esirgemeyen Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Hülya Ellidokuz' a ve Dr. Asım Leblebici'ye,

Zorlu asistanlık sürecini beraber geçirdiğim, büyük bir özveriyle ve titizlikle çalışan doktor arkadaşlarıma,

Eğitimime katkıda bulunan, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm uzmanlarıma,

Tezimin verilerinin toplanmasında yardımlarını esirgemeyen sevgili ablam Pınar Alıcı Erdal'a,

En önemlisi destekleriyle her zaman yanımda olan, zorlu ve stresli meslek hayatıma katlanan, canım aileme ve ailemin her ferdine teşekkür ederim.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Yenidoğan anemisi, nötropenisi ve trombositopenisi yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde özellikle preterm ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda sık görülen hematolojik problemlerdir. Yenidoğanlar en çok transfüze edilen hasta gruplarından biridir. Literatürde yenidoğan anemisi, trombositopenisi ve nötropenisini ayrı ayrı değerlendiren çalışmalar mevcut olup henüz yenidoğan bisitopenisi ve pansitopenisi ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda yenidoğan servis ve yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda pansitopeni/ bisitopeni tablosunu ortaya çıkaran nedenler ve risk faktörlerinin belirlenerek önlenabilir nedenlerin ortadan kaldırılmasıyla pansitopeni/ bisitopeni sıklığının azaltılması, sitopenik yenidoğanlarda tedavi ve klinik izlem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 01/01/2015- 31/12/2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yenidoğan 1. , 2. ve 3. düzey yoğun bakım ünitelerinde yatan 2672 hasta yaşamının ilk 1 ayında bisitopeni/ pansitopeni geliştirmesi açısından retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve klinik özellikleri kaydedildi.

Bulgular: 2672 yenidoğanda bisitopeni prevalansı %3,4; pansitopeni prevalansı %0,4 olarak bulundu. Antenatal ve natal risk faktörlerinden preterm doğum, asfiktik doğum ve düşük doğum ağırlığının bisitopeni ve pansitopeni için risk faktörü olduğu; sezeryan doğum ve gestasyonel hipertansiyonun bisitopeni için risk faktörü olduğu saptandı. Cinsiyet, anne yaşı, erken membran rüptürü, gestasyonel diyabet ve annede romatolojik hastalık risk faktörü olarak bulunmadı. Bisitopeni ve pansitopeninin en sık saptanan nedeni sepsisti.

Bisitopeninin ortalama ilk saptanma günü 6. gün, nadir günü 6. gün ve düzelme günü bisitopeninin başlangıcından sonraki 3. gün pansitopeninin ortalama başlangıç günü 5. gün, nadir günü 6. gün ve düzelme günü pansitopeninin başlangıcından sonraki 7. gün olarak bulundu. Hastaların %4,9’unda ilk 1 ay içinde bisitopeni/pansitopeninin tekrarladığı görüldü.

Bisitopenik hastalarda ortalama transfüzyon sayısının (eritrosit süspansiyonu ve aferez trombosit) 2,16; pansitopenik hastalarda 5,64 olduğu saptandı. Transfüzyon sayısı ile düzelme günü arasında anlamlı ilişki bulundu ancak transfüzyon sayısının tekrarlama ile ilişkili olmadığı saptandı. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda kanama bulgusunun ve eritrosit süspansiyonu ihtiyacının daha fazla olduğu görüldü.

Bisitopenik ve pansitopenik hastaların %4,8'inde ciddi anemi; %32'sinde ciddi trombositopeni vardı. Hastalarda ciddi anemi ve ciddi trombositopeninin bulunması ve mekanik ventilasyon ihtiyacının olması iyileşme süresinin uzamasına neden olan kötü prognostik faktörler olarak saptandı.

Bisitopenik hastaların %15,2'si pansitopenik hastaların %27,3'ü kaybedilmişti. Bu yenidoğanlarda en sık ex olma nedeni sepsisti.

Sonuç: Bisitopeni/ pansitopeninin yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan, özellikle preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sık görüldüğü ve mortalitenin oldukça yüksek olduğu saptandı. Risk faktörleri arasında preterm, düşük doğum ağırlıklı, asfiktik olma ve gestasyonel hipertansiyonun yer aldığı görüldü. Ciddi anemi ve ciddi trombositopenisi gelişen mekanik ventilayon ihtiyacının eşlik ettiği olgularda iyileşme süresinin daha uzun olduğu saptandı. Bisitopeni/ pansitopenide en sık saptanan nedeninin ve en sık mortalite nedeninin sepsis olduğu görülerek sepsisin gelişmesini önleyici tedbirlerin alınması, erken tanısı ve etkin tedavisi ile hem insidansın hem de mortalitenin azaltılabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, pansitopeni, bisitopeni, prognoz

SUMMARY

Background and Aim: Neonatal anemia, neutropenia, and thrombocytopenia are common hematological problems in neonatal intensive care units, especially in preterm and low birth weight newborns. Newborns are one of the most transfused patient groups. In the literature, there are studies evaluating neonatal anemia, thrombocytopenia and neutropenia separately, but there is no study on neonatal bicytopenia and pancytopenia yet. In our study, we aimed to reduce the frequency of pancytopenia / bicytopenia by eliminating preventable causes by determining the causes and risk factors that cause pancytopenia / bicytopenia and to evaluate the treatment and clinical follow-up results in cytopenic newborns.

Materials and Methods: 2672 patients hospitalized in the neonatal 1st, 2nd and 3rd level intensive care units of Dokuz Eylül University Medical Faculty Hospital between 01/01/2015 and 31/12/2018 were retrospectively analyzed in terms of developing bicytopenia / pancytopenia in the first month of life. Demographic characteristics, laboratory findings and clinical characteristics of the patients were recorded.

Findings: The prevalence of bicytopenia in was 3.4%; the prevalence of pancytopenia was found to be 0.4%. Among the antenatal and natal risk factors, preterm delivery, asphytic delivery and low birth weight were risk factors for bicytopenia and pancytopenia; cesarean delivery and gestational hypertension were found to be risk factors for bicytopenia. Gender, maternal age, premature rupture of membranes, gestational diabetes, and maternal rheumatologic disease were not among risk factors for bicytopenia / pancytopenia. The most common cause of bicytopenia and pancytopenia was sepsis.

The median first detection day of bicytopenia was the 6th day, nadir day was the 6th day, and the recovery day was the 3rd day after the onset of bicytopenia The median onset day of pancytopenia was the 5th day, nadir day was the 6th day, and the recovery day was the 7th day after the onset of pancytopenia. Bicytopenia / pancytopenia reoccured in 4.9% of the patients within the first month.

The mean number of transfusions (erythrocyte and platelet suspension) in bicytopenic patients was 2.16 and was 5.64 in pancytopenic patients. A significant association was found between the number of transfusions and recovery days, but it was found that the number of transfusions was not associated with reoccurrence. Bleeding symptoms and the need for erythrocyte suspension were high in patients who needed mechanical ventilation.

Among neonates with bicytopenia and pancytopenia 4,8% had severe anemia and 32% had severe thrombocytopenia. The presence of severe anemia, severe thrombocytopenia and the need for mechanical ventilation were found to be poor prognostic factors leading to a prolonged recovery period.

It was observed that 15.2% of bicytopenic patients and 27.3% of pancytopenic patients were dead. Sepsis was the most common cause of death in these patients.

Results: Development of bicytopenia and pancytopenia was common especially in preterm and low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care units, and the mortality rate was quite high in these newborns. It has been observed that being preterm, low birth weight, asphyxia and gestational hypertension were risk factors for cytopenia. It was found that the recovery period was longer in cases with severe anemia, severe thrombocytopenia and needed mechanical ventilation. Since sepsis was the most common cause of bicytopenia/ pancytopenia and mortality in these neonates, incidence of bicytopenia/ pancytopenia and mortality can be decreased by increasing preventive measures, providing early diagnosis and effective treatment.

Keywords: Newborn, pancytopenia, bicytopenia, prognosis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğanda anemi hemoglobin (Hb) veya hematokrit (Hct) düzeylerinin postnatal yaşa göre belirlenen ortalamanın 2 standart sapma veya daha altında olması durumudur [1]. Yenidoğanlar en çok transfüze edilen hasta gruplarından biridir. Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin % 90'ı yenidoğan yoğun bakım ünitesi (NICU)'nde izlendikleri süre içinde en az bir kez kırmızı kan hücresi transfüzyonu almaktadır [2].

Nötropeni, dolaşımdaki mutlak nötrofil sayısında azalma olarak tanımlanır [3]. Nötropeni yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yaşamın ilk haftasında ve özellikle düşük doğum ağırlığı olanlarda sıkça görülen bir anormalliktir. Tüm NICU girişlerinin yaklaşık % 8'inde 1000 / ml'nin altındaki kan nötrofil sayıları görülür [4] .

Herhangi bir yaşayabilir gebelik yaşına sahip yenidoğanda trombositopeni geleneksel olarak 150.000/ mm³'ten daha düşük bir trombosit sayısı olarak tanımlanmışsa da son zamanlarda, prematüre yenidoğanlarda trombositopeni araştırılırken dikkate alınması gereken trombosit sayıları için gebelik ve postnatal yaşa özgü referans aralıklar tanımlanmıştır [5, 6] . Trombositopeni, hasta yenidoğanda en sık karşılaşılan hematolojik bozukluklardan biridir [7]. Trombositopeni yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilen yenidoğanlarda oldukça yüksek bir insidanda (% 22-35) görülmektedir [8].

Pansitopeni, tüm periferik kan hücresi serilerindeki azalmaları ifade ederken bisitopeni üç kan serisi elemanından ikisinin azalmasını ifade eder. Prematüre infantların hematolojik sorunları NICU'da sık karşılaşılan sorunlar arasında yer almaktadır. Bu hematolojik sorunlar arasında anemi, polistemi, trombositopeni ve koagülasyon bozuklukları en sık görülen sorunlardır [9].

Çalışmamızda hastanemiz yenidoğan düzey 1, 2 ve 3 yoğun bakım ünitelerinde yatan yenidoğanlarda pansitopeni/ bisitopeni tablosunu ortaya çıkaran nedenler ve risk faktörlerinin belirlenerek önlenabilir nedenlerin ortadan kaldırılmasıyla pansitopeni/ bisitopeni sıklığının azaltılması, sitopenik yenidoğanlarda tedavi ve klinik izlem sonuçlarının değerlendirilmesi, bundan sonraki dönemde bisitopeni/ pansitopeni gelişecek yenidoğanların takip ve tedavisine katkı sağlaması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Yenidoğanlarda Anemi

2.1.1. Yenidoğanlarda Anemi Tanımı

Yenidoğanda anemi Hb veya Hct düzeylerinin postnatal yaşa göre belirlenen ortalamanın 2 standart sapma veya daha altında olması durumudur [1] . Yenidoğanlar en çok transfüze edilen hasta gruplarından biridir. Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin % 90'ı NICU'da izlendikleri süre içinde en az bir kez kırmızı kan hücresi transfüzyonu almaktadır [2].

Fetal eritropoez, embriyonik gelişim süresince sırasıyla 3 farklı bölgede ortaya çıkar: yolk kesesi, karaciğer ve kemik iliği. Fetal eritrosit üretimi gebeliğin 2. haftasında yolk kesesinde başlar. 6 haftalık gebelikte, karaciğer kırmızı kan hücresi (RBC) üretiminin baskın bölgesi haline gelir. Kemik iliğinde üretim yaklaşık 18. haftada başlar ve fetal yaşamın 30. haftasında kemik iliği ana eritropoietik organ konumuna gelir [10, 11].

Fetal yaşam boyunca eritrositlerin boyutu azalır sayısı artar. İkinci trimesterde Hct değeri % 30'dan % 40'a ; üçüncü trimesterde % 50'den % 63'e yükselir. Geç gebelikte ve doğumdan sonra, eritrosit üretimi yavaş yavaş fetal hemoglobinden yetişkin hemoglobin tipine döner [11].

Yenidoğan ilk nefesini aldığı anda , dış ortamda Hb'ye bağlanmak için daha fazla oksijen bulunması nedeniyle eritrosit oksijen saturasyonu % 50' lerden % 95 veya daha fazlasına yükselir. Yüksek oksijen afiniteli fetal Hb'nin , dokulara oksijenin daha büyük kısmını verebilen, düşük oksijen afiniteli yetişkin hemoglobini ile değişimi sonucu kan oksijen içeriği ve doku oksijen iletimindeki artış eritropoietin üretiminin azalmasına; eritropoezin baskılanmasına neden olur [1].

Dokulara sunulan oksijenin metabolik ihtiyacı karşılayamadığı zaman eritropoietin üretimi tekrar uyarılır. Bu zamana kadar Hb sayısı azalmaya devam eder. Sağlıklı term bebeklerde bu fizyolojik yanıtın gelişmesi tipik olarak 8 -12 haftalıkken ve hemoglobin seviyeleri 9- 11 g / dL iken ortaya çıkar [11]. Preterm bebeklerde bu azalma term bebeklerde olduğundan daha ani ve daha derindir. Preterm bebek 3- 6 haftalıkken 7- 9 g / dL hemoglobin düzeyine ulaşır [11].

Ayrıca yenidoğan anemisine aşağıdaki nedenler de katkıda bulunmaktadır :

1. Eritrositlerin ömrü erişkinlerde 90- 120 gün iken term bebekte 60- 70 gün; preterm'de 35- 50 güne düşmüştür.
2. Doğumdaki RBC' ler ozmotik lizise karşı daha dirençli olmasına rağmen fosfosfruktokinaz aktivitesindeki eksiklik nedeniyle oksidan kaynaklı yaralanmaya daha duyarlıdır.
3. Yenidoğanların periferik yaymasında dismorfik eritrositler erişkin eritrositlerine göre daha fazladır (yenidoğan periferik yaymasında %14 sferosit ve poikilosite karşı yetişkinde %3 görülür) [12].

2009 yılında 25.000 den fazla yenidoğan ile yapılan (28- 42 gestasyon haftası arası) 6,5 yıllık retrospektif çalışma ile yenidoğan hematokrit ve hemogloblin konsantrasyonlarına güvenilir referans aralıkları sağlamıştır (Grafik 1A- 1B, Grafik 2 A- 2B- 2C- 2D) [13].

2.1.2. Yenidoğanlarda Anemi Nedenleri

Yenidoğanda anemi 3 ana neden ile meydana gelir:

1. Kan kaybı
2. Artan yıkım (hemoliz)
3. Azalmış üretim (Tablo 1) [1, 14].

Kan kaybı yenidoğan döneminde sık görülen bir anemi nedenidir; akut veya kronik olabilir [11]. Özellikle prematüre veya akut hasta yenidoğanlardan rutin laboratuvar testleri için yapılan flebotomi, aneminin en yaygın nedenlerinden biridir. NICU' da takip edilen hastalarda laboratuvar tetkikleri için alınan haftalık kan miktarının bebeğin toplam kan hacminin % 15-30'u (11-22 mL / kg / hafta) arasında olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [15]. Kan kaybının diğer önemli nedenlerinden biri de doğum öncesi veya doğum sırasında plasental kaynaklı (plasenta previa, plasental abrupsiyon gibi..) meydana gelen kanamalar ve daha çok travmatik doğumlarda görülen fetal kanamalardır. Tüm gebeliklerin yarısında, maternal dolaşımda fetal kan hücrelerinin tanımlanması ile fetal-maternal kanama gösterilebilir. Ancak kaybedilen volüm çoğunluğunda çok küçüktür ve klinik bulguya neden olmaz [11]. Daha hızlı veya daha büyük kanamalarda klinik bulgular gözlenecektir. Doğumdan hemen sonra, yenidoğandaki solgunluk, hipotansiyon ve zayıf perfüzyon ciddi

anemiye gösterecektir [15]. Kan ayrıca monokoryonik ikiz gebeliklerde bir fetüsten diğerine transfer edilebilir [11]. Fetomaternal hemoraji (FMH)' yi teşhis etmek için, asit elüsyonuna dirençli HbF (fetal hemoglobin) içeren fetal eritrositleri tanımlayan klasik Kleihauer-Betke testi altın standarttır ancak yoğun emek gerektirmektedir ve teknisyenin becerilerine bağlıdır. Bazı ileri laboratuvarlarda fetal hücreler akım sitometri kullanılarak daha hassas bir şekilde ölçülür [15].

Eritrositlerin yıkımı, yenidoğan anemisinin önemli bir nedenidir; immün veya immün dışı nedenlerle olabilir. İzomün hemolitik anemiye, anne ve fetus arasındaki ABO, Rh veya minör kan grubu uyumsuzluğu neden olur. Fetal antijenlere karşı gelişen maternal immünoglobulin G antikorları plasentayı geçebilir ve fetal kan dolaşımına girerek hemolize neden olabilir. Bu bozukluklar, hafif, kendi kendini sınırlayan hemolitik anemilerden ölümcül hidrops fetale kadar geniş bir klinik spektruma sahiptir. Maternal antikorların temizlenmesi aylar alabileceğinden, etkilenen bebeklerde uzun süreli hemoliz görülebilir [16]. Sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkları olan annelerin yenidoğan bebeklerinde hemolitik anemi görülebilir. Annede bulunan otoantikorlar plasentayı geçerek immün aracılıklı hemolize neden olurlar [17].

Eritrosit yapısı, enzim aktivitesi veya hemoglobin üretimindeki anormallikler de anormal hücreler dolaşımdan daha hızlı çıkarıldığı için hemolitik anemiye neden olabilir [11]. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği en yaygın kalıtsal enzim bozukluğudur. Ağırlıklı olarak erkek çocukları etkileyen X' e bağlı bir bozukluktur. Tipik olarak enfeksiyona veya oksidan strese yanıt olarak ortaya çıkan epizodik bir hemolitik anemiye neden olur [16]. Piruvat kinaz (PK) eksikliği, en yaygın ikinci RBC enzimopatidir [15].

Eritrosit zarı, çok sayıda protein ve lipid içeren, dayanıklı, esnek, bikonkav disk şeklindeki bir yapıdır. RBC membran proteinlerindeki genetik eksiklikler veya anormallikler (ankirin, bant 3, a-spektrin, protein 4.2 gibi) RBC zarının kararsızlığına ve şekil değişikliklerine neden olur. Anormal eritrositler dalak makrofajları tarafından dolaşımdan temizlenir [15]. Herediter sferositoz (HS), daha sıklıkla otozomal dominant olarak kalıtılan, kırılğan, esnek olmayan, küresel eritrositlerin görüldüğü sitoskeletal protein kusurunun neden olduğu non immün hemolitik anemi nedenidir [16]. HS ile doğan bebeklerin yaklaşık yarısı yenidoğan döneminde erken sarılık geliştirecektir [15].

Eritrositlerin yetersiz üretimi de yenidoğanda, özellikle prematüre bebeklerde yaygındır. Eritrositlerin fizyolojik yetersiz üretimine ek olarak, edinilmiş ve doğuştan birkaç

durum kemik iliği üretimini daha da baskılayabilir. Talasemi, hemoglobin sentezindeki kusurların neden olduğu kalıtsal bozukluktur. Etkilenen globin zincirine göre alfa veya beta olarak sınıflandırılır. Talasemi tipine, etkilenen gen sayısına, globin üretim miktarına ve üretilen alfa beta-globin oranına bağlı olarak sessiz taşıyıcı durumlardan ölümcül hidrops fetalise kadar şiddet gösterirler [11]. Hemoglobin bozuklukları yenidoğan döneminde nadiren anemi şeklinde kendini gösterir [17].

Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar hemolize ve eritropoezisin baskılanmasına neden olarak yenidoğan anemisine yol açabilirler. TORCH enfeksiyonları ve Parvovirüs B19 en yaygın olanlarıdır [15, 17] .

Azalmış veya bozulmuş eritrosit üretimi, konjenital bozuklukların bir sonucu olabilir. Diamond-Blackfan anemisi, kemik iliğinde az sayıda eritroid öncülün olduğu nadir bir konjenital makrositik anemidir. Genellikle yenidoğan döneminde veya yaşamın ilk 6 ayında tanı alır. Fanconi anemisi, DNA tamir mekanizmalarındaki genetik bozukluklara bağlı oluşan konjenital bir kemik iliği yetmezliği sendromudur. Yenidoğan dönemi dahil her yaşta görülebilir. Diğer konjenital anemiler arasında konjenital diseritropoetik anemiler ve sideroblastik anemiler bulunur [11, 17]. Konjenital anemi ile ilişkili sendromlar Tablo 2’de özetlenmiştir [15].

Yetersiz RBC üretiminin diğer nedenleri , kronik hastalıklar, enfeksiyonlar, maligniteler olabilir [15]. Viral bir ajan olan Parvovirüs B19 ile primer enfekte olan anne fetüsünde anemi, hidrops fetalis meydana gelebilir. Parvovirüs eritroid öncül hücre yüzey P antijenine bağlanarak eritrositin proliferasyon ve maturasyonunun durmasına retikülositopeni ile seyreden aneminin oluşmasına neden olur [17].

Demir eksikliği bebeklerde ve çocuklarda yaygın bir mikrositik anemi nedenidir . Erken doğmuş bebeklerde demir depoları daha azdır. Sık laboratuvar örnekleme, cerrahi prosedürler, kanama veya anatomik anormalliklerden artan demir kaybı yaşayan bebeklerde daha erken demir eksikliği gelişebilir. İnek sütü bağırsaklardan kan kaybı yapması sonucu anemiye neden olabilir. Kurşun zehirlenmesi demir eksikliği anemisine benzer bir mikrositik aneminin nedeni olabilir. B12 vitamini ve folat eksikliği makrositik anemiye neden olur [11].

2.1.3. Yenidoğanlarda Anemi Tanısal Yaklaşım

Kapsamlı bir öykü alma ve fizik muayene tanı koymada birincil adımlardır, ayırt edici tanı için laboratuvar tetkikleri çoğunlukla gerekmektedir [1].

2.1.3.1. Öykü

Maternal öyküde annede otoimmün bozuklukların olup olmaması, ilaç kullanımı , geçirilmiş enfeksiyonlar , travma veya vajinal kanama öyküsü, plasenta veya göbek kordonunun yerleşimi ve patolojileri , antepartum dönemde annenin beslenme durumu ve hematolojik değerleri sorgulanmalıdır [1, 14].

Ailedeki genetik hastalıklar (sferositoz, konjenital diseritropoietik anemi, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği gibi), ailede sarılık, safra taşı, splenomegali, transfüzyon geçmişi sorgulanması tanı için önemli ipuçları sağlayacaktır [14].

2.1.3.2. Fizik Muayene

Anemik yenidoğanın fizik muayenesi, durumun nedeni hakkında yararlı bilgiler sağlar. Akut kan kaybı durumunda, solgunluk, taşikardi ve hipotansiyon saptanabilir. Ancak bu semptomlar toplam kan hacminin yaklaşık %15 - % 20'si kaybolana kadar ortaya çıkmayabilir. Kronik kan kaybında ise herhangi bir klinik bulgu saptanmayabilir [18]. Cilt muayenesi, özellikle solukluk veya sarılık varlığının değerlendirilmesi tanıda önemlidir . Solukluk herhangi bir anemide görülebilmekle birlikte , anemi varlığında sarılık genellikle hemolitik bir sürecin varlığına işaret eder. Hemolize bağlı olarak retiküloendotelyal sistem ve ekstramedüller hematopoietik sistemin hiperaktif hale gelmesi sonucu hepatosplenomegali gelişebilir [1].

2.1.3.3. Laboratuvar Tetkikleri

Laboratuvar incelemesinde ilk adım tam kan sayımı ile anemi tanısının konulmasıdır. Retikülosi sayısı kemik iliğindeki kırmızı hücre üretimini yansıtır. Kemik iliğinde üretim baskılanırsa retikülosit sayısı düşecektir. Kemik iliği supresyonu veya disfonksiyonundan şüpheleniliyorsa, azalmış kemik iliği aktivitesi ile ilişkili spesifik etiyolojilere odaklanmalıdır (örn. Parvovirus B19 titreleri, spesifik vitamin veya element seviyeleri veya kemik- kemik iliği biyopsisi). Normalde yüksek retikülosit sayısı olan anemik hastada tanı odağı hemolitik anemilere doğru yönelmelidir. İmmün aracılıklı (ABO, Rh veya küçük bir kan grubu uyumsuzluğu) hemolizden şüpheleniliyorsa direkt Coombs testi yapılabilir. Ortalama

korpusküler hacim (MCV), hemoglobin / hematokrit konsantrasyonları gibi kronolojik yaşa göre değişir. Düşük MCV'li anemilerde alfa- talasemi ve kronik intrauterin kan kaybı araştırılmalıdır [19]. Alfa -talasemi, Güneydoğu Asya popülasyonlarında sık görülür ve hemoglobin elektroforezi ile teşhis edilebilir. Anemik hastada tam kan sayımı ile birlikte değerlendirilen periferik kan yayması en önemli tanı araçlarından biridir. Periferik kan yayması, kırmızı hücre morfolojisi (örn. sferositler, eliptositler), kırmızı hücre inklüzyon cisimciklerinin varlığı (örn. Heinz cisimleri), hücre boyutu ve hemoliz kanıtlarının görülmesi (örn. parçalanmış hücreler ve Burr) tanı için önemli ipuçları sağlayacaktır [20]. Doğrulanmış anemisi olan bebekte normal periferik kan yayması, akut kan kaybını gösterebilir.

Yenidoğan anemisine yaklaşım Şekil 1 ve 2'de ayrıntılı olarak verilmiştir [17].

2.1.4. Yenidoğanlarda Anemi Tedavisi

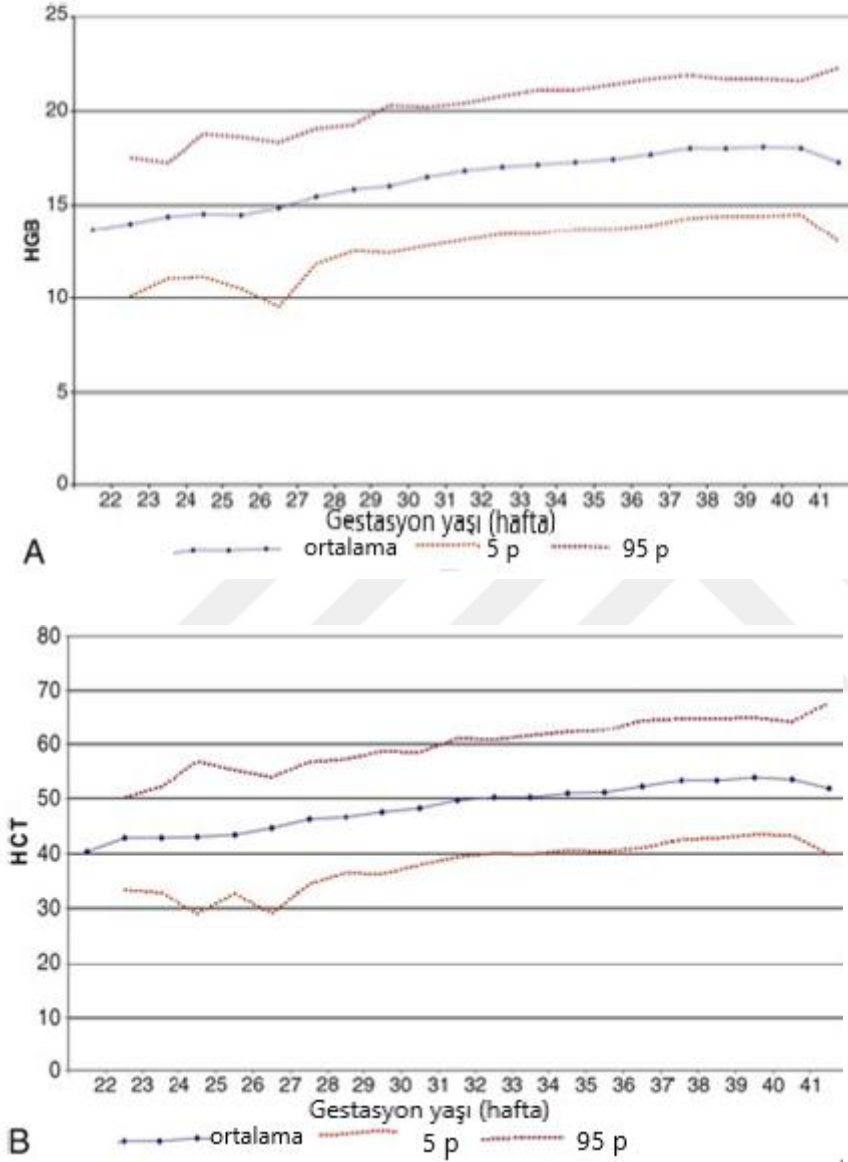
2.1.4.1. Eritrosit Transfüzyonu

Anemi tedavisinin amacı dokuya yeterli oksijen iletimini sağlamaktır. Transfüzyon kararı , kan kaybı veya şok durumunda daha net verilebilirken, kan ürünleri sonucu gelişen hemolitik ve nonhemolitik reaksiyonlar; artmış volüm yükü riski, prematüre retinopatisi ve nekrotizan enterokolit riskinin artması, CMV, HIV, Parvovirüs, Hepatit B ve C gibi transfüzyon kaynaklı enfeksiyonlar nedeniyle anemik hastalarda sadece semptomatik anemisi olanlara verilmesi son zamanda kabul gören yaklaşımdır [15, 21] . Günümüzde term ve preterm bebeklerin transfüzyonunda kullanılacak net bir Hb değeri mevcut olmayıp, bunun belirlenmesinde oksijen ihtiyacı, mekanik ventilatörde olma durumu ve postnatal yaştan önemli olduğu düşünülmektedir. Bu faktörlere ek olarak, akut kan kaybı (>% 20) veya önemli hemolizli bebeklerde ve operasyon öncesi transfüzyon düşünülmelidir [15]. Yenidoğan bebeğin özellikleri, postnatal günü ve eşik Hb değerlerine göre oluşturulan Türk Neonatoloji Derneği transfüzyon önerileri Tablo 3' te gösterilmiştir [21].

2.1.4.2. Eritropoietin

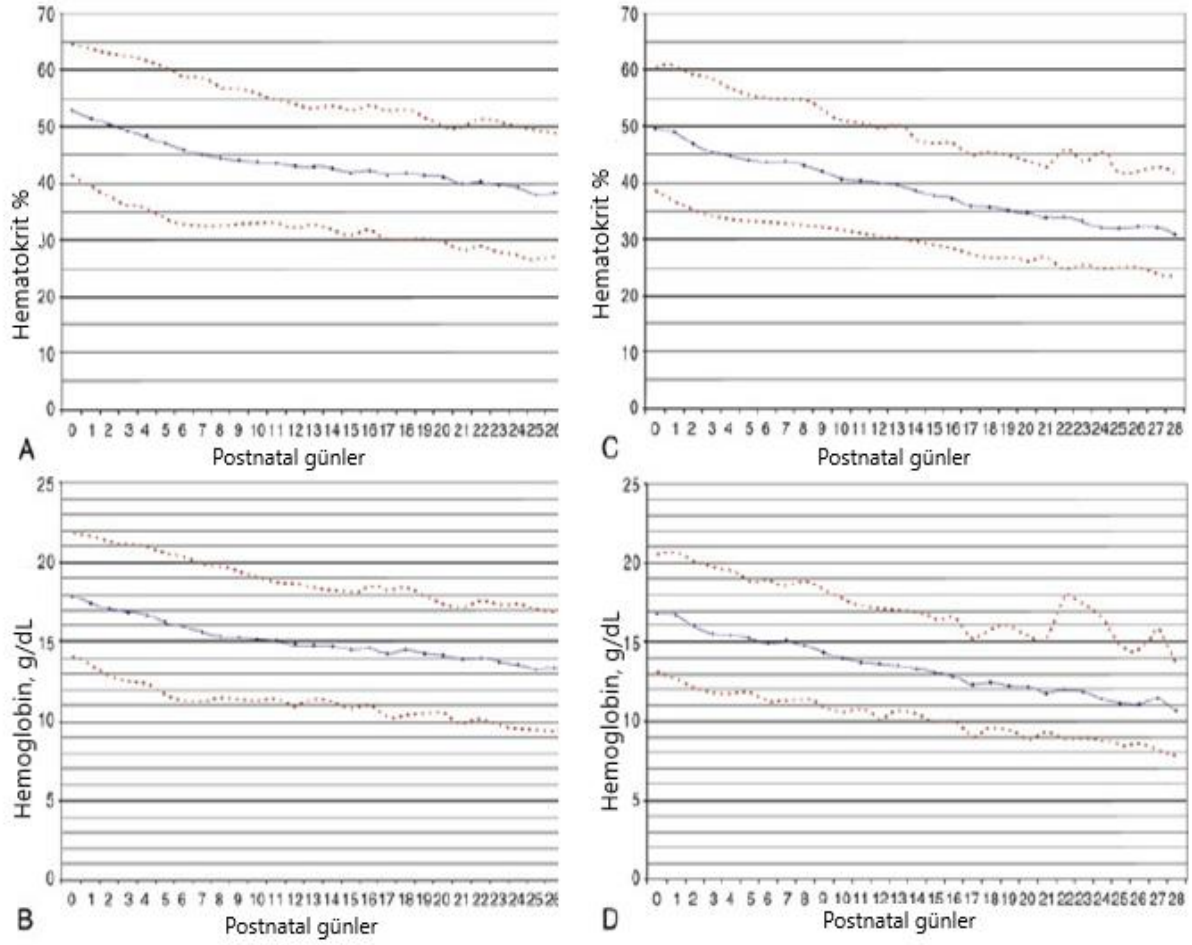
Yenidoğanlarda eritropoietinin düşük fizyolojik seviyeleri nedeniyle, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW) bebeklerde anemi tedavisinde rekombinant insan eritropoietinin (rhEPO) rolü araştırılmıştır. Bir Cochrane derlemesi, rhEPO'nun transfüzyon gereksiniminde önemli bir azalma ile ilişkili olduğunu ayrıca periventriküler lökomalazi ve intraventriküler kanama riskinde azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Aynı derleme erken

EPO tedavisi ile evre 3 ve üzerindeki prematürite retinopatisi riski ve mortalitenin etkilendiğini göstermiştir . Erken rhEPO tedavisinin potansiyel ciddi riskleri nedeniyle, anemisi olan bebeklerde rhEPO'nun rutin kullanımına ait güçlü bir endikasyon gösterilememiştir [22].



Grafik 1.

Gebelik yaşına göre (22- 42 gestasyon haftası arasında doğan yenidoğanlarda) kan hemoglobini (A) ve hematokriti (B) konsantrasyonları için referans aralıkları (5. persentil - 95. persentil) gösterilmiştir.



Grafik 2.

Yaşamın ilk 28 günü boyunca hematokrit ve hemoglobin konsantrasyonu için referans aralığı. Geç preterm ve term bebekler (35-42 gestasyon haftası) için hematokrit (A) ve hemoglobin (B) referans aralıkları ve preterm bebekler (29-34 gestasyon haftası) için hematokrit (C) ve hemoglobin (D) referans aralıkları gösterilmiştir [13].

Tablo 1. Yenidoğanda anemi nedenleri

1. Kan kaybı a. Perinatal a. Fetomaternal kanama b. Fetoplasental kanama c. İkizden ikize transfüzyon sendromu b. Natal • Umblikal kordon anormallikleri (rüptür, hematoma, anormal damarların rüptürü, vasa previa, kordonun uygun bağlanmaması) • Plasenta anormallikleri (plasenta previa, abruptio plasenta, plasentanın sezeryan esnasında kazaen insizyonu, plasental koryoanjioma) • Hemorajik diyatez (plazma faktör eksiklikleri, trombositopeni) c. Postnatal • İntrakranial kanama (serebral hematoma, intraserebral, intraventriküler, subgaleal, subdural kanama) • İntraabdominal kanama • Retroperitoneal kanamalar • Dalak, karaciğer, böbrek rüptürü • Pulmoner hemoraji d. İyatrojenik (flebotomi ile kan kaybı)
2. Artan yıkım a. İmmün hemolitik anemi • İzomün hemolitik anemi (Rh, ABO, minör kan grubu uyumsuzlukları) • Maternal otoimmün hastalıklar • Sistemik Lupus Eritematozus • Otoimmün hemolitik anemi • İlaçlar b. Eritrosit enzim anormallikleri • G6PD eksikliği • Pirüvat kinaz eksikliği • 5' nükleotidaz eksikliği c. Eritrosit membran bozuklukları (hereditör) (sferositoz, eliptositoz, stomatositoz, piropoikilositoz, infantil piknositoz) d. Hemoglobin bozuklukları • Talasemi sendromları (α, β, γ talasemiler) • Unstabil hemoglobinopatiler (HbE, konjenital Heinz cisimcikli hemolitik anemi)

- e. Enfeksiyonlar
 - Bakteriyel (E. coli, sifiliz)
 - Viral (CMV, HSV, Rubella, Adenovirus)
 - Paraziter (Tokso plazma)
- f. Mikroanjiopatik hemolitik anemi (HSV, Coxsackie B, gram negatif sepsis, renal ven trombozu)
- g. Genetik geçişli metabolik bozukluklar (Galaktozemi, osteopetrozis)
- h. Dissemine intravasküler koagölasyon
- i. Prematüre anemisi

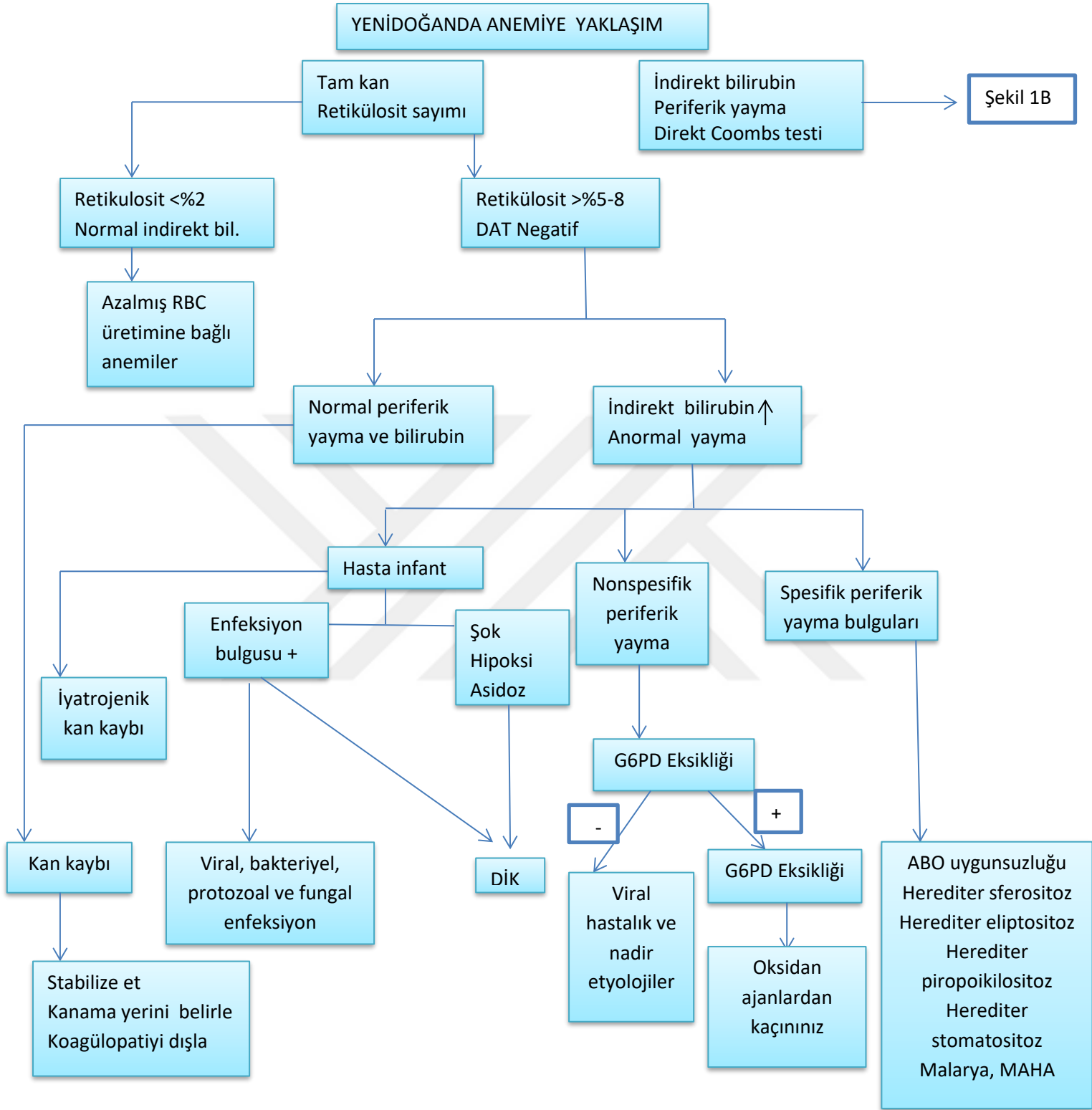
3. Azalmış üretim

- a. Yenidoğanın fizyolojik anemisi
- b. Prematüre anemisi
- c. Konjenital anemiler
 - Diamond Blackfan anemisi,
 - Konjenital diseritropoetik anemi,
 - Down sendromu,
 - Pearson sendromu,
 - Diskeratozis konjenita,
 - Lösemi
- d. Akkiz anemiler
 - Viral enfeksiyonlar (Parvovirüs B19, CMV, Hepatit, HIV, Rubella)
 - Viral, bakteriyel sepsis
 - Malarya
 - Nutrisyonel eksiklikler (Demir, folat, vitamin B12)

Tablo 2. Konjenital anemi ile ilişkili sendromlar

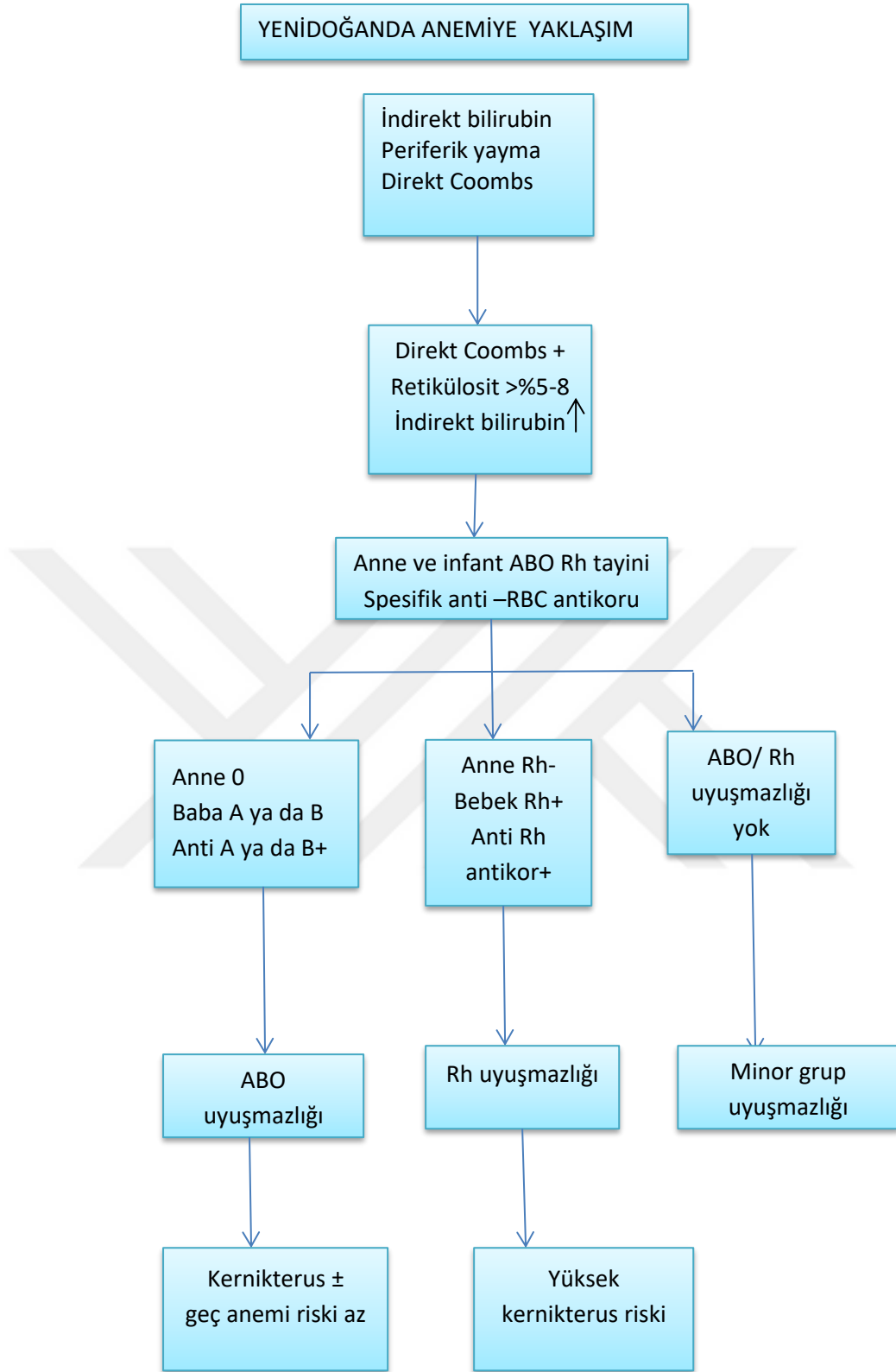
SENDROM	FENOTİPİK ÖZELLİKLER	GENOTİPİK ÖZELLİKLER
Adenosin deaminaz eksikliği	Otoimmün hemolitik anemi, azalmış eritrosit adenosin deaminaz aktivitesi	OR, 20 q13.11
Konjenital diseritropoietik anemi	Tip I (nadir): çekirdekler arasındaki megaloblastoid eritroid hiperplazi ve nükleer kromatin köprüleri Tip II (en yaygın): kalıtsal eritroblastik multinükleerite (PAS +) Tip III: multinükleer eritroblastlar (“gigantoblastlar”), makrositoz varyantlar	Tip 1: 15q15.1-q15.3 Tip 2 : 20q11.2 Tip 3 : 15q21
Diamond-Blackfan sendromu	Steroid duyarlı hipoplastik anemi, 5 aylıktan sonra sıklıkla makrositik anemi	OR: sporadik , OD: 19q13.2, 8p23.3-p22
Diskeratosis konjenita	Genellikle 5 ila 15 yaş arasında hipoproliferatif anemi	X-bağılı resesif Xq28 OD bazı vakalar
Fanconi sendromu	Steroid duyarlı hipoplastik anemi, retikülositopeni, makrositik RBC'ler, kısa RBC ömrü, DNA çapraz bağlama maddelerine aşırı duyarlı eritrositler	OR, multigenik; Grup A: 16q24.3, Grup B: Xp22.3, Grup C: 9q22.3, Grup D2: 3p25.3, Grup E: 6p22-p21, Grup F: 11p15, Grup G: 9p13
Osler hemorajik telenjektazi sendromu	Hemorajik anemi	OD: 9q34.1
Pearson sendromu	Hipoplastik sideroblastik anemi, kemik iliği hücre vakuolizasyonu	Mitokondriyal DNA : OR veya X'e bağlı
Osteopetroz	Kemik iliği kompresyonuna bağlı hipoplastik anemi; extramedüller eritropoez	OR: 16p13, 11q13.4-q13.5; OD: 1p21; azalmış osteoklast seviyeleri, letal
Peutz-Jeghers sendromu	Kronik kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisi	OD, 19p13.3
ATR-X ve ATR-16 sendromları	ATR-X: hipokromik, mikrositik anemi; hafif hemoglobin H formu hastalık ATR-16: daha belirgin hemoglobin H hastalığı ve anemi	ATR-16, 16p13.3, α -globin lokusunun silinmesi

OD: Otozomal dominant; OR: Otozomal resesif; ATR-16: 16. kromozom ilişkili α -talasemi/ mental retardasyon ; ATR-X: X- ilişkili α -talasemi/ mental retardasyon; RBC: kırmızı kan hücresi

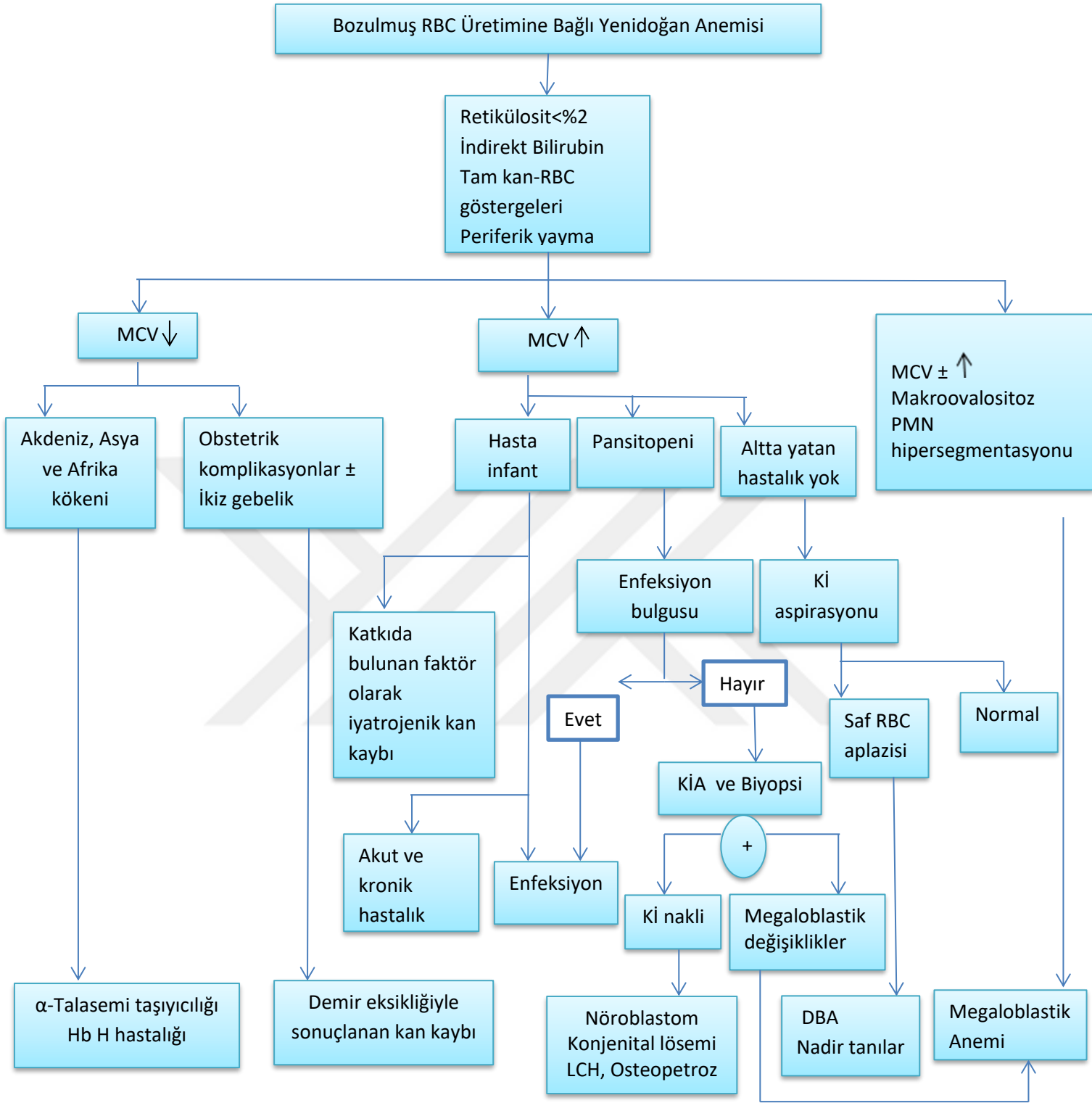


DAT: Direkt antiglobulin testi; RBC: Kırmızı kan hücresi; MAHA: Mikroanjiyopatik hemolitik anemi
DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon; G6PD: Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz

Şekil 1 A.Yenidoğan anemisinde ayırıcı tanı için akış şeması



Şekil 1 B.Yenidoğan anemisinde ayırıcı tanıda indirekt bilirubin, periferik yayma ve Direkt Coombs sonuçlarına göre yaklaşım



RBC: Kırmızı kan hücresi; MCV: Ortalama eritrosit hacmi; Kİ: Kemik iliği; KİA: Kemik iliği aspirasyonu; PMN: Polimorfonükleer nötrofil; LCH: Langerhans hücreli histiositoz; DBA: Diamond Blackfan anemisi

Şekil 2. Bozulmuş eritrosit üretimine bağlı yenidoğan anemisinde ayırıcı tanı için akış şeması

Tablo 3. Yenidoğan anemisinde Türk Neonatoloji Derneği transfüzyon önerileri

Postnatal yaş	Solunum desteği, Hb gr/dL	Solunum desteği minimal veya yok, Hb gr/dL
< 1 hafta	12	10
1-2 hafta	11	9
2-3 hafta	10	8,5
≥4 hafta	9	7

******Bu sınırların altındaki, değerlerde hasta semptomlar açısından hasta başında tekrar değerlendirilerek transfüzyon kararı alınır.

Solunum desteği kriterleri:	Solunum desteği minimal/yok kriterleri:
Hedef saturasyon (%90-95) için; -Yüksek frekanslı ventilasyon -Konvansiyonel mekanik ventilasyon -Non- invaziv ventilasyon ->2lt/dk HHFNC -FiO₂ gereksinimi >%35	Hedef saturasyon (%90-95) için; ->2lt/dk HHFNC -FiO₂ gereksinimi %21-%35 -Oksijen gereksinimi yok

******* Yukarıdaki eşik Hb değeri varlığında semptomlardan 1 tanesinin varlığı

- >24 saat taşikardi veya takipne olması (KTA>180/dk, SS>60/dk)
- Son 48 saatte oksijen gereksiniminin iki katına çıkması
- Laktat ≥2,5 mEq/L veya akut metabolik asidoz (pH< 7,20)
- Son 4 günde >120 kcal/kg/gün alırken kilo alımı

2.2. Yenidoğanlarda Nötropeni

2.2.1. Yenidoğanlarda Nötropeni Tanımı

Nötropeni, dolaşımdaki mutlak nötrofil sayısında azalma olarak tanımlanır. Normal mutlak nötrofil sayısı (ANC; toplam nötrofil ve bantlar) için alt sınır, 2 hafta ile 1 yaş arasındaki bebeklerde μL başına 1000 hücredir; daha sonraki dönemde μL başına 1500 hücreye yükselir [3]. 30.354 yenidoğanın tam kan sayımının incelendiği bir çalışmada yenidoğan için nötrofil sayısının referans aralıkları belirlenmiştir (Grafik 3, 4, 5) [23]. Mutlak nötrofil sayısı 1000- 1500/ μL ise hafif; 500- 1000/ μL ise orta; 500/ μL ’ nin altında ise ağır nötropeni olarak adlandırılır [3]. $\text{ANC} < 200/\text{ml}$ ise agranülositoz olarak adlandırılır [24].

Nötropeni yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yaşamın ilk haftasında ve özellikle düşük doğum ağırlığı olanlarda sıkça görülen bir anormalliktir. Tüm NICU girişlerinin yaklaşık % 8'inde 1000 / mL 'nin altındaki kan nötrofil sayıları görülür [4].

2.2.2. Yenidoğanlarda Nötropeni Nedenleri

Nötropeni azalmış nötrofil üretimi, artmış nötrofil tüketimi, nötrofil dağılımındaki değişiklikler nedeniyle gerçekleşir. Çoğu hastada geçicidir [4, 25]. Yenidoğan nötropeni nedenleri Tablo 4’te gösterilmiştir [5, 26].

Viral enfeksiyonlar başta olmak üzere enfeksiyonlar yenidoğanlarda nötropeninin en yaygın nedenidir. Viral nötropeni ile ilişkili virüsler içinde RSV, su çiçeği, influenza A ve B, kızamık, kızamıkçık ve Epstein-Barr virüsü bulunur. Nötropeni genellikle hayatın ilk 24 - 48 saatinde görülür; 3- 8 gün devam eder. Önemli nötropeni, bakteriyel (stafilokok, streptokok, enterokok, pnömokok, pseudomonas, gram negatif basiller), protozoal, rickettsia ve ciddi mantar enfeksiyonları (kandida, aspergillus) ile ilişkili olabilir. Nötropeni sepsis sonucu görülebildiği gibi aynı zamanda sepsis için bir risk faktörüdür [25][27]. Nötropeniyle ilişkili enfeksiyonlar Tablo 5’te gösterilmiştir [24].

Preterm bebeklerde intrauterin gelişme geriliği, maternal hipertansiyon, maternal diyabet nötropeninin en yaygın nedenidir. Bu bozukluklarda, nötrofil progenitörlerinin sayısının yetersiz olması nedeniyle nötrofil üretimi azalır. Etkilenen yenidoğanlarda ayrıca trombositopeni ve artmış eritropoez vardır. Kesin patogenezi bilinmemekle birlikte

hematolojik anormalliklerin fetal doku hipoksisine ikincil olduğunu düşünülmektedir . Bu hastalarda nötropeni genellikle 2-3 gün sonra kendiliğinden düzelir [26] .

Çok sayıda ajanın nötropeniye sebep olduğu gösterilmiştir. İlaçların nötropeni mekanizmaları direkt kemik iliği baskılanması veya immün aracılı yıkımdır. Sıklıkla nötropeniye neden olduğu bildirilen ilaçlar arasında antienflamatuarlar, özellikle indometazin, aminoprin, sülfasalazin; antimikrobiyal ajanlar, özellikle trimetoprim- sülfametoksazol, kloramfenikol, sulfanamidler, penisilinler ve antitroid ilaçlar bulunmaktadır [3, 27]. Diğer ilaçlar Tablo 6’da gösterilmiştir [3].

Yenidoğanda alloimmün nötropeni % 0,1 - % 0,81 arasında görülen nötropenin nadir bir nedenidir. Şiddetli olabilen nötropeni, paternal olarak kalıtsal insan nötrofil antijenlerine (HNA) maternal duyarlılaşmadan kaynaklanır. Maternal IgG plasentayı geçer ve fetal nötrofiller opsonizasyon ile yok edilirler. Maternal nötrofil sayısı normal olan genel durumu iyi olan bebekte izole nötropeni ($<1000 / \mu\text{L}$) olması şüphelendirmelidir. Etkilenen yenidoğanlarda, yaşamın ilk birkaç gününde, ilişkili kutanöz enfeksiyonlar, omfalit, pnömoni, otitis media, nekrotizan enterokolit (NEK) ve sepsis ile ateş gelişir [5].

Dalak hiperplazisine neden olan depo hastalıkları, enfeksiyon, neoplaziler, hemolitik anemiler gibi sistemik hastalıklar dalakta sekestrasyona neden olarak nötropeni gelişmesine yol açabilir. Nötropeni çoğunlukla hafif - orta derecededir ve buna trombositopeni - anemi eşlik eder [25].

Kötü beslenme nötropeniye katkıda bulunabilir. Vitamin B12, folik asit eksikliği etkisiz miyelopoezle nötropeniye neden olabilir. Özellikle vitamin desteği olmadan uzun süreli parenteral beslenme alan yenidoğanlarda ortaya çıkar [15].

Kemik iliğini infiltre eden lösemi, lenfoma ve katı tümörler gibi maligniteler, genellikle diğer sitopenilerin eşlik ettiği nötropeniye neden olurlar. Nötropeni ayrıca granüloamatöz enfeksiyonlarda kemik iliği tutulumu, lizozomal depo hastalığı veya osteopetrozdan kaynaklanabilir [3].

Konjenital nötropeni, en az 3 ay süren, aralıklı veya sürekli , şiddetli veya hafif seyreden yapısal genetik defektlerin neden olduğu bir grup hastalıktır. Bildirilen genetik defektlerin yarısı nötrofil elastaz geni (ELA2) ile ilişkilidir [28]. Kostmann sendromu yaşamın

ilk birkaç ayında, tekrarlayan enfeksiyonlarla (omfalit, cilt absesi, solunum yolu enfeksiyonları, sepsis gibi.) seyreden şiddetli nötropeninin (ANC <200 / μ L) görüldüğü, kemik iliğinde miyeloid hücrelerin azlığı, promiyelosit veya miyelosit aşamasında duraklama ve artmış öncül apoptozunun olduğu bir hastalıklardır. G-CSF reseptörünü kodlayan genler (ELA2, HAX-1) kusurludur. Otozomal dominant, otozomal resesif veya sporadik olabilir [4,5]. Siklik nötropeni ELA2 mutasyonu ile ilişkili bir diğer nötropeni nedeni olup, genellikle 2 yaşından sonra tanı alır [28].

Ekstrahematopoetik konjenital nötropeni nedenlerinden en sık görülenleri HAX-1 mutasyonları, Shwachman-Diamond sendromu ve glikoz-6-fosfataz kompleks bozukluklarıdır [5]. Shwachman-Diamond sendromu klasik olarak nötropeni, pankreas yetmezliği ve iskelet anormallikleri, dismorfik bulgular, kısa boy ile karakterize otozomal resesif bir bozukluktur [24]. Kemik iliği yetmezliği tipik olarak nötropeni ile kendini gösterse de anemi, trombositopeni, aplastik anemi de gelişebilir [29].

2.2.3. Yenidoğan Nötropenisinde Klinik

Nötropeni bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı artan bir duyarlılığa sebep olur; kendi başına viral veya paraziter enfeksiyonlara karşı konak savunmasını azaltmaz [3]. Önemli nötropenili hastalarda en sık görülen enfeksiyon türleri selülit, furunculosis, perirektal inflamasyon, kolit, sinüzit, siğiller, otitis media, pnömoni, derin doku absesi ve sepsis gibi daha ciddi enfeksiyonlardır. Derin nötropeninin kliniğinde en sık ateş, aftöz stomatit ve gingivitis bulunur [24].

Nötrofil sayısı <500 / μ L olan bireylerde, öncelikle endojen florasından ve nozokomiyal organizmalardan enfeksiyon riski vardır ancak çeşitli hastane ve fırsatçı organizmalarla kolonizasyon veya enfeksiyon oluşabilir [3, 24]. Nötropenik hastalardan en sık izole edilen organizmalar Staphylococcus aureus ve gram negatif bakterilerdir, ancak özellikle hastanede yatan hastalarda veya sık veya uzun süreli antibiyotik kürü olanlarda hemen hemen her organizma ortaya çıkabilir [3].

Kronik nötropeni hastalarının çoğunda bağışıklık sisteminin geri kalanı (humoral, hücre aracılı ve doku makrofaj bağışıklık sistemleri) korunmuştur ayrıca dolaşımdaki normal

veya artan sayıdaki monosit, alternatif bir fagosittir [3]. Bu nedenle otoimmün nötropeniler gibi izole kronik nötropenisi olan bazı hastalarda ciddi enfeksiyonlar görülmeyebilir [24].

2.2.4. Yenidoğan Nötropenisine Yaklaşım

Nötropenili hastaya yaklaşımda özellikle tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon öyküsü , yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon ve kullanılan ilaç öyküsü sorgulanmalıdır. Aile öyküsünde , tekrarlayan enfeksiyonu olan diğer bireylerin sorgulanması, 1 yaşından küçük açıklanamayan ölümlerin sorgulanması önemlidir .

Fizik muayenede fenotipik anormallikler; lenfadenopati, hepatosplenomegali ve altta yatan kronik bir hastalığa işaret edebilecek diğer belirtilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir [3].

Kalıcı nötropenisi olan hastalarda yenidoğan döneminden sonra sıklık nötropeniye düşündüren periyodikliği değerlendirmek için 6-8 hafta boyunca haftada 2- 3 kez tam kan sayımı yapılarak 21 ± 3 günde 1 siklus izlendiğinin görülmesi önemlidir [24].

İzole nötropenisi olan asemptomatik hastalarda birkaç hafta klinik gözlem yapılması en iyi yaklaşımdır. Nötropeni ile ilişkili olduğu bilinen veya şüphelenilen ilaç varsa kesilmelidir. Orta - şiddetli nötropeni ve ateşi olan bir hastada akut bakteriyel enfeksiyon belirtileri değerlendirilip hızla tedavi gerekliliğine karar verilmelidir [3].

Neonatal alloimmün nötropeniden veya otoimmün nötropeniden şüpheleniliyorsa anne ve bebek serumunda anti nötrofil antikorların gösterilmesi ile tanı konulur [27, 30].

Lökoeritroblastoz, anemi, makrositoz veya trombositopeni mevcutsa kemik iliği aspirasyonu, ve sitogenetik çalışmalar ile kemik iliği biyopsisi değerlendirmesinin bir parçası olmalıdır [3].

Ağır konjenital nötropeni (Kostmann Sendromu) den şüpheleniliyorsa sitogenetik tarama ile kemik iliği analizi yapılmalıdır [31].

Klinik duruma bağlı olarak dikkate alınması gereken diğer laboratuvar testleri, kollajen vasküler hastalık, ekzokrin pankreas yetmezliği, metabolik bozukluklar , B12, folat

ve bakır seviyelerinin ölçülmesini içerir. Şekil 3'te çocukluk çağında nötropeniye yaklaşım özetlenmiştir [32].

2.2.5. Yenidoğan Nötropenisinde Tedavi

2.2.5.1. Antibiyotikler

Genel durumu iyi olmayan, nötropenili bir yenidoğanda sepsis düşünülmeli ve kültür sonuçları çıkana kadar antibiyoterapiye başlanılmalıdır. Çoğu zaman nötropeni benign olduğu ve kendi kendini sınırladığı için rutin antibiyotik profilaksisi önerilmez [33].

Nötropenik hastalarda enfeksiyona neden olan organizmalar genellikle gastrointestinal sistem veya deriden gelir. Kemik iliği supresyonu, nötropenisi ve ateşi olan hastalar kültürleri alındıktan sonra gram pozitif ve gram negatif bakterileri kapsayacak şekilde geniş spektrumlu parenteral antibiyotiklerle derhal tedavi edilmelidir. İmmun sistemi baskılanmış hastada ateş ve nötropeni yedi günden fazla devam ederse, antifungal tedavi düşünülmelidir [34].

2.2.5.2. Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör (G-CSF) ve Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (GM-CSF)

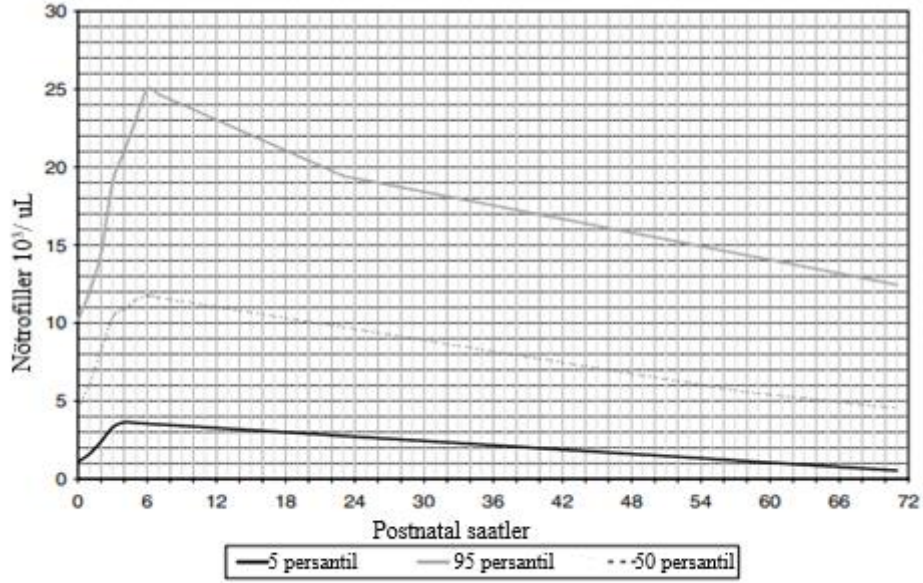
Yenidoğan nötropenisini tedavi etmek için rekombinant G-CSF ve GM-CSF sıklıkla kullanılır. G-CSF, nötrofillerin üretimini ve kemik iliğinden salınımı uyarır; apoptozunu azaltır [35]. GM-CSF öncü hücrelerden hem granülosit hem de makrofaj kolonilerin üretilmesini sağlar [36]. G-CSF, nötrofil sayısını yükseltmede GM-CSF'den daha etkilidir [37]. G-CSF konjenital nötropeni hastalarının çoğunda etkilidir. Kostmann sendromu olan hastaların çoğunda etkili olup antibiyotik ve hastaneye yatış ihtiyacını azaltmış ve bu hastaların sağ kalımlarını iyileştirmiştir [31, 35, 38].

2.2.5.3. İntravenoz İmmunoglobulin

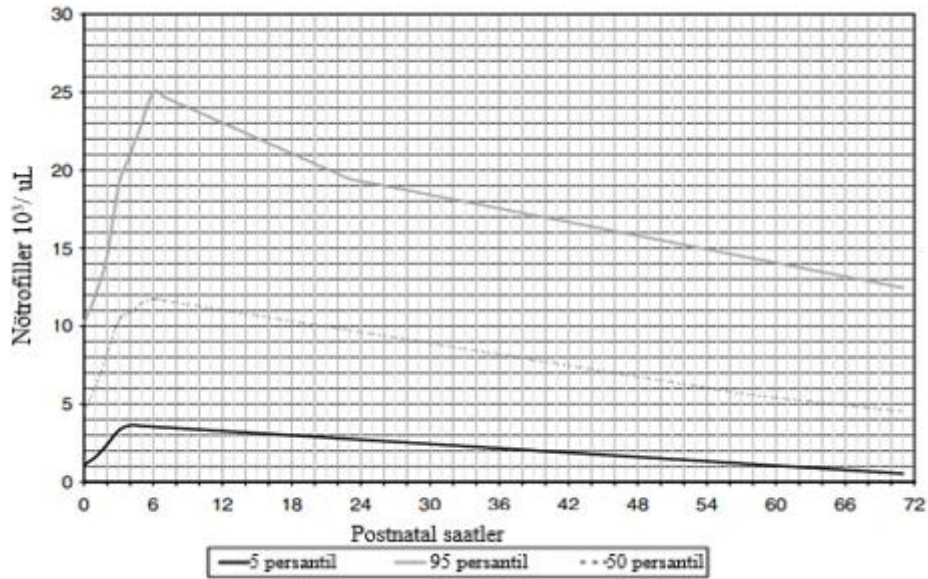
IVIG, nötrofilleri kemik iliği havuzundan dolaşıma geçirip kandaki nötrofil düzeyini yükseltebilir. Alloimmün ve otoimmün nötropenili bebeklerin yaklaşık yarısında etkili olmuştur [39–41].

Tablo 4. Yenidoğanda nötropeni nedenleri

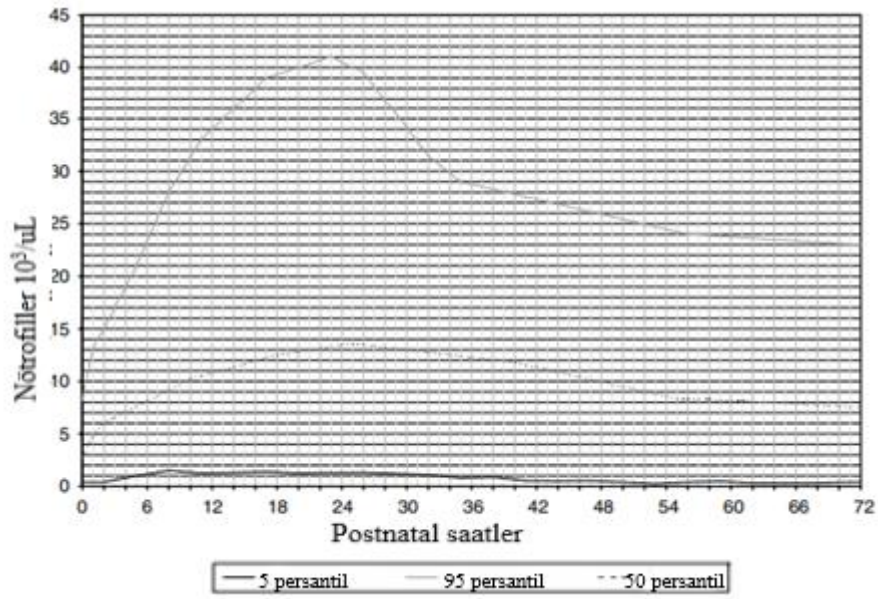
1. Plasental yetmezlik • Maternal hipertansiyon • İntrauterin büyüme geriliği • Maternal diyabet
2. Enfeksiyon • Akut, perinatal bakteriyel enfeksiyon (grup B streptokok gibi.) • Konjenital enfeksiyonlar (sitomegalovirüs gibi.) • Postnatal bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, sepsis
3. Nekrotizan Enterokolit
4. İmmün • Alloimmün nötropeni
5. Genetik • Trizomiler (21, 13, 18) • Ciddi konjenital nötropeni (Kostmann Sendromu) • Schwachman Sendromu • Pearson sendromu • Retiküler disgenezis • Metabolik hastalıklar (hiperglisinemi, izovalerik, propionik ve metilmalonik asidemi)
6. Kemik iliği infiltrasyonu (lösemi)
7. Prematürite
8. Asfiktik doğum
9. İlaça bağlı nötropeni



Grafik 3. Term ve terme yakın (> 36 haftalık gebelik) yenidoğanlarda ilk 72 saatte mL başına nötrofil sayısı (Toplam 12.149 yenidoğandan elde edilen veriler).



Grafik 4. Preterm (28-36 haftalık gebelik) yenidoğanların ilk 72 saatte mL başına nötrofil sayısı (Toplam 8.896 yenidoğandan elde edilen veriler).



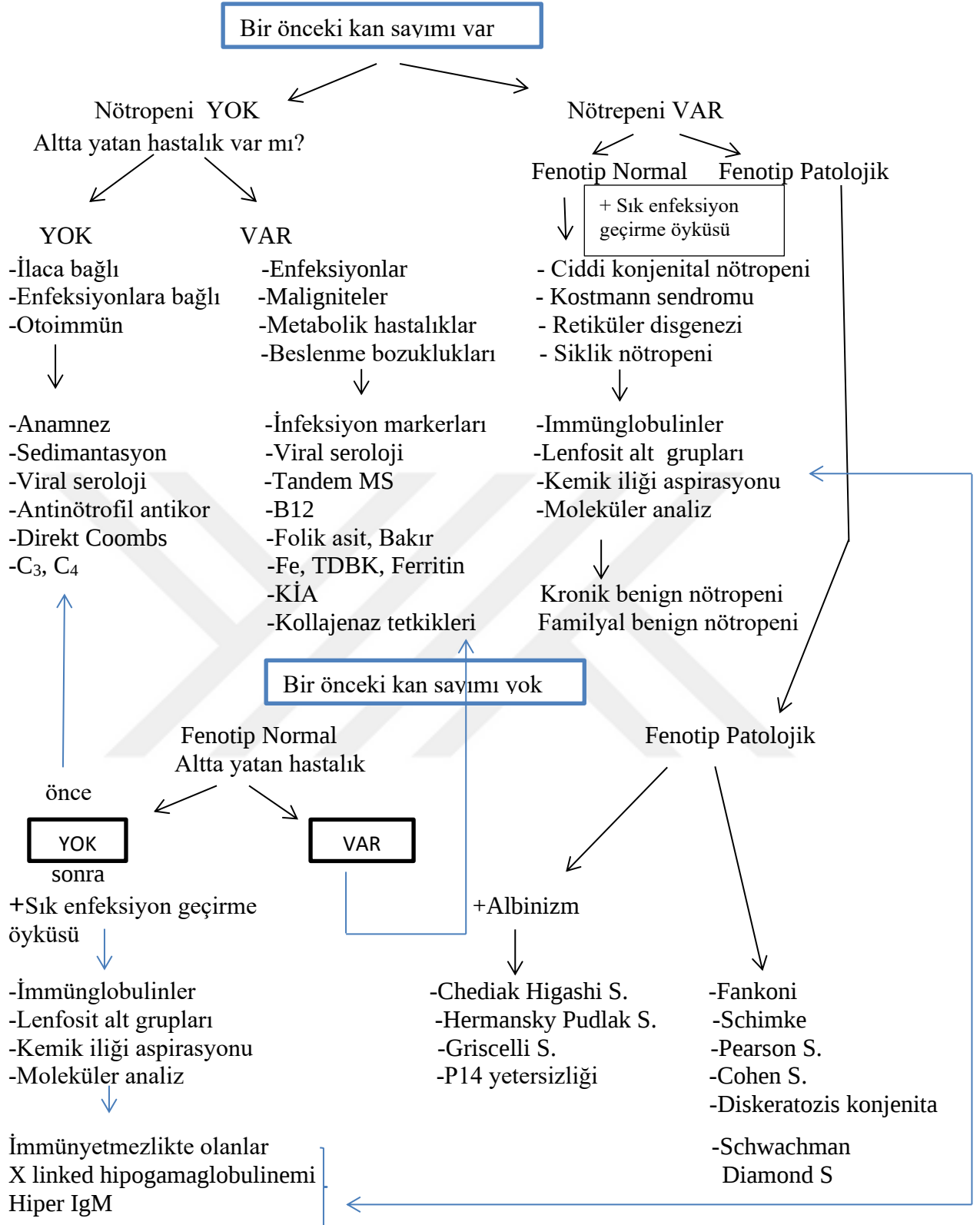
Grafik 5. <28 haftalık gestasyon haftasında doğan yenidoğanların ilk 72 saatte mL başına nötrofil sayısı (Toplam 852 yenidoğandan elde edilen veriler).

Tablo 5. Nötropeni ile ilişkili enfeksiyonlar

Viral	CMV, Deng, EBV, Hepatit virüsleri, HIV, Influenza, Kızamık, Parvovirus B19, Kızamıkçık, Suçiçeği, HHV-6
Bakteriyel	Brusella, Paratifo, B. Pertussis, TBC (dissemine), Tularemi, Shigella
Fungal	Histoplazmoz (dissemine)
Protozoal	Malarya, leishmania (kala- azar)
Riketsiyal	Erlichia, Psittakoz, Rocky Mountain benekli ateşi, Tifüs ateşi

Tablo 6. İdiyopatik ilaç ilişkili nötropeniye neden olan ilaçlar

İlaç	Kemik iliği supresyonu	İmmün aracılı yıkım
Antiinflamatuvarlar • Aminopirin • İbuprofen • İndometazin • İvig • Fenilbutazon • Sulfosalazin	X X X	X X X
Antikonvulsanlar • Karbamazepin • Fenitoin • Valproik asit	X X	X
Antimikrobiyaller • Kloramfenikol • Dapson • Penisilinler • Sülfonamid • Trimetoprim - Sülfametaksazol	X X X X	X
Antitiroidler • Metimazol • Propiltiourasil		X X
Kardiovasküler • Hidralazin • Prokainamid • Kinidin		X X X
Psikotropik • Klorpramazin • Klozapin • Olanzapin • Fenotiazin	X X X X	
Diğerleri • Klorpropamid • Simetidin, Ranitidin • Deferiprone • Levamizol • Rituksimab • Tiklopidin	X X	X X



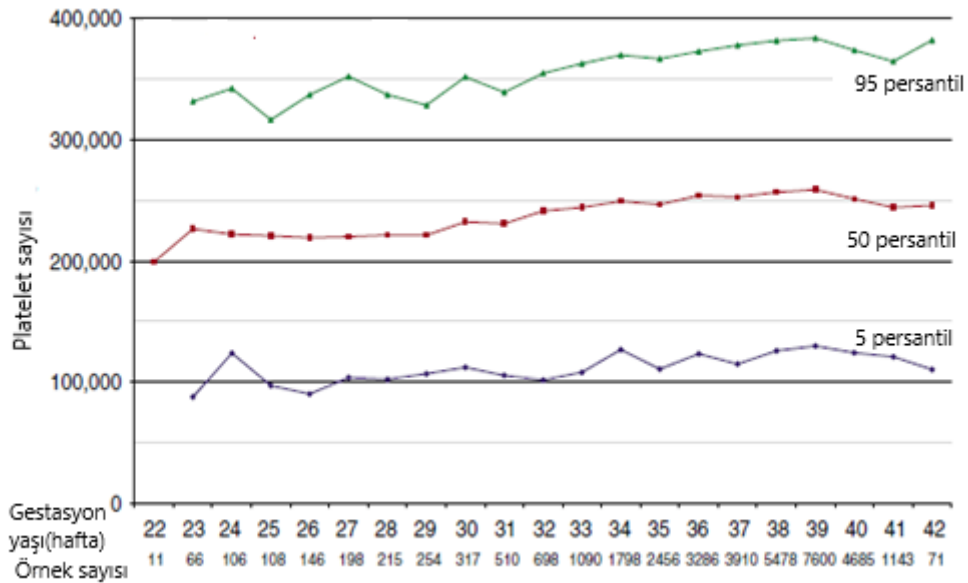
C3, C4 :Kompleman 3, 4; Fe: Demir; TDBK: Total demir bağlama kapasitesi; KİA: Kemik iliği aspirasyonu; S: Sendrom

Şekil 3. Çocukluk çağında nötropeniye yaklaşım

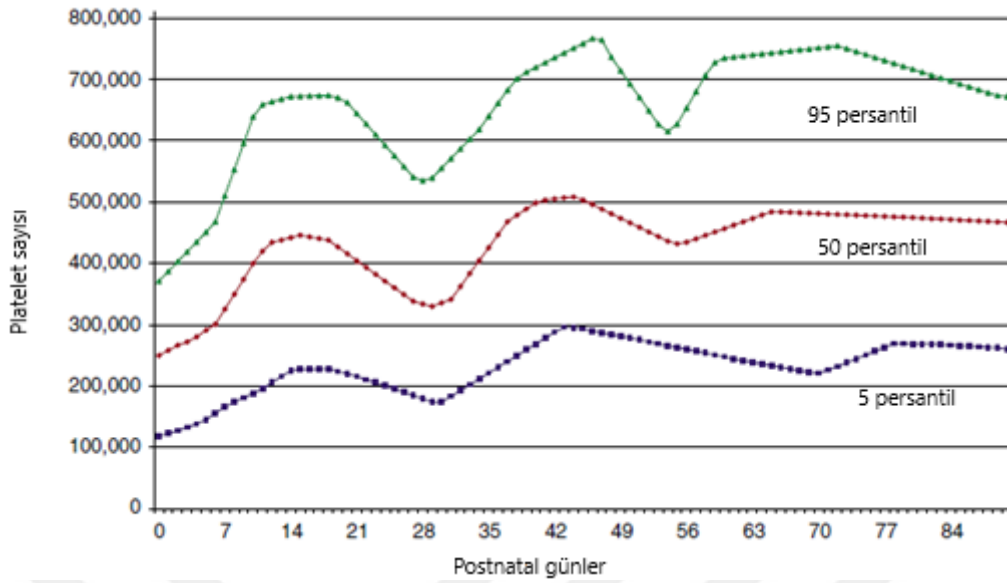
2.3. Yenidoğanlarda Trombositopeni

2.3.1. Yenidoğanlarda Trombositopeni Tanımı

Kordosentez ile elde edilen fetal kan çalışmaları, ortalama fetal trombosit sayısının gebeliğin ilk trimestr sonunda $150.000/\text{mm}^3$ düzeyine ulaştığını ve ikinci trimestr sonunda $175-250.000/\text{mm}^3$ e yükseldiğini göstermektedir . Birkaç popülasyon çalışması normal trombosit sayısı olan annelerden doğan term bebeklerin $>98\%$ ’inin doğumda $150.000/\text{mm}^3$ üzerinde trombosit sayısına sahip olduğunu göstermektedir [7]. Herhangi bir yaşayabilir gebelik yaşına sahip yenidoğanda trombositopeni geleneksel olarak $150.000/\text{mm}^3$ ’ten daha düşük bir trombosit sayısı olarak tanımlanmışsa da son zamanlarda, prematüre yenidoğanlarda trombositopeni araştırılırken dikkate alınması gereken trombosit sayıları için gebelik ve postnatal yaşa özgü referans aralıkları tanımlanmıştır [5]. Batı Amerika’da yapılan 6 yıllık retrospektif bir araştırmada 47.000 yenidoğanın trombosit değerleri incelenerek gebelik haftasına ve postnatal yaşa göre referans değerler ortaya konulmuştur (Grafik 6 ve 7) [6]. Trombositopeni, hasta yenidoğanda en sık karşılaşılan hematolojik bozukluklardan biridir [7]. Trombositopeni yenidoğan yoğun bakım ünitesine (NICU) kabul edilen yenidoğanlarda oldukça yüksek bir insidansa ($\% 22-35$) görülmektedir [8].



Grafik 6. 22 - 42 gestasyon haftasında doğan yenidoğanlarda ilk kaydedilen trombosit sayıları (Toplam 47.000 yenidoğandan elde edilen veriler)



Grafik 7. Doğumdan sonraki ilk 90 gün boyunca trombosit sayılarındaki değişim (Toplam 47.000 yenidoğandan elde edilen veriler)

2.3.2. Yenidoğanlarda Trombositopeni Nedenleri

Yenidoğanlarda trombositopeninin altında yatan mekanizmalar; artan trombosit tüketimi, trombosit üretiminin azalması, hipersplenizm veya bunların bir kombinasyonu şeklindedir [8].

Yenidoğanlarda megakaryositler erişkin megakaryositlerinden daha küçük ve daha az olgunlaşmıştır. Küçük megakaryositlerin daha az trombosit ürettiği bilinmektedir. Preterm yenidoğanların daha düşük trombopoietin seviyelerine sahip oldukları görülmektedir. Bu durumlar trombosit tüketiminin arttığı zamanlarda trombosit üretimini hızla düzenleme yeteneklerini sınırlayarak trombositopeni gelişmesine katkı sağlamaktadır [42].

Trombositopeni genellikle başlama zamanına göre erken trombositopeni (yaşamın ilk 72 saatinde) ve geç trombositopeni (ilk 72 saatten sonra) olarak sınıflandırılır.

Pretermde erken trombositopeninin en sık nedeni preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon veya diyabetli annelerin bebeklerinde ve intrauterin gelişim geriliği olan bebeklerde fetal hipoksiye bağlı olarak görülür. Bu trombositopeni genellikle 10 gün içinde kendi kendini sınırlayarak düzelir. Trombositopeni, neredeyse tüm bebeklerde görülür, ancak nadiren şiddetlidir (trombosit $< 50.000/\text{mm}^3$). Şiddetli erken neonatal trombositopeninin en önemli nedeni, neonatal alloimmün trombositopenidir (NAITP) [43].

Geç trombositopeninin en yaygın nedenleri sepsis ve NEK' tir. Olguların % 80'inden fazlasını oluşturlar. Bu trombositopeni formu genellikle 1-2 gün içinde çok hızlı gelişir, genellikle çok şiddetlidir (trombosit sayısı $< 30.000/\text{mm}^3$) iyileşme 1-2 hafta sürer ve genellikle trombosit transfüzyonu yapılmasını gerektirir [26]. Neonatal trombositopeni nedenleri ve sınıflaması Tablo 7'de gösterilmiştir [44].

2.3.3. Yenidoğan Trombositopenisinde Klinik

Etkilenen bebeklerde en sık minör travma veya basınçla gelişen peteşiler (sıklıkla trombosit sayısı $< 60.000/\text{mm}^3$) bulunur. Trombosit sayısı $< 20.000/\text{mm}^3$ altında gastrointestinal kanama, mukozal kanama, göbek kanaması, girişim yerlerinden kanama ve spontan kanamalar görülebilir. İntrakraniyal kanama (ICH) şiddetli trombositopenide ortaya çıkabilir. Etkilenen yenidoğanlar % 10-20'ye kadar ICH oranlarına sahiptir ve ICH şiddetli olma eğilimindedir. Büyük ekimoz ve kas içine kanamalar trombosit bozukluklarından ziyade koagülasyon bozuklukları ile ilişkilidir [45, 46].

2.3.4. Yenidoğanlarda Trombositopeniye Tanısal Yaklaşım

Erken veya geç başlangıçlı trombositopenisi olan bir yenidoğanda, ayırıcı tanıda öncelikle enfeksiyon düşünülüp dışlanmalıdır. Şekil 4 ve 5'te erken ve geç başlangıçlı trombositopeniye yaklaşım algoritması gösterilmektedir [8].

Tam kan sayımı, periferik yayma tüm yenidoğanlara yapılmalıdır. Konjenital anomalisi olmayan sağlıklı yenidoğanlarda TORCH, HIV için serolojik tetkikler, bakteriyel kültür tetkikleri, Coombs testi, maternal numunede anti-HPA 1a antikorlar bakılmalıdır.

Açıklanamayan ve ciddi trombositopeni vakalarında kemik iliği çalışması endikedir. Konjenital anomalisi olan sağlıklı yenidoğanlarda Trizomi ve Turner sendromu için kromozom analizi yapılabilir. "Hasta" görünümlü yenidoğanlarda tam kan sayımı, serum C-reaktif protein, bakteriyel ve fungal kültürlerin alınması, TORCH serolojisi ve koagülasyon parametrelerinin değerlendirilmesi gerekmektedir [46].

2.3.5. Spesifik Trombositopenilerin Klinik - Laboratuvar Özellikleri ve Tedavileri

2.3.5.1. Fetal ve Neonatal Alloimmün Trombositopeni (NAİT)

Neonatal alloimmün trombositopeni yenidoğanda erken dönemde (<72 saat) görülen şiddetli trombositopeninin en yaygın nedenidir [46]. Annede olmayan, babada olup bebeğe geçen trombosit antijenlerine (HPA) karşı annede gelişen antikorlar (anti-HPA) fetüse geçerek fetal veya neonatal trombositopeniye neden olur [7]. Eritrosit alloimmünizasyonundan farklı olarak ilk gebelikte görülebilir; izleyen gebeliklerde görülme sıklığı artıp klinik ağırlaşır [47].

Klinik belirtileri genellikle hasta görünümlü olmayan bir bebekte doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde peteşilerin görülmesidir [48]. Hastaların yaklaşık %47'sinde tek bulgu peteşi olabilir. Kanamalar doğumdan birkaç saat sonra başlayan peteşi, purpura, enjeksiyon bölgesinde görülen hematomlar, sünnnet sonrası kanama şeklinde olabilir [49]. Şiddetli trombositopeninin olması (trombosit sayısı $<20.000 / \text{mm}^3$) majör kanamaya (beyin, akciğer, gastrointestinal sistem kanamaları) özellikle ICH' a neden olabilir [7]. Şiddetli NATP'li bebeklerin% 30'una kadarının doğum öncesi veya perinatal dönemde ICH olabilir [48]. Bu kanamaların büyük kısmı intrauterin dönemde görülür. %14-26 oranında mental retardasyon, serebral palsy, kortikal körlük, konvulsiyon gibi nörolojik bulgulara neden olabilir [49].

NAİT düşünüldüğünde öncelikle annenin trombosit sayısı değerlendirilerek otoimmün trombositopeni dışlanmalıdır [47]. Tanı anne ve fetus / bebek arasında trombosit antijeni uyumsuzluğunun gösterilmesi ile konur . Daha önce NAİT 'li bebek doğurma öyküsü var ise aile sonraki gebeliklerde de aynı sorunla karşılaşma olasılığı açısından bilgilendirilmelidir [44].

Fetal alloimmün trombositopeninin tedavisinde gebelik riskine göre uygun haftalarda gebeye İVİG, prednison tedavisi verilerek doğum uygun haftada sezeryan olarak planlanır. Trombosit düzeyi fazla düşen hastalara in utero trombosit verilmesini öneren yayınlar vardır [50–52]. Neonatal alloimmün trombositopenisi olan bebeklerde öncelikle tam kan sayımı ve periferik yayma ile trombositopeninin ciddiyeti belirlenerek intrakranial kanama olup olmadığını göstermek için kranial ultrasonografi yapılmalıdır [49]. Tedavide

trombosit transfüzyonu, İVİG verilebilmekle birlikte Türk Neontoloji Derneği'nin belirlediği transfüzyon eşik değerleri Tablo 8'de gösterilmiştir [21].

2.3.5.2. Neonatal Otoimmün Trombositopeni

Neonatal otoimmün trombositopeni immün trombositopenik purpura ve sistemik lupus eritematozuslu annelerin bebeklerinde maternal trombosit otoantikorlarına bağlı olarak meydana gelir. Trombositopeni, annelerinde otoantikor olan yenidoğanların sadece % 10'unda görülür bu yenidoğanların sadece %10- 15'inde trombosit sayısı $<50.000/\text{mm}^3$ 'tür. Kanama riski daha düşüktür. ICH daha nadir görülür; insidansı % 1 veya daha azdır [7, 45].

Trombosit sayısı doğumda normale yakın olabilir, ancak daha sonraki 1- 3 gün boyunca düşebilir [45]. Trombositopeni saptanırsa trombosit sayımı 2-3 gün sonra tekrarlanmalıdır. Çoğunlukla ilk 7 gün içinde trombosit sayısı kendiliğinden normale döner. Trombosit sayısı normal olan bebeklerde ($> 150.000/\text{mm}^3$), başka bir işlem yapılması gerekmez [7]. Trombosit sayısı $30.000 / \text{mm}^3$ 'ün altına düştüğünde veya önemli kanama varsa tedavi gereklidir. İVİG ve İV metilprednizolon tedavisi uygulanır. NAIT'den farklı olarak, istisnai durumlar dışında prenatal tedaviye gerek yoktur [45].

2.3.5.3. Anöploidilerle Birlikte Neonatal Trombositopeni

Neonatal trombositopeni trizomi 21, trizomi 18 trizomi 13, Turner sendromunda ve triploidilerde görülebilir. Trizomi 21'de şiddetli trombositopeni nadir olmakla birlikte, trizomi 21'li yenidoğanlarda hafif trombositopeni sık görülür. Bu hastalarda görülen trombositopeninin mekanizması bilinmemektedir ancak , çoğunlukla polisitemi, nötropeni ve IUGR eşlik etmesi nedeniyle fetal hipoksi gibi trombosit üretimindeki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir [7].

2.3.5.4. Maternal Diyabet, Gestasyonel Hipertansiyon veya IUGR'ye Sekonder Gelişen Kronik Fetal Hipoksiye Bağlı Trombositopeni

Bu tablolarda görülen trombositopeni kronik intrauterin hipoksiden kaynaklanabilir. Özellikle trombosit üretimindeki azalmanın neden olduğu düşünülmektedir [46]. Trombositopeni genellikle şiddetli değildir ve kendi kendini sınırlar. Nadir günü 3.-4. gün civarında olup 7-10 gün arasında kendiliğinden iyileşme eğilimindedir. Genellikle tedavi

gerekmez, ancak ICH riskini artıran ağır asfiksi ve trombositopeni varsa trombosit transfüzyonu endikedir [45].

2.3.5.5. Eritroblastozis Fetalis veya Exchange Transfüzyona Sekonder Gelişen Trombositopeni

Exchange transfüzyon sonrası gelişen trombositopeninin dilüsyonel olarak veya transfüze edilen kandaki trombositlerin yaşam sürelerinin kısa olmasına bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Ağır eritroblastozisli olgulardaki trombositopeninin izoimmün mekanizmalar veya artmış bilirubinin trombositler üzerindeki toksisitesine bağlı olduğu düşünülmektedir [53, 54].

2.3.5.6. Konjenital Enfeksiyonlara Sekonder Gelişen Trombositopeni

Perinatal viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar erken veya geç başlangıçlı trombositopeni ile ortaya çıkabilir. Toksoplazma, Rubella , CMV, HSV, HIV, grup B streptokoklar, Listeria monocytogenes, Escherichia coli veya HIV enfeksiyonları en sık görülenleridir. TORCH enfeksiyonlarından CMV enfeksiyonu etkilenen bebeklerin %50-77'sinde ciddi trombositopeniye neden olur. Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisinde trombositopeni, yaygın damar içi pıhtılaşma ile ilişkili trombosit tüketimine, hepatosplenomegaliye sekonder sekestrasyona, bozulmuş trombopoetize bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu bebeklerde trombositopeni, altta yatan enfeksiyonun etkili tedavisi ile iyileşir [45].

2.3.5.7. Metabolik Hastalıklara ve Kemik İliği Hastalıklarına Sekonder Gelişen Trombositopeni

Propiyonik, metilmalonik ve izovalerik asidemi gibi organik asidemilerde , Gaucher hastalığı, Nieman Pick hastalığı gibi depo hastalıkları ve kemik iliğini infiltre eden (konjenital lösemi gibi) hastalıklarda da trombositopeni görülebilmektedir [7].

2.3.5.8. Geç Sepsis ve Nekrotizan Enterokolite Sekonder Gelişen Trombositopeni

Doğumdan 72 saat sonra gelişen trombositopenilerin çoğunluğu geç başlangıçlı sepsis veya NEK'ten kaynaklanmaktadır. Genellikle trombositopeni hızlı bir şekilde ilerler, trombosit 24-48 saat içinde nadir değerine ulaşır. Trombositopeni genellikle şiddetlidir,

etkilenen yenidoğanlar sıklıkla trombosit transfüzyonu gerektirir. Altta yatan hastalığın tedavisi ile trombositopeni geriler [44].

2.3.5.9. İlaçlara Bağlı Trombositopeni

İlaçlar immün veya nonimmün mekanizmalarla trombositopeniye neden olabilir. Trombositopeniye neden olan pediatrik sık kullanılan ilaçlar arasında valproik asit, fenitoin, karbamazepin, sülfonamidler, vankomisin ve trimetoprim-sülfametoksazol bulunur. Heparine bağlı trombositopeni nadir de olsa pediatrik hastalarda görülebilmektedir [48]. Tablo 9’da izole trombositopeniye neden olan ilaçlar gösterilmiştir [55].

2.3.5.10. Kasabach Meritt Sendromu

Dev hemanjiyomun, lokalize intravasküler pıhtılaşma ile trombositopeni ve hipofibrinojenemiye neden olmasına Kasabach-Merritt sendromu denir. Çoğu hastada hemanjiyom kutanöz olmakla birlikte retroperitoneal ve intraabdominal hemanjiyomlar olabilir, bu sebeple görüntüleme yapmak gerekebilir. Hemanjiyom içinde fibrinojen tüketimi ve fibrin yıkım ürünlerinin üretimi ile trombosit yakalanması ve pıhtılaşmanın aktivasyonu vardır. Lezyonlardaki arteriyovenöz malformasyon kalp yetmezliğine neden olabilir. Bazen DİK gelişimiyle ağır bir tabloya neden olabilir. Periferik kan yayması mikroanjiyopatik değişiklikler gösterir. Propranolol, cerrahi eksizyon, lazer fotokoagülasyon, yüksek doz kortikosteroidler, lokal radyasyon tedavisi, interferon-a2 gibi antianjiyojenik ajanlar ve vinkristin dahil olmak üzere çoklu yöntemler kullanılmaktadır. İlişkili koagülopatinin tedavisi, ε-aminokaproik asit ile antifibrinolitik tedavi veya düşük moleküler ağırlıklı heparin ile antikoagülasyon denemesinden yararlanabilir [48].

2.3.5.11. Trombotik Bozukluklar

Yetişkinlerde ve daha büyük çocuklarda iyi bilinen çeşitli trombotik bozukluklar trombotik trombositopenik purpura (TTP), hemolitik üremik sendrom (HUS) ve heparine bağlı trombositopeni (HIT) nadiren de olsa yenidoğan döneminde de görülebilen trombositopeni nedenleridir. Yenidoğanda trombositopeni, büyük bir damarın trombozuyla sekonder olarak da ortaya çıkabilir. Özellikle renal ven trombozu yüksek bir trombositopeni insidansı ile ilişkili olup böbrek yetmezliği ve trombositopenisi olan yenidoğanda düşünülmelidir [7].

2.3.5.12. Kalıtsal Trombositopeniler

Kalıtsal trombositopenilerin çoğu, anormal hemopoietik hücre gelişimine sekonder trombosit üretiminin azalmasına bağlı görülen nadir hastalıklar grubudur. Kalıtsal trombositopenilerde farklı şiddette trombositopeni görülmekle birlikte ağır formları erken bebeklik ve çocukluk çağında tanı alır. Çoğunlukla trombositopeni ağır değildir. Genellikle eşlik eden konjenital anomaliler tanı koymaya yardımcı olur. Trombosit büyüklüğüne, altta yatan genetik defekte ve kalıtım özelliklerine göre sınıflandırılabilirler. Çoğu dev trombositlerle karakterizedir [7, 56]. Tablo 10'da neonatal dönemde ortaya çıkabilecek kalıtsal trombositopenik sendromlar gösterilmiştir [5].

Bernard-Soulier Sendromu (BSS), Glikoprotein (GP) Ib IX-V kompleksindeki defekttten kaynaklanmaktadır. Mutasyonların çoğu GPIba genindedir; bazıları GPIbb ve GPIX genlerinde de bulunur. Otozomal resesif olarak kalıtılır. Dev trombositler ile birlikte hafif ila orta trombositopeni olması BSS tanısını düşündürebilir. Genellikle şiddetli kanama görülmez. Trombosit transfüzyonu ile tedavi etkilidir, ancak transfüze edilen hastalar GPIb, GPIX veya GPV'ye karşı allo-antikorlar oluşturabileceğinden hayatı tehdit eden kanamalar için saklanmalıdır. Antifibrinolitik terapi ana tedavidir [7].

Wiskott-Aldrich sendromu (WAS), tanımlanmış ilk immünyetmezlik sendromudur. WAS protein (bulunduğu yerler: CD 34+ hematopoietik kök hücre, NK hücre, trombosit, makrofaj, dentritik hücreler) genindeki mutasyon sonucu gelişir. X'e bağlı kalıtılır. Trombositopeni, egzema, tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlarla karakterizedir. Trombosit sayısı genellikle $50.000/\text{mm}^3$ veya daha düşük seviyede olup trombosit hacmi düşüktür. Konjenital ve erken başlangıçlı mikrotrombositopeninin saptandığı her erkek olguda WAS düşünülmelidir [7, 48, 57].

Trombositopeni ve radius yokluğu (TAR) Sendromu, bilateral radyal anomaliler ve trombositopeni ile karakterize otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır [48]. Çoğunlukla intrauterin dönemde veya hayatın ilk gününde tanı alır. Trombositopeni doğumda mevcuttur veya ilk 4 ay içinde ortaya çıkar. Trombosit sayısı genellikle $< 50.000/\text{mm}^3$ tür . Kanama epizodları çoğunlukla ilk 6 ayda görülebilir ve ilk 1 yılda kanamalara bağlı ölümler gözlenebilir. Trombosit sayısı zamanla artarak 1 yılın sonunda normale dönebilir. Kemik iliği

incelemesinde megakaryositler azalmış veya yoktur. Hastaların >% 90'ında beyaz küre yüksekliği eşlik eder [7, 58].

Konjenital amegakaryositik trombositopeni (CAMT), ağır trombositopeni ($<20.000/\text{mm}^3$), kemik iliğinde megakaryosit azlığı veya yokluğu ile karakterize , otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Çoğu hastada c-mpl'deki mutasyonlardan dolayı azalmış megakaryosit progenitörleri mevcuttur. Hastalarda doğumdan kısa bir süre sonra görülen kanama bulgularının olması tipiktir. Etkilenen bebeklerin yaklaşık% 50'sinde diğer fiziksel bulgular (kardiyal septal defekt, strabismus, minör somatik anormallikler) mevcuttur. CAMT izole trombositopeni ile ortaya çıkmasına rağmen, hastaların %50'si daha sonra aplastik anemi geliştirir [59]. CAMT' lı yenidoğanlarda kanama trombosit transfüzyonu ile tedavi edilir; kök hücre nakli ciddi hastalığı veya aplazisi olan hastalar için küratiftir [56].

Fanconi anemisi, nadiren yenidoğan döneminde bulgu verir. Konjenital anomaliler, kemik iliği yetmezliği ve malignite riskinin artışı ile karakterizedir. Özellikle deri (hiperpigmentasyon) , başparmak ve radiusu içeren iskelet anormallikleri, yüz veya gözlerin malformasyonları gibi tipik dismorfik özelliklerin mevcut olduğu neonatal trombositopenide ve/ veya aile öyküsü varlığında düşünülmelidir. Diepoksibütan testi neredeyse her zaman tanısaldır. Yenidoğan döneminde tedavi nadiren gereklidir. Tek küratif tedavi hematopoetik kök hücre transplantasyonudur [7, 15].

Radyoular sinoztoz ile birlikte amegakaryositik trombositopeni (ATRUS), doğumda şiddetli trombositopeni, kemik iliğinde megakaryosit azlığı veya yokluğu ve proximal radyo-ulnar sinostoz ile kendini gösterir; etkilenen bebeklerde ayrıca kinodaktili, sinodaktili, kalça displazileri, sensörinöral işitme kaybı gibi konjenital anomaliler bulunabilir. Otozomal dominant kalıtılır. ATRUS'un HOXA11 genindeki mutasyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir [56].

Dev trombosit sendromları, nadir dev trombosit sendromlarının birçoğu, neonatal dönemde veya fetüste trombositopeni, dev trombositler ile karakterizedir. May-Hegglin anomalisi ve miyozin ağır zincir A'yı kodlayan MYH9 geninde mutasyonun bulunduğu sendromlar – MYH 9 ilişkili Sendromlarda (Sebastian, Fechtner, Ebstein, Alport Sendromları) kanda trombosit sayısı düşük ve makrotrombositopeni mevcut olup; kemik

iliğinde megakaryositler normal veya artmış sayıdadır. Otozomal dominant geçişli bu hastalıklar nadiren görülmektedir [45].

Tablo 7. Fetal ve neonatal trombositopeni sınıflaması

Fetal	Alloimmün Konjenital enfeksiyon (CMV, Toxoplazma, Rubella, HIV) Anöploidi (Trizomi 18, 13, 18, triploidi) Otoimmün (ITP, SLE) Ciddi Rh uyumsuzluğu Kalıtsal (Wiskott Aldrich sendromu)
Erken başlangıçlı neonatal (≤72 saat)	Plasental yetmezlik (Preeklampsi, IUGR, Diabet) Perinatal asfiksi Perinatal enfeksiyon (E.coli, GBS, H.influenza) DİK Alloimmün Otoimmün (ITP, SLE) Konjenital enfeksiyon (CMV, Toxoplazma, Rubella, HIV) Tromboz (aortik, renal ven) Kemik iliği yetmezliği (konjenital lösemi gibi) Kasabach-Merritt Sendromu Metabolik hastalıklar (Propiyonik asidemi, metilmalonik asidemi) Kalıtsal (TAR, CAMT gibi)
Geç başlangıçlı neonatal (<72 saat)	Geç başlangıçlı sepsis Nekrotizan enterokolit Konjenital enfeksiyonlar Otoimmün Kasabach-Merritt Sendromu Metabolik hastalıklar (Propiyonik asidemi, metilmalonik asidemi gibi) Kalıtsal (TAR, CAMT gibi)

CMV: Sitomegalovirüs; HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü; ITP: İdiopatik

Trombositopenik Purpura; SLE: Sistemik lupus eritematozus; IUGR: İntrauterin Gelişme

Geriliği; GBS: Grup B streptokok; DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon;

TAR: Trombositopeni ve radius yokluğu; CAMT: Konjenital amegakaryositik trombositopeni

Tablo 8. Türk Neonatoloji Derneği trombosit transfüzyonu için önerilen eşik değerler

<20.000/ μ L	Tüm bebekler
20.000- 49.000/ μ L	<1000 gr ADDA'lı bebek * Hasta bebek Eşlik eden koagülopati Ciddi morbidite (evre 3-4 IVK, NEK, sepsis) İnvaziv girişim Minor kanama
50.000- 100.000/ μ L	Aktif/majör kanama DİK Preoperatif-Postoperatif
>100.000/ μ L	ECMO Nöroşirürji operasyonları

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

** Transfüzyon ABO ve Rh uyumlu trombosit süspansiyonu ile 10 ml/kg dozunda 1 saat içinde uygulanmalıdır.

ADDA: Aşırı düşük doğum ağırlıklı; IVK: İntraventriküler kanama; NEK: Nekrotizan enterokolit; DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon; ECMO: Ektrakorporal membran oksijenasyonu

Tablo 9. İzole trombositopeni ile ilişkili ilaçlar

İLAC	MEKANİZMA
Absiksimab	DITP
Aseklofenak	DITP
Asetominofen	DITP
Alemtuzumab	ITP-like syndrome
Amiodaron	DITP
Aztreonam	DITP
Beta laktam antibiyotikler	DITP
Bisoprolol	DITP
Karbamazepin	DITP
Seftriakson	DITP
Daptomisin	DITP ve kemik iliği supresyonu
Dexametazon	DITP
Eptifibatid	DITP
Etambutol	DITP
Etosuksimid	DITP
Eksenatid	DITP
Felbamat	DITP
Furosemid	DITP
Altın bileşenleri	Kemik iliği supresyonu
Haloperidol	DITP
Heparin	İlaca bağlı antikorlar trombositleri aktive eder, tromboz ile ilişkilidir
İbuprofen	DITP
İnfluenza aşısı	DITP
İVİG	DITP
İrinotekan	DITP
Lökovorin	DITP
Levofloksasin	DITP

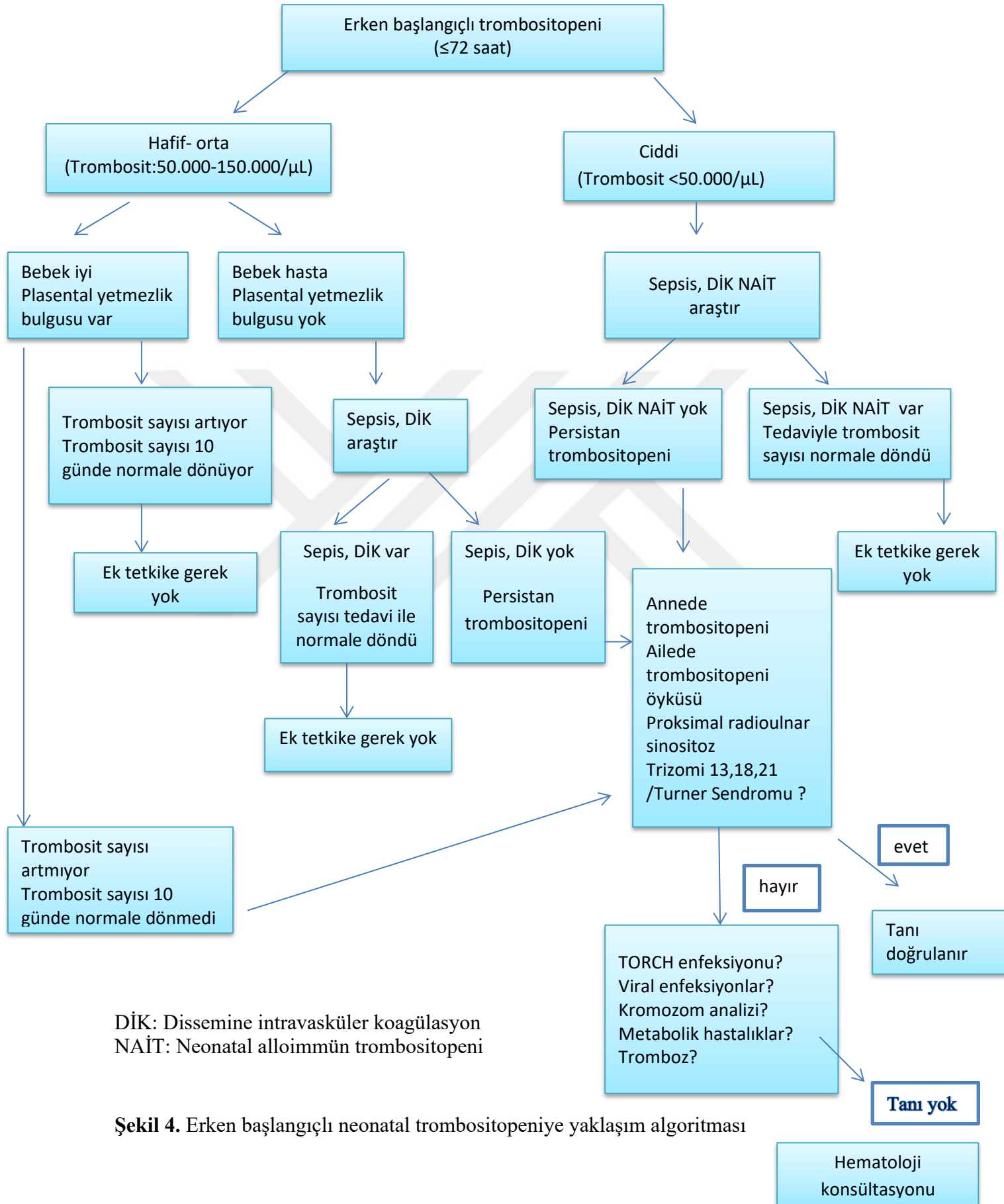
Linezolid	Kemik iliği supresyonu (doz bağımlı)
KKK aşısı	ITP-like syndrome
Mirtazapin	DITP
Naproksen	DITP
Ondansetron	DITP
Oxaliplatin	DITP
Penisilin	DITP
Fenitoin	DITP
Piperasilin	DITP
Pirazinamid	DITP
Ketiapin	DITP
Kinidin	DITP
Kinin	DITP
Rifampin	DITP
Simvastatin	DITP
Sulfonamidler	DITP
Suramin	DITP
Takrolimus	DITP
Tirofiban	DITP
Trimetoprim-Sülfometaksazol	DITP
Valproik asit	Kemik iliği supresyonu (doz bağımlı)
Vankomisin	DITP
Volanesorsen	Bilinmiyor

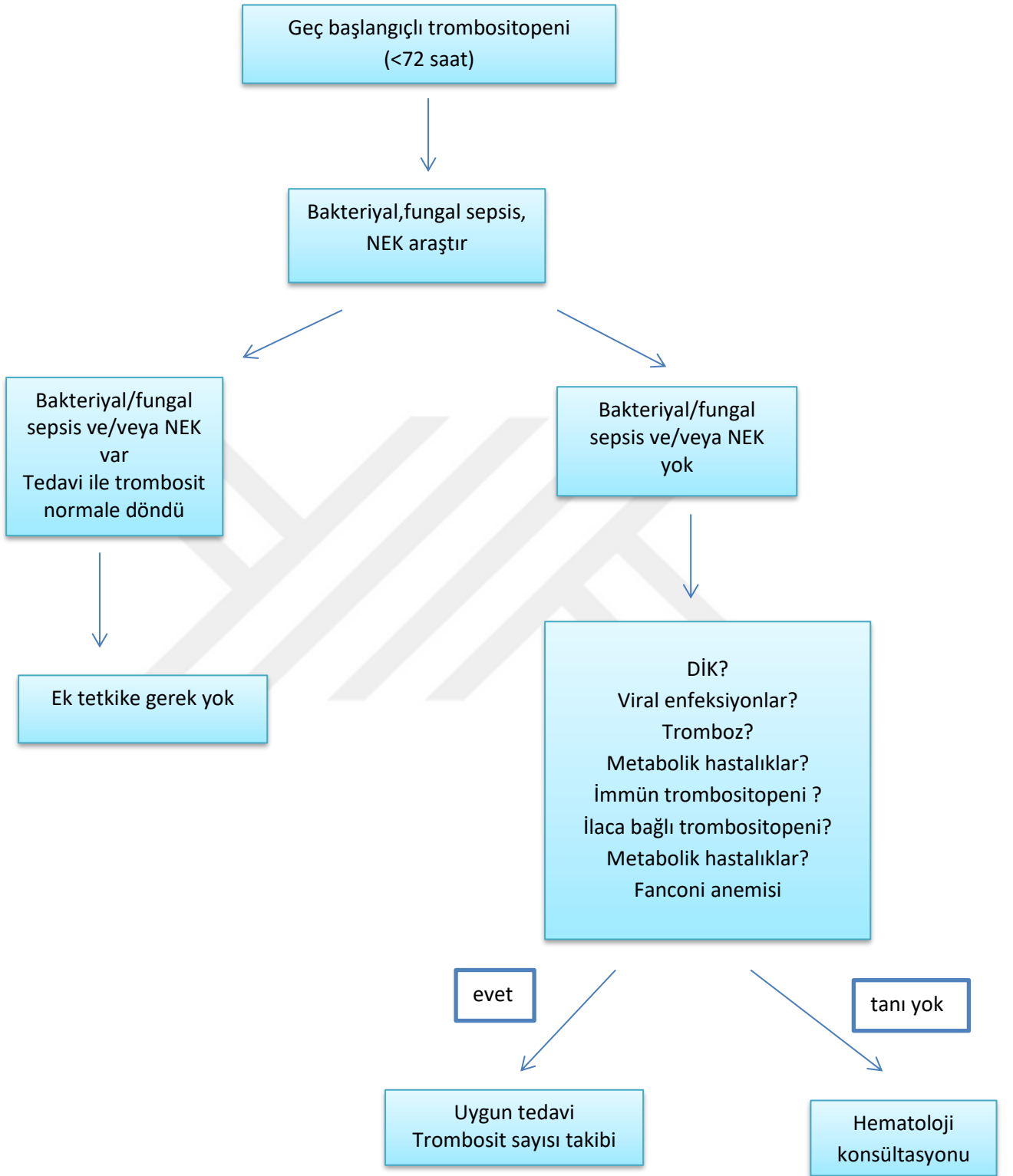
DITP: İlaça bağlı immün trombositopeni (ilaça bağlı antikorların neden olduğu trombositopeni)

ITP: İlacın varlığını gerektirmeyen otoimmün mekanizmanın neden olduğu trombositopeni

Tablo 10. Neonatal dönemde ortaya çıkabilecek kalıtsal trombositopenik sendromlar

Sendrom	Genetik	Hematolojik özellikler	Ek Bulgular
Büyük/dev trombositler, MPV>11 fL			
MYH-19 ilişkili trombositopeni (May Hegglin anomalisi, Fechtner, Ebstein ve Sebastian Sendromları)	OD (22q11)	Hafif kanama eğilimi Hafif trombosit disfonksiyonu Hafif trombositopeni	Nötrofil inkluzyonları ± Sensorinoral işitme kaybı ±nefit ±katarakt
Bernard- Soulier Sendrom	OR (17pter-p12; 22q11.2; 3q21)	Ciddi kanama eğilimi Değişken trombositopeni Defektif adezyon	Mikrositer anemi Diseritropoez, talasemi, splenomegali
11q terminal delesyon Bozukluğu (Paris-Trousseau Trombositopeni/Jacobsen Sendromu)	OD (11q23)	Hafif kanama eğilimi Zamanla düzelen şiddetli yenidoğan trombositopenisi Kalıcı trombosit disfonksiyonu	Gelişim geriliği, büyüme kısıtlılığı, dismorfizm, multipl konjenital anomaliler (Jacobsen S.)
Normal trombositler, MPV 7-11 fL			
Konjenital amegakaryositik Trombositopeni	OR (1p34)	Ciddi kanama eğilimi Ciddi neonatal trombositopeni	İkinci dekatta kemik iliği yetmezliği
Trombositopeni ve radius yokluğu	OR (?)	Ciddi kanama eğilimi Ciddi neonatal trombositopeni	Radius bilateral kısa/yok Trombositopeni ve kanama eğilimi infant dönemden sonra düzelir
Trombositopeni ve radial sinositoz	OD (7p15-p14.2)	Ciddi kanama eğilimi Ciddi neonatal trombositopeni	Radial sinositoz, kısıtlı hareket aralığı, diğer iskelet anormallikleri, sensorinoral işitme kaybı Trombositopeni genellikle zamanla düzelmez
Küçük trombositler, MPV<7fL			
Wiskott-Aldrich Sendromu	XL (Xp11.23-p11.22)	Ciddi kanama eğilimi Ciddi neonatal trombositopeni	İmmünyetmezlik, otoimmünite, egzema, lenfoma
X-linked trombositopeni	XL (Xp11.23-p11.22)	Ciddi kanama eğilimi Ciddi neonatal trombositopeni	Mikrotrombositopeni dışında belirtiler nadirdir





DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon
NEK: Nekrotizan enterokolit

Şekil 5. Geç başlangıçlı neonatal trombositopeniye yaklaşım algoritması

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar ve hasta gruplarının oluşturulması:

Çalışma grubu olarak, 01/01/2015- 31/12/2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yenidoğan 1. , 2. ve 3. düzey yoğun bakım ünitelerinde yatan tüm yenidoğanlardan bisitopeni ve/veya pansitopeni geliştiren yenidoğanlar alındı.

Çalışma grubu; laboratuvar sonuçları retrospektif olarak probel hastane bilgi yönetim sistemi programı üzerinden taranarak bisitopeni ve/veya pansitopeni geliştirenlerin saptanması ile belirlendi.

Çalışmamızda 37 gestasyon haftasından önce doğan yenidoğanlar preterm yenidoğan olarak kabul edildi. Doğum kilosu gestasyon haftasına göre %10 persantilin altında olan yenidoğanlar SGA; 10-90 persantil arasında olanlar AGA; %90 persantil üzerinde olan yenidoğanlar LGA olarak alındı. 1500 gr altındaki yenidoğanlar çok düşük doğum ağırlıklı olarak kabul edildi [60].

Yenidoğan anemisi tanısı için referans değerler 25.464 yenidoğanı kapsayan çok merkezli çalışma sonuçlarına göre alınmış olup hemoglobin konsantrasyonunun 7 gr/dL'den düşük olması ciddi anemi olarak değerlendirildi [13]. Yenidoğan trombositopenisi tanısı için referans değerler 47.000 yenidoğan ile yapılan çok merkezli çalışmaya göre alınmış olup platelet sayısının 50.000/ mm³ altında olması olarak ciddi trombositopeni olarak değerlendirildi [6]. Yenidoğan nötropenisi tanısı için referans değerler 30.354 yenidoğan ile yapılan çok merkezli çalışmadan alınmış olup mutlak nötrofil sayısının 500/ µL ve altında olması ciddi nötropeni olarak kabul edildi [23].

Bisitopeni ve/veya pansitopeni saptanan hastaların sosyodemografik bulguları, bisitopeni ve /veya pansitopeni nedenleri, verilen tedaviler ve izlem sonuçları hazırlanmış olan olgu veri formları (EK1) doğrultusunda retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda hastalık başlangıç günü ve nadir günü hastanın takvim yaşı olarak alındı; düzelme günü hastalık başlangıcı 0. gün sayılarak hesaplandı ve buna göre kaydedildi.

Bu yenidoğanlarda:

- Bisitopeni- pansitopeni insidansı
- Bisitopeni alt tiplerinin görülme oranı
- Gestasyon yaşı ile sitopeni ilişkisi
- Cinsiyet ile sitopeni ilişkisi
- Doğum şekli ile sitopeni ilişkisi
- Doğum tartısı ile sitopeni ilişkisi
- Anne yaşı ve prenatal özellikler ile sitopeni ilişkisi
- Sitopeni ile ilişkili olabilecek antenatal, natal, postnatal risk faktörleri
- Bisitopeni- pansitopeni nedenleri
- Sitopeni gelişen hastaların klinik özellikleri ve ilişkili laboratuvar sonuçları
- Sitopeninin derecesi, nadir günü ve düzelme günü ile kan ürünü transfüzyonu ilişkisi
- Uygulanan tedaviler
- Mekanik ventilatör kullanımı ile sitopeni ilişkisi
- Hastalığın tekrarlama oranları, mortalite oranları, mortalite ve sitopeninin ciddiyeti arasındaki ilişki
- Hastaların prognozu araştırıldı.

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onam alındı.

(2019/25-39) (Ek 2).

İstatistiksel Değerlendirme:

İstatistiksel değerlendirme için veriler SPSS 24.0 programına yüklenerek çözümlmeler bu program üzerinden yapıldı.

Gruplar arası fark analizi için ki kare testi uygulandı. Grupların ortalama değerleri t testi, varyans analizi ile karşılaştırıldı. İstatistik anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

01/01/2015- 31/12/2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yenidoğan 1. , 2. ve 3. düzey yoğun bakım ünitelerinde yatan 2672 hastanın 103'ünde (%3,8) bisitopeni veya pansitopeni saptandı. 103 hastanın 11'inde (%10,7) pansitopeni; 92'sinde (%89,3) bisitopeni vardı.

2672 hastanın 994 'ü (%37,2) pretermdi; 1678'i (%62,8) termdi. Bisitopeni saptanan 92 hastanın 61'i (%66,3) pretermdi; 31'i (%33,7) termdi. Pansitopeni saptanan 11 hastanın ise 9'u (%81,8) pretermdi; 2'si (%18,2) termdi. Bisitopeni ve pansitopeni gelişimi pretermelerde term doğanlara göre istatistiksel olarak daha fazla saptandı (sırasıyla $p<0,0001$ ve $p=0,02$).

2672 hastanın 1101'si (%41,2) kız; 1571'ü (%58,8) erkekti. Bisitopenisi olan 92 hastanın 45'i kız (%48,9); 47'si erkekti. Pansitopenisi olan 11 hastanın 4'ü (%36,4) kız; 7'si (%63,6) erkekti. Bisitopeni ve pansitopeni gelişmesinin cinsiyetle ilişkisi değerlendirildiğinde 2 cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,126$ ve $p=1$).

2672 hastanın 234'ü (%8,8) SGA (Small Growth Age: doğum kilosu gestasyon haftasına göre %10 persantilin altında) idi. Bisitopenisi olan 92 hastanın 24'ü (%26,1) SGA idi. Pansitopenisi olan hastaların 2'si (%18,2) SGA idi. Bisitopeninin SGA olan hastalarda olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla görüldüğü saptandı ($p<0,0001$). SGA olmak ile pansitopeni arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,25$).

Bisitopenik ve pansitopenik hastaların doğum tartısı incelendiğinde bisitopenik hastaların ortalama doğum tartısı 2039 gr (ortanca değer 2275 gr); pansitopenik hastaların ortalama doğum tartısı 2220 gr (ortanca değer 2440 gr) olarak saptandı. Her 2 grubun doğum tartısının sayısal değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,579$).

Hastaların anne yaşı 580'inde (%21,7) 35 yaş üzerinde ; 2092'sinde (%78,3) 35 yaş altında idi. Bisitopenik 92 hastanın 17'sinin (%18,5) anne yaşı 35 yaş üzerindeydi. Pansitopenik 11 hastanın 3'ünün (%27,3) anne yaşı 35 yaş üzerindeydi. Bisitopeni ve pansitopeni gelişmesinin anne yaşı ile ilişkisi değerlendirildiğinde anne yaşı 35 yaş üzerinde olanlar ile olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,45$ ve $p=0,71$).

2672 hastanın 25'inde (%0,9) anne yaşı 18 yaş altında ; 2647'sinde (%99,1) 18 yaş üstünde idi. Bisitopenik 92 hastanın 1'inde (%1,1) anne yaşı 18 yaş altında idi. Pansitopenik hastalarda anne yaşı 18 altında olan hasta yoktu. Bisitopeni ve pansitopeni gelişmesinin anne yaşı ile ilişkisi değerlendirildiğinde anne yaşı 18 yaş altında olanlar ve olmayanlar arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,57$ ve $p=1$). Hastaların anne yaşına göre dağılımı ayrıntılı olarak Tablo 11' de gösterilmiştir.

Bisitopenik hastalarda anne yaşı ortalaması $29,7 (\pm 5,8)$ standart deviasyon); pansitopenik hastaların anne yaşı ortalaması $30 (\pm 5,6)$ standart deviasyon) olarak saptandı. Bisitopenik ve pansitopenik hastaların anne yaşı ortalaması bakımından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,773$).

Tablo 11. Bisitopeni/ pansitopenisi olan hastaların anne yaşına göre dağılımı

Anne yaşı	<18 yaş (n:24)		19-34 yaş (n:2068)		>35 yaş (n:580)	
	n	p	n	p	n	p
Bisitopeni olanlar	1	0,57	74	0,56	17	0,53
Pansitopeni olanlar	0	1	8	0,71	3	0,71

Çalışmaya alınan hastaların 1686'sı (%63,1) sezeryan doğum ile 986'sı (%36,9) normal spontan vajinal doğum ile doğmuştu. Bisitopenik 92 hastanın 68'i (%73,9) sezeryan doğum ile 24'ü (%26,1) normal spontan vajinal doğum ile doğmuştu. Sezeryan doğum ile doğan hastalarda normal spontan vajinal doğumla doğanlara göre bisitopeni istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla saptandı (**$p=0,02$**). Pansitopenik 11 hastanın 7'si (%63,6) sezeryan doğum ile; 4'ü (%36,4) normal spontan vajinal doğum ile doğmuştu. Pansitopeni ile sezeryan doğum arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1$).

Antenatal risk faktörü olarak annede hipertansiyon, diyabet, romatolojik hastalık, erken membran rüptürü olması tüm hastalarda değerlendirildiğinde annesinde hipertansiyon olan hastalarda bisitopeni sıklığının anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı ($p<0,0001$) (Tablo12,13). Pansitopeni gelişmesi ile antenatal risk faktörleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 14-16).

Tablo 12. Antenatal ve natal risk faktörlerinin tüm popülasyonda dağılımı

	n		%	
	var	yok	var	yok
Hipertansiyon	201	2471	7,5	92,5
Diabetes mellitus	248	2424	9,3	90,7
Romatolojik hastalık	16	2656	0,6	99,4
Erken membran rüptürü	117	2555	4,4	95,6
Hipoksi	18	2654	0,7	99,3

Tablo 13. Bisitopeni/pansitopeni olan hastaların annelerinde hipertansiyon sıklığı

	Hipertansiyon olanlar (n:201)		Hipertansiyon olmayanlar (n:2471)		p
	n	%	n	%	
Bisitopeni olanlar	18	8,9	74	2,9	$p<0,0001$
Pansitopenisi olanlar	0	0	11	0,44	$p=1$

Tablo 14. Bisitopeni/pansitopeni olan hastaların annelerinde diabetes mellitus sıklığı

	Diabetes mellitus olanlar (n:248)		Diabetes mellitus olmayanlar (n:2414)		p
	n	%	n	%	
Bisitopeni olanlar	7	2,8	85	3,5	p=0,71
Pansitopenisi olanlar	0	0	11	0,45	p=0,61

Tablo 15. Bisitopeni/pansitopeni olan hastaların annelerinde romatolojik hastalık sıklığı

	Romatolojik hastalık olanlar (n:16)		Romatolojik hastalık olmayanlar (n:2656)		p
	n	%	n	%	
Bisitopeni olanlar	0	0	92	3,4	p=1
Pansitopenisi olanlar	0	0	11	0,41	p=1

Tablo 16. Bisitopeni/pansitopeni olan hastaların annelerinde EMR sıklığı

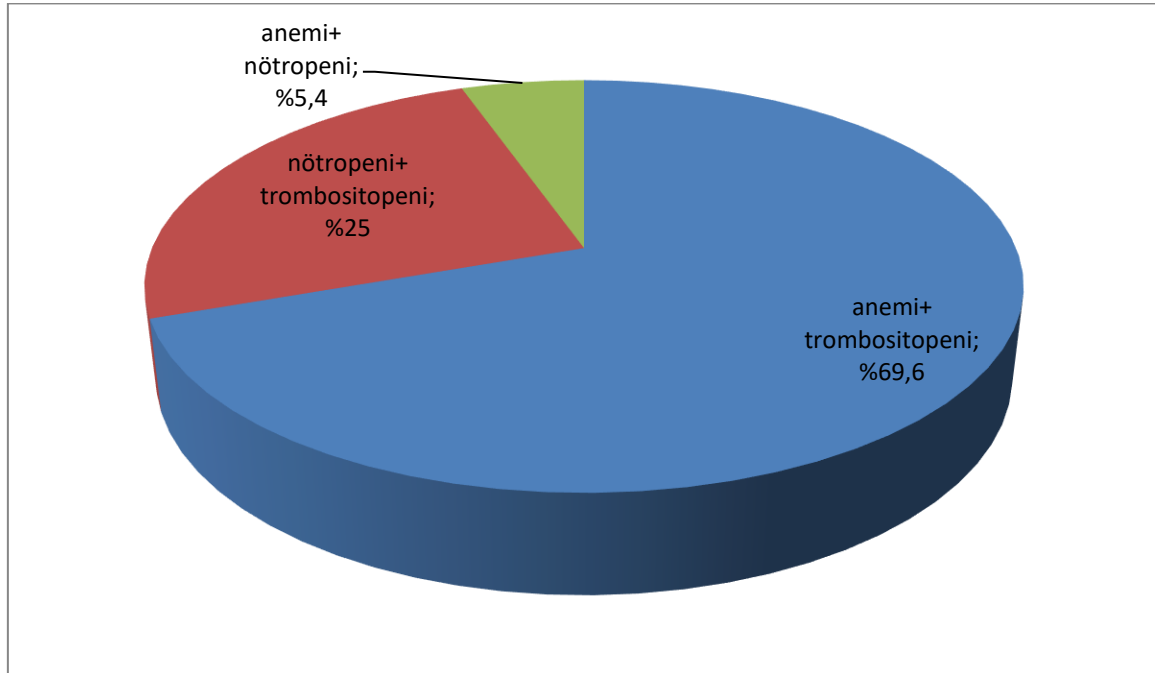
	EMR olanlar (n:117)		EMR olmayanlar (n:2555)		p
	n	%	n	%	
Bisitopeni olanlar	7	5,9	85	3,3	p=0,3
Pansitopenisi olanlar	1	0,85	10	0,39	p=0,74

Natal risk faktörü olarak doğumda asfiksi öyküsünün olup olmaması tüm hastalarda değerlendirildiğinde asfiktik bebeklerde bisitopeni ve pansitopeni asfiksi olmayan bebeklere göre daha fazla saptandı (sırasıyla $p<0,0001$ ve $p=0,02$) (Tablo 17).

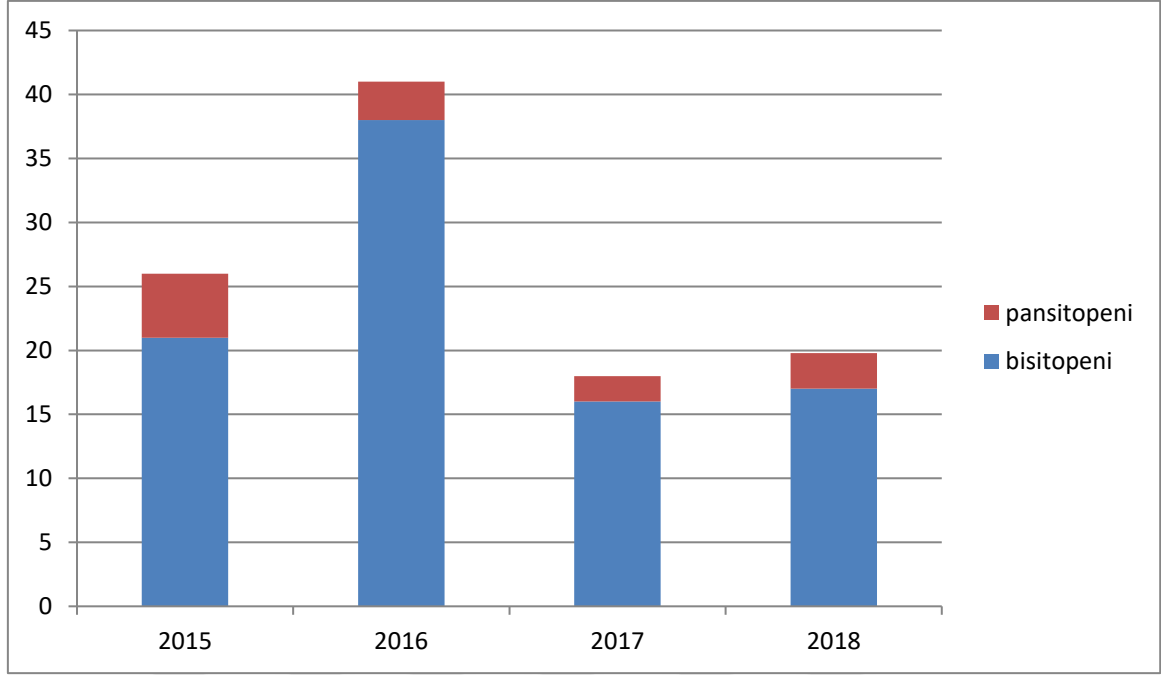
Tablo 17. Bisitopeni/ pansitopeni olan hastalarda doğumda hipoksi sıklığı

	Hipoksik doğum öyküsü olanlar (n:18)		Hipoksik doğum öyküsü olmayanlar (n:2654)		p
	n	%	n	%	
Bisitopeni olanlar	9	50	83	3,1	$p<0,0001$
Pansitopenisi olanlar	2	11	9	0,3	$p=0,02$

Bisitopenik hastaların sitopeni tiplerine göre dağılımı değerlendirildiğinde en çok birbirine eşlik eden sitopeni tipleri anemi ve trombositopeni idi (%69,6) (Grafik 8). Bisitopeni ve pansitopeninin yıllara göre dağılımı ise Grafik 9’ da gösterilmektedir.



Grafik 8. Bisitopenik hastaların bisitopeni komponentlerine göre dağılımı



Grafik 9. Bisitopeni ve pansitopeninin yıllara göre dağılımı

Bisitopeni ve pansitopeni için ortalama, ortanca, minimum ve maksimum başlangıç günleri, nadir günleri ve düzelme günleri Tablo 18 ve 19’da gösterilmiştir.

Bisitopeni ve pansitopeni hasta grubu karşılaştırıldığında hastalığın başlangıç günü, nadir günü ve düzelme günü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (başlangıç günü $p=0,84$; nadir günü $p=0,8$; düzelme günü $p=0,141$).

Tablo 18. Bisitopeni olan hastalarda hastalık başlangıç günü, nadir günü ve düzelme günü

	Ortalama	Ortanca
Başlangıç günü	$8 \pm 7,3$ Min:1. gün Max:29. gün	6. gün
Nadir günü	$9 \pm 7,6$ Min:1. gün Max:30. gün	6. gün
Düzelme günü	$5 \pm 4,6$ Min:1. gün Max:25. gün	3. gün

Tablo 19. Pansitopeni olan hastalarda hastalık başlangıç günü, nadir günü ve düzelme günü

	Ortalama	Ortanca
Başlangıç günü	7 ± 6,4 Min:1. gün Max:22. gün	5. gün
Nadir günü	9 ± 7,2 Min:1. gün Max:23. gün	6. gün
Düzelme günü	7 ± 6,4 Min:2. gün Max:28. gün	7. gün

Bisitopeni komponentleri kendi arasında değerlendirildiğinde hastalık başlangıç, nadir ve ortanca günleri Tablo 20’de gösterilmiştir. 3 grup kendi arasında değerlendirildiğinde anemi ve nötropenisi olan grupta diğer 2 gruba göre hastalık başlangıç gününün daha geç olduğu istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**p=0,03**). Yine anemi ve nötropenisi olan grubun nadir hastalık gününün diğer 2 grubun nadir günlerine göre daha geç olduğu istatistiksel olarak zayıf anlamlı saptandı (**p=0,054**).

Tablo 20. Bisitopeni komponentlerine göre hastalık başlangıç günü, nadir günü ve düzelme günü

	Ortalama	Ortanca
Başlangıç günü	$8 \pm 6,6$ Min:1. gün Max:29. Gün	6. gün
Anemi+ trombositopeni		
Anemi+ nötropeni	$16 \pm 8,2$ Min:5. gün Max:28. Gün	16. gün
Trombositopeni+ nötropeni	7 ± 8 Min:1. gün Max:28. Gün	4. gün
Nadir günü	9 ± 7 Min:1. gün Max:30. Gün	6. gün
Anemi+ trombositopeni		
Anemi+ nötropeni	17 ± 9 Min:5. gün Max:28. Gün	16. gün
Trombositopeni+ nötropeni	8 ± 8 Min:1. gün Max:30. Gün	5. gün
Düzelme günü	4 ± 4 Min:1. gün Max:19. Gün	3. gün
Anemi+ trombositopeni		
Anemi+ nötropeni	9 ± 9 Min:2. gün Max:24. Gün	4. gün
Trombositopeni+ nötropeni	5 ± 4 Min:1. gün Max:25. Gün	5. gün

Bisitopeni pansitopeni gelişen hastaların primer hastalıkları değerlendirildiğinde çoğunlukla birçok faktörün hastalık etyolojisinde beraber rol oynadığı görüldü. Pansitopenik 11 hastanın primer tanıları değerlendirildiğinde; bir hastada konjenital infantil fibrosarkom nedeniyle kemoterapi almakta iken pansitopeni gelişmişti. Hastaların birine hemafoagositik lenfositosis, birine konjenital aplastik anemi tanısı konuldu. İki hastada sepsise bağlı pansitopeni geliştiği görüldü. Bir hastada geniş patent duktus arteriosus'a (PDA) bağlı entübasyon- hipoksi öyküsü mevcuttu. Bir hasta hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) nedeniyle hipotermi tedavisi almış ve geç neonatal sepsis tanısı konulmuştu. Yine bir hasta HİE tanısı ile hipotermi tedavisi almıştı. Bir hastaya organik asidemi nedeniyle periton diyalizi yapılmıştı. Bir hastaya hiperbilirubinemi nedeniyle exchange transfüzyon uygulanmıştı. Bir hastada ise prematürite dışında ek faktör saptanmadı.

Bisitopenik hastalar primer tanıları açısından değerlendirildiğinde hastaların %44,7'sinde sepsis, %22'sinde kardiyak nedenler, % 6,4'ünde exchange transfüzyon öyküsü, %9,7'sinde HİE öyküsü mevcuttu. Bisitopeni saptanan hastaların primer tanıları Tablo 21'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Bisitopeni ve pansitopeni saptanan hastalar malignite yönünden incelendiğinde bisitopenik 92 hastanın birinde (%1,08) malignite (intrakranial kitle) mevcuttu; pansitopenik 11 hastanın birinde (% 9) malignite (konjenital infantil fibrosarkom) mevcuttu. Bisitopenik ve pansitopenik hastalar arasında malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,203$).

Tablo 21. Bisitopeni saptanan hastaların primer tanıları

Neden			Neden		
	n	%		n	%
Sepsis	21	22,8	Travmatik doğum+anemik anne bebeği	1	1,08
Kardiyak anomali (post-op)	12	12,9	Konjenital diafragma hernisi	1	1,08
Kardiyak anomali (post-op)+ sepsis	8	8,6	Down sendromu	1	1,08
IUGR+ sepsis	5	5,4	Plasenta previa totalis'li anne bebeği	1	1,08
IUGR	5	5,4	Pnömoni	2	2,1
IUGR+ sepsis+ perforo nekrotizan enterokolit	1	1,08	ITP'li anne bebeği	1	1,08
Perinatal hipoksi	4	4,3	Bartter sendromu	1	1,08
Perinatal hipoksi+ sepsis	3	3,2	Hidrops fetalis	2	2,1
Perinatal hipoksi+ sepsis+ metabolik hastalık	1	1,08	Hidrops fetalis+ pulmoner atrezi	1	1,08
Perinatal hipoksi+ intrakranial kanama	1	1,08	Hipernatremik dehidratasyon	1	1,08
Konjenital CMV	2	2,1	Travmatik doğum	1	1,08
Exchange transfüzyon öyküsü	3	3,2	Exchange transfüzyon+ sepsis	3	3,2
İntrakraniyal kitle	1	1,08	Metabolik hastalık	3	3,2
Konjenital anemi	1	1,08	Konjenital pnömoni	1	1,08
İdiyopatik	4	4,3			

Hastalar klinik bulguları açısından değerlendirildiğinde hem pansitopenik hem de bisitopenik hastalarda en fazla görülen klinik bulgu solukluk (sırasıyla %63,6 ve %53) ve kanama (sırasıyla %45,4 ve %35) olarak karşımıza çıktı. Klinik bulgular bisitopeni ve pansitopeni için analiz edildiğinde 2 grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 22). Hastalarda görülen diğer klinik bulgular ise Tablo 23 ve 24’ te gösterilmiştir.

Tablo 22. Bisitopeni/ Pansitopenik hastalarda görülen klinik bulgular

Klinik bulgu	Bisitopeni (n:92)		Pansitopeni (n:11)		p
	n	%	n	%	
Solukluk	49	53	7	63,6	0,75
Kanama	33	35	5	45,4	0,52
Ateş	9	9,7	2	18	0,33
Hepatomegali	7	7,6	2	18	0,24
Splenomegali	3	3,2	2	18	0,87
Lenfadenopati	0	0	0	0	1

Tablo 23. Pansitopenik hastalarda gözlenen diğer klinik bulgular

Klinik	n	%
Hipotermi	1	9
Hematüri	1	9
Peteşi, ekimoz	1	9
Septik görünüm	2	18
Hipotoni	1	9

Tablo 24. Bisitopenik hastalarda gözlenen diğer klinik bulgular

Klinik	n	%
Sarılık	7	7,6
Dolaşım bozukluğu	6	6,5
Cutis marmoratus	3	3,2
Septik görünüm	3	3,2
Apne	2	2,1
Nöbet	2	2,1
Hematokezya	2	2,1
Peteşi, ekimoz	2	2,1
Hipotoni	2	2,1
Hematüri	1	1,08

Kemik iliği aspirasyonu bisitopenik 92 hastanın 2'sine (%2,1) yapıldı. Bu hastalardan bir tanesinin annesinde siklik nötropeni tanısı vardı. Hastada derin nötropeni olması sebebiyle yapılan kemik iliği aspirasyonu normal olarak sonuçlandı. Diğer hastanın annesinde anemi mevcuttu hastanın derin nötropenisi olması sebebiyle yapılan kemik iliği aspirasyonu normal olarak sonuçlandı. Pansitopenik 11 hastanın ise 2'sine (%18) kemik iliği aspirasyonu değerlendirmesi yapıldı. Bu hastalardan birinde postnatal 1. gününde derin anemi, ciddi trombositopeni ile nötropeni mevcuttu, hastanın kemik iliği hiposellülerdi, eritroid seride belirgin azalma ve miyoloid öncüllerde azalma mevcuttu, megakaryosit görülmedi. Diğer hastaya da anemi, ciddi trombositopeni ve derin nötropeni nedeniyle yapılan kemik iliği aspirasyonu hemofagositik lenfositosis (HLH) ile uyumlu olarak sonuçlandı. Bisitopenik veya pansitopenik hastalar arasında kemik iliği değerlendirmesi gerekmesi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,056$).

Bisitopenik 92 hastanın 11'i (%11,9); pansitopenik 11 hastanın 3'ü (%27,2) metabolik hastalık açısından tetkik edildi. Bisitopenik hastaların 2'sinde (%2,17) metilmalonik asidemi, 1'inde (%1,08) üre siklus defekti. 1'inde ise biotinidaz eksikliği saptandı. Pansitopenik 1 (%9) hastada ise metilmalonik asidemi saptandı. Bu 2 grup hasta arasında metabolik hastalık sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1$).

İmmün yetmezlik açısından bisitopenik 6 hastaya (%6,5); pansitopenik 3 hastaya (%27,3) immünolojik tetkik yapıldı. Bisitopenik 4 hastada (%4,3) immunoglobulin G düşük saptanmakla birlikte pansitopenik hastaların hepsinin sonuçları normal saptandı. Bu 2 grup immünolojik açıdan karşılaştırıldığında 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,143$).

Kan ürünü transfüzyonu bisitopenik hastaların 70'ine (%76,1); pansitopenik hastaların tümüne (%100) gerekti. Bisitopenik hastalarda ortalama transfüzyon sayısı (eritrosit süspansiyonu ve aferez trombosit) 2,16 ($\pm 2,3$ standart deviasyon), ortanca transfüzyon sayısı 2 olarak saptandı. Pansitopenik hastalarda ortalama transfüzyon sayısı 5,64 ($\pm 6,4$ standart deviasyon), ortanca transfüzyon sayısı 3 olarak saptandı. 2 grup arasında toplam transfüzyon sayıları karşılaştırıldığında pansitopenik grubun aldığı ortalama transfüzyon sayısının daha fazla olduğu istatistiksel olarak zayıf anlamlı bulundu ($p=0,054$).

Bisitopenik hastalarda ortalama eritrosit transfüzyonu sayısı 1,3 ($\pm 1,4$ standart deviasyon) olarak saptandı. Pansitopenik hastalarda ortalama eritrosit transfüzyonu sayısı 2,81 ($\pm 2,7$ standart deviasyon) olarak saptandı. 2 grup arasında toplam eritrosit transfüzyon sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,11$).

Bisitopenik hastalarda ortalama trombosit süspansiyonu transfüzyonu sayısı 0,8 ($\pm 1,4$ standart deviasyon) olarak saptandı. Pansitopenik hastalarda ortalama trombosit süspansiyonu transfüzyonu 2,8 ($\pm 3,8$ standart deviasyon) olarak saptandı. Pansitopeni grubunda trombosit süspansiyonu ihtiyacının bisitopeni grubuna göre daha fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,027$).

Hastalarda bisitopeni ve pansitopeni geliştiğinde antibiyotik kullanımı sorgulandığında bisitopenik 70 hasta (%76,1), pansitopenik 7 hasta (%68) hastalık geliştiğinde antibiyotik kullanmakta idi. Antibiyotik kullanımı açısından 2 grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,46$). Her 2 grupta hastalık geliştiğinde kullanılmakta antibiyotik isimleri Tablo 25 ve 26'da gösterilmiştir.

Tablo 25. Bisitopenik hastalarda hastalık görüldüğünde kullanılmakta olan antibiyotikler

Antibiyotik ismi	n	%
Ampisilin	1	10,8
Sulbaktam-ampisilin+ Amikasin	29	31,5
Sulbaktam-ampisilin+ Amikasin+ Klaritromisin	1	10,8
Meropenem+ Teikoplanin	5	5,4
Meropenem+ Teikoplanin+ Flukonazol	1	10,8
Sulbaktam-ampisilin+ Sefotaksim	20	21
Sulbaktam-ampisilin+ Sefotaksim+ Klaritromisin	1	10,8
Seftazidim+ Teikoplanin	11	11,9
Seftazidim+ Teikoplanin+ Asiklovir	1	10,8
Sefazolin	1	10,8

Tablo 26. Pansitopenik hastalarda hastalık görüldüğünde kullanılmakta olan antibiyotikler

Antibiyotik ismi	n	%
Sulbaktam-ampisilin+ Amikasin	3	27
Sulbaktam-ampisilin+ Sefotaksim	1	9
Meropenem+ Teikoplanin	1	9
Teikoplanin	1	9
Sefuroksim	1	9

Hastaların tedavisinde bisitopenik hastaların 52'sinde (%56); pansitopenik hastaların 6'sinde (%54) antibiyotik tedavisi kullanıldı. Antifungal tedavi bisitopenik hastaların 8'inde (%8,6); antiviral tedavi ise bisitopenik hastaların 3'ünde (%3,2) gerekti. Pansitopenik hastalarda antifungal veya antiviral tedavi kullanılmadı. G- CSF bisitopenik hastaların 7'sine (%7,6); pansitopenik hastaların 2'sine (%18) gerekti. İki grup arasında G-CSF ihtiyacı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,246$). Hastaların tedavilerinde kullanılan diğer ilaçlar Tablo 29 ve 30'da gösterilmiştir. Konjenital aplastik anemi tanısı konulan pansitopenik 1 hastaya ise ilerleyen dönemde kemik iliği transplantasyonu yapıldı.

Tablo 27. Bisitopenik hastalarda tedavide kullanılan diğer ilaçlar

Kullanılan ilaç	n	%
İVİG	3	3,2
Darbepoetin alfa	1	1,08
Metabolik ilaçlar	3	3,2
Taze donmuş plazma	2	2,1
Kriyopresipitat	1	1,08

Tablo 28. Pansitopenik hastalarda tedavide kullanılan diğer ilaçlar

Kullanılan ilaç	n	%
İVİG	1	9
Darbepoetin alfa	1	9
Metabolik ilaçlar	1	9
Dexametazon	1	9
Etoposid+ Siklosporin	1	9

İVİG tedavisi verilen 4 hastanın 1'i (%25) konjenital CMV tanısı konulan hasta, 2'si (%50) Rh uyuşmazlığı ve hiperbilirubinemi nedeniyle takip edilen hasta ve 1 tanesi de (%25) annesinde anemi olan uzun süre nötropenik olan hasta idi.

Darbepoetin tedavisi alan 2 hastanın biri (%50) hipoksik iskemik ensefalopati nedeniyle takip edilen hastayken diğer hasta (%50) fetal hidrops ve anemisi nedeniyle takip edilen hasta idi.

Dexametazon, etoposid ve siklosporin tedavisi ise HLH olan hastanın tedavisinde kullanıldı.

Her 2 gruptaki hastalar prognoz açısından karşılaştırıldığında bisitopenik 10 hastada (%10,8) pansitopenik 3 hastada (%27) ilk 1 ay içinde düzelme olmadığı görüldü. 2 grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,142$). Düzelme olan hastaların içinde toplam transfüzyon sayısı ve düzelme günü arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,0001$).

Hastalar ex olma açısından değerlendirildiğinde bisitopenik hastaların 14'ünün (%15,2); pansitopenik hastaların 3'ünün (%27,2) ex olduğu görüldü. Her 2 grup arasında ex olma açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,385$) (Tablo 29).

Tablo 29. Bisitopeni/ Pansitopeni olan hastalarda prognoz

	İyi prognoz		Kötü prognoz		p	Exitus		İyileşme		p
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Bisitopeni olanlar	82	89,8	10	10,8	0,385	14	15,2	78	84,7	0,142
Pansitopenisi olanlar	8	73	3	27		3	27,3	8	72,7	

Hem bisitopenik hem pansitopenik hastalarda en sık ex olma nedeni septik şok olarak saptandı. Bisitopenik hastalarda ex olma nedenleri Grafik 10 'da gösterilmiştir. Pansitopenik hastaların ise 2'sinde septik şoka bağlı ve 1'inde perfore nekrotizan enterokolit ile birlikte septik şoka bağlı olarak ölüm saptandı.

Grafik 10. Bisitopenik hastalarda ex olma nedenleri



Çalışmaya alınan hastalarda ciddi anemi, nötropeni ve trombositopeni durumları değerlendirildiğinde; ciddi anemi (hemoglobin ≤ 7 mg/dl) 5 hastada (%4,8), ciddi nötropeni (ANC $\leq 500/\mu\text{L}$) 11 hastada (%10,6) ve ciddi trombositopeni (platelet $\leq 50000/\text{mm}^3$) 33 hastada (%32) saptandı (Tablo 30).

Tablo 30. Ciddi anemi, nötropeni ve trombositopenisi olan hastaların oranı

	Var		Yok	
	n	%	n	%
Ciddi anemi	5	4,8	98	95,2
Ciddi nötropeni	11	10,6	92	89,4
Ciddi trombositopeni	33	32,1	70	67,9

Ciddi trombositopeni olması ile ex olmak arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0,082$). Ciddi nötropeni ile ex olmak arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1$). Aynı şekilde ciddi anemi olması ile ex olmak arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,16$).

Hastalar prognostik açıdan değerlendirildiğinde ciddi trombositopenisi olan hastalarda ciddi trombositopenisi olmayan hastalara göre bitopeni/ pansitopeninin iyileşme süresinin daha uzun olduğu istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**$p=0,024$**). Yine ciddi anemisi olan hastalarda ciddi anemisi olmayan hastalara göre iyileşme süresinin daha uzun olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**$p=0,014$**). Ciddi nötropeni olmasının ise iyileşme süresi ile ilişkisi saptanmadı ($p=0,6$).

Hastalığın tekrarlama değerlendirildiğinde ciddi trombositopeni olması ile tekrarlama arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,174$). Yine ciddi nötropeni ve ciddi anemi olması ile hastalığın tekrarlama arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1$).

Hastalar gestasyon yaşına göre değerlendirildiğinde ciddi trombositopeni ile preterm/term olmak arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,11$). Ciddi nötropeni ile gestasyon yaşı arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,096$). Yine ciddi anemi ile gestasyon yaşı arasında da istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1$).

Hastalar sepsis olup olmamasına göre değerlendirildiğinde hastaların ciddi trombositopenisi olması ile sepsis arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,39$). Ciddi nötropeni ile sepsis arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,75$). Yine ciddi anemi ile sepsis arasında da anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,65$).

Ciddi trombositopenisi olan hastalarda ortalama transfüzyon sayısının daha fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,0001$). Ciddi anemi olması ile ortalama transfüzyon sayısı arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,67$).

Hastalar başlangıç günü, nadir gün ve düzelme günü açısından değerlendirildiğinde; ciddi anemisi olan hastalarda hastalık başlangıç günü ($p=0,005$) ve nadir gününün ($p=0,004$) ciddi anemisi olmayan hastalara göre daha erken görüldüğü istatistiksel açıdan anlamlı saptandı. Ciddi anemi olması ile düzelme günü arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,67$). Ciddi nötropenisi olan hastalarda hastalık başlangıç günü ($p=0,2$); nadir günü ($p=0,42$) ve düzelme günü ($0,06$) arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Yine ciddi trombositopenisi olan hastalarda da hastalık başlangıç günü ($p=0,82$); nadir günü ($p=0,57$) ve düzelme günü ($p=0,5$) arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

103 hastanın 79'unda (%76,6) mekanik ventilasyon ihtiyacı vardı. Bisitopeni ve pansitopeninin saptadığımız en sık nedeni olan sepsis ile mekanik ventilasyon arasındaki ilişki değerlendirildiğinde iki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,48$). Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan 79 hastanın 62'sinde (%78,5) eritrosit süspansiyonu ihtiyacı oldu. Yine eritrosit süspansiyonu ihtiyacı olan 71 hastanın 62'sinde (%87,3) mekanik ventilasyon ihtiyacı mevcuttu. Mekanik ventilasyon ve eritrosit süspansiyonu kullanımı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,0001$). Mekanik ventilasyon ihtiyacı ile trombosit süspansiyonu ihtiyacı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,24$). Mekanik ventilasyon ihtiyacı ile ciddi anemi, ciddi nötropeni ve ciddi trombositopeni arasındaki ilişki değerlendirildiğinde 3 durumda da istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı (sırayla $p=0,58$, $p=0,71$ ve $p=0,92$).

Hastalarda en sık görülen klinik bulgulardan olan kanama ile mekanik ventilasyon arasındaki ilişki değerlendirildiğinde mekanik ventilasyon ihtiyacı olan 79 hastanın 35'inde (%55,7) kanama olduğu; kanama kliniği olan 38 hastanın 35'inde (%92,1) mekanik

ventilasyon kullanımı olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**p=0,007**). Yine hastada kanama olması ile hastanın sepsis olması arasındaki ilişki değerlendirildiğinde 2 parametre arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p=0,29$).

Kanaması olan 38 hastanın 18'inde (%47,4) ciddi trombositopeni olduğu ve ciddi trombositopenisi olan 33 hastanın 18'inde (%64,5) kanama kliniği olduğu görüldü. Ciddi trombositopeni olması ile kanama arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**p=0,016**).

Bisitopeni veya pansitopeninin tekrarlama 103 hastanın 5'inde (%4,9) görüldü. Bu 5 hastanın tümü bisitopenik olan hastalardı. Hastaların 4'ünde (%80) anemi ve trombositopeni 1'inde (%20) anemi ve nötropeni mevcuttu. Bu 5 hastanın 3'ü (%60) sepsis nedeniyle takip edilen hastalardı, 1 hasta (%20) ektopia cordis ve prematürite nedeniyle takip ediliyordu. 1 tanesi (%20) ise hidrops fetalis nedeniyle izlenen hasta idi. Bisitopeni ve pansitopeninin tekrarlama ile alınan toplam kan ürünü transfüzyonu ortalaması, eritrosit süspansiyonu ortalaması ve aferez süspansiyon ortalaması değerlendirildiğinde alınan ortalama kan ürünleri ile tekrarlama arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,41$, $p=0,64$ ve $p=0,33$). Yine tekrarlama ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmadı ($p=0,58$).

5.TARTIŞMA:

Kan, plazma ve üç ana hücre serisi olan eritrosit, lökosit ve trombositlerden oluşur. Bu hücre serilerinden birinin eksikliği “sitopeni”, iki hücre serisinin eksikliği “bisitopeni”, her üç serinin eksikliği ise “pansitopeni” olarak adlandırılır [61]. Prematüre infantların hematolojik sorunları NİCU’da sık karşılaşılan sorunlar arasındadır. Bu hematolojik sorunlar arasında anemi, polistemi, trombositopeni ve koagülasyon bozuklukları en sık görülen sorunlardır [9]. Literatürde yenidoğan döneminde anemi, nötropeni ve trombositopeni ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcut olup bisitopeni ve pansitopeni ile ilgili çalışma henüz bulunmamaktadır. Bu anlamda çalışmamızda yenidoğanda bisitopeni, pansitopeni insidansını, risk faktörlerini ve prognozunu inceleyerek literatüre katkı sağlamayı amaçladık. Bu araştırmada 2672 yenidoğan hasta bisitopeni veya pansitopeni açısından retrospektif olarak taranmış ve 92 hastada bisitopeni; 11 hastada pansitopeni saptanmıştır. Çalışmamızda tüm yenidoğanlarda bisitopeni prevalansı %3,4; pansitopeni prevalansı %0,4 olarak bulunmuştur. Prematüre yenidoğanlarda bisitopeni prevalansı %6,2; pansitopeni prevalansı %0,9 olarak bulunmuştur. Pansitopeni ve bisitopeninin preterm bebeklerde term bebeklere göre daha fazla olduğu görülmüştür.

Literatürde yenidoğan döneminde nötropeni ve anemiyi prognostik açıdan inceleyen bir çalışma bulunmamakla birlikte 2012 yılında birimimizde yapılan yenidoğanlarda trombositopeniyi inceleyen çalışmada ortalanca trombositopeni saptanma günü postnatal 1. gün, ortalanca nadir trombositopeni saptanma günü postnatal 3. gün ve ortalanca düzelme günü 10. gün olarak bulunmuştur [62]. Çalışmamızda bisitopeni gelişen hastalarda ortalanca bisitopeni başlangıç günü 6. gün, ortalanca nadir gün 6. gün ve ortalanca düzelme günü bisitopeninin başlangıcından sonraki 3. gün olarak saptandı. Pansitopeni gelişen hastalarda ise ortalanca başlangıç günü 5. gün, ortalanca nadir günü 6. gün ve ortalanca düzelme günü pansitopeninin başlangıç gününden sonraki 7. gün olarak saptandı.

Bisitopenik hastalar bisitopeni komponentlerine göre değerlendirildiğinde en sık anemi ve trombositopeni (%69,6), ikinci sıklıkta trombositopeni ve nötropeni (%25) ve en az sıklıkta anemi ve nötropeni (%5,4) olduğu görülmüştür. Literatürde trombositopeninin erkek cinsiyette daha fazla görüldüğünü gösteren çalışmalar mevcut olup [61,62] çalışmamızda bisitopeni ve pansitopeninin cinsiyetle ilişkisi değerlendirildiğinde 2 cinsiyet arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda 103 hasta bisitopeni ve pansitopeninin primer tanıları

açısından incelendiğinde hem bisitopeninin (%44,7) hem de pansitopeninin (%27) en sık nedeninin sepsis olduğu görüldü. Literatürde erkek yenidoğanlarda sepsisin kız yenidoğanlara göre daha fazla görüldüğünü gösteren çalışmalar [64] mevcut olup çalışmamızda her 2 cinsiyet arasında sepsis açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Özellikle düşük doğum ağırlıklı bebeklerde artmış oksidatif hasara bağlı olarak aneminin ve ayrıca trombositopeni ile nötropenin daha sık görüldüğünü gösteren çalışmalar mevcut olup [4,64,65] çalışmamızda da bisitopenik ve pansitopenik hastalar doğum kilosuna açısından değerlendirildiğinde SGA bebeklerde bisitopeninin doğum ağırlığı normal veya yüksek olan hastalara göre daha fazla olduğu görüldü. Ancak pansitopeni ile SGA olmak arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu durum çalışmamızdaki pansitopenik hasta sayısının az olması ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda anne yaşının bisitopeni veya pansitopeni gelişmesi üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde 3 yaş grubu arasında (≤ 18 yaş, 19-34 yaş ve ≥ 35 yaş) arasında anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi. Benzer şekilde daha önce neonatal trombositopeni saptanan hastalarda yapılan iki çalışmada da [66,67] anne yaşları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Yine 2016 yılında anemik yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada [69] ve 2009 yılında neonatal nötropeni olan hipertansif anne bebeklerinde yapılan bir çalışmada anne yaşı risk faktörü olarak bulunmamıştır [70].

Doğum şeklinin yenidoğanda bisitopeni veya pansitopeni ile ilişkisi değerlendirildiğinde sezeryan doğumla doğan yenidoğanlarda normal vajinal yolla doğan yenidoğanlara göre bisitopeni anlamlı olarak daha fazla saptandı. Sezeryan doğum ve vajinal yolla doğan yenidoğanların kord kanı laboratuvar değerlerini karşılaştıran birçok çalışma sezeryan yolla doğan yenidoğanların kord kanı hemoglobin, lökosit, nötrofil, trombosit değerlerinin vajinal yolla doğan yenidoğanlara göre daha düşük olduğunu göstermektedir [71–74]. Ancak doğum şeklinin yenidoğanın döneminde (0-28 gün) anemi, nötropeni, trombositopeni ile ilişkisini araştıran bir çalışma mevcut değildir. Çin’de yapılan 6-36 aylık bebeklerin değerlendirildiği 2 çalışma sezeryan yolla doğan bebeklerde anemi prevalansının daha yüksek olduğunu göstermektedir [75,76]. Çalışmamızda pansitopeni ile doğum şekli arasında ilişki bulunmamıştır. Bu durum çalışmamızdaki pansitopenik hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir.

Antenatal risk faktörleri değerlendirildiğinde annesinde hipertansiyon olan yenidoğanlarda olmayanlara göre bisitopeninin daha fazla görüldüğü saptandı. Literatürde çok düşük doğum ağırlıklı preeklampsili anne bebeklerinde nötropeninin daha fazla görüldüğüne dair bir çalışma mevcuttur [77]. 2010 yılında yapılan bir çalışmada preeklampitik anne bebeklerinde aneminin ve trombositopeninin daha fazla görüldüğü gösterilmiştir [78]. Yine preeklampitik anne bebeklerinde trombositopeninin daha fazla görüldüğüne dair çalışmalar olduğu da görülmektedir [79,80]. Antenatal hipertansiyon ile pansitopeni arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup bu durumun çalışmamızdaki pansitopenik hasta sayısının az olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Antenatal risk faktörlerinden annede diyabet ve erken membran rüptürü olması ile bisitopeni/ pansitopeni ilişkisi değerlendirildiğinde hem bisitopeni hem de pansitopeni ile bu risk faktörleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Literatüre bakıldığında gestasyonel diyabetin yenidoğan anemisi üzerine etkisini değerlendiren iki çalışmada gestasyonel diyabet ve neonatal anemi arasında ilişki bulunmamıştır [81,82]. Yine 28- 32 gestasyon haftaları arasında doğan preterm bebeklerde yapılan bir çalışmada gestasyonel diyabeti olan ve olmayan annelerin bebeklerinde neonatal anemi açısından anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür [83]. 2016 yılında 200 trombositopenili yenidoğanda yapılan bir çalışmada annede erken membran rüptürü olmasının trombositopeni ile ilişkili olduğu bulunmuştur [84].

Perinatal asfiksi ve hipotermi tedavisinin neonatal trombositopeni nedenlerinden olduğu bilinmektedir [7,8,45]. 2018 yılında 371 yenidoğan ile yapılan bir çalışmada yenidoğan trombositopenisinin en sık saptanan nedenleri sepsis ve asfiksi olmuştur [85]. 2020 yılında yayınlanan bir çalışmada hipotermi tedavisinin trombositopeni prevalansını artırdığı ancak lökopeni ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir [86]. Bizim çalışmamızda ise asfiktik bebeklerde bisitopeni ve pansitopeni asfiktik olmayan bebeklere göre daha fazla görülmüştür.

Çalışmamızda bisitopeni ve pansitopeninin saptanan en sık nedeni neonatal sepsis olarak bulundu. Benzer şekilde 350 yenidoğanla yapılan bir çalışmada trombositopeni için en sık saptanan risk faktörü neonatal sepsis olarak saptanmıştır [87]. Yine Türkiye’de yapılan 134

trombositopenik yenidoğanın incelendiği çalışmada neonatal trombositopeninin en sık nedeninin sepsis olduğu gösterilmiştir [62].

Doğum tartısının yenidoğan hematolojik problemleri için risk faktörü olduğu bilinmekle birlikte çeşitli yayınlarda yenidoğan trombositopenisinin, anemisinin ve nötropenisinin özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW) yenidoğanlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir [66][88][89]. Bizim çalışmamızda da 2672 hastalık genel popülasyon değerlendirildiğinde VLBW yenidoğanlarda hem pansitopeni hem de bisitopeni insidansı diğer yenidoğanlara göre anlamlı olarak daha fazla saptandı. Bu sonuç VLBW yenidoğanlarda bisitopeni ve pansitopeni riskinin artmış olduğunu göstermektedir.

Hastalarımızın %76,6'sında mekanik ventilasyon gereksinimi mevcuttu. Sepsis ile mekanik ventilasyon ihtiyacı arasında ilişki saptanmamakla beraber mekanik ventilasyonda izlenen hastaların daha fazla eritrosit süspansiyonu ihtiyacı olduğu saptandı.

Hastaların %36,8'inde kanama kliniği olduğu ve ciddi trombositopenisi olan hastalarda daha yüksek oranda kanama kliniği olduğu görüldü. Yine mekanik ventilatör kullanımı olan yenidoğanlarda kanama bulgusu daha sık saptandı. Sepsis ile kanama arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda bisitopenik hastaların ortalama transfüzyon sayısı 2,16; pansitopenik hastaların ortalama transfüzyon sayısı 5,64 olarak bulundu. Pansitopenik hastaların kan ürünü ihtiyacı bisitopenik hastalara göre daha fazla bulundu. Ayrıca toplam transfüzyon sayısı ile düzelme günü arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü.

Literatürde yenidoğan döneminde kullanılan trimetoprim- sülfametoksazol, karbamazepin, fenitoin, vankomisin, heparin, ibuprofen, midazolam gibi ilaçların trombositopeniye neden olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur [55], [90–92]. Yenidoğan döneminde kullanılabilen indometazin, aminopirin, sülfosalazin, trimetoprim- sülfametoksazol, antitiroid ilaçlar gibi ilaçların nötropeniye neden oldukları bilinmektedir [3] [27] [93]. Yine yenidoğan döneminde bazı ilaçların immün hemolitik anemiye neden olarak anemiye neden olduğu bilinmektedir [94]. Çalışmamızda ilaçların bisitopeni/ pansitopeni gelişimi üzerindeki etkisi ile ilgili istatistiksel anlamlı bir sonuç elde edemedik.

Yenidoğanlara kırmızı kan hücresi transfüzyonları sıklıkla uygulanır. Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin % 90'a kadar ve 32 gestasyon haftasından erken doğmuş bebeklerin % 58'i bir veya daha fazla eritrosit transfüzyonu alır [95]. Onaltı yenidoğan yoğun bakım ünitesini

kapsayan, toplam 4283 çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanın alındığı bir çalışmada yenidoğanların %51,6'sının eritrosit transfüzyonu aldığı gösterilmiştir [96]. Bizim çalışmamızda bisitopenik hastaların %76,1'i ve pansitopenik hastaları tümü en az 1 kez eritrosit transfüzyonu aldı. Ciddi anemi çalışmaya alınan bisitopenik ve pansitopenik hastalarımızın %4,8'inde saptandı. 598 çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanın alındığı 4 yıllık prospektif bir çalışmada ciddi anemi bu yenidoğanların %18'inde saptanmıştır [97]. Bizim çalışmamızla bu çalışma arasındaki farklılık çalışmamıza izole anemili vakaları almayışımızdan ve hastaları doğum ağırlığına göre ayırmamamızdan kaynaklanabilir. Aneminin ciddiyeti ve mortalite arasında literatürde bir veri bulunmamakta olup bizim çalışmamızda aneminin ciddiyeti ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmedi. Prognostik açıdan değerlendirildiğinde çalışmamızda ciddi anemisi olan hastaların ciddi anemisi olmayan hastalara göre ilk 1 ayda iyileşme oranının daha yüksek oranda olduğu bulundu. Ciddi anemi olması ile sepsis arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Yenidoğanlarda en sık kullanılan ikinci kan ürünü trombosit süspansiyonlarıdır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerine kabul edilen tüm erken veya zamanında doğmuş yenidoğanların % 18-35'inde en az bir kez $150.000/mm^3$ altında trombosit sayısı saptanmaktadır [98,99]. 2012 yılında 369 trombositopenik yenidoğanla yapılan bir çalışmada ciddi trombositopeni %21 oranında saptanmıştır [100]. Benzer şekilde 2012 yılında 134 trombositopenik hasta ile birimimizde yapılan çalışmada hastaların %26'sında ciddi trombositopeni saptanmış olup trombositopeninin ciddiyeti ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise tüm bisitopenik ve pansitopenik hastalar içinde ciddi trombositopenisi olan hastaların oranı %32 olarak saptandı. Bu farklılık çalışmamıza izole trombositopenik hastaların alınmamasından ve muhtemelen izole trombositopenisi olan yenidoğan sayısının daha fazla olmasından kaynaklanabilir. Yine bizim çalışmamızda da trombositopeninin ciddiyeti ve mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Prognostik açıdan değerlendirildiğinde çalışmamızda ciddi trombositopenisi olan hastaların ciddi trombositopenisi olmayan hastalara göre ilk 1 ay içinde iyileşme oranının daha yüksek olduğu görüldü. Ciddi trombositopeni olması ile sepsis arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Nötropeni, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde nispeten sık görülen bir bulgudur. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kaldıkları süre boyunca tüm hastaların yaklaşık % 8'ine

varan bir insidansta bildirilmiştir [4]. Bizim çalışmamızda bisitopenik ve pansitopenik hastaların %10,6'sında ciddi nötropeni saptandı. Yenidoğanın ciddi nötropenisine ait literatürde benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda ciddi nötropeni ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ciddi nötropeni olmasının prognozla ve sepsisle ilişkisi saptanmadı.

Çalışmamıza alınan bisitopenik hastalarda ilk 1 ayda iyileşmeme oranı %10,8 iken pansitopenik hastalarda %27 olarak bulunmuştur. Bisitopenik hastaların %15,2'sinin pansitopenik hastaların ise %27,3'ünün ex olduğu görülmüştür. Bisitopenik ve pansitopenik hastalarda en sık ex olma nedeni sepsis olarak bulunmuştur. Bu durum mortalite oranı oldukça yüksek olan bisitopenik ve pansitopenik hastalarda sepsisin önlenerek mortalitenin azalabileceğini göstermektedir.

Ciddi trombositopenisi ve anemisi olan hastalarda iyileşme süresinin daha uzun olduğu görülmüştür. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda kanama kliniğinin ve eritrosit süspansiyonu ihtiyacının daha fazla olduğu görülmüştür. Hastalarımızın %4,9'unda ilk 1 ay içinde tekrarlama görülmüş olup alınan ortalama kan ürünü (eritrosit süspansiyonu, aferez süspansiyon) miktarı ile tekrarlama arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durum son yıllarda kısıtlayıcı kan ürün transfüzyonu politikasını uygulayan birçok çocuk yoğun bakım biriminin kararını destekler niteliktedir.

Sonuç olarak bisitopeni/ pansitopeninin yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan, özellikle preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sık görüldüğü ve mortalitenin oldukça yüksek olduğu saptandı. Risk faktörleri arasında preterm, düşük doğum ağırlıklı, asfiktik olma ve gestasyonel hipertansiyonun yer aldığı görüldü. Ciddi anemi ve ciddi trombositopenisi gelişen mekanik ventilasyon ihtiyacının eşlik ettiği olgularda iyileşme süresinin daha uzun olduğu saptandı. Bisitopeni/ pansitopenide en sık saptanan nedeninin ve en sık mortalite nedeninin sepsis olduğu görülerek sepsisin gelişmesini önleyici tedbirlerin alınması, erken tanısı ve etkin tedavisi ile hem insidansın hem de mortalitenin azaltılabileceği düşünüldü.

6.SONUÇLAR :

1. Yenidoğan servisi ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan tüm yenidoğanlarda bisitopeni prevalansı %3,4; pansitopeni prevalansı %0,4 olarak bulunmuştur.
2. Bisitopenik hastalarda en çok anemi ve trombositopeni birlikteliği görüldü (%69,6).
3. Pansitopeni ve bisitopeninin preterm bebeklerde term bebeklere göre daha fazla olduğu görülmüştür (sırasıyla $p<0,0001$ ve $p=0,02$).
4. Bisitopeni veya pansitopeni gelişmesinde cinsiyet risk faktörü olarak bulunmamıştır.
5. Doğum tartısına göre düşük kiloda olmak (SGA) ve çok düşük doğum kilosunda olmanın (VLBW) bisitopeni açısından risk faktörü olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p<0,0001$ ve $p=0,008$). VLBW yenidoğanlarda pansitopeni riski daha fazla saptanmıştır ($p=0,046$).
6. İleri ve erken anne yaşının, annede diyabet veya romatolojik hastalık olmasının, erken membran rüptürü olmasının bisitopeni veya pansitopeni riskini arttırmadığı gözlemlendi.
7. Doğum şeklinin sezeryan olmasının bisitopeni riskini artırdığı saptandı ($p=0,02$).
8. Annesinde hipertansiyon olan yenidoğanlarda bisitopeni istatistiksel olarak daha fazla görüldü ($p<0,0001$).
9. Asfiktik doğan yenidoğanlarda hem bisitopeni hem de pansitopeni riskinin arttığı görüldü (sırasıyla $p<0,0001$ ve $p=0,02$).
10. Bisitopeni komponentlerinden anemi ve nötropenisi olan grupta diğer 2 gruba göre hastalık başlangıç gününün daha geç olduğu istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,03$).
11. Ortalama bisitopeni saptanma günü 8. gün (standart deviasyon $\pm 7,3$) , ortanca saptanma günü 6. gün olarak bulunmuştur. Ortalama nadir bisitopeni günü 9. gün ($\pm 7,6$ SD), ortanca nadir bisitopeni günü 6. gün bulunmuştur. Bisitopeninin düzeldiği ortalama gün 5.gün ($\pm 4,6$ SD), ortanca gün 3.gün saptanmıştır.
12. Ortalama pansitopeni saptanma günü 7. gün (standart deviasyon $\pm 6,4$) , ortanca saptanma günü 5. gün olarak bulunmuştur. Ortalama nadir pansitopeni günü 9. gün ($\pm 7,2$ SD), ortanca nadir bisitopeni günü 6. gün bulunmuştur. Pansitopeninin düzeldiği ortalama gün 7.gün ($\pm 6,4$ SD), ortanca gün 7.gün saptanmıştır.

13. Sepsis bisitopeni (%44,7) ve pansitopeninin (%27,2) en sık saptanan nedeni olarak bulundu.

14. Kemik iliği aspirasyonu hastaların 4'üne (%3,8) yapıldı. Bu hastalardan 2'si bisitopenik 2'si pansitopenikti. Bisitopenik hastaların 2'sinin de yaymasının normal olduğu görüldü. Pansitopenik 2 hastanın da yayması patolojikti.

15. Metabolik hastalık bisitopenik hastaların %4,3'ünde; pansitopenik hastaların %9'unda saptandı.

16. Hastalarda bisitopeni ve pansitopeni geliştiğinde bisitopenik hastaların %76,1'inin ; pansitopenik hastaların %68'inin antibiyotik kullanmakta olduğu görüldü.

17. Ortalama eritrosit transfüzyonu sayısı bisitopenik hastalarda 1,3 ($\pm 1,4$ SD); pansitopenik hastalarda 2,81 ($\pm 2,7$ standart deviasyon) olarak saptandı. 2 grup arasında toplam eritrosit transfüzyon sayılarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,11$).

Ortalama trombosit süspansiyonu transfüzyonu sayısı bisitopenik hastalarda 0,8 ($\pm 1,4$ SD); pansitopenik hastalarda 2,8 ($\pm 3,8$ SD) olarak saptandı. Pansitopeni grubunda trombosit süspansiyonu ihtiyacının bisitopeni grubundan fazla olduğu görüldü ($p=0,027$).

18. Hastaların tedavisinde en çok kullanılan ilaç grubu antibiyotiklerdi (bisitopenik hastaların %56'sı; pansitopenik hastaların %54'ü).

19. G- CSF bisitopenik hastaların %7,6; pansitopenik hastaların %18'inde kullanıldı.

20. İVİG tedavisi hastaların %3,8'ine ; darbopoetin tedavisi %1,9'unda kullanıldı.

21. Bisitopenik 10 hastanın (%10,8); pansitopenik 3 hastanın (%27) ilk 1 ay içinde düzelmediği görüldü.

22. Bisitopenik hastaların 14'ü (%15,2); pansitopenik hastaların 3'ü (%27,2) ex oldu. Prognoz açısından her 2 grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

23. Hastaların aldıkları ortalama transfüzyon sayısı ile düzelme günü arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p<0,0001$)

24. Her 2 hasta grubunda da en sık ex olma nedeninin septik şok olduğu saptandı.

25. Ciddi anemi bisitopenik veya pansitopenik hastaların %4,8'inde, ciddi nötropeni %10,6'sında ve ciddi trombositopeni %32'sinde saptandı. Bu 3 durum ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Prognostik açıdan bakıldığında ciddi anemi ($p=0,014$) ve ciddi trombositopenisi ($p=0,024$) olanlarda ciddi anemi veya trombositopenisi olmayanlara göre iyileşme süresinin daha uzun olduğu görüldü.
26. Ciddi anemi, trombositopeni ve nötropeni olması ile term veya preterm olmak arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Yine bu 3 durum ile sepsis arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.
27. Ciddi trombositopenisi olan hastalarda ortalama transfüzyon sayısının daha fazla olduğu bulundu ($p<0,0001$). Ciddi anemi olması ile ortalama transfüzyon sayısı arasında ilişki saptanmadı.
28. Ciddi anemisi olan hastalarda hastalık başlangıç günü ($p=0,005$) ve nadir gününün ($p=0,004$) ciddi anemisi olmayan hastalara göre daha erken görüldüğü saptandı. Ciddi anemi ile düzelme günü arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Ciddi nötropeni ve trombositopenisi olan hastalarda hastalık başlangıç günü, nadir günü ve düzelme günü arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı.
29. 103 hastanın %76,6'sının mekanik ventilasyon ihtiyacı vardı. Sepsis ile mekanik ventilasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Mekanik ventilasyon eritrosit süspansiyonu kullanımı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,0001$). Mekanik ventilasyon ile trombosit süspansiyonu ihtiyacı arasındaki anlamlı farklılık bulunmadı.
30. Hastalarda en sık görülen klinik bulgulardan olan kanama ile mekanik ventilasyon arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p=0,007$). Yine hastada kanama olması ile hastanın sepsis olması arasındaki anlamlı ilişki bulunmadı.
31. Ciddi trombositopeni olması ile kanama arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,016$).
32. Bisitopeni veya pansitopeninin tekrarlaması 103 hastanın %4,9'unda görüldü. Bu hastaların tümü bisitopenik olan hastalardı. Bisitopeni ve pansitopeninin tekrarlaması ile ortalama kan ürünü transfüzyonu sayısı arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Yine tekrarlama ile mortalite arasındaki da istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmadı.

6. KAYNAKLAR

- [1] S. Aher, K. Malwatkar, and S. Kadam, "Neonatal anemia," *Semin. Fetal Neonatal Med.*, vol. 13, no. 4, pp. 239–247, 2008.
- [2] J. Banerjee and N. Aladangady, "Biomarkers to decide red blood cell transfusion in newborn infants," *Transfusion*, vol. 54, no. 10, pp. 2574–2582, 2014.
- [3] M. C. Dinanuer, P. E. Newburger, and N. Borregaard, "Phagocyte System and Disorders of Granulopoiesis and Granulocyte Function," in *Nathan And Oski's Hematology And Oncology Of Infancy And Childhood*, 8th ed., S. H. Orkin, D. E. Fisher, and D. Ginsburg, Eds. Philadelphia: Elsevier Inc, 2015, pp. 1044–1147.
- [4] A. Maheshwari, "Neutropenia in the newborn," *Curr. Opin. Hematol.*, vol. 21, no. 1, pp. 43–49, 2014.
- [5] R. J. Martin, A. A. Fanaroff, and M. C. Walsh, Eds., "Hematologic and Oncologic Problems in the Fetus and Neonate," in *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*, 11th ed., Philadelphia: Elsevier Inc, 2020, pp. 1496–1557.
- [6] S. E. Wiedmeier, E. Henry, M. C. Sola-Visner, and R. D. Christensen, "Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47000 patients in a multihospital healthcare system," *J. Perinatol.*, vol. 29, no. 2, pp. 130–136, 2009.
- [7] I. Roberts, S. Stanworth, and N. A. Murray, "Thrombocytopenia in the Neonate," *Blood Rev.*, vol. 22, no. 4, pp. 173–186, 2008.
- [8] M. Sola-Visner, M. A. Saxonhouse, and R. E. Brown, "Neonatal thrombocytopenia: What we do and don't know," *Early Hum. Dev.*, vol. 84, no. 8, pp. 499–506, 2008.
- [9] H. HALİS and T. GÜNEŞ, "Prematürenin Hematolojik Sorunları," *Turkiye Klin. Pediatr. Sci. Top.*, vol. 11, no. 1, pp. 7–13, 2015.
- [10] E. Dzierzak and S. Philipsen, "Erythropoiesis: Development and differentiation," *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 3, no. 4, 2013.
- [11] J. C. Kett, "Anemia in infancy," *Pediatr. Rev.*, vol. 33, no. 4, pp. 186–187, 2012.

- [12] C. Brugnara and O. S. Platt, "The neonatal erythrocyte and its disorders," in *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*, vol. 1, Saunders Philadelphia, PA, 2009, pp. 36–66.
- [13] J. Jopling, E. Henry, S. E. Wiedmeier, and R. D. Christensen, "Reference ranges for hematocrit and blood hemoglobin concentration during the neonatal period: Data from a multihospital health care system," *Pediatrics*, vol. 123, no. 2, 2009.
- [14] R. Colombatti, L. Sainati, and D. Trevisanuto, "Anemia and transfusion in the neonate," *Semin. Fetal Neonatal Med.*, vol. 21, no. 1, pp. 2–9, 2016.
- [15] P. T. McGann and R. E. Ware, "Blood Disorders," in *Nelson textbook of pediatrics*, 21st ed., R. Kliegman, Ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2020, pp. 4125–4138.
- [16] J. Ramasethu, "Hemolytic Disease of the Newborn," in *Handbook of Pediatric Transfusion Medicine*, C. D. Hillyer, R. G. Strauss, and N. L. C. Luban, Eds. Academic Press, 2004, pp. 191–208.
- [17] E. A. Kürekçi, "Term Yenidoğanda Anemiye Yaklaşım," *Türk Pediartrik Hematol. Derneği Yenidoğan Hematol.*, vol. 1, pp. 500–515, 2016.
- [18] B. Lubin, "Neonatal anaemia secondary to blood loss," *Clin. Haematol.*, vol. 7, no. 1, p. 19–34, 1978.
- [19] F. A. Oski and C. Brugnara, "Diagnostic approach to the anemia patient," in *Nathan And Oski's Hematology Of Infancy And Childhood*, 7th ed., Philadelphia: WB. Saunders, 2009, pp. 455–66.
- [20] A. Zipursky, E. Brown, J. Palko, and E. J. Brown, "The erythrocyte differential count in newborn infants.," *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 5, no. 1, pp. 45–51, 1983.
- [21] P. Yıldız, B. Atasay, and M. Çetinkaya, "Türk Neonatoloji Derneği Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi Önerisi," 2016.
- [22] A. Ohlsson and S. M. Aher, "Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2020, no. 2, 2020.

- [23] N. Schmutz, E. Henry, J. Jopling, and R. D. Christensen, "Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: The Manroe and Mouzinho charts revisited," *J. Perinatol.*, vol. 28, no. 4, pp. 275–281, 2008.
- [24] K. J. Michniacki, Thomas Walkovich, "Leukopenia," in *Nelson textbook of pediatrics*, 21st ed., R. Kliegman, Ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2020, pp. 4770–4790.
- [25] K. Walkovich and L. A. Boxer, "How to approach neutropenia in childhood," *Pediatr. Rev.*, vol. 34, no. 4, pp. 173–184, 2013.
- [26] N. A. Murray and I. A. G. Roberts, "Haematology," in *Rennie and Robertson's Textbook of Neonatology*, 5th ed., London: Elsevier Inc, 2012, pp. 755–791.
- [27] C. Albayrak, *Yenidoğan Hematolojisi*, 3rd ed. 1: Türk Pediatri Hematoloji Derneği, 2016.
- [28] J. Donadieu, O. Fenneteau, B. Beaupain, N. Mahlaoui, and C. B. Chantelot, "Congenital neutropenia: Diagnosis, molecular bases and patient management," *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 6, no. 1, pp. 1–28, 2011.
- [29] A. Shimamura, "Shwachman-Diamond Syndrome," *Semin. Hematol.*, vol. 43, no. 3, pp. 178–188, 2006.
- [30] R. van den Tooren-de Groot *et al.*, "Management and outcome of 35 cases with foetal/neonatal alloimmune neutropenia," *Acta Paediatr.*, vol. 103, no. 11, pp. e467–e474, 2014.
- [31] C. Zeidler and K. Welte, "Kostmann syndrome and severe congenital neutropenia," *Semin. Hematol.*, vol. 39, no. 2, pp. 82–88, 2002.
- [32] O. Devecioglu and S. Gumus, "Approach to Childhood Neutropenia," *Tuberculin Skin Test Child.*, vol. 12, no. 2, pp. 53–59, 2013.
- [33] A. Del Vecchio and R. D. Christensen, "Neonatal neutropenia: What diagnostic evaluation is needed and when is treatment recommended?," *Early Hum. Dev.*, vol. 88, no. SUPPL.2, pp. S19–S24, 2012.

- [34] W. T. Hughes *et al.*, “Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever (Reply),” *J. Infect. Dis.*, vol. 163, no. 1, pp. 202–203, 1991.
- [35] D. A. Calhoun and R. D. Christensen, “Human developmental biology of granulocyte colony-stimulating factor,” *Clin. Perinatol.*, vol. 27, no. 3, pp. 559–576, 2000.
- [36] A. W. Burgess and D. Metcalf, “The nature and action of granulocyte-macrophage colony stimulating factors,” 1980.
- [37] A. Ahmad, G. Laborada, J. Bussel, and M. Nesin, “Comparison of recombinant granulocyte colony-stimulating factor, recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and placebo for treatment of septic preterm infants,” *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 21, no. 11, pp. 1061–1065, 2002.
- [38] D. C. Dale *et al.*, “Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry,” *Am. J. Hematol.*, vol. 72, no. 2, pp. 82–93, 2003.
- [39] J. Cartron *et al.*, “Alloimmune neonatal neutropenia,” *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 13, no. 1, pp. 21–25, 1991.
- [40] J. Bux, G. Behrens, G. Jaeger, and K. Welte, “Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases,” *Blood, J. Am. Soc. Hematol.*, vol. 91, no. 1, pp. 181–186, 1998.
- [41] N. YOSHIDA *et al.*, “Alloimmune Neonatal Neutropenia in Monozygous Twins: High-dose Intravenous Gammaglobulin Therapy,” *Acta Paediatrica*, vol. 80, no. 1, pp. 62–65, 1991.
- [42] M. C. Sola and L. M. Rimsza, “Mechanisms underlying thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit,” *Acta Paediatrica*, vol. 91, pp. 66–73, 2002.
- [43] I. A. G. Roberts and N. A. Murray, “Neonatal thrombocytopenia: new insights into pathogenesis and implications for clinical management,” *Curr. Opin. Pediatr.*, vol. 13, no. 1, pp. 16–21, 2001.

- [44] I. Roberts and N. A. Murray, “Neonatal thrombocytopenia: Causes and management,” *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, vol. 88, no. 5, pp. 359–365, 2003.
- [45] C. McGuinn and J. B. Busse, “Disorders of Platelets,” in *Lanzkowsky’s Manual Of Pediatric Hematology And Oncology*, 6th ed., P. Lanzkowsky, J. M. Lipton, and J. D. Fish, Eds. London: Elsevier Inc, 2016, pp. 262–302.
- [46] T. L. Gomella, F. G. Eyal, and F. Bany-Mohammed, Eds., “Thrombocytopenia and Platelet Dysfunction,” in *Gomella’s Neonatology*, 8th ed., London: McGraw-Hill, 2020, pp. 1092–1097.
- [47] S. Ünal, “Fetal ve Neonatal Alloimmün Trombositopeni,” in *Yenidoğan Hematolojisi*, 1st ed., H. Ören, Ö. Bör, and A. Koç, Eds. İstanbul: Galenos yayınevi, 2016, pp. 551–567.
- [48] P. J. Scott and V. H. Flood, “Platelet and Blood Vessel Disorders,” in *Nelson textbook of pediatrics*, 21st ed., R. Kliegman, Ed. Philadelphia: Elsevier, 2020, pp. 10273–10308.
- [49] J. P. Espinoza, J. Caradeux, E. R. Norwitz, and S. E. Illanes, “Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia,” *Rev. Obstet. Gynecol.*, vol. 6, no. 1, p. e15, 2013.
- [50] G. F. Lucas, M. Hamon, S. Carroll, and P. Soothill, “Effect of IVIgG treatment on fetal platelet count, HPA-1a titre and clinical outcome in a case of feto-maternal alloimmune thrombocytopenia,” *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 109, no. 10, pp. 1195–1198, 2002.
- [51] J. B. Bussel *et al.*, “Antenatal management of alloimmune thrombocytopenia with intravenous γ -globulin: a randomized trial of the addition of low-dose steroid to intravenous γ -globulin,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 174, no. 5, pp. 1414–1423, 1996.
- [52] J. E. Birchall, M. F. Murphy, C. Kaplan, and H. Kroll, “European Fetomaternal Alloimmune Thrombocytopenia Study Group: European collaborative study of the antenatal management of feto-maternal alloimmune thrombocytopenia,” *Br J Haematol*, vol. 122, no. 2, pp. 275–288, 2003.

- [53] L. A. Steiner, M. J. Bizzarro, R. A. Ehrenkranz, and P. G. Gallagher, "A decline in the frequency of neonatal exchange transfusions and its effect on exchange-related morbidity and mortality," *Pediatrics*, vol. 120, no. 1, pp. 27–32, 2007.
- [54] S. H. Sakha and M. M. Gharehbaghi, "Exchange transfusion in severe hyperbilirubinemia: an experience in northwest Iran," *Turk. J. Pediatr.*, vol. 52, no. 4, p. 367, 2010.
- [55] A. Mitta, B. R. Curtis, J. A. Reese, and J. N. George, "Drug-induced thrombocytopenia: 2019 Update of clinical and laboratory data," *Am. J. Hematol.*, vol. 94, no. 3, pp. E76–E78, 2019.
- [56] İ. Sasmaz, B. Ş. Karagun, and B. Antmen, "Yenidoğan Döneminde Kalıtsal Trombositopeniler," in *Yenidoğan Hematolojisi*, 1st ed., H. Ören, A. Koç, and Ö. Bör, Eds. İstanbul: Galenos yayınevi, 2016, pp. 557–567.
- [57] D. Buchbinder, D. J. Nugent, and A. H. Fillipovich, "Wiskott–Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments," *Appl. Clin. Genet.*, vol. 7, p. 55, 2014.
- [58] J. G. Hall, "Thrombocytopenia and absent radius (TAR) syndrome.," *J. Med. Genet.*, vol. 24, no. 2, p. 79, 1987.
- [59] M. H. Freedman and J. J. Doyle, "Inherited bone marrow failure syndromes," *Pediatr. Hematol. London Churchill Livingstone*, pp. 23–49, 1999.
- [60] Z. Eras, E. B. B. Pekcici, and G. Atay, "Prematüre bebeklerin mortalite ve morbidite sonuçları / Mortality and morbidity of premature infants," *Bakirkoy Tip Derg. / Med. J. Bakirkoy*, vol. 7, no. 3, pp. 88–85, 2011.
- [61] I. Bates and B. Bain, "Approach to the Diagnosis and Classification of Blood Diseases," in *Dacie and Lewis Practical Haematology*, 10th ed., S. Lewis, B. Bain, and I. Bate, Eds. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2006, pp. 609–24.
- [62] E. Ulusoy, Ö. Tüfekçi, N. Duman, A. Kumral, G. İrken, and H. Ören, "Thrombocytopenia in neonates: causes and outcomes," *Ann. Hematol.*, vol. 92, no. 7, pp. 961–967, 2013.

- [63] Bhat RY and Cherian CS, "Neonatal thrombocytopenia associated with maternal pregnancy induced hypertension.," *Indian J. Pediatr.*, vol. 75, no. 6, pp. 571-573 3p, 2008.
- [64] B. Guidet and E. Maury, "Sex and severe sepsis," *Crit. Care*, vol. 17, no. 3, pp. 14–15, 2013.
- [65] S. Habif *et al.*, "Age and gender dependent alterations in the activities of glutathione related enzymes in healthy subjects," *Clin. Biochem.*, vol. 34, no. 8, pp. 667–671, 2001.
- [66] R. D. Christensen *et al.*, "Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: Data from a multihospital healthcare system," *J. Perinatol.*, vol. 26, no. 6, pp. 348–353, 2006.
- [67] M. E. Beiner, M. J. Simchen, E. Sivan, A. Chetrit, J. Kuint, and E. Schiff, "Risk factors for neonatal thrombocytopenia in preterm infants," *Am. J. Perinatol.*, vol. 20, no. 1, pp. 49–54, 2003.
- [68] M. Andrew, V. Castle, S. Saigal, C. Carter, and J. G. Kelton, "Clinical impact of neonatal thrombocytopenia," *J. Pediatr.*, vol. 110, no. 3, pp. 457–464, 1987.
- [69] O. Demirci *et al.*, "Effect of young maternal age on obstetric and perinatal outcomes: Results from the tertiary center in Turkey," *Balkan Med. J.*, vol. 33, no. 3, pp. 344–349, 2016.
- [70] G. Sharma, M. Nesin, M. Feuerstein, and J. B. Bussel, "Maternal and neonatal characteristics associated with neonatal neutropenia in hypertensive pregnancies," *Am. J. Perinatol.*, vol. 26, no. 9, pp. 683–689, 2009.
- [71] A. E.-N. A. E.-G. Ali and A. M. Mahmoud, "Correlation between Mode of Delivery and Newborn's Cord Blood Composition," *Open J. Obstet. Gynecol.*, vol. 09, no. 03, pp. 395–403, 2019.
- [72] Y. H. Chang, S. H. Yang, T. F. Wang, T. Y. Lin, K. L. Yang, and S. H. Chen, "Complete blood count reference values of cord blood in taiwan and the influence of gender and delivery route on them," *Pediatr. Neonatol.*, vol. 52, no. 3, pp. 155–160, 2011.

- [73] W. S. Hsieh *et al.*, “Impact of delivery mode and gestational age on haematological parameters in Taiwanese preterm infants,” *J. Paediatr. Child Health*, vol. 45, no. 6, pp. 332–336, 2009.
- [74] F. El Gendy, A. Allam, M. Allam, and R. Allam, “Haematological parameters of newborns delivered vaginally versus caesarean section,” *Menoufia Med. J.*, vol. 29, no. 2, p. 259, 2016.
- [75] Q. Q. Xin *et al.*, “Prevalence of anemia and its risk factors among children under 36 months old in China,” *J. Trop. Pediatr.*, vol. 63, no. 1, pp. 36–42, 2017.
- [76] H. T. Li, L. Trasande, L. P. Zhu, R. W. Ye, Y. B. Zhou, and J. M. Liu, “Association of cesarean delivery with anemia in infants and children in 2 large longitudinal Chinese birth cohorts,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 101, no. 3, pp. 523–529, 2015.
- [77] Y. H. Park *et al.*, “Effect of early postnatal neutropenia in very low birth weight infants born to mothers with pregnancy-induced hypertension,” *Korean J. Pediatr.*, vol. 55, no. 12, pp. 462–469, 2012.
- [78] N. Engineer and S. Kumar, “Perinatal variables and neonatal outcomes in severely growth restricted preterm fetuses,” *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 89, no. 9, pp. 1174–1181, 2010.
- [79] L. R. Marins, L. B. Anizelli, M. D. Romanowski, and A. L. Sarquis, “How does preeclampsia affect neonates? Highlights in the disease’s immunity,” *J. Matern. Neonatal Med.*, vol. 32, no. 7, pp. 1205–1212, 2019.
- [80] R. F. Burrows and M. Andrew, “Neonatal thrombocytopenia in the hypertensive disorders of pregnancy,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 76, no. 2, pp. 234–238, 1990.
- [81] D. Anuk-İnce, Ş. Takcı, and R. Gümüşer, “Diyabetik Anne BebeklerininYenidoğanDönemi Sorunlari,” *J. Contemp. Med.*, vol. 0, no. 0, pp. 115–120, 2014.
- [82] A. Blachier *et al.*, “Diet or medically treated gestational diabetes: Is there any difference for obstetrical and neonatal complications? A French cohort study,” *J. Perinat. Med.*, vol. 42, no. 3, pp. 315–319, 2014.

- [83] E. G. Deryabina, G. V. Yakornova, L. A. Pestryaeva, and N. D. Sandyreva, "Perinatal outcome in pregnancies complicated with gestational diabetes mellitus and very preterm birth: case-control study," *Gynecol. Endocrinol.*, vol. 32, no. October, pp. 52–55, 2016.
- [84] K. Tirupathi, K. Swarnkar, and J. Vagha, "Study of risk factors of neonatal thrombocytopenia," *Int. J. Contemp. Pediatr.*, vol. 4, no. 1, p. 191, 2016.
- [85] E. Resch, O. Hinkas, B. Urlesberger, and B. Resch, "Neonatal thrombocytopenia—causes and outcomes following platelet transfusions," *Eur. J. Pediatr.*, vol. 177, no. 7, pp. 1045–1052, 2018.
- [86] S. Charki, S. Kalyanshettar, and S. Singh, "Experience of Therapeutic Hypothermia in Neonates with Perinatal Asphyxia in a Tertiary Care Center in North Karnataka, India," no. September, 2020.
- [87] Z. Eslami, M. . Lookzadeh, M. Noorishadkam, A. Hashemi, and R. Ghilian, "Thrombocytopenia and Associated Factors in Neonates Admitted to NICU during Years 2010_2011," *Iran. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 3, no. 1, pp. 205–209, 2013.
- [88] Christensen RD, "Expected hematologic values for term and preterm neonates," in *Hematologic Problems of the Neonate*, philadelphia, 2000, pp. 117–36.
- [89] A. Funke, R. Berner, B. Traichel, D. Schmeisser, J. U. Leititis, and C. M. Niemeyer, "Frequency, natural course, and outcome of neonatal neutropenia," *Pediatrics*, vol. 106, no. 1 I, pp. 45–51, 2000.
- [90] K. Kalra, H. G. Mittal, and A. Maria, "Vancomycin-induced thrombocytopenia in a newborn," *Drug Metab. Pers. Ther.*, vol. 31, no. 4, pp. 235–237, 2016.
- [91] J. Martchenke and L. Boshkov, "Heparin-induced thrombocytopenia in neonates.," *Neonatal Netw.*, vol. 24, no. 5, pp. 33–37, 2005.
- [92] J. A. Reese, L. P. Nguyen, G. R. Buchanan, and B. R. Curtis, "Drug-Induced Thrombocytopenia in Children," *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 60, pp. 1975–1981, 2013.

- [93] N. Berliner, M. Horwitz, and T. P. Loughran, "Congenital and acquired neutropenia.," *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, pp. 63–79, 2004.
- [94] C. McGuinn and J. Busse, "Extracorporeal Hemolytic Anemia," in *Lanzkowsky's Manual Of Pediatric Hematology And Oncology*, 6th ed., P. Lanzkowsky, J. M. Lipton, and J. D. Fish, Eds. Elsevier, 2016, pp. 159–165.
- [95] J. S. Von Lindern and E. Lopriore, "Management and prevention of neonatal anemia: Current evidence and guidelines," *Expert Rev. Hematol.*, vol. 7, no. 2, pp. 195–202, 2014.
- [96] A. M. N. dos Santos *et al.*, "Factors associated with red blood cell transfusions in very-low-birth-weight preterm infants in Brazilian neonatal units," *BMC Pediatr.*, vol. 15, no. 1, pp. 1–8, 2015.
- [97] R. M. Patel *et al.*, "Association of red blood cell transfusion, anemia, and necrotizing enterocolitis in very low-birth-weight infants," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 315, no. 9, pp. 889–897, 2016.
- [98] V. Castle, M. Andrew, J. Kelton, D. Giron, M. Johnston, and C. Carter, "Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia," *J. Pediatr.*, vol. 108, no. 5 PART 1, pp. 749–755, 1986.
- [99] P. Mehta, R. Vasa, L. Neumann, and M. Karpatkin, "Thrombocytopenia in the high-risk infant," *J. Pediatr.*, vol. 97, no. 5, pp. 791–794, 1980.
- [100] F. Bolat *et al.*, "The prevalence and outcomes of thrombocytopenia in a neonatal intensive care unit: A three-year report," *Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 29, no. 8, pp. 710–720, 2012.

EK 1.

Yenidoğanlarda bisitopeni, pansitopeni sıklığı, kliniği, risk faktörleri, tedavisi ve izleminin değerlendirilmesi

Veri Toplama Formu

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (1. ,2. ve 3. Düzey) 2014-2018 tarihleri arasında takip ve tedavi edilmekte iken , bisitopeni/ pansitopeni tablosu gelişen yenidoğan hastaların (postnatal 0.- 30. gün) çalışma için elde edilecek retrospektif verilerinin her hasta için bu formda toplanması amaçlanmıştır.

1. Protokol no:

2. Hasta adı, soyadı:

3. Doğum Tarihi: ... /... /....

4. Cinsiyeti:

☐ 1 Erkek

☐ 2 Kadın

5. Gestasyon yaşı:

☐ 1 Term

☐ 2 Preterm (AGA, LGA, SGA)

6. Gestasyon haftası:

7. Doğum tartısı:

8.Doğum şekli:

☐ 1 Normal spontan vajinal yolla doğum

☐ 2 Sezeryan doğum

9.Anne yaşı:

☐ 1. ≤ 18 yaş

☐ 2. $> 19-34$ yaş

☐ 3. ≥ 35 yaş

10.Sitopeni tipi:

☐ 1 Bisitopeni (anemi, trombositopeni, nötropeni)

☐ 2 Pansitopeni

11. Hastalık başlangıç günü:

12.Hastalık en nadir günü:

13. Primer Hastalığı:

- ☐ 1.Malign (tanı.....)
- ☐ 2.Non-Malign (tanı.....)
- ☐ 3.Diğer

14.Risk faktörleri :

- ☐ 1.Antenatal (annede hipertansiyon, diyabet, romatolojik hastalık, ilaç kullanımı, enfeksiyon, ileri anne yaşı, diğer..)
- ☐ 2.Natal (hipoksi, prematürite, enfeksiyon, ilaçlar, diğer ..)
- ☐ 3.Postnatal (hipoksi, enfeksiyon, ilaçlar, konjenital kalp hastalığı, metabolik hastalıklar, immün yetmezlik

15.Klinik bulgular:

- ☐ 1.Ateş
- ☐ 2.Kanama
- ☐ 3.Solukluk
- ☐ 4.Hepatomegali
- ☐ 5.Splenomegali
- ☐ 6.Lenfadenopati
- ☐ 7.Diğer

16.Kemik iliği aspirasyonu yapıldıysa sonucu:

- ☐ 1.Normal
- ☐ 2.Patolojik (açıklama.....)

17.Metabolik tetkikler yapıldıysa sonucu :

- ☐ 1.Normal
- ☐ 2.Patolojik (açıklama

18.İmmün yetmezlik açısından tetkik edildiyse sonucu:

- ☐ 1.Normal
- ☐ 2.Patolojik (açıklama.....)

19. Enfeksiyonu destekleyen laboratuvar sonuçları:

- ☐ 1.Lökositoz
- ☐ 2.İmmatür/ total nötrofil oranı
- ☐ 3.Trombositopeni
- ☐ 4.CRP, Prokalsitonin pozitifliği
- ☐ 5.Kan kültürü sonucu (açıklama.....)
- ☐ 6.Viral seroloji sonucu (açıklama.....)
- ☐ 7.Bos örneği sonucu (açıklama
- ☐ 8.Diğer (açıklama.....)

20.Hastada sitopeni geliştiğinde kullanılmakta olunan ilaçlar:

- ☐ 1.Antibiyotikler (açıklama.....)
- ☐ 2.Antidiabetikler (açıklama.....)
- ☐ 3.Antitiroid ilaçlar (açıklama.....)
- ☐ 4.Antihistaminikler (açıklama.....)
- ☐ 5.Antihipertansif ilaçlar (açıklama.....)
- ☐ 6.Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (açıklama.....)
- ☐ 7.Analjezik ilaçlar (açıklama.....)
- ☐ 8.Hipnosedatif ilaçlar (açıklama.....)
- ☐ 9.Antikonvülsan ilaçlar (açıklama.....)
- ☐ 10.Antineoplastik ilaçlar (açıklama.....)
- ☐ 11.Antikoagülan tedavi (açıklama.....)
- ☐ 12. Diğer (açıklama.....)

21. Transfüzyon ihtiyacı:

- ☐ 1.Negatif
- ☐ 2.Pozitif; ; günler

22. İlk 1 ayda toplam transfüzyon sayısı:

23.Tedavide kullanılan ilaçlar

- ☐ 1.Antibiyotik, antiviral ilaçlar
- ☐ 2. Kan ve kan ürünleri
- ☐ 3. GCSF

24. Mekanik ventilatör kullanımı:

- ☐ 1. Var
- ☐ 2. Yok

25. Sepsis:

- ☐ 1. Var
- ☐ 2. Yok

26. Tekrarlama:

- ☐ 1. Var
- ☐ 2. Yok

27. Ciddi anemi:

- ☐ 1. Var
- ☐ 2. Yok

27. Ciddi trombositopeni

- ☐ 1. Var
- ☐ 2. Yok

28. Ciddi nötropeni

- ☐ 1. Var
- ☐ 2. Yok

29.Prognoz :

- ☐ Düzelme (.....gün)
- ☐ D zelmeme

30.Ex olduysa nedeni (.....)

EK 2.

Karar No:2019/25-39		Tarih:14.10.2019			
KARAR BİLGİLERİ		Prof.Dr. Halis Öza'nın başkanlığında olduğu "Yenişehir Yoğun Bakım Ünitesinde Bistopeni/Pansinopeni Gelişmiş Hastalarda Risk Faktörleri ve Prognozun Araştırılması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler anırtırmam gerektir. Anay. yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.			
ÇALIŞMA ESASI		Dokuz Eylül Üniversitesi Genişletilmiş Anırtırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönetmeliği ve Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurum	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEÜ Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Sermet ÖZKAL (Başkan Yardımcısı)	Tıbbi Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Serkan YENER	Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Arzu GENÇ	Neurolojik Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoğlu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Marut BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEÜ Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Kurban DEMİR	Pedatrik Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyostatistik ve Tıbbi Bilgi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyostatistik ve Bilgi A.D	Erkek	E ☐ H ☒	
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEÜ Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐ H ☒	Katılmadı
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	DEÜ Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐ H ☒	

Dokuz Eylül Üniversitesi Genişletilmiş Anırtırmalar Etik Kurulu Karar Formu

ASLI GİZLİ
YANUS KARSILIR
DEÜ Tıp Fakültesi
Fakülte Sekreteri