

**T.C.
MALTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**DİABETİK ANNE BEBEKLERİNDE TROMBOSİT
FONKSİYONLARI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. BEKİR MUHSİN ARPAÖZÜ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. NÜVİT ALTINKAYA**

**İSTANBUL
HAZİRAN 2010**

TEŞEKKÜR

Pediatri eğitimimin her anında bana koşulsuz desteğini esirgemeyen, bana bilimsel çalışmanın disiplinini ve güzelliklerini öğreten, yaşamının düşünerek ve üretirek güzelleştirdiğini gösteren çok sevdiğim ve saygı duyduğum sevgili hocam ve danışmanım Sayın Prof. Dr. Nüvit Altinkaya'ya,

Bilimsel birikimleri ile çalışmama yön veren, birlikte çalışmış olmaktan onur duyduğum Sayın Prof. Dr. Orhan Ulutin'e,

Çalışmamın tüm teknik detaylarında bana destek olan Sayın Prof. Dr. Turgut Ulutin'e

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde ve düzenlenmesinde yardımlarını esirgemeyen, pediatri konusunda bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım, mesleğimde örnek aldığım Sayın Yrd. Doç. Dr. R. Gökmen Ercan'a ve Sayın Dr. Tuğba Erener Ercan'a,

Benden yardımlarını esirgemeyen tüm Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına,

Laboratuvar çalışmalarında var güçleri ile bana yardımcı olan Sayın Çiğdem Bayram ve Sayın Gülsel Ayaz'a,

Çalışmam boyunca manevi desteğini hep yanımda hissettiğim Sorumlu Uzman Hemşire Tülin Karaayvaz'a ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili hemşire arkadaşlarıma,

Çalışmama katılan, onlardan öğrendiğim tüm bilgi ve deneyimlerimi daha sonraki yenidoğan bakım anlayışıma katkıda bulunacak olan tüm yenidoğan ve ailelerine,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	3
Tablolar Dizini	4
Şekiller Dizini	5
Kısaltmalar	6
Özet	7
İngilizce Özet (Summary)	9
1.GİRİŞ VE AMAÇ	11
2.GENEL BİLGİLER	13
2.1 Hemostaz	13
2.1.1 Yenidoğanlarda hemostatik farklılıklar	20
2.1.2 Platelet faktör 4	29
2.2 Gestasyonel diabet	29
2.3.1. Fetal ve neonatal komplikasyonları	30
2.3.1.1. Fetal gelişim ve büyümeye etkisi	31
2.3.1.2. Fetal oksijenizasyon ve demir metabolizması	31
2.3.1.3. Yenidoğan glukoz metabolizması	32
2.3.1.4. Kalsiyum ve magnezyum metabolizması	32
2.3.1.5. Yenidoğanda polisitemi ve hiperviskozite	32
2.3.1.6. Diğer etkileri	32
3.GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1 Olgular	34
3.2 Yöntem	34
3.3 Verilerin istatistiksel analizi	35
4.BULGULAR	36
5.TARTIŞMA	37
6.SONUÇLAR	40
7.KAYNAKLAR	41
8.EKLER	46

TABLolar DİZİNİ

No	Başlık	Sayfa
2.1.1-1	Sağlıklı Fetuslar (19-27 gebelik haftası) ve Prematüre (28-31 gebelik haftası) Yenidoğanlardaki Koagülasyon Sistemi Komponentleri	46
2.1.1-2	Yaşamın İlk 6 ayında Zamanında Doğan Sağlıklı Bebeklerin Koagülasyon testleri	47
2.1.1-3	Sağlıklı Bebeklerde Yaşamın İlk Altı Ayında Koagülasyon İnhibitörleri	48
4-1	Diabetik anne bebeklerinde aggregasyon testinin eğim ve amplitütü, platelet faktör 4 düzeyleri, hematokrit değerleri, trombosit sayıları ile oral glukoz tolerans testi değerlerinin birbirleri ile olan ilişkileri	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

No	Başlık	Sayfa
2.1-1	Endotel Hücresinin Koagülasyondaki Rolü	14
2.1-2	İnaktif ve Aktif Protein-C	15
2.1-3	Serin Proteaz	17
2.1-4	Koagülasyon Kaskad Sistemi	18
4-1	Çalışmada kız/erkek dağılımı	50
4-2	Diabetik anne bebekleri ile kontrol grubu hematokrit değerleri	50
4-3	Diabetik anne bebeklerinde açlık kan şekeri ile aggregasyon testi eğiminin ilişkisi	51

KISALTMALAR

aPC	Aktive Protein C
α_2M	α_2 -makroglobülin
AT	Antitrombin
GP	Glikoprotein
HCI	Heparin kofaktör II
PAI	Plazminojen aktivator inhibitörleri
PF4	Platelet Faktör 4
vWF	von Willebrand Faktör
TFPI	Doku faktörü yolu inhibitörü

ÖZET

DİABETİK ANNE BEBEKLERİNDE TROMBOSİT FONKSİYONLARI

Amaç: Diabetik anne bebeklerinde trombosit fonksiyonlarına etki eden parametreleri değerlendirmek.

Hastalar ve metod: Ağustos–2009 ile Temmuz–2010 tarihleri arasında Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde doğan diabetik ve sağlıklı anne bebekleri çalışmaya dahil edildi. Tüm bebeklerin kord kanında tam kan sayımına, agregasyon parametrelerine ve platelet faktör 4 düzeylerine bakıldı. Çalışmaya 36 hafta ve üzeri bebekler alındı. Gebeliğinin son trimesterinde transplasental geçişi olan antiagregan veya antitrombotik ajan kullanan anne bebekleri, diabetik anne bebeklerinde beklenen konjenital anomali, metabolik düzensizlikler ve dolaşım/solunum problemleri dışında patolojisi olan yenidoğanlar ile klinik ya da laboratuvar tetkiklerinde enfeksiyon lehine bulgu olan yenidoğanlar çalışma dışı bırakıldı. Olguların cinsiyetleri, gestasyon haftaları, yardımcı üreme tekniği kullanılıp kullanılmadığı, ailede diabet öyküsü, annelerin gebelik boyunca aldıkları kilo, oral glukoz tolerans testi sonuçları, varsa gebelik boyunca kullanılan ilaçlar, diabet tanı haftası, annenin medikal geçmişi, diabetin regülasyon yöntemi, doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi ölçümleri, doğum şekli, APGAR skorları, diabete bağlı gelişen perinatal/postnatal ve neonatal komplikasyonlar, agregasyon testi sonuçları, glukoz düzeyleri, periferik yayma sonuçları, tam kan sayımı sonuçları, platelet faktör 4 düzeyleri ayrıntılı olarak kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan 22(% 37) gestasyonel diabetli, 37(% 63) sağlıklı anne bebeği olmak üzere toplam 59 hasta yenidoğan, belirlenen kriterleri karşıladığı için çalışmaya alındı.

Diabet grubu annelerinin % 100'ü 28–32. haftalar arasında tanı almış ve % 91'inin kan şekeri diyetle normal aralıkta seyretmişti.

Gruplar arası kıyaslamada diabetik anne bebeklerinin hematokrit değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,001$).

Verilerin ikili gruplar halinde karşılaştırılmasında diabetik anne bebeklerinde platelet faktör 4 değerleri ile diğer değişkenler arasında anlamlı istatistiksel bir fark bulunmazken; diabetik annelerin açlık kan şekeri ile agregasyon testinin eğimi arasında güçlü bir ilişki bulundu ($p=0,01$).

Sonuç: Diabetik anne bebeklerinin hematokrit değerleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu. Diabetik anne bebeklerinin trombosit sayı ortalamalarının kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen agregasyon hızlarının daha yüksek bulunması tromboemboli üzerine etkili bir faktör olarak yorumlanmıştır. Diabetik annelere yapılan OGTT’de elde edilen açlık kan şekeri değerleri ile diabetik anne bebeklerinin agregasyon testinin eğimini ilişkili idi. Üçüncü trimester öncesi obstetrik kontrollerinde gebelerin açlık kan şekeri takibinin yapılması gestasyonel diabetin tromboembolik etkisini değerlendirmek için kullanılabilir bir yöntem olabilir.

Anahtar sözcükler: Diabetik anne bebeği, platelet faktör 4

SUMMARY

THROMBOCYTE FUNCTION OF THE INFANT OF DIABETIC MOTHERS

Objective: To evaluate the parameters that have an effect on thrombocyte functions in the infants of diabetic mother's

Patients and methods: Infants of diabetic mothers and healthy infants who were born between August–2009 and July–2010 in Maltepe University Medical Faculty were included in the study. Complete blood count, aggregation parameters and platelet factor 4 levels were studied. Neonates older than 36 gestational weeks were enrolled in the study. Neonates whose mothers used antiagregants or antithrombotics, who have congenital anomalies, metabolic abnormalities or circulatory/pulmonary problems which are not expected in infants of diabetic mothers and those who have laboratory or clinical findings of infection were excluded from the study. Data including sex, gestational week, assisted fertilization techniques used if any, family diabetes history, amount of weight gain during pregnancy, oral glucose tolerance test results, any medication used, week of gestation at the time of diagnosis of diabetes, mother's medical history, regulation methods of diabetes, birth weight, height and head circumference, type of labor, APGAR scores, perinatal/postnatal and neonatal complications caused by gestational diabetes, aggregation test results, glucose levels, peripheric blood smear results, complete blood count results, platelet factor 4 levels were recorded in details.

Results: 22(37%) infants of diabetic mothers and 37(63%) healthy control infants with a total of 59 infants who met the inclusion criteria were enrolled in the study.

Hundred percent of diabetic mothers were diagnosed between 28–32 gestational weeks and blood glucose levels of 91% mothers were regulated with diet.

Hematocrit levels of diabetic mothers were higher compared with those of the control groups. ($p=0,001$)

Comparison of platelet factor 4 levels between two groups data sets were not statistically significant. On the other hand there was a significant relationship between fasting glucose levels and slope of aggregation test of the diabetic mothers. (p=0,01)

Conclusion: In contrast to lower thrombocyte counts of infants of diabetic mothers higher aggregation velocity might play a role as a contributing factor for thromboembolic events. In oral glucose tolerance test higher fasting glucose levels were correlated with slope of aggregation test. Measuring fasting glucose levels during follow-up before third trimester could be predictive for thromboembolic risk.

Key words: Infant of diabetic mother, platelet factor 4

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uzun zamandır diabetin maternal ve perinatal mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. 1921 yılında insülinin keşfinden önce diabet hastaları hamilelik sürecinde nadiren hayatta kalırlardı. Özel maternal, fetal ve neonatal bakım prosedürleri uygulanmaya başlanıncaya kadar fetal ve neonatal mortalite oranları % 65 dolayında idi. Bu özel bakım uygulamaları sayesinde fetal ve neonatal mortalite oranları otuzda bir azalmıştır. Günümüzde takipli gebelerin % 3-10'u anormal glukoz regülasyonu ve kontrolü ile karşı karşıya kalmaktadır. Bu olguların % 80-88'i gebeliğe bağlı anormal glukoz kontrolü ya da gestasyonel diabetes mellitustur. Gebelik öncesinde diabetik olan annelerin % 35'i Tip I diabet, % 65'i Tip II diabetir (1).

Diabetik anne bebeklerinde diabete bağlı komplikasyon görülme riski % 8–15 arasında değişmektedir. Bu komplikasyonlardan biri de fetal ya da neonatal dönemde ortaya çıkan tromboembolik olaylardır. Bu tip komplikasyonlar sayıca az görülüyor olsa da mortalite ve morbiditesi oldukça yüksektir. Tromboz, en sık böbrek, barsak, merkezi sinir sistemi ve akciğer damarlarında gözlenir. Tromboza bağlı konvülsiyon, nekrotizan enterokolit, pulmoner hipertansiyon ve böbrek yetmezliği sıklığı diabetik anne bebeklerinde, diabetik olmayan anne bebeklerine göre 6 kat artmıştır (2).

Kronik fetal hiperglisemi ve hiperinsülinemi, fetusun bazal metabolizmasını ve dolaylı olarak fetal oksijenizasyonu ve fetal eritropoezi etkiler. Fetal hiperglisemi ve hiperinsülinemi fetal oksijen tüketimini % 30 kadar artırır. Fetal oksijen ihtiyacı artmış olmasına rağmen plasentanın maternal hiperglisemi nedeni ile kısıtlanmış fonksiyonu, bu oksijen ihtiyacını karşılamaya yetmez. Bu nedenle fetus, oksijen taşıma kapasitesini artırmak için eritropoetin düzeyini artırır ve sonuç olarak polisitemi meydana gelir. Halen diabetik anne bebeklerinde meydana gelen tromboembolik olayların; polisitemi nedeni ile artmış viskoziteden kaynaklandığı düşünülmektedir (3).

Platelet faktör 4 (PF4) erişkin diabet hastalarında da arttığı bilinen, koagubilityi artıran bir sitokindir. Agrege olan trombositlerin alfa granüllerinden salınır ve koagülasyonu hızlandırır (4,5).

Bu araştırmamızda diabetik anne bebeklerinde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında agregasyon parametrelerinde, PF4 düzeylerinde değişiklikler ve dolayısı ile tromboembolik olaylarda polisitemi dışında faktörlerin de etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Hemostaz

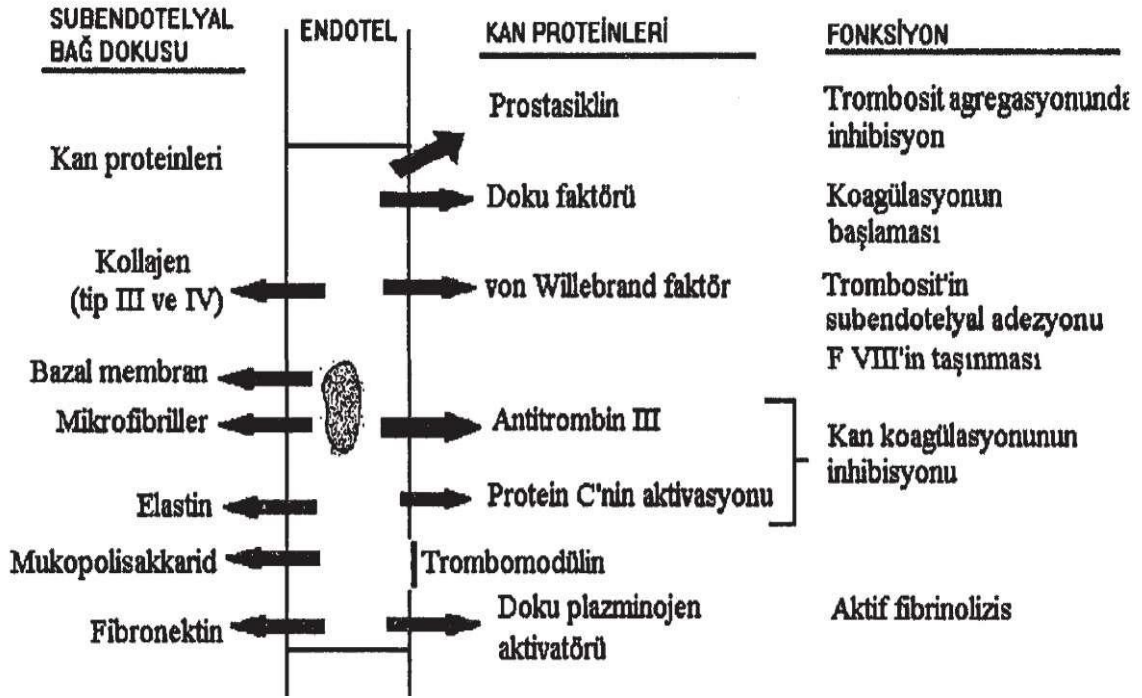
Organizmada, kanama ve pıhtılaşma dengesini normal sınırlarda sürdüren olaylar dizisidir. Hemostazın sağlanmasında damarların tonusu, endotel yapısı, kanın reolojik özellikleri, trombositler, koagülasyon ve fibrinoliz sistemleri etkili olur. Bu sistemlerin birinde meydana gelen en küçük değişiklik kanama veya tromboza yol açar.

Vasküler sistemde kan akışı karmaşık bir mekanizma ile sağlanır. Bu mekanizma, önemli komponentler içerir: Normal endotel tromborezistan bir yüzey taşır ve bu etkisini iki mekanizma ile gösterir. Birincisi pasif mekanizma ile kan elemanlarını son derece güçlü trombojenik subendotelden korumak, ikincisi aktif mekanizma ile de yüzeyindeki antitrombotik ve protrombotik faktörlerin dengesini kurmaktır. Değişik uyanlar bu dengeyi protrombotik tarafa bozarsa tromboz, antitrombotik tarafa bozarsa kanama meydana gelir (6).

Hasar görmüş ancak intakt endotel hemostaz, tromboz ve aterosklerozda önemli rol alır. Normal intakt endotel, non-trombojeniktir, trombosit ve kan elemanları ile reaksiyona girmez (6,7).

Endotel hücreleri metabolik olarak aktiftirler ve kollajen, fibrinonektin, proteoglikanlar ve von Willebrand Faktör(vWF) içeren ekstrasellüler matriksi ve bazal membranı sekrete ederler (Şekil-2.1.1) (8-10). Dolaşıma, vWF, plazminojen aktivatörlerini ve prostanooidleri salgırlar. Endotel hücresi hem metabolik, hem yapısal olarak heterojendir. Konverting enzimin, tüm endotel hücreleri tarafından sentez edilmesine rağmen, esas olarak aort endotelinden salınması buna bir örnektir.

İstirahat halinde endotel hücre metabolizması yavaştır. Lokalizasyona, hemodinamik strese, hasar bölgesine göre endotel hücre proliferasyonunda artış görülür.



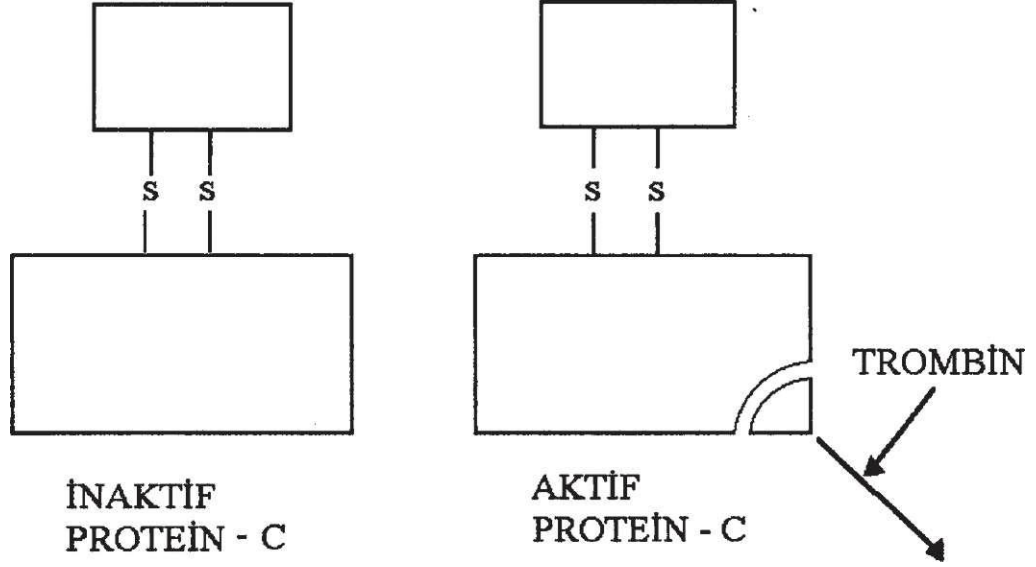
Şekil-2.1-1: Endotel hücrelerinin koagülasyondaki rolü

Endotel hücreleri non-trombojenik yüzeyleri ve bariyer fonksiyonları ile trombositler ve subendotelyal bağ doku arasındaki etkileşimi korur. Bu mekanizmanın kaybı aterosklerozun patogeneğinde erken bir basamak olarak kabul edilir (7).

Endotel hücrelerinde çok sayıda antitrombotik faktör mevcuttur. Bunlardan biri olan Protein C, koagülasyon kaskad sisteminin terminal enzimi olan trombini bağlayan trombomodülin ile aktive olur, güçlü bir antikoagülan plazma proteindir (Şekil 2.1.2) (11).

Protein S, endotel hücreleri tarafından sentez edilen ve aktive protein C'nin antikoagülan etkisi için kofaktör görevi olan proteindir(12). Endotelden salınan heparin benzeri moleküller de antitrombin-III(AT-III)'ün etkisini arttırmaları. Endotel hücreleri aynı zamanda trombosit agregasyonunu çeşitli mekanizmalarla inhibe ederler.

Diğer taraftan endotel hücreleri prokoagulan aktivite ile trombozisi indükleyebilir. Örneğin; ekstrensek pıhtılaşma yolu doku faktörünün stimule edilmesiyle uyarılabilir.



Şekil-2.1-2: İnaktif ve aktif Protein-C

Endotel hücreleri, vWF sentez ve sekrete ederek trombositlerin subendotelial yapılarla yapışmasına ve trombosit uyarısı ile onların trombosit aktive eden faktör salgılamalarına neden olurlar. Fibrinolizi inhibe eden plazminojen aktivatör inhibitörü salgılayarak tromboza eğilim yaratırlar (6,8,10).

Hemostaz, başlıca iki devrede oluşur: Endotel hücre bütünlüğünün bozulması ile yüksek trombojenik özellik taşıyan subendotelial destek dokusunun ortaya çıkışı trombositlerin buraya adezyonuna, aktive olarak granüllerinde depo edilmiş olan ürünlerinin sekresyonuna ve tromboksan sentezine neden olur. Sonuçta trombosit reaksiyonu hasar yerinde dakikalar içinde oluşur ve primer hemostaz adını alır. Vasküler duvarda hasarlanma, membran glikoproteinleri (GP) olan trombosit reseptörlerini aktive eder. GP_{Ib} reseptörü vWF, GP_{Ia} reseptörü subendotelial kollajenin, GP_{Ib} ve GP_{IIIa} reseptörü ise fibrinojenin trombositlere bağlanmasını

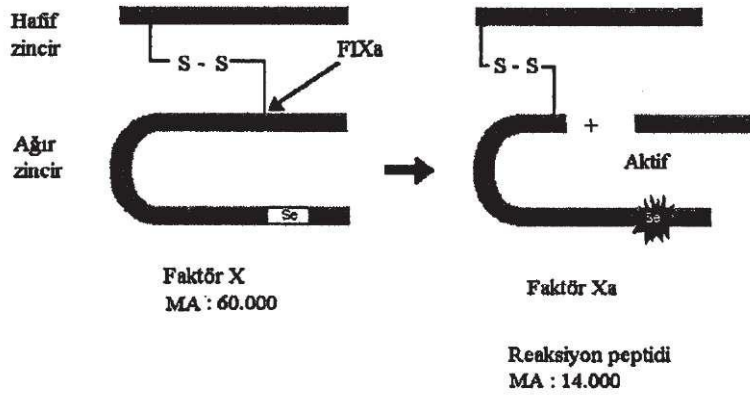
sağlar(7). Bu reseptörler, endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını yol açarak trombositlerin aktive olmasını sağlarlar. Trombosit kalsiyumunda artma, trombosit agregasyonunu sağlayan faktörlerden birisidir. Trombosit içi kalsiyumda artma, aynı zamanda hasarlı damar duvarındaki kollajen, trombin, hasarlı doku ve trombosit kaynaklı ADP, hemolizi hücrelerden salınan serotonin ve hasar görmüş damar duvarından sentezlenen tromboksan A tarafından da sağlanır. Trombosit kalsiyumunda artma sonucunda, trombosit içi aktin ve miyozin aktive olarak kasılır ve bu da trombosit agregasyonuna yol açar. Bu kontraksiyon sonucunda, trombosit glikoprotein reseptörleri, vWF, fibrinojen ve trombini kapsayan değişik makromoleküllerle daha büyük oranda reaksiyona girip, daha çok trombositin agregasyonunu ve damar duvarına adezyonunu sağlar (6,10).

Sonuçta, trombositlerin aktivasyonu ile membran yapılarında değişiklik olur ve faktör V bağlanır. Bundan sonra, fibrin tıkaçının oluşması için gerekli enzimatik reaksiyonların olacağı bir fosfolipid yüzey oluşur. Bu olaylar devam ederken koagülasyon sisteminin de aktive olması nedeniyle trombosit kümesi üzerinde oluşan trombin, fibrinojeni fibrine çevirir. Böylece oluşan trombosit-fibrin yumağı ile sağlam bir tıkaç meydana gelir. Trombosit tıkaçını kuvvetlendirmek için fibrin tıkaçı oluşmasına sekonder hemostaz adı verilir.

Koagülasyon kaskad sistemi

Spesifik koagülasyon proteinlerinin tanımlanması ile koagülasyonun "kaskad modeli" ya da diğer adıyla "çağlayan modeli" oluşturulmuştur. Bu model, 1964 yılında Macfarlane, Davie ve Ratnoff tarafından tanımlanmıştır. Bu hipoteze göre plazma koagülasyon proteinleri normalde inaktif zimojen veya proenzim formlarında bulunurlar. Vasküler hasara yanıt olarak sıra ile birbirine bağlı reaksiyonlar dizisi ile serin proteazlara aktive olurlar. Her serin proteaz bir sonraki zimojen-proteaz değişimini katalize eder. Zimojenler, aktif enzim formlarına bir veya iki peptid bağlarının ayrılması ile çevrilirler. Kaskad, biyolojik bir yükselticidir. Zira, küçük bir başlatıcı uyarı yüksek miktarlarda son ürün düzeylerine neden olur, fibrinojenin fibrine çevrilmesi ile neticelenir(10,13).

Koagülasyon faktörleri farklı fizyolojik rollere sahip 3 majör kategoriye ayrılırlar: ilk grup olan prokoagülan proteinler, fibrin oluşumu için gereklidir. Bu prokoagülan proteinlerin çoğu, serin proteazlarıdır (FXII_a, XI_a, X_a, IX_a, VII_a gibi). Serin proteazları, aktif bölgesinde esas olarak serin rezidüsü olan enzimlerdir. Daha spesifik olarak, bu proteazlar enzimin aktif bölgelerinde fonksiyonel olarak kritik olan serin, histidin, aspartik asit içeren katalitik üçlü içerirler (Şekil-2.1.3).



Şekil-2.1-3: Serin proteaz aktivitesi. Bu örnekle faktör X'un faktör IX ile aktivasyonu görülmektedir (MA: Molekül ağırlığı).

Serin proteazlara ek olarak prokoagülan faktörler, yapısal proteinleri ve kofaktörleri içerirler. Kofaktör proteinler 2 sınıfa ayrılırlar:

1. Plazma kofaktörleri (FV ve FVIII)
2. Hüresel kofaktörler, doku faktörü (Faktör III) ki bu spesifik hücre membran yüzeyine irreversible olarak bağlanır.

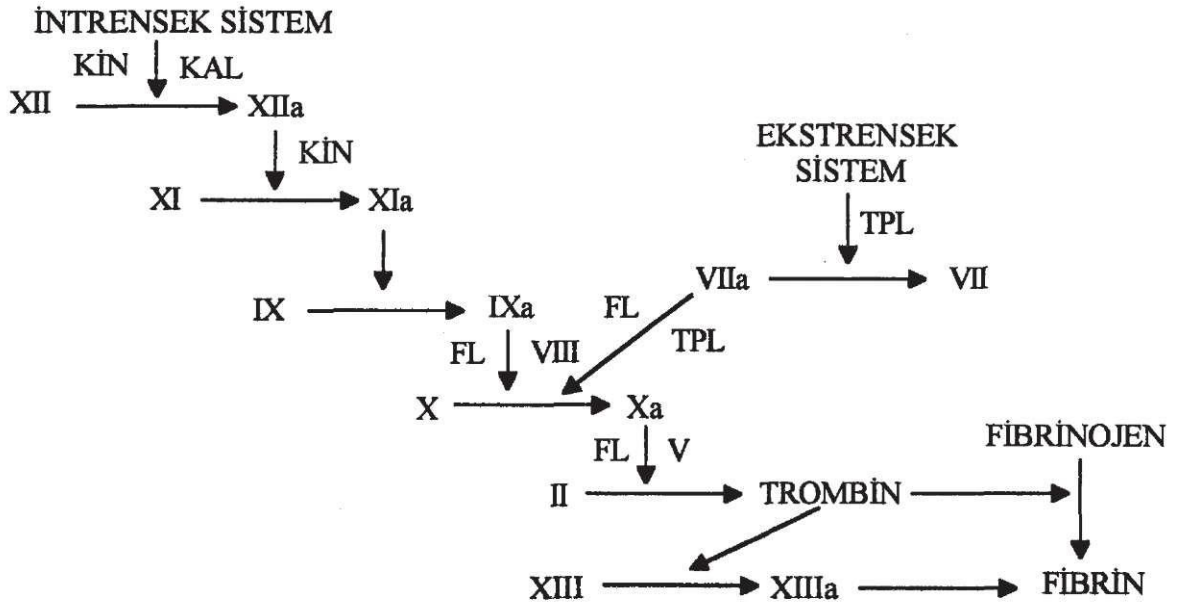
Koagülasyon proteinlerinin ikinci bölümü, regülatuar (düzenleyici) antikoagülan proteinlerdir. Bu fizyolojik antitrombotik faktörler etkilerini normal koşullar altında, koagülasyon kaskadının tonik aktivasyonunu azaltmak için etkilerini bu sistemin pek çok düzeylerinde gösterirler. Bu heterojen grupta, bir

serin proteaz zimojen olan Protein C, kofaktörlerden Protein S ve trombomodülün, serin proteaz inhibitörleri olan AT- III ve heparin kofaktör II bulunur(11,12).

Üçüncü grup; fibrinolitik proteinlerdir. Bu grupta majör serin proteaz plazmin, fizyolojik aktivatörler ;doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz, fibrinolitik sistemin düzenleyicileri α_2 -antiplazmin (α_2 AP) ve plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI) bulunur.

Koagülasyon kaskad sistemi, iki bağımsız ve alternatif yola ayrılır ve Faktör X'un aktivasyonunda ortaklaşır. Birinci aşamada Faktör X'un aktivasyonu gerçekleşirken, ikinci aşamada protrombinin trombine dönüşümü gerçekleşir (Şekil-2.1.4).

Bu reaksiyon için gerekli komponentlerin plazmada olanlarına intrinsek sistem, dokuda bulunanlarına ise ekstrinsek sistem denir.



Şekil-2.1-4: Koagülasyon kaskat sistemi.

KİN: Kininojen, KAL: Kallikrein, FL: Fosfolipid, TPL: Doku tromboplastini

İntrensek sistem, Faktör XII (Hageman Faktör)'ün endotel tabakası zedelenmiş damar duvarına tutunmasıyla başlar. Aktif hale gelen Faktör XII (Faktör XII_a), Faktör XI ve prekallikrein'i aktive eder. Yüksek moleküler ağırlıklı kininojen, kofaktör olarak bu iki proenzimin aktive olmasını sağlar.

Prekallikreinden oluşan kallikrein de daha fazla Faktör XII'nin aktive olmasını sağlar. Böylece pozitif bir "feed back" devresi oluşur. Kallikrein aynı zamanda fibrinolitik sistem ile kinin ve kompleman sistemlerini aktive eder. Faktör XI_a, Faktör IX_u, o da Faktör X'u aktive eder. Faktör X'un aktivasyonu Faktör VIII ile hızlanır. İn vivo koagülasyon doku faktörü yolu (ekstrensek) aktivasyonu ile başlamaktadır (10,13). Doku faktörü (TP), pek çok hücre tipinin integral membran proteindir. Normal koşullar altında, dolaşımdaki kan ile karşı karşıya gelmez. Bununla beraber, aktive endotelial hücre yüzeylerinde ve lökositlerdeki hasar sonucu oluşan aracılardan sonucu karşı karşıya kalınır. Doku faktörü aynı zamanda damar duvarının normal subendotelial komponentidir. İntimanın hasar gördüğü yerlerde kanla karşılaşır. Açığa çıkan doku faktörü, faktör VII_a'yı bağlar. Faktör VII'nin aktivasyon mekanizması net değildir.

Bununla beraber, Faktör VII_a'nın eser miktarları dolaşımda vardır ve diğer koagülasyon zimojenlerinden farklı olarak proteolitik etkisi yoktur. FVII_a-TP kompleksi hızla otokatalitik dönüşüme neden olur. Bu durum daha çok FVII_a-TP kompleksinin oluşumunu sağlar. Oluşan bu kompleks de Faktör X ve Faktör IX'u da aktive eder.

İntrensek ve ekstrensek yolla aktive olan Faktör X, Faktör V_a ile beraber trombositlerin membranlarına bağlanır. Trombosit membran fosfolipidleri, Faktör V_a, Faktör X_a ve Ca'un yaptığı bu komplekse protrombin kompleksi denir ve bu kompleks trombin oluşumunun primer nedenidir.

Trombin, fibrinojeni fibrine çevirir, trombosit agregasyonunu artırır, Faktör XIII'ü aktive eder, Faktör V ve Faktör VIII'i reaktif hale getirir. Aktive olan Faktör XIII, fibrin monomerleri arasındaki kovalent bağları güçlendirerek fibrini daha dayanıklı hale getirir. Trombin aynı zamanda, güçlü bir antikoagülan ve profibrinolitik olan protein C'nin aktivasyonunu sağlar(10,11).

2.1.1 Yenidoğanlarda Hemostatik Farklılıklar

Yenidoğan dönemindeki doğumsal ve edinsel hemostatik bozukluklar diğer yaş gruplarından farklıdır. Birçok pıhtılaşma proteininin fizyolojik olarak düzeylerinin düşük olması bazı doğumsal ve edinsel hemostatik sorunların tanısını güçleştirir. Hemostatik sistem dinamik ve yaşa bağlı değişimler gösterdiğinden gebelik ve postnatal yaşa bağlı değişiklikleri yansıtan çok sayıda referans değerine gereksinim olur (14,15).

Her ne kadar yenidoğanın hemostatik sistemi immatür olarak düşünülürse de sağlıklı yenidoğanı hemorajik ve trombotik komplikasyonlardan koruyacak ölçüde fizyolojiktir. Bununla birlikte hemostatik sistemin immatüritesi erken doğanları özellikle akkiz hemostatik bozukluklara karşı savunmasız bırakır (16).

Pıhtılaşma sistemi

Fizyolojik hedef kanın sıvı fazda kalmasıdır. Bununla birlikte damar duvarı zedelendiğinde yanıt olarak trombositler, plazma pıhtılaşma proteinleri ve zedelene damar, hemostatik tıkaçın oluşumuna katkıda bulunur. Pıhtılaşma proteinlerinin esas amacı protrombinden trombin üretmektir. Trombin güçlü koagülan etkisi olan bir serin proteazıdır. Trombin (a) fibrinojenden A (FPA) ve B (FPB) fibrini peptidlerini ayırarak fibrin oluşumunu sağlar; (b) Faktör V (FV), FVIII ve FXI'i aktive eder böylelikle kendi üretimini de artırır; (c) FXIII'ü aktive ederek fibrinin çapraz bağlanmasını uyarır; ve (d) Trombositlerin fizyolojik güçlü bir aktivatörüdür (16).

Pıhtılaşma proteinleri

Pıhtılaşma proteinleri plasentayı geçmezler. Ancak 10 haftalık bir fetuste saptanabilir düzeyde sentez edilebildiği gösterilmiştir. Sağlıklı fetus ve yenidoğanlardaki plazma pıhtılaşma proteinlerinin düzeyleri Tablo 2.1.1-1'de gösterilmiştir(14). Çoğu pıhtılaşma proteinlerinin plazma düzeyleri erişkininkinden büyük ölçüde farklıdır. K vitaminine (VK) bağlı pıhtılaşma proteinleri (FII, FVII, FIX, FX) ve temas faktörleri (FXII, FXI, prekallikrein PK), ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK)) düzeyleri doğumda erişkin düzeyinin yaklaşık yarısı

kadardır(17). Aksine fibrinojen, FVIII ve FV düzeyleri doğumda ve erken çocukluk döneminde düşük değildir. Çoğu pıhtılaşma proteinlerinin plazma düzeyleri altı aylık bebekte erişkin düzeylerinin alt sınırındadır (Tablo 2.1.1-2) (15).

Doğal İnhibitörler

Pıhtılaşma sisteminin düzenlenmesinde yer alan çok sayıda protein bulunmaktadır. Trombini doğrudan inhibe eden proteinler antitrombin (AT), α_2 -makroglobülin (α_2M) ve heparin kofaktör II (HCII) dır. Trombinin AT kaynaklı inhibisyonu en önemlileri heparan sülfat ve heparin olan bazı glikozaminoglikanlar tarafından artırılır. Doğumda AT ve HCII düzeyleri erişkinin yarısı kadar iken α_2M düzeyleri yüksektir. Yaşamın altıncı ayında AT ve HCII düzeyleri erişkin düzeylerine ulaşırken α_2M yaklaşık iki katıdır (Tablo 2.1.1-3).

Trombinin dolaylı inhibitörleri protein C, protein S ve doku faktörü yolu inhibitörüdür (tissue factor pathway inhibitor; TFPI) (18). Trombin in vivo olarak oluştuğunda trombomodulin (TM) adı verilen bir endotelial hücre reseptörüne bağlanır. Bu bağlanmadan sonra fibrinojeni, FV veya FVIII 'i parçalayamaz duruma gelir. Bununla birlikte trombin, protein C'yi aktif şekline (aPC) çevirebilir. aPC, VK-bağımlı bir serin proteazı olup sınırlı proteolitik parçalama ile enzimatik olarak FV_a ve FVIII_a'yı inaktive eder. Aktive PC'nin enzimatik aktivitesi bir başka VK-bağımlı protein olan protein S tarafından artırılır. Protein C ve S'in plazma düzeyleri doğumda % 60 kadardır ve yaşamın ilk haftası süresince düşük kalır (Tablo 2.1.1- 3) (15). Protein C erişkinden farklı olarak tek zincirli protein C'de iki kat artış gösteren fetal şekli dolaşımında bulunur. Protein S erişkinde hem serbest (aktif) hem de C4B-bağımlı (inaktif) durumda iken C4B-bağlayıcı protein yenidoğan plazmasında bulunmadığından düzeyleri süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde yüksektir. Bu durumun küçük çocuklarda TM'in endotelial ekspresyonunun artışının bir yansıması olabileceği öne sürülmektedir (17). Trombin oluşumunun ikinci, dolaylı düzenleyici mekanizması TFPI aracılığı ile olmaktadır. TFPI, FX_a ile bir kompleks oluşturur, TFPI/FX_a kompleksi FVII_a'yı inhibe ederek trombin oluşumunu engeller. TFPI'nın kordon kanı plazma düzeyleri erişkin değerinin % 64'ü kadardır.

Trombin oluşumunun düzenlenmesi

Doğumda pıhtılaşma proteinlerinin fizyolojik farklılığı trombin oluşumunu önemli ölçüde etkiler.

Trombin oluşumu: Yenidoğanlarda protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) uzundur. Duyarlı testler erişkine göre trombin oluşumunun yaklaşık % 50 oranında gecikmiş ve azalmış olduğunu göstermektedir. Altıncı aya ulaşıldığında trombin oluşum kapasitesi hala erişkindekinden % 20 daha azdır. Doğumda görece düşük olan protrombinin düzeyi, yenidoğan plazmasında trombin miktarının belirlenmesinde kritik öneme sahiptir (19).

Trombinin İnhibisyonu: Yenidoğan plazmasında trombinin inhibisyonu olasılıkla düşük AT düzeylerine bağlı olarak erişkin plazmasına göre daha yavaştır. Bununla birlikte yenidoğanda α_2M 'nin trombine afinitesinin fazla olması nedeniyle trombin inhibisyonu toplam kapasitesi erişkine benzerdir. Ayrıca yenidoğanda HCII ile kompleks yapan trombin miktarı, HCII aracılığı ile trombin inhibisyonunu katalize eden ve dolaşımda bulunan dermatan sülfat proteoglikan (DSPG) nedeniyle artmıştır. DSPG gebelerin plazmasında da bulunur ve muhtemelen plasentadan salınmaktadır. DSPG'nin yenidoğan dolaşımında bulunma süresi bilinmemekle birlikte, respiratuar distres sendromu (RDS) olan hasta yenidoğanlarda yaşamın ilk haftası süresince dolaşımda saptanabilmektedir (20).

Fibrinojenin fibrine dönüşümü

Doğumda plazma fibrinojen konsantrasyonu erişkin düzeyindedir. Ancak fetal fibrinojen erişkin fibrinojenine göre daha fazla sialik asit içerdiğinden fetal fibrinojenin oluşturduğu fibrin çok daha kompakt olmaktadır. Bu da yenidoğanda trombolitik ajanların tedavi dozlarının erişkine göre daha yüksek olmasını açıklamaktadır. Trombin pıhtılaşma zamanı (TCT) kalsiyum olmaksızın gerçekleştirildiğinde yenidoğanda uzundur. Sialik asit uzaklaştırıldığında fetal fibrinojen erişkininkinden farksız olur. Fetal fibrinojenin fizyolojik önemi bilinmemektedir. Erken süt çocukluğu döneminde kaybolur, çocukluk dönemi süresince plazma düzeyi erişkine benzer (21).

Yaşa bağı değişikliklere katkıda bulunan mekanizmalar

Pıhtılaşma proteinlerinin düşük düzeylerinden sorumlu olası mekanizmalar; azalmış sentez, artmış tüketim veya yıkım ve düşük protein aktiviteleridir.

Pıhtılaşma faktörlerinin sentezi: Fetus ve erişkin hepatositlerinde mRNA değerlendirmesi, birçok pıhtılaşma proteininin transkript düzeylerinin benzer ve nükleotid sekansının aynı olduğunu göstermektedir.

Pıhtılaşma proteinlerinin bir kısmı yenidoğanlarda erişkine göre daha hızlı yıkılmaktadır. Fibrinojenin yarı ömrü yenidoğanlarda ve RDS'li bebeklerde erişkinlere göre belirgin olarak daha kısadır. AT'nin de yarı ömrü süt çocuklarında daha kısadır. Yenidoğanlarda bu proteinlerin daha hızlı yıkılmasının nedeni tam bilinmemekle birlikte yenidoğanlarda artmış bazal metabolizma hızı ile kısmen açıklanabilir. Bu durum fizyolojik değerleri ve hasta yenidoğanlarda replasman tedavisi stratejilerini etkilemektedir.

Koagülasyonun doğum anında aktive olduğunu gösteren yeterince kanıt bulunmaktadır. Doğumda FPA, trombin-AT kompleksi (TAT) ve trombin- α_2 M plazma düzeyi artmıştır. Bununla birlikte bu olay kendine sınırlı ve iyi kontrollü olup doğumda pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu dolaşımdaki pıhtılaşma proteinlerinin aşırı tüketimi veya klinik morbidite ile sonuçlanmamaktadır (14).

Fibrinoliz

Bir kez fibrin pıhtısı oluştuğunda fibrinolitik sistem tarafından modifiye edilir. Fibrinolitik sistemin aktivitesi spesifik lizin bağlayan bölgeler aracılığı ile fibrin pıhtısına yöneliktir. Plazminojen, doku plazminojen aktivatörü (tPA) gibi birçok aktivatör yardımıyla plazmine dönüştürülür. Bu dönüşüm temas sistemi tarafından da sağlanırsa da bunun fizyolojik bir önemi yoktur. Trombinin analogu olan plasmin fibrinolizde kritik öneme sahip bir enzimdir. Plasmin bir serin proteazı olup fibrini aşama aşama parçalayarak fibrin yıkım ürünleri (FYÜ) ve D-dimer denilen spesifik bir fibrin fragmanının oluşumunu sağlar.

Fibrinolitik sistemin çalışması plazmin inhibitörleri ve plasminojen aktivatörleri tarafından düzenlenir. Plazmin primer olarak α_2M tarafından inhibe edilir. Bununla beraber fibrin yüzeyine bağlandığında α_2 -antiplazmin (α_2AP) tarafından inhibisyona karşı nispeten korunur. Plazminojen aktivatörleri ise plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI) tarafından inhibe edilir. Süt çocukluğu ve çocukluk döneminde en önemlisi PAI-1 'dir.

Yenidoğanlarda fibrinolitik sistem

Fibrinolitik sistem elemanlarının plazma düzeyleri postnatal yaşla değişir (Tablo 2.1.1-3). Doğumda plazminojen düzeyi erişkinin % 50'si, α_2AP düzeyi ise % 80'i kadardır. Bunun aksine PAI-1 ve tPA düzeyleri erişkine göre oldukça yüksektir. Oysa kordon kanında bu değerler düşüktür. Yenidoğan kanı ve kordon kanı arasındaki bu farklılığın olası nedeni doğumdan kısa süre sonra endotelden PAI-1 ve tPA'nın artmış salınımıdır. Histidinden zengin glikoprotein düzeyleri prematüre ve matür yenidoğanlarda erişkinin sırasıyla % 7 ve % 14'ü kadardır. Altıncı ayda plazminojen ve α_2AP düzeyleri erişkin değerleri ile benzer iken, tPA düzeyleri azalmakta, PAI düzeyi artmaktadır (Tablo 2.1.1-3).

Yenidoğanda bulunan plazminojen fetal şekilde olup yüksek mannoz ve sialik asit içeriği ile karakterizedir. Fetal plazmin hafifçe azalmış enzimatik aktivite ve plazminojenin hücrel reseptörlerine bağlanmada azalma özelliği gösterir.

Tam kan pıhtılaşma zamanı ve öglobülin lizis zamanı kısadır, fibrin ilişkili peptid düzeyi yüksektir. Bu bulgular fibrinolitik sistemin doğumda aktive olduğunu düşündürmektedir. Bunun klinik önemi tam net bilinmemektedir.

Düşük plazminojen ve α_2AP düzeyleri nedeniyle plazmin üretim kapasitesi azalmıştır (14).

Trombositler

Yenidoğanlarda trombosit sayısı erişkine benzer olup 150.000 ile 400.000/mm³ arasında değişir, ortalama trombosit hacmi ise 7-9 fL'dir. Trombositlerin yarı ömrü erişkindeki gibi 7-10 gündür (16, 19).

Trombosit yapısı

Trombositlerin dış yüzeyinde trombosit ile yüzey arasında (adezyon) ve trombosit ile trombosit arasında (agregasyon) karşılıklı ilişkiyi sağlamak üzere spesifik adezif proteinlere bağlanan birçok adezif glikoprotein (GP) bulunur. Glikokaliksin altında trombositler aktive olduktan sonra prokoagülan bir yüzey oluşturan fosfolipid çift tabakası ve trombositlerin granüler içeriğini sekrete etmesi işlevinde yer alan internal bir membran sistemi vardır.

Trombositler iki tip granül içerirler: yoğun cisimcikler ve alfa granüller. Yoğun cisimcikler adenosin difosfat (ADP), serotonin ve kalsiyum gibi trombosit agregasyonunu uyaran maddeler içerir. Alfa-granüller ise bir adezif protein olan trombospondin; trombosit kaynaklı büyüme faktörü (platelet-derived growth factor-PDGF), doku büyüme faktörü beta (TGF-beta), fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörleri; heparin-AT karşılıklı etkileşimine karışan bir madde olan trombosit faktör 4 (PF4); birçok pıhtılaşma proteini ve trombosit aktivasyonunun göstergesi olan beta-tromboglobülini içerirler (9).

Trombosit fonksiyonları

Trombositlerin bilindiği gibi adezyon, agregasyon ve sekresyon olmak üzere üç ana işlevi vardır. Normal koşullarda trombositler damar duvarına veya diğer hücrelere yapışmadan dolaşımında serbestçe bulunurlar. Damar duvarı endoteli zedelendiğinde trombositler endotel altındaki tabakalara yapışırlar, şekil değişikliğine uğrarlar, yüzeye yayılırlar ve birbirlerine bağlanırlar. Adezyon ile birlikte trombositlerin granül içeriği salınır ve bu maddeler adezyon ve agregat oluşumunu uyarır. Trombositler ayrıca bir lipoprotein yüzey sağlayarak bunun üzerinde çözünebilir pıhtılaşma faktörü komplekslerinin dolayısıyla trombin ve fibrinin oluşmasında rol oynarlar. Trombinin kendisi de trombosit agregasyonu için kuvvetli bir uyarıcıdır.

Trombositlerin adezyonu, trombosit membranı için spesifik bir integral membran proteini olan glikoprotein Ib (GP Ib) tarafından düzenlenir. Her bir trombositte yaklaşık 25.000 molekül GP Ib düşmekte ve bir adezif protein olan vWF için bağlanma bölgesi oluşturmaktadırlar. vWF endotel hücreleri ve trombositler

tarafından sekrete edilmekte, subendotel tabakada ve plazmada bulunmaktadır. vWF'nin hem plazma düzeyi hem de yüksek molekül ağırlıklı multimerlerinin oranı adezif fonksiyonda önemli rol oynamaktadır (23).

Trombositlerin aktivasyonunu izleyerek trombosit yüzeyinde GP IIb ve GP IIIa biraraya gelerek fibrinojenin ve daha az oranda vWF ve fibronektinin bağlanması için kompleks oluştururlar. Her bir trombosit için yaklaşık 50.000 kopyası olan GP IIb ve GP IIIa en bol bulunan trombosit yüzey glikoproteinleridir.

Trombosit yüzey reseptörlerinin trombin, kollajen ve ADP gibi çeşitli hücre dışı moleküller tarafından kaplanması membran ilişkili enzimleri aktive etmekte, bu da hücre içi ikincil habercileri üreterek trombosit aktivasyonu ve sekresyonuna yol açmaktadır. Trombosit sekresyonunda trombosit granülleri küme oluşturmakta diğer granüllerin membranları ile birleşmekte veya birleşik ortak kanal sistemi açarak trombosit agregasyonunu uyarmaktadır.

Doğumda trombosit fonksiyonları

Birçok çalışma kordon kanından elde edilen trombositlerin erişkin trombositlerinden farklı fonksiyonları olduğunu göstermektedir. Elektron mikroskopisi çalışmaları kordon kanı trombositlerinin normal sayı ve granül tipine sahipse de serotonin ve ADP düzeyinin erişkindekinin % 50'sinden daha az olduğunu göstermektedir.

Adezyon: Adezyon için gerekli olan GP Ib ve vWF yenidoğanda bulunur. Yenidoğanda hem plazma düzeyleri hem de yüksek-molekül-ağırlıklı multimerlerin oranı yüksektir ve düşük konsantrasyondaki ristosetine aglütinasyon yanıtının artışından bu durum sorumlu olabilir. Multimerik şekillerin endotel hücrelerinden salınanlara benzemesi multimerleri işleyen mekanizmaların doğumda tam gelişmediğini düşündürmektedir.

Agregasyon: Gebeliğin erken dönemlerinden itibaren fetal trombosit membranlarında GP IIb ve IIIa bulunmaktadır. Kordon kanında epinefrine yanıt, alfa-adrenerjik reseptörlerin sayıca az olması veya bloke olması nedeniyle belirgin olarak bozuktur. Aynı zamanda kollajene yanıt da farklıdır.

Aktivasyon ve sekresyon: Kordon kanı trombositlerinin aktivasyon yollarında bir farklılık tanımlanmamıştır. İnositol fosfat yapımı ve protein fosforilasyonunun yanı sıra araşidonik asit ve metabolitlerinin yapımı da normaldir. Gerçekte kordon kanı trombositleri erişkinlere göre trombin uyarısı ile daha fazla araşidonik asit açığa çıkarmaktadır. Bunun nedeni düşük E vitamini düzeyleri yüzünden trombosit membranlarının daha reaktif hale gelmesiyle açıklanabilir. Kollajen uyarısına yanıt zayıfsa da kordon kanı trombositleri normal miktarda kollajen reseptörüne ve GP Ib/IIa'ya sahiptir. Aktivasyon defekti agonist reseptörlerin fosfolipazla birleşme yerinde olabilir.

Yenidoğan trombositleri: Akım sitometresi kullanılarak yapılan son çalışmalar yenidoğan trombositlerinin trombine, ADP ve epinefrin kombinasyonuna ve bir tromboksan A2 analoguna daha az yanıtlı olduğunu göstermektedir. Agregasyon incelemeleri ise normal bulunmuştur.

Doğum eylemi anında trombositlerin aktivasyonu: Tromboksan B₂, beta-tromboglobulin, PF₄'ün artmış plazma düzeyleri ve granüler kapsamda ve epinefrin reseptörlerinde azalma gibi bulguların tümünün varlığı doğumda trombositlerin aktivasyonu ile uyumludur. Mekanizma muhtemelen multifaktöryeldir (16, 19).

Damar duvarı

Son on yılda yapılan çalışmalar, endotel hücrelerinin hemostazda karmaşık bir role sahip olduğunu; fizyolojik koşullarda trombotik komplikasyonları önlerken, zedelenmesinde fibrin oluşumunu uyardığını göstermektedir.

Eikosanoidler: Endotel hücre yüzeyinin antikoagülan özelliklerinden biri endotel tarafından sentezlenen doymamış yağ asitlerinin lipooksijenaz ve siklooksijenaz metabolitleri tarafından sağlanır. Prostasiklin (PGI₂) trombosit agregasyonunu ve salınımını inhibe eden ve fibrinolizi artıran kuvvetli bir vazodilatatördür. PGI₂ endotel zedelenmesine yanıt olarak in vivo oluşan trombosit tıkanımını düzenler. Lipooksijenaz yolağı tarafından oluşturulan 13-hidroksi oktadekadienoik asit (13-HODE) trombositlerin endotel yüzeyine adezyonunu inhibe eder. Kordon damarlarında PGI₂ yapımı erişkindekini geçer.

Endotel hücre yüzeyi proteoglikanları: Endotel hücre yüzeyi heparan sülfat proteoglikanları diğer serin proteazlarının yanı sıra trombinin AT ile nötralizasyonunu uyarırlar. α_2M kordon kanındaki en önemli trombin inhibitörüdür. Çocuklarda damar duvarı proteoglikan dağılımının erişkin plazmasına göre farklı olduğunu gösteren bazı kanıtlar bulunmaktadır. Kordon kanı glikozaminoglikan (GAG) içeriği de damar duvarının yapısındaki farklılığı yansıtacak şekilde değişim gösterir.

Nitrik oksit (NO): NO (endotel-kaynaklı relaksan faktör-EDRF) fetus ve yenidoğanda akciğer damarları üzerine etkilidir. Fetal dolaşımdan, neonatal dolaşıma geçişte akciğer damar direncinin düşmesinde rol oynar. PGI₂ gibi NO da trombosit aktivasyonunu ve adezyonunu inhibe eder.

Protein C / Protein S sistemi: Endotel hücre reseptörü, TM trombine bağlandığında protein C aktivasyonunu hızlandırır. aPC protein S varlığında FVa ve FVIIIa'yı inaktive eder. Plazma TM düzeyi gençlerde yüksek ise de TM'nin endotel hücre ekspresyonu ölçülmemiştir.

Fibrinoliz: Endotel hücreleri PAI-1, tPA ve ürokinaz (UK) gibi birçok fibrinolitik sistem elemanını üretmektedir. Ayrıca endotel hücreleri bazı fibrinolitik sistem öğeleri için bağlanma yerlerine sahiptir. Gençlerde endotel hücrelerinin tPA ve PAI- 1 salınım kapasitesi azalmıştır (24).

Kanama zamanı: Trombositler ile damar duvarı arasındaki karşılıklı ilişkiyi en iyi ortaya koyan test kanama zamanıdır. Özellikle trombosit agregasyon çalışmalarının çoğunlukla yapılamadığı yenidoğanlar için bu test en uygundur. Yaşamın ilk haftasında kanama zamanı erişkine göre belirgin olarak daha kısadır. Yenidoğanlarda yüksek plazma vWF düzeyi; yüksek molekül ağırlıklı, aktif multimerlerin yüksek miktarda bulunması nedeniyle vWF fonksiyonlarının artması; büyük eritrositler; ve yüksek hematokrit düzeyleri trombosit ile damar duvarı arasındaki bu hızlanmış karşılıklı etkileşime katkıda bulunan birkaç mekanizmadır (25).

2.1.2 Platelet Faktör 4

PF4 CXC kemokin ailesinden aynı zamanda kemokin ligand 4 olarak da adlandırılan küçük bir sitokindir. Bu kemokin trombosit agregasyonu sırasında aktive trombositlerin alfa-granüllerinden salınır ve heparin benzeri moleküllerin etkisini azaltır (4). Yara iyileşmesi ve enflamasyonda da etkisi olduğu düşünülmektedir. Genellikle proteoglikanlar ile kompleks halde bulunur.

PF4 nötrofiller, fibroblastlar ve monositler için kemotaktik bir ajandır ve bir kemokin reseptörü olan CXCR3 için bağlanma noktası olarak görev yapar (26).

PF4 geni kromozom 4 üzerinde bulunur. Heparin için affinitesi yüksek olan 70 aminpasitlik bir protein kodlar. Ana etkisi damar endotel yüzeyindeki heparin benzeri molekülleri etkisiz hale getirerek lokal antitrombin etkisini azaltmak ve koagülasyon etkisini güçlendirmektir (27).

2.2 Gestasyonel diabet

Diabetes mellitus hamilelikte görülen en sık metabolik komplikasyondur. Gebelik süresince üç tip diabet ile karşılaşabiliriz.

Tip1

Otoimmün pankreas beta hücre yıkımı ile birlikte olan insüline bağımlı diabet.

Tip2

İnsülin rezistansı ile seyreden insüline bağımlı olmayan diabet tipi.

Tip3

Hamilelik sırasında tespit edilen herhangi bir glukoz intoleransı durumudur. Bu grup tanı konmamış Tip 2 hastaları ya da üçüncü 24. gestasyon haftasında

ağızdan glukoz yüklemesi sonrası tanı alan sağlıklı kadınları içermektedir. 50 gr glukoz yükleme test sonucu 140 dan yüksekse 3 saatlik 100gr oral glukoz testi yapılır. OGTT için gebe üç gün 300gr karbohidrat içeren beslenme programına alınır. Kişi bu dönemde normal günlük aktivitesine devam etmelidir. Üçüncü gün akşamından sonra 12 saatlik açlığı takiben sabah 0. dakika kanı alındıktan sonra 100gr glukoz 5 dakika içinde içilir. Daha sonra birinci, ikinci ve üçüncü saatlerde glukoz (kan şekeri) için kan örneği alınır.

Açlıkta>95mg/dl

1.saattte>180mg/dl

2.saatte>155mg/dl

3.saatte>140mg/dl

Buradaki 4 değerden 2 veya daha fazlası anormal ise gestasyonel diabet tanısı konulur. Tek değer yüksek olması durumunda ise testin bir ay sonra tekrar edilmesi önerilir. 50 gram şeker yükleme test sonucunun 190 mg/dl'den yüksek olduğu durumlarda açlık glukoz düzeyine bakılır. Eğer açlık kan glukozu 95mg/dl'nin üzerinde tespit edilirse gestasyonel diabet tanısı konur.

Obez kadınlarda ikinci ve üçüncü tip diabet gelişme riski daha fazladır. Gestasyonel diabet prevalansı son 20 yılda % 2,9 dan % 8,8 e yükselmiştir (28).

2.3.1. Fetal ve neonatal komplikasyonları

Pregestasyonel diabette (tip1 ve 2) gebeliğin erken dönemlerinde maternal ve fetal etkilenme başlarken, gestasyonel diabet hamileliğin ikinci döneminde ortaya çıktığı için etkileri geç başlar (28).

2.3.1.1. Fetal gelişim ve büyüme etkisi

Pregestasyonel diabette, ilk trimestirde yani organogenez döneminde, kan glukoz düzeyinin yüksek seyretmesi santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem başta olmak üzere iskelet sistemi, intestinal ve üriner sistemde anomalilere ve spontan abortusa yol açmaktadır (29). İlk trimestirde yapılan sıkı glukoz takibi ile bu olumsuz etkiler önlenmektedir (30). Birinci trimestirdeki hiperglisemi, annedeki vasküler komplikasyonlar fetal büyümede yavaşlamaya yol açarken yirminci gestasyonel haftadan sonra gelişen hiperglisemi ve hiperinsülinemi makrozomiye yol açmaktadır (31).

2.3.1.2. Fetal oksijenizasyon ve demir metabolizması

Kronik fetal hiperglisemi ve hiperinsülinemi fetal bazal metabolizma hızını arttırarak fetal oksijen ihtiyacını % 30 oranında arttırmaktadır (30,31). İleri diabetik hastalarda vasküler komplikasyonlar nedeni ile, gestasyonel diabette plasentada ortaya çıkan obliteratif endarterit, fibromusküler skleroz, mural tromboz gibi yapısal, artmış tromboksan A2, azalmış prostasiklin düzeyi gibi fonksiyonel değişiklikler nedeni ile fetoplasental dolaşım, dolayısı ile besin ve oksijen alışverişi bozulmaktadır. Plasental yapı bu artan ihtiyacı karşılayamaz ise oksijen taşıma kapasitesini arttırmak için fetal eritropoez artar (32,33). Artan eritropoez kırmızı küre kütlelerini % 30 oranında arttırarak yenidoğanlarda polisitemiye neden olurken, demir kullanımını arttırarak demir depolarının azalmasına yol açar (34). Fetus artan demir ihtiyacını karşılayabilmek için plasental IRP-1 ve transferrin reseptör ekspresyonunu arttırır. Transferrin reseptörünün hiperglisemi sırasında uygun olmayan N glikolizasyonu üç boyutlu yapısını bozarak, reseptörün diferrik transferrine daha zayıf bağlanmasına neden olur. Bu nedenle % 30 oranında artan demir ihtiyacının ancak % 11'i bu şekilde karşılanabilmektedir. Artan eritropoez için gerekli demirin bir kısmı fetal karaciğer, kalp ve beyin depolarından karşılanmaktadır.

2.3.1.3. Yenidoğan glukoz metabolizması

Fetal hiperglisemi, fetal pankreatik islet hücrelerinde hiperplaziye neden olur. Bunun sonucu olarak diabetik anne bebeklerinin % 50'sinde doğumdan sonra ciddi hipoglisemi gelişmektedir (28,29).

2.3.1.4. Kalsiyum ve magnezyum metabolizması

Sağlıklı yenidoğanlar intrauterin kalsiyum geçişine bağlı baskılanan paratiroid hormon nedeni ile özellikle ilk 24-72. saatte hipokalsemi riski taşırlar. Diabetik anne bebeklerinde doğumdan sonra paratiroid hormon cevabı geciktiği için risk daha fazladır ve etki daha uzun sürebilir (29).

2.3.1.5. Yenidoğanda polisitemi ve hiperviskozite

Diabetik anne bebeklerinde polisitemi ($>20\text{gr/dl}$, $\text{Htc}>\%65$) % 20-30 oranında görülmektedir. Bu bebeklerde oluşan hiperviskozite ve buna bağlı değişen kan akımı nedeni ile klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Stroke, nöbet gibi nörolojik semptomlar yanında renal ven trombozu, hipoglisemi, hipokalsemi, konjestif kalp yetmezliği, solunum sıkıntısı, artmış vasküler direnç ve trombositopeni gelişebilmektedir (35).

2.3.1.6. Diğer etkileri

Fetal hiperglisemi, hiperinsülinemi nedeni ile interventriküler septumda glikojen deposuna bağlı interventriküler septal hipertrofi, eritrosit kütlelerinde artış, efektif olmayan eritropoez, karaciğer bilirubin konjugasyonunda yetersizlik nedeni

ile hiperbilirubinemi ve doğum travması gelişebilecek diğer komplikasyonlardır. Uzun vadede bu bebekler obezite ve Tip 2 diabet riski taşımaktadırlar. Gestasyonel diabetli anne bebekleri okul çağı döneminde tekrar değerlendirildiklerinde, glisemik kontrolü kötü olanlarda daha belirgin olan ince ve kaba motor alanlarında bir miktar gecikme, dikkat eksikliği ve hiperaktivite tespit edilmiştir. Bu fark küçük yaş grubunda daha belirgin iken, yaş ilerledikçe fark ortadan kalkmaktadır (36,37).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olgular

Eylül-2009 ile Haziran-2010 tarihleri arasında Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde doğan diabetik anne bebekleri ve sağlıklı anne bebekleri çalışmaya dahil edildi.

Prenatal diabetik tanısı almış veya 24-28. gestasyon haftaları arasında yapılan 100gr glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testinde en az 2 değerde anormallik olan, gebeliği sırasında açlık glukoz seviyesinin 126mg/dl'nin üzerinde olan ya da gebeliği boyunca herhangi bir zamanda ölçülen kan şekerinin 2 kez 200mg/dl'nin üzerinde olan anne bebekleri diabetik anne bebeği kabul edildi.

Gebeliğinin son trimesterinde transplasental geçişi olan antiagregan veya antitrombotik ajan kullanan anne bebekleri, diabetik anne bebeklerinde beklenen konjenital anomali, metabolik düzensizlikler ve dolaşım/solunum problemleri dışında patolojisi olan yenidoğanlar ile klinik ya da laboratuvar tetkiklerinde enfeksiyon lehine bulgu olan yenidoğanlar çalışma dışı bırakıldı.

Yerel etik kuruldan izin alındı. Hasta ailelerinden aydınlatılmış onam alındı.

Tüm bebeklerin kordon kanında glukoz düzeyi, periferik yayma, agregasyon hızı, PF4 düzeyi ve tam kan sayımı çalışıldı.

3.2 Yöntem

Doğum sonrasında plasental taraftan 5F katater ile umbilikal arterden alınan kanın ilk 2ml'si atılarak % 3,2'lik sitratlı, jelli kuru ve % 1,8 EDTA'lı vakumlu tüplere kan alındı. Kan alımını takiben periferik yayma yapıldı. Alınan kordon kanı

su/buz karışımı içinde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD laboratuvarına nakledildi.

Periferik yaymalar çalışmacılar tarafından değerlendirildi. Periferik yaymalar ve standart yöntemlerle *Coulter LH 750 Analizatör*de çalışılan tam kan sayımları ile trombosit sayıları değerlendirildi.

Glukoz düzeyi ölçümleri için *Roche Diagnostic* modüler analizatör kullanıldı.

Agregasyon testleri için % 3,2'lik sitratlı vakumlu tüplerde saklanan kanlar önce 750 G hızında +5°C sıcaklığında 20 dakika çevrilerek trombosit zengin plazma elde edildi, bu plazma 37°C'ye kadar inkübe edilerek 50 µL ile içerisine 1 iu/ml ADP eklenerek agregasyon hızı ölçüldü. Plazmanın bir kısmı ise 2500 G hızında +5°C 20 dakika tekrar çevrilerek trombosit fakir plazma elde edildi; bu plazma da -80°C'de platelet faktör IV çalışması için 6-43 gün saklandı. Tüm olgulardan kan alımı tamamlandıktan sonra platelet faktör IV çalışması için özel Asseracrome marka ELIZA kitleri kullanıldı ve PF4 düzeyleri ölçüldü.

Olguların cinsiyetleri, gestasyon haftaları, yardımcı üreme tekniği kullanılıp kullanılmadığı, ailede diyabet öyküsü, annelerin gebelik boyunca aldıkları kilo, oral glukoz tolerans testi sonuçları, varsa gebelik boyunca kullanılan ilaçlar, diyabet tanı haftası, annenin medikal geçmişi, diyabet regülasyonu yöntemi, doğum kilosu, boyu, baş çevresi ölçümleri, doğum şekli, APGAR skorları, diyabete bağlı gelişen perinatal/postnatal neonatal komplikasyonlar, agregasyon testi sonuçları, glukoz düzeyleri, periferik yayma sonuçları, tam kan sayımı sonuçları, PF4 düzeyleri ayrıntılı olarak kaydedildi.

3.3 Verilerin İstatistiksel Analizi

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 11.0 kullanılarak yapıldı. Gruplar arası kıyaslamalar için t testi kullanıldı, ikili karşılaştırmalar için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Doğum kilosu ile yapılan karşılaştırmalar için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 22(% 37) gestasyonel diabetli, 37(% 63) sağlıklı anne bebeği olmak üzere toplam 59 hasta yenidoğan, belirlenen kriterleri karşıladığı için çalışmaya alındı.

Olguların 29'u (% 49) kız, 30'u (% 51) erkekti. Diabetik anne bebeklerinin 11'i(% 50) kız, 11'i (% 50) erkek, sağlıklı anne bebeklerinin 18'i(% 48) kız, 19'u (% 52) erkekti. Cinsiyetin, gruplar arası dağılımı bakımından anlamlı fark bulunmadı.

Anne yaşı ortalaması 26,7 yıl, gebelik haftası ortalaması 38,5 hafta idi. Anne yaşı ve gebelik haftasının PF4, eğim ve amplitüd değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,772$; $p=0,215$; $p=0,939$, $p=0,538$; $p=0,620$; $p=0,858$).

Diabet grubu annelerinin %100'ü 28-32. haftalar arasında tanı almış ve %91'inin kan şekeri diyetle normal aralıkta seyretmişti.

Gruplar arası kıyaslamada diabetik anne bebeklerinin hematokrit değerleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,001$).

Diabetik ane bebekleri ile kontrol grubu kıyaslandığında ortalama trombosit hacimleri arasında istatistiksel bir fark görülmedi. Ortalama trombosit hacminin diğer değişkenler ile de anlamlı bir birlikteliği yoktu.

Verilerin ikili gruplar halinde karşılaştırılmasında diabetik anne bebeklerinde PF4 değerleri ile diğer değişkenler arasında anlamlı istatistiksel bir fark bulunmazken, diabetik annelerin açlık kan şekeri ile agregasyon testinin eğimi arasında güçlü bir ilişki bulundu ($p=0,01$).

5. TARTIŞMA

Gestasyonel diabet, tüm gebeliklerin % 2-5'ini etkileyen sık karşılaşılan bir perinatal komplikasyondur (1,2). Diabet hem fetus hem de yenidoğan için gebelik boyunca ve doğum sonrasında mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde artırır. Yenidoğan döneminde en ciddi problemlerden biri de artmış tromboemboli riskidir (38-41). Şu ana kadar yapılan çalışmalarda tromboemboli için diabetik anne bebeklerinde sağlıklı bebeklere göre daha sık gözükten polisitemi primer risk faktörü olarak düşünülmüştür (38,42).

Son birkaç dekadlık dönemde yapılan araştırmalar, diabetik anne bebeklerinde polisitemi dışında da kimi etkenlerin tromboemboliye sebep olabileceğini göstermiştir. Literatürde, yaptığımız çalışma ile benzerlik gösteren başka bir çalışma bulunmamakla birlikte diabetik anne bebeklerinde hemostazın fibrinolitik kaskadı ile ilgili önemli çalışmalar mevcuttur. Sarkar ve arkadaşlarının diabetik anne bebeklerinde yaptıkları tromboemboli riski faktörleri konulu araştırmada diabetik anne bebeklerindeki protrombin 20210A, Faktor V Leiden, metilentetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyon sıklığı ve faktor VIII, PAI-1, Lipoprotein(a), Protein C düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır (42). Çalışma sonucunda diabetik anne bebeklerinde protein C düzeyleri anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Ambrus ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada diabetik anne bebeklerinde sağlıklı bebeklere nazaran azalmış α -1-AT ve makroglobulin düzeyleri saptanmıştır (43).

Bu çalışma tromboembolinin diabetik anne bebeklerinde önemli bir komplikasyon olması; buna karşın mekanizmasının henüz tam anlamı ile açıklanamamış olması nedeni ile diabetik anne bebeklerinde tromboza etki eden faktörlerin aydınlatılması amacı ile yapıldı.

Çalışmamızda diabetik anne bebeklerinin hematokrit değerleri kontrol grubuna göre yüksek, trombosit sayıları ise düşük bulundu. Kronik fetal hiperglisemi ve hiperinsülinemi fetal bazal metabolizma hızını arttırarak fetal oksijen ihtiyacını arttırır. Gestasyonel diabette plasentada ortaya çıkan yapısal ve fonksiyonel

değişiklikler nedeni ile fetoplazental dolaşım, dolayısı ile besin ve oksijen alışverişi bozulmaktadır. Plasental yapı bu artan ihtiyacı karşılayamaz ise oksijen taşıma kapasitesini arttırmak için fetal eritropoez artar. Literatürdeki bazı çalışmalara göre insülinin de kemik iliği üzerinde direkt eritrojenik etkisi olduğunu gösterilmiştir (44,45). Bununla birlikte Moore ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada gestasyonel diabeti olan bir anneye sürekli subkutan insülin infüzyonu uygulanmış ve kan şekeri regülasyonu tam sağlanmış fakat buna rağmen yenidoğanda polisitemi geliştiği gözlenmiştir (46). Bu da fetal etkenlerin de polisitemiye sebep olduğunu düşündürmektedir. Kemik iliğindeki eritropoetik hücre serisindeki artış ilk önce megakaryositik seride baskılanmaya ve bunun sonucu olarak da trombositopeniye neden olur.

Elde ettiğimiz sonuçlar da daha önceki literatür çalışmaları ile uyumlu olup, trombosit sayısındaki düşüklüğün artmış eritropoez nedeni ile baskılanmış olan trombosit yapımından kaynaklandığı fikrini desteklemektedir (2,47).

Gruplar arasında PF4 ve agregasyon parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Daha önce yapılmış olan erişkin diabetli hasta çalışmalarında elde edilen agregasyon parametrelerindeki farklılığın diabetik anne bebeklerinde olmamasının nedenleri; çalışmamıza katılan gestasyonel diabetli annelerin kan şekeri regülasyonunun iyi sağlanmış olması ya da agregasyon parametrelerindeki değişimin zamanla gelişmesi, perinatal dönemin bu değişikliklerin ortaya çıkması için yeterli uzunlukta olmaması olabilir (5,48,49).

Diabetik anne grubunda bakılan açlık kan şekeri ile agregasyon testinde elde ettiğimiz eğim arasında istatistiksel olarak güçlü bir ilişki olduğu tesbit edildi. Diabetik anne bebeklerinin trombosit sayı ortalamalarının kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen agregasyon hızlarının daha yüksek bulunması tromboemboli üzerine etkili bir faktör olarak düşünüldü. Daha önce diabetik anne bebeklerinde bu konu ile ilgili yapılmış pek az çalışma vardır. Fetal hiperinsülineminin koagülasyon parametreleri üzerine etkisini araştıran bir hayvan deneyinde protein C düzeylerinde azalma, faktör V, VIII v XI düzeylerinde ise artış saptanmıştır (50). Yine başka bir çalışmada diabetik anne bebeklerinde tromboksan B düzeyinin sağlıklı yenidoğanlara

oranla yüksek olduğu bulunmuştur (51). Bu durum annelerin gestasyonel diabet tanısı almadan önce meydana gelen kan şekeri yükselmelerinin, tanı sonrası kan şekeri regülasyonu sağlanmış olsa bile yenidoğanı etkilediğini göstermektedir. Buna göre 24. gestasyon haftasından sonra yapılan OGTT öncesi de rutin kontrolleri sırasında annelerin açlık kan şekeri ölçümlerinin olası gestasyonel diabetin yenidoğan üzerindeki trombojenik etkisini daha önceden öngörmek açısından yararlı olacağı söylenebilir. Literatürde sonuçlarımızı destekleyen bir çalışmada da gestasyonel diabetin komplikasyonları için risk faktörlerinin araştırılmıştır. Bu çalışmada açlık kan şekeri ve HbA1c ölçümlerinin gestasyonel diabetin komplikasyonlarını öngörmek için kullanılabileceği gösterilmiştir (52).

6. SONUÇLAR

1. Diabetik anne bebeklerinin hematokrit değerleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu.
2. Diabetik anne bebeklerinin trombosit sayı ortalamalarının kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen agregasyon hızlarının daha yüksek bulunması tromboemboli üzerine etkili bir faktör olarak yorumlanmıştır.
3. Diabetik annelere yapılan OGTT’de elde edilen açlık kan şekeri değerleri ile diabetik anne bebeklerinin agregasyon testinin eğiminin ilişkili idi.
4. Sonuçlarımıza göre 3. trimester öncesi obstetrik kontrollerinde gebelerin açlık kan şekeri takibinin yapılması gestasyonel diabetin tromboembolik etkisini değerlendirmek için kullanılabilir bir yöntem olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Coustan DR. Diabetes in America, 2nd ed,1995, Washington, DC, US Govt. Printing Office: 703–19.
2. Laura L, Barnes-Powell. Infants of Diabetic Mothers: The Effects of Hyperglycemia on the Fetus and Neonate. Neonatal Network; 2007, 26(5):55-68.
3. Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA, Butler JB, et al. Neonatal polycythemia in infants of insulin dependent diabetic mothers. Obstetric and Gynecology; 1986,63: 370–72.
4. Akman N, Ulutin ON. Study on the release mechanism of platelet factor 4. Tıp Fakültesi Mecmuası; 1968,31(3):451–4.
5. Calabrese S, Giansante C, Burigana F, Feruglio FS. Platelet factor 3 and 4 in juvenile diabetes and in children of diabetic mothers. Minerva Medicine; 1981,19;72(34):225–60.
6. Colan RW, Hirsh J, Marder VJ, Selzman EW. Overview of Hemostasis. In: Colan RW, Hirsh J, Marder VJ, Selzman EW (Eds). Hemostasis and Thrombosis. 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott Company: 1987, 13–17
7. Schini VB, Vanhoutte PM. Endothelium-derived vasoactive factors In: Loscalzo J, Schafer AI (Eds.). Thrombosis and Hemorrhage. 1st ed. Boston: Blackwell Scientific Publications: 1994,349–67.
8. Hoffbrand AV, Pettit JE. Essential Haematology. Oxford: Blackwell Scientific Publications: 1993,116-85.
9. Collar BS. A brief history of ideas about platelets in health and disease In: Michelson AD. Platelets 2nd ed. LA: Elsevier Science and Technology Press: 2007, 25-35.
10. Hoffman R. Molecular basis of blood coagulation In: Furie B, C Barbara (Eds.) Hematology: Basic Principles and Practice 4th ed. USA: Elsevier Inc.: 2004,1185-300.
11. Owen WG. Protein C. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (Eds.) Hemostasis and Thrombosis. 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincot Company; 1987:235-41
12. Comp PC, Doray D, Patton D. An abnormal plasma distubition of protein S occurs in functional protein S deficiency. Blood; 1986; 67: 504-8
13. Schafer AI. Coagulation cascade: an overview. In: Loscalzo J, Schafer AI (Eds.) Thrombosis and Hemorrhage, Boston: Blackwell Scientific Publications; 1994: 3-12

14. Andrew M, Paes O, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *American Journal of Pediatric Hematology and Oncology*; 1990,12: 95-104.
15. Taeusch HW, Ballard RA. Hemostatic disorders in newborns. In: Andrew M, Brooker LA.(Eds.). *Avery's Diseases of the Newborn*. 7nd ed. Philadelphia. WB Saunders: 1998,1045-79
16. Nathan D. The hemostatic system in the infant In: Andrew M, Oski F (eds), *Hematology of Infancy and Childhood*.4th ed. Philadelphia: WB Saunders: 1992,115-40.
17. Altinkaya N, Sever L, Özsoy Y, Ulutin T, Arvas A,Ulutin ON, İlter Ö. Term ve preterm yenidoğanların protein C, S düzeyleri ve K vitaminine yanıtları. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi*; 1992, 23: 195–201.
18. Altinkaya N, Uras F, Çetin E, Ersoy Ş, Uras AR, Ulutin ON. Plasma tissue factor pathway inhibitor in newborns and infants. *Annals of Hematology*; 1998, 81 (Suppl.):345-51.
19. Corrigan J. Polin R. Normal hemostasis in fetus and newborn coagulation. In: Fox W (Eds). *Fetal and Neonatal Physiology Philadelphia*: WB Saunders: 1992, 1368.
20. Tempfer CB, Brunner A, Bentz EK, Langer M, Reinhaller A, Hefler LA. Intrauterine fetal death and delivery complications associated with coagulopathy: a retrospective analysis of 104 cases. *Journal of Womens Health (Larchmt)* ; 2009, 18(4):469–74.
21. Payne JH. Aspects of anticoagulation in children. *British Journal of Haematology*; 2010,150(3):259-77
22. Green DW, Khoury J, Mimouni F. Neonatal hematocrit and maternal glycemic control in insulin-dependent diabetes. *British Journal of Haematology*; 1992,120(2 Pt 1): 302–5.
23. Thomas KB, Sutor AN, Zehenter A, Grohmann A, Altinkaya N, Leititis JU. Von Willebrand Factor in neonates and in young infants. *Annals of Hematology*; 1994, 68(suppl.):118-20
24. Altinkaya N, Witt I, Leititis JU. Fibrinolytic potential and in vitro response to urokinase of plasma from newborns. *Annals of Hematology*; 1993, 61(Suppl.): 223-25
25. Thomas KB, Altinkaya N, Sutor AN. Von Willebrand Factor collagen binding activity is increased in infants and neonates. *Acta Paediatrica*; 1995, 84(6):697.
26. Bikfalvi A. Platelet factor 4: an inhibitor of angiogenesis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*; 2004,30(3):379-85

27. Sachais BS, Higazi AA, Cines DB, Poncz M, Kowalska MA. Interactions of platelet factor 4 with the vessel wall. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*; 2004, 30(3):351-8.
28. Forsbach-Sanchez G, Hector E, Perez T, Vazquez-Lara J. Diabetes and pregnancy. *Archives of Medical Research*; 2005, 36: 291–99.
29. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatric Clinics of North America*; 2004, 51: 619–37.
30. Milley JR, Papacestas JS, Tabats BD. Effect of insulin on uptake of metabolic substrates by the sheep fetus. *American Journal of Physiology*; 1986, 251: 349–59.
31. Philipps AF, Poret PJ, Strabinsky S, Rosenkranz TS. Effects of chronic fetal hyperglycemia upon oxygen consumption in the ovine uterus and conceptus. *Journal of Clinical Investigation*; 1984, 74: 279–87.
32. Widness JA, Susa JB, Garcia JF, Singer DB. Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin in infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus fetuses. *Journal of Clinical Investigation*; 1981, 67: 637–42.
33. Salvesen DR, Brudenell JM, Snijders RJM, Ireland RM. Fetal plasma erythropoietin in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *American Journal of Obstetric and Gynecology*; 1993, 168: 88–94.
34. Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA, Butler JB. Neonatal polycythemia in infants of insulin dependent diabetic mothers. *Obstetric and Gynecology*; 1986, 63: 370–2
35. Gordon EA. Polycythemia and hyperviscosity of the newborn. *Journal of Perinatal and Neonatal Nursing*; 2003, 17: 209–19.
36. Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short and long term implications for mother and fetus. *Journal of Nutrition*; 2003, 133: 1674–83.
37. Ornoy A, Wolf A, Ratzon N, Greenbaum C. Neurodevelopmental outcome at early school age of children born to mothers with gestational diabetes. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Education*; 1999, 81: 10–14.
38. Katzman GH. Thrombosis and thromboembolism in an infant of a diabetic mother. *Journal of Perinatology*; 1989, 9(2):137–40.
39. Narang S, Roy J, Stevens TP, Butler-O'Hara M, Mullen CA, D'Angio CT. Risk factors for umbilical venous catheter-associated thrombosis in very low birth weight infants. *Pediatric Blood Cancer*; 2009, 52(1):75–9

40. Vakrilova L, Popivanova A, Emilova Z, Slúncheva B, Shishkova R. Upper extremity gangrene in an infant of a diabetic mother, presenting at birth. *Akush Ginekol (Sofia)*; 2005, 44(1):47–50.
41. Zhang P, Masliah E. Adrenal vein thromboses in an infant of diabetic mother. *Pediatric and Developmental Pathology*; 1999, 2: 570–3.
42. Sarkar S, Hagstrom NJ, Ingardia CJ, Lerer T, Herson VC. Prothrombotic risk factors in infants of diabetic mothers. *Journal of Perinatology*; 2005, 25(2):134–8.
43. Ambrus CM, Ambrus JL, Courey N, Mosovich L, Bruck E, Ailen J, Jung O, Mirand E, Nisvander K. Inhibitors of fibrinolysis in diabetic children, mothers, and their newborn. *American Journal of Hematology*; 1979, 7:245–54.
44. Perrine SP, Greene MF, Lee PD, Cohen RA, Faller DV. Insulin stimulates cord blood erythroid progenitor growth: Evidence for an aetiological role in neonatal polycythaemia. *Journal of Pediatrics*; 1986, 64(3):503–11.
45. Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA, Butler JB, Holroyde J, Tsang RC. Neonatal polycythemia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Obstetrics and Gynecology*; 1986, 68(3):370–2.
46. Moore TR, Hollingsworth DR, Kolterman O, Nager C. Continuous subcutaneous insulin infusion in an obese insulin-resistant pregnant woman with type II diabetes: accelerated fetal growth and neonatal complications. *Obstetrics and Gynecology*; 1987, 70(3 Pt 2):480–5.
47. Green DW, Mimouni F, Khoury J. Decreased platelet counts in infants of diabetic mothers. *American Journal of Perinatology*; 1995, 12(2):102–5.
48. Virgolini I, Kaliman J, Sinzinger H. Platelet aggregation and platelet sensitivity-behaviour during normal and abnormal glucose tolerance testing. *European Journal for Vascular Medicine*; 1989, 18(2):117–21.
49. Sagel J, Colwell JA, Crook L, Laimins M. Increased platelet aggregation in early diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*; 1975, 82(6):733–8.
50. Kisker CT, Manco-Johnson M. Effect of hyperinsulinemia on the development of blood coagulation in the lamb fetus. *Pediatric Research*; 1995, 38(2):169–72.
51. Kapa P, Knip M, Viinikka L, Olavi Y. Increased platelet thromboxane B production in newborn infants of diabetic mothers. *Prostaglandins Leukotrienes and Medicine*; 1986, 21: 299–304
52. Banerjee S, Ghosh US, Banerjee D. Foetomaternal complications in pregnancies with diabetes mellitus: association with the amount of insulin requirement, mean terminal

blood glucose and HbA1C levels. Journal of Indian Medical Association; 2003, 101(12):728–740.

8.EKLER

Tablo 2.1.1–1. Sağlıklı fetuslar (19–27 gebelik haftası) ve prematüre (28–31 gebelik haftası) yenidoğanlardaki koagülasyon sistemi komponentleri

Koagülasyon testleri	Gebelikyaşı	
	19-27 hafta	28-31 hafta
PT (sn)	-	15.4 (14.6-16.9)
APTT (sn)	-	108 (80.0-168)
Fibrinojen (g/L)	1.0 (±0.43)	2.56 (1.60-5.50)
FI (U/ml)	0.12 (±0.02)	0.31 (0.19-0.54)
FV (U/ml)	0.41 (±0.10)	0.65 (0.43-0.80)
FVII (U/ml)	0.28 (±0.04)	0.37 (0.24-0.76)
FVIII (U/ml)	0.39 (±0.14)	0.79 (0.37-1.26)
vWF (U/ml)	0.64 (±0.13)	1.41 (0.83-2.23)
FIX (U/ml)	0.10 (±0.01)	0.18 (0.17-0.20)
FX (U/ml)	0.21 (±0.03)	0.36 (0.25-0.64)
FXI (U/ml)	-	0.23 (0.11-0.33)
FXII (U/ml)	0.22 (±0.03)	0.25 (0.05-0.35)
PK (U/ml)	-	0.26 (0.15-0.32)
ATIII (U/ml)	0.24 (±0.03)	0.28 (0.20-0.38)
HCII (U/ml)	0.27 (±0.05)	-
Protein C (U/ml)	0.11 (±0.003)	-

* ortalama (± standart hata). * * ortalama /alt ve üst sınır/

PT: protrombin zamanı, APTT: aktivite parsiyel tromboplastin zamanı, vWF: von Willebrand faktör, PK: prekallikrein, HK: yüksek molekül ağırlıklı kininojen, ATIII: antitrombin III, HCII: heparin kofaktör II.

Tablo 2.1.1–2 Yaşamın ilk 6 ayında zamanında doğan sağlıklı bebeklerin koagülasyon testleri

Koagülasyon testleri	1.gün	5.gün	30.gün	90.gün	180.gün	Erişkin
PT(dk)	13.0(10.1–15.9)	12.4(10.0–15.3)	11.8(10.0–14.3)	11.9(10.0–14.2)	12.3(10.7–13.9)	12.4(10.8–13.9)
INR	1.00(0.53–1.62)	0.89(0.53–1.48)	0.79(0.53–1.26)	0.81(0.53–1.26)	0.88(0.61–1.17)	0.89(0.64–1.17)
APTT (dk)	42.9(31.3–54.5)	42.6(25.4–59.8)	40.4(32.0–55.2)	37.1(29.0–50.1)	35.5(28.1–42.9)	33.5(26.6–40.3)
TCT (dk)	23.5(19.0–28.3)	23.1(18.0–29.2)	24.3(19.4–29.2)	25.1(20.5–29.7)	25.5(19.8–31.2)	25.0(19.7–30.3)
Fibrinojen (g/L)	2.83(1.67–3.99)	3.12(1.62–4.62)	2.70(1.62–3.78)	2.43(1.50–3.79)	2.51(1.50–3.87)	2.78(1.56–4.00)
II (U/ml)	0.48(0.26–0.70)	0.63(0.33–0.93)	0.68(0.34–1.02)	0.75(0.45–1.05)	0.88(0.60–1.16)	1.08(0.70–1.46)
V (U/ml)	0.72(0.34–1.08)	0.95(0.45–1.45)	0.98(0.62–1.34)	0.90(0.45–1.32)	0.91(0.55–1.27)	1.06(0.62–1.50)
VII (U/ml)	0.66(0.28–1.04)	0.89(0.35–1.43)	0.90(0.42–1.38)	0.91(0.39–1.43)	0.87(0.47–1.27)	1.05(0.67–1.43)
VIII (U/ml)	1.00(0.50–1.78)	0.88(0.50–1.54)	0.91(0.50–1.57)	0.79(0.50–1.25)	0.73(0.50–1.09)	0.99(0.50–1.49)
vWF (U/ml)	1.53(0.50–2.87)!	1.40(0.50–2.54)	1.28(0.50–2.46)	1.18(0.50–2.06)	1.07(0.50–1.97)	0.92(0.50–1.58)
IX (U/ml)	0.53(0.15–0.91)	0.53(0.15–0.91)	0.51(0.21–0.81)	0.67(0.21–1.13)	0.86(0.36–1.36)	1.09(0.55–1.63)
X (U/ml)	0.40(0.12–0.68)	0.49(0.19–0.79)	0.59(0.31–0.87)	0.71(0.35–1.07)	0.78(0.38–1.18)	1.06(0.70–1.52)
XI "(U/ml)	0.38(0.10–0.66)	0.55(0.23–0.87)	0.53(0.27–0.79)	0.69(0.41–0.97)	0.86(0.49–1.34)	0.97(0.67–1.27)
XII (U/ml)	0.53(0.13–0.93)	0.47(0.11–0.83)	0.49(0.17–0.81)	0.67(0.25–1.09)	0.77(0.39–1.15)	1.08(0.52–1.64)
PK (U/ml)	0.37(0.18–0.69)	0.48(0.20)0.76	0.57(0.23–0.91)	0.73(0.41–1.05)	0.86(0.56–1.16)	1.12(0.62–1.62)
HK (U/ml)	0.54(0.06–1.02)	0.74(0.16–1.32)	0.77(0.33–1.21)	0.82(0.30–1.46)	0.82(0.36–1.28)	0.92(0.50–1.36)
XIIIa (U/ml)	0.79(0.27–1.31)	0.94(0.44–1.44)	0.93(0.39–1.47)	1.04(0.36–1.72)	1.04(0.46)1.62.	1.05(0.55–1.55)
XIIIb (U/ml)	0.76(0.30–1.22)	1.06(0.32–1.80)	1.11(0.39–1.73)	1.16(0.48–1.84)	1.10(0.50–1.70)	0.97(0.57–1.37)

Tablo 2.1.1–3. Sağlıklı bebeklerde yaşamın ilk altı ayında koagülasyon inhibitörleri.

<i>Zamanında doğanlar</i>						
<i>Inhibitör düzeyleri</i>	<i>7. gün</i>	<i>5. gün</i>	<i>30. gün</i>	<i>90. gün</i>	<i>180. gün</i>	<i>Erişkin</i>
AT (U/mL)	0.63 (0.39–0.87)	0.67 (0.41–0.93)	0.78 (0.41–0.93)	0.97 (0.73–1.21)*	1.04 (0.84–1.24)*	1.05 (0.79–1.31)
ct ₂ M (U/mL)	1.39 (0.95–1.83)	1.48 (0.98–1.98)	1.50 (1.06–1.94)	1.76 (1.26–2.26)	1.91 (1.49–2.33)	0.86 (0.52–1.20)
C ₁ E-INH (U/mL)	0.72 (0.36–1.08)	0.90 (0.60–1.20)*	0.89 (0.47–1.31)	1.15 (0.71–1.59)	1.41 (0.89–1.93)	1.01 (0.71–1.31)
a ₁ AT (U/mL)	0.93 (0.49–1.37)*	0.89 (0.49–1.29)*	0.62 (0.36–0.88)	0.72 (0.42–1.02)	0.77 (0.47–1.07)	0.93 (0.55–1.31)
HCII (U/mL)	0.43 (0.10–0.93)	0.48 (0.00–0.96)	0.47 (0.10–0.87)	0.72 (0.10–1.46)	1.20 (0.50–1.90)	0.96 (0.66–1.26)
Protein C (U/mL)	0.35 (0.17–0.53)	0.42 (0.20–0.64)	0.43 (0.21–0.65)	0.54 (0.28–0.80)	0.59 (0.37–0.81)	0.96 (0.64–1.28)
Protein S (U/mL)	0.36 (0.12–0.60)	0.50 (0.22–0.78)	0.63 (0.33–0.93)	0.86 (0.54–1.18)	0.87 (0.55–1.19)*	0.92 (0.60–1.24)
TM (AU)**	10.55 (4.84–16.25)				7.26 (3.96–10.56)	4.60 (2.9–6.3)
TFPI (U/mL)	0.7331*					0.8270

<i>Prematüre (30–36 haftalık) doğanlar</i>						
<i>Inhibitör düzeyleri</i>	<i>1. gün</i>	<i>5. gün</i>	<i>30. gün</i>	<i>90. gün</i>	<i>180. gün</i>	<i>Erişkin</i>
AT (U/mL)	0.38 (0.14–0.62)**	0.56 (0.30–0.82)	0.59 10.37– 0.81)**	0.83 (0.45–1.21)	0.90 (0.52–1.28)**	1.05 (0.79–1.31)
α ₂ M (U/mL)	1.10 (0.56–1.82)**	1.25 (0.71–1.77)	1.38 (0.72–2.04)	1.80 (1.20–2.66)	2.09 (1.10–3.21)	0.86 (0.52–1.20)
C ₁ E-INH (U/mL)	0.65 (0.31–0.99)	0.83 (0.45–1.21)	0.74 (0.40– 1.24)**	1.14 (0.60–1.68)*	1.40 (0.96–2.04)	1.01 (0.71–1.31)
α ₁ AT (U/mL)	0.90 (0.36–1.44)*	0.94 (0.42–1.46)*	0.76 (0.38–1.12)	0.81(0.49– 1.13)***	0.82 (0.48–1.16)*	0.93 (0.55–1.31)
HCII (U/mL)	0.32 (0.10–0.60)**	0.34 (0.10–0.69)	0.43 (0.15–0.71)	0.61 0.20–1.1 1)	0.89 (0.45–1.40)* **	0.96 (0.66–1.26)
Protein C (U/mL)	0.28 (0.12–0.44)**	0.31 (0.11–0.51)	0.37 (0.15– 0.59)**	0.45 (0.23–0.67)**	0.57 (0.31–0.83)	0.96 (0.64–1.28)
Protein S (U/mL)	0.26 (0.14–0.38)**	0.37 (0.13–0.61)	0.56 (0.22–0.90)	0.76 (0.40–1.12)**	0.82 (0.44–1.20)*	0.92 (0.60–1.24)

AT: antitrombin, α₂-makroglobulin, C₁E-INH: C₁ esterase-inhibitör. a₁-AT: a₁-antitripsin, HCII: heparin kofaktör,

TM:trombomodulin, TFPI: doku faktörü yolu inhibitörü

* Erişkin değerlerine benzer. ** Matür yenidoğanlarınkinden farklı değerler

Tablo 4-1: Diabetik anne bebeklerinde aggregasyon testinin eğim ve amplitütü, platelet faktör 4 düzeyleri, hematokrit değerleri, trombosit sayıları ile oral glukoz tolerans testi değerlerinin birbirleri ile olan ilişkileri

		PF4 (IU/ml)	Eğim (ohm)	Amplitüt (%)	Hematokrit (%)	Trombosit sayısı (/mm ³)	OGTT 0.dakika (mg/dl)	OGTT 1. saat (mg/dl)	OGTT 2. saat (mg/dl)
Eğim (ohm)	r	-,185							
	p	,423							
	n	21							
Amplitüt (%)	r	-,372	,274						
	p	,097	,230						
	n	21	21						
Hematokrit (%)	r	-,191	-,016	,328					
	p	,393	,946	,146					
	n	22	21	21					
Trombosit sayısı (/mm ³)	r	,141	-,392	,437*	,118				
	p	,532	,079	,048	,601				
	n	22	21	21	22				
OGTT 0. dakika (mg/dl)	R	-,148	,791**	-,006	-,042	-,549			
	P	,512	<,001	,978	,852	,008			
	N	22	21	21	22	22			
OGTT 1. saat (mg/dl)	R	-,218	-,323	-,182	-,395	,100	-,237		
	P	,330	,153	,431	,069	,659	,289		
	N	22	21	21	22	22	22		
OGTT 2. saat (mg/dl)	R	,353	-,169	-,222	-,506*	,140	-,088	,510	
	P	,107	,464	,333	,016	,536	,697	,015	
	N	22	21	21	22	22	22	22	
OGTT 3. saat (mg/dl)	R	,177	,139	-,330	-,138	-,066	,378	-,301	,084
	P	,432	,548	,144	,542	,771	,083	,173	,709
	N	22	21	21	22	22	22	22	22

