

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

**YENİDOĞANLARDA TROMBOSİTOPENİ
NEDENLERİ VE İZLEMİ**

Dr. Ezgi ULUSOY

UZMANLIK TEZİ

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Hale ÖREN

İzmir 2012

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
GRAFİK LİSTESİ	V
KISALTMALAR.....	VI
TEŞEKKÜR.....	VII
ÖZET	VIII
SUMMARY	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Yenidoğanlarda Trombositopeni Mekanizmaları	2
2.2. Yenidoğanlarda Trombositopeni Nedenleri	3
2.3. Klinik Prezantasyon	10
2.3.1. <i>Semptom ve bulgular</i>	<i>10</i>
2.3.2. <i>Öykü.....</i>	<i>10</i>
2.3.3. <i>Plasental inceleme.....</i>	<i>10</i>
2.3.4. <i>Fizik inceleme.....</i>	<i>10</i>
2.4. Tanı	10
2.4.1 <i>Laboratuvar çalışmaları.....</i>	<i>10</i>
2.4.1.1. <i>Yenidoğan çalışmaları</i>	<i>10</i>
2.4.1.2. <i>Maternal çalışmalar</i>	<i>11</i>
2.5. Spesifik Trombositopenilerin Klinik ve Laboratuvar Özellikleri.....	11
2.5.1. <i>Neonatal alloimmün trombositopeni (NAİT)</i>	<i>11</i>
2.5.1.1. <i>NAİT'in antenatal tedavisi.....</i>	<i>12</i>
2.5.1.2. <i>NAİT'in yenidoğanlarda prezantasyonu ve tedavisi.....</i>	<i>12</i>
2.5.2. <i>Neonatal otoimmün trombositopeni</i>	<i>13</i>
2.5.3. <i>Eritroblastosis fetalis veya exchange transfüzyonla ilişkili trombositopeni.....</i>	<i>14</i>

2.5.4. <i>Materanal DM, gebelik ilişkili hipertansiyon, IUGR veya hipoksiye sekonder gelişen trombositopeni</i>	14
2.5.5. <i>Konjenital enfeksiyonlara sekonder trombositopeni</i>	15
2.5.6. <i>NEK, geç başlangıçlı enfeksiyonlar, kronik hepatit veya tromboza bağlı geç başlangıçlı sepsise sekonder trombositopeni</i>	15
2.5.7. <i>Anoploidi ile birlikte neonatal trombositopeni</i>	15
2.5.8. <i>Nadir kemik iliği hastalıkları veya metabolik bozukluklar ile birlikte neonatal trombositopeni</i>	15
2.5.9. <i>Kalıtsal trombositopeniler</i>	16
2.5.9.1. <i>Bernard Solier sendromu</i>	16
2.5.9.2. <i>Wiskott Aldrich sendromu</i>	16
2.5.9.3. <i>TAR (trombositopeni ve radyus yokluğu) sendromu</i>	16
2.5.9.4. <i>Konjenital amegakaryositik trombositopeni (CAMT)</i>	17
2.5.9.5. <i>Fanconi anemisi</i>	17
2.5.9.6. <i>Radio-ulnar sinostoz ile birlikte amegakaryositik trombositopeni (ATRUS)</i>	17
2.5.9.7. <i>X-linked trombositopeni</i>	18
2.5.9.8. <i>Dev trombosit sendromları</i>	18
2.5.10. <i>Kasabach Meritt sendromu (KMS)</i>	18
2.5.11. <i>İlaçlara bağlı trombositopeni</i>	18
2.6. Yenidoğan Trombositopenilerinin Tedavisinde Genel Prensipler	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	41
6. KAYNAKLAR	43
7. EKLER	52

TABLO LİSTESİ

TABLO 1: Fetal ve neonatal trombositopeni sınıflaması.....	4
TABLO 2: Kemik iliğindeki megakaryosit sayısına göre trombositopeni sınıflandırılması	5
TABLO 3: İmmun tipte trombositopeni yapan ilaçlar	19
TABLO 4: Trombositopenisi olan ve olmayan hastaların prematüre ve term olarak Dağılımı	24
TABLO 5: Yıllara göre trombositopeni nedenleri	27
TABLO 6: Trombositopeni saptanma günü, nadir günü, düzelme günü, nadir trombosit sayısı ortalama,ortanca, minimum ve maksimum değerleri.....	28
TABLO 7: Erken ve geç başlangıçlı trombositopeni nedenleri.....	29
TABLO 8: Akkiz ve kalıtsal nedenlere göre trombositopeni dağılımı	30
TABLO 9: Hastaların aldıkları tedaviler	31
TABLO 10: Hastalarda gelişen patolojik kanamalar	33
TABLO 11: Hastaların klinik izlem sonuçları.....	33

SEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1: Erken başlangıçlı trombositopeniye yaklaşım 8

ŞEKİL 2: Geç başlangıçlı trombositopeniye yaklaşım 9

GRAFİK LİSTESİ

GRAFİK 1: Hastaların yıllara göre trombositopeni dağılımı.....	24
GRAFİK 2: Trombositopeni nedenlerinin dağılımı.....	25
GRAFİK 3: 2007’de trombositopeni nedenleri.....	25
GRAFİK 4: 2008’de trombositopeni nedenleri.....	25
GRAFİK 5 : 2009’da trombositopeni nedenleri.....	26
GRAFİK 6: 2010’da trombositopeni nedenleri.....	26
GRAFİK 7: 2011’de trombositopeni nedenleri.....	26

KISALTMALAR:

NEK: Nekrotizan enterokolit

İUGR: İntrauterin gelişme geriliği

CMV: Sitomegalovirus

HSV: Herpes simpleks virüs

İTP: İmmun trombositopenik purpura

SLE: Sistemik lupus eritamatozus

PIH: Gebelik ilişkili hipertansiyon

DM: Diabetes mellitus

TAR: Trombositopeni-radius yokluğu

CAMT: Konjenital amegakaryositik trombositopeni

NAİT: Neonatal alloimmün trombositopeni

ATRUS: Radio-ulnar sinostoz ile birlikte amegakaryositik trombositopeni

DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon

İKH: İntrakranial hemoraji

İVİG: İntravenöz immünglobulin

TEŞEKKÜR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre içerisinde desteklerinden dolayı Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Prof. Dr. Hale Ören'e, uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime katkıda bulunan bütün hocalarım ve uzmanlarımıza teşekkürü bir borç bilirim.

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesine adım attığım ilk günden itibaren sevgisini ve arkadaşlığını esirgemeyen Dr. Ayşe İpek Polat'a, beni kızdırmayı başarabilen yegane insanlardan olmasıyla birlikte arkadaşlığını ve desteğini hep yanımda hissettiğim Dr. Cem Altınsoy'a, ruhunun güzelliği yüzüne yansıyan, sevgisiyle bana hep destek olan ablam Uzm. Dr. Funda Tüzün'e, gecesiyle gündüzüyle birçok anı paylaştığımız asistan arkadaşlarıma, başta Ayşe Güneş Karakurt olmak üzere ihtiyaç duyuldukları anda yardımımıza koşan çocuk cerrahisi ekibine teşekkür ederim.

Çektikleri bütün acılara rağmen ayrılırken gülümseyen, el sallayan ve bu mesleği sevmeme neden olan tüm çocuklarıma teşekkür ederim.

En önemlisi hayatımın her anında sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim anne ve babama ayrıca teşekkür ederim.

ÖZET

Yenidoğanlarda Trombositopeni Nedenleri ve İzlemi

Yaşamla bağdaşan herhangi bir gestasyonel haftada doğan tüm yenidoğanlarda trombosit sayısının $<150.000/\text{mm}^3$ olması trombositopeni olarak tanımlanmaktadır. Trombositopeni yenidoğan döneminde en sık görülen hematolojik bozukluklardan biridir. Yapılan çalışmalarda tüm yenidoğanlarda trombositopeni prevalansı %1-5 olarak bildirilmektedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki yenidoğanların ise %22-35'ini etkilemektedir. Trombosit tüketiminin artması, yapımın azalması, sekestrasyonun artması veya bunlardan herhangi birinin kombinasyonu sonucu gelişebilen trombositopenide erken dönemde tanı konularak trombositopeniye yol açan faktörün ortadan kaldırılması, komplikasyonların ve mortalite riskinin azaltılması açısından önem taşımaktadır.

Yenidoğan servisinde ve yenidoğan yoğun bakımda yatmış olan yenidoğanlarda trombositopeni nedenlerini belirleyerek önlenebilecek etkenlerin ortadan kaldırılmasıyla trombositopeni sıklığının azaltılması ve trombositopenik yenidoğanlarda tedavi ve klinik izlem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanan bu çalışma retrospektif olarak düzenlenmiştir. İncelenen 3515 yenidoğanda trombositopeni prevalansı tüm yenidoğanlarda % 3,8 (term bebeklerde %1,3, premature bebeklerde %12) yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan hastalarda ise % 12 bulunmuş olup sepsis ve İUGR başlıca trombositopeni nedenleri olarak tespit edilmiştir.

Yıllara göre yenidoğanlarda trombositopeninin dağılımına bakıldığında 2008'de % 5,3 ile en sık görüldüğü, 2011'e doğru azaldığı ve 2011'de % 2,4'e gerilediği saptanmıştır. Trombositopeni nedenlerinin dağılımı incelendiğinde ise 2007 - 2009 yılları arasında sepsis en sık nedeni oluştururken 2010 yılında IUGR'a, 2011 yılında ise metabolik hastalıklara, ilaca ve asfiksiye bağlı trombositopeninin ön plana çıktığı gözlenmiştir.

Trombositopeninin ortanca ilk saptanma günü 1. gün, nadir trombosit sayısı 3. gün, düzelme zamanı ise 10. gün olarak bulunmuştur. Ortanca trombosit sayısı $52.000/\text{mm}^3$ tür. Ağır trombositopeni ($50.000/\text{mm}^3$) yenidoğanların %26'sında izlenmiş, trombositopenik yenidoğanların %11'inde patolojik kanama gelişmiştir. İntrakranial kanama oranı % 5,9 idi ve tümünün premature bebeklerde olduğu görüldü. Trombositopeninin ağırlığı ile patolojik kanamalar anlamlı olarak artmıştı. Mekanik ventilasyondaki hastalarda ağır trombositopeni oranı anlamlı yüksekti. Yenidoğanların % 33'üne trombosit süspansiyonu verilmişti. Trombosit süspansiyonu verilenlerde mortalite oranı daha fazlaydı. Hastaların %93'ünde

trombositopeni düzelmiş, % 4'ünde devam etmiş, % 3 olgu ise kaybedilmişti. Hiçbir olguda trombositopeni nedeniyle ölüm görülmedi.

Sonuç olarak yenidoğan servisimizde ve yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatan yenidoğanlarda yıllara göre trombositopeni sıklığının azaldığı ve trombositopeni nedenlerinin dağılımının değiştiği görülmüştür. Bu çalışma önlenabilir nedenlerin azaltılmasıyla trombositopeni sıklığının düşürülebileceğini ve buna bağlı olarak trombositopeniye ve trombosit suspansiyonu kullanımına bağlı gelişebilecek komplikasyon ve risklerin azaltılabileceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, trombositopeni.

SUMMARY

Thrombocytopenia In Neonates: Causes and Outcomes

Neonatal thrombocytopenia is defined as a platelet count $<150,000/\text{mm}^3$ in any neonate of a viable gestational age. Thrombocytopenia is one of the most common hematologic abnormality in the neonatal period. This study which is purposed to decrease prevalence of thrombocytopenia by eliminating preventable factors and to determine the treatment and clinical outcomes of neonates with thrombocytopenia, in the neonates admitted to neonatal service and neonatal intensive care unit, is designed as a retrospective study. In 3515 neonate the thrombocytopenia prevalence is found 3.8 % of all neonates (1.3 % in terms, 12% in preterms) and 12 % in those admitted to the neonatal intensive care unit. Sepsis and IUGR are found as the most common causes of thrombocytopenia.

The analysis of the prevalence of thrombocytopenia according to years revealed that the highest prevalence was in the year 2008 by 5.3 % , and the lowest prevalence was in the year 2011 by 2.4%. When the causes of thrombocytopenia were analysed, it is seen that sepsis was the most common reason between years 2007-2009, whereas IUGR took place in 2010. On the other hand, thrombocytopenia caused by metabolic disorders, drugs and asfixia was more common in 2011.

The median day of determination of thrombocytopenia was found as 1st postnatal day, median nadir platelet count was found as 3rd day, median improvement day was found as 10th day. Median platelet count was $50,000/\text{mm}^3$. Severe thrombocytopenia was found in 26 % of neonates and 11 % of thrombocytopenic neonates had major hemorrhage. Intracranial hemorrhage ratio was 5.9 % and all of these patients were preterm. The incidence of hemorrhage increased with severity of thrombocytopenia. Severe thrombocytopenia was significantly higher in mechanically ventilated neonates. Platelet transfusion was given to 33% of neonates and the mortality rate was increased in these neonates. Thrombocytopenia improved in 93 % of patients and persisted in 4 % of patients. Death occurred in 3% of neonates with thrombocytopenia but the causes of death in those patients were not attributable to thrombocytopenia.

In conclusion, we found that the prevalence of thrombocytopenia decreased significantly during recent years and the distribution of causes of thrombocytopenia according to years

changed in our neonatal service and neonatal intensive care unit. This study shows that rate of thrombocytopenia can be lowered by eliminating preventable factors of thrombocytopenia in neonates and as a result, complications and risks of thrombocytopenia and platelet transfusion can be decreased.

Key words: Neonates, thrombocytopenia

1.GİRİŞ VE AMAC

Yaşamla bağdaşan herhangi bir gestasyonel haftada doğan tüm yenidoğanlarda trombosit sayısının $<150.000/mm^3$ olması trombositopeni olarak kabul edilmektedir (1). Trombositopeni yenidoğanlarda en sık görülen hematolojik bozukluklardan biridir (2,3). Yapılan çalışmalarda tüm yenidoğanlarda trombositopeni prevalansı %1-5 olarak bildirilmektedir (1,4). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki yenidoğanların ise %22-35'ini etkilemektedir (1).

Neonatal trombositopeniye bir çok hastalık neden olabilir. Bunlar erken başlangıçlı (≤ 72 saat) ve geç başlangıçlı (>72 saat) olarak sınıflandırılmaktadır. Yenidoğanlarda trombositopeniye neden olan mekanizmalar erişkinlerle benzerdir: trombosit tüketiminin artması, trombosit üretiminin azalması, hipersplenizm veya bunların kombinasyonu şeklindedir (2). Erişkinlerden farklı olarak hasta yenidoğanlarda bazı testlerin uygulanmasındaki güçlük nedeniyle trombositopenik yenidoğanlarda sorumlu olan mekanizmalar tam olarak belirlenememektedir.

Neonatal trombositopeni başta intrakranial hemoraji (İKH) olmak üzere pulmoner, renal, gastrointestinal hemorajiye neden olabilir. Neonatal trombositopenide kanama durumunda tek spesifik tedavi trombosit transfüzyonudur. Kanaması olmayan yenidoğanlarda da profilaktik olarak uygulanabilir (1,4). Fakat transfüzyonun yenidoğanlarda kanamayı azalttığı veya sonuçları iyileştirdiğine dair kanıt yoktur. Trombositopenisi olan yenidoğanlarda izlem sonuçları iyi bilinmemektedir.

Çalışmamızda yenidoğan servisinde ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmış olan yenidoğanlarda trombositopeni nedenlerini belirleyerek önlenebilecek etkenlerin ortadan kaldırılmasıyla trombositopeni sıklığının azaltılması ve trombositopenik yenidoğanlarda tedavi ve klinik izlem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

Fetal hayat boyunca trombosit sayısı progresif olarak artar ve birinci trimesterin sonunda 150.000/mm³ civarına ulaşır. 22 hafta ve üzeri sağlıklı yenidoğanlarda trombosit sayısı erişkinlerle aynı düzeydedir (150.000 - 450.000/mm³) (2). Birçok popülasyon çalışmasına göre trombosit düzeyi normal olan annelerden doğan term yenidoğanların >%98'inde trombosit sayısı >150.000/mm³'dir (1, 5, 6). Yaşamla bağdaşan herhangi bir gestasyonel haftada doğan tüm yenidoğanlarda trombosit sayısının <150.000/mm³ olması trombositopeni olarak kabul edilmektedir (1).

Trombositopeni yenidoğanlarda en sık görülen hematolojik bozukluklardan biridir (2, 3). Yapılan çalışmalarda tüm yenidoğanlarda trombositopeni prevalansı % 1-5 olarak bildirilmektedir (1, 4, 7). Fakat prevalans çalışılan popülasyona göre değişiklik gösterir. Term sağlıklı yenidoğanlarda da görülebilmekle birlikte çoğunlukla üçüncü basamak merkezlerin yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan hasta veya prematüre yenidoğanlarda gözlenir (5). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan yenidoğanların %22-35'inde trombositopeni gelişmekte, gestasyonel hafta azaldıkça prevalans artmaktadır (1, 8).

2.1. Yenidoğanlarda Trombositopeni Mekanizmaları

Yenidoğanlarda trombositopeniye neden olan mekanizmalar erişkinlerle aynıdır: Trombosit tüketiminin artması, trombosit üretiminin azalması, hipersplenizm veya bunların kombinasyonu trombositopeniye neden olur (1, 2, 5). Erişkinlerden farklı olarak hasta yenidoğanlarda altın standart testleri (kemik iliği biyopsisi, aspirasyonu ve/veya trombosit kinetik çalışmaları) uygulamadaki zorluktan dolayı altta yatan mekanizma çoğunlukla ortaya konulamaz. Altta yatan mekanizma etyoloji ile ilişkilidir. Örneğin sepsis ve nekrotizan enterokolitte (NEK) trombositopeniden trombosit tüketimindeki artışın sorumlu olduğu düşünülmektedir (2). Ciddi plasental yetmezliği olan annelerin bebeklerinde ise trombosit üretimindeki azalmaya bağlı olarak trombositopeni gözlenir (2, 9, 10). Olguların %75'i ilk 72 saatte gözlenir, bunlarda trombositopeni nedeni çoğunlukla annedeki plasental yetmezliğe bağlı kronik hipoksidir (1, 9-11). Trombosit tüketimindeki artış olguların %25-35'inden sorumludur. Birçok yenidoğanda birden çok mekanizmalar söz konusu olabilir (3, 5). Örneğin intrauterin gelişme geriliği (İUGR) olan bir yenidoğanda NEK geliştiğinde hem trombosit tüketimi artar hem de üretimi azalır (3).

Trombosit üretimi ve salınımı 4 basamakta betimlenebilir:

- 1) Trombopoetik sitokinlerin üretimi (çoğunlukla karaciğerde üretilen trombopoetin),
- 2) Megakaryosit progenitörlerinin proliferasyonu,
- 3) Megakaryositlerin trombosit üretebilen geniş, polipoid, matür hücrelere dönüşümü,
- 4) Trombositlerin dolaşıma bırakılması (2).

Genelde bu basamaklar erişkinlerde ve yenidoğanlarda aynı olsa da hasta yenidoğanlarda hastalığa bağlı trombositopeni oluşumunu açıklayabilecek gelişimsel farklılıklar vardır. Yenidoğanlardaki megakaryositler erişkinlerdekine göre daha küçük ve daha az matürdür. Bilindiği üzere küçük megakaryositler daha büyük ve matür megakaryositlere göre daha az trombosit üretirler. Bu da yenidoğanların trombosit yıkımına karşın trombosit üretme kabiliyetini azaltır. Ayrıca preterm yenidoğanlar trombositopeni süresince rölatif olarak daha düşük trombopoetin düzeyine sahiptir (2, 12).

2.2. Yenidoğanlarda Trombositopeni Nedenleri

Neonatal trombositopeninin altta yatan nedeni trombositopeninin başlama zamanına göre ilişkilendirilir. (Tablo 1) (1). Yaşamın ilk 3 gününden sonra başlayan trombositopenilerin > %80'inde altta yatan sebep sepsis veya NEK'dir. Bu klinik durumlarda trombositopeni genellikle 1 - 2 gün içerisinde hızla gelişir çoğunlukla ciddi trombositopeni mevcuttur ve iyileşme birkaç haftayı bulabilir (1). Kemik iliğindeki megakaryosit sayısına göre de yenidoğanlarda trombositopeni sınıflandırılabilir (Tablo 2) (13). Şekil 1 ve 2'de erken ve geç başlangıçlı trombositopenili yenidoğanlara yaklaşım görülmektedir (2).

Erken başlangıçlı trombositopeni en çok gestasyonel hipertansiyon veya diyabeti olan annelerden doğan veya IUGR olan yenidoğanlarda kronik fetal hipoksiye bağlıdır. Genellikle hafif ya da orta düzeydedir, birçoğunda yaklaşık 10 gün içerisinde kendisini sınırlar. Bu durumda ileri tetkik gerekmez (2). Trombositopeninin nedeni azalmış megakaryopoezistir. Etkilenen yenidoğanlarda tanıyı kuvvetlendirebilecek başka hematolojik bozukluklar da gözlenebilir (1). Trombosit düzeyi $<50.000/mm^3$ veya yenidoğan hasta görünümlü ise plasental yetmezliğe sekonder olması çok beklenmez. Bu durumda sepsis, neonatal alloimmün trombositopeni (NAİT) gibi başka tanılar araştırılmalıdır (2). NAİT olguların $<5\%$ 'inde görülse de erken trombositopeninin önemli nedenlerinden biridir. Doğuşta trombositopeniye neden olan daha nadir sorunlar da vardır. NAİT ekarte edildiğinde ve kronik

fetal hipoksi düşünülmediğinde trombositopeni nedeni prenatal viral enfeksiyonlar (CMV gibi) , perinatal bakteriyel enfeksiyonlar (grup B streptokoklar, E. coli, H. influenza gibi) perinatal asfiksi veya anöploidi (trizomi 13, 18, 21 veya triploidi) olabilir (1, 5). İki haftadan daha uzun süren erken başlangıçlı trombositopenilerde ileri inceleme gerekir.

Tablo 1: Fetal ve neonatal trombositopeni sınıflaması.

Fetal	Alloimmün Konjenital enfeksiyonlar (CMV, rubella, toksoplazma gibi) Anöploidi (trizomi 18, 13, 21) Otoimmün (İTP, SLE gibi) Ciddi Rh uyumsuzluğu Kalıtsal (Wiskott-Aldrich sendromu)
Erken başlangıçlı neonatal (<=72 saat)	Kronik fetal hipoksi (PIH, İUGR, DM) Perinatal asfiksi Perinatal enfeksiyonlar Dissemine intravasküler koagülasyon Alloimmün Otoimmün (İTP, SLE gibi) Konjenital enfeksiyonlar (CMV, rubella, toksoplazma gibi) Tromboz Kemik iliği yetmezliği (konjenital lösemi gibi) Kasabach-Merritt sendromu Metabolik hastalıklar (Propiyonik asidemi, metilmalonik asidemi gibi) Kalıtsal (TAR, CAMT gibi)
Geç başlangıçlı neonatal (>72 saat)	Geç başlangıçlı sepsis Nekrotizan enterokolit Konjenital enfeksiyonlar (CMV, rubella, toksoplazma gibi) Otoimmün Kasabach-Merritt sendromu Metabolik hastalıklar (Propiyonik asidemi, metilmalonik asidemi gibi) Kalıtsal (TAR, CAMT gibi)

CMV: Sitomegalovirus, İTP: İmmün trombositopenik purpura, SLE: Sistemik lupus eritematozus, TAR: Trombositopeni ve radyus yokluğu, CAMT: Konjenital amegakaryositik trombositopeni.

Tablo 2: Kemik iliğindeki megakaryosit sayısına göre trombositopeni sınıflandırılması.

Kemik iliğinde normal veya artmış megakaryositler:

A. İmmun Sorunlar:

1. Otoimmün:
 - Maternal ITP
 - Maternal SLE
 - Maternal ilaç kaynaklı trombositopeni

2. Alloimmün (NAİT)

B. Enfeksiyonlar:

1. Bakteriyel : Gram negatif, gram pozitif
2. Viral: CMV, HSV, Rubella, vs
3. Protozoal: Toksoplazma
4. Spiroketal: Sifiliz

C. İlaçlar:

1. İmmün
2. Non-immün: tiyazid, tolbutamid (anneye verilen)
3. Uzamış antibiyotik kullanımı veya gansiklovir
4. Kemoteropatikler

D. Dissemine intravasküler koagülasyon:

1. Antenatal:
 - a. Preeklempsi, eklempsi
 - b. Ablasyo plasenta
 - c. Ölü ikiz eşi
 - d. Amniyon sıvısı embolisi
2. Natal:
 - a. Makat geliş
 - b. Fetal hipoksi
3. Postnatal:
 - a. Enfeksiyonlar
 - b. Hipoksi ve asidoz
 - c. Respiratuvar distres sendromu
 - d. Renal ven trombozu

e. Dev hemanjiom

E. Kalıtsal trombositopeni:

1. X-linked
 - a. Gata1 mutasyonları
 - b. Wiskott Aldrich sendromu
2. Otozomal
 - a. Bernard Solier sendromu
 - b. MHY9 ilişkili bozukluklar

Kemik iliğinde azalmış veya olmayan megakaryositler:

A. İzole megakaryositik hipoplazi:

1. Trombositopeni ve radyus yokluğu (TAR)
2. Raddio-ulnar sinostoz ile birlikte amegakaryositik trombositopeni (ATRU)
3. Konjenital amegakaryositik trombositopeni (CAMT)
4. Rubella sendromu
5. Trizomi sendromları
6. Trombositopeni ve korpus kallosum agenezisi
7. Fankoni anemisi
8. Hoyeraal hreidarsson sendromu
9. Mikrosefali ve konjenital hipoplastik trombositopeni

B. Jeneralize kemik iliği hastalıkları

1. Kemik iliği aplazisi:
 - a. Fankoni anemisi
 - b. Konjenital anomali olmadan pansitopeni
 - c. Osteopetrozis
2. Kemik iliği infiltrasyonu
 - a. Konjenital lösemi
 - b. Langerhans hücreli histiyositoz
 - c. Konjenital nöroblastom

C. Metabolik nedenler:

1. Asidoz ve ketoasidozla ilişkili olanlar:
 - a. Hiperglisinemi
 - b. Metil malonik asidemi

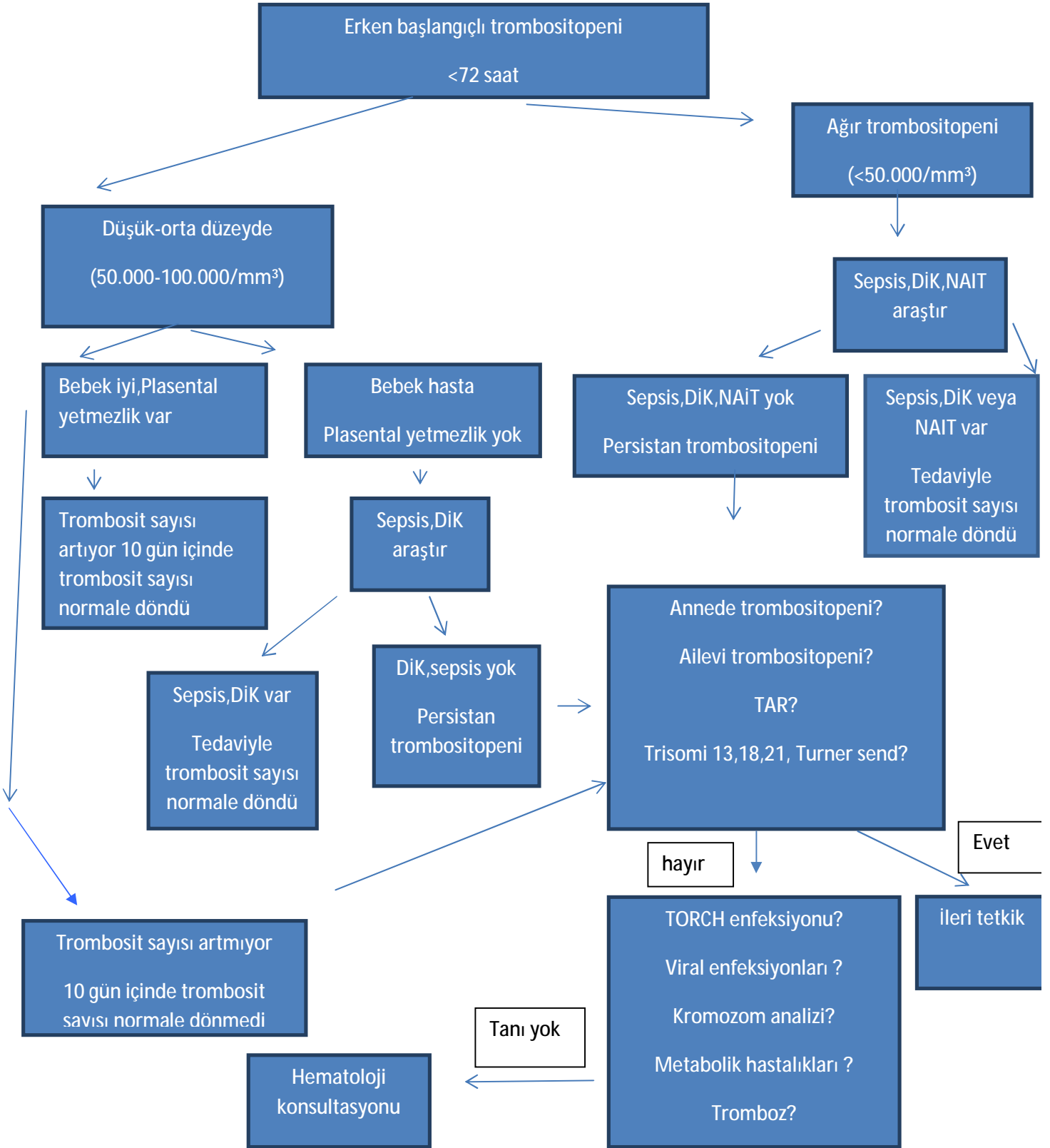
c. İzovalerik asidemi

d. Propyonik asidemi

2. Diğer:

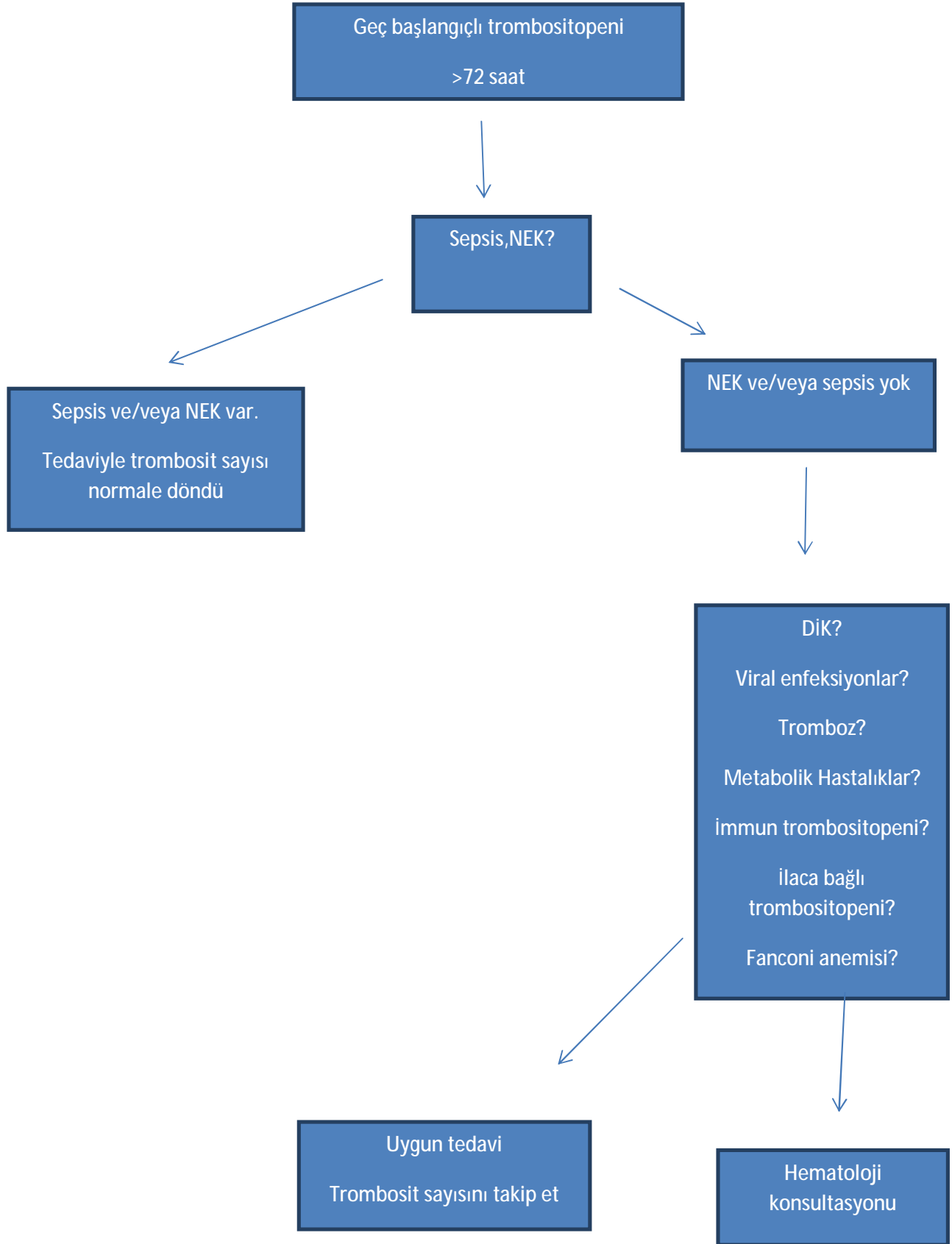
a. Maternal hipertiroidizm

NAİT: Neonatal alloimmun trombositopeni CMV: Sitomegalovirus, HSV: Herpes simpleks virüs.



DiK: Dissemine intravasküler koagülasyon, NAIT: Neonatal alloimmün trombositopeni, TAR: Trombositopeni ve radyus yokluğu

Şekil 1: Erken başlangıçlı trombositopeniye yaklaşım.



NEK: Nekrotizan enterokolit, DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon.

Şekil 2: Geç başlangıçlı trombositopeniye yaklaşım :

2.3. Klinik Prezantasyon

2.3.1. Semptom ve bulgular:

- 1) Minör travma ve basınç sonucu oluşan yüzeysel peteşiler olabilir, genelde trombosit sayısı $<60.000/mm^3$ ' dir
- 2) Trombosit sayısı $<20.000/mm^3$ altına düştüğünde gastrointestinal sistem, mukozalardan ve diğer bölgelerden kanamalar olabilir.
- 3) Ciddi trombositopenide intrakranial kanamalar gözlenebilir.
- 4) Koagülasyon bozukluklarında ekimozlar ve kas içine kanamalar gözlenebilir.
- 5) Doğumdaki venöz basınca bağlı olarak trombosit sayısı normal olan yenidoğanlarda yüz ve göğüsün üst tarafında peteşiler olabilir (14).

2.3.2. Öykü:

- 1) Ailede trombositopeni öyküsü veya intrakraniyal hemorajisi olan kardeş öyküsü
- 2) Annenin ilaç kullanımı
- 3) Daha önceden ortaya çıkmış kanama öyküsü
- 4) Enfeksiyon öyküsü önemlidir (14).

2.3.3. Plasental inceleme:

Koryoanjioim, ablasyo plasenta ve tromboz açısından plasenta dikkatle incelenmelidir. (14).

2.3.4. Fizik inceleme:

- 1) Peteşi ve kanamalara dikkat edilmelidir.
- 2) TAR sendromu, rubella, dev hemanjiomlar, trizomi sendromlarında konjenital malformasyonlar gözlenebilir.
- 3) Viral veya bakteriyel enfeksiyonlarda veya konjenital lösemide hepatosplenomegali olabilir (14, 15).

2.4. Tanı

2.4.1. Laboratuvar çalışmaları:

2.4.1.1. Yenidoğan çalışmaları:

Tam kan sayımı, kan grubu ve direkt coombs belirlenmesi, enfeksiyona yönelik olarak Torch serolojisi ve bakterial kültür bakılması, gerektiği takdirde kemik iliği aspirasyonu uygulanması gerekmektedir (14).

2.4.1.2. Maternal çalışmalar:

Annenin trombosit düzeyine bakılması: Annede trombositopeni olması, otoimmün trombositopeniyi veya kalıtsal trombositopeniyi düşündürülebilir.

Annede antiHPA 1a antikor bakılmalıdır (14).

2.5. Spesifik Trombositopenilerin Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

2.5.1. Neonatal alloimmün trombositopeni (NAİT):

NAİT yenidoğanlarda en önemli ciddi trombositopeni nedenidir (7). İnsidansı beyaz ırkta yapılan prospektif çalışmalarda 1/800 - 1/1000 bulunmuştur (16, 17). Tipik olarak 2.-4. haftalarda ortaya çıkar (13).

NAİT'de trombositopeni annede bulunmayan paternal trombosit antijenlerine (HPA) karşı maternal antikorların transplasental geçişi sonucu oluşur. Bu IgG antikorları trombosit yüzeyine yapışarak yıkımına neden olmaktadır (13, 18, 19). Tanımlanmış 16 HPA'dan sadece 3 tanesi (HPA-1a, HPA -5b, HPA -15b) beyaz ırkta vakaların % 95'ini oluşturmaktadır (1,7). Diğer antikorlar nadiren etkilerler. HPA-1a en sık nedendir, olguların yaklaşık olarak %75'inden sorumludur (1, 13, 20, 21). HPA-1a uyumsuzluğu 1/350 gebelikte gözlenir, sadece 1/1000 - 1/1500 gebelikte trombositopeni gelişir (1, 20).

NAİT olguların %50'sinde ilk gebelikte ortaya çıkar. Genellikle ağır trombositopeni ($<20.000/mm^3$) gözlenir. Başta İKH olmak üzere majör kanamalara neden olabilir (1, 18, 22). İKH insidansını tahmin etmek zor olmakla birlikte geniş serilerde tedavi edilmemiş gebeliklerde % 10-20 olarak bildirilmektedir (1, 20). Doğumdan hemen sonra dakikalar içinde peteşiler ve ekimozlar gözlenebilir. Umbilikal kanama, gastrointestinal sistem veya genitoüriner sistem kanamaları olabilir (13). Anti-HPA-1a ile etkilenmiş yenidoğanların yaklaşık % 20'sinde İKH görülmektedir. Tedavi edilmeyen gebeliklerde 20. haftadan sonra trombositopeni gözlenebileceği için fetal dönemde de İKH izlenebilir (23, 24). Retrospektif çalışmalarda İKH'in %80'inin antenatal dönemde olduğu ve % 40'ının 30. gestasyonel haftadan önce geliştiği bildirilmektedir (16). Ayrıca anneleri antenatal tedavi görmeyen yenidoğanlarda İKH'nin daha sık görüldüğüne dair yeni bilgiler vardır (24). Trombositopeninin ciddiyeti ile İKH arasında kesin bir bağlantı bulunmamıştır (25). Olguların üçte biri fatal seyretmektedir. Ölümünün çoğu İKH nedeniyle. Bu da etkilenmiş yenidoğanları % 10-20'sini içermektedir (21). Yaşayanların çoğunda ise serebral palsi, mental

reterdasyon ve epilepsi gibi ciddi nörolojik sekeller görülür (17, 26). NAİT'in ciddiyetini öngörmek zor olsa da etkilenmiş kardeş öyküsü olması önemli bir göstergedir (26).

2.5.1.1. NAİT'in antenatal tedavisi:

NAİT'de antenatal tedavide üç genel yaklaşım kullanılmaktadır. İnvaziv yaklaşımda, daha önceden ciddi etkilenmiş çocukları olan riskli annelerde tekrarlayan fetal kan örneklemeleri ve trombositopenik fetüse intrauterin HPA uyumlu trombosit transfüzyonu uygulanır ve 32-34. gestasyonel haftalarda preterm bebek doğurtulur. Ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilir. İkinci olarak non invaziv bir yaklaşıma göre fetal USG takibiyle anneye haftalık yüksek doz intravenöz immunglobulin (İVİG) , +/- steroid tedavisi uygulanabilir. Üçüncü yaklaşımda annelerde yüksek doz İVİG tedavisiyle tedaviye yanıtı görmek amacıyla fetal kan örnekleme birlikte uygulanmaktadır (1,27). Son dönem çalışmalarda noninvaziv ve invaziv grup arasında fetal ölüm hızının ve acil erken doğumların benzer oranda görüldüğü bildirilmekte olup genel tedavi yaklaşımı noninvaziv yöntemle doğru kaymaktadır (1, 22, 28-36). NAİT açısından riskli kadınlarda antenatal tedavi 24. gestasyonel haftada başlamalıdır. Daha önceden intrakranial hemorajili çocuğu olan annelerde 12. Gestasyonel haftada başlanmalıdır (13, 37).

2.5.1.2. NAİT'in yenidoğanlarda prezentasyonu ve tedavisi:

Etkilenmiş yenidoğanlar asemptomatik trombositopeni, peteşi, purpuralar veya İKH bulgularıyla (neonatal konvulzyon gibi) prezente olabilirler. Yenidoğanlarda açıklanamayan ağır trombositopeni ($<50.000/mm^3$) olması NAİT tanısında önemli bir klinik kriterdir. Bu nedenle trombosit sayısı $<50.000/mm^3$ olan bütün yenidoğanlar NAİT açısından test edilmelidir (13, 21).

Tanı için faydalı klinik kriterler:

1. Konjenital ağır trombositopeni,
2. Normal maternal trombosit sayısı ve maternal immun trombositopeni öyküsünün olmaması,
3. Yenidoğanda sistemik hastalık, enfeksiyon, malignensi ve hemanjiom bulunmaması,
4. 2-3 haftada trombosit sayısının düzelmesi,
5. Kemik iliği aspirasyonunda artmış megakaryositlerin gözlenmesidir (13).

NAİT tanısı serolojik olarak anne ve bebek arasında trombosit antijen uyumsuzluğunun gösterilmesiyle konulur. MAİPA (monoklonal antibody specific immobilisation of platelet antigens assay) HPA antikor tespiti ve maternal trombosit spesifik antikor aranması için ana yöntemdir (1, 7). İlk testten antikor saptanamadığı takdirde testin yenilenmesi için gereken optimal süre 10-20 haftadır (13). HPA-1a antikoru pozitif olmasına rağmen serolojik olarak negatif saptanan hastalarda düşük aviditeli HPA-1a antikorlarına bağlı olabileceği için analizlerde yıkama aşamasının atlanması gerekebilir (38).

Etkilenmiş kardeşte antenatal İKH gelişmesi dışında sonraki gebeliklerde ağır trombositopeniyle ilgili güvenilir bir ön belirleyici yoktur. Fakat NAİT ile doğan kardeş öyküsü olan yenidoğanlarda da en az aynı ağırlıkta hastalık gelişecektir (21,39). Ayrıca yeni yapılan bir çalışmada 28. gestasyonel hafta'dan önce bakılan HPA-1a konsantrasyonu ne kadar fazlaysa ağır trombositopeni gelişme riskinin o kadar fazla olduğu belirtilmektedir (32, 40).

İnsidansı ve sonuçları göz önüne alındığında, tarama programları düzenlemek gerekebilir (34, 35, 41).

NAİT tedavisinde esas amaç İKH'yi ve sonucunda ortaya çıkabilecek nörolojik sekelleri ve mortaliteyi önlemektir (21). NAİT tanılı yenidoğanlarda trombosit sayısı $>50.000 /\text{mm}^3$ üzerinde tutulmalıdır. Başlangıç tedavisi HPA-1a ve HPA-5b negatif trombosit transfüzyonudur (1). İVİG ve steroidler tedavide kullanılabilir (1, 7, 13, 24). HPA uyumlu trombosit bulunmakta gecikme olursa random donör trombosit transfüzyonu veya İVİG uygulanabilir (1, 15, 21, 36, 42, 43). Aktif kanaması olan yenidoğanlarda trombosit düzeyi $>100.000/\text{mm}^3$ üzerinde tutulmalıdır (1).

Etkilenmiş kardeş nedeniyle antenatal tanı alan fetuslarda antenatal tedavi uygulanması nedeniyle morbidite ve mortalite azalmaktadır (21).

2.5.2. Neonatal otoimmün trombositopeni:

Annesinde trombositopeni veya İTP öyküsü olan yenidoğanlarda düşünülmelidir (5). Maternal trombosit otoantikorları (çoğunlukla İTP ve SLE) 1 - 2/1000 gebelikte görülür. Annesinde otoantikor olan yenidoğanların yaklaşık %10'unda trombositopeni görülür (1). Ağır trombositopeni ($20.000/\text{mm}^3$) ise %5 infantta görülür. İKH riski ise %1'den azdır (1, 44). Genelde trombosit sayısı $>50.000/\text{mm}^3$ dir. %10 - 15 vakada $< 50.000/\text{mm}^3$ olabilir (13). Maternal hastalığın ağırlığı, hamilelik süresince annenin trombosit sayıları veya daha önce

çağır trombositopeni gelişmiş bir yenidoğanın varlığı, fetal ve neonatal trombositopeni açısından en faydalı ön göstergelerdir (45). Otoimmün hastalığı olan annelerin bebeklerinde doğuştan mutlaka trombosit sayımı yapılmalıdır (46). Trombosit sayısı $>150.000/mm^3$ ise ileri tetkik gerekmez.

Aşağıdaki özelliklere sahip olan annelerin bebeklerinde otoimmün trombositopeni gelişebilir (13).

1. Daha önceden etkilenmiş bebek dünyaya getirmiş olması,
2. İTP hastası olması veya İTP nedeniyle splenektomi geçirmiş olması,
3. Şimdiki gebelikte <100.000 trombosit düzeyi olması,
4. HELLP sendromu gelişmiş olması,
5. İlaç kullanımı (tiyazid gibi).

Trombositopeni saptanırsa 2-3 gün sonra trombosit düzeyi tekrarlanmalıdır. Çoğunlukla yedi gün içerisinde trombosit sayısı spontan olarak normale döner. Vakaların az bir kısmında trombositopeni birkaç hafta sürebilir. Trombosit sayısı $<30.000/mm^3$ olan hastalarda İVİG ve steroid tedavisi faydalı olabilir (1). NAİT'ten farklı olarak prenatal tedavinin faydası yoktur (13).

2.5.3. Eritroblastosis fetalis veya exchange transfüzyonla ilişkili trombositopeni:

Ağır eritroblastosisli olgularda doğumdan sonra birkaç saat içerisinde peteşi, purpuralar gözlelenebilmektedir. Bu izoimmün mekanizmalara veya bilirubin toksitesinin trombositler üzerindeki etkisine bağlı olabilir (13).

Trombositopeni exchange transfüzyon sonrasında dilusyonel olarak veya transfüze edilen kandaki trombositlerin kısa yaşam sürelerine bağlı olarak gelişebilir (13, 47, 48).

2.5.4. Maternal DM, gebelik ilişkili hipertansiyon, IUGR veya hipoksiye sekonder gelişen hipertansiyon:

Neonatal trombositopeni maternal DM, gebelik ilişkili hipertansiyon, IUGR, asfiksi ve/veya plasental yetmezlik sonucunda gelişebilir (1, 2, 13, 49, 50). Trombosit üretimin azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Plazma trombopoetin düzeyleri normal veya minimal artmış olabilir (2, 51). Trombositopeni genelde ciddi değildir ve kendini sınırlar. Nadir dönemi 4. gün civarındadır. Ortalama 7-10 gün içerisinde geriler. Genellikle tedavi etmek gerekmez.

Eğer ağır asfiksi söz konusuysa tedavi edilmelidir. Transfüzyon ihtiyacı olursa İKH riski artar (1, 13).

2.5.5. Konjenital enfeksiyonlara sekonder trombositopeni:

İlk 72 saat içinde ortaya çıkan ağır trombositopeni, toksoplazma, rubella, CMV, HSV, listeria, grup b streptokok, E coli gibi perinatal bir enfeksiyona bağlı olabilir. Torch enfeksiyonları içerisinde en ağır trombositopeniye CMV enfeksiyonu neden olur. Bu hastalarda sarılık, solukluk, hepatosplenomegali, “bluberry muffin” döküntüsü gözlenebilir. Trombositopeni nedeni trombositlerin yıkımıdır. Bu hastalarda enfeksiyonun tedavisiyle birlikte trombositopeni de geriler (2, 13).

2.5.6. NEK, geç başlangıçlı enfeksiyonlar, kronik hepatit veya tromboza bağlı geç başlangıçlı sepsise sekonder trombositopeni:

Doğumdan 72 saat sonrasında ortaya çıkan trombositopeniler genelde NEK, geç başlangıçlı sepsis, karaciğer hastalıkları veya tromboza bağlı olarak ortaya çıkar (52). Trombositopeni enfeksiyona bağlı yıkıma, fonksiyonsuz trombosit üretimine, dissemine intravasküler koagülasyona bağlı olarak ortaya çıkar. Altta yatan sebebin tedavisiyle birlikte geriler (2, 13).

2.5.7. Anoploidi ile birlikte neonatal trombositopeni:

Trizomi 13, 18, 21’de, Turner sendromunda ve triploidide trombositopeni gözlenebilir. Prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte fetal kan örneklemelerinden yapılan 5194 hastalık bir seride trizomi 18’de %85, triploidide %75, Turner sendromunda %31, trizomi 13’de %31, Trizomi 21’de %6 oranında trombositopeni gözlenmiş (53). Trizomi 21’de ağır trombositopeni nadir olsa da hafif trombositopeni siktir (54). Trombositopeni mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte çoğunlukla nötropeni, neonatal polisitemi ve IUGR eşlik ettiği için kronik fetal hipoksideki gibi trombosit üretimindeki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (1, 11). Trombositopeni postnatal 3.-4. güne kadar belirgin olmayabilir (13).

2.5.8. Nadir kemik iliği hastalıkları veya metabolik bozukluklar ile trombositopeni:

Osteopetrozis: Hiperosteozis nedeniyle kemik iliği kavitesinde daralma sonucunda ekstrmeduller hematopoeze ve pansitopeniye neden olabilir. Ayrıca nöroblastom, konjenital lösemi, Gaucher hastalığı, (55) Nieman Pick hastalığı (56) gibi hastalıklarda ve metil malonik asidemi, izovalarik asidemi, propiyonik asidemi gibi metabolik hastalıklarda da yenidoğanlarda trombositopeni gözlenebilir (2, 13).

2.5.9. Kalıtsal trombositopeniler:

Kalıtsal trombositopenilerin çoğunluğu hematopoetik kök hücrelerin anormal gelişimine bağlı olarak trombosit üretiminde azalma sonucu gelişir. Genellikle eşlik eden konjenital anomaliler tanı koymada yardımcı olur (1). Sendromların çoğu dev trombositlerle karakterizedir. Çoğunda trombositopeni ağır değildir (13).

2.5.9.1. Bernard Solier sendromu:

Otozomal resesif geçişlidir (13). Neonatal dönemde de prezente olabilir. Genelde ağır kanama gözlenmez. Hafif, orta trombositopeniyle birlikte dev trombositlerin olması tanıyı düşündürülebilir. Gp Ib-IX-V kompleksinde defekt olması sonucu oluşur (1, 57). Çoğu mutasyonlar GP1bα genindedir (58). Trombosit transfüzyonu etkilidir; fakat hayatı tehdit edici durumlarda kullanılmalıdır, çünkü Gp1b, GpIX veya GpV'e karşı allo antikor oluşumuna neden olabilir (1). Antifibrinolitik terapi ana tedavidir. Acil durularda aktive faktör VIIa kullanılabilir (13).

2.5.9.2. Wiskott Aldrich sendromu:

X kromozomunun kısa kolundaki WAS protein genindeki defektten kaynaklanır (59). Mikrotrombositopeni, ekzama, tekrarlayan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklara yatkınlık gözlenir. Genellikle hayatın ilk yılında kanamayla kendini gösterir. Yenidoğan döneminde kanama nadir görülür. Kanama trombositopeninin yanı sıra trombosit fonksiyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır (1, 60). Anemi, lökositoz da gözlenebilir (13). Tam uyumlu donörden allojenik kök hücre transplantasyonu tedavide bir seçenek olabilir.

2.5.9.3. TAR (trombositopeni ve radius yokluğu) sendromu:

TAR sendromu bilateral radius yokluğu ve trombositopeniyle karakterizedir. Çoğu intrauterin dönemde veya hayatın ilk gününde tanı alır. Trombositopeni ya doğumda mevcuttur veya ilk 4 ay içerisinde ortaya çıkar (61). Trombosit sayısı genelde $<50.000/mm^3$ dir. Megakaryositler ve progenitörlerinde azalma vardır. TPO düzeyi yüksekken TPO reseptöründe defekt olmaması TPO sinyal yolunda bir defektin patogeneizde rol alabileceğini düşündürmektedir. Kanama epizodları (gastrointestinal, IKH) çoğunlukla ilk 6 ayda gözlenir. İlk 1 yıl içerisinde kanamalara bağlı ölümler gözlenebilir. Zamanla trombosit sayısı artış gösterir. Bir yılın sonrasında normale dönebilir (13). Hastaların $>90\%$ 'ında beyaz küre yüksekliği de eşlik eder, hatta bazen $100.000/mm^3$ 'e kadar yükselebilir (1). İngiltere'de 34 hastalık bir grupta yapılan çalışmada kardiyak anomalilerin, inek sütü intoleransının, renal anomalilerin ve bacak

anomalilerinin eşlik ettiği gösterilmiştir (62). Olguların %7'sinde mental retardasyon gözlemlenebilir (63). Otozomal resesif gözükmele birlikte moleküler temelleri henüz açıklanmamıştır (62).

2.5.9.4. Konjenital amegakaryositik trombositopeni (CAMT):

CAMT etyolojisi bilinmeyen nadir bir hastalıktır. Otozomal resesif geçişlidir. Neredeyse her zaman yenidoğan döneminde $<20.000/mm^3$ trombositopeniyle ve kemik iliğinde megakaryositlerin yokluğu ile karakterizedir (64). Yenidoğanlarda peteşi veya kanama bulgularıyla kendini gösterir. %50 kadarında fiziksel anomalilerde gözlemlenebilir. İzole trombositopeniyle karakterize olmasına rağmen yaklaşık %50 hastada çocukluğun ileriki dönemlerinde aplastik anemi, lösemi ve myelodisplazi gelişmektedir (1). Çoğu hastada c-mpl geninde mutasyon sonucu oluşmaktadır. Bu da megakaryositler ve progenitörlerinde sayıca azalmaya neden olmaktadır (64, 65). Kanamalı dönemlerde trombosit transfüzyonu kullanılabilir. Ciddi hastalığı veya aplazisi olanlarda kök hücre transplantasyonu küratiftir (66).

2.5.9.5. Fanconi anemisi:

Fanconi anemisi konjenital anomaliler, kemik iliği yetmezliği ve malignensi riskinin artışı ile karakterizedir. %60-75'inde konjenital anomaliler gözlenir. İnfant döneminin sonrasına kadar nadiren bulgu verse de trombositopenisi olan Fanconi anemili yenidoğanlar da raporlanmıştır. Bu nedenle açıklanamayan trombositopenisi olan hastalarda özellikle deri, baş parmak, yüz, göz malformasyonları gibi dismorfik bulguları olanlarda Fanconi anemisi de düşünülmelidir (67). Tanı kromozomal aberasyonların gösterilmesiyle konulur. Bunun için diepoksibutan veya mitomisin C kullanılır. Moleküler genetik testler en az 15 genin varlığı nedeniyle komplikedir (68). Yenidoğan döneminde tedavi nadiren gerekir (1). Tek küratif tedavisi hematopoyetik kök hücre transplantasyonudur (68).

2.5.9.6. Radio-ulnar sinostoz ile birlikte amegakaryositik trombositopeni (ATRUS):

Otozomal dominant kalıtılır. Ağır trombositopeni, kemik iliğinde megakaryositlerin yokluğu ve radio-ulnar sinostoz ile karakterizedir. Hastalarda ayrıca klinodaktili, sindaktili, kalça displazileri, sensorinöral işitme kaybı gözlemlenebilir (69). Hoxa 11 geninde mutasyon sonucu geliştiği bilinmektedir (70).

2.5.9.7. X-linked trombositopeni:

GATA-1'de mutasyonun olduğu aneminin eşlik ettiği veya etmediği ailesel makrotrombositopenisi olan birçok aile tanımlanmıştır. GATA-1 megakaryosit ve eritrosit gelişiminde önemli bir transkripsiyon faktörüdür (71, 72). Kemik iliğinde çekirdekleri kenara itilmiş, organize olmayan granüller içeren büyük megakaryositler gözlenir (13).

2.5.9.8. Dev trombosit sendromları:

May-Hegglin anomalisi gibi trombositopeni ve dev trombositlerle karakterize birçok nadir dev trombosit sendromları yenidoğan döneminde veya fetusta trombositopeni ile ortaya çıkarlar (1). Bunlarda miyozin ağır zinciri A'yı kodlayan MYH 9 geninde mutasyon mevcuttur. MYH 9 gen mutasyonu ayrıca Sebastian, Fechtner, Ebstein, Alport sendromlarında da gözlenir. Bunlara MYH 9 ilişkili hastalıklar denir (13). Bu hastalıklarda kandaki trombosit sayısı düşük ve makrotrombositopeni mevcutken kemik iliğinde megakaryositler normal veya artmış sayıdadır. May-Hegglin anomalisi, Fechtner, Sebastian sendromlarında lökosit inklüzyon cisimciği gözlenir. Ebstein, Fechtner ve Alport sendromlarında glomerulonefrit ve sensorinöral işitme kaybı da eşlik eder. Bu hastalıklar nadirdir ve literatürde sadece 113 tane aralarında akrabalık olmayan aile tanımlanmıştır. Otozomal dominant geçişlidirler (73).

2.5.10. Kasabach Meritt sendromu (KMS):

Yenidoğan döneminde trombositopeni, mikroanjiopatik anemi, DİK ve hemanjiomlarla karakterizedir. Genelde trombositopeni ağırdır ($20.000/mm^3$). KMS tanısı konulabilmesi için hemanjiom veya vasküler bir anormallik saptanmalıdır. Bazı hastalarda kutanöz hemanjiom olmadan visseral hemanjiomlar olabilir. Bu durumda tanı koymak daha zorlaşabilir. Trombositopeni nedeni hemanjiom endotelinde trombositlerin yakalanmasıdır. Bazen DİK gelişimiyle birlikte olay şiddetlenebilir. Hemanjiomlar için cerrahi, vasküler embolizasyon uygulanabildiği gibi steroid, interferon ve/veya vinkristin tedavisi de faydalı olabilir (74, 75, 76).

2.5.11. İlaçlara bağlı trombositopeni:

İlaçlar immun veya nonimmun mekanizmalarla trombositopeniye neden olabilirler. Annenin gebelikte aldığı tiyazid, talidomid gibi ilaçlar nonimmun mekanizmayla yenidoğanda trombositopeniye neden olabilirler (13) Tablo 3'de immun tipte trombositopeni yapan ilaçlar izlenmektedir (13).

Tablo 3: İmmun tipte trombositopeni yapan ilaçlar.

Antiinflamatuvarlar:	Antineoplastikler:
Asetaminofen	Aktinomisin D
Asetil salisilik asit	Aminoglutetimid
İbuprofen	Tamoksifen
İndometazin	Antikonvulsanlar, sedatifler ve antidepresanlar:
Mefenamik asit	Amitiriptilin
Diklofenak	Karbamazepin
Naproksen	Diazepam
Oksifenbutazon	Haloperidol
Fenilbutazon	İmipramin
Pioksikam	Desipramin
Sülfosalazin	Doksepin
Sulindak	Lityum
Tolmetin	Fenitoin
Antibiyotikler:	Valproik asit
Antitüberküloz ilaçları:	Kardiak ve antihipertansif ilaçlar:
Rifampisin	Asetazolamid
İzoniazid	Amiodaron
Streptomisin	Alprenolol
Etambutol	Klortiazid
Para-aminosalisilik asit	Kaptopril
Penisilin grubu:	Klortalidon
Ampisilin	Digoksin
Metisilin	Digitoksin

Piperasilin	Furosemid
Mezlosilin	Spirolakton
Penisilin	Hidroklorotiazid
Sefalosporin grubu:	Prokainamid
Sefamadol	Diğer:
Sefotetan	Ranitidin
Sefalotin	Simetidin
Seftazidim	Quinin
Sulfanamidler:	Quinidin
Sulfometaksazol	Klorfeniramin
Sulfosaksazol	Danazol
Diğer antibiyotikler:	Desferoksamin
Amfoterisin B	Dietilstilbestrol
Klaritromisin	Heparin
Flukanazol	İnterferon alfa
Siprofloksasin	Minoksidil
Gentamisin indinavir	Lidokain
Nalidiksik asit	Levamisol
Novobiosin	Morfin
Pentamidin	Papaverin
Vankomisin	Siklopidin
Suramin	

2.6. Yenidoğan Trombositopenilerinin Tedavisinde Genel Prensipler

Neonatal trombositopeni için tek spesifik tedavi trombosit transfüzyonudur. Kanama riskinin fazla olduğu yaşamın ilk haftasında trombosit sayısı $<50.000/ \text{mm}^3$ ise kanama olmasa da profilaktik olarak transfüzyon uygulanmalıdır (1, 15, 77). Sonraki haftalarda profilaktik trombosit transfüzyonu için trombosit sayısı $<30.000 /\text{mm}^3$ bulunduğunda transfüzyon uygulanmasının yeterli ve güvenilir olduğu kabul edilmektedir (1). IKH, gastrointestinal hemoraji, pulmoner hemoraji, renal hemoraji gibi majör kanamaları olan hastalarda trombosit düzeyinin $100.000 /\text{mm}^3$ 'in üzerinde olması istenmektedir. Verilecek optimal doz konusunda kesin bir kanıt bulunmamakla birlikte 20ml/kg gibi daha fazla volümlerin 10 ml/kg gibi daha az volümlerle karşılaştırıldığında trombosit düzeyini daha fazla artırdığı görülmüştür (1, 15). Ayrıca TPO benzeri ajanların kullanımıyla trombosit transfüzyonu sayılarının azaltılabileceğine dair görüşler de mevcuttur (6, 78).

Hepsinden önemlisi esas olarak alta yatan nedenin tedavi edilmesi gerekmektedir (14).

3.GEREC VE YÖNTEM

Hastalar ve hasta gruplarının oluşturulması:

Olgu grubu olarak, 01/01/2007 - 31/12/2011 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi yenidoğan servisine ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan tüm yenidoğanlardan trombositopeni geliştiren yenidoğanların alınması planlandı. Bu yenidoğanlar retrospektif olarak tüm yenidoğanların laboratuvar sonuçları bilgisayar programından taranarak, trombositopeni geliştirenlerin saptanması ile belirlendi.

Trombositopeni saptanan hastaların sosyodemografik bulguları, trombositopeni nedenleri, verilen tedaviler ve izlem sonuçları hazırlanmış olan bilgi formu (EK1) doğrultusunda retrospektif olarak değerlendirildi.

Bu yenidoğanlarda:

- Trombositopeni prevalansı
- Gestasyonel yaşları
- Cinsiyetleri
- Trombositopeni nedenleri (Sepsis, NEK, İUGR, vb)
- Trombositopeni tekrarı
- Patolojik kanama varlığı ve yeri
- Trombositopeni derecesi, nadir trombosit sayısı ve trombositopeni düzelme zamanı
- Tedavi
- Diğer hematolojik parametreler (anemi, lökopeni, kanama profili)
- Hastanın son durumu belirlendi.

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onam alındı (EK2).

İstatiksel deęerlendirme

İstatistiksel değerlendirme için veriler SPSS 15.0 programına yüklenerek çözümlenmeler bu program üzerinden yapıldı.

Gruplar arası fark analizi ki kare testi ile yapıldı. Grupların ortalama değerleri t testi, varyans analizi ile karşılaştırıldı. İstatistik anlamlılık değeri $p<0.05$ olarak kabul edildi.

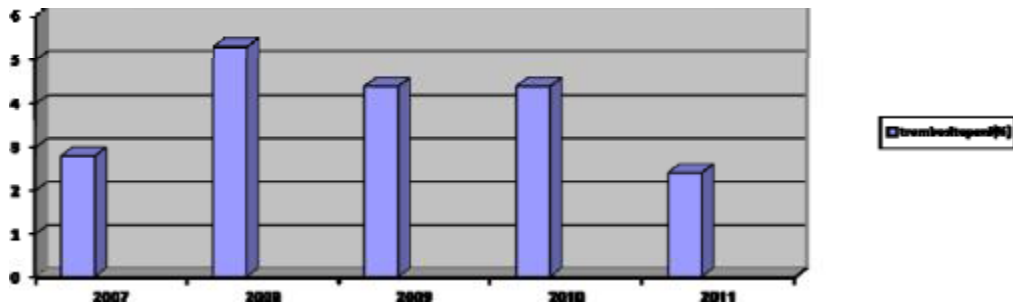
4.BULGULAR:

01/01/2007-31/12/2011 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi yenidoğan servisine ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan 3515 yenidoğanın 134'ünde trombositopeni saptandı (% 3,8). Bu hastaların 854'ü yenidoğan yoğun bakım ünitesinde, 2661'i yenidoğan servisinde yatmış olan hastalardı. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların % 12'sinde, yenidoğan servisinde yatan hastaların % 1,2'sinde trombositopeni saptandı. Bu 134 hastanın 49'unun kız (% 36), 85'inin erkek (% 64) olduğu görüldü. 3515 hastanın 810'u prematüreydi (% 23) (Tablo 4). 134 trombositopeni saptanan hastanın 97'si (% 72) premature, 37'si termdi (% 28). Prematurelerde trombositopeni prevalansı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,0001$).

Tablo 4: Trombositopenisi olan ve olmayan hastaların prematüre ve term olarak dağılımı.

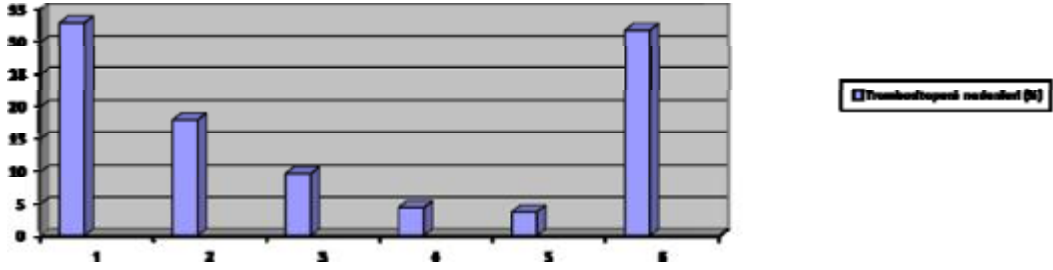
	Prematüre (n:810)		Term (n:2505)		P<0.0001
	n	%	n	%	
Trombositopeni olanlar	97	% 12	37	% 1,3	
Trombositopeni olmayanlar	713	% 88	2668	% 98,7	

Trombositopeni gelişmiş olan hastaların yıllara göre dağılımı grafik 1'de, nedenlere göre dağılımı grafik 2-7'de verilmektedir.



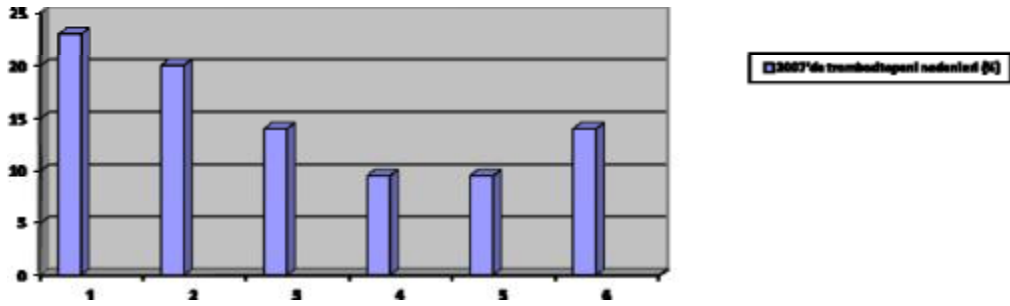
Grafik 1: Hastaların yıllara göre trombositopeni dağılımı.

Bu 134 hastada trombositopeninin 45 hastada (% 33) sepsise bağılı olarak geliştiğı, 25 hastada (% 18) IUGR'a bağılı olarak geliştiğı gözlemlendi. Yıllara göre trombositopeni nedenleri tablo 5'te gözükmemektedir.



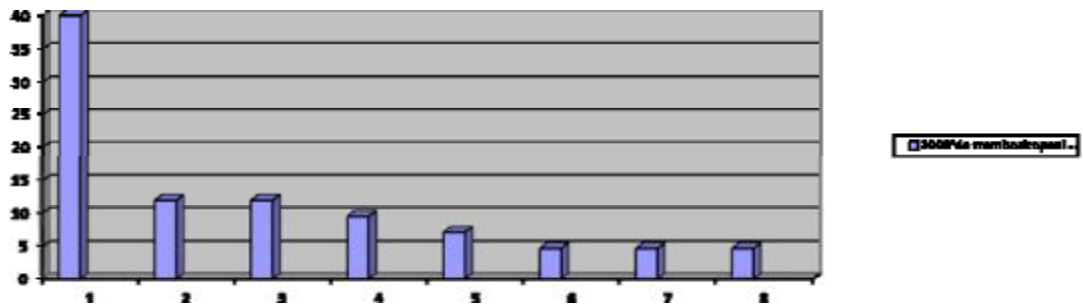
1.Sepsis 2.İntrauterin gelişme geriliğı 3. Preeklampatik anne bebeğı 4. Annede trombositopeni 5.İlacı bağılı 6.Diğeri

Grafik 2: Trombositopeni nedenlerinin dağılımı.



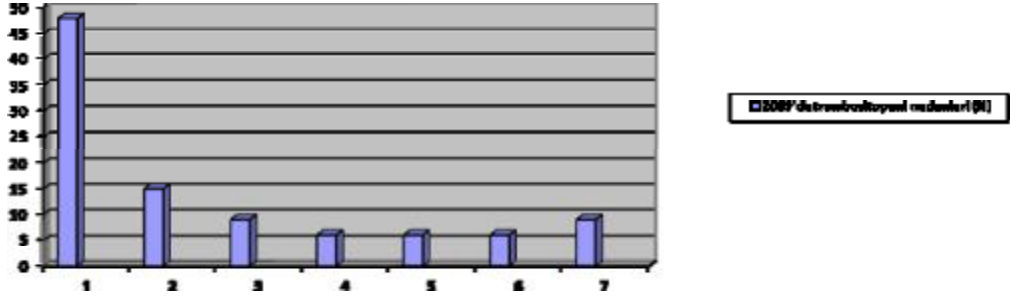
1.Sepsis 2.İntrauterin gelişme geriliğı 3.Preeklampatik anne bebeğı 4.Annede trombositopeni 5.Asfiktik doğum 6.Diğeri (Diabetli anne bebeğı, İmmun trombositopenik purpuralı anne bebeğı, Hidrops fetalis, Nekrotizan enterokolit, Neonatal alloimmün trombositopeni)

Grafik 3: 2007'de trombositopeni nedenleri.



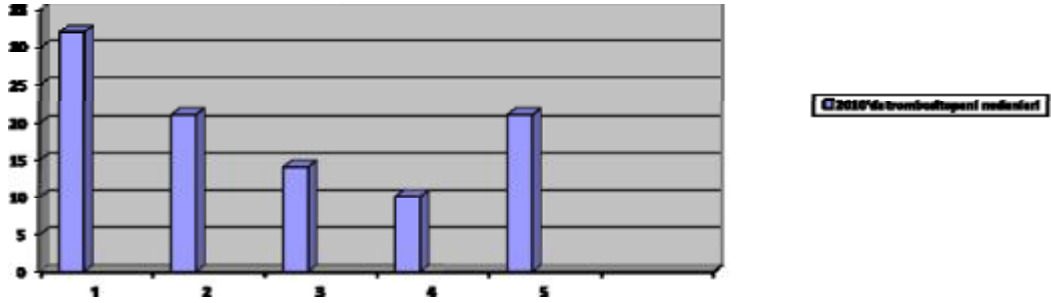
1.Sepsis 2.İntrauterin gelişme geriliğı 3.Preeklampatik anne bebeğı 4. Sepsis+ilacı bağılı 5.İlacı bağılı 6.Ablasyo plasentalı anne bebeğı 7.Down sendromu 8.Diğeri (Nekrotizan enterokolit, Neonatal alloimmün trombositopeni,İmmun trombositopenik purpuralı anne bebeğı)

Grafik 4: 2008'de trombositopeni nedenleri.



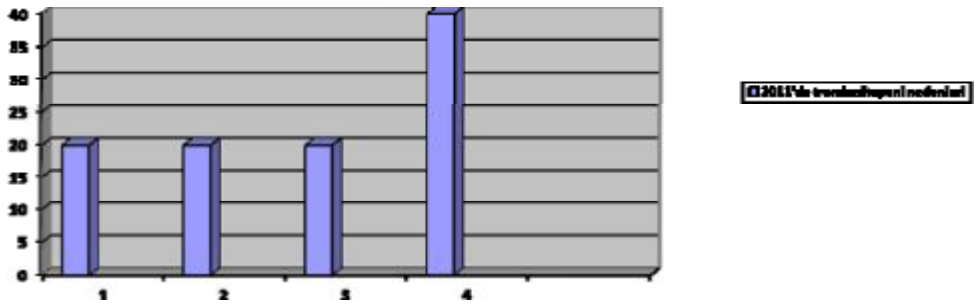
1.Sepsis 2.İntrauterin gelişme geriliği 3. Hidrops fetalis. 4.Annede preeklampsi 5. Annede trombositopeni 6.Annede HELLP sendromu 7..Diğer (Ablasyo plasentalı anne bebeği, Rh uyumsuzluğu)

Grafik 5 : 2009'da trombositopeni nedenleri.



1.İntrauterin gelişme geriliği 2 .Sepsis 3. Preeklampsik anne bebeği 4. Rh uyumsuzluğu, 5. Diğer (Annede trombositopeni, nekrotizan enterokolit , konjenital normalili bebek, yenidoğan sarılığı)

Grafik 6: 2010'da trombositopeni nedenleri.



1. Metabolik hastalıklar 2.İlaca bağlı 3.Asfiktik doğum 4. Diğer (Preeklampsik anne bebeği, sepsis, İmmun trombositopenik purpuralı anne bebeği, İntrauterin gelişme geriliği)

Grafik 7: 2011'de trombositopeni nedenleri.

Tablo 5: Yıllara göre trombositopeni nedenleri.

Trombositopeni nedenleri	Yıllar									
	2007		2008		2009		2010		2011	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sepsis	5	23	17	40	16	48	6	21	1	10
İntrauterin gelişme geriliği	4	19	6	14	5	15	9	32	1	10
Preeklampitik anne bebeği	3	14	3	7	2	6	4	14	1	10
Gestasyonel diyabetli anne bebeği	1	4,7	1	2,3	0	0	0	0	0	0
Annede trombositopeni	2	9,5	0	0	2	6	2	7,1	0	0
Hidrops fetalis	1	4,7	0	0	3	9	0	0	0	0
Perinatal asfiksi	2	9,5	0	0	0	0	0	0	2	20
Neonatal alloimmün trombositopeni	1	4,7	1	2,3	0	0	0	0	0	0
İmmün trombositopenik purpuralı anne bebeği	1	4,7	1	4,7	0	0	0	0	1	10
İlaç	0	0	3	7	0	0	0	0	2	20
İlaç+Sepsis	0	0	4	9,5	0	0	0	0	0	0
Rh uyumsuzluğu	0	0	0	0	1	3	3	10,7	0	0
Konjenital anomali	0	0	0	0	0	0	2	7	0	0
Down sendromu	0	0	2	4,7	0	0	0	0	0	0
Ablasyo plasentalı anne bebeği	0	0	3	7	1	3	0	0	0	0
Nekrotizan enterokolit	1	4,7	0	0	1	3	1	3,5	0	0
Yenidoğan sarılığı	0	0	0	0	0	0	1	3,5	0	0
Sistemik lupus eritamatozuslu anne bebeği	0	0	1	2,3	0	0	0	0	0	0
Annede hellp sendromu	0	0	0	0	2	6	0	0	0	0
Metabolik hastalıklar	0	0	0	0	0	0	0	0	2	20

2007-2009 yılları arasında trombositopeninin en sık nedeni sepsis olarak saptanmışken 2010-2011 yıllarında sepsise bağlı trombositopenilerin azaldığı gözlenmektedir. Yıllara göre trombositopeni nedenlerinden sepsis, İUGR, preeklampatik anne bebeği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde sepsisteki dağılımda yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,014). İUGR ve preeklampside istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p= 0,285, p=0,738).

Ortalama, ortanca, minimum ve maksimum trombositopeni saptanma, nadir, düzelme günleri ve nadir trombosit sayısı değerleri tablo 6'da gösterilmiştir..

Tablo 6: Ortalama, ortanca, minimum ve maksimum trombositopeni saptanma, nadir, düzelme günleri ve nadir trombosit sayısı değerleri.

	Ortalama	Ortanca
Saptanma Günü	4. gün +/- 8,3 Min:0.gün Max:67.gün	1. gün
Nadir Günü	6. gün +/- 10 SD Min:0.gün Max:77.gün	3. gün
Nadir Trombosit Sayısı	56.766/mm ³ +/- 30800 SD Min: 9.000/mm ³ Max: 128.000/mm ³	52.000/mm ³
Düzelme Günü	16. gün +/- 22 SD Min:2.gün Max:180. gün	10. gün

Erken ve geç başlangıçlı trombositopenide trombositopeni nedenleri ve hasta dağılımı tablo 7'da, akkiz ve kalıtsal trombositopeni nedenleri tablo 8'de görülmektedir.

Tablo 7: Erken ve geç başlangıçlı trombositopeni nedenleri.

Trombositopeni nedenleri		n (%)
Erken başlangıçlı nedenler: (≤72 saat)	İUGR	25 (%18)
	Preeklantik anne bebeği	13 (%9,7)
	Erken başlangıçlı enfeksiyonlar (sepsis)	10 (%7,4)
	Annede trombositopeni	6 (%4,4)
	Annede ablasyo plasenta	4 (%3)
	Perinatal asfiksi	4 (%3)
	Rh uyumsuzluğu	4 (%3)
	İTP'li anne bebeği	3 (%2,2)
	Hidrops fetalis	4 (%3)
	Nait	2 (%1,5)
	Down sendromu	2 (%1,5)
	Konjenital anomali	2 (%1,5)
	GDM'li anne bebeği	2 (%1,5)
	Annede HELLP sendromu	2 (%1,5)
	Metabolik hastalık(sitrulinemi)	1 (%0,7)
Geç başlangıçlı trombositopeni (>72saat)	Geç başlangıçlı enfeksiyonlar (sepsis)	35 (%26)
	İlaca bağlı (indometazin, ibuprofen)	5 (%3,7)
	Sepsis+ilaca bağlı (indometazin)	4 (%3)
	Nek	3 (%2,2)
	Metabolik hastalık (MMA)	1 (%0,7)

İUGR: İntrauterin gelişme geriliği, İTP: İmmun trombositopenik purpura NAIT: Neonatal alloimmün trombositopeni, NEK: Nekrotizan enterokolit, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, MMA: Metil malonik asidemi

Tablo 8: Akkiz ve kalıtsal nedenlere göre trombositopeni dağılımı.

	Nedenler		Eksitus (n)	Trombosit Süspansiyonu kullanımı (hasta sayısı, %)	
	n	%			
Akkiz nedenler:	Geç başlangıçlı enfeksiyonlar (sepsis)	35	%25	3	16 (%45)
	Erken başlangıçlı enfeksiyonlar (sepsis)	10	%7,4	1	5 (%50)
	İUGR	25	%18	0	5 (%20)
	Preeklamtik anne bebeği	13	%9,7	0	4 (%30)
	İlacı bağı	5	%3,7	0	3 (%60)
	Annede ablasyo plasenta	4	%3	0	2 (%40)
	Perinatal asfiksi	4	%3	0	2 (%50)
	Sepsis+ilacı bağı	4	%3	0	2 (%50)
	Hidrops fetalis	4	%3	2	1 (%25)
	Rh uyumsuzluğu	4	%3	0	0
	NEK	3	%2,2	0	3 (%100)
	NAİT	2	%1,5	0	1 (%50)
	GDM'li anne bebeği	2	%1,5	0	0
	İTP'li anne bebeği	3	%2,2	0	0
	Annede HELLP sendromu	2	%1,5	0	0
	YD sarılığı+fototerapi	1	%0,7	0	0
	Annede SLE	1	%0,7	0	0
	Metabolik hastalık	2	%1,5	0	1
	Kalıtsal nedenler:	Annede trombositopeni	6	%4,4	0
Konjenital anomali		2	%1,5	0	0
Down sendromu		2	%1,5	0	0

İUGR: İntrauterin gelişme geriliği, İTP: İmmun trombositopenik purpura NAİT: Neonatal alloimmün trombositopeni, NEK: Nekrotizan enterokolit, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus

134 trombositopenisi olan hastanın 45 tanesinin (%33) trombosit süspansiyonu ihtiyacı oldu. Bunların 21'i (%46) sepsise bağlı trombositopenisi gelişen hastalardı. Sepsis hastalarının %46'ısının trombosit süspansiyonu ihtiyacı olduğu görüldü. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde bu fark anlamlı bulundu ($p=0,047$).

Bu 45 hastada trombosit süspansiyonu ihtiyacı 1-11 kez arasında değişmekteydi, ortalama 2.5 kez trombosit süspansiyonu verildiği görüldü. Trombosit süspansiyonu ihtiyacı olan 45 hastadan 5 tanesinin (%11) exitus olduğu görüldü. Eksitus olan 6 hastanın 5'inde trombosit süspansiyonu kullanımı vardı (%83). Trombosit süspansiyonu verilen trombositopenik bebeklerde verilmeyen bebeklere göre mortalite istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,016$). Trombosit süspansiyonu verilme sayısı eksitus olan hastalarda 2-6 arasında değişmekteydi. Verilen trombosit süspansiyonu sayısı arttıkça istatistiksel olarak mortalitenin de arttığı görüldü ($<0,0001$).

Trombosit süspansiyonu kullanımıyla prematurite arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,101$). Trombosit süspansiyonu kullanımıyla trombositopeninin daha erken düzeldiği görüldü, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,025$).

134 trombositopenisi olan hastanın 57'sinde mekanik ventilasyon kullanımı vardı. Mekanik ventilasyon ihtiyacı ile trombositopeninin ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,039$). Bu hastaların 33 (%57) tanesinin trombosit süspansiyonu ihtiyacı oldu. Trombosit süspansiyonu verilen 45 hastanın 33 tanesinde (%73) mekanik ventilasyon kullanımı vardı. Mekanik ventilasyon trombosit süspansiyonu kullanımı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,0001$). Trombositopeninin saptadığımız en sık nedeni olan sepsis ve mekanik ventilasyon arasındaki ilişkiye bakıldığında sepsisli hastaların %57'inin mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğu ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaların %51'inin sepsis olduğu görüldü. Aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$).

Hastaların almış oldukları tedaviler tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9: Hastaların aldıkları tedaviler.

Aldıkları tedavi	n	%
Trombosit suspansiyonu	45	%33
Antibiyotik	102	%76
İViG	6	%4,4

Steroid	1	%0,7
İndometazin	20	%22
İbuprofen	10	%11
Digoxin	4	%3
Fenobarbital	11	%8,2
Fenitoin	6	%4,4
Amfoterisin B	2	%1,5
Sildenafil	11	%8,2
Dopamin	22	%16
Dobutamin	8	%6
Spironolakton	3	%2,2
Allopurinol	7	%5,2
Alprostadil	1	%0,7
Metranidazol	1	%0,7
Ursodeoksikolikasit	4	%3
Midazolam	2	%1,5

Trombositopenisi olan hastaların 4'ünde indometazin, 1'inde ibuprofen kullanımına bağlı trombositopeni gözlemlendi. Diğer kullanılan ilaçlara bağlı trombositopeni gözlenmedi. Sepsiste olan 3 hastanın da aynı zamanda indometazin kullanımı olduğu görüldü. Bu hastalarda trombositopeninin hem sepsise hem de indometazin kullanımına bağlı olabileceği düşünüldü.

Tedavi amaçlı 6 hastaya İVİG verildiği görüldü. Bu hastaların 2 tanesi sepsis, 2 tanesi İTP'li anne bebeği, 2 tanesi Rh uyumsuzluğu idi.

Steroid alan tek hastanın trombositopeni nedeniyle değil bronkopulmoner displaziye yönelik olarak deksametazon aldığı, trombositopeni nedeniyle hiçbir hastada steroid kullanılmadığı görüldü.

Trombositopenisi olan hastaların 59'unun fototerapi aldığı (% 44) görüldü. Fototerapi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,589$). Fototerapi kullanımı ile trombositopeninin ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,486$).

134 hastanın 23 tanesinde anemi (% 17,2), 9 tanesinde lökopeni (% 6,7) eşlik etmekteydi. Bu hastaların 3 tanesinde (% 2,2) hem lökopeni hem de anemi mevcuttu. Trombositopeniye anemi veya lökopeni eşlik etmesiyle mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,726, p=0,347).

Hastaların %26'sında ağır trombositopeni (<50.000/mm³) gözlemlendi. Bu hastaların 3 tanesinin eksitus olduğu görüldü. Trombositopeninin ağırlığı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,586). Trombositopeninin ağırlığı ve trombositopeninin tekrarlaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,510).

Trombositopenik yenidoğanlarda görülen kanama lokalizasyonları tablo 10'da, klinik izlem sonuçları tablo 11'de gözlenmektedir.

Tablo 10: Hastalarda gelişen patolojik kanamalar.

	n		%	
	Term	Preterm	Term	Preterm
GİS Kanaması	1	4	0,7	2,9
Pulmoner Hemoraji	1	2	0,7	1,2
İntrakranial Hemoraji	0	8	0	5,9
Toplam	2	14	1,4	10

Patolojik kanaması olan hastaların 1 tanesi preeklampatik anne bebeği, 1 tanesi İUGR, 1 tanesi NEK, 3 tanesi hidrops fetalis, geri kalan 10 tanesi (sepsisli hastaların %22'si) sepsise bağlı trombositopenisi olan hastalardı. Sepsisli hastalarda patolojik kanamaların daha fazla görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,022). Trombositopeninin ağırlığı ile patolojik kanamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,049).

Tablo 11: Hastaların klinik izlem sonuçları.

	n	%
Düzelme:	124	%92,5
Trombositopeni devam etmekte:	4	%3
Eksitus:	6	%4,5

Eksitus olan hastaların 4'ünün sepsis, 2'sinin hidrops fetalis olduğu görüldü. 134 hastanın 12 tanesinde (% 8,9) trombositopeninin tekrarladığı görüldü. Trombosit süspansiyonu kullanımıyla trombositopeninin tekrarlaması arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,105$). Trombositopeninin tekrarlamasıyla sağkalım arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,563$).

TARTIŞMA:

Neonatal trombositopeni yenidoğanlarda görülen en sık hematolojik patolojilerden biridir. Yaşamla bağdaşan herhangi bir gestasyonel haftada doğan tüm yenidoğanlarda trombosit sayısının $<150.000/mm^3$ olması trombositopeni olarak kabul edilmektedir. Sıklığı çalışılan popülasyona göre değişmektedir (2). Bu araştırmada 3515 hasta retrospektif olarak taranmış ve 134 hastada trombositopeni saptanmıştır. Tüm yenidoğanlarda trombositopeni prevalansı literatürde % 1-5 olarak bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda trombositopeni prevalansı % 3,8 olarak literatürle uyumlu bulunmuştur (1, 4). Preterm bebeklerde trombositopeni prevalansı % 12, term bebeklerde ise % 1,3 saptanmıştır. Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatan hastalarda trombositopeni % 12 saptanmış olup literatürde bildirilen % 22-35 sıklığa göre çok daha az olduğu görülmüştür (1, 79, 80). Yine hastanemizde 1990-1991 yılları arasında yapılan bir çalışmada pretermelerde trombositopeni sıklığı % 18 olarak bulunmuştur (81). 20 yıl içerisindeki bu düşüş dikkat çekicidir. Bunun yenidoğan yoğun bakım ünitesinde bakımın iyileştirilmesine bağlı olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda trombositopeninin erkeklerde (% 64) kızlara (% 36) göre daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Yenidoğanlarda sepsisin erkeklerde daha çok geliştiği ve erkek cinsiyetin bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (14). Bu da erkeklerde trombositopeni sıklığını arttırmaktadır. Ayrıca 2008'de Rhat ve ark. gestasyonal hipertansiyonu olan annelerin bebeklerinde erkeklerde trombositopeninin daha sık görüldüğünü göstermişlerdir (82). 2012'de Kent ve ark. 2549 yenidoğanda yaptıkları çalışmada intrakranial hemoraji ve sepsis riskinin erkeklerde daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (83).

Yıllara göre yenidoğanlarda trombositopeninin dağılımına bakıldığında 2008'de % 5,3 ile en sık görüldüğü, 2011'e doğru azaldığı ve 2011'de % 2,4'e gerilediği gözlenmektedir. Yıllar arasındaki bu azalmanın nedeni, trombositopeni nedenlerindeki dağılım incelendiğinde daha iyi anlaşılmaktadır. 2007-2009 yılları arasında sepsis en sık nedeni oluştururken 2010 yılında IUGR'a 2011 yılında ise metabolik hastalıklara, ilaca ve asfiksiye bağlı trombositopeninin ön plana çıktığı gözlenmektedir. Bu durum bize alınan önlemlerle yenidoğan döneminde sepsisin azalmasına bağlı olarak trombositopeninin de azaldığını düşündürmektedir.

Trombositopeni nedenleri erken başlangıçlı (≤ 72 saat) ve geç başlangıçlı (>72 saat) olarak değerlendirildiğinde erken başlangıçlı nedenlerden en sık IUGR'a, geç başlangıçlı nedenlerden ise en sık sepsise bağlı trombositopeni geliştiği bilinmektedir (10, 11, 84-89). Chakravorty ve ark.'ın yaptıkları bir çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan

901 hastanın 53'ünde (% 6) trombositopeni saptanmış, hastaların çoğunluğunda trombositopeninin sepsis veya NEK'e bağlı geliştiği bildirilmiştir (87). Bizim hastalarımızda da tüm yenidoğanlarda en sık nedenler sepsis ve İUGR olarak gözlenmiştir. Yenidoğanlarda trombositopeniye neden olan mekanizmalara bakıldığında trombosit tüketiminin artması, trombosit üretiminin azalması, hipersplenizm veya bunların kombinasyonu trombositopeniye neden olmaktadır (1, 2, 5). Sepsis ve nekrotizan enterokolitte (NEK) trombositopeniden trombosit tüketimindeki artışın sorumlu olduğu düşünülmektedir (2). Kronik fetal hipokside ve ciddi plasental yetmezliği olan annelerin bebeklerinde ise trombosit üretimindeki azalmaya bağlı olarak trombositopeni gözlenir (2, 9, 10). İlaçlar ise kemik iliğindeki megakaryositlerin baskılanması, nonimmün izole trombosit yıkımı veya immün mekanizma ile periferik yıkımı sonucunda trombositopeni geliştirebilmektedir. Yenidoğanlarda genellikle immün mekanizmalar sorumludur (81). Çalışmamızda 4 yenidoğanda indometazine, 1 hastada ibuprofen kullanımına bağlı trombositopeni gözlenmiştir. Fototerapi de yenidoğanlarda hafif trombositopeniye neden olabilmektedir. Mekanizması tam bilinmemekle birlikte tavşanlarda trombosit ömrünü kısalttığı bildirilmiştir (81). Çalışmamızda 1 yenidoğanda fototerapiye bağlı hafif trombositopeni gözlenmiştir. Erken dönemde ağır trombositopeninin en önemli nedeni neonatal alloimmün trombositopenidir (84, 85, 89). Trombositopenik hastalar arasında sıklığı literatürde <%5 olarak bildirilmektedir (84, 85). Bizim çalışmamızda da 2 hastada (%1,5) doğumda NAİT'e bağlı ağır trombositopeni gözlenmiştir. Otoimmün nedenlere bakıldığında 3 tane İTP'li anne bebeğinde, 1 tane de SLE'li anne bebeğinde trombositopeni geliştiği saptanmıştır.

Yenidoğanda trombositopeni nedenleri akkiz ve kalıtsal nedenler olarak incelendiğinde, akkiz nedenler olarak en sık sepsis ve İUGR'a bağlı trombositopeni karşımıza çıkmaktadır (1, 2). Kalıtsal nedenlerden ise annede trombositopeninin varlığı en sık neden olarak bulunmuştur. Annede trombositopeni herhangi bir immün neden olmadan da yenidoğanda trombositopeniye neden olabilmektedir (86). Bu annelerde büyük olasılıkla herediter trombositopeni varlığı söz konusudur. Ayrıca Down sendromlu bebeklerde hafif-orta trombositopeni siktir (1). Bizim çalışmamızda da 2 Down sendromlu hastada trombositopeni gözlenmiştir. Ayrıca 2 yenidoğanda bazı konjenital anomalilere eşlik eden trombositopeni saptanmıştır, bu bebeklerde TAR, CAMT gibi herhangi bir spesifik hematolojik hastalık saptanmamıştır.

Çalışmamızda 134 trombositopenisi olan hastanın 57'sinde (% 42) mekanik ventilasyon kullanımı vardı. Mekanik ventilasyon ihtiyacı ile trombositopeninin ağırlığı arasında

istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Trombosit süspansiyonu verilen 45 hastanın 33 tanesinde (% 73) mekanik ventilasyon kullanımı olduğu görülmüştür. Mekanik ventilasyon ve trombosit süspansiyonu kullanımı arasında ilişki olup olmadığına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu da bize mekanik ventilasyon ihtiyacı arttıkça trombositopeninin ağırlığının da arttığını ve buna bağlı olarak trombosit süspansiyonu ihtiyacının da arttığını düşündürmüştür. Ayrıca trombositopenisi olan yenidoğanlarda mekanik ventilasyon ihtiyacının %42 gibi bir oranda görülmesi altta yatan hastalık, solunum yetmezliği, kullanılan ilaçlara bağlı olarak trombositopeninin etkilenebileceğini düşündürmektedir.

Trombositopeniye neden olabilecek bir çok ilaç vardır (13). Yenidoğanlarda PDA nedeniyle indometazin veya ibuprofen kullanımının trombositopeniye yol açabildiği bilinmektedir; indometazin kullanımı daha sık trombositopeniye neden olmaktadır (90-94). Çalışmamızda trombositopenisi olan hastaların 4'ünde indometazin, 1'inde ibuprofen kullanımına bağlı trombositopeni gözlenmiştir. Diğer kullanılan ilaçlara bağlı trombositopeni gözlenmemiştir. Sepsiste olan 3 hastanın da aynı zamanda indometazin kullanımı olduğu görülmüştür. Bu hastalarda trombositopeninin hem sepsise hem de indometazin kullanımına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Hastalarımızın 23 tanesinde anemi (% 17,2), 9 tanesinde lökopeni (% 6,7) eşlik etmekteydi. Bu hastaların 3 tanesinde (% 2,2) hem lökopeni hem de anemi mevcuttu. Bu 3 hastada trombositopeni sepsise bağlı olarak gelişmişti. Hastaların sepsis tablosu düzeldiğinde nötropeni ve anemilerinin de trombositopeniyle birlikte düzeldiği görüldü. Ayrıca bu birlikteliğin mortaliteye etkisi değerlendirildiğinde trombositopeniye anemi veya lökopeni eşlik etmesiyle mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Literatürde preeklampatik anne bebeklerinde trombositopeniyle birlikte nötropeninin ve sepsisin daha fazla görülebileceği ve sepsisli hastalarda anemi ve nötropeninin eşlik edebileceği bildirilmemektedir (95).

Çalışmamızda trombositopeni saptanma günleri 0-67 gün arasında değişmekteydi. Ortanca saptanma günü 1. gün olarak bulundu. Nadir ortanca trombosit sayısı 52000/mm³ idi. Ortanca nadir trombositopeni saptanma günü ise 3. gün olarak bulundu. Bu sonuçlar bize trombositopeninin daha çok ilk 72 saat içinde geliştiğini, İUGR'ın yanı sıra erken sepsisin önemli bir neden olduğunu göstermiştir. Bizim sonuçlarımıza benzer olarak literatürde

hastaların çoğunda trombositopeninin hafif seyrettiği ve 7-10 gün içerisinde düzeldiği belirtilmektedir (89). Bizim çalışmamızda da trombositopeni ortalama 10.günde düzelmiştir.

Yenidoğanlarda trombositopeni genellikle hafif veya orta düzeyde seyretilmektedir. Çeşitli çalışmalarda ağır trombositopeni prevalansı % 2,4-25 arasında bildirilmiştir (88,96). Bizim çalışmamızda hastaların % 26'sında ağır trombositopeni ($<50.000/mm^3$) gözlemlendi. Bu hastaların 3 tanesinin eksitus olduğu görüldü. Trombositopeninin ağırlığı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Klinik deneyimlerimizde aynı trombositopeni derecesinde farklı yenidoğanların farklı kanama risklerine sahip olduklarını bilmekteyiz. NAIT'i olan hastaların kanama riski daha yüksekken, İUGR'ı olan hastaların kanama riski daha düşük, sepsis veya NEK olan hastaların ise orta düzeydedir (84). Murray ve ark. majör ve minör kanamaları inceledikleri 169 yenidoğanlık bir çalışmada ciddi kanamaların en çok sepsis ve NEK'e bağlı olduğunu bulmuşlardır (84). Trombositopenik yenidoğanlarda en sık intrakranial hemorajilerin (% 5) görüldüğü bilinmektedir. Gastrointestinal hemorajiler (% 1-5), pulmoner hemorajiler (% 0,6-5) ve hematuri (% 1-2) de gözlenebilmektedir. Chakravorty ve ark.'nın çalışmasında prematurelerde intrakranial kanama oranı %16 bulunmuştur. Ağır trombositopeni intrakranial hemoraji riskini arttırmaktadır (97). Bizim çalışmamızda 8'i (% 5,9) intrakranial hemoraji, 5'i (% 3,5) gastrointestinal hemoraji, 3'ü (%2) pulmoner hemoraji olmak üzere 16 hastada (% 11,4) patolojik kanama saptandı. Patolojik kanaması olan hastaların 1 tanesi preeklampatik anne bebeği, 1 tanesi İUGR, 1 tanesi NEK, 3 tanesi hidrops fetalisdi, geri kalan 10 tanesinin ise (sepsisli hastaların % 22'si) sepsise bağlı trombositopenisi olan hastalar olduğu görüldü. Sepsisli hastalarda patolojik kanamaların daha fazla görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Trombositopeninin ağırlığı ile patolojik kanamaların gelişmesi arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Tüm kanamaların %88'inin, intrakranial kanamaların ise tamamının premature bebeklerde olduğu görüldü. Özellikle prematurelerde ağır trombositopeninin varlığı intrakranial kanama için bir risk faktörü olsa da, intrakranial kanaması olan prematurelerin çoğunluğunda trombositopeni önemli bir neden olarak bildirilmektedir (97).

Trombositopeninin tek spesifik tedavisi trombosit süspansiyonu kullanımıdır (84). Trombosit süspansiyonu kullanımı hayat kurtarıcı olmakla birlikte çeşitli riskleri de vardır. Trombosit süspansiyonu kullanımının mortaliteyi arttırdığına dair birçok rapor bulunmaktadır (96,98-100). Trombositopenik yenidoğanların % 20-25'inde bir veya daha fazla trombosit

süspansiyonu kullanılmaktadır (2). Chakravorty ve ark.'nın çalışmasında yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan 901 hastanın % 51'inin en az bir kez trombosit süspansiyonu aldığı bildirilmiştir (87). Trombosit süspansiyonu verilmesiyle ilgili rehberlere bakıldığında stabil yenidoğanlarda trombosit sayısı $<30.000/\text{mm}^3$ ise, klinik olarak stabil olmayan, eski majör kanaması olan veya yeni minör kanaması olan yenidoğanlarda trombosit sayısı < 50.000 ise transfüzyon önerilmektedir (87). Murray ve ark. retrospektif yaptıkları bir çalışmada trombosit sayısı $30.000/\text{mm}^3$ - $50.000/\text{mm}^3$ olan stabil hastalarda hiç hemoraji gözlemediklerini belirtmişlerdir (101). Çalışmamızdaki trombositopenik hastaların %33'ünde trombosit süspansiyonu ihtiyacı olduğu (1-11 kez), trombosit süspansiyonu ihtiyacı olan 45 hastadan 5 tanesinin (% 11) exitus olduğu görüldü. Eksitus olan 6 hastanın 5'inde trombosit süspansiyonu kullanımı vardı (% 83). Trombosit süspansiyonu verilen trombositopenik bebeklerde verilmeyen bebeklere göre mortalite istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Trombosit süspansiyonu verilme sayısı eksitus olan hastalarda 2-6 arasında değişmekteydi. Verilen trombosit süspansiyonu sayısı arttıkça istatistiksel olarak mortalitenin de arttığı görüldü. Bu hastalarda mortalitenin trombositopeniye de neden olan primer hastalık veya hastalıklara bağlı geliştiği düşünülmektedir. Trombosit süspansiyonu verilmesinin direkt mortaliteyi arttırdığına dair herhangi bir kanıt yoktur (82, 84).

Trombosit süspansiyonu verilen hastaların 21'i (% 46) sepsise bağlı trombositopenisi gelişen hastalardı. Sepsis hastalarının %46'sının trombosit süspansiyonu ihtiyacı olduğu görüldü. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde bu fark anlamlı bulundu. Bu da bize yoğun bakım ünitelerinde hastaların sepsise girme oranını azaltabildiğimiz takdirde trombosit süspansiyonu verilme sıklığını ve ortaya çıkartabileceği riskleri azaltabileceğimizi göstermektedir.

Trombosit süspansiyonu kullanımıyla prematurite arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Trombosit süspansiyonu kullanımıyla trombositopeninin daha erken düzeldiği görüldü, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Trombosit süspansiyonu kullanımıyla trombositopeninin tekrarlamaı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Literatürde de farklı bir veriye rastlanmadı.

Hastaların son durumlarına bakıldığında 124 hastada (% 92,5) trombositopeninin düzeldiği, 4 hastada trombositopeninin devam etmekte olduğu ve 6 hastanın eksitus olduğu görüldü. Trombositopenisi devam eden hastaların bir tanesi Rh uyuşmazlığı nedeniyle exchange transfüzyon yapılan bir hastaydı, diğerlerini ise metilmalonik asidemi, sitrulinemi, konjenital anomalisi olan bebekler oluşturmaktaydı. Eksitus olan hastaların 4'ünün sepsis, 2 tanesinin

hidrops fetalis olduğu görüldü. Bu veriler bize ölümlerin trombositopeniye bağlı olmadığını, primer hastalığı sekonder geliştiğini düşündürdü. 134 hastanın 12 tanesinde (%8,9) trombositopeninin tekrarladığı saptandı. Trombositopeninin tekrarlamasıyla sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı .

Sonuç olarak bu çalışmada son yıllarda yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatan yenidoğanlarda trombositopeni sıklığının azaldığı ve trombositopeni nedenlerinin dağılımının değiştii görülmüştür. Bu çalışma önlenilebilir nedenlerin azaltılmasıyla trombositopeni sıklığının azaltılabileceğini ve buna bağlı olarak trombositopeniye ve trombosit suspansiyonu kullanımına bağlı gelişebilecek komplikasyon ve risklerin azaltılabileceğini göstermesi açısından önem taşımaktadır.

SONUCLAR VE ÖNERİLER

1. Yenidoğan servisi ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan tüm yenidoğanlarda trombositopeni prevalansı % 3,8, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan yenidoğanlarda ise %12 saptanmıştır.
2. Trombositopeni etyolojisinde sepsis (%33) en sık neden olarak bulunmuştur. Erken başlangıçlı nedenler arasında en sık IUGR (%18), geç başlangıçlı nedenler arasında yine en sık sepsis bulunmuştur.
3. Tüm yenidoğanlarda en yüksek trombositopeni prevalansı 2008'de % 5,3 saptanmış olup 2011 yılına doğru prevalansın azaldığı ve 2011 yılında % 2,4'e gerilediği görülmüştür.
4. 2007-2009 yılları arasında trombositopenin en sık nedeni sepsis olarak saptanmışken 2010-2011 yıllarında sepsise bağlı trombositopenilerin azaldığı gözlenmektedir. Yıllara göre trombositopeni nedenlerinden sepsis, İUGR, preeklampatik anne bebeği istatistiksel olarak değerlendirildiğinde sepsisteki dağılımda yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0,014$) saptanmıştır.
5. Ortalama trombositopeni saptanma günü 4. gün (standart deviasyon +/- 8,3) , ortanca saptanma günü 1. gün olarak bulunmuştur. Nadir trombosit sayısı ortalaması $56766/\text{mm}^3$ (+/- 30800 SD), ortanca trombosit sayısı $52000/\text{mm}^3$ saptanmıştır. Ortalama nadir trombosit günü 6. gün (+/- 10 SD), ortanca nadir trombosit günü 3. gün bulunmuştur. Trombositopeninin düzeldiği ortalama gün 16.gün (+/- 22 SD), ortanca gün 10.gün saptanmıştır.
6. Hastaların %26'sında ağır trombositopeni ($<50.000/\text{mm}^3$) gözlenmiştir.
7. Hastaların %11,4'ünde patolojik kanama saptanmıştır.
8. Patolojik kanamaların %50'sini intrakranial hemorajilerin oluşturduğu görülmüştür. Bu bebeklerin tümü prematuredir.
9. Sepsisli hastalarda patolojik kanamaların daha fazla görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,022$).
10. Trombositopeninin ağırlığı ile patolojik kanamaların anlamlı olarak arttığı görülmüştür ($p=0.049$).

11. 134 trombositopenisi olan hastanın 45 tanesinin (%33) trombosit süspansiyonu ihtiyacı olduğu görülmüştür.
12. Sepsis hastalarının trombosit süspansiyonu ihtiyacının diğer hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha fazla olduğu görülmüştür (p=0,047).
13. Trombosit süspansiyonu verilen trombositopenik bebeklerde verilmeyen bebeklere göre mortalite istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,016).
14. Verilen trombosit süspansiyonu sayısı arttıkça istatistiksel olarak mortalitenin de arttığı görülmüştür (<0,0001).
15. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda ağır trombositopeni oranı anlamlı yüksek saptanmıştır. (p=0,039).
16. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaların trombosit süspansiyonu kullanımının anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür (p<0,0001).
17. Sepsisli yenidoğanların mekanik ventilasyon ihtiyacı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0,003).
18. Hastaların % 92,5'unda trombositopeninin düzeldiği, % 4,5'inde trombositopeninin devam ettiği, %3'ünün eksitus olduğu görülmüştür.

6.KAYNAKLAR:

1. Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate. *Blood Rev.* 2008; 22: 173-186.
2. Sola-Vishner M, Saxonhouse MA, Brown RE. Neonatal thrombocytopenia: What we do and dont know. *Early Hum Dev.* 2008; 84: 499–506.
3. Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88: 359-36.
4. Stanworth SJ, Clarke P, Watts T, Ballard S, Choo L, Morris T, Murphy MF, Roberts I. Platelets and Neonatal Transfusion Study Group Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. *Pediatrics.* 2009;124: 826-34.
5. Sola MC, Rimsza LM. Mechanims underlying thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *Acta Paediatrica Suppl.* 2002;12: 35-41.
6. Ferrer-Marin F, Liu ZJ, Gutti R, Sola-Visner M. Neonatal thrombocytopenia and megakaryocytopoiesis. *Semin Hematol.* 2010 ;47: 281-8.
7. Michael F. Murphy And James B.Bussel Advances in the management of alloimmun thyrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2006;136:366-378.
8. Christensen RD, Henry E,Wiedmeier Se et al. Thrombocytopenia among extremly low birth weight neonates: data from a multihospital healthcare system. *J Perinatol.*2006;26: 348-53.
9. Sola-Visner M, Sallmon H, Brown R. New insights into the mechanisms of nonimmune thrombocytopenia in neonates. *Semin Perinatol.* 2009;33: 43-51.
10. Murray NA, Roberts IA. Circulating megakaryocytes and their progenitors in early thrombocytopenia in preterm neonates. *Pediatr Res.* 1996;40: 112-9.
11. Watts TL, Roberts IAG. Hematological abnormalities in the growth-restricted infant. *Semin Neonatol.* 1999;4: 41-54.

12. Carolyn M, Bennett MD. Acquired neonatal thrombocytopenia, *Transfusion Medicine and Hemostasis*. 2009;457-461.
13. Lanskowsky P, *Manuel of Pediatric Hematology And Oncology-5th edition* (2011)
14. Gommel TL, *Neonatology: Management, Procedures, On-call Problems, Diseases, And Drugs - 5th Ed.* (2004)
15. Sola MC. Evaluation and treatment of severe and prolonged thrombocytopenia in neonates. *Clin Perinatol*. 2004;31:1-14.
16. Kaplan C. Neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Hematologica*. 2008; 93: 805-807.
17. Kaplan C. FNAIT: the fetus pleads guilty! *Blood*. 2010;116: 3384-6.
18. McQuilten ZK, Wood EM, Savoia H, Cole S. A review of pathophysiology and current treatment for neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT) and introducing the Australian NAIT registry . *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011 ;51:191-8.
19. Stuge TB, Skogen B, Ahlen MT, Husebekk A, Urbaniak SJ, Bessos H. The cellular immunobiology associated with fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfus Apher Sci*. 2011;45:53-9.
20. Ghevaert C, Campbell K, Walton J et al. Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion*. 2007;47: 901-10.
21. Bussel JB, Primiani A. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Progress and ongoing debates. *Blood rev*. 2008;22:33-52.
- 22.. Kamphuis MM, Oepkes D. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: prenatal interventions. *Prenat Diagn*. 2011;31: 712-9.
23. Giovangrandi Y, Daffos F, Kaplan C et al. Very early intracranial hemorrhage in alloimmune fetal thrombocytopenia. *Lancet* 1990;336:310.
24. te Pas AB, Lopriore E, van den Akker ES et al. Postnatal management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: the role of matched platelet transfusion and IVIG. *Eur J Pediatr*. 2007;166:1057-63.

25. von Lindern JS, van den Bruele T, Lopriore E, Walther FJ. Thrombocytopenia in neonates and the risk of intraventricular hemorrhage: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2011;11: 11-16.
26. Arnold MA, Smith JW, Kelton JG. Diagnosis and management of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Trans Med Rev.* 2008;22: 255-267.
27. Murphy MF, Bussel JB. Advances in the management of alloimmune thrombocytopenia. *Br J Hematol.* 2007;136:366-78.
28. Berkowitz RL, Kolb EA, McFarland JG et al. Parallel randomized trials of risk-based therapy for fetal alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol.* 2006;107: 91-6.
29. van der Akker ES, Oepkes D, Lopriore E, Brand A, Kanhai HH. Noninvasive antenatal management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: safe and effective. *BJOG.* 2007;114: 469-73.
30. Radder CM, de Haan MJ, Brand A, Stoelhorst GM, Veen S, Kanhai HH. Follow up of children after antenatal treatment for alloimmune thrombocytopenia. *Early Hum Dev.* 2004;80: 65-76.
31. Rayment R, Brunskill SJ, Soothill PW, Roberts DJ, Bussel JB, Murphy MF. Antenatal interventions for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 11: 5
32. Skogen B, Killie MK, Kjeldsen-Kragh J, Ahlen MT, Tiller H, Stuge TB, Husebekk A. Reconsidering fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia with a focus on screening and prevention. *Expert Rev Hematol.* 2010 ;3: 559-66.
33. Vinograd CA, Bussel JB. Antenatal treatment of fetal alloimmune thrombocytopenia: a current perspective. *Haematologica.* 2010;95: 1807-11.
34. Kamphuis MM, Paridaans N, Porcelijn L, De Haas M, Van Der Schoot CE, Brand A, Bonsel GJ, Oepkes D. Screening in pregnancy for fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia: systematic review. *BJOG.* 2010;117:1335-43.
35. Mechoulam A, Kaplan C, Muller JY, Branger B, Philippe HJ, Oury JF, Ville Y, Winer N; French GROG. Fetal alloimmune thrombocytopenia: is less invasive antenatal management safe? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24: 564-7.

36. McQuilten ZK, Wood EM, Savoia H, Cole S. A review of pathophysiology and current treatment for neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT) and introducing the Australian NAIT registry. . Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2011;51: 191-8.
37. Bussel JB, Berkowitz RL, Hung C, Kolb EA, Wissert M, Primiani A, Tsaour FW, Macfarland JG. Intracranial hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia: stratified management to prevent recurrence in the subsequent affected fetus. Am J Obstet Gynecol. 2010;203:135.
38. Bakchoul T, Kubiak S, Krautwurst A, Roderfeld M, Siebert HC, Bein G, Sachs UJ, Santoso S. Low-avidity anti-HPA-1a alloantibodies are capable of antigen-positive platelet destruction in the NOD/SCID mouse model of alloimmune thrombocytopenia. Transfusion. 2011;51: 2455-61.
39. Bussel JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, McFarland JG. Fetal alloimmune thrombocytopenia. N Engl J Med 1997;337:22–6.
40. Bertrand G, Drame M, Martageix C, Kaplan C. Prediction of the fetal status in noninvasive management of alloimmune thrombocytopenia. Blood. 2011 Mar 17;117:3209-13.
41. Knight M, Pierce M, Allen D, Kurinczuk JJ, Spark P, Roberts DJ, Murphy MF. The incidence and outcomes of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: a UK national study using three data sources. Br J Haematol. 2011;152:460-8.
42. Bussel JB, Zacharoulis S, Kramer K, McFarland JG, Pauliny C, Kaplan C. Clinical and diagnostic comparison of neonatal alloimmune thrombocytopenia to non-immune cases of thrombocytopenia. Pediatr Blood Cancer. 2005;45: 176–83.
43. Kiefel V, Bassler D, Kroll H et al. Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). Blood 2006;107:3761–3.
44. Kelton JGC. Idiopathic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy. Blood rev. 2002;16: 43-6
45. Valat AS, Caulier MT, Devos P, Rugeri L, Wibaut B, Vaast P, et al. Relationships between severe neonatal thrombocytopenia and maternal characteristics in pregnancies associated with autoimmune thrombocytopenia. Br J Haematol 1998;103:397-401

46. Maayan-Metzger A, Leibovitch L, Schushan-Eisen I, Strauss T, Kenet G, Kuint J. Predictors for neonatal thrombocytopenia in infants of thrombocytopenic mothers during pregnancy. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55: 145-8.
47. Steiner LA, Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Gallagher PG A decline in the frequency of neonatal exchange transfusions and its effect on exchange-related morbidity and mortality. *Pediatrics*. 2007;120:27-32.
48. Hosseinpour Sakha S, Gharehbaghi MM. Exchange transfusion in severe hyperbilirubinemia: an experience in northwest Iran. *Turk J Pediatr*. 2010 Jul;52: 367-71
49. Bhat YR, Cherian CS. Neonatal thrombocytopenia associated with maternal pregnancy induced hypertension. *Indian J Pediatr*. 2008;75: 571-3.
50. Maruyama H, Shinozuka M, Kondoh Y, Akahori Y, Matsuda M, Inoue S, Sumida Y, Morishima T. Thrombocytopenia in preterm infants with intrauterine growth restriction. *Acta Med Okayama*. 2008 ;62: 313-7.
51. Sola-Visner M, Sallmon H, Brown R. New insights into the mechanisms of nonimmune thrombocytopenia in neonates. *Semin Perinatol*. 2009;33: 43-51.
52. Charoo BA, Iqbal JI, Iqbal Q, Mushtaq S, Bhat AW, Nawaz I. Nosocomial sepsis-induced late onset thrombocytopenia in a neonatal tertiary care unit: a prospective study. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2009;2: 349-53.
53. Hohlfield P, Forestier P, Kaplan C, Tissot JD, Daffos F. Fetal thrombocytopenia: a retrospective survey of 5,194 fetal blood samplings. *Blood*. 1994;84: 1851-6.
54. Webb D, Roberts I, Vyas P. The hematology of Down syndrome. *Arch Dis Child* 2007;92:503-7.
55. Roth P, Sklower Brooks S, Potaznik D, Cooma R, Sahdev S Neonatal Gaucher disease presenting as persistent thrombocytopenia. *J Perinatol*. 2005;25: 356-8.
56. Spiegel R, Raas-Rothschild A, Reish O, Regev M. The clinical spectrum of fetal Niemann-Pick type C. *Am J Med Genet A*. 2009;149A: 446-50.
57. Lopez JA, Andrews RK, Afshar-Kharghan V, Berndt MC. Bernard-soulier syndrome. *Blood*. 1998;91: 4397-418.
58. Kunishima S, Kamiya T, Saito H. Genetic abnormalities of Bernard-Soulier syndrome. *Int J Hematol*. 2002;76:319-27.

59. Villa A, Noitarangelo L, Macchi P, Mantuano E, Cavagni G, Brugnoli D et al. X-linked thrombocytopenia and Wiskott-Aldrich syndrome are allelic diseases with mutations in the WASP gene. *Nat Genet* 1995;9: 414-7.
60. Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, Quartier P, Cavazzana-Calvo M, Le Deist F et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics* 2003;111:622-7.
61. Toriello HV. Thrombocytopenia Absent Radius Syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37:707-12.
62. Greenhalgh KL, Howell RT, Bottani A et al. Thrombocytopenia-absent radius syndrome: a clinical genetic study. *J Med Genet* 2002;39: 876-81
63. Bonsi L, Marchionni C, Alviano F, Lanzoni G, Franchina M, Costa R, Grossi A, Bagnara GP. Thrombocytopenia with absent radii (TAR) syndrome: from hemopoietic progenitor to mesenchymal stromal cell disease? *Exp Hematol.* 2009;37: 1-7.
64. van den Oudenrijn S, Bruin M, Folman CC et al. Mutations in the thrombopoietin receptor, Mpl, in children with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haematol*, 2000; 110: 441-448
65. Ihara K, Ishii E, Eguchi M et al. Identification of mutations in the c-mpl gene in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96: 3132-6
66. Lacner A, Basu O, Bierings M et al. Haematopoietic stem cell transplantation for amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haematol*, 2000;109: 773-5
67. Landmann E, Bluetters-Sawatzki R, Schindler D, Gortner L. Fanconi anemia in neonate with pancytopenia. *J Pediatr.* 2004;145:125-7
68. Alter BP, Kupfer G. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *Fanconi Anemia*. GeneReviews. 1993.
69. Thompson AA, Woodruff K, Feig SA et al. Congenital thrombocytopenia and radio-ulnar synostosis: new familial syndrome. *Br J Haematol.* 2001;113:866-70.
70. Horvat-Switzer RD, Thompson AA. HOXA11 mutation in amegakaryocytic thrombocytopenia with radio-ulnar synostosis syndrome inhibits megakaryocytic differentiation in vitro. *Blood Cells Mol Dis.* 2006 ;37: 55-63.

71. Mehaffey MG, Newton AL, Gandhi MJ, et al. X-linked thrombocytopenia caused by a novel mutation of GAT-1. *Blood*. 2001;98: 2681-8
72. Del Vecchio GC, Giordani L, De Santis A, De Mattia D. Dyserythropoietic anemia and thrombocytopenia due to a novel mutation in GATA-1. *Acta Haematol*. 2005;114:113-6.
73. Althaus K, Greinacher A. MYH-9 Related Platelet Disorders: Strategies for Management and Diagnosis. 2010;37:260-267.
74. Hall GW. Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management. *Br J Haematol*. 2001;112:851-62.
75. Freeman I, Ganesan K, Emmerson AJ. Kasabach-Merritt syndrome in a term neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;97:139-40.
76. Seo SK, Suh JC, Na GY. Kasabach-Merritt syndrome: Identification of platelet trapping in atufted anjioma by immunohistochemistry technique using monoclonal antibody to CD61. *Pediatr dermatol*. 1999;16: 392-4.
77. Cremer M, Sola-Visner M, Roll S, Josephson CD, Yilmaz Z, Bühner C, Dame C. Platelet transfusions in neonates: practices in the United States vary significantly from those in Austria, Germany, and Switzerland. *Transfusion*. 2011;51:2634-41.
78. Ferrer-Marin F, Liu ZJ, Gutti R, Sola-Visner M. Neonatal thrombocytopenia and megakaryocytopoiesis. *Semin Hematol*. 2010;47: 281-8.
79. Salmon H, Sola-Visner M. Clinical and research issues in neonatal anemia and thrombocytopeni . *Curr Opin Pediatr*. 2012 ;24: 6-22a.
80. von Lindern JS, van den Bruele T, Lopriore E, Walther FJ. Thrombocytopenia in neonates and the risk of intraventricular hemorrhage: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2011;11:16.
81. Oren H, İrken G, Oren B, Olgun N, Ozkan H. Assesment of clinical impact and predisposing factors for neonatal thrombocytopenia. 1994;61:551-8.
82. Bhat YR, Cherian CS. Neonatal thrombocytopenia associated with maternal pregnancy induced hypertension. *Indian J Pediatr*. 2008 Jun;75: 571-3.

83. Kent AL, Wright IM, Abdel-Latif ME. Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants. *Pediatrics*. 2012 Jan;129: 124-31.
84. Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008;13:256-64.
85. Beachy J. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: a case study. *Neonatal Netw*. 2011;30:402-7.
86. Uhrynowska M, Niznikowska-Marks M, Zupańska B. Neonatal and maternal thrombocytopenia: incidence and immune background. *Eur J Haematol*. 2000 ;64: 42-6.
87. Chakravorty S, Murray N, Roberts I. Neonatal thrombocytopenia. *Early Hum Dev*. 2005;81: 35-41.
88. Chakravorty S, Roberts I. How I manage neonatal thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2012;156: 155-62.
89. Holzhauser S, Zieger B. Diagnosis and management of neonatal thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011;16: 305-10
90. Alexander F, Chiu L, Kroh M, Hammel J, Moore J. Analysis of outcome in 298 extremely low-birth-weight infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr Surg*. 2009 ;44: 112-7.
91. Linder N, Bello R, Hernandez A, Rosen C, Birk E, Sirota L, Pushkov Y, Klinger G. Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen? *Am J Perinatol*. 2010;27:399-404.
92. Little DC, Pratt TC, Blalock SE, Krauss DR, Cooney DR, Custer MD. Patent ductus arteriosus in micropreemies and full-term infants: the relative merits of surgical ligation versus indomethacin treatment. *J Pediatr Surg*. 2003 ;38: 492-6.
93. Murray NA, Howarth LJ, McCloy MP, et al. Platelet transfusion in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. *Transfus Med* 2002;12: 35-41.
94. Jain S. Ibuprofen-induced thrombocytopenia. *Br J Clin Pract*. 1994 ;48: 51.
95. Cetinkaya M, Ozkan H, Köksal N, Karali Z, Ozgür T. Neonatal outcomes of premature infants born to preeclamptic mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23: 425-30.
96. Christensen RD. Platelet transfusion in the neonatal intensive care unit: benefits, risks, alternatives. *Neonatology*. 2011;100:311-8.
97. Holzhauser s, Zieger B. Diagnosis and management of neonatal thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011 ;16: 305-10.

98. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Snow GL, Sola-Visner MC, Christensen RD. Do platelet transfusions in the NICU adversely affect survival? Analysis of 1600 thrombocytopenic neonates in a multihospital healthcare system. *J Perinatol.* 2007;27: 790-6.
99. Garcia MG, Duenas E, Sola MC, Hutson AD, Theriaque D, Christensen RD. Epidemiologic and outcome studies of patients who received platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2001;21: 415-20
100. Del Vecchio A, Sola MC, Theriaque DW, Hutson AD, Kao KJ, Wright D, Garcia MG, Pollock BH, Christensen RD. Platelet transfusions in the neonatal intensive care unit: factors predicting which patients will require multiple transfusions. *Transfusion.* 2001 ;41: 803-8.
101. Saxonhouse MA, Sola-Visner M. Current issues in the pathogenesis, diagnosis and treatment of neonatal thrombocytopenia. *Hematology, immunology and infectious diseases.* Chapter 2.

EK 1

Adı, Soyadı:	
Doğum tarihi, cinsiyeti:	
Hasta no:	
TC kimlik no:	
Gestasyonel haftası:	
Doğum kilosu:	
Apgar Skoru:	
Beslenme:	Oral Pe
Antibiyotik kullanımı:	Yok var.....
İlaç kullanımı:	Yok var.....
Mekanik ventilasyon kullanımı:	Yok var.....
Yenidoğan Sarılığı	Yok var.....
Fototerapi kullanımı	Yok var.....
Başlangıç trombosit sayısı:	
Trombositopeni başlangıç yaşı:	
Nadir trombosit sayısı ve günü:	
Trombositopeninin düzeldiği gün ve trombosit sayısı:	
Trombositopeni tekrarı: (kaçıncı gün ,nadir trombosit	
Trombosit süspansiyonu kullanımı:	Yok var (varsa kaç kez)
Kanama Profilinde özellik:	Yok var.....
Anemi:	Yok var.....
Lökopeni:	Yok var.....
Annede gebelikte hipertansiyon:	Yok var.....
Annede gebelikte diabetes mellitus:	Yok var.....

Annede ITP, SLE, kollagen vasküler hastalıklar:	Yok var.....
Ailede trombositopeni öyküsü:	Yok var.....
Hastada Rh uyuşmazlığı	Yok var.....
Hastada sepsis	Yok var (varsa etken, organ disfonksiyonu?).....
Hastada NEK:	Yok var.....
Hastada konjenital enfeksiyon:	Yok var.....
Hastada konjenital anomali:	Yok var.....
Hastada metabolik hastalık:	Yok var.....
Patolojik Kanamalar	Yok var.....
Hastanın son durumu	a)Tedavi edildi b)Trombositopeni devam etmekte c)Eksitus

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2011/04- 11	Tarih:15.02.2011
	Prof.Dr.Hale ÖREN'in sorumlusu olduğu "Yenidoğanlarda trombositopeni nedenleri ve izlemi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurullar Yönetmeliği , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Ph.D.Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Ph.D..Z.Candan ALGUN	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Ph.D.Zuhal BAHAR	Ph.D. Yüksek Hemşire, Halk Sağlığında doktora	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ömer Selahattin TOPALAK	İç Hastalıkları (Gastroenteroloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Servet AKAR	İç Hastalıkları (Romatoloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Işıl TEKMEK	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.PhD.Meltem Kurtu GÜRSEL	Hukuk	D.E.Ü Hukuk Fakültesi İdare Hukuku Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	