

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Edinsel Trombositopeni Değerlendirilmesi

Tayyibe Sever¹, Özgül Salihoglu^{2*}, Emrah Can^{3*}, Zülfikar Gördü², Sami Hatipoğlu²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Son dönemlerde trombositopeni yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) hasta bebeklerde ve prematüre bebeklerde önemli bir problem haline gelmiştir. Bu popülasyonda daha çok edinsel trombositopeni olguları dikkat çekmektedir. Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde edinsel trombositopeni nedenlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: YYBÜ'de 2013-2014 yılları arasında yatan 588 olgu, trombosit sayısına göre hafif ($100-150 \times 10^9/mm^3$) orta ($50-99 \times 10^9/mm^3$) ve ağır ($<50 \times 10^9/mm^3$) olmak üzere üç grupta, başlangıç zamanına göre ise ilk 72 saatte erken başlangıçlı, 72 saatten sonra geç başlangıçlı olmak üzere iki grupta ele alındı. Prenatal risk faktörlerinden maternal hipertansiyon ve gestasyonel diyabet, preeklampsi, doğum şekli ve doğumda aktif resüsitasyon, perinatal asfiksi, yenidoğana ait faktörlerden gebelik haftası, cinsiyet, eşlik eden diğer klinik tanımlar açısından incelendi.

Bulgular: Toplam 588 olgunun 79'unda (%13.4) trombositopeni saptandı. Hafif trombositopeni 28 olguda (%35.0), orta trombositopeni 24 olguda (%30.0), ağır trombositopeni 27 olguda (%34.0) saptandı. Olguların %56.9'u (n=45) erken başlangıçlı trombositopeni idi. Olguların %60.0'ü (n=48) prematüre, %40.0'ü (n=31) term bebektir. Yüzde 40'ü kız (n=31) bebektir. Doğum şekline göre, 58 olgu (%73.0) sezaryenle doğmuştur. Doğumda aktif resüsitasyon 43 bebeğe (%54.0) uygulanmıştır. Perinatal asfiksi en sık görülen neonatal faktördür (n=20). Eşlik eden tanımlar en sık solunum problemleri ile ilişkili olup (respiratuar distres sendromu, konjenital pnömoni, yenidoğanın geçici takipnesi, mekonyum aspirasyon sendromu) (n=47), hiperbilirubinemi (ABO uyumsuzluğu) (n=12), sepsis (n=9), konjenital kalp sendromları (n=4), konvülsiyon (n=2), hipoglisemi (n=2), Down sendromu (n=1), beslenme intoleransı (n=1), Pierre Robin Sendromu (n=1) diğer tanımlardır.

Sonuç: Yenidoğan ünitesinde trombositopeni insidansı %13.4 olarak belirlendi. Erken başlangıçlı trombositopenide preeklampsi, maternal hipertansiyon ve prematürite, geç başlangıçlı trombositopenide neonatal sepsis ön plana çıkan faktörler olarak belirlendi.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, trombositopeni, yenidoğan yoğun bakım

ABSTRACT

Evaluation of acquired thrombocytopenia in neonatal intensive care unit

Objective: Thrombocytopenia has recently become a significant problem in patients admitted to neonatal intensive care unit. In this population, the cases of acquired thrombocytopenia is more noteworthy. In this study, it was aimed to evaluate the causes of acquired thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit.

Methods: Total of 588 infants, who admitted to NICU between 2013-2014, enrolled in the study and they were divided into three groups according to their platelet levels; mild ($100-150 \times 10^9/mm^3$), moderate ($50-99 \times 10^9/mm^3$) and severe ($<50 \times 10^9/mm^3$) thrombocytopenia. Infants were classified into two groups according to the time at onset; early onset (within first 72 hours) and late-onset (after 72 hours) thrombocytopenia. Prenatal risk factors for thrombocytopenia; maternal hypertension and gestational diabetes, preeclampsia, delivery mode and active resuscitation at birth, perinatal asphyxia and neonatal risk factors; gestational age, gender, comorbid diagnoses were studied.

Results: Thrombocytopenia was seen in 79 of 588 cases (13.4%). 28 (35.0%) of them had mild, 24 (30.0%) had moderate and 27 (34.0%) severe thrombocytopenia. Infants with early onset thrombocytopenia were 56.9% (n=45) of cases. 60.0% of neonates (n=48) were preterm, 40.0% of neonates was the term. 40.0% of cases were girls. According to the mode of delivery, 58 neonates were born by cesarean section. 43 babies were (54.0%) initially actively resuscitated in the delivery room. The most common neonatal factor was perinatal asphyxia. The most common diagnosis were related with respiratory problems (respiratory distress syndrome, congenital pneumonia, transient tachypnea of the newborn, meconium aspiration syndrome) (n=47) and the other diagnosis were hyperbilirubinemia (ABO incompatibility) (n=12), sepsis (n=9), congenital heart diseases (n=4), convulsion (n=2), hypoglycemia (n=2), Down syndrome (n=1), nutrition intolerance (n=1), Pierre Robin Syndrome (n=1).

Conclusion: In the neonatal intensive care unit, thrombocytopenia incidence was determined as 13.4%. Maternal hypertension, pre-eclampsia, and prematurity were prominent risk factors for early onset thrombocytopenia, neonatal sepsis was the prominent factor of late-onset thrombocytopenia in newborn.

Keywords: Neonate, thrombocytopenia, neonatal intensive care unit

Geliş tarihi/Received: 28.03.2017 Kabul tarihi/Accepted: 01.05.2017



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Emrah Can, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Türkiye **Telefon/Phone:** +90-532-512-3606 **E-posta/E-mail:** canemrahcan@yahoo.com

Atf/Citation: Sever T, Salihoglu O, Can E, Gordu Z, Hatipoğlu S. Evaluation of acquired thrombocytopenia in neonatal intensive care unit. Bakırköy Tıp Dergisi 2018;14:263-6. <https://doi.org/10.5350/BTDMJB.20170328110309>

GİRİŞ

Yenidoğan döneminde trombosit sayısının $150 \times 10^9/L$ olması trombositopeni olarak tanımlanmaktadır (1-3). Yenidoğanlarda trombositopeni hafif ($100-150 \times 10^9/L$), orta ($50-100 \times 10^9/L$) ve ağır ($<50 \times 10^9/L$) olmak üzere üç grupta değerlendirilir. Bu tanıma göre yeni doğanlarda trombositopeni sıklığı %0.7-0.9 (5,6) iken yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) takip edilen olgularda sıklık %18-35 saptanmıştır (4-6). İlk 72 saatte başlayan trombositopeni erken başlangıçlı kabul edilirken, 72. saatten sonra ortaya çıkan trombositopeni geç başlangıçlı kabul edilir. Erken başlangıçlı trombositopeni ayırıcı tanısında enfeksiyonlar, konjenital toksoplazma, rubella, sitomegalo virüs, herpes enfeksiyonları (TORCH), perinatal asfiksi, kronik intrauterin hipoksi, immün ve alloimmün trombositopeni ve genetik hastalıklar yer alır. Geç başlangıçlı trombositopenide ise sepsis, nekrotizan enterokolit, metabolik hastalıklar, ilaçla indüklenmiş trombositopeni ve tromboz vardır. Trombositopeni tedavisi altta yatan hastalığın tedavisi ve gerekli durumlarda destek tedavisini kapsar. Ağır trombositopenisi olan yenidoğanlara trombosit transfüzyonu gereklidir. Trombosit transfüzyonunun riskleri de göz ardı edilmemelidir.

Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde saptanan edinsel trombositopeni olgularında etiyojinin, klinik ve laboratuvar sonuçların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışma Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi YYBÜ'de 2013-2014 yıllarında tedavi gören hastalar arasında, kesitsel, prospektif tasarımda planlandı. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan 588 olgu trombositopeni ($<150 \times 10^9/mm^3$) açısından incelendi. Trombositopeni, trombosit sayısına göre hafif ($100-150 \times 10^9/mm^3$) orta ($50-99 \times 10^9/mm^3$) ve ağır ($<50 \times 10^9/mm^3$) olmak üzere üç grupta, başlangıç zamanına göre ise ilk 72 saatte erken başlangıçlı, 72 saatten sonra geç başlangıçlı olmak üzere iki grupta değerlendirildi.

Yenidoğan trombositopenisine ait prenatal risk faktörlerinden; maternal hipertansiyon, gestasyonel diyabet, preeklampsi, doğum şekli ve doğumda aktif resüsitasyon (doğumhanede en az pozitif basınçlı ventilasyon gereksinimi olan), perinatal asfiksi, yenidoğana ait faktörlerden; gebelik hafta-

sı, cinsiyet, eşlik eden diğer klinik tanılar açısından bebekler değerlendirilerek sonuçlar kaydedildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma değerleri kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov test ile değerlendirildi. Nicel verilerin analizinde Kruskal-Wallis test kullanıldı. Nitel verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fisher testi kullanıldı.

BULGULAR

Toplam 588 olgunun 79'unda (%13.4) trombositopeni saptandı. Hafif trombositopeni 28 olguda (%35.0), orta trombositopeni 24 olguda (%30.0), ağır trombositopeni 27 olguda (%34.0) saptandı (Tablo 1). Olguların %56.9'u (n=45) erken başlangıçlı idi. Olguların %60.0'ı (n=48) prematüre (<37 tamamlanmış gebelik haftası), %40.0'ı (n=31) term (37-42 gebelik haftası) bebektir. Yüzde 40'ı kız (n=31) bebektir. Doğum şekline göre 58 olgu (%73.0) sezaryenle doğmuştu. Çalışmamızda gruplar arasında ortalama trombosit sayısı sırasıyla $27 \times 10^9/L$, $74 \times 10^9/L$ ve $129 \times 10^9/L$ olarak saptanmıştır. Trombositopeni sıklığı yenidoğanların %35.4'ünde hafif, %30.4'ünde orta, %34.1'inde ağır olarak tespit edilmiştir.

Klinik olarak değerlendirildiğinde; 43 bebeğe doğum odasında resüsitasyon uygulanmış idi (%54.0). Annelerin 22'sinde preeklampsi (n=8), gestasyonel diyabet (n=8), maternal hipertansiyon (n=6) tespit edildi. Perinatal asfiksi en sık görülen neonatal faktördü (n=20). Preeklampsi saptanan hastaların %87.0'ında, hipertansiyon saptananların %83.0'ında erken başlangıçlı trombositopeni görüldü. İntrauterin büyüme kısıtlılığı (doğum ağırlığı <10. persentil) olan (n=15) bebeklerin %80.0'ında, perinatal asfiksi olgularının %75.0'ında erken başlangıçlı trombositopeni görülürken, neonatal sepsis olgularının (n=9) %66.0'ında geç başlangıçlı trombositopeni saptandı. Eşlik eden tanılar en sık solunum problemleri ile ilişkili olup (respiratuvar distres sendromu, konjenital pnömoni, yenidoğanın geçici takipnezi, mekonyum aspirasyon sendromu) (n=47), hiperbilirubini (ABO uyumsuzluğu) (n=12), neonatal sepsis (n=9), konjenital kalp sendromları (n=4), neonatal konvülsiyon (n=2), geçici neonatal hipoglisemi (kan şekeri <50 mg/dl) (n=2), Down Sendromu (n=1), beslenme intoleransı (n=1),

Tablo 1: Trombositopenik hastaların tanımlayıcı özellikleri

Trombositopeni	Hafif (n=28)	Orta (n=24)	Ağır (n=27)	p
Kız	12	8	13	0.65
Erkek	16	16	14	0.65
Sezaryen doğum	20	19	19	0.72
Doğum Odası Resusitasyon	11	15	17	0.21
Term	7	8	8	0.74
Preterm	21	16	19	0.74
Maternal Özellikler				
Preeklampsi	3	0	5	0.14
Gestasyonel diabetes	1	5	2	0.10
Hipertansiyon	2	0	4	0.12

Pierre Robin Sendromu (n=1) diğer tanılardı. Korelasyon analizinde hafif trombositopeni olguları ile resusitasyon ihtiyacı arasında hafif anlamlı ilişki saptanırken ($r^2:0.22$) orta düzeyde trombositopeni olguları ile preeklampsi ve gestasyonel diabetes mellituslu olgular arasında hafif düzeyde ilişki saptandı ($r^2:0.23$).

TARTIŞMA

Trombositopenik hastaların tanısında ve yönetiminde yenidoğan uzmanları arasında farklılıklar bulunmaktadır. Yoğun bakımda izlenen hastaların %22-%35'inde yatışlarının herhangi bir döneminde trombositopeni gözlemlenmektedir (7). Yoğun bakıma yatışların %2-5'inde ise ciddi trombositopeni olguları görülmekte ve bu olgular intrakraniyal kanamadan korunmak amaçlı sıklıkla trombosit transfüzyonlarına gereksinim duymaktadır (8,9).

Aballi ve ark. çalışmalarında term bebeklerde trombosit sayısını ortalama $250 \times 10^9/L$ ($117-450 \times 10^9/L$) olarak belirlemiş (1), Ablin ve ark. serisinde ise ortalama $190 \times 10^9/L$ ($84 \times 10^9/L$ en yüksek $478 \times 10^9/L$) olarak belirtilmiştir (2). Bu çalışmada term bebeklerin %4.0'ında trombositopeni saptanmıştır. Çalışmamızda trombositopeni oranı %13.4 saptandı. Olguların %39.2'si prematüre olarak saptanmıştır. Gruplar arasında ortalama trombosit sayısı sırasıyla $27 \times 10^9/L$, $74 \times 10^9/L$ ve $129 \times 10^9/L$ olarak saptanmıştır. Trombositopeni oranı yenidoğanların %35.4'ünde hafif, %30.4'ünde orta, %34.1'inde ağır olarak tespit edilmiştir.

Wiedmeier ve ark. 2009 yılında yaptıkları çok merkezli çalışmada farklı gestasyon haftalarında doğan 47.291 yenidoğanın trombosit sayılarını incelenmiş ve 32 gestasyon haftasından daha küçük doğan prematürelere en düşük (5.

persentil) $104 \times 10^9/L$, 32 gestasyon haftasından daha büyük doğan bebeklerde en düşük trombosit sayısını $123 \times 10^9/L$ saptamışlardır (8). Çalışmamızda trombositopeni saptanan olguların %39.2'si prematüre olarak saptanmıştır.

Kronik intrauterin hipoksi erken başlangıçlı trombositopeninin en sık nedenidir. Birçok çalışma asfiksi ve trombositopeni arasındaki ilgileşimi göstermiş fakat bundan sorumlu mekanizmaları tam olarak açıklayamamıştır (4,10). Asfiktik bebeklerin birçoğunda yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) gelişmekte ve buna bağlı olarak trombositopeni açıklanabilmektedir. Ancak anlamlı bir kısmında koagulopati olmaksızın trombosit sayısında düşme görülmektedir. Murrey ve ark. erken başlangıçlı trombositopenide dolaşımdaki megakaryosit öncüllerinin azaldığını göstermiştir (11,12). Çalışmamızda edinsel trombositopeni nedenleri içinde perinatal asfiksini en sık görülen neonatal faktör olduğu tespit edildi.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde takip edilen bebeklerde görülen ağır trombositopeninin en sık sebebi geç sepsistir (13). Tedavi edilen sepsis olgularında trombositopeni ortalama 6. günde geriler (14,15). Bir kısım yenidoğanda da 2 haftaya kadar uzayan ağır trombositopeni görülebilir (13). Çalışmamızda neonatal sepsis olgularının %66'sında geç başlangıçlı trombositopeni saptandı.

NEK çoklukla trombositopeni ile birlikte dir. Hutter ve arkadaşları NEK tablosundaki yenidoğanların %90'ında trombosit sayısını $<150 \times 10^9/L$, ve bunların %55'inde trombosit sayısını $<50 \times 10^9/L$ saptamışlardır (16). Ververidis ve ark. 58 NEK olgusu bildirdikleri seride trombositopeniyi kötü prognoz faktörü olarak bildirmiş ve trombosit sayısının düşüklüğü ile hastalığın ağırlığı arasında bir ilgileşim olduğunu bulmuşlardır (17).

İyi görünen bebeklerde ortaya çıkan orta-ağır geç başlangıçlı trombositopenide eğer bütün olası diğer sebepler ekarte edilirse ilaçla indüklenen trombositopeni düşünülmelidir. Trombositopeni etkisi kanıtlanmış birçok ilaç, antibiyotikler (penisillin, linezolid, siprofloksasin, sefeporinler, metronidazol, vankomisin ve rifampin), ibuprofen, asetaminofen, famotidin, simetidin, hidroklorotiazid, fenobarbital ve fenitoin yenidoğanlarda kullanılmaktadır. Eğer bir yenidoğanda bu ilaçların kullanımından kısa süre sonra trombositopeni gelişirse ve diğer olası nedenler ekarte edilirse tanı ilaçla indüklenen trombositopenidir ve kullanılan ilaç sonlandırılmalıdır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan bebeklerde en sık heparin ile ilgili trombositopeniye (HIT= heparinle indüklenen trombositopeni) neden olmaktadır. HIT sıklığı %0 ile %1.5 arasında değişkendir (18,19). Çalışmamızda ilaçla indüklenen trombositopeni olgusu saptanmadı.

Sonuç olarak YYBÜ'de trombositopeni insidansı literatürde bildirilen değerlerin altında saptandı. Genel olarak

prematürite, sezaryen doğum, doğumda aktif resüsitasyon, perinatal asfiksi ve sepsis öne çıkan faktörler olarak değerlendirildi. Hafif trombositopeni olguları ile resüsitasyon ihtiyacı arasında; orta düzeyde trombositopeni olguları ile preeklampsi ve gestasyonel diyabetes mellituslu olgular arasında ilişki saptandı. Erken başlangıçlı trombositopenide preeklampsi, maternal hipertansiyon ve prematürite, geç başlangıçlı trombositopenide neonatal sepsis ağırlıklı olarak tespit edildi.

Etik Komite Onayı: Etik komite onayı bu çalışma için, yerel etik komiteden alınmıştır.

Hasta Onamı: Hasta onamı alınmıştır.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı - T.S., Ö.S., E.C., S.H.; Veri toplama - T.S., Ö.S., E.C., S.H.; Veri analizi/Yorumlama - Ö.S., E.C., Z.G.; Yazı taslağı - T.S., Ö.S., E.C., Z.G.; İçeriğin eleştirel incelemesi - T.S., Ö.S., Z.G., S.H.; Son onay ve sorumluluk - T.S., Ö.S., E.C., Z.G., S.H.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- Aballi AJ, Puapondh Y, Desposito F. Platelet counts in thriving premature infants. *Pediatrics* 1968;42:685-9.
- Ablin AR, Kushner JH, Murphy A, Zippin C. Platelet enumeration in the neonatal period. *Pediatrics* 1961;28:822-4.
- Sell EJ, Corrigan JJ, Jr. Platelet counts, fibrinogen concentrations, and factor V and factor VIII levels in healthy infants according to gestational age. *J Pediatr* 1972;82:1028-32.
- Castle V, Andrew M, Kelton J, Giron D, Johnston M, Carter C. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1986;108:749-55. [CrossRef]
- Mehta P, Vasa R, Neumann L, Karpatkin M. Thrombocytopenia in the high risk infant. *J Pediatr* 1980;97:791-4. [CrossRef]
- Oren H, Irken G, Oren B, Olgun N, Ozkan H. Assessment of clinical impact and predisposing factors for neonatal thrombocytopenia. *Indian J Pediatr* 1994;61:551-8. [CrossRef]
- Sola MC, Del Vecchio A, Rimsza LM. Evaluation and treatment of thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2000;27:655-79. [CrossRef]
- Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC, Christensen RD. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2009;29:130-6. [CrossRef]
- Andrew M, Kelton J. Neonatal thrombocytopenia. *Clin Perinatol* 1984;11:359-91. [CrossRef]
- Ropert JC, Dreyfus M, Dehan M, Tchernia G. Severe neonatal thrombocytopenia. Analysis of the etiologic data on 64 cases. *Arch Fr Pediatr* 1984;41:85-90.
- Murray NA, Roberts IA. Circulating megacaryocytes and their progenitors in early thrombocytopenia in preterm neonates. *Pediatr Res* 1996;40:112-9. [CrossRef]
- Murray NA, Watts TL, Roberts IA. Endogenous thrombopoietin levels and effect of recombinant human thrombopoietin on megacaryocyte precursors in term and preterm babies. *Pediatr Res* 1998;43:148-51. [CrossRef]
- Murray NA, Howarth LJ, McCloy MP, Letsky EA, Roberts IA. Platelet transfusion in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. *Transfus Med* 2002;12:35-41. [CrossRef]
- Guida JD, Kunig AM, Leef KH, McKenzie SE, Paul DA. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics* 2003;111:1411-15. [CrossRef]
- Modanlou HD, Ortiz OB. Thrombocytopenia in neonatal infection. *Clin Pediatr (Phila)* 1981;20:402-7. [CrossRef]
- Hutter JJ, Jr. Hathaway WE, Wayne ER. Hematologic abnormalities in severe neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1976;88:1026-31. [CrossRef]
- Ververidis M, Kiely EM, Spitz L, Drake DP, Eaton S, Pierro A. The clinical significance of thrombocytopenia in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2001;36:799-803. [CrossRef]
- Spadone D, Clark F, James E, Laster J, Hoch J, Silver D. Heparin-induced thrombocytopenia in the newborn. *J Vasc Surg* 1992;15:306-11. [CrossRef]
- Klenner AF, Fuchs C, Rakow A, et al. Benefit and risk of heparin for maintaining peripheral venous catheters in neonates: a placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2003;143:741-5. [CrossRef]