

Patent Duktus Arteriosuslu Preterm Yenidoğanlarda Platelet Mass İndex Bir Belirteç Olarak Kullanılabilir Mi?**Could Platelet Mass Index Be Used As A Marker In Preterm Infants With Patent Ductus Arteriosus?**

Nilüfer OKUR, Mehmet BÜYÜKTİRYAKI, Nurdan URAŞ, Gülsüm KADIOĞLU ŞİMŞEK, Fuat Emre CANPOLAT, Şerife Suna OĞUZ

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

ÖZ**Amaç:** Patent Duktus Arteriosus, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde prematüre infantların en önemli problemlerinden biridir. Bu çalışmanın amacı hsPDA'sı olan preterm bebeklerde platelet mass indeksinin PDA'nın kapanmasını öngörmedeki rolünü araştırmaktır.**Gereç ve Yöntemler:** Postnatal 72. saatinden sonra hemodinamik anlamlı PDA saptanan, 32 hafta ve 1250 g altı preterm infantların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. PDA tedavisi ile kapanma olan ve olmayan hasta gruplarında, tedavi öncesi ve sonrası platelet sayısı, MPV ve platelet mass indeks değerleri değerlendirildi.**Bulgular:** Çalışmaya Mart 2014-Mart 2016 tarihleri arasında YBÜ'nde yatarak tedavi gören ve hsPDA tanısı konulan 161 hasta alındı. Hastaların ortalama gestasyon yaşı 27 ± 2 hafta, ortalama doğum ağırlığı 948 ± 223 gramdı. Yüz on üç (%84) hastada tedavi sonrası PDA kapandı. Yirmi iki (%16) hastanın hemodinamik anlamlı PDA açıklığı devam etmekteydi. Gruplar arasında platelet sayısı, MPV ve platelet mass indeks açısından anlamlı fark saptanmadı.**Sonuç:** Bu çalışmada ibuprofen ve parasetamol tedavisi verilen hsPDA'sı olan hastalarda PDA kapanması ile platelet sayısı, MPV ve platelet mass arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.**Anahtar Kelimeler:** PDA, premature, platelet mass**Giriş**

Patent Duktus Arteriosus (PDA), yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde prematüre infantların en önemli problemlerinden biridir. Gebelik haftası 32 haftanın altında olan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülme sıklığı %50-80 arasında değişir (1,2). İntrauterin dönemde fizyolojik bir gereklilik olan duktus arteriosus (DA) term bebeklerde genellikle sorunsuz bir şekilde kapanırken, prematüre bebekteki DA dokusunun yapısal özellikleri nedeniyle kapanamaz ve intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD) gibi morbiditelerde artışa neden olur.

Nitrik oksit, vasküler epitelyal growth faktör (VEGF), siklooksijenaz/prostoglandin gibi birçok moleküler mekanizma DA kapanmasında rol oynamakla beraber, mekanizma net değildir. DA'nın iç müküler tabakasında oluşan hipoksi ve iskemi sonrası düz kas hücrelerinden VEGF salınımı indüklenmektedir. VEGF; diğer büyüme faktörlerinin de salınımını arttırmakta ve intima altındaki tabakalarda proliferasyona yol açmaktadır. Kas dokusu yerini fibrosiz bırakarak 2-3 haftada DA kalıcı olarak kapanır (3).

Platelet sayısı ile PDA ve kapanması arasında ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Boo ve arkadaşları (4) düşük platelet sayısı ve hemodinamik anlamlı PDA (hsPDA) arasında bir bağlantı olduğunu ve tedavi

başarısızlığı için prediktif olabileceğini göstermiştir. Shah ve ark.(5) ise düşük platelet sayısı ile persistan PDA ve reopening arasında ilişki saptamamıştır.

Son yıllarda transfüzyonlarda platelet sayısı yerine platelet mass indeksinin kullanılabileceği gündeme gelmiştir (6). Bazı trombositopenik bebeklerde sağlıklı bebeklerde ortalama platelet hacminin (MPV) sağlıklı bebeklerle kıyaslandığında daha yüksek olduğu saptanmıştır. Platelet yıkımında artış olduğunda megakaryositosiz ile daha büyük sitoplazmik fragmanların oluştuğu gözlenmiştir (7). Büyük plateletler potansiyel olarak daha büyük plak oluşturur. Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde platelet sayısının kanama için zayıf bir prediktör olduğu, platelet mass indeksin < 10 persentil olduğu durumlarda intraventriküler kanama riskinin arttığı belirtilmiştir (8).

Bu çalışmanın amacı hsPDA'sı olan preterm bebeklerde platelet mass indeksinin pda'nın kapanmasını öngörmedeki rolünü araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma retrospektif olarak Mayıs 2014 ile Mart 2016 tarihleri arasında Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen postnatal 72. saatinden sonra hemodinamik anlamlı PDA saptanan, 32 hafta ve 1250 g altı preterm infantların verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

Nilüfer Okur

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Ankara, Türkiye

Tel/Phone:0312 306 50 00

E-mail: n.matur@hotmail.com

Geliş Tarihi/ Received: 06/11/2016

Kabul Tarihi/Accepted: 02/01/2017

Çalışmaya verileri eksik olan, ağır asfiksi, konjenital kalp hastalığı olan, persistan pulmoner hipertansiyon, major konjenital malformasyon, hidrops fetalis ve doğumsal metabolizma hastalığı olan bebekler dahil edilmedi. Kontrol ekokardiyografi öncesi eksitus olan bebekler de çalışmadan çıkarıldı.

Hemodinamik anlamlı PDA tanısı ekokardiyografik (EKO cihazının markası) olarak konuldu. PDA çapının $\geq 1,5$ mm ve sol atriyum/ aort kökü oranının $\geq 1,5$ olması hemodinamik anlamlı duktus arteriosus (hsPDA) olarak tanımlandı.

Postnatal 48-72. Saatler arasında her hastanın ekokardiyografik incelemesi yapıldı. Hemodinamik anlamlı PDA'sı olan hastalara medikal tedavi olarak İbuprofen 10 mg/kg/g yükleme ve 5 mg/kg/g oral olara idame (Pedifen 100 mg 100 ml, Atabay, İstanbul, Türkiye) veya Parasetamol (Carpol 120 mg 150 ml, Glaxo Smith Kline İlaçları San. Ve Tic. A.Ş.) 60 mg/kg/ doz üç gün boyunca intravenöz yol ile uygulandı. Tedavi sonrası PDA'nın ekokardiyografik incelemesi yapılarak kapanma olup olmadığı kaydedildi. Kontrol ekokardiyografide duktusun kapandığı gözlenen veya ince duktal şanti olan hastalar "PDA-kapanan" grup (Grup 1), duktus çapı >1.5 mm olarak devam eden hastalar "PDA-kapanmayan" grup (Grup 2) olarak kabul edildi. Her iki gruptaki hastaların gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, diğer demografik özellikleri dosya kayıtlarından elde edildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası hemogram, platelet sayısı ve MPV ölçülerek platelet mass (PMI) indeksi hesaplandı (platelet mass index=platelet sayısı x MPV).

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS for Windows v. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerden frekans ve ortalama ölçütleri kullanıldı. Normal dağılan değişkenleri karşılaştırmak için Student's t test, nonparametrik değişkenler için Mann-Whitney's U-testi ve kategorik değişkenler için χ^2 -testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya Mart 2014-Mart 2016 tarihleri arasında YYBÜ'nde yatarak tedavi gören ve hsPDA tanısı konulan 161 hasta alındı. Bu hastalardan 5'i ağır asfiksi, 3'ü majör konjenital anomali, 5'i ağır erken neonatal sepsis ve koryoamniyonit nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların ortalama gestasyon yaşı 27 ± 2 hafta, ortalama doğum ağırlığı 948 ± 223 gramdı. Hastaların 65'i erkek (%48) ti. 91 (%67) hasta sezaryen ile doğmuştu. 95(%70) hasta antenatal steroidi yapmıştı (Tablo 1). Çalışmaya alınan hastaların 77'si (% 57) hasta ibuprofen, 58' i (% 43) parasetamol ile tedavi edildi. Yüz on üç (%84) hastada tedavi sonrası PDA kapandı. Yirmi iki (%16) hastanın hemodinamik anlamlı PDA açıklığı devam etmekteydi. PDA'sı kapanmayan hastalardan 16' (%73)sında ibuprofen, 6' (%27)sinde parasetamol tedavisi kullanıldı ($p=0.081$).

Tablo 1. Grupların Demografik Verileri ve Perinatal Özellikleri

| | Grup 1 (n=22) | Grup 2 (n=113) | p |
|-------------------------------|----------------|----------------|-------|
| Gestasyon Yaşı, hafta* | 992 \pm 205 | 939 \pm 227 | 0.31 |
| Doğum Ağırlığı, g* | 27.2 \pm 1.7 | 27.3 \pm 2.2 | 0.81 |
| Erkek, n(%) | 12 | 53 | 0.69 |
| Sezeryan, n(%) | 17 | 74 | 0.26 |
| PPROM, n(%) | 8 | 33 | 0.33 |
| Preeklampsi, n(%) | 5 | 30 | 0.46 |
| Antenatal steroid, n(%) | 18 | 77 | 0.15 |
| Apgar 1. dak median (min-max) | 5 (1-7) | 5 (1-8) | 0.92 |
| Apgar 5. dak median (min-max) | 7 (3-9) | 7 (2-9) | 0.48 |
| RDS, n(%) | 14 | 74 | 0.91 |
| Erken Neonatal Sepsis, n(%) | 5 | 27 | 0.901 |

* Mean \pm Stand. Dev., $p > 0.05$

Grup 1'de ortalama trombosit sayısı $222 \pm 114 \times 10^3/\text{mm}^3$, MPV $8 \pm 0,8$ fL, PMI 1753 ± 863 ve Grup 2'de ortalama trombosit sayısı $245 \pm 133 \times 10^3/\text{mm}^3$, MPV $8,1 \pm 1$ fL, PMI 1933 ± 1009 olup; p değerleri sırasıyla 0.456 ; 0.688 ve 0,436'dı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2: Grupların Trombosit sayısı, MPV ve kitle açısından karşılaştırılması

| | Grup 1 (n=22) | Grup 2 (n=113) | p |
|---|----------------|-----------------|-------|
| Trombosit Sayısı ($\times 10^3/\text{mm}^3$)* | 222 \pm 114 | 245 \pm 133 | 0.456 |
| MPV (fl)* | 8 \pm 0.8 | 8.1 \pm 1 | 0.688 |
| Platelet Mass (fl/nl)* | 1753 \pm 853 | 1933 \pm 1009 | 0.436 |

* Mean \pm Stand. Dev., $p > 0.05$

Tedavi edilen tüm PDA'lı preterm bebeklerde tedavi öncesi ve sonrası platelet sayısı, MPV ve platelet mass değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası değerler istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (Sırasıyla $p < 0.001$; $p=0.015$ ve $p < 0.001$) (Tablo 3).

Tablo 3. İbuprofen ve Parasetamol Tedavisi Verilen Grupların Tedavi Öncesi ve Sonrası Platelet Parametrelerinin Karşılaştırılması

| | İbuprofen Grubu (n=77) | | Parasetamol Grubu (n=58) | | p |
|---|------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|-------|
| | Tedavi Öncesi | Tedavi Sonrası | Tedavi Öncesi | Tedavi Sonrası | |
| Trombosit Sayısı ($\times 10^3/\text{mm}^3$)* | 248 \pm 114 | 305 \pm 178 | | | 0.03 |
| MPV (fl)* | 7.8 \pm 0.9 | 8.8 \pm 1.1 | | | <0.01 |
| Platelet Mass (fl/nl)* | 1912 \pm 801 | 2728 \pm 1583 | | | <0.01 |
| Trombosit Sayısı ($\times 10^3/\text{mm}^3$)* | | | 231 \pm 148 | 239 \pm 171 | 0.737 |
| MPV (fl)* | | | 8.2 \pm 1 | 9 \pm 1.2 | <0.01 |
| Platelet Mass (fl/nl)* | | | 1892 \pm 196 | 2094 \pm 1392 | 0.303 |

* Mean \pm Stand. Dev., $p > 0.05$

Tartışma

Bu çalışmada ibuprofen ve parasetamol tedavisi verilen hsPDA'sı olan hastalarda PDA kapanması ile platelet sayısı, MPV ve platelet mass arasındaki ilişkiyi inceledik. Bu çalışmada PDA tedavisi ile bu parametreler arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptamadık.

Echtler ve ark. (9) DA kapanmasında endotelial hücre hasarının rol oynadığını ve plateletlerin burada bir faktör olduğunu öne sürmüştür. Preterm bebeklerle yaptıkları retrospektif bir analizde trombositopeninin PDA kapanmasındaki başarısızlık için önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir.

Büyük plateletler metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftir (10) ve daha fazla protrombik potansiyeli vardır (11). Daha önce yapılan çalışmalarda erişkinlerde MPV ile diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve akut miyokard enfarkti arasında ilişki saptanmıştır (12). Yenidoğanlarda ise RDS' li hastalarda MPV değerinin RDS'li olmayanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (13).

Daha önce yaptığımız retrospektif çalışmada BPD, NEK, ROP, İVK ve sepsis gibi pretermelerde sık görülen morbiditelerde PMI değerinin anlamlı olarak farklı olduğunu tespit ettik (14). Bunun inflamatuvar süreç ile ilişkili olduğunu öne sürdük. u çalışmamızda ise MPV, platelet sayısı veya PMI ile PDA tedavisi sonrası duktus kapanması açısından fark saptanmadı. ncak hastaların tedavi öncesi ve sonrası platelet sayısı, MPV, PMI değerlerinde istatistiksel olarak fark olduğu, bu değerlerin tedavi sonrasında anlamlı olarak arttığı tespit edildi (sırasıyla p; 0.015, 0.035, < 0.001).

Tedavide kullanılan medikasyon seçeneklerine göre trombosit parametreleri incelendiğinde,

ibuprofen alan grupta tedavi sonrası platelet sayısı, MPV ve PMI'de istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu gözlemlendi. Ancak parasetamol tedavisi uygulanan grupta platelet sayısı ve PMI'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmadı. Bu durum tedavi kararının çeşitli kontrendikasyonlar (İntrakraniyel kanama, gastrointestinal kanama vs.) nedeniyle genel durumu göreceli olarak daha kötü olan hastalarda intravenöz parasetamol tedavisinin tercih edilmesinden kaynaklanabilir.

Son yıllarda literatürde sunulan çalışmalar trombosit parametreleri ile hsPDA arasındaki ilişkinin halen cevabı zor olan bir soru olarak kalmasına neden olmaktadır. Trombosit sayısı ve PDA arasında bağı kanıtlamaya çalışan yayınların aksine, Akar ve arkadaşlarının (15) yaptığı çalışmada 303 PDA'lı preterm hasta değerlendirilmiş, ibuprofen ile tedavisi sonrası hsPDA'nın kapanması ile platelet sayısı, MPV ve platelet mass arasında ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da hsPDA'sı tedavi sonrası kapanan ve kapanmayan hastalarda trombosit belirteçleri açısından fark bulunmamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, retrospektif olması, göreceli olarak örneklem grubunun küçük olması ve tek merkezli olmasıdır.

Bu çalışmamızda platelet sayısı, MPV ve platelet mass ile PDA'nın tedavisi sonrası kapanması arasında bir ilişki saptamadık. Ancak yapılacak daha büyük vaka sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak çalışmamızda, hemodinamik anlamlı PDA'da medikal tedavi sonrasında duktal açıklık veya kapanma ile trombosit belirteçleri (trombosit sayısı, MPV, PMI) arasında bir ilişki gösterilememiştir. DA prognozu ile trombosit belirteçleri arasındaki ilişkiyi aydınlatacak ileriye yönelik ve geniş

örneklemli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Bancalari E, Claire N, Gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonate* 2005;88: 192-201.
2. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD neonatalresearch network. *Pediatrics* 2010;126:443-56.
3. Coceani F and Baragatti B. Mechanisms for ductus arteriosus closure. *Semin Perinatol* 2012; 36:92-97.
4. Boo NY, Mohd-Amin I, Bilkis AA, Yong-Junina F. Predictors of failed closure of patent ductus arteriosus with indomethacin. *Singapore Med J* 2006;47:763-8.
5. Shah NA, Hills NK, Waleh N, et al. Relationship between circulating platelet counts and ductus arteriosus patency after indomethacin treatment. *J Pediatr* 2011;158:919-23.
6. Zisk, Jody L., et al. "Transfusing neonates based on platelet count vs. platelet mass: a randomized feasibility-pilot study." *Platelets* 25.7 (2014): 513-516.
7. Mehta P, Vasa R, Neumann L, Karpatkin M. Thrombocytopenia in the high-risk infant. *J Pediatr* 1980; 97:791-794.
8. Zisk JL, Mackley A, Christensen RD, Paul DA. Is a small platelet mass associated with intraventricular hemorrhage in very lowbirth- weight infants? *J Perinatol* 2011;31:776-779.
9. Echtler K, Stark K, Lorenz M, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med* 2010;16:75-82.
10. Karpatkin S. Heterogeneity of human platelets. II. Functional evidence suggestive of young and old platelets. *J Clin Invest* 1969; 48:1083-7.
11. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J* 2001; 22:1561-71.
12. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:157-61.
13. Canpolat FE, Yurdakok M, Armangil D, Yigit S. Mean platelet volume in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatr Int* 2009;51:314-6.
14. Okur Nilufer, et al. "Platelet mass index in very preterm infants: can it be used as a parameter for neonatal morbidities?." *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 3218-22.
15. Akar Selahattin, et al. "Does platelet mass influence the effectiveness of ibuprofen treatment for patent ductus arteriosus in preterm infants?." *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 3218-22.