

T1207



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

**SAĞLIKLI TERM VE PRETERM YENİDOĞANLARLA
SEPSİSLİ TROMBOSİTOPENİK YENİDOĞANLARDA
TROMBOPOETİN DÜZEYLERİ**

T1207/1-1

UZMANLIK TEZİ

Dr.Mustafa TUNGA

Tez Danışmanı : Doç.Dr.Nihal OYGÜR

"Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonunca 98 01. 0103. 15 Proje No ile Desteklenmiştir"

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 1999

TEŐEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında katkılarından dolayı başta tez danışmanım sayın Doç. Dr. Nihal OYGÜR olmak üzere, Ana Bilim Dalı Başkanımız sayın Prof.Dr.Olcay YEĞİN'e, sayın Doç. Dr. Akif YEŐİLİPEK'e, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız tüm öğretim üyelerine ve asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar	1
Giriş ve Amaç	2 - 3
Genel Bilgiler	4 - 34
Olgular ve Yöntem	35 - 37
Bulgular	38 - 51
Tartışma	52 - 61
Özet	62 - 63
Kaynaklar	64 - 72

KISALTMALAR

Tpo : Trombopoetin

RhTpo : Rerkombinant Human Tropmbopoetin

PEG-rhMGDF : Polietilen glikol konjuge rekombinant

megakaryosit büyüme ve gelişme faktörü

TNF : Tümör Nekrozis Faktör

IL : İnterlökin

CRP : C- Reaktif Protein

DIC : Dissemine Intravascular Coagulopatı

SCF : Stem Cell Factor

CFU : Colony Forming Unit

MEG : Megakaryosit

ITP : İdiyopatik Trombositopenik Purpura

GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis enfeksiyon etkeninin endojen veya eksojen bir kaynaktan invazyonu sonucu oluşan, çeşitli klinik semptomlarla karakterize sistemik bir tablodur. Yenidoğanlarda önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan sepsis, preterm bebeklerde term bebeklere oranla daha sık izlenmektedir (1, 2). Neonatal sepsisin önemli laboratuvar bulguları arasında, trombositopeni dikkat çekici bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Preterm infantlarda trombositopeni term infantlara göre daha sık görülmektedir. Bunda uzun süre devam eden yoğun bakım desteği ve bu sırada eşlik eden problemler etkili olabileceği gibi (Nekrotizan Enterokolit, Respiratuvar Distres Sendromu, Pulmoner hipertansiyon...) megakaryopoezde bir disregülasyon da söz konusu olabilmektedir (2). Neonatal sepsiste trombositopeni mekanizması konusunda çeşitli görüşler vardır. Enfeksiyon sırasında kemik iliğinde yetersiz yapım, tüketim fazlalığı (Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma Sendromuna bağlı olarak), bakteri ve bakteri ürünlerinin trombosit membranına bağlanması sonucu oluşan sekonder agregasyon kusurları gibi multifaktöriyel sebeplerin etkin olduğu düşünülmektedir(3). Ancak term ve preterm vakalarda trombositopeninin nedeninin anlaşılabilmesi için megakaryopoez basamaklarının ve bu basamaklara etkili sitokinlerin iyi bilinmesi gereklidir.

C – mpl ligandı olarak da bilinen trombopoetin (Tpo) ,son yıllarda trombosit yapımının primer fizyolojik regülatörü olarak tanımlanmıştır. Tpo, celluler Deoxy Nucleic Acid (c DNA)'i 1994 de klonlanan bir megakaryosit büyüme ve

gelişme faktörüdür. Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda adultlarda Tpo nun megakaryosit ve trombosit sayısında artma yaptığı gösterilmiştir (4). Ayrıca trombositopeninin megakaryosit eksikliğine bağlı olduğu erişkin hastalarda Tpo düzeylerinin yüksek ; trombosit yıkımı ve artmış veya normal megakaryosit sayısı ile ilgili olduğu hastalarda ise düşük olduğu saptanmıştır. Tpo yapımının trombosit sayısından çok megakaryosit ve progenitör hücre sayısının artış ve eksilmelerine bağlı olarak değiştiği düşünülmüştür (5).

Erişkinlerde Tpo - trombosit ilişkisini araştıran değişik ve çok sayıda çalışma olmasına rağmen term ve preterm bebeklerde Tpo 'nun biyolojik etkinliği ve normal değerleri ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Yine neonatal sepsise bağlı olarak ortaya çıkan trombositopeni durumunda Tpo düzeyi konusunda da literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada term / preterm trombositopenik sepsisli bebeklerde ve benzer gestasyon yaşına sahip sağlıklı term / preterm bebeklerde trombosit ve Tpo düzeyleri çalışılarak ;

a. Sağlıklı term / preterm bebeklerdeki Tpo düzeylerinin, daha önce yapılan çalışmalardaki sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması,

b. Trombositopenik sepsisli bebeklerde Tpo düzeylerinde değişiklik olup olmadığının ve ,

c. Trombosit sayısı ile Tpo düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

NEONATAL SEPSİS

Neonatal sepsis, yaşamın ilk ayında ortaya çıkan bakteriyeminin sebep olduğu sistemik hastalıkla karakterize klinik bir sendromdur. Son yıllarda sepsisin tanı ve tedavisindeki yeni gelişmelere rağmen, neonatal sepsis hala tüm dünyada yenidoğan mortalite ve morbiditesinin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir.

İnsidans ve mortalite ;

Yenidoğan sepsisinin insidansı zamana, ülkeye ve ünitelere göre değişiklik göstermekle birlikte 1000 canlı doğumda 1-5 arasında değiştiği bildirilmektedir (2). Bu rakam intrauterin yaşam niteliği , host faktörleri ve çevresel faktörlerden belirgin derecede etkilenmektedir. Preterm bebeklerde sepsis insidansının 40 canlı doğumda 1 olduğu bilinmektedir (1).

Antibiyotik öncesi yıllarda neonatal sepsis mortalitesi % 90'ı aşarken, antibiyotiklerin devreye girmesiyle bu oran % 10 – 50 'ye kadar inmiştir. Ancak neonatal sepsis insidansı ve mortalitesi son 10 yılda azalmamış, yeni geliştirilen yaşam destek teknikleriyle prematürelerin ve riskli bebeklerin yaşama olanaklarının artması, neonatal sepsisin yenidoğanlarda sık görülmesi sonucunu doğurmuştur (2).

Neonatal sepsis postnatal yaşa göre iki gruba ayrılabilir ;

Erken Başlangıçlı Sepsis, yaşamın ilk 4 gününde ortaya çıkan fulminan gidişli multisistemik bir hastalıktır. Genellikle anneden vertikal geçiş söz konusudur. Mortalitesi yüksektir, değişik serilerde % 15 –50 arasında değişmektedir (2 , 6).

Geç Başlangıçlı Sepsis , genellikle 5. Gün ve sonrasında ortaya çıkar. Vertikal veya postnatal kontaminasyon etken olabilir. Fokal enfeksiyon ve özellikle menenjit daha yaygın görülürken mortalitesi daha düşüktür, % 10- 15 arasındadır (2,6).

Etyoloji

Neonatal sepsisin etyolojisinde rol oynayan organizma belirgin zamansal ve coğrafik değişiklikler gösterir. 1940 'da en sık rastlanan ajan Streptococcus pyogenes, 1950 'lerde E.coli, 1960 'larda ise Staphylococları (2). Bu değişken epidemiyoloji neonatal bakteriyel enfeksiyonun oportunistik özelliğini çok iyi yansıtmaktadır.

Genel olarak B Grubu Streptococlar ve E.coli tüm enfeksiyonların % 60 –70 den sorumludurlar. S.auerus, Clebsiella, Enterobacter, Cerratia ve Pseudomonas suşları geç başlangıçlı sepsiste , özellikle nazokomial salgınlarda sıklıkla izole edilirler (2, 7).

Neonatal sepsise yol açan E.coli'lerin % 30 –40'ı menenjite de yol açar. % 80'i K1 antijeni taşıyan tipleridir. Bu bulgu K1 antijeninin patojenitedeki önemini göstermektedir. K1 antijeni taşıyan E.coli'lerin kompleman aktive etme özellikleri azdır. Yeterli özgül antikorlar yoksa fagositozları da yetersiz olmaktadır (8).

Uzun süre yoğun bakım desteği gereken ve kataterize durumda olan preterm bebeklerde, Koagülaz (-) Staphylococ ve Candida suşları gittikçe artan sıklıkta (% 8-10) görülmektedir (7).

Anaeroblarla bakteriyel sepsis oranı % 7.5 – 26 arasında değişmektedir, genel görülme oranı 1.8 /1000 canlı doğumdur. Mortalitesi % 4 civarındadır (7).

Etken mikroorganizmanın coğrafik özellik gösterdiği de bilinmektedir. Kuzey Amerikada B grubu Streptococlar, Latin Amerikada gram (-) enterik basiller,

İsveç'te *S.aureus*, İspanya'da *L.monocytogenes* predominans gösterir. Ülkemizde sağlıklı veriler olmamakla birlikte son yıllarda Koagülaz (-) *Staphylococlar*ın artan sıklıkta görüldüğü çeşitli merkezlerden bildirilmektedir (7, 9).

Risk Faktörleri

Maternal Risk Faktörleri

Küçük maternal yaş, malnütrisyon, seksüel geçişli hastalıklar enfeksiyon için risk oluştururken , prematürite ve düşük doğum ağırlığı da neonatal enfeksiyonda predispozan rol oynamaktadır. Her iki durum da genellikle düşük sosyoekonomik şartlarla yakından ilgilidir. Grup B streptococların maternal kolonizasyonu sepsis için önemli bir risk faktörüdür. 3. Trimester süresi dışındaki kolonizasyonda enfeksiyon riski daha yüksektir, %1 civarındadır (9).

Peripartum Risk Faktörleri

İyi tedavi edilmemiş fokal enfeksiyonlar (annenin üriner enfeksiyonları, vajinal ve servikal enfeksiyonlar), sistemik enfeksiyonlar (septisemi ...) sayılabilir. EMR 24 saatten uzun sürdüyse sepsis insidansı % 1'dir. Koryoamniyonitis, perinatal asfiksi diğer risk faktörleridir (2, 9).

Neonatal Risk Faktörleri

Erkek infantlar kızlara göre daha yüksek bir insidansa sahiptir. Bu durum henüz tam olarak açıklanamamıştır fakat X linked immünoregülatör genlerle ilişkisi olabileceği düşünülmektedir (2).

İmmatür immün sistem Polin ve arkadaşları tarafından (10) açıklanmıştır. Yenidoğanda komplemen komponentleri özellikle pretermelerde azalmıştır.

Kemotaktik faktörlerin yapımı, bakteri opsonizasyonu yetersizdir. Preterm infantlarda IgG konsantrasyonu da azalmıştır. Term infantların da sekresyonlarında Ig A konsantrasyonlarının düşük olduğu görülür. Spesifik patojenlere karşı antikor olmaması nedeniyle enfeksiyonlara karşı artmış bir eğilim söz konusudur, patojenlerin artmış mukozal kolonizasyonu vardır. Kemotaktik faktörlerin bozulmuş migrasyonu inflamatuvar cevapta bozulmaya yol açar. Opsonin yeterli olduğu sürece fagositoz yenidoğanda normaldir. Bakteri öldürme yeteneği sağlıklı yenidoğanda normal, stresli yenidoğanda azalmıştır.

Diğer Risk Faktörleri

Biberonla (formüla) besleme, kontamine parenteral sıvılar, lipid emülsiyonları, uzamış hastane bakımı, endotrakeal tüp ve şantlar diğer risk faktörleridir. Demir preparatı kullanımı ve galaktozeminin (yükselmiş galaktoz konsantrasyonunun nötrofil fonksiyonlarını bozması sebebiyle) enfeksiyona zemin hazırladığı da bilinmektedir.

Patoloji ve Patogenezis

Fulminan neonatal sepsis vakalarında histolojik bulgular minimal olabilir ve sıklıkla septik şoku yansıtırlar. Bu bulgular renal medullar hemoraji, renal kortikal nekrozis, adrenal kortikal ve medüller hemoraji ve periventriküler lökomalazi olabilir. Bariz DIC gözlenebildiği gibi , özellikle geç başlangıçlı sepsiste fokal enfeksiyonlar gösterilebilir. (menenjit, pnömoni, osteomyelit...)

Gram (-) bakterilerden salınan endotoksin ve gram (+) bakterilerden salınan lipoteikoik asid-peptidoglikan komplekslerini takiben host cevabı olarak doku hasarı ortaya çıkar. Gram (-) sepsisin kardiyopulmoner bulguları, endotoksin

veya tumor necrosis factor (TNF) injeksiyonu sonrası ortaya çıkan bulgularla benzerdir. Monoklonal Anti-TNF antikorları tarafından TNF inhibisyonu, hayvan modellerinde septik şok bulgularında düzelmeye neden olur. Bakteriye hücre duvarı komponentleri kana karıştığında sitokinler de aktive olurlar. Sepsis sendromu ile ilişkisi olan sitokinler TNF, IL 1, IL 6, IL 8, PAF ve interferon gammadır. Sepsiste bu sitokinlerde artma görülür. IL 6 en hızlı yükselen sitokin olduğundan son yıllarda erken tanı kriteri olarak kullanımı da gündeme gelmiştir (11, 12).

İn vivo ve in vitro bulgular IL 1' in sepsis sendromunda ko-mediatör olarak önemli bir rol oynadığını desteklemektedir. Hayvanlarda IL 1 verilmesi ateş, halsizlik, nötrofili veya nötropeni, koloni sitümüle edici faktörler ve IL 6 düzeyinde artış, hepatik akut faz proteinlerinde artış, hepatik p-450 oksidaz aktivitesinde düşme, tiroksin düzeyinde düşme ve hipotansiyona yol açar. Hayvan modellerinde TNF ve IL 1' in sinerjistik davrandığı gösterilmiştir (13,14). TNF ve IL 1'in tek başlarına hemodinamik bozukluğa yol açmayan dozlarda bile birlikte verildiklerinde septik şok tablosu geliştiği görülmüştür (14). Bakteriye ürünler ve proinflamatuvar sitokinlerin tetiği çekmesinin ardından görülen fizyolojik cevap ; kompleman sisteminin aktivasyonu → Faktör 12 aktivasyonu (koagülasyon sistem aktivasyonu) → adrenokortikotropik hormon ve β endorfin salınması → PNL stimülasyonu ve kallikrein-kinin sistem stimülasyonudur. TNF ve diğer inflamatuvar mediatörler vasküler permeabiliteyi artırır, vasküler tonus azalır, kapiller sızma meydana gelir ve sonuçta perfüzyon bozulur. İnflamatuvar mediatör aktivitesi veya aşırı cevaplılık ta sepsis patogenezi açıklamaya yardımcı olur. İleri aşamada vazodilatasyon, endotelial hasar, kapiller kaçak ve septik şokla sonlanabilir (15).

Klinik Bulgular

Neonatal sepsis bulguları özellikle erken dönemde çok belirsizdir ve diğer sık görülen neonatal sorunlardan klinik olarak ayırlamayabilir. Yenidoğanın strese yanıt yeteneği sınırlıdır. Zayıf emme, beslenme intoleransı, zayıf ağlama, letarji veya iritabilite başlangıç bulguları olabilir.

Isı dengesizliği de bakteriyel sepsisin erken bulgularındandır. Yüksek veya düşük ısı, sıklıkla çevre ısısının kontrolündeki eksiklikler nedeni ile olur. Ancak nötral çevre ısısına rağmen yüksek ısı ısrar ederse bu neonatal enfeksiyonun duyarlı bir göstergesi kabul edilir. Neonatal sepsisli hastaların yaklaşık yarısında ateş olaya eşlik ederken, hipotermi ile de kendini gösterebilir. Klein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (6), ısı yükselmesinin term infantlarda çok yaygın olmadığı, bu nedenle sadece bir kez olan ısı yükselmesinin de enfeksiyon lehine yorumlanamayacağı sonucuna varıldı. Bir saatten daha uzun süren ısı artımının da sıklıkla enfeksiyonla ilişkili olduğu görüldü.

Kardiyopulmoner Bulgular ; Taşipne, inleme, burun kanadı solunumu, interkostal çekilmeler, raller, solunum seslerinin azalması gibi solunum güçlüğü bulguları siktir. Ayırıcı tanıda aspirasyon pnömonisi, RDS dışlanmalıdır. Apne de sepsisin spesifik bir bulgusu olarak ortaya çıkar ancak genellikle bir geç dönem bulgusudur. Taşikardi, aritmi, periferik dolaşımın bozulması gibi kardiyovasküler disfonksiyon bulguları görülebilir. Hipotansiyon genellikle geç dönemde ortaya çıkar.

GİS Bulguları ; Kusma, zayıf emme, ishal, abdominal distansiyon, sık görülen erken bulgulardır. Hastalığın ilk bulgusu beslenme durumunda değişiklik olarak kendini gösterebilir. Hepatomegali genellikle izlenirken splenomegali nadir

bir bulgudur.

Nörolojik Bulgular ; Letarji, irritabilite, hipotoni, tremor, konvülziyon ortaya çıkabilir.

Deri Bulguları ; Zayıf periferel perfüzyon, siyanoz, solukluk, peteşi, sklerema, sellülit, omfalit , sarılık gözlenebilir.

Tanı

Enfekte bebeği enfekte olmayan bebekten tek başına ayırabilecek bir laboratuvar testi yoktur. Pozitif kültür dışında bunu sağlayacak çabuk ve basit hematolojik veya serolojik testler aranmış, bir çok kombinasyon denenmiştir.

Pratikte kullanılan testler ve tanısal değerleri Tablo 1'de özetlenmiştir (9).

Tablo 1 . Tanıda pratikte kullanılan testler ve tanısal değerleri

Test	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
Nötropeni	38 – 96	61 – 92
I / T (> 0.2)	90 – 100	50 – 78
Total immatür nötrf.	94 – 100	69 – 72
1+2+3	94 – 100	
Total lökosit sayısı	29	91
Toksik grn.,vakuolizs.	67 – 81	90 – 93
Trombositopeni	22 – 38	82 – 99

Bu yardımcı laboratuvar testleri ile birlikte klinik bulgular yardımıyla , kültür

pozitifliği saptanmayan olgularda sepsis tanısını koymak mümkündür. Şüpheli sepsis vakalarının belirlenmesinde kullanılan " Töllner Skorlaması " Tablo 2'de gösterilmiştir.

Puan	0	1	2	3
Deri renk değış.	yok		orta	Belirgin
Dolaşım boz.	yok		bozuk	Belirgin
Hipotoni	yok	Orta	belirgin	
Bradikardi	yok	Var		
Apne	yok	Var		
Respir. distres	yok	Var		
Hepatomegali	yok	> 4 cm		
GIS bulgusu	yok	Var		
Lökosit sayısı	normal	Lökositoz		Lökopeni
Sola kayma	yok		orta	Belirgin
Trombosit ↓	yok		var	
Met.asidoz	yok	> 7.2	< 7.2	

Tablo 2. Töllner Skorlaması , 5 – 10 puan sepsis olasılığı, > 10 puan sepsis varlığını göstermektedir. (Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn Eur J Pediatr 1982 ; 138 : 331-337)

Mikrobiyolojik Testler

Normal koşullarda steril kalması gereken kan , idrar, BOS gibi vücut sıvılarından bakteri izolasyonu sepsis tanısının standart ve en spesifik yöntemidir. Sepsis şüphesi olan bir yenidoğanda antibiyotik tedavisine başlamadan önce mümkün olan tüm kültürler alınmalıdır.

Kan Kültürü

Neonatal sepsis tanısında en spesifik yöntem patojen mikroorganizmanın kanda izole edilmesidir. Kan kültürlerinin büyük çoğunluğunda ilk 48 saat içinde bakteriyel üreme olur. Yeni otomatik radyometrik tekniklerle en erken 8 saat içinde yanıt alındığı bildirilmektedir (2). Alınması gereken optimal kan kültürü sayısı ve uygun miktar ile ilgili çeşitli görüşler mevcuttur. Sepsisli yenidoğanlarda tek kan kültürünün (-) olma olasılığı vardır. İki veya daha fazla sayıda kan kültürünün daha fazla bilgi sağlayacağı doğrudur ancak günümüzde bir çok merkezde tek kan kültürü alınmaktadır. Bakteriemiği saptamada optimal volüm için yapılan çalışmalarda 0.2 – 1.05 ml kanın yeterli olacağı bildirilmektedir (2). Kan kültürü periferik venlerden veya santral venöz kateterden alınabilir.

İdrar Kültürü

Septisemi düşünülen tüm yenidoğanlarda tedaviye başlamadan önce idrar kültürü alınmalıdır. Çünkü genitoüriner traktus hem patojenin giriş kapısı, hem de kan ile yayılan bakterilerin depolandığı yer olabilir. Basit ve güvenilir olması nedeniyle mesaneden iğne aspirasyonu sıklıkla uygulanan yöntemdir. Erken başlangıçlı sepsiste üriner enfeksiyon nadir olduğundan ilk 72 saatte tanısal değeri azdır. Özellikle nazokomiyal enfeksiyon tanısında faydalıdır. Suprapubik aspiratta 10 000

koloni , torba örneğinde 100 000 koloni bakteri üremesi anlamlı kabul edilir.

BOS İncelemesi ve Kültürü

Yenidoğanda klinik olarak menenjit ekarte etmek hemen hemen olanaksızdır. Sepsis şüphesi olan her yenidoğanda engel teşkil edecek bir durum söz konusu değilse lomber ponksiyon yapılmalıdır. Belirgin solunum sistemi enfeksiyonu olduğu bilinenlerle , LP yapmanın genel durumu bozacağı tahmin edilen bebeklere yapılmamalıdır. Geç başlangıçlı sepsiste daha sık rastlanmakla birlikte genel olarak sepsiste menenjit % 25 olguda olaya eşlik eder. Erken veya geç başlangıçlı menenjiti olan infantların % 15 – 50'sinde kan kültürü steril kalabilir (6).

Mide Aspiratı

Beslemeden önce alınan aspiratta gram boyaması ile bakteri veya lökosit görülmesi koryoamniyonitisi düşündürür ki bu da erken sepsis için önemli bir risk faktörüdür.

Trakea Aspiratı

Endotrakeal tüpten alınan aspirasyon örneğinde ,erken başlangıçlı pnömoni etkeni gösterilebilir. Ventilatöre bağlı hastalarda aspirasyon materyalinin günlük mikroskopik incelemesi ve periyodik kültürler enfeksiyonun erken tanısında önemlidir.

Buffy Coat İncelemesi

Kan santrifüj edildikten sonra eritrositler ve plazma arasında kalan çoğu lökositlerden oluşan tabakadan gram, metilen mavisi veya acridin orange ile boyama yapılarak intrasellüler patojenler gösterilebilir. Yapılan bir çalışmada neonatal sepsisli vakaların % 70'inde buffy coat pozitif saptanmıştır (16).

Bakteri Antijenlerinin Saptanması

Counter immün elektroforez (CIE) kan, BOS veya idrarda bakteri antijenlerinin saptanmasını sağlar ancak çok spesifik değildir. Buna karşın latex partikül aglütinasyon testleri (LPA) daha hızlı sonuç vermektedir ve çok daha spesifiktir. LPA serum, BOS ve idrar örneğinde uygulanabilir. Grup B Streptococ sepsisinde rutin kullanılmaktadır, GBS için sensitivitesi % 90 -- 100 ,spesifitesi % 81 - 100 arasındadır (9).

Hematolojik Testler

Lökosit Sayısı

Total lökosit sayısının neonatal septisemide tanısal değerinin sınırlı olduğu yıllardır bilinmektedir. Özellikle ilk 48 saat içinde enfeksiyonun güvenilir bir göstergesi değildir. Sepsis şüphesi ve azalmış ($< 5000 / \text{mm}^3$) veya yükselmiş ($> 20\ 000 / \text{mm}^3$) lökosit sayıları olan yenidoğanların ancak yarısından azı enfektedir (17).

Yenidoğanda total nötrofil sayısı doğumda $1800 - 5400 / \text{mm}^3$ arasındadır. 12. Saatte $7200 / \text{mm}^3$ değerine dek yükseldikten sonra tekrar azalarak ilk 72 Saat boyunca $1800 / \text{mm}^3$ düzeyinde kalır. Total immatür nötrofil sayısı da maksimum değere 12. Saatte ulaşır. ($1400 / \text{mm}^3$). İmmatür / total nötrofil oranı (I / T) doğumda 0.16'dan küçüktür. 72 saat boyunca en fazla 0.12 olacak şekilde azalır (18). Sepsisin tanımlanması için yapılan total ve immatür nötrofil sayıları ile I / T oranı birlikte % 94 – 100 oranında prediktif değere sahiptir (9).

Mouzinho ve arkadaşlarının (19) çok düşük doğum ağırlıklı infantlarda yaptığı çalışmada ($< 1500 \text{ gr}$, < 30 gestasyon haftası) total nötrofil

sayılarının doğumda 500 - 6000 / mm³ arasında olduğu , 18. Saatte maksimum değer olan 2200 - 14 000 / mm³ değerine çıktığı , 5. Günden sonra azalarak 1100 - 5600 / mm³ değerine indiği görülmüştür.

Total nötrofil sayısında maternal hipertansiyonda, asfikside, periventriküler hemorajide ve hemolitik hastalıklarda azalma görülürken; doğum stresi, maternal ateş, mekonyum aspirasyonu, RDS ve konvülziyon durumlarında artma görülür. Seks, ırk, maternal diyabet, geçici takipne, hiperbilürubinemi ve fototerapinin total nötrofil sayısı üzerine etkisi olmadığı bilinmektedir (20).

Akut Faz Reaktanları

Enfeksiyon, travma veya diğer hücrel yıkım olaylarının neden olduğu inflamasyon varlığında bu proteinlerin yapımı da artar. C- reaktif protein (CRP) başta olmak üzere fibrinojen, haptoglobulin, alfa-1 asid glikoprotein, alfa-1 antitripsin, elastaz alfa-1 proteinaz inhibitör sayılabilir.

CRP ; Çeşitli yöntemlerle ölçülen CRP düzeyinin yenidoğan döneminde üst sınırı 1.0 mg / dl'dir. Gebelik yaşı sonucu etkilemez. İnflamasyonun başlangıcından sonra ilk 6-8 saat içinde karaciğerde sentezlenen bir hızlı akut faz reaktanıdır. Yarı ömrü 19 saattir. Sistemik bakteriyel enfeksiyonu olan yenidoğanlarda bulgular ortaya çıktığında CRP de % 50 - 90 oranında yükselir. İnflamatuvar sitokinlere yanıt olarak 1000 kat kadar artabilir. Yanıtın yoğunluğu enfeksiyonun ciddiyeti ile daima korele değildir. CRP enfeksiyonla 2 -3 günde pik yaptıktan sonra enfeksiyonun kontrolü ile 5 - 10 günde normale iner. Tedavi izleminde iyi bir kriter olarak kullanılmaktadır (21).

Eritrosit Sedimentasyon Hızı ; İlk haftalar boyunca fibrinojen artışı ve

hematokrit düşmesine bağlı olarak mikro eritrosit sedimentasyon hızı artar. (ESR) İlk 15 günde her gün için 2 – 3 mm / saat değerinde artışlar olur. Maksimum ulaşılan değer 10 – 20 mm / saattir. Sistemik bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda sıklıkla yükselir. Ancak % 30 – 70 olguda bu yükselmede gecikme olur, yükselen değer normalde dönmesi de uzun zaman alır. Hemoliz yanlış pozitif, DIC yanlış negatif sonuçlara neden olabilir.

Fibrinojen ; Plazma fibrinojen konsantrasyonunun enfeksiyonla erken dönemde arttığı bilinmektedir. Bununla birlikte DIC, exchange transfüzyon , RDS durumlarında düzeyi düşmektedir.

Fibronektin (Fn) ; Multifonksiyonel yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. KC ve endotelial hücrelerde yapılır. Konsantrasyonu yaşla birlikte değişir. Doğum sonrası plazma konsantrasyonları giderek artar ve 2 ay civarında adult değere ulaşır. Enfeksiyonda, bronkopulmoner displazide, respiratuvar distres sendromunda ,asfiksidede normalden düşük bulunmuştur. Yapılmış olan bir çok çalışmada erken dönemde Fn konsantrasyonunun düşük bulunmasının önemli bir erken tanı kriteri olduğu sonucuna varılmıştır (22).

Prokalsitonin (PCT) ; Kalsitoninin öncü molekülü olan bir glikoproteindir ve son yıllarda sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda tanı ve izlemde spesifik bir marker olarak rapor edilmektedir (23). PCT nin metabolik yolu henüz bilinmemektedir. Endotoksin enjeksiyonundan 3 – 4 saat sonra kanda seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu yükseklik 24 saat sürmektedir. Bakteriyel sepsise sensitif erken yanıt veren ve güçlü bir marker olan PCT , akut inflamasyonda CRP düzeylerinde yükselmeyi de sağlar (24).

Sitokinler

Sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda TNF α ve IL 6 düzeylerinin belirgin yükseldiği görülmüştür. Back ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2) kültür (+) sepsisli infantların % 73'de, klinik sepsisi olan fakat kültür (-) olguların da % 87'de IL 6 düzeylerinde belirgin yükselme gösterilmiştir. Yarı ömrü çok kısa olduğundan erken tanıda CRP ile kombine kullanılmasının daha uygun olacağı yönünde görüşler vardır (20).

Trombosit sayımı

Açıklanamayan trombositopenisi olan her yenidoğanda sepsis mutlaka araştırılmalıdır. Bu bulgu bakteriyel enfeksiyonun oldukça nonspesifik ve geç bir bulgusudur. Sepsis tanısında sensitivitesi % 22 – 38, spesifitesi % 82 – 99 arasındadır (9).

TROMBOPOEZİS VE NEONATAL TROMBOSİTOPENİ

Trombositler kemik iliğinde megakaryositik progenitör hücrelerden oluşan ve periferik kanda koagülasyon sürecinde rol oynayan küçük kan hücreleridir. Trombositler fetal sirkülasyonda 11. gestasyon haftasında iken identifiye edilmiş, 15. gestasyon haftasında ise sağlıklı infantlarda adult değerlere ulaştığı gösterilmiştir (25). Embriyonik karaciğerde başlayan trombosit yapımı, fetal hayatın sonunda kemik iliğinde sürdürülür.

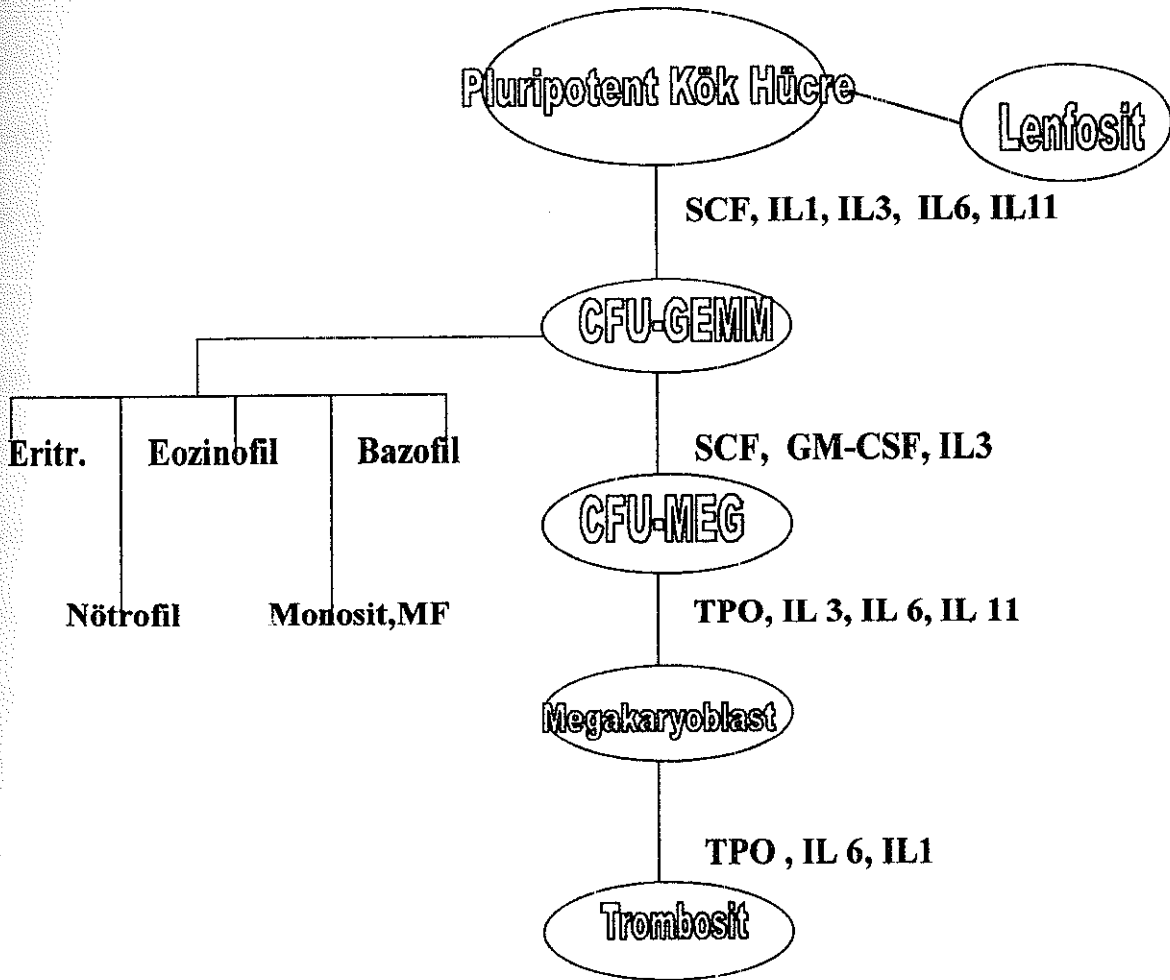
Trombositlerin megakaryositlerden köken aldığı ilk kez 1906 yılında Wright tarafından ortaya koyulmuştur (26). Megakaryositlerin trombosit üretimi gibi çok önemli bir görevi olmasına karşın sayıları oldukça azdır. Kemik iliğindeki çekirdekli hücre popülasyonunun sadece % 0.02- 0.05' ni oluştururlar. Sayılarının azlığı iki önemli fiziksel özellikleriyle kompanse edilir. Birincisi, megakaryositler çok büyük hücrelerdir .Büyük sitoplazmaları nedeniyle hücre başına bir kaç bin trombosit üretebilirler. İkinci olarak da megakaryositlerin büyük ve multilobüle nükleusları vardır. Bu nükleus normal 2N komplementer DNA'nın bir kaç katı kadar ploidi içerir. Endomitoza gittiği için poliploid olan normal insan megakaryositlerinin ortalama ploidi 16 N dir. Kemik iliğinde 64 N,128 N hatta 256 N lik megakaryositlere rastlamak olağandır. Hiperploidi nükleus fazla sayıda trombosit üretimine yol açan bir etkendir (18). Megakaryosit maturasyonu tablo 3 de gösterilmiştir (3).

Evre	Nükleus	Sitoplazma	Büyükük	İsim
I	Sık, tek lob	Bazofilik	6 – 24 µm	Megakaryoblast
II	At nalı	pembe	14 – 30 µm	Pre megakaryosit
III	Multilobüle	Pembe-mavi	15 – 56 µm	Granüler megkr.
IV	Multilobüle	Eozinofilik	20 – 50 µm	Matür megakary.

Tablo 3. Megakaryosit Maturasyonunun evreleri

Son yıllarda erken hematopoetik hücreleri prolifer eden ve olgunlaştıran çeşitli hematopoetik büyüme faktörleri bulunmuştur. Özellikle Stem Cell Factor (SCF), IL1, IL6, IL11'in erken hematopoetik hücrelerin IL3 bağımlı çoğalmasını artırdığı gösterilmiştir (27). Pluripotent kök hücre SCF, IL1, IL3, IL6, IL11 yardımıyla Colony Forming Unit-Granulocyte, Erythrocyte, Monocyte, Megakaryocyte (CFU-GEMM) halini alır. CFU-GEMM ise SCF, GM-CSF, IL3 aracılığıyla Colony Forming Unit-Megakaryocyte (CFU-MEG) farklılaşmasını yapar. CFU-MEG daha sonra çeşitli sayıda mitotik bölünmeye gider. Çoğalma sonrasında CFU-MEG 3 ya da 5 nükleer endomitoza gider ve poliploid megakaryositler ortaya çıkar. Megakaryosit farklılaşması ve trombosit oluşumu sırasında TPO, IL3, IL6 ve IL11 etkilidir (3, 26). IL6'nin etkisi IL3 ile sinerjistik ve primitif hematopoetik hücrelerde artmaya neden olur. Normal farelerde yüksek dozda IL6 verildiğinde trombosit sayısında %70 artma olurken, insanlardaki cevap tatminkar bulunmamıştır. IL6 İnsanlarda trombosit yapımında bir fizyolojik regülatör değildir (28). Bununla birlikte bulgular IL6'nın reaktif veya paraneoplastik trombositoziste rolü

olduğunu düşündürmektedir (29). IL 11 de IL 3 ile sinerji göstererek megakaryosit koloni uyarımını sağlar. IL 6 ile birlikte IL 11 verilmesinin hayvan deneylerinde dolaşan trombositleri % 30 – 50 oranında artırdığı gösterilmiştir (30). Daha önceleri megakaryopoezis üzerinde erken ve geç dönemde etki eden iki ayrı grup trombopoetik faktör olduğu düşünülürken,son yıllarda elde edilen “trombopoetin”in megakaryopoezde temel sitokin olduğu gösterilmiştir (28). Trombopoezis yolu şekil 1 de sunulmuştur.



Şekil 1. Trombopoezis ve etkili sitokinler

Trombositler

Trombositler kandaki en küçük hücrelerdir. Çapları 1 ile 4 µm arasındadır. Primer hemostaz için esas teşkil eden bu hücreler ,endotelium hasarı durumunda tıkaç oluştururlar.

Trombositlerin sayısı ve fonksiyonunda azalma olması durumunda aşırı kanama ortaya çıkar. Trombositopeniye bağlı kanamanın tipik özellikleri, deri ve müköz membranlarda peteşi ,ekimoz, epistaksis, hematüri, menoraji ve GİS kanamalarıdır. İntrakraniyal kanama daha nadir ortaya çıkar.

Normal trombosit sayısı 150 000 – 450 000 / mm³ arasındadır. Trombosit volümü 5 – 7 µL civarındadır. Trombosit üretimi, artmış kullanıma cevap olarak 8 katına kadar yükselebilir.

Trombosit yapımının arttığı dönemlerde dolaşıma henüz olgunlaşmadan çıkan genç trombositlerin ortalama trombosit hacmi (MPV), olgun trombositlerden daha fazladır. Dolaşıma verilen bu genç trombositler “Stres Trombositleri “ olarak adlandırılır ve yaşam süreçleri boyunca da büyük kalırlar. Artmış MPV, yıkıma bağlı olan ve olmayan trombositopeniyi ayırt etmede yardımcı değildir. Bernard Soulier sendromu orta derecede bir trombositopeni ile karakterize herediter trombosit fonksiyon bozukluklarından biridir. Glikoprotein I b ekspresyonunda kısmi veya tam eksiklik vardır. Trombositlerin MPV’si artmıştır. Megakaryositler normaldir. Wiskott Aldrich sendromu ise egzema, trombositopeni ve immün yetmezlik ile karakterize cinse bağlı resesif geçen bir hastalıktır. Normal veya artmış megakaryosit sayısına rağmen trombositopeni görülür, trombositler küçük ve defektiftir, MPV düşüktür (3). Megakaryosit sayıları normal olan, ancak trombositopeni bulunan her iki

hastalıkta da MPV değerleri farklıdır.

Trombosit yarı ömrü 7 – 10 gündür. Trombositopenik hastalarda transfüzyonla verilen trombositlerin yaşam süresi belirgin derecede düşüktür. Bu düşüşün hastaların trombositopeni derecesi ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (26,28).

Trombosit adezyonu için kollajen gibi ekstravasküler komponentlere de ihtiyaç vardır. Tromboksan salınımı ve endojen ADP, agregasyona yardımcı olur. Trombositlerin sahip olduğu fosfolipid, parsiyel tromboplastin aktivitesiyle birlikte koagülasyonun sağlanmasında önemli bir faktördür.

Neonatal Trombositopeni

Trombositopeni trombosit sayısının 150 000 / mm³'ün altında olması olarak tanımlanmaktadır. Trombositopeni insidansı konusunda değişik veriler bulunmaktadır. Neonatal yoğun bakım ünitelerinde yatan her 4 bebekten 1'inde trombositopeni geliştiği bildirilmektedir (31). Hasta preterm bebeklerde trombositopeni insidansı artmakta ve % 72 gibi yüksek değerlere ulaşmaktadır (32). Etkilenmiş bebeklerin % 75 de ilk 48 saatte trombositopeni ortaya çıkmaktadır. Ancak yapılan çalışmalar, sağlıklı yenidoğanlarda özellikle preterm bebeklerde yaşamın ilk 2 gününde ortaya çıkan ve herhangi bir nedene bağlanamayan trombositopeni olabileceğini de göstermektedir (33). “Erken Neonatal Trombositopeni “ olarak isimlendirilen bu trombositopeni tipinin görüldüğü infantlarda, doğum sırasında megakaryosit progenitör hücrelerde sayıca düşüklük olduğu saptanmıştır. Bu da erken dönemde ortaya çıkan trombositopeninin altında yatan nedenin ,bozulmuş fetal megakaryositopoez ve trombosit yapımı olduğunu kuvvetle düşündürmektedir.

Bozulmuş fetal megakaryopoezin sebebi ise henüz açıklanamamıştır (33).

Etyoloji

A.İnfantta trombositopeniye yol açan maternal bozukluklar ;

İlaç kullanımı (digoxin, klortiazid, sülfonamid deriveleri....)

Enfeksiyonlar (TORCH, bakteriyel veya viral enfeksiyonlar)

DIC

Şiddetli hipertansiyon

Antiplatelet antikolarlar

- a. Otoimmün trombositopeni (ITP, ilaç bağımlı trombositopeniler, SLE)
- b. İzimmün trombositopeni (izole izoimmün trombositopeni, eritroblastozis fetalis ile ilişkili izoimmün trombositopeni)

B.İnfantta trombositopeniye yol açan plasental bozukluklar

Korioanjyoma

Vasküler trombüs

Plasental abrubsiyon

C. Trombositopeniye yol açan neonatal bozukluklar

- a. Azalmış trombosit yapımı veya konjenital megakaryosit yokluğu

İzole

Trombocytopenia and Absans of Radius (TAR) sendromu , Fanconi

anemisi

Enfeksiyon

Konjenital lösemi

Trizomi 13, 18 veya 21

b. Artmış trombosit yıkımı

Bakteriyel sepsis (?)

TORCH

D I C

Necrotizan Enterocolitis (NEC)

c. Nedeni bilinmeyenler

Hiperbilürubinemi ve fototerapi

Polisitemi

Metabolik hastalıklar

Total parenteral beslenme

Artmış trombosit yıkımının infantların çoğunda trombositopeniden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Megakaryositleri yenidoğan döneminde kemik iliğinde tespit etmek oldukça güçtür. Bununla birlikte yapılan otopsilerde trombositopenik infantların megakaryosit sayılarının, nontrombositopenik olan infantlarla benzer olduğu gösterilmiştir (3 ,31).

Neonatal bakteriyel sepsis ise özel bir durumdur. Trombositopeninin neonatal sepsiste sık görülmesine karşın sebebine yönelik araştırmalar halen sürmektedir. Enfeksiyona bağlı trombositopeninin multifaktöriyel olduğu düşünülmekte ve enfeksiyon sırasında kemik iliğinde yetersiz yapım, tüketim fazlalığı (DIC)

bakteri ve bakteri ürünlerinin trombosit membranına bağlanması sonucu sekonder agregasyon ve adezyon kusurlarının etkili olduğu ileri sürülmektedir (3 ,31,32).

Prematüre infantlarda trombositopeni sıklıkla diğer problemlerle birlikte dir. Respiratuvar Distres Sendromu, Persistan Pulmoner Hipertansiyon, Nekrotizan Enterokolit ve preeklemtik anne bebeği olma olaya eşlik edebilir. Respiratuvar Distres sendromunda fibrin depozisyonu ile koagülasyon sisteminin aktivasyonu ve trombosit tüketimi söz konusudur. Persistan Pulmoner Hipertansiyonda intrapulmoner trombosit agregasyonu ve tromboxan A2 salınması etkindir. Etkilenmiş infatların yaklaşık yarısı trombositopeniktir ve bunların da % 20 de DIC gelişebilir (3).

TROMBOPOETİN

Tarihçe

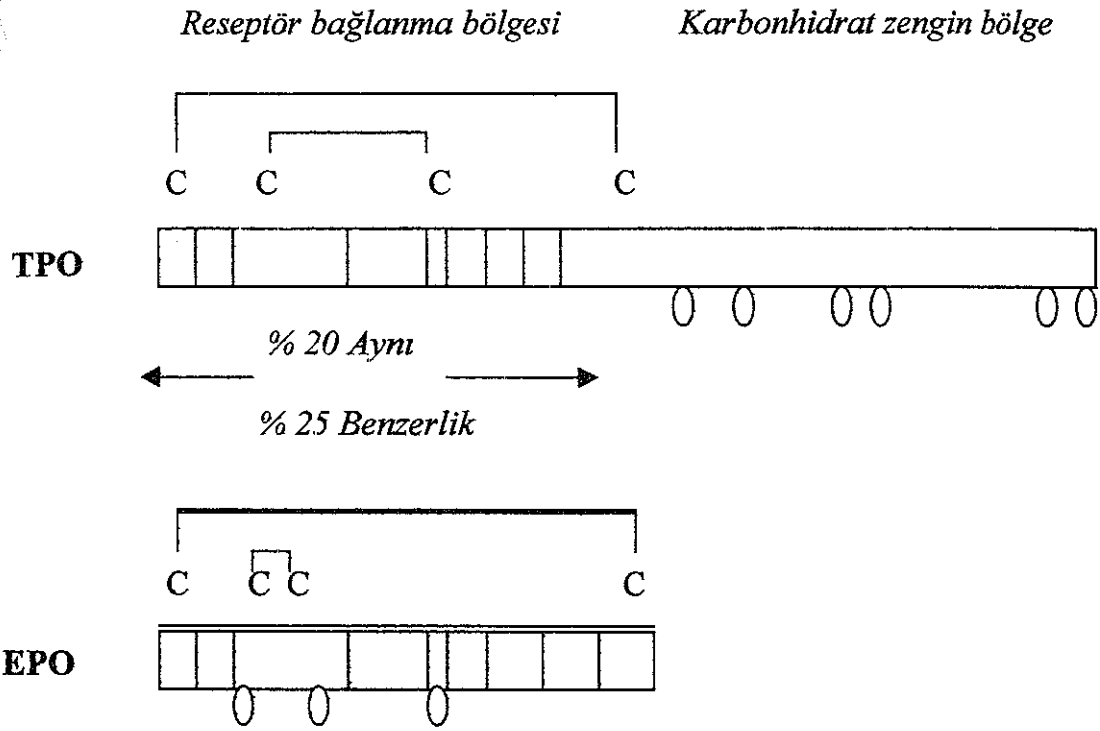
Trombopoetin (Tpo) terimi ilk kez Keleman tarafından 1958 yılında ifade edilmiş ve trombosit yapımının primer regülatörü olabileceği düşünülmüştür. 1970 ve 1980 yıllarında Tpo' yu ayırtmak amacıyla bir çok çalışma yapılmasına rağmen bu mümkün olamamıştır. Serum ve plazmadaki düzeyinin çok düşük olması bunu engellemiştir. 1990 yılında Souyri ve arkadaşları bir mürin retrovirüs kompleksi, Myeloproliferative Leukemia Virus'de bulunan ve farelerde miyeloproliferatif hastalıklara yol açma kapasitesinde olan *v- mpl* isimli bir onkogeni izole etmişlerdir. *V- mpl* 'nin insandaki hücresel homoloğu olan ve insan eritrolösemi hücre dizisinde bulunan *c - mpl* de 1992 yılında klonlanmıştır. Sekansı incelendiğinde hematopoetik büyüme faktörlerine çok benzediği görülmüştür. *C- mpl* salınımının eliminasyonu ile *in vitro* olarak megakaryopoezisin bozulduğu gözlenmiş ve bir çok araştırmacı *c- mpl*'nin Tpo için reseptör kodu olduğunu ileri sürmüştür (34, 35). Tpo'nun cDNA'sı son olarak 1994 yılında Lok ve Kaushansky tarafından klonlanmıştır (36).

Yapısal Özellikleri

Tpo 332 aminoasitten oluşan, 68 – 72 kd molekül ağırlığına sahip bir glikoproteindir. Diğer hematopoetik büyüme faktörleri 166 a.a. den daha kısadır. Geni 3. kromozomda q 27-28 de yer alır (37). Yapım yeri en fazla karaciğer olup

ayrıca böbrek , kemik iliği ve dalakta da yapıldığı düşünülmektedir. Tpo fetusta en erken 24. gestasyonel haftada tespit edilebilir.

Tpo nun yapısı primer olarak eritropoetine (Epo) benzer. Tpo ve Epo'nun yapısal özellikleri şekil 2 de gösterilmiştir.



Şekil 2. Trombopoetin ve eritropoetin yapısı

Tpo nun ilk 153 aminoasiti Epo ile % 20 oranında aynıdır, ek olarak diğer bölgelerde de % 25 oranında benzerlik gösterir. Tpo'nun yapısı iki ana bölgeye ayrılabilir. İlk 153 a.a.lık kısım dört alfa heliks yapısı içerir. Aminoterminal bölge olarak da bilinen N-terminal bölgesi Epo ile homologdur. Tpo 6 N-linked ve çeşitli sayıda O-linked glycosylation bölgelerinden oluşurken; 165 a.a.den oluşan Epo 3 N-linked ve bir O-linked glycosylation zinciri içerir. G-CSF ise küçük bir O

glycosylation bölgesi içerirken N - glycosylation içermez.

Tpo'nun 178 a.a içeren ikinci kısmı diğer proteinlere benzemez. Karboksiterminal bölgesi de denen bu bölge glycosylation bölgelerinden oluşur. Karbonhidrattan zengin karboksiterminal bölgesinin rolü henüz tam olarak bilinmemektedir. Dolaşımdaki proteinleri stabilize ettiği düşünülmektedir (34). Birinci kısım olan amino terminal bölgesi ise mpl reseptörünün bağlanma bölgesidir.

Rekombinant human Tpo (rhTPO ; Genentech, San Fransisco ,LA) doğal hormondaki ardışık polipeptidlerin tamamını içerir. Yine E.coli yardımıyla Chinese Hamster Ovary hücrelerde üretilen polietilen glikol konjuge rekombinant insan megakaryosit büyüme ve gelişme faktörü (PEG- rhMGDF) ile ilgili çalışmalar halen sürmektedir.

Trombopoetinin Regülasyonu

Tpo megakaryosit gelişimini, olgunlaşmasını ve megakaryositin trombosit dönüşmesini uyaran bir büyüme faktörüdür. Tpo düzeyleri ile trombosit sayıları arasında in vivo olarak ters bir ilişki vardır. Trombositler bağlanmak veya ayrılmak yoluyla dolaşan Tpo düzeyini regüle ederler. İnsan trombositleri Tpo reseptörleri için yüksek afinite gösterirler. Megakaryositler de Tpo reseptörüne sahiptirler (38, 39). Periferde yoğun trombosit yıkımı oluşturulan NF-E2 knock out farelerde kemik iliğindeki megakaryositler ve bunların reseptörleri sayesinde Tpo miktarının yükselmediği gösterilmiştir (40). Trombosit kitlesi, megakaryosit kitlesi ile birlikte Tpo düzeylerinin tespitinde anahtar rolü oynarlar.

Yapılan bir çalışmada ortalama trombosit sayısı 18 000 / mm³ olan, megakaryosit sayıları yetersiz aplastik anemili hastalarda Tpo düzeyinin

oldukça yüksek (1500 pg/ ml) olduğu, buna karşılık megakaryosit sayıları normal olan ve ortalama trombosit sayısı 16 000 / mm³ olan idiopatik trombositopenik purpuralı (ITP) hastalarda Tpo düzeylerinin 150 – 200 pg/ml gibi daha düşük değerlerde olduğu görülmüştür (5). Bu çalışma trombositopenik hastalarda ,kemik iliğinde megakaryopoezde azalma söz konusu olduğunda Tpo nun yüksek; periferde trombosit yıkımı ve kemik iliğinde artmış veya normal megakaryosit sayısı söz konusu olduğunda ise Tpo nun düşük bulunmasını göstermesi açısından anlamlıdır. Trombositopenide Tpo düzeyi sadece trombosit sayısı ile değil megakaryosit sayısı ile de yakından ilgili görünmektedir .

Hou M ve arkadaşlarının (41) yaptığı çalışmada kronik idiopatik trombositopenik purpuralı hastalarda Tpo düzeyleri 64 ± 20 pg/ml, şiddetli aplastik anemili hastalarda 1514 ± 336 pg/ml, kemoterapi bağımlı kemik iliği hipoplazisinde 1950 ± 1684 pg / ml, miyelodisplastik sendromda (MDS) 68 ± 23 pg /ml ve sağlıklı adultlarda 66 ± 12 pg /ml bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda da kemik iliğinde megakaryosit yapım yetersizliği ile giden durumlarda, serum Tpo düzeylerinde önemli yükselme tespit edilirken, megakaryosit sayıları normal olan İTP ve MDS'de Tpo değerlerinin sağlıklı adult değerleri ile benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir. Sonuçlar megakaryosit sayısının plazma Tpo konsantrasyonuna direkt etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca Tpo'nun İTP ve dismegakaryopoeze bağlı trombositopeninin ayırımında yardımcı olamadığı da görülmüştür.

Normal insanlarda Tpo düzeyleri konusunda yapılan çeşitli çalışmalar vardır. Tpo erişkin erkeklerde ortalama 28 pg/ml, kadınlarda da 25 pg/ml düzeyindedir(42). Daha önce yapılan bir çalışmada ise sağlıklı adultlarda dolaşan Tpo

düzeylerinin 150 – 200 pg/ml'nin altında olduğu (o dönemde tespit edilebilen en alt sınır değerleri) ileri sürülmekteydi (5). Yenidoğanlarda Tpo düzeyleri konusunda yeterli veri bulunmamakla birlikte yapılan tek çalışmada term bebeklerde ortalama değeri 145 pg/ml, pretermelerde ise 132 pg/ml bulunmuştur (43).

Karaciğer Tpo üretiminde majör rolü kemik iliği ile birlikte üstlenen organdır. Sirozu olan ve trombositopenisi bulunan hastalarda serum Tpo düzeylerinin transplantasyon öncesinde düşük olduğu (< 200 pg/ml) gösterilmiştir. Transplantasyon sonrası yapılan ölçümlerde Tpo artmakta ve yaklaşık olarak 8. gün içinde 500 pg/ml düzeyine yükselmektedir. Bu dönemde trombosit sayılarında da düzelmeye eş zamanlı olarak ortaya çıkmaktadır (44). Bu bulgular şiddetli karaciğer hastalıklarında ortaya çıkan orta derecedeki trombositopeniden yetersiz Tpo yapımının sorumlu olduğunu göstermektedir.

Trombopoetinin Etkileri

Serum içeren agar kültürlerde tek başına veya IL 3 ya da SCF ile birlikte megakaryosit koloni oluşumunu uyarmaktadır (45). Tpo varlığında büyük, poliploid, asetil kolinesteraz (+) megakaryositler oluşmakta ve IL 3, IL 6, IL 11 ve SCF gibi trombopoetik hematopoetik büyüme faktörleri ile yapılan kültürlerle göre bu megakaryositler daha çok, daha büyük ve daha poliploid olmaktadır (46).

Tpo nun etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, genetik mühendislikle farelerde embriyonik stem cell hedeflenerek, Tpo veya onun reseptörü olan mpl yok edilmiş, Tpo veya mpl'si olmayan farelerde trombosit sayılarının normalin % 10 –15 i kadarı olduğu ,eritrosit ve lökosit sayılarının ise normal

olduğu, ancak bu farelerin detaylı incelemelerinde bir çok hematopoetik progenitör hücrede de azalma olduğu (CFU-Meg, BFU-E, CFU- Granülosit,makrofaj, CFU-granülosit, makrofaj / eritroid / megakarosit) görülmüştür (47 , 48). Bu bulgular Tpo nun stem cell yapımında da önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Tpo normal farelere verildiğinde de trombosit sayısında artma görülürken, eritrosit ve lökosit sayılarına etkisinin sınırlı olduğu saptanmıştır. Tpo uygulanan miyelosuprese farelerin trombosit ve eritrosit sayılarında plaseboya göre belirgin düzelme olduğu gösterilmiştir. Yine bu hayvanlarda CFU-Meg, CFU- Granulosit,makrofaj, BFU-E, CFU- granulosit,makrofaj / eritroid / megakaryosit kolonilerinde artışlar tespit edilmiştir (49, 50). Sonuç olarak Tpo sadece megakaryositlere spesifik değildir. Tpo'nun ileride iyatrojenik veya doğal olarak ortaya çıkan miyelosupresyon durumlarının tedavisinde yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Tpo diğer hematopoetik büyüme faktörlerine benzemekle birlikte etkisi onlara göre daha geç olarak ortaya çıkar. Etkisi 4. günde başlar, 12 . günde maksimum seviyeye ulaşır. Yarı ömrü 20 – 30 saat olan Tpo nun trombosit sayısını, doza bağımlı olarak % 61 – 213 oranında artırdığı gösterilmiştir (51).

Tpo , Janus family kinase (JAK 2 ve TYK2) içeren insan trombositlerindeki multipl proteinlerin hızlı tirozin fosforilasyonunu stimüle eder. Tpo nun kendisi trombosit agregasyonu veya dens granül sekresyonuna etkili değildir. Fakat diğer stimuluslar tarafından verilen cevapları güçlendirir. Tpo, aynı zamanda fosfolipaz C aktivasyonunu kuvvetlendirir, İntrasellüler Ca ++ yükselmesini sağlar ve trombositlerin aktivasyonunda önemli bir fizyolojik rol oynar (52).

Human Tpo nun kendisi trombosit agregasyonu yapmaz ancak özellikle agregasyonun ikinci kısmı olan, ADP bağımlı agregasyonu düzenler. Bu etkisi 5 ng / ml üzerinde doz bağımlı olarak ortaya çıkar. Tpo nun diaçil gliserol ve inositol 1,4,5 trifosfat yapımında düzenleyici rol oynadığı düşünülmektedir. Aynı zamanda trombin bağımlı alfa granül sekresyonunun da düzenleyicisidir (53).

Tpo nun eritropoezi stimüle ettiği rapor edilmiştir, fakat stimülasyon mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. EPO ve IL 3 varlığında eritroid koloni formasyonunda yaklaşık % 25 lik bir artış yapabildiği gösterilmiştir. Tpo nun eritroid progenitör hücrelere direkt stimülatör etkisi sınırlıdır. Fakat apoptotik hücre ölümlerinin hızlanmasını, erken eritroid progenitör hücrelerde önleyerek indirekt artış yaptığı düşünülmektedir (54 , 55).

Tpo 0.05 – 10 ng / ml dozlarda PNL cevabını artırmaktadır. Aynı zamanda IL 8 ' in erken salınması ve gecikmiş sentezinde de rolü olduğu düşünülmektedir (56).

Tpo tedavisi ile ilgili klinik çalışmalar son dönemde ağırlık kazanmıştır. Kemoterapi öncesi PEG- rHu MGDF ve rhTPO verilmesinin trombosit yapımının stimülasyonu ile sonlandığı gösterilmiştir. 10 gün boyunca 1ml /kg / gün dozunda PEG- rHu MGDF verilmesi ile trombosit sayısının 180 000 /mm³ 'e yükseldiği görülmüştür. Tek doz 2.4 ml /kg subkutan rhTPO verilmesi halinde de trombosit sayısının birkaç gün içinde ikiye katlandığı gösterilmiştir. PEG- rHu MGDF tedavisini 7 –10 gün boyunca alan hastalarda pik trombosit sayısı tedavinin 12. gününde ortaya çıkmaktadır (57, 58). Kanseri hastalarında Tpo kullanımı ile trombosit transfüzyonlarının azaltılması, dolayısıyla hastanede kalış süresi, host reaksiyon

riski ve enfeksiyon riskinin azaltılması amaçlanmaktadır.

“Recombinant Human Thrombopoietin” Kullanım alanları ; (4,59,60)

Hematoloji

Aplastik anemi

Miyelodisplastik sendromlar

Konjenital trombositopeni

TAR

İlaçlara bağlı trombositopeni

Onkoloji

Solid tümör kemoterapisi ve akut lösemi kemoterapisinde profilaktik olarak

Radyoterapi

Kemoterapiye bağlı trombositopeninin primer tedavisi

Kemik iliği transplantasyonunda

Cerrahi

Karaciğer transplantasyonu

Karaciğerin şiddetli tutulduğu hastalıklarda

Kalp ve diğer majör cerrahilerde

Transfüzyon

Periferik kan veya kemik iliği progenitör hücrelerin veriminin artırılması

Periferik kan, kordon kanı veya kemik iliğinde progenitör hücrelerin in vitro ekspansiyonunun sağlanması

İn vivo trombosit üretimi

Tromboforez donörlerinin veriminin artırılması

Trombosit depolama yetmezliğinin azaltılması

OLGULAR VE YÖNTEM

Çalışma Temmuz 1997 - Haziran 1998 tarihleri arasında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan servisinde prospektif olarak gerçekleştirildi. Kadın Doğum servisinde doğduktan sonra yenidoğan ünitesine alınan bebeklerle, başka bir merkezden refere edilen bebekler arasında sepsis tanısı alan ve DIC olmaksızın trombositopeni saptanan vakalar çalışma grubunu oluşturdu.

Perinatal asfiksi hikayesi, intrauterin gelişme geriliği olan, protrombin / parsiyel tromboplastin zamanı uzun bulunan, kan değişimi uygulanmış olan, trombositopeni yapan ilaç kullanılan, ayrıca maternal şiddetli hipertansiyon veya maternal ITP saptanan olgular çalışmaya alınmadılar.

Bu özelliklere uygun 21 trombositopenik sepsisli bebek çalışmaya alındı. Bu bebeklerin 16 'sı preterm, 5 'i term bebeklerden oluşuyordu. Kontrol grubu olarak da benzer gestasyon haftasına ve postnatal yaşa sahip 15 sağlıklı preterm bebekle, 9 sağlıklı term bebek çalışmaya alındı.

Hasta grubunda Neonatal Sepsis tanısı klinik ve laboratuvar bulguları dikkate alınarak kondu. Fizik muayenede ateş veya hipotermi, letarji veya irritabilite, takipne, siyanoz, hepatosplenomegali, beslenme intoleransı, abdominal distansiyon bulgularından en az üçünün saptandığı olgular sepsis ön tanısı ile laboratuvar bulguları açısından değerlendirildiler.

Sepsis tanısını desteklemek için laboratuvar parametrelerinden Beyaz Küre sayımı, periferik yayma, İmmatür / Total (I / T) nötrofil oranı, CRP , Kan, idrar ve yoğun bakım desteği altında olanlardan trakea kültürleri alındı.

Kan Kültürleri

Sepsis düşünülen her olgudan steril koşullar sağlanarak, venöz yoldan 1 ml olacak şekilde kan alınıp kültür vasatlarına ekildi. Kan kültürlerinin ekiminde Bak -Tek kültür vasatları kullanıldı. (*Pedi - Bact blood culture, Organon Technica*)
Sonuçlar 24-48 saat içinde alındı.

Trombosit ve Beyaz Küre Sayımı

Trombosit ve Beyaz Küre sayımı EDTA 'lı tüplere alınan örneklerden otomatik cell-counter (*Cell - DYN 3500 R, Abbott*) kullanılarak yapıldı. Trombositopeni, trombosit sayısının 150 000 / mm³ 'den daha düşük sayıda olması olarak kabul edildi. (2, 3, 61) Beyaz küre sayısının 5000 - 24 000 / mm³ arasında olması normal olarak kabul edildi. Beyaz küre sayısının değerlendirilmesinde Manroe kriterleri esas alındı. 5 000 / mm³ 'ün altında olması lökopeni, 24 000 / mm³'ün üzerinde olması lökositoz olarak değerlendirildi. (18)

Periferik Yayma

Wright boyası ile boyanarak hem trombositler hem de nötrofiller açısından değerlendirildi. Periferik yaymada sola kayma, toksik granülasyon, toksik vakuolizasyon saptanması sepsisi destekler bulgular olarak kabul edildi. Ayrıca periferik yaymada 100 hücre sayılarak immatür / total nötrofil oranları her hasta için hesaplandı. Manroe kriterlerine göre (18) I / T 'nin 0.2 'nin üzerinde olması anlamlı yüksek kabul edildi ve enfeksiyon lehine yorumlandı.

C- Reactive Protein (CRP)

Sepsis düşünölen olgularda serumdan nefelometrik yöntemle çalışıldı. (*Bec – Man Nephelometric CRP kit*) 0.1 - 1.0 mg / dl arasındaki değerler normal, 1.0 mg / dl 'nin üzeri yüksek kabul edildi.

Kan Örnekleri

Tpo için kan örnekleri her hastada sepsis ve trombositopeni saptandığı anda kontrol grubunda ise hastalarla benzer postnatal yaşta alındı. Kan örneklerinin plazmaları ilk 1 saat içinde santrifüj edilip ayrılarak, - 20 C' de saklandı. Tüm örnekler aynı anda ve her örnek çift olarak çalışıldı.

Trombopoetin Düzeyinin saptanması

Plazma örneklerinden ELISA yöntemiyle (*R & D Systems Quantikine Human Tpo ELISA*) kit kullanılarak Tpo düzeyleri ölçüldü. Tpo için en düşük tespit limiti 15 pg / ml idi.

İstatistiksel Analizler

Mann- Whitney U testi, Student t testi ve farklı gruplar arasındaki analizleri karşılaştırmada da Kruskal Wallis testi kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 21 trombositopenik sepsisli vakanın 5'i term, 16 'sı preterm bebeklerden oluşuyordu. Sepsisli vakaların % 52 'si (n: 11) erkek , % 48 'i (n: 10) kızdı. Preterm bebeklerin median gestasyon yaşı 29.5 hafta (27 – 34 hf), median ağırlıkları da 1385 gramdı. (750 – 2400 gr) Term trombositopenik sepsisli vakaların median gestasyon yaşları 38 hafta (38 – 40 hf), ağırlıkları da 3200 gramdı. (2800 – 3800 gr) Sepsis tanısı term bebeklerde 4. günde (2 – 17. gün), preterm bebeklerde 3. günde (2 – 10.gün) koyulmuştu (Tablo 4, 5).

Tablo 4. Term sepsisli vakaların klinik özellikleri

Adı	Gestasyon Yaşı (hafta)	Yaş * (gün)	Cins	Doğum Ağırlığı (gm)
D. B.	38	2	K	2800
T. C.	40	17	K	2800
A. B.	38	4	E	3170
A. B.	38	4	E	3800
O. B.	40	2	E	3400

* Kan örneğinin alındığı postnatal yaş

Tablo 5. Preterm sepsisli vakaların klinik özellikleri

Adı	Gestasyon Yaşı (hafta)	Yaş * (gün)	Cins	Doğum Ağırlığı (gm)
G. B.	32	3	K	2200
K. B.	34	2	E	2400
E. B.	34	2	K	2350
D. B.	31	6	E	1570
Ş. B.	30	3	K	1506
U. B.	28	2	K	885
K. B.	29	3	K	1283
K. B.	34	2	E	2150
A. B.	30	5	E	918
T. B.	32	2	E	2300
G. B.	29	5	E	1285
Ö. B.	27	10	E	793
Ş. B.	27	6	K	750
Ö. B.	27	5	E	850
B. B.	32	2	K	2300
Ç. B.	27	2	K	888

* Kan örneğinin alındığı postnatal yaş

Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bebeklerin 9 'u term, 15'i preterm ve 14 'ü (% 58) erkek, 10 'u (% 42) kızdı. 15 preterm bebeğin median gestasyon haftası 32 hafta (27 – 34 hf), 9 term bebeğin ise 38 haftaydı (38 – 40 hf.). Preterm bebeklerin median ağırlıkları 1600 gram (906 – 2600 gr), term bebeklerin ise 3200 gramdı. (2500 – 3850 gr.) . Kan örnekleri preterm bebeklerden yaşamın 3. gününde (2 – 13.gün), term bebeklerden ise 4. günde (3 – 18. gün) alındı (Tablo 6, 7).

Tablo 6. Term kontrol vakaların klinik özellikleri

Adı	Gestasyon Yaşı (hafta)	Yaş * (gün)	Cins	Doğum Ağırlığı (gm)
K. B.	38	3	E	3450
M. B.	38	4	E	4600
B. B.	39	2	K	3100
Ç. B.	38	18	K	3300
K. B.	40	6	E	3750
Ö. B.	38	4	E	3100
Ç. B.	38	2	E	3500
Y. B.	38	2	E	3720
T. B.	38	3	K	3600

* Kan örneğinin alındığı postnatal yaş

Tablo 7. Preterm kontrol vakaların klinik özellikleri

Adı	Gestasyon Yaşı (hafta)	Yaş * (gün)	Cins	Doğum Ağırlığı (gm)
S. B.	27	3	K	906
Ş. B.	29	7	K	1200
B. B.	32	7	E	1800
B. B.	31	3	E	1750
K. B.	30	13	K	1600
K. B.	29	2	K	1089
E. B.	32	2	E	1846
A. B.	29	2	E	918
K. B.	34	3	E	2000
M. B.	34	2	K	2400
A. B.	34	2	E	2600
C. B.	34	3	K	2300
A. B.	33	2	E	1400
Ş. B.	31	3	K	1500
Ö. B.	32	2	E	1600

* Kan örneğinin alındığı postnatal yaş

Term / preterm sağlıklı ve sepsisli gruplar ayrı ayrı ele alındığında gestasyon haftaları ve ağırlıkları açısından aralarında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p > 0.05$).

Sepsisli vakalarda en sık rastlanan klinik bulgular ; 18 vakada hipoaktivite (%85), 16 vakada takipne (% 76), 14 vakada GIS bulguları (% 66), 8 vakada hepatomegali (% 38) şeklindeydi. Ateş 3 vakada olaya eşlik ederken ,hipotermi sadece 2 vakada tespit edildi. Laboratuvar bulguları olarak CRP pozitifliği 14 vakada saptanırken, lökositoz ve lökopeni 5 'er vakada ortaya çıktı. I / T oranının 0.2 ' nin üzerinde olduğu 3 vaka vardı (Tablo 8 , 9). 5 bebeğin kan kültüründe üreme olurken (4 vakada S. Auerus, 1 vakada Enterococcus), 5 bebeğin de trakea kültürlerinde üreme oldu. (4 vakada Pseudomonas, 1 vakada S.Auerus) 11 vakanın kültürlerinde üreme olmadı ancak klinik bulgulara eşlik eden ve enfeksiyonu destekleyen laboratuvar bulguları (lökositoz,lökopeni, CRP yüksekliği, I / T oranında artma) olması nebedeniyle bu hastalar klinik sepsis kabul edilerek tedavi edildiler. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları ile sıklığı Tablo 10 ' da gösterilmiştir.

Tablo 8. Term sepsisli vakaların laboratuvar özellikleri

Adı	Beyaz Küre (mm ³)	Trombosit (mm ³)	CRP (mg / dl)	I / T (0.2 ↑)	Kan Kültürü
D. B.	42 300	94 000	(--)	N	S. areus
T. C.	3300	14 000	(--)	N	S. aerus
A. B.	16 400	73 200	1.4	N	Enterococcus
A. B.	4680	55 900	(--)	N	(--)
O. B.	3200	58 300	2.6	N	(--)

Tablo 9. Preterm sepsisli vakaların laboratuvar özellikleri

Adı	Beyaz Küre (/ mm ³)	Trombosit (/ mm ³)	CRP (mg/dl)	I / T (0.2 ↑)	Kültürler (T:trakea,K:kan)
G.B.	11 500	65 000	(--)	N	(--)
K.B.	20 300	63 000	3.6	N	(--)
E.B.	17 900	36 000	5.0	0.21	(--)
D.B.	11 700	19 900	0.9	N	(--)
Ş.B.	6540	60 700	2.8	N	(--)
U.B.	6900	71 000	(--)	N	(--)
K.B.	4100	20 000	1.1	N	(--)
K.B.	32 800	83 000	2.5	0.20	(--)
A.B.	5300	30 600	24	N	(--)
T.B.	27 800	52 000	(--)	N	T, Pseudomonas
G.B.	15 200	60 600	1.2	N	T, S.aerus
Ö.B.	24 500	37 000	1.1	0.21	K, S. aerus
Ş.B.	12 500	42 000	1.2	N	K, S. aerus
Ö.B.	28 000	67 000	(--)	N	T, Pseudomonas
B.B.	6500	46 500	6.8	N	T, Pseudomonas
Ç.B.	8170	74 300	1.2	N	T, Pseudomonas

Tablo 10. Sepsisli vakalardaki klinik ve laboratuvar özelliklerin görülme sıklıkları

Bulgular	Sayı	Yüzde (%)
Hipoaktivite	18	85
Takipne	16	76
GIS Bulguları	14	66
Hepatomegali	8	38
Periferik dolaşım bozukluğu	7	33
Ateş	3	14
Hipotermi	2	10
Metabolik asidoz	5	23
Lökositoz (24 000 ↑)	5	23
Lökopeni (5000 ↓)	5	23
I / T oranı (0.2 ↑)	3	14
C R P (1 mg / dl ↑)	14	66

Beyaz küre sayılarının median değerleri term trombositopenik sepsisli bebeklerde 4600 / mm³ (3300 – 42300 / mm³), sağlıklı termlerde 16200 / mm³ (9800- 20 500 / mm³), trombositopenik sepsisli preterm bebeklerde 12 000 / mm³ (4100 – 32 800), sağlıklı pretermelerde 11 500 / mm³ (5800 – 19 000 / mm³) bulundu. Dört grup arasında beyaz küre sayıları açısından anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p > 0.05$).

Trombosit sayılarının sepsisli preterm grupta median değeri 56 000 / mm³ iken (19 000 – 83 000 / mm³), sepsisli term vakalarda 58 000 / mm³ (14 000- 73 000 / mm³) idi. Sağlıklı kontrol vakalarının trombosit sayıları preterm vakalarda 260 000 / mm³ (156 000 – 360 000 / mm³), term vakalarda 250 000 / mm³ (158 000- 396 000 / mm³) şeklindeydi.

Sepsisli vakalardaki trombosit sayıları, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.001$). Sepsisli term ve preterm gruplar arasında trombosit sayıları arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Grupların trombosit sayıları ve Tpo değerleri Tablo 11 – 14'de verildi. Grupların median değerleri alındığında Tpo değerleri preterm sepsisli trombositopenik vakalarda 258 pg / ml (88 – 1150 pg / ml), preterm sağlıklı kontrol vakalarda 87 pg / ml (31 – 224 pg / ml) bulundu. Term trombositopenik sepsisli vakalarda Tpo değeri 209 pg / ml (201 – 1271 pg / ml) iken, term sağlıklı kontrol vakalarda 62 pg / ml (32 – 85 pg / ml) bulundu (Tablo 15).

Tablo 11. Term sepsisli vakaların trombosit sayıları ve Tpo değerleri

Adı	Trombosit sayısı (mm3)	TPO (pg / ml)
D. B.	94 000	209
T. C.	14 000	201
A. B.	73 200	134
A. B.	55 900	1271
O. B.	58 300	623

Tablo 12. Term kontrol vakaların trombosit sayıları ve Tpo değerleri

Adı	Trombosit sayısı (/ mm3)	Tpo (pg / ml)
K. B.	362 000	56
M. B.	158 000	79
B. B.	196 000	62
Ç. B.	192 000	85
K. B.	223 000	51
Ö. B.	266 000	64
Ç. B.	278 000	32
Y. B.	396 000	35
T. B.	250 000	70

Tablo 13. Preterm sepsisli vakaların trombosit sayıları ve Tpo değerleri

Adı	Trombosit sayısı (/ mm³)	Tpo (pg / ml)
G.B.	65 000	88
K.B.	63 000	232
E.B.	36 000	137
D.B.	19 900	363
Ş.B.	60 700	151
U.B.	71 000	276
K.B.	20 000	254
K.B.	83 000	379
A.B.	30 600	878
T.B.	52 000	1150
G.B.	60 600	59
Ö.B.	37 000	80
Ş.B.	42 000	228
Ö.B.	67 000	320
B.B.	46 500	262
Ç.B.	74 300	380

Tablo 14. Preterm kontrol vakalarının trombosit sayıları ve Tpo değerleri

Adı	Trombosit sayısı (/ mm³)	Tpo (pg / ml)
S. B.	161 000	145
Ş. B.	165 000	31
B. B.	356 000	74
B. B.	168 000	107
K. B.	265 000	56
K. B.	281 000	74
E. B.	263 000	75
A. B.	183 000	224
K. B.	156 000	152
M. B.	201 000	221
A. B.	356 000	91
C. B.	319 000	48
A. B.	222 000	31
Ş. B.	360 000	126
Ö. B.	260 000	87

Sağlıklı term bebeklerin Tpo değerleri, sağlıklı preterm bebeklerle karşılaştırıldığında anlamlı düşük bulundu ($p < 0.05$).

Term ve preterm sepsisli trombositopenik bebeklerin Tpo değerleri karşılaştırıldığında , aralarında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p > 0.05$).

Tpo değerleri trombositopenik term bebeklerde, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$).

Benzer Şekilde trombositopenik preterm bebeklerin Tpo değerleri de, sağlıklı preterm kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.05$).

Tablo 15. Trombositopenik ve sağlıklı bebeklerin Tpo değerleri

	Trombosit sayısı * (/mm3)	TPO * (pg/ml)	P değerleri
Trombositopenik Term (n: 5)	58 000 (14000-73000)	209 ** (201- 1271)	P < 0.001
Sağlıklı term (n: 9)	250 000 (158000-396000)	62 (32 -85)	
Trombositopenik Preterm (n:16)	56 000 (19000-83000)	258 *** (88 - 1150)	P < 0.05
Sağlıklı preterm (n: 15)	260 000 (156000-360000)	87 **** (31 - 224)	P < 0.05

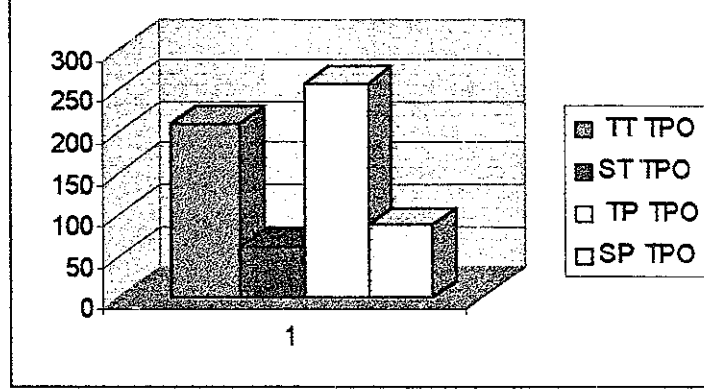
* Değerler median olarak alınmıştır.

** Sağlıklı term bebeklere göre anlamlı yüksek. ($p < 0.001$)

*** Sağlıklı preterm bebeklere göre anlamlı yüksek. ($p < 0.05$)

**** Sağlıklı term bebeklere göre anlamlı yüksek ($p < 0.05$)

Trombositopenik ve sağlıklı grupların Tpo değerleri Şekil 3 'de gösterilmiştir.

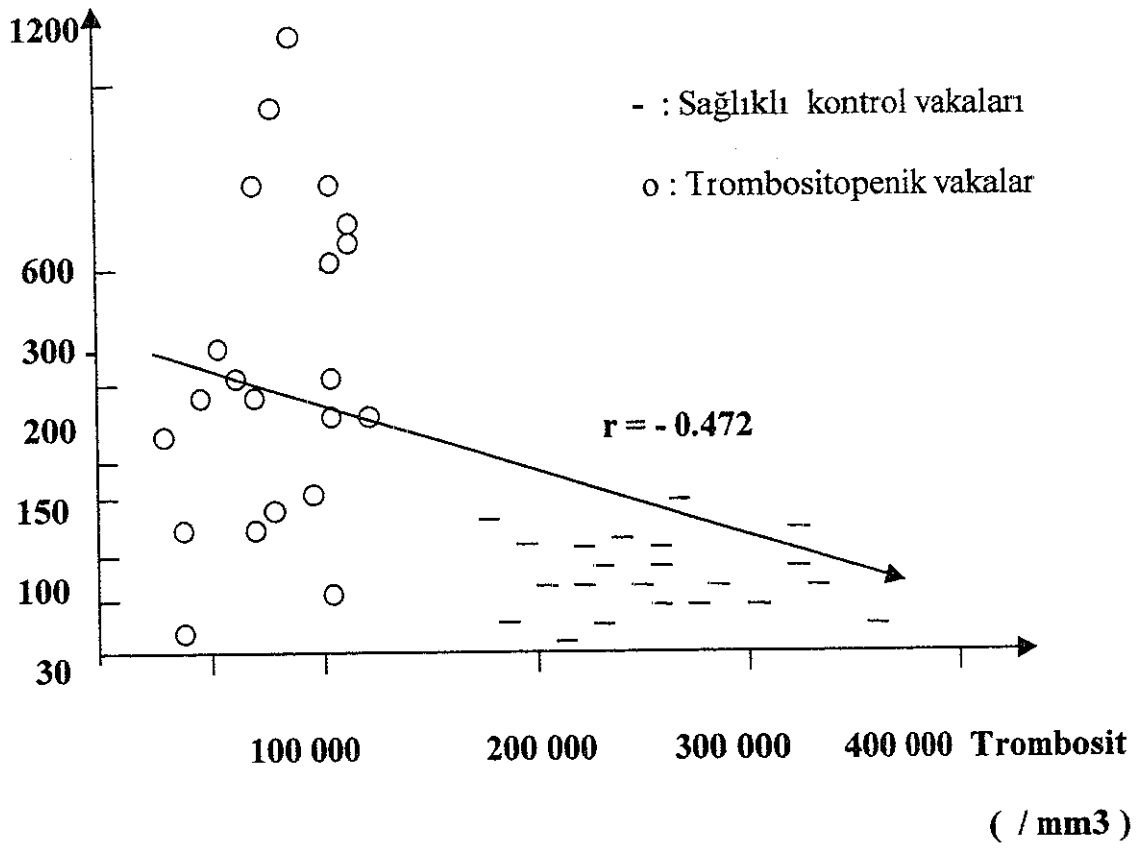


Şekil 3. Grupların Tpo değerlerinin karşılaştırılması

(TT : Trombositopenik term, ST: sağlıklı term, TP: trombositopenik preterm, SP: sağlıklı preterm)

Term ve preterm vakalar ayrı ayrı ele alındığında trombosit sayıları ile Tpo değerleri arasında korelasyon gösterilemedi. Term ve preterm sepsisli grupta da korelasyon saptanamadı (grupların ayrı ayrı ele alındığında yeterli sayıda olmaması nedeniyle). Ancak tüm gruplar ele alındığında Tpo değerleri ile trombosit sayıları arasında anlamlı ters bir ilişki olduğu görüldü. ($r = -0.472$, $p < 0.001$) (Şekil 4)

TPO (pg / ml)



Şekil 4. Trombosit sayıları ve Tpo düzeyleri arasındaki ters ilişki ($p < 0.001$)

TARTIŞMA

Neonatal Sepsis enfeksiyon etkeninin endojen veya eksojen bir kaynaktan vücuda invazyonu sonucu, yaşamın ilk ayında ortaya çıkan çeşitli semptomlarla karakterize klinik bir sendromdur. Tanı ve tedavideki yeni gelişmelere rağmen neonatal sepsis halen morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden birini oluşturmaya devam etmektedir. Bunda özellikle yeni geliştirilen yaşam destek teknikleriyle prematürel ve riskli bebeklerin yaşama olanaklarının artırılması, uzun süre yoğun bakım ünitelerinde tedavi görmeleri etkindir (2).

Neonatal sepsisin kesin tanısı etkenin kan kültüründe izole edilmesiyle konulmaktadır. Ancak alınan kan kültüründe üreme olup olmadığının anlaşılabilmesi için en erken 24 saat geçmesi gerektiğinden, sepsisli bebeğin tanınmasında klinik bulgular ve yardımcı laboratuvar testleri önemli rol oynamaktadır. Bebeğin emmesinde azalma olması, hipoaktivite, dolaşım bozukluğu bulguları, apne veya takipnesinin olması, hepatomegali, ateş veya hipotermi olması sepsis açısından uyarıcı bulgulardır. Sepsis şüphesi olan bu bebeklerin kültürlerin yanısıra yardımcı laboratuvar testleri ile değerlendirilmeleri gereklidir (beyaz küre sayımı, periferik yayma, I / T oranının hesaplanması, trombosit sayımı, CRP değerinin saptanması) (1, 2).

Kültür pozitifliği saptanamayan olgularda özellikle bu klinik bulgular ve yardımcı laboratuvar testleri aracılığıyla sepsis tanısı koyulabilir.

Çalışmamızda klinik olarak sepsis düşünölen 21 olgunun 5 'inin kan kültüründe, 5'inin de trakea kültürlerinde etken izole edilirken, 11 olgunun kültürlerinde üreme olmadı. Kültüründe üreme olmayan 11 olgudan 8 'inin başka bir sağlık merkezinden antibiyotik tedavisi başlanarak refere edilmesinin kültürlerde üreme saptanamamasının nedeni olabileceği, ayrıca kan kültürünün alınma tekniği veya kültür için alınan kanın miktarının az oluşunun da etkenin üretilmemesinden sorumlu olabileceği düşünöldü. Kültür negatif 11 vakada sepsis tanısı ; hipoaktivite , takipne, GIS bulguları, hepatomegali, periferik dolaşım bozukluğu, ateş veya hipotermi gibi klinik bulgulardan en az üçünün bulunması ; trombositopeni temel bulgu olmak üzere lökositoz veya lökopeni, metabolik asidoz, I / T oranının 0.2 'nin üzerinde olması ve CRP pozitifliği gibi yardımcı laboratuvar bulgularından en az ikisinin pozitif olması koşuluyla koyuldu (Tablo 2, 10).

Neonatal sepsiste trombositopeni dikkat çekici bir bulgudur. Sağlıklı yenidoğanlarda trombosit sayısı 150 000 – 450 000 / mm³ arasında değişir. Yapılan bir çalışmada bu sayının kord kanında 290 000 /mm³, yaşamın ilk gününde 190 000 / mm³, 7. günde 210 000 / mm³, 14. gününde 250 000/ mm³ dolayında olduğu gösterilmiştir (3). Bizim çalışmamızda sağlıklı term bebeklerin trombosit sayılarının median değeri 250 000 /mm³, sağlıklı preterm bebeklerin trombosit sayılarının median değeri ise 260 000 / mm³ bulundu. Trombosit sayılarına ortalama 4. günde bakıldı.

Neonatal trombositopeni trombosit sayısının $150\ 000 / \text{mm}^3$ 'ün altında olması olarak tanımlanmıştır (3, 61). Etyolojisinde annenin kullandığı ilaçlar, annenin şiddetli hipertansiyonu, plasental sebepler, antitrombosit antikor mevcudiyeti, DIC, metabolik hastalıklar gibi bir çok neden vardır. Sepsis de bu nedenlerden biridir. Sepsiste trombositopeninin nedeni henüz tam olarak açıklanamamıştır. Enfeksiyona bağlı yapım yetersizliği, periferik yıkım (DIC ' e bağlı), bakteri endotoksinlerinin trombositler üzerine direkt toksik etkisi ile oluşan adezyon ve agregasyon kusurları ileri sürülen teorilerdendir (31, 32).

Trombositopeninin etyopatogenezinin anlaşılabilmesi için megakaryosit ve progenitörlerinin değerlendirilmesi ve trombosit oluşum basamaklarında etkili büyüme faktörlerinin iyi bilinmesi gereklidir. Term ve preterm bebeklerde megakaryosit progenitör sayıları konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Murray ve arkadaşlarının (43) yaptığı çalışmada term bebeklerde megakaryosit progenitör sayısı 3.85×10^3 ($2.65 - 14.9 \times 10^3$), preterm bebeklerde 3.38×10^3 ($1.15 - 7.35 \times 10^3$) bulunmuştur. Aynı çalışmada erken trombositopenisi olan sağlıklı pretermelerde bu sayı 1.15×10^3 ($0.05-19.8 \times 10^3$) şeklindedir ve diğer gruplara göre megakaryosit progenitör sayısının daha düşük olması dikkat çekicidir.

Olson ve arkadaşlarının (67) yaptıkları çalışmada ise megakaryosit progenitör sayısı term infantlarda kord kanında ortalama 337 ± 76 koloni / ml şeklinde rapor edilmiş ve erişkin kanına göre kord kanında megakaryosit progenitör sayısının daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda etik sorunlar nedeniyle kemik iliği aspirasyonu yapılamadı ve megakaryosit sayıları değerlendirilemedi. Periferik kanda da CFU sayımı teknik

nedenlerden dolayı gerçekleştirilemedi. Bu nedenle hastalarımızda ve sağlıklı bebeklerimizde trombosit sayıları ile megakaryosit değerlerini karşılaştırmak mümkün olmadı.

Megakaryositlerin olgun hale gelip trombositlere dönüşmesi sırasında bir çok büyüme faktörü görev alır. SCF, IL 1, IL3, IL 6, IL 11, GM-CSF ve TPO gibi faktörler birden fazla basamağa etkilidir ve etkilerinin de birbirleriyle sinerjizm gösterdiği bilinmektedir. Bu büyüme ve gelişme faktörlerinden en etkili olanı Tpo 'dur.

Tpo son yıllarda klonlanmış olan, megakaryosit ve trombositlerin farklılaşma ve olgunlaşma sürecinde primer regülatör görevi yapan, multilineer etkili bir büyüme faktörüdür. Klonlanmanın yapıldığı 1994 yılından beri adult ve çocuklarda Tpo düzeyleri ve megakaryopoezdeki etkileri üzerine bir çok çalışma yapılmıştır (34,35,36). Yenidoğanlarda ise Tpo düzeyleri ile ilgili literatürde tek çalışma Murray ve arkadaşlarının 1998 de yayınlanan çalışmalarıdır (43).

Tahara ve arkadaşlarının (42) erişkinlerde yaptığı çalışmada, Tpo değeri normal erkeklerde 28 pg/ml, kadınlarda 25 pg/ml , Hirayama ve arkadaşlarının (62) çalışmasında bu değerler periferik kanda kadın ve erkeklerde ortalama 22.1 ± 8.2 pg/ml , kemik iliğinde 32.8 ± 6.8 pg/ml bulunmuştur.

Tpo 'nun son yıllarda özellikle onkolojik hastalardaki trombositopeninin tedavisinde başarı ile kullanılması, bu faktörün diğer nedenlere bağlı trombositopenilerde de etkili olup olmayacağı konusunda yeni araştırmalara zemin hazırlamıştır. Biz de çalışmamızda sağlıklı term ve preterm bebeklerde Tpo düzeylerinin literatürde verilen sağlıklı erişkin Tpo değerleriyle benzer olup

olmadığını, Tpo ' nun kullanılabileceği alanlardan biri olan sepsise bağlı trombositopenide Tpo düzeylerini ve bu düzeylerin sağlıklı yenidoğanlardan farklı olup olmadığını araştırmayı planladık.

Çalışmamızın sonucunda sağlıklı term ve preterm bebeklerin Tpo düzeylerinin, literatürde bildirilen sağlıklı erişkin düzeylerinden daha yüksek olduğu görüldü. Sadece Hou M ve arkadaşlarının (41) yaptığı çalışmada bulunan sağlıklı erişkin değerleri ile bizim sağlıklı kontrol grubumuzun değerleri benzerlik gösteriyordu. Murray ve arkadaşlarının (43) yaptığı çalışmada sağlıklı term bebeklerde median Tpo değeri 145 pg / ml (52 – 237 pg / ml), preterm bebeklerde 132 pg / ml (34 – 318 pg / ml) bulunmuştur. Bu değerler aynı kit ile çalışılmasına rağmen bizim sağlıklı kontrol değerlerimizden daha yüksektir. Bu farklılığın kan örneklerinin alındığı sıradaki postnatal yaşa bağlı olabileceği düşüncesindeyiz. Bu çalışmada kan örnekleri postnatal 1. günde alınmışken, bizim çalışmamızda median olarak 4. günde (2- 18 . günler) alınmıştır.

Bulgularımız preterm bebeklerin Tpo yapımı yönünden bir eksiklik göstermediğini düşündürmektedir. Çalışmamızda sağlıklı pretermelerde Tpo düzeylerinin, sağlıklı term bebeklere göre daha yüksek olduğu görüldü. Bunun nedeni preterm bebeklerde megakaryosit prekürsörlerinin daha düşük sayıda olması olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda megakaryosit sayıları ile Tpo düzeyi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Nishihara ve arkadaşlarının (51) yaptığı çalışmada sağlıklı preterm infantlarda megakaryosit prekürsör sayıları ile gestasyonel yaş arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Ancak yapılan bir çok çalışmada preterm bebeklerde megakaryosit sayılarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir (33, 67).

Megakaryosit progenitör sayıları term bebeklere göre daha düşük olan preterm bebeklerde Tpo düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiş ve Tpo verilmesine cevap olarak megakaryosit progenitörlerinin proliferasyon kapasitelerinin term bebeklerden daha iyi olduğu da gösterilmiştir. Murray'in (43) çalışmasında da Tpo verilmesinin ardından preterm bebeklerde Megakaryosit progenitörlerinde artış 48.2 kat iken, term bebeklerde bu artış 9.8 kat düzeyinde kalmıştır.

Bakteriyel sepsisli trombositopenik term ve preterm bebeklerde Tpo düzeylerini çalıştığımızda, her iki grupta da sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek sonuçlar elde ettik (Tablo . 11, 13, 15). Bu artış sağlıklı term bebeklere göre 3.3 kat , sağlıklı preterm bebeklere göre ise 2.9 kat şeklindeydi. Bu sonuçlar sepsis sonucu oluşan trombositopeniye hem term ,hem de preterm bebeklerin Tpo düzeylerini artırarak yanıt verebildiklerini göstermektedir. Preterm sepsisli trombositopenik vakaların Tpo değerleri term sepsisli gruba göre daha yüksekti, ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Murray 'in (43) yaptığı çalışmada sepsisi olmayan, ancak erken trombositopenisi saptanan pretermelerde Tpo değeri 185 pg / ml (46 – 274 pg / ml) bulunmuştur. Bu değer aynı çalışmadaki sağlıklı term ve preterm bebeklerin Tpo değerlerinden daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu vakaların megakaryosit progenitör sayıları da trombositopenisi olmayan gruba göre daha düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda preterm sepsisli trombositopenik vakalarda bulunan Tpo değerlerinin Murray'in çalışmasına göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Sağlıklı pretermelerde erken dönemde saptanan trombositopeni, benign ve kendiliğinden düzelen bir durumdur. Bizim hastalarımızda trombositopeninin bakteriyel sepsise bağlı olması , ancak sepsisin tedavi edilmesi ile

düzelebilmesi ve enfeksiyon sırasında kemik iliğinde progenitör hücrelerin yetersiz yapılması, miyelosupresyon olması çalışmamızdaki Tpo değerinin daha yüksek olmasını açıklayabilir.

Çalışmamızda trombosit sayıları ile Tpo değerleri arasında anlamlı ters bir ilişki saptandı. Bu durum Kuter ve Rosenberg 'in (63) dolaşan Tpo değerlerinin periferik trombositler tarafından regüle edildiğini öne sürdüğü modelini desteklemektedir

Trombositler , Tpo ve megakaryositler arasındaki ilişkiler çalışıldığında sadece trombositlerin değil, megakaryositlerin de Tpo reseptörlerine karşı yüksek afinite gösterdiği görülmüştür. Reseptöre bağlanma ve ayrılma yoluyla her ikisi de Tpo miktarını regüle ederler (64). NF E 2 knock out farelerde (tpo veya c-mpl geni genetik mühendislik yardımıyla yok edilmiş olan) trombositopeni olduğu halde , Tpo nun yükselmemiş olması kemik iliğinde rezidüel megakaryositlerin Tpo'yu bağlamasının bir sonucudur (40).

Trombositopenisi olan olgularda daha önce yapılan araştırmalara bakıldığında, Emmons ve arkadaşlarının (5) yaptığı çalışmada aplastik anemisi olan çocuk ve adultlarda Tpo değerlerinin 597 – 3834 pg / ml arasında olduğu, yine non immün trombositopenik vakalarda 905 – 2700 pg / ml değerinde olduğu görülür. Bu değerler bizim değerlerimizin çok üzerindedir. Aplastik anemili olgularda megakaryositer serinin de baskılı olması nedeniyle, reseptörüne bağlanamayan Tpo'nun serumda veya plazmada yüksek bulunması doğaldır.

Mukai ve arkadaşları da (66) benzer şekilde amegakaryositik trombositopenik hastalarda Tpo değerlerini yüksek bulurken, periferik trombosit yıkımına bağlı kemik iliğinde artmış megakaryosit sayısı ile karakterize olan Idiopatik

Trombositopenik Purpuralı (ITP) hastalarda normal sınırlarda buldular. Her 2 gruba da steroid tedavisi uygulandığında, amegakaryositik trombositopenisi olan hastalarda megakaryosit sayısında artma ile birlikte Tpo düzeyinde düşme tespit edilirken, ITP 'li hastalarda Tpo değerinde ve megakaryosit sayılarında değişiklik gözlenmedi. Yine bu konuda Hirayama ve arkadaşlarının (62) yaptığı çalışmada da aplastik anemili hastalarda Tpo değeri 364 ± 153 pg /ml, ITP 'li hastalarda 34.9 ± 11.7 pg / ml , esansiyel trombositemili hastalarda ise 20- 22.2 pg / ml arasında bulundu ve megakaryosit sayısında düşüklük ile giden durumlarda yükselen Tpo değerlerine dikkat çekildi.

Kuefer ve arkadaşlarının (65) yaptığı çalışmada da kemik iliğinde megakaryosit sıklığı ve dolaşan Tpo düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmadaki 3 grup hastadan ilk grup, aplastik anemi gibi azalmış megakaryosit sayısına sahipken, ikinci grup intermittan trombositopenisi olan kemoterapi bağımlı miyelosuprese grup, üçüncü grup ta normal megakaryosit sayısına sahip vakalardan oluşturulmuştur. İlk grupta Tpo değerleri, üçüncü gruba göre belirgin yüksek bulunmuştur. İkinci grup hastalarda da Tpo değerleri belirgin yüksek iken kemoterapi sonrası miyelosupresyonun düzelmesi, trombosit sayısının normale dönmesiyle Tpo düzeylerinde belirgin azalma olmuştur. İlk 2 gruba da trombosit transfüzyonu yapıldığında Tpo düzeylerinde orta derecede bir azalma tespit edilmiştir. Bu durum dışarıdan verilen trombositlerin de Tpo reseptörlerine sahip olması ve serbest Tpo yu bağlamasıyla açıklanabilir. Sonuç olarak Kuefer ve arkadaşları da trombosit sayıları ile Tpo düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu sonuçlar da çalışmamızın sonuçlarıyla paralellik göstermektedir

Bu çalışmaların bulguları serum veya plazma Tpo değerinin ölçülmesinin trombositopeninin megakaryosit azlığı ile mi yoksa periferik trombosit yıkımı ile mi olduğunun anlaşılmasına yardımcı olacağını göstermektedir. Dolaşan Tpo değeri kemik iliğinde megakaryopoezde azalmaya bağlı olarak yüksek bulunmaktadır.

(Tpo'nun bağlanacağı reseptör sayısının azalması nedeniyle serbest Tpo yükselmektedir.) Normal veya artmış megakaryosit sayısının eşlik ettiği, periferde trombosit yıkımı ile giden durumlarda ise Tpo'nun mevcut megakaryositlere bağlanması nedeniyle Tpo serum seviyeleri normal veya düşük bulunmaktadır. Etik ve teknik sorunlara bağlı olarak hastalarımızda megakaryosit sayılarını değerlendirmek mümkün olamadı ancak bu konu ile ilgili yapılmış olan çalışmalar göz önüne alındığı zaman, megakaryosit sayılarında düşüklük olma ihtimali yüksek gibi görünmektedir. Bu bulgu enfeksiyon sırasında trombosit progenitörlerinin yetersiz yapımı fikrine destek vermektedir.

Tpo 'nun multilineer etkili bir büyüme faktörü olduğu düşünülürse, yenidoğanlarda megakaryopoezis dışındaki etkilerinin de araştırılması gerekir.

Eritrosit ve myeloid seri üzerindeki etkileri ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarda Kaushansky, Ratanjczak ve Kabayashi Tpo' nun CFU – Meg, CFU – E, CFU – granülosit, makrofaj kolonilerinde artış yaptığını göstermişlerdir. (54,55,49) Çalışmamızda Tpo 'nun eritroid ve myeloid seri üzerindeki etkileri incelenmedi.

Sepsise bağlı trombositopenide altta yatan nedenin tedavisi ile trombositopeni de düzelmektedir. Ancak kritik dönemde ağır trombositopeninin (20 000 / mm³ ↓) İntrakraniyal kanama riski ölümcül olabilir. İlerleyen dönemde bu hastalarda temel tedavi yanında destek tedavi aracı olarak rh Tpo 'nun kullanımı da söz konusu

olabilir. R h Tpo ve PEG – rh MGDF ‘nin klinik kullanımı ile ilgili çalışmalar sürmektedir. Tpo henüz sadece kemoterapi öncesi verilerek tedaviye bağlı trombositopenilerin önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır (57, 58).

R h Tpo nun yenidoğanlarda klinik kullanımı ile ilgili henüz yeterince çalışma mevcut değildir. Tpo değerleri ve biyolojik etkinliği konusunda da yenidoğanlarda veriler sınırlıdır. Sonuç olarak bu çalışma sağlıklı term ve preterm bebeklerde Tpo değerlerini yansıtan literatürdeki ikinci çalışmadır. Yine sepsisli term ve preterm trombositopenik bebeklerde Tpo düzeyini araştıran ilk çalışmadır. Bu vakalarda kontrollere ve önceki çalışmaya göre yüksek bulunan Tpo değerleri trombositopeni nedeni konusunda bir fikir oluşturmuştur. Periferik yıkıma bağlı trombositopeni değil, yapım yetersizliğine bağlı trombositopeni fikri desteklenmiştir.

Bu çalışmanın sonuçlarının netleşmesi, yenidoğanlarda Tpo- megakaryosit ilişkisinin irdelenmesi için megakaryosit ve progenitörlerini de içeren daha geniş çaplı serilere ihtiyaç vardır. Ayrıca nontrombositopenik sepsisli vakalarda da Tpo düzeylerinin çalışılması sepsis patogenezinde rol alan çeşitli sitokinlerle Tpo arasında bir ilişki olup olmadığının anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

ÖZET

Sepsis sırasında özellikle yenidoğan döneminde ortaya çıkan trombositopeni dikkat çekici bir bulgudur. Hastalığın prognozu üzerinde de olumsuz etkileri olan trombositopenin mekanizmasının açıklanması, megakaryopoez yolunun ve bu yolda etkili sitokinlerin iyi bilinmesine bağlıdır.

Özellikle son yıllarda üzerinde oldukça sık durulan ve megakaryosit büyüme, gelişme faktörü olarak da adlandırılan Trombopoetin, megakaryopoezin primer fizyolojik regülatörüdür. Çocuk ve adultlarda konuyla ilgili sık çalışma yapılmasına rağmen yenidoğanlarda yapılan çalışmalar sınırlıdır.

Bu çalışma ile term ve preterm sepsisli trombositopenik bebeklerle, benzer gestasyon yaşına sahip sağlıklı term ve preterm bebeklerde Tpo düzeyleri çalışıldı.

Çalışmanın sonucunda ;

a. Sağlıklı term ve preterm bebeklerin Tpo düzeyleri tespit edildi. Daha önce yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında bu değerlerin erişkin değerlerinden daha yüksek olduğu görüldü. Yenidoğanlarda daha önce yapılan tek çalışmanın sonuçlarıyla karşılaştırıldığında ise bizim değerlerimizin daha düşük olduğu tespit edildi. Bu farklılığın Tpo düzeyinin tespit zamanına bağlı olduğu düşünüldü.

b. Sağlıklı preterm vakaların Tpo değerlerinin sağlıklı term vakalara göre anlamlı yüksek olduğu görüldü. Bu yüksekliğin preterm bebeklerdeki megakaryosit progenitör sayılarının, term bebeklerden daha düşük olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

c. Sepsisli trombositopenik term ve preterm bebeklerin Tpo düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Bu yükseklik preterm grupta daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamsızdı. Preterm gruptaki daha yüksek değerler, temelde megakaryosit sayılarının daha düşük olması ve enfeksiyondan daha çok etkilenme ihtimali ile açıklandı.

d. Trombosit sayıları ile Tpo değerleri arasında anlamlı ters bir ilişki olduğu tespit edildi. Bu sonuç daha önce yapılan çalışmaların sonuçlarıyla paralellik gösteriyordu.

e. Daha önce yapılan çalışmalar da göz önüne alındığında, megakaryosit yapım yetersizliği veya megakaryosit progenitör sayılarında azalma ile giden durumlarda plazma Tpo düzeylerinde artma olması gerçeğine dayanılarak, sepsise bağlı trombositopeninin nedeninin periferik yıkım değil, kemik iliğindeki yapım yetersizliğine bağlı olduğu düşüncesi desteklendi.

Bu düşüncenin doğrulanması amacıyla megakaryosit ve progenitörleri ile birlikte farklı kontrol grupları da içeren yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yapım yetersizliğine bağlı trombositopeninin söz konusu olduğu neonatal sepsiste destek tedavisi olarak rekombinant h Tpo 'nun kullanımının gündeme gelmesiyle de trombositopeniye bağlı morbidite ve mortalitede azalma olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. St. Geme III JW, Pollin RA. Prevention and treatment of neonatal sepsis. In: Spitzer A.R. (ed) **Intensive Care of Fetus and Neonate** . St. Louis Mosby-Year Book, 1996 ; 76 : 156-192
2. Shelia MH, Mc Cracken G. Postnatal bacterial infections. In: Fanaroff AA , Martin RJ.(eds) **Neonatal-Perinatal Medicine Disease of the fetus and infant.** Mosby- year Book, Philadelphia, 6 th ed. , 1997; 36 : 717-731
3. Nathan BG, Oski SH Megakaryocyte devolepment, In: **Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood**, Philadelphia, WB Saunders Comp., 5 th ed., 1998; 172 - 174
4. Miyazaki H. Update on thrombopoietin in preclinical and clinical trials. **Curr Opin Haematol** ,1998 ; 5 : 197 - 202
5. Emmons RVB, Reid DM, Cohen RL, Meng G, Young NS, Dunbar LE, Shuman NR Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction. **Blood** 1996 ; 87 : 4068 - 4071
6. Klein JO, Marcy SM Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO (eds) **Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant** Philadelphia, WB Saunders comp. (4 th ed) , 1995 : 18 : 601 - 656

7. Bennet R, Ericson M, Zetterström R. Increasing incidence of neonatal septicemia, causative organism and predisposing risk factors. **Acta Paediatr Scand** 1981; 70: 207 -215
8. Yeğin O, Oygür N. Yenidoğan sepsis ve menenjit, **Yenidoğan El Kitabı**, Güneş Kitabevi .Ankara 1989, 1.basım; 101 - 107
9. Yalçındağ Ş, Altinkaya N. Yenidoğan Enfeksiyonları. **Çocukta Enfeksiyon Hastalıkları** .Logos Yayıncılık, İstanbul 1. basım 1993 ; 391 - 401
10. Pollin RA. Neonatal Sepsis. **Adv. Paediatr. Infect. Dis.** 1992; 7 : 25 - 36
- 11 Harris MC, Costarino AI, Sullivan JS. Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and Necrotizing Enterocolitis. **J Paediatr** 1994 ;124 : 105 -109
12. Casey LC, Bulk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with sepsis syndrome. **Ann Intern Med** 1993; 119: 771 - 780
13. Damis P, Reuter A, Gysen P. Tumor Necrosis Factor and Interleukin 1 serum levels during severe sepsis in humans. **Crit Care Med.** 1989; 119 : 771 -778
14. Gotoff SP. Neonatal sepsis and meningitis. In :Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM,(eds) **Nelson Textbook of Pediatrics**. . Philadelphia, WB Saunders comp.15 th ed.,1996 :528 -530
15. Cannon JG, Tompkins RG, Genfeld JA. Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. **J Infect Dis.** 1990 ; 161 : 79 -84

16. Kleiman MB, Reynolds JK, Schreiner RL, Smith JW, Allen SD. Rapid diagnosis of neonatal bacteremia with acridine orange stained buffy coat smears. **J Pediatr** 1984 ; 105 : 419- 424
17. Christensen RD. Morphology and concentration of circulating neutrophils in neonates with bacterial sepsis. **Pediatr Infect Dis** 1987 ; 6 : 429 - 435
18. Manroe L, Weinberg GA, Rosenfeld C, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. **J Pediatr** 1979 ; 95 : 89 - 98
19. Mouzinho A. Absolute total neutrophil count in VLBW infants. **Pediatr** 1994 ; 94 : 76 -87
20. Powell KR. Laboratory aids for diagnosis of neonatal sepsis. In : Remington JS, Klein JO (eds) **Infectious diseases of the fetus and newborn infants**. Philadelphia, WB Saunders 4 th ed. 1995: 601 - 656
21. Ehl S, Gering B, Bartmann P, Huyed J. C reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. **Pediatr** 1997 ; 99 : 216 – 222
22. Gerdes JS. Decreased plasma fibronectin in neonatal sepsis. **Pediatr** 1983 ; 72 : 877 - 890
23. Gendrel B, Assicat M, Raymond J, Moulin F. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. **J Pediatr** 1996 ;128 : 570 – 572
24. Monneret G, Labaune JM, Isaacs C, Bienuenu F. Procalcitonin and CRP levels in neonatal infections. **Acta Pediatr**. 1997 ; 86 : 209 – 212
25. Gibson B. Neonatal haemostasis. **Arc Dis Child** 1989 ; 64 : 503 – 506

- 26 Haznedaroğlu İC, Benekli M. Trombopoezis ve trombopoetin, **Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi**. 1997 ; 7 : 176 -178
27. Gordon MS, Hoffman R. Growth factors affecting human thrombocytopoiesis ; potential agents for the treatment of thrombocytopenia **Blood** 1992 ; 80 : 302 - 307
28. Gewirtz AM. Human megakaryocytopoiesis. **Semin Haematol** 1986 ; 23 : 27 -42
- 29 Kaushansky K., Thrombopoietin : the primary regulator of platelet production . **Blood** ,1995 ; 86 : 419 – 431
30. Neben TY, Loebelenz J, McCarthy K, Schaub R, Goldman SJ, Recombinant human interleukin 11 stimulates megakaryocytopoiesis and increases peripheral platelets in normal and splenectomized mice. **Blood**, 1994 ; 83 . 1499
31. Castle V, Andrew M, Kelton J, Giron D, Johnson M, Carter C. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. **J Pediatr** 1986 ; 108 : 749 - 755
32. Metha P, Rohitkumar S, Neumann L, Karpatkin M. Thrombocytopenia in the high risk infant. **J Pediatr** 1980 ; 97 : 791 -794
33. Muray NA, Roberts IAG. Circulating megakaryocytes and their progenitors in early thrombocytopenia in preterm neonates. **Pediatr Res** 1996; 40 : 112 - 119
34. Broudy VC, Kaushansky K. Biology of thrombopoietin. **Curr Opin Ped** 1998 ; 10 : 60 - 64
35. Methia N, Louache F, Vainchenker W, Wendling F. Oligodeoxynucleotides antisense to the proto-oncogene c-mpl specifically inhibit in vitro megakaryocytopoiesis. **Blood** 1993 ; 82 : 1395 - 1401

36. Lok S, Kaushansky K, Holly RD. Cloning and expression of murine thrombopoietin c DNA and stimulation of platelet production in vivo. **Nature** 1994 ; 369 : 565 -568
37. Foster DC, Sprecher CA, Grant FJ, Kramer JM, Kuijper JL, Holly RD, Whitmore TE, Heipel MD, Bell LA, Ching AF. Human thrombopoietin: gene structure, cDNA sequence, expression and chromosomal localization. **Proc Natl Acad Sci** 1994 ; 91 : 13023 -13027
38. Broudy VC, Lin NL, Sabath DF, Kaushansky K. Human platelets display high affinity receptors for thrombopoietin **Blood** 1997 ; 89 : 1896 - 1904
39. . Kaushansky K., Thrombopoietin : The primer regulator of platelet production. **Blood**, 1995 ; 86 : 419 - 431
40. Nishihara H., Toyoda Y., Hiroshi M., Kigasawa H., Ohsaki E. Growth of macroscopic human megakaryocyte colonies from cord blood in culture with recombinant human thrombopoietin and the effects of gestational age on frequency colonies. **Pediatr Res** 1997; 43 : 148 – 151
41. Hou M, Andersson PO, Stockelberg D, Mellquist UH, Ridell B, Wadenvik H. Plasma thrombopoietin levels in thrombocytopenic states : implication for a regulatory role of bone marrow megakaryocytes . **Br J Haematol** 1998 ; 101 : 420 - 424
42. Tahara T, Usuki K, Sato H, Ohashi H, Monta H. A sensitive sandwich ELISA for measuring thrombopoietin levels in healthy volunteers and in patients with haematopoietic disorders. **Br J Haematol** 1996 ; 4 : 783 - 788

43. Murray NA, Watts TL, Roberts IAG. Endogenous thrombopoietin levels and effect of recombinant human thrombopoietin on megakaryocyte precursors in term and preterm babies. **Pediatr Res** 1998 ; 43 : 148 - 151
44. Martin IG, Somberg KA, Meng YG, Conen RL, Heid CA, Sauvage FJ, Shuman MA. Thrombopoietin levels in patients with cirrhosis before after orthotopic liver transplantation. **Ann Intern Med** 1997 ; 127 : 295 – 298
45. Kaushansky K, Lok S, Hally RD. Promotion of megakaryocyte progenitor expansion and differentiation by the c-mpl ligand thrombopoietin . **Nature** 1994 ; 369 :568 - 571
46. Kaushansky K. C-mpl ligand : moleculer and celluler biology of the critical regulator of megakaryocyte devolepment. **Stem Cells** 1994 ; 12 : 91 -97
47. Alexander WS, Roberts AW, Nicola NA, Li R, Metcalf B. Deficiencies in progenitor cells of multiple hematopoietic lineages and defective megakaryocytopoieisis in mice lacking the thrombopoietin receptor c- mpl. **Blood**, 1996 ; 87 . 2160 – 2170
48. Carver- Moore K., Broxmeyer HE, Luoh SM, Cooper S, Peng J, Buerstein SA, Moore MW, de Sauvage FJ. Low levels of erythroid and myeloid progenitors in thrombopoietin and c – mpl deficient mice. **Blood** , 1996 ; 88 : 803 – 808
49. Kaushansky K. Thrombopoietin ; more than a lineage-specific megakaryocyte growth factor. **Stem Cells** 1997 ; 15 : 97 -102
50. Kaushansky K, Lin N, Grossman A, Hames J, Sprugel KH, Broudy VC. Thrombopoietin expands erythroid, granulocyte-macrophage and megakaryocytic

progenitor cells in normal and myelosuppressed mice . **Exp. Hematol.** 1996 ; 24: 255 - 269

51. Nishihara H, Toyoda Y, Hiroshi M, Kigasawa H, Ohsaki E. Growth of macroscopic human megakaryocyte colonies from cord blood in culture with recombinant human thrombopoietin and the effect of gestational age on frequency colonies. **Pediatr Res** 1997 ; 43 : 148 - 151

52 . Rodrigez -Lineares B, Watson SP. Thrombopoietin potentiates activation of human platelets in association with JAK 2 and TYK 2 phosphorylation. **Biochem J** 1996 ; 316 : 93 - 98

53. Kojima H, Hamazaki Y, Nagata Y, Todokoro K, Nagasawa T, Abe T. Modulation of platelet activation in vitro by thrombopoietin. **Thromb Haemost** 1995 ; 74 . 1541 - 1545

54. Ratajczak MZ, Ratajczak J, Marlicz W, Pletcher CH, Machalinski B, Moure J, Hung H, Gewirtz AM. Recombinant human thrombopoietin stimulates erythropoiesis by inhibiting erythroid progenitor cell apoptosis. **Br J Haematol** 1997 ; 98 . 8 - 17

55. Kabayashi M, Laver JH, Kato T, Miyazaki H, Ogawa M. Recombinant human thrombopoietin enhances proliferation of erythroid progenitors. **Blood** 1995 ; 86 : 2494 - 2499

56. Brizzi MF, Battaglia E, Rosso A, Strippoli P, Montrucchio G, Camussi G, pegaro L. Regulation of polymorphonuclear cell activation by thrombopoietin. **J Clin Invest** 1997 ; 99 : 1576 - 1584

57. Busser RL, Rasko JEJ, Clarke K, Ceban J, Green MD, Hussein S, Alt C, Menchara D, Tomita D, Marty J. Thrombopoietic effects of PEG- rHu MGDF in patients with advanced cancer. **Lancet** 1996; 348 : 1279 – 1281

58. Vadhan Raj S, Murphy LJ, Bueso-Ramis C, Patel S, Reddy SP, Hocts WK, Johnson T, Papadopolous NE, Hitteiman W.N, Johnston DA. Stimulation of megakaryocyte and platelet production by a single dose of recombinant human thrombopoietin in cancer patients. **Ann Intern Med** 1997 ; 126 : 673 – 681

59. Kaushansky K. The role of the mpl receptor in myeloproliferative disorders. **Leukemia** 1998 ; 12 : 47 - 50

60. Vadhan- Raj S. Recombinant human thrombopoietin: clinical experience and in vivo biology. **Semin Haematol** 1998 ; 35 : 261 – 268

61. Gomella TL, CuninghamD, Eyal FB. Blood Abnormalities. Gomella TL (ed) **Neonatology**. Appleton & Lange, East Norwalk , 3th ed. 1994 : 278 - 28

62. Hirayama Y, Sakamaki S, Matsunaga T, Kuga T, Kiroda H, Kusakebe T, Sasaki T. Concentrations of thrombopoietin in bone marrow in normal subjects and in patients with ITP, aplastic anemia and essential thrombocytemia correlate with its mRNA expression of bone marrow stromal cells. **Blood**, 1998 ; 92 : 46 -- 52

63. Kuter DJ, Rosenberg RD. The reciprocal relation ship at thrombopoietin , c-mpl ligand, to changes in the platelet mass during Busulf-induced thrombocytopenia in the rabbit. **Blood**, 1995 ; 85 : 2720 – 2730

64. Fielder PJ, Hass P, Nagel M, Stefanich E, Widmer R, Bennett GL, Keller GA., Sauvage FJ, Eaton D. Human platelets as a model for the binding and degradation of thrombopoietin. **Blood**, 1997 ; 89 . 2787 – 2788

65. Kuefer MU, Wang WC, Head DR, Willimas JA, Furman WL. Thrombopoietin level in young patients is related to megakaryocyte frequency and platelet count. **J Pediatr Haematol Oncol** ,1998 ; 20 : 36 – 43

66. Mukai HY, Kojima H, Todokoro K, Tahara T, Kato T. Serum thrombopoietin levels in patients with amegakaryocytic thrombocytopenia are much higher than those with immune thrombocytopenic purpura. **Thromb Haemost** , 1996 ; 76 : 675 – 678

67. Olson TA, Levine RF, Mazur EM, Wright DG, Salvado AJ. Megakaryocytes and megakaryocyte progenitors in human cord blood. **J Pediatr Oncol** 1992 ; 14 : 241 - 247