



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
Derleme Sunumu

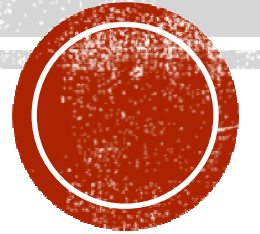
22 Mayıs 2019 Çarşamba

Arş. Gör. Dr. Metin GÜRKAN



KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ BD DERLEME

22/05/2019
Dr. Metin GÜRKAN



Updates in Neonatal Hematology

Causes, Risk Factors, and Management of Anemia and Thrombocytopenia



Isabelle M.C. Ree, MD^{a,b}, Enrico Lopriore, MD, PhD^{a,*}

YENİDOĞAN HEMATOLOJISİNDEKİ GÜNCELLEMELER

Anemi ve Trombositopeni

Nedenleri

Risk Faktörleri

Tedavisi

GİRİŞ:

Yenidoğan döneminde, özellikle ileri preterm bebeklerde anemi ve trombositopeni daha sık görülmektedir.

Yenidoğan yoğun bakımdaki ilerlemeler ve yenidoğan bebeklerin özellikle pretermilerin hayatta kalma sürelerinin artması ile son yıllarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (DYBÜ) transfüzyon oranları giderek artmaktadır.

Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler ve/veya preterm yenidoğanların % 90'ından fazlasının anemi nedeni ile en az bir kere eritrosit transfüzyon ihtiyacı olduğu bildirilmiştir.

DYBÜ sine kabul edilen bebeklerin % 20-35 inde, preterm bebeklerde ise daha sık trombositopeni görüldüğü bildirilmiştir.

- Anemi ve trombositopeni bilindiği üzere transfüzyon ile tedavi edilir.
- Ancak güncel transfüzyon uygulamalarında gelişmiş ülkelerde kan ürünleri genel olarak güvenli kabul edildiğinden, güvenlik sorunlarından çok etkinlik ve uygun transfüzyon sınırı daha çok tartışılmaktadır.
- **Transfüzyon sınırı** bilimsel kanıttan çok uzman görüşüne dayanıyor ve bu konuda yeterli fikir birliği olmaması nedeniyle transfüzyon rehberleri çok fazla değişkenlik göstermektedir.
- Bu derleme yenidoğanda anemi ve trombositopeninin sebepleri, risk faktörleri ve tedavisi üzerine kısa bir bakış sağlamayı amaçlamakta olup, yakın zamanda transfüzyon uygulamalarındaki gelişmeler ve beklenen yeni gelişmelerin ana hatları üzerine odaklanmaktadır.

ANEMİ

SEBEPLER VE RISK FAKTÖRLERİ

Doğum sonraki ilk haftalarda bütün yenidoğan bebeklerde hemoglobinde fizyolojik bir düşüklük görülmektedir.

Term infantlarda hemoglobin seviyeleri doğumdan sonra fizyolojik olarak 14.6-22.5 g/dL den 8-10 hafta sonra 10.0-12.0 g/dL ye kadar düşer, yaşamın ilk 2 yılı içinde yetişkin hemoglobin değerlerine ulaşır.

Fizyolojik anemi; term bebeklere oranla preterm ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde daha belirgindir.

Fizyolojik anemi; oksijene yüksek afinitesi olan fetal hemoglobinin (fetal dolaşım nispeten daha hipoksik olduğu için) erişkin hemoglobine geçiş aşamasında görülür; bu sırada plazma EPO düzeyinde de geçici olarak düşme eğiliminde olur.

- **Hastanede yatan yenidoğan bebeklerde;** anemin temel sebebi fizyolojik hemoglobinin düşüşü değildir.
- Obstetrik komplikasyonlar,
- Sepsis,
- Yetersiz beslenme,
- Kardiyak ve solunumsal problemler
- Özellikle sık yapılan laboratuvar testlerine bağlı iatrojenik kan kaybı
- gibi sebepler daha öncelikli düşünülmelidir.
- Yaşamın ilk 6 haftasında YDYBÜ'de yapılan laboratuvar testlerine bağlı iatrojenik kan kaybı miktarı değişkendir, ancak bebeğin toplam kan hacminin% 15-30' una kadar çıkabilir.
- Yenidoğan dönemindeki anemi, ABO ve RH gibi kan grup sistemlerine karşı maternal eritrosit antikorlarının neden olduğu HDFN (hidrops fetalis) gibi durumlar ile de olabilir.

TEDAVİ: ERİTROSİT TRANSFÜZYONLARI

■ Sınırlar

- Eritrosit transfüzyonları için optimal hemoglobin sınırları konusunda uluslararası bir fikir birliği yoktur.
- Anemide **apne, bradikardi** ve **artan oksijen ihtiyacı** gibi semptomlar genellikle oksijen tüketimi ve iletiminde bozukluk durumunda kendini gösterir.
- Bu bulgular nonspesifik olup, sepsis ve solunum problemleri gibi eş zamanlı problemler aneminin semptomatik seyrini gizleyebilir.
- Bu semptomların ortaya çıktığı hemoglobin düzeyi bu nedenle iyi belirlenememiştir ve bu yüzden benzer ve değişken gebelik haftasına sahip yenidoğanlar arasında değişmesi muhtemeldir.

Transfüzyon için hemoglobin sınırındaki büyük farklılıkları vurgulayan uluslararası kılavuzların bir özeti

Table 1
Overview of international guidelines for red blood cell transfusions

	British Committee for Standards in Haematology 2016 ⁵⁰		Australian National Blood Authority 2016 ⁵¹		Canadian Blood Services 2017 ⁵²		Dutch Guidelines Quality Council (Concept) 2018 ⁵³	
Postnatal week	Respiratory support ^a	No respiratory support	Respiratory support	No respiratory support	Respiratory support	No respiratory support	Respiratory support	No respiratory support
Week 1	10–12 g/dL	<10 g/dL	11–13 g/dL	10–12 g/dL	<11.5 g/dL	<10 g/dL	<11.5 g/dL	<10 g/dL
Week 2	9.5–10 g/dL	<7.5 g/dL	10–12.5 g/dL	8.5–11 g/dL	<10 g/dL	<8.5 g/dL	<10 g/dL	<8.5 g/dL
Week ≥3	8.5–10 g/dL	<7.5 g/dL	8.5–11 g/dL	7–10 g/dL	<8.5 g/dL	<7.5 g/dL	<8.5 g/dL	<7.5 g/dL

For example, supplemental oxygen, high-flow nasal cannula, CPAP (continuous positive airway pressure), positive-pressure ventilation.

- Transfüzyon kararı, hekimin klinik kararına ve ulusal veya yerel kılavuzlara dayanarak verilir.
- Bugüne kadar sadece birkaç randomize kontrollü çalışmada, çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda (<1000 g) güvenlik ve etkinlik açısından farklı transfüzyon hemoglobin eşiklerini karşılaştırılmış.
- Son Cochrane incelemesinde; hem kısa hem de uzun vadeli sonuçlarda, liberal ve kısıtlayıcı transfüzyon grupları arasında anlamlı bir fark bulunamasa da, klinik olarak **stabil hastalarda** transfüzyona karşı kısıtlayıcı bir tutumu desteklemektedir, ancak sonucun dikkatli bir şekilde takip edilmesi gerekir.
- Bu çalışmaların karşılaştırılması ve sonuçlarının yorumlanması karmaşıktır, çünkü **bu çalışmalarda “liberal” ve “kısıtlayıcı” eritrosit transfüzyonu için aynı tanımları kullanmadıkları için farklı hemoglobin sınırları ile sonuçlandı.**

- Bu alanda devam etmekte olan iki çalışma yakın gelecekte eritrosit transfüzyonları için liberal ve kısıtlayıcı sınırlarının güvenliği ve etkinliği konusunda daha fazla ışık tutabilir.

Prematüre transfüzyonları (TOP çalışması):

- 1824 düşük doğum ağırlıklı bebek ile
- 22-26 GH da doğup yaşayan ancak nörolojik gelişimi yetersiz olan
- 22-26 GH da doğup yaşayan ancak sonra ölen
bebekleri içeriyor.

Çalışmanın 2019 sonunda tamamlanması bekleniyor. (Uzun vadeli değerlendirme dahil)

ETTNO çalışması (çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin transfüzyon sınırlarının nörokognitif sonuçlara etkisi),

- 920 çok düşük doğum ağırlıklı bebekten oluşacak.
- Bu çalışmanın primer sonuç ölçütü ölüm veya 24 aylıkken belirlenen önemli nörogelişimsel bozulmadır.

Çalışma kısa süre önce tamamlandığından, 2019 yılında sonuçların bildirilmesi beklenmektedir.

TRANSFÜZYON BELİRTEÇLERİ

- Transfüzyon sınırları konusunda görüş birliğine varabilmek için anemi ve transfüzyon ihtiyacını tanımlayabilecek daha iyi belirteçlerin olması gerekiyor.

Halen transfüzyon kararları; hastanın kardiyak bulguları,
solunum bulguları,
laboratuvar bulguları ve
ventilasyon gibi klinik durumuna dayanıyor.

- Transfüzyon öncesi hemoglobin (Pretransfüzyon Hb) değerleri ile doku perfüzyon ve oksijenizasyonu arasındaki ilişki tartışmalıdır, ancak doku perfüzyon ve oksijenizasyon belirteçleri daha çok dikkat çekmiştir.

Örneğin, **serum laktat**, anaerobik metabolizmanın bir son ürünüdür.

transfüzyondan sonra önemli ölçüde azalır.

sepsis ve asfiksi gibi durumlarda da laktat yükselir

bu nedenle klinik kullanım için fazla spesifik olmayabilir.

- Yenidoğan anemisi için potansiyel belirteç olabilecek çeşitli laboratuvar ve yatak başı ölçümleri araştırılmaktadır.

Yakın kızılötesi spektroskopisi (NIRS)

Bölgesel doku oksijen saturasyonunu ölçen (oksihemoglobin ile deoksihemoglobinin ışık Emilimindeki farkı kullanarak) **non** invazif bir yöntem

- NIRS yenidoğanlarda daha çok serebral ölçümleriyle umut verici. Ancak bağırsak ve splanknik oksijenasyonunu göstermede de çok ilgi gördü ve transfüzyon için optimal bir sınır belirleyici olabileceği umut ediliyor.
- Umut verici özellikleri olmasına rağmen, farklı gestasyonel yaş grubundaki yenidoğanlarda doğrulanması gerekmektedir.
- **TOP çalışmasına ikincil bir çalışma olarak**, serebral oksijenizasyon ve fraksiyonel doku oksijen ekstraksiyonu arasındaki farklılıklar NIRS yöntemi ile , eritrosit transfüzyonu sırasında yüksek ve düşük hemoglobin sınır değerlerine sahip gruplarda belirlenecek.
- Bu da transfüzyon uygulamalarında NIRS' ın rolünü değerlendirmeye yarayacak.

ÜRÜN TIPI

- 1200 gramın altındaki yenidoğan bebekler için sıklıkla kan ürünleri **lökositten arındırılmış ve ışınlanmış** ürünler kullanılmakta ,hacim olarak **10-20 cc/kg** kullanılmaktadır.
- Transfüzyon sırasında **eritrosit ürünlerinin yaşı** konusunda bazı endişeler ortaya çıktı, ancak daha eski depolanmış eritrositlerin yenidoğanlara zararlı olabileceği ile ilgili bir çalışmada daha taze eritrosit ürünlerinin üstünlüğü gösterilemedi.

Bu çalışmada 377 preterm yenidoğan ;

≤ 7 gün saklanan eritrosit ürünleri

standart eritrosit ürünleriyle (depolama süresi 2-42 gün)

randomize olarak karşılaştırıldı.

Ölüm ve intraventriküler kanama (IVH), nekrotizan enterokolit (NEC) ve prematuritenin retinopatisi (ROP) gibi neonatal morbiditeleri açısından bir fark görülmedi.

KOMPLİKASYONLAR

Tüm kan bileşeni transfüzyonlarının, uygulamadaki klinik hatalar ve yanlış kan bileşeni transfüzyonu gibi benzer riskleri vardır.

Genel olarak, transfüzyonlar güvenli kabul edilir.

İnsan kan ürünlerinin kapsamlı tarama ve işleme protokollerine sahip gelişmiş ülkelerde bulaşıcı ajanların bulaşma olasılığı nadirdir, ancak yenidoğan popülasyonunda ve özellikle (çok) erken doğmuş yenidoğanlarda bazı komplikasyonlar gözden kaçabilir.

Transfüzyon alan erişkinlerde bildirilen çeşitli risklerin neonatal popülasyona karşılığı açık değildir.

rneğin, transfüzyonla ilişkili akciğer hasarı (TRALI) ve transfüzyonla ilişkili dolaşımın aşırı yüklenmesi (TACO) gibi durumlar, prematüre bağlı solunum yetmezliği olan hasta yenidoğanlarda ayırt etmek zor olabilir.

Diğer yandan yenidoğana özgü olan;

Intraventriküler hemoraji,

NEK (TANEC,transfüzyon ilişkili nekrotizan enterokolit),

ROP

Demir yüklenmesi gibi bulguların eritrosit transfüzyonları ile ilişkili olduğu bazı çalışmalarda ileri sürülmüştür.

Ancak bunun patofizyolojik açıklaması bilinmemekte, aradaki ilişki ile ilgili kanıtlar yetersiz ve şüpheli olup, muhtemelen çok faktörlü olduğu düşünülmektedir.

Son olarak, çoklu transfüzyonlar, teorik olarak endojen eritropoezin baskılanmasına ve aneminin doğal iyileşmesinde gecikmeye neden olabilir.

TEDAVİ: ALTERNATİFLER

- 1. ERITROPOİETİN UYGULAMASI**
- 2. İYATROJENİK FLEBOTOMİNIN AZALTILMASI**
- 3. GECİKMELİ GÖBEK KORDONU KLEPLEME**

ERİTROPOİETİN UYGULAMASI

- Doğumdan sonra hemoglobinin fizyolojik düşüşüne eritropoezi uyaran bir hormon olan endojen EPO'nun geçici eksikliği eşlik eder.
- Uzun etkili bir EPO olan **sentetik EPO veya darbepoetin** uygulaması, neonatal anemiyi teorik olarak azaltabilir.
- EPO'nun aneminin önlenmesi ve ve preterm ve/veya düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda eritrosit transfüzyonlarını azaltmadaki rolünün yanı sıra bir nöroprotektif madde olarak rolünü değerlendiren çok sayıda çalışma mevcuttur.
- İki ayrı, yakın zamanda güncellenen Cochrane derlemesinde
 - 1. Erken EPO uygulamasının** (doğumdan sonraki ilk 7 gün, 34 randomize kontrollü çalışma, kayıt edilen 3643 preterm bebek)
 - ve
 - 2. Geç EPO uygulamasının** (7 gün sonra, 30 randomize kontrollü çalışma, kayıt yapılan 1591 preterm bebek)etkinliğini ve güvenliğini değerlendirdi.

- Genel olarak, EPO tedavisi, sonuçların değişken olmasına ve genel etkinin sınırlı klinik öneme sahip olduğu bildirilmesine rağmen, **eritrosit transfüzyonlarında ve transfüze edilen eritrositlerin hacminde bir azalmaya** neden olmuştur.
- Son araştırmalarda, geç EPO uygulamasının halen ROP riskinde artış eğilimi gösterdiği halde, **ROP insidansı** artık bir endişe konusu olmaktan çıktı ve tedavi grupları arasında farklılık gözlenmedi.
- EPO tedavisinde ROP konusunu ele alan bir meta-analiz, EPO'nun ROP' un herhangi bir evresi için yüksek risk olmadığını göstermiştir. Ayrıca **erken EPO tedavisinin NEK, IVH sıklığını önemli ölçüde azalttığı**, ancak geç EPO tedavisi ile bu etkilerin gözlenmediği gösterilmiş.

- EPO' nun nörogelişimdeki etkisinin değerlendirilmesi daha zordur, çünkü uzun süreli takipler sınırlıdır.
- Bugüne dek, sonuçlar EPO'nun nöroprotektif bir etkisi olduğunu gösterse de, 18-22. aylarda nörogelişimsel sonuçlar oldukça değişken olup bu bebeklerin daha uzun süreli değerlendirilmesi gerekmektedir.
- Nöroprotektif bir ajan olarak EPO' nun etkisi üzerine devam eden bir çalışma (PENUT çalışma , preterm EPO nöroproteksiyon deneyi) bu konuda özellikle ilginçtir ve 2018 sonunda tamamlanması beklenmektedir

- Şu anda, EPO'nun rutin uygulaması yenidoğan anemisinin tedavisi olarak önerilmemektedir.
- Bildirilen faydalar çok sınırlıdır ve potansiyel ciddi yan etkilere ilişkin kanıtlar kesin değildir.
- **Fetüsün ve yenidoğanın hemolitik hastalığı (HDFN)** durumunda, EPO tedavisi doğumdan sonra birkaç ay sürebilen anemiye tedavi etmek için faydalı olabilir.
- HDFN, EPO tedavisi için bir endikasyon değildir, ancak endikasyon dışı kullanım bildirilmiştir.
- HDFN tanılı yenidoğanlarda EPO' nun hemoglobin değerlerini yükselttiği ve transfüzyon ihtiyacını azalttığı küçük çalışmalarda ve vaka serilerinde bildirilmiştir.
- Bu spesifik yenidoğan popülasyonunda devam eden bir araştırmanın EPO'nun (EPO-4-Rh çalışması; NCT03104426) rolünü netleştirmesi beklenmektedir ve araştırmanın 2020 yılında tamamlanması planlanmaktadır.

İYATROJENİK FLEBOTOMİNIN AZALTILMASI

Hastanede yatan bebeklerde gelişen anemiye çoğunlukla sık laboratuvar testlerine bağlı iatrojenik kan kaybı neden olur .

Arteriyel veya santral venöz kateterlere sahip olan yenidoğan bebekler, kan almak daha kolay ve erişilebilir olduğundan yüksek risk altındadır.

Santral venöz kateterlerden alınan örnekler ayrıca periferik venöz kateterlerle karşılaştırıldığında daha fazla çekme hacmine sahiptir.

- İyatrojenik kan kaybı en aza indirilmelidir.
- Laboratuvar testine duyulan ihtiyacın belirlenmesi, yenidoğan anemisinin önlenmesine yönelik en önemli adımlardan biridir.
- Kan almaya bağlı oluşan anemiye azaltmak;
 - daha küçük örnekleme hacimleri,
 - invazif olmayan izleme yöntemlerinin geliştirilmesi
 - tüm YDYBÜ bazal laboratuvar kan testleri için plasentadan fetal kan kullanılmasına izin veren**mikroteknik laboratuvar işlemleri ile** sağlanabilir.
- Klinik bulgulara dayanarak kan değerlerinin ne zaman gerekli olacağını öngören algoritmalar geliştirmek için matematiksel modelleme kullanılmıştır.

GEÇİKMELİ GÖBEK KORDONU KLEPLEME

- Son yıllarda, gecikmiş göbek kordonu klemplenmesinin etkisi yenidoğan anemisinin önlenmesiyle ilgili olarak büyük ilgi görmeye başlamıştır.
- Doğumdan en az 30-60 saniye sonra gecikmeli kordon klemplenme uzun süreli plasental transfüzyon sağlar, bununla birlikte Dünya Sağlık Örgütü'nün kılavuzunda belirtildiği gibi preterm ve term yenidoğanlarda bu uygulama önerilmektedir.

Prematüre yenidoğanlarda geç klemplenme, doğrudan ve direk klemplenene vakalara kıyasla daha düşük IVH, NEK riski,

daha iyi dolaşım ve

daha az eritrosit transfüzyon ihtiyacı olduğu görülmüş.

Term yenidoğanlarda, yararlı etki daha azdır.

Genel olarak, gecikmeli klempleme;

doğumdan sonra daha yüksek hemoglobin seviyeleri,

4 -6 aylarda demir depolarında bir artış,

12. ay ve 4.yaşlarında olumlu nörogelişimsel sonuçlar ile ilişkili görülse de

eritrosit transfüzyonunda anlamlı ölçüde azalma ile ilişki görülmedi.

Term yenidoğanlarda gecikmiş göbük kordonu klemplenme **hiperbilirubinemi ve fototerapide artışa** neden olabilir.

TROMBOSİTOPENİ

Edenleri ve Risk Faktörleri

Çeç fetal ve neonatal dönemde, megakaryositler daha küçüktür ve yetişkin megakaryositlere kıyasla megakaryosit başına daha az trombosit üretirler.

Belafı etmek için fetal megakaryositler daha yüksek proliferasyon oranına sahiptir ve megakaryosit üretimi ve farklılaşması konusunda en güçlü uyarıcı ajan olan trombopoetine karşı daha duyarlıdır.

İlk trimesterin sonundan itibaren gebelik haftasından bağımsız olarak ortalama trombosit sayısı, $150 \times 10^9 / L$ ' den fazla kabul edilir.

Ancak normal trombosit sayısı için referans değerler tartışmalıdır.

Yenidoğanlarda “referans değerleri” sınırlıdır, çünkü sağlıklı yenidoğanlarda genellikle kan örnekleme yapılmaz ve farklı gebelik haftalarına sahip yenidoğanlar için geniş bir normal trombosit sayısı aralığı vardır.

Yapılan bir çalışmanın sonucunda; trombosit eşik değerleri ile bireysel kanama riski arasında açık bir ilişki olmadığı gösterilmiş.

- Trombosit sayısının eşik değerlerinin klinik önemi tartışmalı olmasına rağmen trombosit sayısının $20 \times 10^9 / L$ 'den az olması hala genel olarak kanama için yüksek risk olarak kabul edilir.
- Yenidoğanlarda trombositopeni mekanizmaları,
düşük üretim,
artmış trombosit tüketimi,
ekstravasküler kayıp
veya
bu faktörlerin bir kombinasyonu

- Yenidoğanlarda trombositopeninin nedenleri altta yatan hastalığa göre değişiklik gösterir;
- Ortaya çıkış zamanına göre sınıflandırılabilir:
 - Erken başlangıçlı** (doğumdan sonraki 3 gün içinde)
 - Geç başlangıçlı** (postnatal 3. günden sonra) trombositopeniye göre sınıflandırılabilir
- Erken başlangıçlı trombositopeni, genellikle
 - maternal hastalık (preeklampsi),
 - intrauterin büyüme kısıtlaması,
 - perinatal asfiksi veya
 - fetal / neonatal alloimmün trombositopeni gibi prenatal faktörlerle ilişkilidir
- Geç başlangıçlı trombositopeni genellikle
 - bakteriyel sepsis ya da
 - NEK, ya da
 - santral hat kullanımına bağlı trombotik olaylar ile ilişkilidir.

TEDAVİ: TROMBOSİT TRANSFÜZYONLARI

SINIR

- Trombositopeni genellikle intraventriküler kanama veya akciğer kanaması gibi major kanamaları önlemek veya tedavi etmek için transfüzyonlarla tedavi edilir.
- Trombositopeni ile kanama arasındaki ilişki net olarak bilindiği için acil trombosit transfüzyonu için endikasyon oluştursa da, **trombositopeninin şiddeti ile hemoraji oluşumu arasındaki ilişki kesin değildir.**

Prospektif gözlemsel bir çalışma,

yenidoğanlarda trombosit transfüzyonlarının % 81'inin **profilaktik** olarak verildiği göstermiştir (kanamaya işaret eden bulgulardan değil de önceden belirlenmiş trombosit transfüzyon sınırına göre verilmiş).

Bu çalışmada trombosit sayısı $60 \times 10^9 / L$ 'den az olan 194 yenidoğanın % 73'ünde küçük kanamalar olduğu, ancak sadece % 9'unda ciddi kanama olduğu bildirildi.

Bu çalışmada en ağır trombositopenik yenidoğanların (trombosit sayısı $20 \times 10^9 / L$ den daha az (n :58)), sadece % 9'unda majör kanama gelişti.

Sadece bir randomize çalışmada trombositopenik pretermelerde **profilaktik** transfüzyon ile daha düşük ($<50 \times 10^9 / L$) trombosit sayısı eşğine kıyasla daha yüksek ($<150 \times 10^9 / L$) karşılaştırıldı.

Başlıca sonuç intrakraniyal kanama insidansı ile ilgili idi ve 2 tedavi grubu arasında belirgin farklılık gösterilemedi (26 -% 28, P 5.73).

Trombosit transfüzyon eşiklerine ilişkin birkaç ulusal kılavuz

Table 2
Overview of international guidelines for platelet transfusions

	British Committee for Standards in Haematology 2016 ⁵⁴	Australian National Blood Authority 2016 ⁵¹	Canadian Blood Services 2017 ⁵²	Dutch Guidelines Quality Council (Concept) 2018 ⁵³
Prophylactic in stable infant	$25 \times 10^9/L$	$10-20 \times 10^9/L$	$<20 \times 10^9/L$	$<25 \times 10^9/L$
Bleeding or invasive procedure	$50-100 \times 10^9/L$	$50 \times 10^9/L$	$<50 \times 10^9/L$	$<50 \times 10^9/L$

Uluslararası randomize bir çalışmada, şiddetli trombositopenili 660 preterm yenidoğan, $50 \times 10^9 / L$ veya $25 \times 10^9 / L$ trombosit eşiklerinde trombosit transfüzyonu almak üzere randomize edildi.

Randomizasyonun 28 günü içerisinde majör kanamanın mortalitesi, $50 \times 10^9 / L$ 'den az olan grupta $25 \times 10^9 / L$ 'den düşük olan grupta karşılaştırıldığında, sırasıyla %26 (85/324), % 19 (61/329)) (oran oranı 1,57,% 95 güven aralığı 1,06-2,32, P 5,02).

Bu çalışma trombosit transfüzyonlarının preterm yenidoğanlarda zarara neden olabileceğini göstermektedir.

Kısıtlayıcı trombosit transfüzyon rehberleri bu nedenle liberal transfüzyon rehberleriyle karşılaştırıldığında tercih edilebilir.

TRANSFÜZYON BELİRTEÇLERİ

- Neonatal trombositopeninin klinik değerlendirmesinde **İmmatür trombosit fraksiyonu (IPF)** yeni bir laboratuvar parametresi olarak kullanılabilir.
- Karaciğer veya kemik iliğinden yeni açığa çıktığı zaman trombositler retiküle edilir (vital boyama veya tiyazol turuncu tarafından tespit edilebilen RNA lar içerir) ve bu immatür prekürsorler ölçülebilir.
- Bu retiküle edilmiş trombositlerin IPF olarak adlandırılması ve anemi değerlendirmesinde retikülosit sayısıyla karşılaştırılabilir olan **trombosit üretim hızının** güvenilir bir ölçüsü olabilir.
- IPF'deki artış, trombosit sayısındaki artıştan önce gelir ve yenidoğanda trombositopeni hakkında ek bilgi sağlayabilir.
- Bununla birlikte, şu anda, farklı gestasyon yaşları ve klinik durumlar için henüz tanımlanmış referans aralıkları yoktur.

KOMPLİKASYONLAR

Eritrosit transfüzyonlarına benzer şekilde, trombosit transfüzyonları da;
transfüzyonların pratik uygulamasında "insan" hataları riskinin yanı sıra
bakteriyel veya viral enfeksiyonların bulaşma riski
alerjik reaksiyon riskleri
transfüzyonla ilişkili dolaşımın aşırı yüklenmesi (TACO)
transfüzyonla ilişkili akciğer hasarı (TRALI) na neden olma riski taşır.

Baer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, YDYBU' ne kabul edilen 1600 trombositopenik yenidoğanda, çoklu trombosit transfüzyonu ile mortalite arasında bir ilişki bulundu. Bununla birlikte, bu ilişkinin bir kısmının hastalığın şiddeti gibi ölçülmeyen faktörlerle bağlanmıştır.

Bu nedenle, yenidoğan ölümünün artmasının, trombosit transfüzyonunun mu yoksa trombositopeninin bir sonucu mu olduğu açık değildir.

TEDAVİ: ALTERNATİFLER

TROMBOPOİETİK AJANLAR

Rekombinant insan trombopoetinin eksojen uygulaması, sağlıklı gönüllülerde test edildi, ancak antitrombopoetin antikorlarının ve ciddi hiporejeneratif trombositopeninin oluşumuna yol açtı.

Halen, araştırmalar **eltrombopag ve romiplostim** gibi trombopoetin reseptörü agonistlerinin yapıldığı belirtilmiştir. Bu agonistler, trombopoetinin etkisini stimüle ederek trombopoetin reseptörüne bağlanma yoluyla etki ederler.

Çocuklarda kullanımı onaylanmış olmasına rağmen, bu ajanlar yenidoğanlarda daha test edilmemiştir.

Bu ajanların yenidoğanlarda farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri belirsizdir ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duymaktadır, özellikle beyin de dahil olmak üzere hematopoetik olmayan hücrelerde trombopoetin reseptörleri de tanımlanmıştır.

ÖZET

Preterm (ileri) yenidoğanlarda anemi ve trombositopeni çok yaygındır.

Düşük doğum ağırlıklı ve / veya (çok) erken doğmuş bebeklerin% 90' ı anemi nedeniyle en az bir kez eritrosit transfüzyonu gerektirir ve YDYBU'ya başvuran yenidoğanların % 20-35'inde trombositopeninin gösterilmiştir.

Yenidoğanlarda anemi fizyolojik olabilir, ancak çoğunlukla hastanede yatan yenidoğanlarda iyatrojenik kan örneklemesinden kaynaklanır.

Eritrosit transfüzyonu için optimal hemoglobin eşikleri konusunda uluslararası bir fikir birliği yoktur ve liberal ve kısıtlayıcı hemoglobin eşiklerini karşılaştıran çalışmaların sonuçları net değildir.

Erken doğmuş yenidoğanlarda yenidoğan anemisinin önlenmesi kısmen gecikmiş kordon klemplenme ve iyatrojenik kan kaybının en aza indirilmesi gibi ucuz tedbirler uygulanarak sağlanabilir.

- Eritrosit transfüzyonlarının genellikle güvenli olduğu kabul edilir, ancak bazı transfüzyonların komplikasyonlarının yenidoğan döneminde bildirilmediği düşünülmektedir.
- Trombositopeni, intrauterin büyüme geriliği gibi perinatal faktörlerden kaynaklanabilir, ancak en sık sepsis veya NEK'de görülür.
- Trombosit eşik değerleri ile bireysel kanama riski arasında açık bir ilişki yoktur ve çoğu trombosit transfüzyonu profilaktik tedavi olarak verilmektedir.
- Bununla birlikte, bu profilaktik transfüzyonların yararı, aktif kanaması olmayan yenidoğanlarda belirsizdir.
- Yeni bir randomize kontrollü çalışma, daha düşük bir eşik ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir trombosit seviyesi eşiği kullanıldığında daha yüksek bir ölüm oranı veya majör kanama göstermektedir.

GELECEK PERSPEKTİFLERİ

- Anemi ve trombositopeni sık yenidoğan komplikasyonları olsa da, transfüzyon uygulamasında büyük belirsizlik vardır.
- Transfüzyon ihtiyacının değerlendirilmesi, NIRS ölçümleri veya IPF gibi serum hemoglobinin düzeyini ve trombosit sayısını tamamlayan biyobelirteçler ile geliştirilebilir.
- Ayrıca, uluslararası fikir birliği kılavuzları transfüzyon uygulamasındaki değişkenliği azaltmaya yardımcı olacaktır.
- Transfüzyon rehberlerini optimize etmek için; devam eden randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarının dikkatlice değerlendirilmesi gerekir ve uygun eşikleri belirlemek için spesifik yenidoğan alt popülasyonlarında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

- Transfüzyon uygulamasındaki en büyük gelişmeler önleyici ve destekleyici tedbirlerdir.
- İyatrojenik kan alımının daha da azaltılması, gecikmiş kordon klempleme ve enfeksiyon gibi altta yatan koşulların zamanında tanınması ve tedavisi, önemli sayıda transfüzyonun önüne geçebilir.
- Ayrıca, anemide EPO uygulaması ve trombositopenide trombopoetin reseptörü agonistleri gibi destekleyici tedbirler gelecekteki büyük değeri kanıtlayabilir ve yenidoğan popülasyonunda araştırılması gerekir.

TEŞEKKÜRLER.....