



DERLEME/REVIEW

Neonatal Polisitemi ve Hiperviskozite Sendromu

Neonatal Polycythemia and Hyperviscosity Syndrome

Sarkhan Elbayiyev¹ , Ufuk Çakır¹ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastaneleri, Kadın Doğum Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Neonatal polycythemia is a clinical condition frequently encountered in newborn babies. Although the definition of polycythemia in newborns, born with physiologically higher values than the adult hematocrit value, is well known, the issue of how to treat which hematocrit value remains unclear. Considering that polycythemia causes severe complications up to infarction in the central nervous system in addition to mild clinical symptoms, up-to-date management guidelines are needed. In this review, the approach to neonatal polycythemia was prepared based on current data.

Keywords: neonatal polycythemia, newborn, partial exchange transfusion

ÖZET

Neonatal polisitemi yenidoğan bebeklerde sıklıkla karşılaşılan klinik bir tablodur. Erişkin hematokrit değerinden fizyolojik olarak daha yüksek değerlerde doğan yenidoğan bebeklerin polisitemi tanımı iyi bilinmesine rağmen hangi hematokrit değerinde nasıl tedavi edileceği konusu belirsizliğini korumaktadır. Polisiteminin hafif klinik semptomlarına ek olarak santral sinir sisteminde infarkta kadar ağır komplikasyonlara neden olduğu düşünüldüğünde bu konuda hazırlanmış güncel yaklaşım kılavuzlarına ihtiyaç vardır. Bu derlemede neonatal polisitemiye yaklaşım güncel verilere dayanarak hazırlanmıştır.

Anahtar kelimeler: neonatal polisitemi, yenidoğan, kısmi kan değişimi

Giriş

Neonatal polisitemi (NP), venöz hematokrit (Hct) değerinin >65 veya hemoglobin' in >22 g/dL olmasıdır¹. Polisitemiye bağlı kan viskozite değerindeki artış doku perfüzyonunun bozulmasına neden olmaktadır^{2,3}. Hiperviskozite ise kan viskozite değerinin $>14,6$ Sp (sentipoise) ve ayrışma hızının $>11,5$ saniye olmasıdır⁴. Hematokrit >65 hiperviskozite riski katlanarak artmaktadır. Polisitemi hiperviskozite sendromu (PHS) ise organların doku perfüzyonunun bozulması sonucu gelişen semptomlar kompleksidir. PHS tanısı için kan viskozitesinin ölçülmesi hastane ortamında kolay ulaşılabilir ve pratik olmadığı için venöz Hct kullanılmaktadır.

Otuzikinci gestasyon haftasından büyük doğan bebeklerde ortalama hematokrit değeri $\%50$ civarındadır. Postnatal 2. saatte pik değere ulaşan Hct, 12-18. saatlerde düşmeye başlar¹. Kan alınma zamanı ile ilgili ortak fikir olmamasına rağmen ortalama 2-24. saatler arasında bakılması önerilmektedir^{5,6}. Ancak bazı yazarlar postnatal 72. saatinde bile bakılabileceğini önermektedir⁴.

PHS' nda kapiller düzeyde kan dolaşımı bozulduğu için kapiller Hct değeri venöz Hct değerine göre $\%5-20$ oranda daha yüksek saptanabileceği için, >65 Hct değerlerinde venöz kan örneği ile doğrulanması gerekmektedir^{7,8}. Geç preterm, term ve post-term bebeklerde daha sık görülen polisitemi genellikle asemptomatiktir, bu nedenle risk grupları haricinde rutin tarama için kullanılması önerilmemektedir⁹.

Neonatal polisitemi için tanımlamalar olmasına rağmen özellikle ülkemizde üniteler ve klinisyenler arasında ve hatta aynı üniteye klinisyenler arasında bile polisitemik yenidoğana yaklaşımın konusunda farklı uygulamalar vardır. Bu amaçla hazırladığımız derleme makalesinin özellikle ülkemizdeki yenidoğan yoğun bakımlarda hizmet veren klinisyenlere ışık tutacağını düşünmekteyiz.



İnsidans

Polisitemi term bebeklerde %0,4-5 sıklıkla görülür³. Ancak gebelik yaşına göre küçük (small for gestational age: SGA) yenidoğanlarda %10-15, gebelik yaşına göre büyük (large for gestational age: LGA) bebeklerde ise %6-8 oranda görüldüğü bildirilmiştir^{7,10}. Gebelik yaşı 34 haftadan küçük yenidoğanlarda PHS gebelik yaşı 34 haftadan büyük yenidoğanlara kıyasla oldukça az görülür^{7,11}. Ayrıca, spontan vajinal doğum ile doğan bebeklerde uterin kasılma ve plasenta-fetal kan akımının artmasına bağlı olarak, sezaryan yöntemle doğan bebeklere göre venöz hematokrit değerlerinin daha yüksek olduğu saptandığı bildirilmiştir^{4,12}.

Etiyoloji

Polisitemi, primer ve sekonder polisitemi olarak gruplandırılabilir. Primer polisitemi nedenleri: Polisitemia vera, idiopatik eritrositoz, primer familial polisitemi ve konjenital polisitemidir. Yenidoğan döneminde görülen polisitemiler genellikle sekonder polisitemidir ve buna neden olan faktörler başlıca olarak 3 grupta incelenebilir (Tablo 1).

Patofizyoloji

Yenidoğan dönemindeki polisitemi aktif (prenatal ve intrapartum hipoksiye sekonder) ve pasif (fetal/neonatal transfüzyon) mekanizmalarla gerçekleşmektedir. Eritrositler (red blood cell: RBC) fetal dönemde ilk kez sekonder yolk sac'ta üretilmeye başlar. 4-5.gestasyon haftasından sonra mikrosirkülasyonun başlamasıyla beraber RBC üretimi görevini karaciğer üstlenir ve bu görevi 18. haftaya kadar devam ettirir. Bu haftalardan itibaren kemik iliği gelişmeye ve RBC üretiminde rol almaya başlar, 6.aydan itibaren eritrositler sadece kemik iliğinde üretilir.

Gestasyon haftası arttıkça hematokrit yüzdesi artar. Term bebeklerde Hct değerleri %43-63 arasında değişmektedir¹³.

Eritropoetin (EPO) hipoksi durumunda böbreklerden salınan bir hormondur. İntrauterin dönemde plasenta aracılığı ile anneden fetusa geçişi gösterilmemiştir ve prenatal hipoksiye sekonder 32. gestasyon haftasından büyük bebekler kendi EPO' i üretmeye başlar. Bu hormonun etkisiyle kemik iliğinde RBC üretimi artar. intrauterin hipoksemi durumlarında EPO düzeyi artarak kemik iliğinde RBC üretimini artırır. Dolayısıyla intrauterin hipoksemi durumlarında kan Hct düzeyi de artar¹³. Doğum anında uterin kontraksiyon, kord basısı, maternal hipotansiyon, kord prolapsusu, plasenta dekolmanı, anestezi gibi etkenlere bağlı hipoksi durumlarında plasental kan akımı fetusa doğru yönlendirilir^{8,13}.

Yenidoğan bebeklerde yaklaşık ortalama olarak 86 ml/kg kan bulunur¹³. Geç kord klemleme, ikizden ikize transfüzyon sendromu (TTTS), maternal-fetal transfüzyon gibi durumlarda pasif transfüzyonla RBC volüm transferi olacağı için sıklıkla polisitemi gelişir. Amerikan Pediatri Akademisi (APA) ve Amerikan jinekoloji ve obstetrik derneği (ACOG) en az 30-60 saniye boyunca geç kord klemlemesini önermektedir. Geç kord klemleme uygulanan bebeklerde kan volümü 98 ml/kg'a kadar yükselir, erken klemleme ile bu oran 78 ml/kg'a kadar düşebilir^{13,14}. Geç kord klemleme uygulanan bebeklerde hiperbilirubinemi, PHS ve yenidoğanın geçici takipnesi riski artmış bulunsu bile 2 aylıkken anemi riski oldukça düşük bulunmuştur¹⁴. Geç kord klemleme ve sağma yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada sağma uygulanan hastalarda Hct değerleri daha yüksek saptanmıştır¹⁵.

Kan viskozitesini başta polisitemi olmakla beraber birçok faktör (plazma proteinleri, RBC deformitesi, lökositler, trombositler, kan pH'sı, fibrinojen, damar çapı gibi) etkileyebilmektedir. Hct değerleri %65 üzerine çıktığında viskozite hızla artmaya başlar; Hct %50'den %60'a çıktığında viskozite 4 Sp artarken, %70'ten %80'e çıktığında 11 Sp artar⁷. Çapı büyük damarlarda polisitemik kan non-Newton akışkan özelliği gösterse de, çok küçük kapiller damarlarda bu özellik kaybolur ve kan viskozitesi azalır. Bu nedenle PHS olan bebeklerde her organ aynı oranda etkilenmemektedir¹⁶.

Semptomlar

Polisitemi hiperviskozite sendromunda semptomlar hiperviskoziteye bağlı olarak ilgili dokuda oksijen sunumunun azalması ve hipoksemiye bağlı olarak doku hipoksisi nedeniyle meydana gelmektedir. Polisitemi

hiperviskozite sendromu gelişen yenidoğanlarda organ perfüzyonundaki azalmaya bağlı çeşitli oranda farklı semptomlar görülebilmektedir (Tablo 2).

Yönetim ve Tedavi

Polisitemi hiperviskozite sendromunun hangi Hct değerinin ve semptomları mevcudiyetinde tedavi edileceği konusu halen tartışmalıdır. Ancak klinisyenlerin büyük bir kısmı santral venöz Hct değeri %65 üzerinde olan semptomatik bebeklerin kısmi kan değişimi (parsiyel exchange transfüzyon: PET) ile tedavi edilmesi gerektiğini savunmaktadır^{2, 3, 6, 7}. Ancak asemptomatik ve %65-75 arası venöz hematokrit değerleri olan bebeklere PET kararı verilmesi ve yaklaşım konusunda fikir birliği yoktur. Öncelikle dehidratasyon ekarte edildikten sonra kontrol Hct değeri bakılmalıdır. Şekil 1’de PHS olan bebeklere güncel yaklaşımı gösteren şema verilmiştir.

Literatüre baktığımızda polisitemik yenidoğanlarda semptomların farklı ve geniş bir yelpazede oluşması ve tedavisiyle ilgili tartışmalı fikirlerin olması nedeniyle halen güncel bir klinik problem olarak kalmaktadır. Yapılan hayvan deneylerinde PHS ile bağırsak iskemisi ve mortalite arasında direk ilişki olduğu gösterilmiştir¹⁷. Term yenidoğan bebeklerde NEK’in risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmalarda polisiteminin predispozan faktör olabileceği bildirilmiştir¹⁸⁻²⁰. Ancak bunun tam aksine PET uygulanan polisitemik hastalarda NEK saptanmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur²¹. Buna ek olarak, polisitemik olup PHS saptanan hastalarda trombositopeni görüme sıklığı %51 oranında görülebilmektedir²². Ayrıca, neonatal polisitemi ve trombositopeni birlikteliği PHS’nun klinik bulgularının şiddetini öngörmede kullanılabileceği belirtilmiştir²³. Polisitemi hiperviskozite sendromuna sıklıkla eşlik edebilen bir diğer metabolik bozukluk olan hipoglisemi özellikle preeklamptik ve diyabetik anne bebeklerinde daha fazla olduğu bulunmuştur²⁴.

Hematokrit değeri %65-70 arası asemptomatik bebeklerin yönetimi genellikle oral hidrasyonun artırılmasıyla sağlanır, 12 saatlik aralarla kontrol Hct değeri bakılır. Asemptomatik ve Hct %70-75 arası saptanan hastalara genellikle intravenöz ve gününe uygun mayiden 20 ml/kg/gün daha fazla hidrasyon uygulanır. Asemptomatik polisitemik geç preterm ve term yenidoğan bebeklerde oral ve intravenöz hidrasyonun birbirine üstünlüğü gösterilememiştir²⁵. Semptomların gelişmesi, ağırlaşması veya Hct değerinin %75 üzerine çıkması durumunda santral venöz yola (umbilikal ven) kateterizasyon yapılarak PET uygulanır. Kan değişimi her seferinde 5 ml/kg’ı geçmemeli, 2-3 dakika içinde mümkünse izovolumetrik uygulanmalıdır⁴. Değiştirilecek kan volümü aşağıdaki şekilde hesaplanır;

$$\text{Değiştirilecek kan volümü} = \frac{(\text{Ölçülen Hct} - \text{İstenen Hct}) \times \text{Vücut ağırlığı (kg)} \times 80}{\text{Ölçülen Hct}}$$

Kısmi kan değişimi için eskiden taze donmuş plazma veya albümin çok sık kullanılmaktaydı. Ancak son dönem yapılan çalışmalarda hem az maliyetli hem de daha az yan etkisi olduğu için artık PET için izotonik solüsyonların kullanılması önerilmektedir^{26,27}. PET sonrası vasküler rezistansta ve viskozitede azalma sonucu organ perfüzyonunda düzelleme görülür^{16,28}. Kan değişimi sonrasında 6 saat boyunca intravenöz dekstroz hidrasyonu sağlanmalı ve kontrol Hct bakılmalıdır.

İntravenöz hidrasyon ve PET ile tedavi yöntemlerinin erken dönemde tromboz, NEK ve nöbet açısından karşılaştırmalı değerlendirildiği bir çalışmada istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır²⁹. PET öncesi ve sonrası yapılan ekokardiyografik değerlendirmede PET sonrasında kardiyak fonksiyonlarda iyileşme saptandığı gösterilmiştir³⁰. Ek olarak, PET sonrasında serebral mikrosirkulasyonda iyileşme ve oksijenizasyonda artış olduğu saptanmıştır³¹. Cochrane analizinde PET uygulanan hastalarda nörogelişimsel açıdan gerilik veya ölüm oranlarında artış gözlenmemiş, hipoglisemi ve trombositopeni gibi erken dönem komplikasyon açısından farklılık saptanmamış, sadece 2 çalışmada NEK riskinde bir artış olduğu bulunmuştur³².

Literatürde PET’in güvenilirliğiyle ilgili çok az sayıda verinin olması nedeniyle risk faktörlerine göre tedavi seçeneklerinin detaylı gözden geçirilip düzenlendiği, yeterli vaka sayısı olan ve bu yolda ışık tutacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Yenidoğan bebeklerde polisitemi ve buna bağlı ciddi klinik semptomların varlığı düşünüldüğünde hangi Hct düzeyinde nasıl bir tedavi yaklaşımı yapılacağı ve bu tedavinin zamanlaması konusunda fikir birliği yoktur. Bu amaçla hazırladığımız derleme bu konu üzerinde son bilimsel makalelerden yararlanılarak oluşturulmuştur. Ülkemiz gibi yıllık doğum sayısının yüksek olduğu ülkelerde, doğum sonrası bebek izlemlerinin zor olan kliniklerde ve üniteler arasında farklı klinik yaklaşımların olduğu düşünüldüğünde mevcut derlememiz bu konuya ışık tutacağı kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Shohat M, Merlob P, Reisner SH. Neonatal polycythemia: I. Early diagnosis and incidence relating to time of sampling. *Pediatrics*. Jan 1984;73:7-10.
2. Sarkar S, Rosenkrantz TS. Neonatal polycythemia and hyperviscosity. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. Aug 2008;13(4):248-55. doi:10.1016/j.siny.2008.02.003
3. Jeevasankar M, Agarwal R, Chawla D, Paul VK, Deorari AK. Polycythemia in the newborn. *Indian journal of pediatrics*. Jan 2008;75(1):68-72. doi:10.1007/s12098-008-0010-0.
4. Gomella T EF, Bany-Mohammed F. Gomella's Neonatology, Eighth Edition. 8th ed. Columbus, OH: McGraw-Hill Education; 2020.
5. Black VD. Neonatal hyperviscosity syndromes. *Current problems in pediatrics*. Feb 1987;17(2):73-130. doi:10.1016/0045-9380(87)90033-8.
6. Sankar MJ, Agarwal R, Deorari A, Paul VK. Management of polycythemia in neonates. *Indian journal of pediatrics*. Oct 2010;77(10):1117-21. doi:10.1007/s12098-010-0177-z.
7. Werner EJ. Neonatal polycythemia and hyperviscosity. *Clin Perinatol*. Sep 1995;22:693-710.
8. Gordon EA. Polycythemia and hyperviscosity of the newborn. *The Journal of perinatal & neonatal nursing*. Jul-Sep 2003;17(3):209-19; quiz 220-1. doi:10.1097/00005237-200307000-00006.
9. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn: Routine evaluation of blood pressure, hematocrit, and glucose in newborns. *Pediatrics*. Sep 1993;92(3):474-6.
10. Armentrout DC, Huseby V. Neonatal polycythemia. *Journal of pediatric health care: official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners*. Jan- Feb 2002;16(1):40-2.
11. Eichenwald E, Martin C, Stark A, Hansen A. Cloherty y Stark. *Manual de Neonatología*, 8.ª. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
12. Lubetzky R, Ben-Shachar S, Mimouni FB, Dollberg S. Mode of delivery and neonatal hematocrit. *American journal of perinatology*. 2000;17(3):163-5. doi:10.1055/s-2000-9291.
13. Martin RJ FA, Walsh MC. Fanaroff and martin's neonatal-perinatal medicine, 2-volume set: Diseases of the fetus and infant. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier - Health Sciences Division; 2019.
14. Mercer JS. Current best evidence: a review of the literature on umbilical cord clamping. *Journal of midwifery & women's health*. Nov-Dec 2001;46(6):402-14. doi:10.1016/s1526-9523(01)00196-9.
15. Mangla MK, Thukral A, Sankar MJ, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Effect of Umbilical Cord Milking vs Delayed Cord Clamping on Venous Hematocrit at 48 Hours in Late Preterm and Term Neonates: A Randomized Controlled Trial. *Indian pediatrics*. Dec 15 2020;57:1119-1123.
16. Rosenkrantz TS. Polycythemia and hyperviscosity in the newborn. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Oct 2003;29(5):515-27. doi:10.1055/s-2003-44558.
17. Dunn SP, Gross KR, Scherer LR, Moening S, Desanto A, Grosfeld JL. The effect of polycythemia and hyperviscosity on bowel ischemia. *Journal of pediatric surgery*. Aug 1985;20(4):324-7. doi:10.1016/s0022-3468(85)80212-8.
18. Christensen RD, Lambert DK, Schmutz N, Stodderd RA. Fatal bowel necrosis in two polycythemic term neonates. *Fetal and pediatric pathology*. 2008;27(1):41-4. doi:10.1080/15513810802028597.
19. Lambert DK, Christensen RD, Henry E, et al. Necrotizing enterocolitis in term neonates: data from a multihospital health-care system. *J Perinatol*. Jul 2007;27(7):437-43. doi:10.1038/sj.jp.7211738.
20. Hopewell B, Steiner LA, Ehrenkranz RA, Bizzarro MJ, Gallagher PG. Partial exchange transfusion for polycythemia hyperviscosity syndrome. *American journal of perinatology*. Aug 2011;28(7):557-64. doi:10.1055/s-0031-1274504.
21. Uslu S, Ozdemir H, Bulbul A, Comert S, Can E, Nuhoglu A. The evaluation of polycythemic newborns: efficacy of partial exchange transfusion. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Dec 2011;24(12):1492-7. doi:10.3109/14767058.2010.550350.
22. Vlug RD, Lopriore E, Janssen M, Middeldorp JM, Rath ME, Smits-Wintjens VE. Thrombocytopenia in neonates with polycythemia: incidence, risk factors and clinical outcome. *Expert review of hematology*. Feb 2015;8(1):123-9. doi:10.1586/17474086.2015.997705.
23. Acunas B, Celtik C, Vatansever U, Karasalihoglu S. Thrombocytopenia: an important indicator for the application of partial exchange transfusion in polycythemic newborn infants? *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. Aug 2000;42(4):343-7. doi:10.1046/j.1442-200x.2000.01244.x.
24. Hopfeld-Fogel A, Kasirer Y, Mimouni FB, Hammerman C, Bin-Nun A. Neonatal Polycythemia and Hypoglycemia in Newborns: Are They Related? *American journal of perinatology*. Jul 2021;38(9):930-934. doi:10.1055/s-0040-1701193.

25. Sundaram M, Dutta S, Narang A. Fluid Supplementation versus No Fluid Supplementation in Late Preterm and Term Neonates with Asymptomatic Polycythemia: A Randomized Controlled Trial. *Indian pediatrics*. Nov 15 2016;53(11):983-986. doi:10.1007/s13312-016-0972-3.
26. Dempsey EM, Barrington K. Crystalloid or colloid for partial exchange transfusion in neonatal polycythemia: a systematic review and meta-analysis. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. Nov 2005;94(11):1650-5. doi:10.1080/08035250500192748.
27. de Waal KA, Baerts W, Offringa M. Systematic review of the optimal fluid for dilutional exchange transfusion in neonatal polycythaemia. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. Jan 2006;91(1):F7-10. doi:10.1136/adc.2004.063925.
28. Norman M, Fagrell B, Herin P. Effects of neonatal polycythemia and hemodilution on capillary perfusion. *The Journal of pediatrics*. Jul 1992;121(1):103-8. doi:10.1016/s0022-3476(05)82553-3.
29. Morag I, Strauss T, Lubin D, Schushan-Eisen I, Kenet G, Kuint J. Restrictive management of neonatal polycythemia. *American journal of perinatology*. Oct 2011;28(9):677-82. doi:10.1055/s-0031-1280595.
30. Sehgal A, Francis JV. Hemodynamic alterations associated with polycythemia and partial exchange transfusion. *J Perinatol*. Feb 2011;31(2):143-5. doi:10.1038/jp.2010.136.
31. Ergenekon E, Hirfanoglu IM, Turan O, Beken S, Gucuyener K, Atalay Y. Partial exchange transfusion results in increased cerebral oxygenation and faster peripheral microcirculation in newborns with polycythemia. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. Nov 2011;100(11):1432-6. doi:10.1111/j.1651-2227.2011.02358.x.
32. Ozek E, Soll R, Schimmel MS. Partial exchange transfusion to prevent neurodevelopmental disability in infants with polycythemia. *Cochrane Database Syst Rev*. Jan 20 2010;(1):Cd005089. doi:10.1002/14651858.CD005089.pub2.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Sarkhan Elbayiyev
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Şehir Hastaneleri
Kadın Doğum Hastalıkları
Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği
Ankara, Turkey
e-mail: serxanelbayiyev@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 10.02.2022**Kabul tarihi/Accepted:** 04.04.2022