



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Savaş KANSOY



**PRETERM VE TERM BEBEKLERDE
TROMBOELASTOGRAM VE TROMBİN JENERASYON
TESTİ DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tarık ERSÖZ

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Mehmet YALAZ

İZMİR 2012

ÖNSÖZ

Başta Doç. Dr. Mehmet YALAZ olmak üzere, benim için bir öğretmenden çok öte gördüğüm Prof. Dr. Nilgün KÜLTÜRSAY'a, doktora ve insanlık adına çok şey öğrendiğim ve örnek aldığım Prof. Dr. Mehmet KANTAR'a, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Uzm. Dr. Özge ALTUN KÖROĞLU'na ve manevi abim Doç. Dr. Eylem Ulaş SAZ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Bu projede, örneklerin toplanması ve testlerin yapılmasında emeği geçen başta Ayten ablam olmak üzere EÜTF Kadın Doğum servisinde çalışan tüm hemşirelere ve hematoloji BD laborantlarına da ayrıca teşekkür ederim.

Bugüne kadar olan eğitimimde bana desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen anneme, babama, ablama ve Ömer abime, hep yanımda hissettiğim can dostlarım Dr. Ömer BERK ve Dr. Fırat ERGİN'e, yoğun tempoda çalıştığım bu dönemde uzakta da olsa benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen biricik Esin'ime sonsuz teşekkür ederim.

İnsan emeğinin daha da yükseltildiği ve değer verildiği bir TÜRKİYE için omuz omuza çalışmak dileğiye !

Dr. Tarık ERSÖZ

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Hemostaz Fiziyojisi	3
2.1.1.Primer Hemostatik Mekanizma	4
2.1.2.Koagülasyon Sisteminin AktivasyonuylA Fibrin Oluşumu	5
2.1.3.Fibrinolizis.....	6
2.1.4. Koagülasyon Sisteminin Doğal İnhibitörleri.....	6
2.2. Prematürite	7
2.2.1.Prematüritenin tanımı	7
2.2.2.Prematür Doğum İçin Risk Faktörleri.....	16
2.3. Hemostazın İzlemi	17
2.3.1. Protrombin Zamanı (PZ)	17
2.3.2. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (APTZ)	17
2.3.3. Tromboelastografi (TEG)	18
2.3.4.Trombin Jenerasyon Testi (TGA)	21
3.HASTALAR VE YÖNTEM	22
Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analizler.....	23
4.BULGULAR	24
5.TARTIŞMA	38
ÖZET	47
ÖZET (İNGİLİZCE)	48
KAYNAKLAR	49
EKLER	55

KISALTMALAR

ADP	: Adenozin difosfat
AGA	: appropriate for gestational age (gestasyon yaşına uygun)
APTZ	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
aPCC	: Aktive edilmiş protrombin kompleks konsantresi
AT	: Antitrombin
α_2 AP	: Alfa-2 antiplazmin
ETP	: Endojen trombin potansiyeli
ELBW	: extremely low birth weight (aşırı düşük doğum ağırlığı)
FII	: Faktör II
FV	: Faktör V
FVII	: Faktör VII
FVIII	: Faktör VIII
FIX	: Faktör IX
FX	: Faktör X
FXI	: Faktör XI
FXIII	: Faktör XIII
G	: gram
HHA	: hipotalamo-hipofizer-adrenal aks
INR	: Uluslararası normalize edilmiş oran
IUBG	: intrauterin büyüme geriliği
Kg	: kilogram
LGA	: large for gestational age (gestasyon yaşına göre büyük)
MA	: Maksimum amplitüd
MSAFP	: maternal serum alfa fetoprotein
PAI -1 ve PAI -2	: Plazminojen aktivatör inhibitörü 1 ve 2
PDA	: patent ductus arteriosus açıklığı
PCC	: Protrombin kompleks konsantresi
PZ	: Protrombin zamanı
SD	: standart sapma
SGA	: small for gestational age (gestasyon yaşına göre küçük)
TAFI	: Trombinle aktive olabilen fibrinolizis inhibitörü

TAT	: Trombin – antitrombin kompleksi
TF	: Doku faktörü
TFPI	: Doku faktörü yolağı inhibitörü
T – PA	: Doku plazminojen aktivatörü
U –PA	: Ürokinaz plazminojen aktivatörü
vWF	: von Willebrand faktör
TEG	: Tromboelastografi
R	: Test başlangıcından fibrinin ilk oluşma zamanına kadar olan periyod
K	: Pıhtı oluşumunun başlangıç zamanından tromboelastogram amplitüdü 20 mm'ye ulaşmaya kadar geçen süre, ölçülen K değeri pıhtı oluşum dinamiklerini gösterir
Alfa açısı	: TEG eğrisinin orta çizgisi ile pıhtı oluşma eğrisine teğet geçen çizgi arasında kalan açı, alfa açısı fibrin artış hızını ve çapraz bağlarla sağlamlaşmasını yansıtır
MA	: Maksimum amplitüd, trombosit fonksiyonuna, sayısına ve fibrin ile etkileşimine bağlı pıhtının gücünü gösterir.
TGA	: Trombin oluşum testi
Lag time	: Pik trombin düzeyinin % 16,7'sinin oluştuğu zaman (dakika)
ETP	: Endojen trombin miktarı, ölçülen toplam trombin (nM - dakika)
Pik Trombin düzeyi	: Ölçülen en üst trombin miktarı (nM)
Pik trombin zamanı	: Pik trombin düzeyine ulaşıldığı zaman (dakika)
Eğrinin sonundaki kuyruğun başlangıç zamanı	: (dakika)
VLBW	: very low birth weight (çok düşük doğum ağırlığı)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Primer hemostaz mekanizması	4
Şekil 2.	Hücre temelli koagülasyon modeli	5
Şekil 3.	Fibrinolitik Yolak	6
Şekil 4.	Koagülasyon sisteminin major inhibitör proteinleri	7
Şekil 5.	Gebelik yaşının Ballard yöntemi kullanılarak değerlendirilmesi.....	10
Şekil 6.	Dubowitz değerlendirmesinde nörolojik kriterler	14
Şekil 7.	Dubowitz değerlendirmesinde gebelik yaşının hesaplanmasında kullanılan grafik	15
Şekil 8.	İntrauterin büyüme geriliğinin etiyolojiye göre sınıflandırılması	16
Şekil 9.	TEG'in ana bileşenleri ve çalışma prensibi	19
Şekil 10.	TEG şematik eğrisi	20
Şekil 11.	TEG eğrisi örnekleri	20
Şekil 12.	Trombin oluşum eğrisi ve parametreleri	21

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	Gebelik yaşının Ballard yöntemi kullanılarak değerlendirilmesi.....	9
Tablo 2.	Dubowits değerlendirmesinde fizik kriterler	13
Tablo 3.	Hemostaz testleri ve hastalıklar.....	18
Tablo 4.	Çalışmaya katılan bebeklerin genel özellikleri -1	24
Tablo 5.	Çalışmaya katılan bebeklerin genel özellikleri -2	24
Tablo 6.	Çalışmaya katılan tüm bebeklerin, term ve preterm bebeklerin cinsiyet ve ortalama doğum ağırlıkları, doğum haftaları dağılımı	24
Tablo 7.	Sezeryan doğum ile doğmuş olan bebeklerin anestezi uygulanım şekli dağılımı	25
Tablo 8.	Preterm, term ve tüm çalışma grubundaki bebeklerin kordon kanı PZ / INR / APTZ / Fibrinojen parametrelerinin ortalama \pm SD (min- maks) değerleri	25
Tablo 9.	Preterm, term ve tüm çalışma grubundaki bebeklerin kord kanı TEG parametrelerinin ortalama \pm SD (min-maks) değerleri	26
Tablo 10.	Tüm çalışma grubundaki bebeklerin K vitamini öncesi ve sonrası PZ / INR / APTZ / fibrinojen parametreleri ortalama \pm SD (min-maks) değerleri	27
Tablo 11.	Preterm (36 hafta ve altındaki) bebeklerin K vitamini öncesi ve sonrası PZ / INR / APTZ / fibrinojen parametreleri ortalama \pm (min – max) değerleri.....	28
Tablo 12.	Term (37 hafta ve üstü) bebeklerin K vitamini öncesi ve sonrası PZ/ INR / APTZ / Fibrinojen parametreleri ortalama \pm SD (min –maks) değerleri	28
Tablo 13.	Tüm çalışma grubundaki bebeklerin K vitamini öncesi ve sonrası TEG parametreleri ortalama \pm SD (min- maks) değerleri.....	29
Tablo 14.	Preterm (36 hafta ve altı) bebeklerin K vitamini öncesi ve sonrası TEG testi parametreleri ortalama \pm SD (min-maks) değerleri	30
Tablo 15.	Term (37 hafta ve üstü) bebeklerin K vitamini öncesi ve sonrası TEG testi parametreleri ortalama \pm SD (min-maks) değerleri	30
Tablo 16.	Term (37 hafta ve üstü), preterm (36 hafta ve altı) ve çalışma grubundaki bebeklerin kordon kanı TGA testi parametreleri ortalama \pm SD (min- maks) değerleri.....	31
Tablo 17.	Tüm çalışma grubundaki bebeklerin K vit. öncesi ve sonrası TGA testi parametreleri ortalama \pm SD (min- maks) değerleri	32

Tablo 18.	Preterm (36 hafta ve altı) bebeklerin K vitamini öncesi ve sonrası ortalama TGA testi parametreleri ortalama \pm SD (min- maks) değerleri.....	32
Tablo 19.	Term (37 hafta ve üstü) bebeklerin K vitamini öncesi ve sonrası TGA testi parametreleri ortalama \pm SD (min-maks) değerleri	33
Tablo 20.	Çalışmaya alınan tüm bebeklerin kord kanı ve K vitamini uygulandıktan sonraki PZ, INR, APTZ, fibrinojen, TEG testi ve TGA testi parametreleri ortalama \pm SD (min- maks) değerleri.....	35
Tablo 21.	Preterm (36 hafta ve altı) bebeklerin kordon kanı ve K vitamini uygulama sonrası PZ -INR, APTZ, fibrinojen, TEG testi ve TGA testi parametreleri ortalama \pm SD (min- maks) değerleri	36
Tablo 22.	Term bebeklerin kordon kanı ve K vitamini uygulaması sonrası PZ, INR, APTZ, fibrinojen, TEG testi ve TGA testi parametreleri ortalama değerleri	37

GİRİŞ ve AMAÇ

Hemostaz; dokunun zedelenmesi sonrası kanamayı durdurmak amacı ile kanın pıhtılaşması ve sonrasında pıhtının kaldırılarak kan akımının yeniden sağlanması sürecidir. Koagülasyon ve fibrinoliz travma ile beraber aktive olur. Koagülasyonda iki temel komponent; primer ve sekonder hemostazdır. Primer hemostaz travmatize damar yüzeyi, trombositler ve von Willebrand faktörün rol aldığı trombosit adezyonu ve agregasyonunun gerçekleştiği süreçtir. Bu süreç sonunda gevşek pıhtı oluşturulur. Sekonder hemostazda ise fibrin molekülleri gevşek pıhtının yapısına katılır ve pıhtıyı sağlamlaştırır. Fibrinin oluşması için fibrinojenin aktive trombin tarafından parçalanması gerekmektedir. Trombin (faktör 2a) ise kanda bulunan pıhtılaşma faktörlerinin etkileşimleri sonucu son basamakta protrombini(faktör2) trombine (faktör2a) çevirmesi ile oluşur. Trombin fibrinojeni parçalar ve fibrin monomerleri oluşur. Fibrin monomerleri biraraya gelerek fibrin ağını oluştururlar (1).

Hemostaz izleminde son yıllarda üzerinde çalışılan iki önemli yöntem bulunmaktadır. Bunlar trombin jenerasyon testi (TGA) ve tromboelastogram yöntemi (TEG)dir. TGA, trombositten zengin veya trombositten fakir plazma örneklerinde trombin konsantrasyonundaki zamana bağlı değişiklikleri ölçer. Oluşan trombin, ortamda bulunan floresan peptid substratını ayrıştırır, böylece florofor (floresan) serbestleşir. Ortaya çıkan floresan yoğunluğunun derecesi, trombin kalibratörü aracılığıyla eşdeğer trombin konsantrasyonuna (nM) dönüştürülerek trombin aktivitesi ölçülür. TGA ile mevcut olan aktif trombin miktarı ölçülür. TEG koagülasyon faktörleri ve trombosit fonksiyonlarının kombine etkilerini gösterir. Kan örneğindeki fibrinolitik aktivite hakkında bilgi verir. TGA ve TEG ile değerlendirmede yenidoğanlarda standart değerler bulunmamaktadır (1).

Bu çalışmada amacımız; preterm ve term yenidoğanlarda hemostazı genel olarak değerlendirmek için kullanılabilecek olan TGA ve TEG testlerinin standart değerlerini ortaya koymaktır. Bu amaçla çalışmada; yenidoğan bebekler preterm ve term yenidoğanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Preterm yenidoğan 37. gebelik haftası öncesi doğmuş olanlar, term yenidoğan ise 37. gebelik haftası sonrası doğmuş olan grubu temsil etmektedir. Doğumdan hemen sonra (vajinal ya da sezeryan ile) kordon klempe edildikten sonra kord kanından ve doğum sonrası 3. günde taburculuk öncesinde bilirubin ve metabolik tarama nedeniyle kan alınma

anında sitratlı tüpe (ortalama 3-4 cc) kan alındı. Alınan bu örneklerden PZ, APTZ, fibrinojen düzeyleri çalışıldı, TGA ve TEG testleri çalışıldı.

Bu çalışma ile preterm ve term yenidoğanlarda kord kanı ve erken postnatal dönemde TEG ve TGA normal değerlerinin oluşturulması ve rutin uygulanan K vitaminin bu parametreler üzerine etkisinin araştırılması planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hemostaz Fiziolojisi

Hemostaz; trombositler ve pıhtılaşma faktörleri ile oluşan koagülasyon ile pıhtı yıkımı-fibrinolizis arasındaki dengeye verilen genel addır. Vasküler endotelin hasarıyla beraber ortaya çıkan vazokonstriksiyon (vasküler faz); trombositlerin damar endoteline adezyonu ve ardından agregasyonu (trombosit fazı-primer hemostatik mekanizma) ve son olarak pıhtılaşma faktörlerinin katılımı ile (koagülasyon fazı) fibrin trombus oluşmaktadır (1).

Endotel hücreleri; hemostazın değişik basamaklarına etki eden prostaglandin I₂, nitrik oksit, kollajen, fibronektin, von Willebrand faktör (vWF), adenzin difosfat (ADP), doku plazminojen aktivatörü, heparin, trombomodulin, doku plazminojen aktivatör inhibitörü gibi maddeleri salgılamaktadır (1).

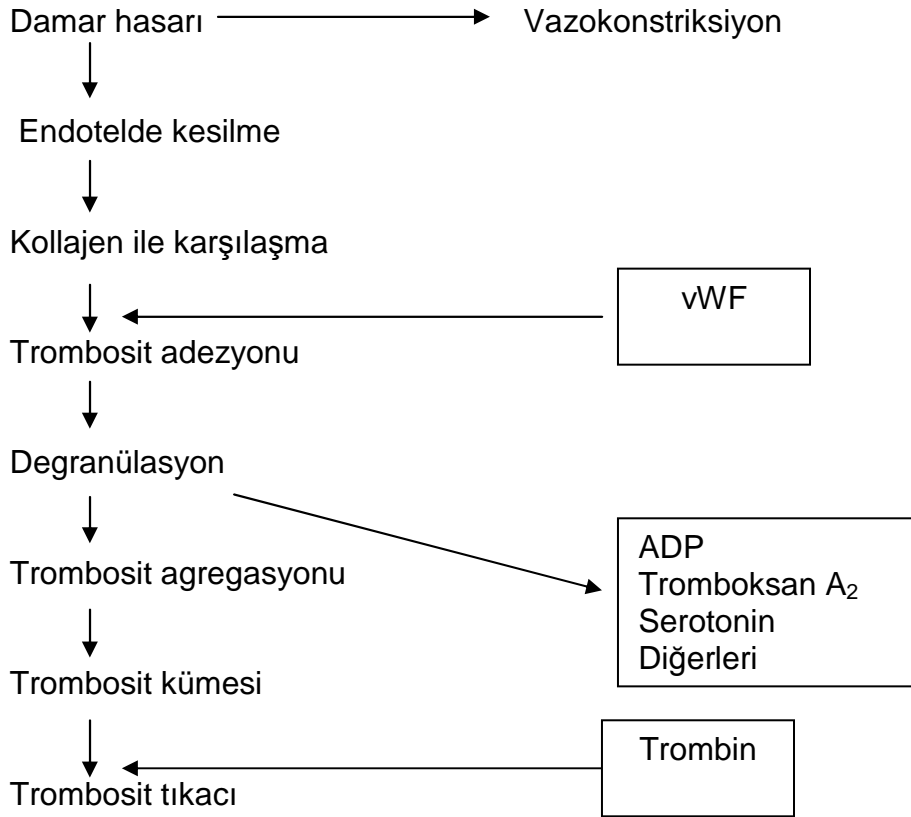
Koagülasyon süreci, vasküler hasarlanma ile tetiklenir. Doku hasarı ile bir dizi reaksiyon başlar. Vasküler hasarlanmanın gerçekleştiği alana trombositler yapışır. Ardından aktive olmuş trombositler ADP, serotonin, kalsiyum, fibrinojen, vWF, faktör V, yüksek moleküler ağırlıklı kininojen, fibronektin, alfa-1 antitripsin, beta-tromboglobulin, trombosit faktör 4 salgırlar. Trombositlerden salgılanmış serotonin damar vazokonstriksiyonuna yardımcı olur. Trombositlerin adezyon ve agregasyonu, koagülasyon faktörlerinin toplanmasını sağlar. Oluşan bu yüzey ile trombositlerin agregasyonu ile giderek artar (1).

Faktör IV hariç plazmadaki koagülasyon faktörlerinin hepsi karaciğerde sentezlenir. Faktör VIII aynı zamanda endotel hücrelerinden de sentezlenmektedir. Faktör II, VII, IX ve X translayon sonrası gamma-karboksilasyon için K vitaminine ihtiyaç gösterirler. O yüzden bu faktörler K vitaminine bağımlı faktörler olarak bilinirler. Plazma koagülasyon faktörleri birbirlerine bağımlı bir şekilde çalışması sonucunda protrombinin (Faktör II) trombine (Faktör IIa) dönüşümünü sağlar. Daha sonra oluşmuş trombin (Faktör IIa), fibrinojeni parçalayarak fibrin monomerlerinin açığa çıkmasına yol açar. Fibrin monomerleri polimerize olarak bir ağ meydana getirir. Hemostatik tıkaçın içine girmiş olan trombin aktivasyonunu kaybeder. Trombin, trombosit agregasyonunun ilerlemesine ve pozitif geri bildirim ile daha da fazla trombin oluşumuna katkıda bulunur ve koagülasyon sisteminde en önemli düzenleyici rolünü üstlenir. Trombin, fibrin ağındaki çapraz bağları kuran ve dolayısıyla pıhtıyı stabilize eden Faktör XIII'ü aktivasyonunda görev alır.

Trombin ve trombin-trombomodulin kompleksi, fibrinolizisi inhibe eden bir prokarboksipeptidaz olan trombinle aktive olabilen fibrinolizis inhibitörünü (TAFI) aktivasyonunu sağlar. Hemostazın komponentleri olan kan damarları, trombositler ve plazma koagülasyon faktörlerinin fonksiyonları birbirleri ile ilişki içindedirler. Bu komponentler birbirlerini tamamlayacak çalışırlar (1).

2.1.1. Primer Hemostatik Mekanizma (Trombosit Fazı)

Bu aşamada, trombosit agregasyonu ile geçici hemostatik tıkaç oluşur (Şekil 1). Endotel hasarı, subendotelial matriksten von Willebrand faktör (vWF) ve kollajenin açığa çıkmasına yol açar. Plazma vWF'ü kollajene bağlanır ve meydana gelen bu oluşum trombositlerin adezyonunu destekler. vWF trombosit yüzeyindeki glikoprotein Ib reseptörü ile etkileşir. Trombosit, glikoprotein VI ve $\alpha_2\beta_1$ reseptörleri ile kollajene bağlanır. Trombositler kollajene yapışmasıyla aktivasyon gerçekleşir ve bunun sonucu olarak alfa ve yoğun granül içerikleri ortama salınır. vWF ve fibrinojen trombosit-trombosit etkileşimine aracılık eder. Bu da tıkaç oluşumuna katkıda bulunur (1).

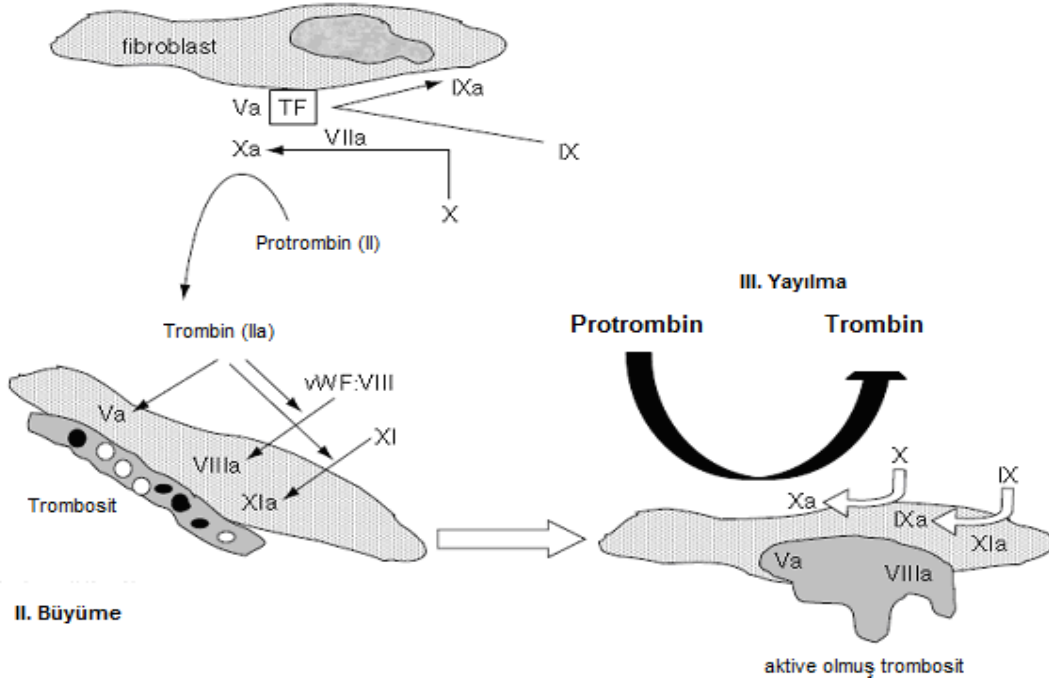


Şekil 1. Primer Hemostaz mekanizması (1)

2.1.2. Koagülasyon Sisteminin Aktivasyonu ile Fibrin Oluşumu

Hemostazın fibrin trombus oluşum bileşenleri kesişen üç evreden oluşmaktadır; başlama, amplifikasyon (büyüme), propagasyon (çoğalma) (Şekil 2). Fibrin oluşumunun ilk fazı endotel hasarlanması sonucu açığa çıkan doku faktörü (TF) ile başlar. FVII ortaya çıkan TF'ne bağlanır ve hızla aktifleşir. FVII/TF kompleksi, FX ve FIX'u aktifleştirir, ardından aktifleşmiş olan FX, FV'in aktivasyonunda rol oynar. FXa/FVa kompleksi ile az miktarda trombin oluşur. Amplifikasyon (büyüme) evresinde; oluşmuş olan az miktardaki trombin, trombosit adezyonunu ve aktivasyonunu artırarak FV, FVIII ve FXI'ü aktive eder. Propagasyon (yayılma) evresinde, FIXa-FVIIIa kompleksi trombosit yüzeyinde toplanır ve hızlıca Faktör X'ü aktifleştirir. Benzer şekilde protrombin kompleksi olan FXa-FVa trombosit yüzeyinde toplanarak trombin oluşturur (Şekil 2). Oluşan trombin, fibrinojeni parçalar ve fibrin monomerleri açığa çıkar. Aynı zamanda trombin, FXIII'ü aktivasyonunu sağlayarak fibrin monomerlerinin, FXIIIa etkisi altında fibrin polimerlerine dönüşümüne ve sağlam pıhtı meydana gelmesine yol açar. Neticede trombin varlığında agregre olmuş trombositlerle oluşan gevşek trombosit pıhtısı, fibrin bağları aracılığıyla yoğun pıhtıya dönüşür. Nihayet bu güçlü pıhtı kan kaybına karşı hemostatik bariyer sağlar (1, 2).

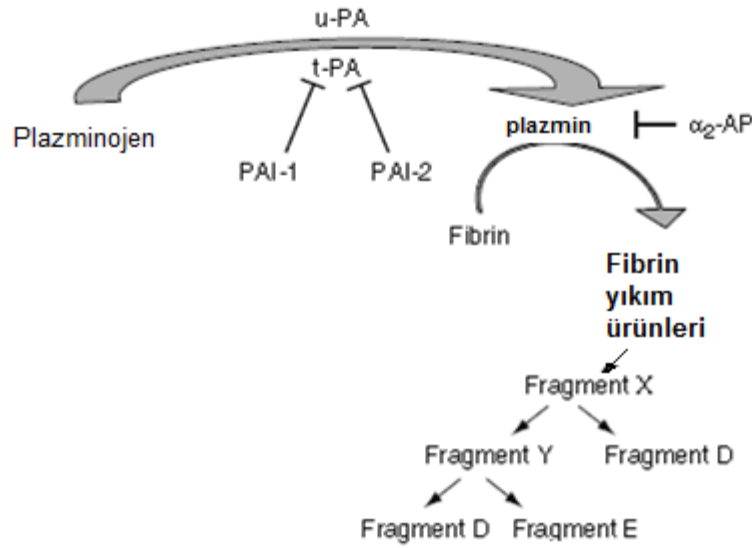
I. Başlama



Şekil 2. Hücre temelli koagülasyon modeli (1, 2)

2.1.3. Fibrinolizis

Doku hasarı aynı anda hem koagülasyon sistemini hem de fibrinolitik sistemi aktive eder. Fibrinolitik sistem, biriken fibrinin fizyolojik olarak ortadan kaldırılmasını sağlar. Pıhtı erimesi, plazminin fibrin'e olan etkisiyle gerçekleşir. Fibrinolitik sistemin görevini yapabilmesi için, plazminin fibrine bağlanması ve trombin tarafından aktive edilmiş plazmin inhibitörlerinden korunmuş olması gerekmektedir. Fibrinolitik süreç Şekil 3'te gösterilmiştir (1).



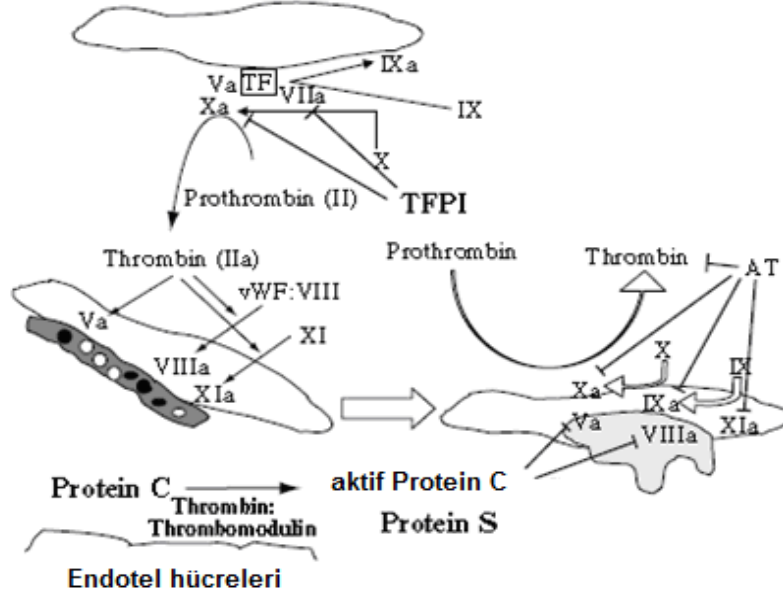
Şekil 3. Fibrinolitik yolak (1)

Plazminojen, doku plazminojen aktivatörü (t-PA) veya ürokinaz plazminojen aktivatörü (u-PA) tarafından plazmine dönüştürülür. Plazmin, fibrin ve fibrinojeni fibrin yıkım ürünlerine parçalar. Fibrinolitik sistemin major inhibitörleri olan plazminojen aktivatör inhibitörü -1 (PAI -1) ve PAI -2, t-PA'yı inhibe eder. Plazmin, α_2 antiplazmin (α_2 AP) tarafından inaktive edilir.

2.1.4. Koagülasyon Sisteminin Doğal İnhibitörleri

Hemostazın kontrolünde, fibrinolizisin fizyolojik fonksiyonuna ek olarak diğer inhibitörler çok önemli bir rol oynar. Koagülasyonun doğal inhibitörleri; antitrombin, α_2 antiplazmin, α_2 -makroglubulin, C1 inhibitör, α_1 .antitripsindir. Antitrombin (AT), prokoagülan olan trombin, FIXa, FXa ve FXIa'yı nötralize eder (Şekil 4). Doku faktörü yolağı inhibitörü (TFP1), FXa/FVIIa/doku faktörü kompleksinin inaktive edilmesinde görevlidir. K vitaminine bağımlı proteinler olan protein C ve onun kofaktörü protein S, aktive edilmiş FV ve FVIII'i inhibe ederek hemostazın kontrolünde kritik bir görev alır (Şekil 4). Trombin, kapiller endotel hücrelerindeki

trombomoduline bağlanarak trombinin prokoagülan aktivitesini nötralize eder ve protein C aktive olur. Aktive protein C, serbest protein S ve fosfolipidlerin yardımıyla çok hızlı bir şekilde FVa ve FVIIIa'yı inaktive eder. Böylece trombin oluşumu engellenir (1).



Şekil 4. Koagülasyon sisteminin major inhibitör proteinleri (1)

TFPI, doku faktörü yolağı inhibitörü; AT, antitrombin. ⊥ = inhibisyon.

2.2. PREMATÜRİTE

2.2.1. Prematüritenin tanımı Normal gebelik (gestasyon) süresi annenin son adet kanamasının ilk gününden doğuma kadar geçen süredir. Bu süre normalde 40 haftadır ve 38 ile 42 hafta arasında değişebilir. 'Term' ya da 'miadında doğan' yenidoğanlar, 38. haftadan bir gün almış ve 42. haftayı tamamlamış (260-294 günlük gebelik) bebektir. Gestasyonel haftası olarak 37 tamamlanmamış haftadan önce veya 36 hafta ve 6 günden önce doğan (259 günden küçük) bebek preterm veya prematüre olarak, 42 tamamlanmış haftadan sonra (294 günden büyük) bebek ise postterm (postmatüre) olarak kabul edilir(3).

Gestasyon yaşına dayalı bu tanımlamalara karşın sağlık istatistiklerinde yenidoğanlara ilişkin veriler daha çok 'doğum ağırlığı' na dayalıdır. Bunun nedeni, intrauterin büyümeye ilişkin gestasyon süresini de içeren verilerin oldukça yeni olması, son 30-40 yıl öncesine kadar "preterm" ve "intrauterin büyüme geriliği" ya da "gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlıklı" ayrımının yapılamaması ve 2500 g altında doğan tüm bebeklerin preterm olduklarının düşünülmesidir. Günümüzde de, özellikle gelişmekte olan ülkelerde gestasyon süresi konusunda

bilgi almak güçtür ve sağlık istatistiklerinde 'düşük doğum ağırlıklı bebek' oranı önemli bir parametre olarak kullanılmaya devam edilmektedir. Düşük doğum ağırlıklı (doğumda ağırlığı <2500 g) yenidoğanlar 3 gruba ayrılabilir:

1. Ağırlığı gestasyon yaşına uygun erken doğanlar (preterm ya da prematüre bebekler)
2. Erken doğan, aynı zamanda doğum ağırlığı gestasyon yaşına göre düşük olanlar (preterm SGA veya preterm intrauterin büyüme geriliği olan bebekler)
3. Zamanında doğan, ancak doğum ağırlığı < 2500 g olanlar (term SGA veya term intrauterin büyüme geriliği)

Sağlıklı term bebeklerin doğum ağırlığı 2500 g ile 4500 g (3. ve 97.persantil) arasında değişebilir. İri yapılı bir bebek gebeliğin 36. haftasında 2800 g bir ağırlıkla doğabilir. Bu bebek, doğum ağırlığı 2500 g üzerinde olmasına karşın pretermdir ve preterm özellikleri gösterecektir. Yenidoğan bebeğin sorunlarının iyi değerlendirilmesi ve doğru tanı için gestasyon yaşının ve doğum ağırlığının mutlaka birlikte değerlendirilmesi gereklidir. Gestasyon yaşının belirlenmesi sağlık istatistiklerinin standardizasyonu, yenidoğan bebeğin klinik değerlendirilmesi, prematüre ve fetal malnütrisyonlu bebekleri birbirinden ayırmak için gereklidir. Gestasyon yaşı, son menstruel dönemin başlangıcından itibaren doğuma kadar geçen süredeki tamamlanmış hafta olarak kabul edilir (Naegele formülü). Bunun için intrauterin gelişmenin değişik evrelerinde gelişim özelliklerinin iyi bilinmesi gerekir. Gestasyon yaşının tayininde güvenilir son adet tarihi, erken gebelik ultrasonografisi gibi bilgiler kullanılmakla beraber Dubowitz veya Novak Ballard yöntemleri ile çeşitli fizik muayene bulguları ve nörolojik değerlendirme sonucu elde edilen gebelik yaşı değerlendirmeleri de kullanılmaktadır. Bir kısım araştırmacılar ise 26-34. gebelik haftası arasındaki prematüre lensin ön vasküler kapsülünün değerlendirilmesi ile gebelik yaşının doğru bir şekilde belirlenebileceğini bildirmektedir. Gebelik yaşının belirlenmesi için fizik ve nörolojik kriterlerin birlikte değerlendirildiği Dubowitz ve arkadaşlarının yaptığı puanlama sistemi 1970'li yıllarda en çok kullanılan yöntemdi. Fizik kriterler doğumdan hemen sonra gebelik haftasının belirlenmesi için kullanılabilmesine rağmen, nörolojik kriterlerin değerlendirilebilmesi için bebek istirahatatta ve uyanık olmalıdır. Asfiktik doğum, primer nörolojik hastalığı olan veya annede kullanılan ilaçlar nedeni ile deprese doğan bebeklerde nörolojik muayene skorlaması yetersiz olur. Bu bebeklerde muayene, bebek tam olarak düzelinceye kadar ertelenmelidir. Fizik ve

nörolojik değerlendirmeden elde edilen puanlar toplanarak gebelik yaşı hesaplanır. Ballard ve arkadaşları Dubowitz skorumu, daha kolay uygulanabilmesi için, altı fizik ve altı nörolojik kriteri kapsayacak şekilde kısaltmışlardır. Ballard yöntemi özellikle immatür bebekler için ve çeşitli şekillerde yoğun bakımda kateterizasyon gibi girişimler uygulanan bebeklerde bebeği yerinden hareket ettirmek gerektirmeden daha kolay uygulanır. Yeni Ballard skorumu sistemi olarak da bilinen bu yöntemin doğruluğu ve uygulanabilirliği kabul edilmiştir.(Tablo 1)(Şekil 5) Daha kısa zaman süresinde yapılması ve özellikle hasta bebeklerde uygulanabilmesi metodun üstünlüğüdür (3,4)

Tablo 1. Gebelik yaşının Ballard yöntemi kullanılarak değerlendirilmesi

Fizik bulguları	Muayene		Puan		
	0	1	2	3	4
Deri					
Kalınlık	İnce	Hafif	Orta	Orta	Kalın
Görünüm	Transperan	-	-	-	Parşömen
Renk	Kırmızı	Pembe	-	Normal	Normal
Yüzeyel Ven	Bol	Belirgin	Az	Seyrek	Yok
Çatlak	-	-	-	Yüzeyel	Derin
Lanugo	Yok	Bol	İnce	Yer yer dökük	Yok
Ayak taban çizgileri	Yok	Hafif kırmızı	Yalnız önde	263 önde	Tüm tabanda
Meme					
Areola	Fark edilir	Düz	Hafif	Kabarık	Tam
Meme başı	-	Yok	1-2 mm	3-4 mm	5-10 mm
Kulak Kepçesi					
Kıvrımlar	Yok	Hafif	Orta	Tam	Tam
Kıkırdak	Yok	Yok	Yok	orta	Sert
Katlanma	Yok	Yavaş	Çabuk	hemen	Hemen
Genital					
Erkek					
Testisler	İnmemiş	-	İnguinal	İnmiş	Pandüler
Skrotum ruga	Yok	-	Birkaç	Bol	Derin
Kız					
	Belirgin		L.major	L.major	Klitoris ve L.
	klitoris ve	ve	büyük,	L büyük,	L. Minor
	labia	(L)	minor	aynı Minor küçük	tamamen
	minor		belirgin		örtülmüş

	0	1	2	3	4	5
Postür						
Kare pencere	90°	60°	45°	30°	0°	
Kolda "recoil"	180°		100°-180°	90°-100°	< 90°	
Popliteal açı	180°	160°	130°	110°	90°	< 90°
Eşarp belirtisi (dirseğin karşı tarafa geçişi)						
Topuk kulak hareketi						

Puan	Hafta
5	26
10	28
15	30
20	32
25	34
30	36
35	38
40	40
45	42
50	44

Şekil 5. Gebelik yaşının BALLARD yöntemi kullanılarak değerlendirilmesi

Prematüre doğumların sıklığı çeşitli ülkelerde farklı rakamlarla bildirilmektedir. Gelişmiş ülkelerde düşük doğum ağırlıklı (< 2500 g) yenidoğanların yaklaşık % 70'ini preterm yenidoğanlar oluşturur (4). ABD'de canlı doğan 1500 g'ın altı bebeklerin oranı % 1.1, Türkiye'de üniversite hastanelerinde % 4 gibi yüksek oranlar verilmektedir (3).

Erken doğumların bir bölümünde neden tam olarak belirlenememiştir. Düşük sosyoekonomik kültür düzeyi, sık doğum, anne yaşı (< 16 yaş, >35 yaş), jinekolojik enfeksiyonlar, eğitim düzeyi, maternal hastalıklar ve kötü sosyal alışkanlıklar gibi faktörler preterm doğum için önemli risk faktörleridir (4).

Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Birliği'nin önerisi ile 1000 g'ın altında doğacağı tahmin edilen bebekler yenidoğan yoğun bakım ünitesi olanaklarının bulunduğu yerlerde doğurtulmalıdır. Son yıllarda yoğun bakım ünitelerinin yaygınlaşması ile bu gruptaki bebeklerin mortalitesi oldukça azalmıştır. Özellikle 34. gebelik haftasından küçük doğacak bebekler deneyimli bir resusitasyon ekibi gerektireceğinden bu doğumlarda deneyimli bir ekip doğumhanede hazır bulunmalıdır. Fetal distres, intrauterin enfeksiyon, annenin tedavi amaçlı veya bağımlılık nedeni ile ilaç kullanımı ve gebelik öyküsü, resusitasyon ekibi için önemli ve bilinmesi gereken ana konulardır (3).

Yenidoğan bilim dalı ile uğraşan hekimler son yıllarda çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW) olarak kabul edilen 1500 g'ın altındaki bebeklerin yerine 1000 g'ın altındaki, ileri derecede düşük doğum tartılı (ELBW) veya 'micropremie' denilen 800 g'ın altındaki bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde bakımı ile ilgili sorunları tartışmaktadır (3).

Tıptaki gelişmelerle birlikte çok küçük prematüre bebeklerde artan yaşama oranları, bu bebeklerin tedavi ve takibinde yeni tıbbi uygulamaları gündeme getirmiştir (3,4).

İntrauterin büyüme geriliği (IUBG) grubunda fetal ölümlerin yüksek olmasına karşın preterm bebeklerde neonatal ölüm yüksektir. Preterm bebeklerde mortalite ve morbidite oranlarını etkileyen önemli nedenler, asfiksi, solunum güçlüğü sendromu, enfeksiyon ve apnedir. Termoregülasyon bozuklukları (hipotermi, soğuk stresi) periventriküler kanama, hipoglisemi, sarılık, retinopati ve duktus arteriyozusun açık kalması (PDA) prematürelerin diğer önemli sorunlarıdır (5).

Erken doğumlar tümüyle önlenememektedir. Ancak daha iyi beslenme, sık doğumların önlenmesi, anne sağlığının düzeltilmesi, sosyoekonomik ve sosyokültürel yapının iyileştirilmesi, gebelik süresince çok iyi izleme ile prematürelilik oranı azaltılabilir. Preterm bebeklerin sekelsiz yaşatılabilmesi için doğum şekli ve anındaki yaklaşımlar çok önemlidir. Günümüzde doğum ve yenidoğan servislerinin olanaklarının ve deneyimlerinin yeterli olması koşulu ile preterm doğumlarda genel eğilim, doğum sırasındaki olumsuz olayların daha kolay denetlenebilmesi açısından, doğumun sezaryanla yaptırılmasıdır (4,5).

Preterm bebeklerdeki başlıca problem organ sistemlerinin immatür olmasıdır. Bu nedenle organ sistemleri tek başlarına hayatiyetlerini sağlayacak düzeye ulaşıncaya kadar destek tedavisi ve bakımına muhtaçtırlar (6,7). Prematüritenin düzeyine göre bu destek haftalar ya da aylar sürebilir. Bu konuda bebeğin ne kadar erken doğduğu ve doğum ağırlığı çok önemlidir. Özel bakım gereksinimlerinde yol gösterici olması açısından pretermler gestasyon yaşlarına göre:

1. İleri derecede preterm (gestasyon yaşı 24-31 hafta)
2. Orta derece preterm (gestasyon yaşı 32-36 hafta)
3. Sınırdaki preterm (37 haftalık)

olmak üzere 3 gruba ayrılır (3,4,5). Aynı amaçla doğum ağırlığına göre sınıflama da kullanılmaktadır :

1. 1500 g altında olanlar çok düşük doğum ağırlıklı (very low birth weight – VLBW)
2. 1000 g altında olanlar aşırı düşük doğum ağırlıklı (extremely low birth weight – ELBW) olarak gruplanmaktadır(5,6,7).

Gestasyonel haftası 24 haftalık doğan bir bebeğin yaşam şansı yaklaşık % 10 'dur. Son 20 yılda ve özellikle son 10 yılda neonatolojideki hızlı gelişme, teknik olanakların çok gelişmesi, bilgi ve deneyim birikimi ile önceleri 28 hafta olan viabilite (dış ortamda yaşayabilme) sınırı 24 haftaya, hatta son yıllarda 21 haftaya kadar düşürülmüştür. Bugün 450 g olarak bilinen viabilite için en düşük ağırlık sınırının da daha aşağı çekilmesi olasıdır. Bebeğin yaşama şansı 25. haftada anlamlı olarak artış göstererek % 55'e, 28. haftada da % 77'e çıkmaktadır. 28. haftadan sonra bebek eğer 450 gram'dan büyükse yaşama şansı artmaktadır. 32. haftadan sonra yaşama sansı % 96'dan fazla olmakta ve iyi bir bakımla ciddi sağlık problemleri de anlamlı oranda azalmaktadır (8,9). Preterm doğanların çoğunluğu (% 65-70'i) 36 haftalıktan büyük ve doğum ağırlığı 1500 g'dan fazla sınırdaki vakalardır(10).

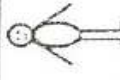
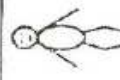
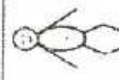
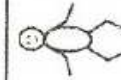
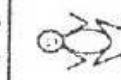





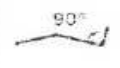
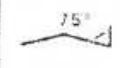
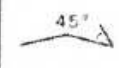
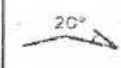

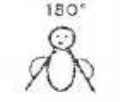

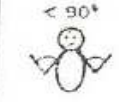
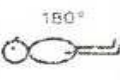
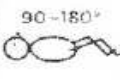




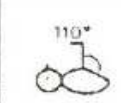
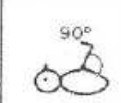
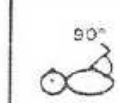




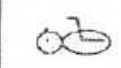


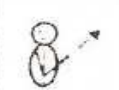

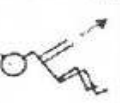
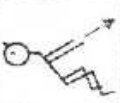




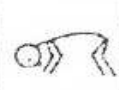
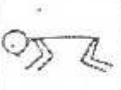
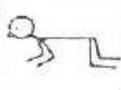
İmmatür organ sistemleri nedeniyle doğan problemler arasında en sık görülenler; hyalin membran hastalığı (respiratuar distress sendromu) gibi solunum sistemi komplikasyonları, emme ve yutmada koordinasyon bozukluğu, beyin içine kanamaya eğilim ya da apne epizotları ile sonuçlanabilen santral sinir sistemi immatüritesi, beslenme intoleransına neden olabilen gastrointestinal immatürite ve böbrek immatüritesidir(6,7, 8). ABD'de tüm doğumların yaklaşık %10'u 37. haftadan önce gerçekleşmektedir. (9)

Daha önceki yıllarda gebelik haftasına bakılmaksızın doğum ağırlığı 2500 gramın altındaki tüm bebekler düşük doğum tartılı olarak kabul edilmekteydi. Ancak günümüzde doğum ağırlığı gestasyon haftası ile birlikte değerlendirilmektedir (8,9).

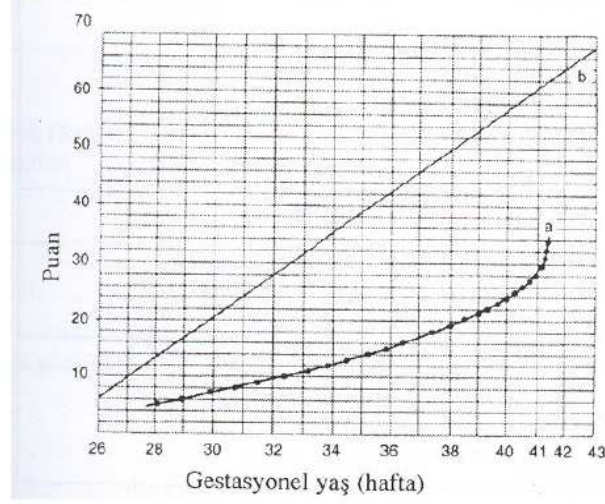
Dubowitz değerlendirmesinde kullanılan fizik, nörolojik kriterler tabloları :

Tablo 2. Dubowitz değerlendirmesinde fizik kriterler

Belirtiler	0	1	2	3	4
Ödem	El ayaklarda belirgin; tibia üzerine basmakla var	El ayaklarda yok; tibia üzerine basmakla var	Yok	Yok	Yok
Deri kıvamı	Çok ince jelatin kıvamında	İnce düz kalınlıkta; döküntü veya yüzeysel soyulma	Düz, orta kalınlıkta özellikle el ayaklarda yüzeysel çatlaklar ve soyulma	Hafif kalınlaşma kağıdı gibi yüzeysel veya derin çatlaklar	Kalın, parşömen
Deri rengi (ağlamıyorken)	Koyu kırmızı	Her taraf pembe	Soluk pembe yer yer açık koyulu	Soluk yalnız kulak, dudak ayaklar pembe	
Deri şeffaflığı (gövde)	Küçük yüzeysel venalar gözüküyor (özellikle karında)	Venalar ve dalları gözüküyor	Karında birkaç vena gözü	Karında birkaç hafifçe farkediliyor	Kan damarları farkedilmiyor
Lanugo (sırtta)	Yok	Bol, bütün sırtta uzun ve bol	Var, sırtın alt kısmında az	Az miktarda lanugolu ve tüysüz bölgeler	Sırtın en az yarısında yok
Ayak tabanı çizgileri	yok	Tabanın ön yarısında belli belirsiz kırmızı çizgiler	Ön yarısından daha fazlasında belirgin kırmızı çizgiler	Ön 2/3'den daha fazlasında kırmızı çizgiler	Ön 2/3'den daha fazlasında belirgin derin çizgiler
Meme oluşumu	Meme başı çok zor fark ediliyor areola yok	Meme başı iyi fark ediliyor, areola düz, boyutu <0.75 cm	Areola kabarık, kenarları kabarık değil, <0.75 cm	Areola kabarık, kenarı kabarık, >1.0 cm	
Meme boyutu	Palpe edilebilen meme dokusu yok	Meme dokusu tek veya iki tarafa <0,5 cm	Meme dokusu her iki tarafa 0,5-1.0 cm	Meme dokusu her iki tarafa >1.0 cm	
Kulak sertliği	Kulak yumuşak, kolaylıkla kıvrılabilir; kıvrıldığı biçimde kalır	Kula yumuşak kolay kıvrılabilir, bırakılınca yavaş olarak düzelir	Kulak kenarında yer yer kıkırdaklaşma, kıvrılıp bırakılınca düzelir	Kulak sertçe, kenarı kıkırdak; kıvrılıp bırakılınca hemen düzelir	
Genitaller (erkek)	Skrotumda testis yok	1 veya 2 testis henüz skrotuma inmemiş	1 veya 2 testis skrotuma inmiş		
Genitaller (kız- kalça yarı abduksiyonda)	Labia major çok açık, labia minor belirgin	Labia major labia minoru hemen tamamiyle kapatır	Labia major labia minoru tam olarak kapatır		

Nörolojik belirti	Puan					
	0	1	2	3	4	5
Postür						
Kare pencere						
Ayak bileği dorsofleksiyonu						
Kol hareketi (ilk pozisyona dönüş)						
Bacak hareketi (ilk pozisyona dönüş)						
Popliteal açı						
Topuk-kulak manevrası						
Çaprazlama testi						
Baş kontrolü						
Ventral süspansiyon						

Şekil 6. Dubowitz değerlendirmesinde nörolojik kriterler



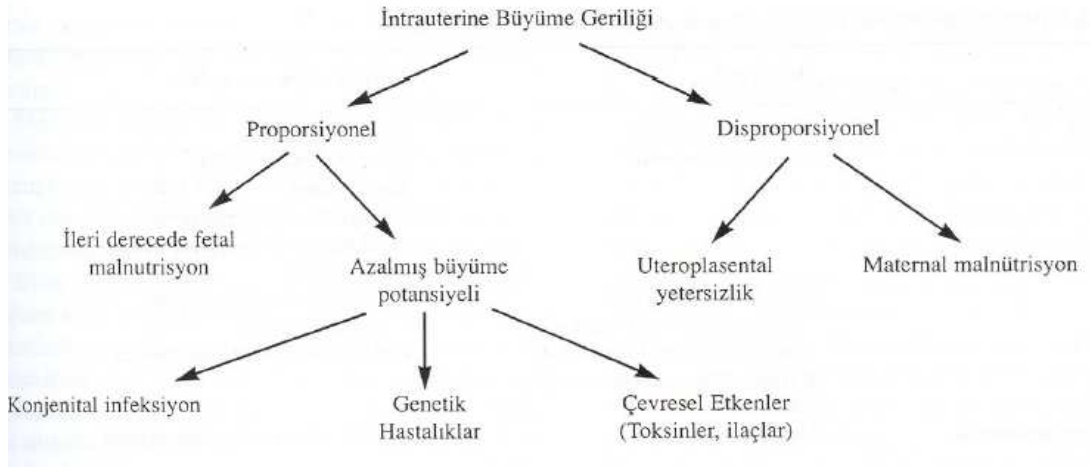
Şekil 7. Dubowitz değerlendirmesinde gebelik yaşının hesaplanmasında kullanılan grafik. Eğri a. Fizik kriterlerden, b. Fizik ve nörolojik kriterlerden elde edilen toplam puan ile değerlendirilir.

Gestasyon yaşına uyan ağırlığa göre sınıflamalar çok değişik olsa da, en çok kabul gören Lubchenco'nun yaptığı sınıflamadır (9,10). Bu sınıflamaya göre yenidoğan bebekler üç gruba ayrılır:

1. Doğum ağırlığı belirlenmiş olan gebelik haftasına göre 10 – 90 persantil arasında olan bebekler normal doğum tartılı bebeklerdir.
(Appropriate for gestational age – AGA)
2. Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı 10. persantil altında olan bebekler gebelik haftasına göre düşük doğum tartılı bebekler
(Small for gestationel age –SGA) olarak kabul edilir.
3. Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı 90. persantilin üzerinde olan bebekler, gebelik haftasına göre fazla tartılı bebekler
(Large for gestationel age LGA) olarak kabul edilir.

Bu persantil eğrileri, doğum ağırlığına göre düzenlenebileceği gibi, boy ve baş çevresi içinde düzenlenebilir. Fakat bu persantil eğrileri düzenlenirken, maternal boy ve yaş, etnik, coğrafik ve sosyoekonomik özellikler de göz önünde bulundurulmalıdır (10).

SGA ile IUBG (intrauterin büyüme geriliği) aynı anlamda kullanılmamalıdır. SGA terimi sıklıkla 10. persantilin altında olan yenidoğanlar için kullanılmakta iken, IUBG fetal büyümeyi etkileyen fizyopatolojik bir süreci ifade eder (11).
(Şekil 8)



Şekil 8. IUBG 'nin etiyojijiye göre sınıflandırılması

2.2.2 Prematür doğum için risk faktörleri

Bazı hamilelikler preterm doğum açısından “riskli” gruba konulurken bazıları ise ‘yüksek risk’ grubuna alınmaktadır. Bu gruplama hamilenin taşıdığı risk faktörlerinin sayısı kadar, bu risk faktörlerinin ciddiyetine de bağlıdır. Preterm doğum için aşağıda sıralanan risk faktörlerini taşıyan hamile anneler, taşıdıkları risk faktörü sayısı ve ciddiyetine göre, riskli veya yüksek riskli olarak tanımlanabilirler (12,13,14).

- Daha önce preterm doğum
- Üriner veya vaginal enfeksiyon
- Çoğul gebelik
- Uterus şekil bozukluğu
- Uterusla ilgili önceden geçirilmiş cerrahi müdahale
- Serviksle ilgili geçirilmiş müdahale ya da lazer uygulamaları
- Servikal inkompedans (serviks kısalığı ve kontraksiyon olmadan açılma)
- Dietilstilbesterole maruz kalma
- 18 yaşından küçük ya da 35 yaşından büyük olma
- 45 kg'dan küçük vücut ağırlığı
- Amnion sıvısının çok az veya fazla olması
- Bebeğe doğumsal anomalilerin olması
- Plasenta problemleri (yüksek tansiyon, yüksek MSAFP, kronik hastalık vs.)
- Gebelik esnasında kanama
- Plasenta previa
- Kronik hastalık

- Erken membran rüptürü
- Gebelik esnasında abdominal cerrahi
- Sigara kullanımı ve ilaç alışkanlığı

Tüm bu nedenlerin yanı sıra, preterm doğumla ilişkili anneye ve çevreye ait olan ve önemle üzerinde durulması gereken diğer faktörler arasında, prenatal bakım ve takip eksikliği, düşük sosyoekonomik düzey, zayıf beslenme, bilgi eksikliği, tedavi edilmemiş hastalık veya enfeksiyon mevcudiyeti sayılabilir (14,15).

Gebeliğin ikinci trimestrinde ortaya çıkan ve yüksek tansiyon, sıvı retansiyonu ve idrarda protein kaybı ile seyreden preeklampsi, preterm doğumla sonuçlanabilir. Annede böbrek hastalığı, diabetes mellitus, enfeksiyon ya da kalp hastalıkları varlığı da preterm doğum olayına katkıda bulunabilir. Uterusta birden fazla fetusun bulunduğu çoğul gebelikler tüm preterm doğumların % 15'inde bulunmaktadır (15,16,17).

2.3. HEMOSTAZIN İZLEMİ

2.3.1. Protrombin Zamanı (PZ)

Koagulasyonda ekstrensek yolun değerlendirilmesinde kullanılır. Böylelikle ekstrensek yolakta doku faktörü, FVII, ortak yolaktaki FII, FV, FX ve fibrinojen değerlendirilmiş olur. FII, VII, IX ve X vitamin K'ya bağımlı olması nedeniyle ölçümde K vitamini eksikliği açısından da yol gösterici olmaktadır. Ölçüm en sık plazmada yapılır ve sitratlı tüp ile çalışılır. Sitrat kalsiyum bağlayıcı antikoagülan olarak görev yapar ve santrifüj edildikten sonra kan ve plazma ayrılır (18). 37°C'de plazmadan örnek alınır ve ardından pıhtılaşma için kalsiyum ve doku faktörü tekrar eklenir. Optik yöntemle PZ ölçümü yapılır. Normal aralığı 11-16 saniyedir. PZ normal bir birey üzerinde yapılan analitik sistemin türüne göre değişir. Testi gerçekleştirmek için kullanılan reaktifler farklı olması nedeniyle standart bir birim kullanılır. Uluslararası Normalize Oran (INR) adı verilen bu birim normali 0.9 - 1.3 arasındadır. Özellikle oral antikoagülan tedavi alan olgular için kullanılır (18). (Tablo 3)

2.3.2. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (APTZ)

Kalıtsal veya edinsel FVIII, FIX ve FXI eksiklikleri veya inhibitörlerini taramak için kullanılan bir testtir (Tablo3). Bu test sırasında plazmaya fosfolipid, kalsiyum ve bir aktivatör eklenerek intrensek yoldan pıhtı oluşana kadar geçen

zaman ölçülür. Özellikle FIX ve FVIII eksikliklerinde daha duyarlı olmakla birlikte, intrinsek ve ortak yolda fibrin oluşumuna kadar olan reaksiyonlarda yer alan tüm faktörlerin eksikliklerinde (FII, FV, FX ve fibrinojen) APTZ testi uzar. Testin normal süresi 30-40 saniyedir (18).

Tablo 3 : Hemostaz testleri ve hastalıklar

PT	aPTT	Trombosit	Trombosit
Uzun	N	N	<i>Sıklıkla:</i> Karaciğer (KC) hastalığı, vit K eksikliği, warfarin (kumarin) tedavisi <i>Nadiren:</i> FVII inhibitörü, DIC, FVII eksikliği
N	Uzun	N	<i>Sıklıkla:</i> FVIII, IX, XI eksikliği veya inhibitörü, heparin <i>Nadiren:</i> APA sendromu
Uzun	Uzun	N	<i>Sıklıkla:</i> Vit K eksikliği, KC hastalığı, warfarin, heparin <i>Nadiren:</i> FX, V, II, I eksikliği, inhibitör, APA sendromu
Uzun	Uzun	Düşük	<i>Sıklıkla:</i> DIC, KC hastalığı <i>Nadiren:</i> Heparin tedavisi altında trombositopeni
N	N	Düşük	<i>Sıklıkla:</i> ITP, hipersplenizm, hemodilüsyon

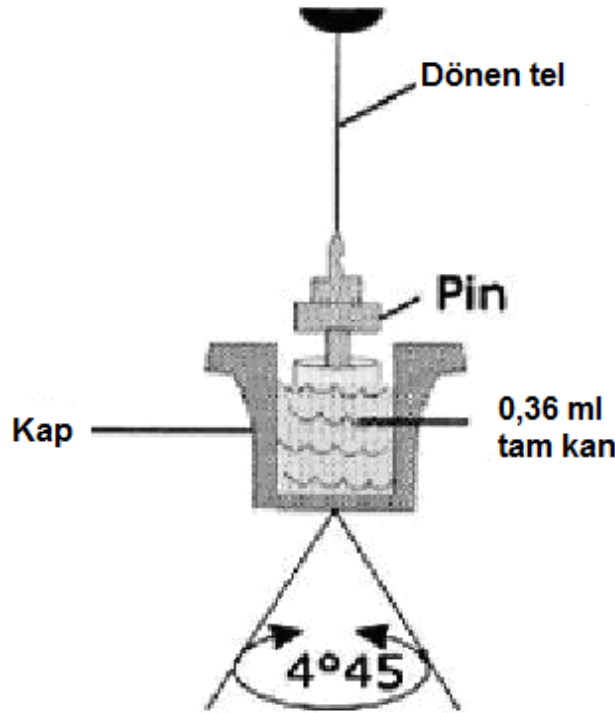
Güncel çalışmalar, pıhtılaşma boyunca hemostazdaki zamana bağlı değişiklikleri global olarak değerlendiren iki test üzerinde odaklanmıştır: tromboelastogram (TEG) ve trombin jenerasyon testi (TGA).

2.3.3. Tromboelastografi (TEG)

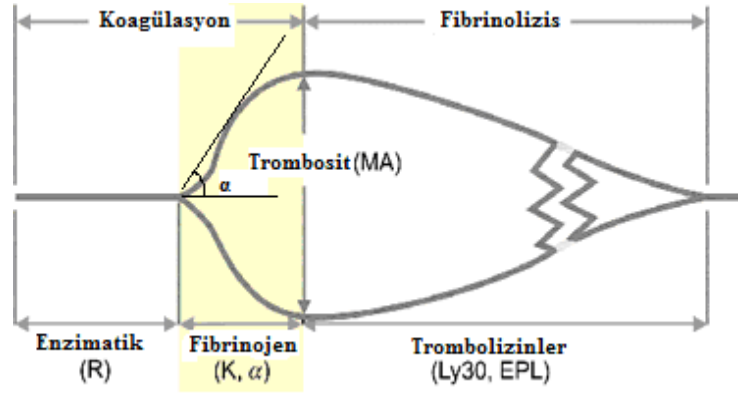
Hemostazın durumunu değerlendirebilecek bir aday test olan TEG, ilk kez 1948'de Hartert tarafından tanımlandı (19). Tam kanda çalışılan bu test, pıhtı oluşumunda plazma ve hücrel elemanların etkisinin ölçülmesine olanak sağlar. TEG teknolojisi, venöz akımın yerini tutan ortamda pıhtılaşmanın uyarılması sonrası kanın viskoelastik özelliklerini ölçer (20). TEG'in ana bileşenleri, dönen bir çubuğa asılı iğne ve silindirik kaptır (Şekil 9). Sistem, iğne veya kabın titreştirici aracılığıyla düşük açılarla kendi eksenini etrafında döndürülmesi ile çalışır. Sisteme tam kan eklendiğinde, iğne ve kaba bağlanan pıhtı devir meydana getiren kuvvet olarak iletilir. Devir meydana getiren kuvvetin artması pıhtının güçlendiğini, azalması pıhtının eridiğini gösterir. TEG tarafından ölçülen pıhtı elastisitesindeki değişiklikler spesifik – karakteristik zaman fraksiyon eğrisi çizebilir. TEG, koagülasyon faktörleri ve trombosit fonksiyonlarının kombine etkilerini gösterir (Şekil 10). Kan örneğindeki fibrinolitik aktivite hakkında bilgi verir. Normal kontrol, heparinize, trombositopenik, fibrinolitik, hiperkoagülasyon ve trombosit fonksiyonunun olmadığı durumdaki TEG eğrisi örnekleri şekil 11'de gösterilmiştir.

TEG'te, pıhtı gelişiminin farklı evrelerini ölçen dört parametre mevcuttur.

- 1) R** : Test başlangıcından fibrinin ilk oluşma zamanına kadar olan periyod (dakika),
- 2) K** : Pıhtı oluşumunun başlangıç zamanından tromboelastogram amplitüdü 20 mm'ye ulaşıncaya kadar geçen süre (dakika), ölçülen K değeri pıhtı oluşum dinamiklerini gösterir.
- 3) Alfa açısı** : TEG eğrisinin orta çizgisi ile pıhtı oluşma eğrisine teğet geçen çizgi arasında kalan açı (derece), alfa açısı fibrin artış hızını ve çapraz bağlarla sağlamlaşmasını yansıtır.
- 4) MA** : Maksimum amplitüd (milimetre), trombosit fonksiyonuna, sayısına ve fibrin ile etkileşimine bağlı pıhtının gücünü gösterir.



Şekil 9. TEG'in ana bileşenleri ve çalışma prensibi



Şekil 10. TEG şematik eğrisi

R: Test başlangıcından fibrinin ilk oluşma zamanına kadar olan periyod (dakika). **K:** Pıhtı oluşumunun başlangıç zamanından tromboelastogram amplitüdü 20 mm'ye ulaşıncaya kadar geçen süre (dakika). **Alfa açısı:** TEG eğrisinin orta çizgisi ile pıhtı oluşma eğrisine teğet geçen çizgi arasında kalan açı (derece). **MA:** Maksimum amplitüd (milimetre).



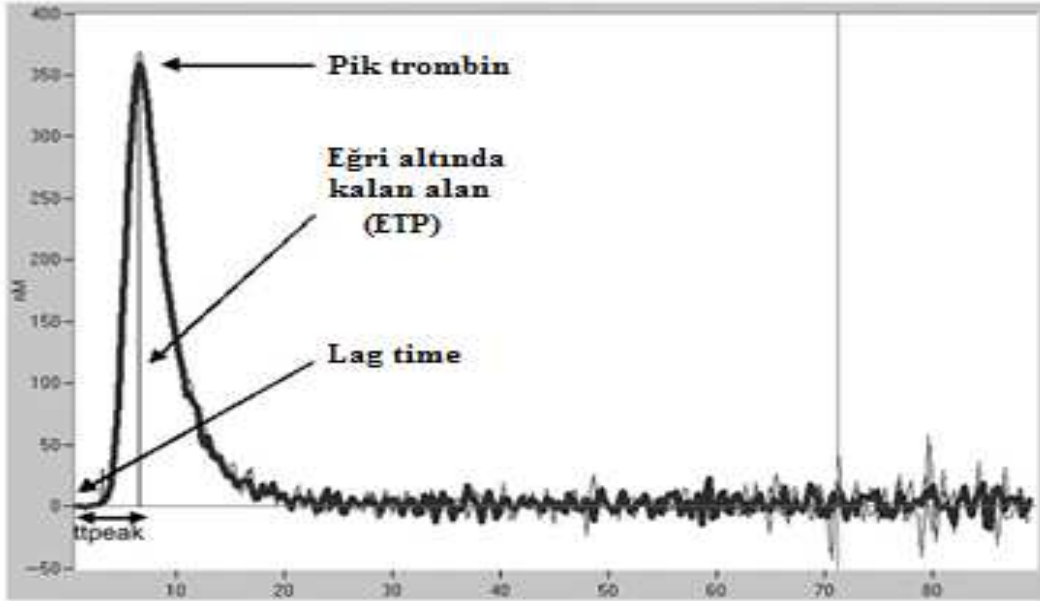
Şekil 11. TEG eğrisi örnekleri

R: Test başlangıcından fibrinin ilk oluşma zamanına kadar olan periyod (dakika). **K:** Pıhtı oluşumunun başlangıç zamanından tromboelastogram amplitüdü 20 mm'ye ulaşıncaya kadar geçen süre (dakika). **Alfa açısı:** TEG eğrisinin orta çizgisi ile pıhtı oluşma eğrisine teğet geçen çizgi arasında kalan açı (derece). **MA:** Maksimum amplitüd (milimetre).

2.3.4. Trombin Jenerasyon Testi (TGA)

TGA, trombositten zengin veya trombositten fakir plazma örneklerinde trombin konsantrasyonundaki zamana bağlı değişiklikleri ölçer (21,22). TGA'da trombin oluşumu, düşük konsantrasyonda rekombinan doku faktörü eklenerek tetiklenir. Oluşan trombin, ortamda bulunan floresan peptid substratı ayrıştırır, böylece florofor (floresan) serbestleşir. Ortaya çıkan floresan yoğunluğunun derecesi, trombin kalibratörü aracılığıyla eşdeğer trombin konsantrasyonuna (nM) dönüştürülerek trombin aktivitesi ölçülür (23). TGA ile mevcut olan aktif trombin miktarı ölçülür. Oluşan trombin konsantrasyonu - zaman eğrisi ve trombin oluşum parametreleri şekil 12'de gösterilmiştir.

TGA, pıhtı oluşum öncesi - sonrası güncel trombin konsantrasyonunu ölçer ve koagülasyon faktörlerindeki değişikliklere çok hassastır. TGA; faktör replasman tedavisinin in vivo etkisinin izlenmesine, tedavinin hastaya özgü ve optimal sürdürülmesine olanak verir (20).



Şekil 12. Trombin oluşum eğrisi ve parametreleri

Lag time: Pik trombin düzeyinin % 16,7'sinin oluştuğu zaman (dakika), **ETP:** Endojen trombin miktarı (ölçülen toplam trombin) (nM - dakika), **Pik trombin düzeyi:** Ölçülen en üst trombin miktarı (nM), **Pik trombin zamanı:** Pik trombin düzeyine ulaşıldığı zaman (dakika) (24).

3. HASTALAR VE YÖNTEM:

Bu prospektif kohort çalışma protokolü Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca onaylanmıştır (etik kurul: 22.08.11, sayı: B.30.2.EGE.0.20.05.00/OY/990_393). Bebek aileleri çalışmayla ilgili olarak aydınlatılmış ve anne veya babalarından bebeklerinin çalışmaya katılımları konusunda yazılı bilgilendirilmiş olur alınmıştır.

Bebeklerin çalışmaya katılması için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AbD'da doğumlarını yapmış olmaları, annenin bir kanama hastalığının olmadığı ve/veya test sonuçlarına etki edecek bir medikasyon almaması şartı, bebeğin yaşamla bağdaşmayacak herhangi bir anomalisinin olmaması ve ailenin çalışmaya katılım konusunda gönüllü oluru vermesi kriterleri arandı.

Doğum sırasında (vajinal ya da sezaryen ile) kordon klempe edildikten sonra kordondan sitratlı tüpe (toplam olarak 3-4 cc) kan alındı. Alınan bu örneklerden PZ, APTZ, fibrinojen düzeyleri bakıldı, daha sonra aynı örnekler tromboelastogram ve trombin jenerasyon testi için kullanıldı. Doğum sonrası 3. gün bilirubin değerleri veya metabolik hastalık taraması amacıyla kan alınırken 3-4 cc sitratlı tüpe kan alındı. PZ, APTZ, fibrinojen düzeyleri değerlendirildi, sitratlı tam kan örneğinden TEG ve elde edilen trombositten fakir plazma (PPP) ile trombin aktivitesi ölçümleri yapıldı.

Yaptığımız çalışmada yenidoğanlar preterm ve term yenidoğanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Preterm yenidoğan 37. gebelik haftası öncesi doğmuş olanlar, term yenidoğan ise 37. gebelik haftası sonrası doğmuş olan grubu temsil etmektedir. TEG testi; aynı PZ, APTZ, fibrinojen düzeyi ölçülen testlerde olduğu gibi ayrılan plazmadan aynı gün içinde çalışıldı; ancak TGA testi mevcut cihazın (Thrombinoscope) çalışma tekniğinin örneklerin toplu halde çalışılmasına uygun olması nedeniyle ayrılan plazmalar çalışma gününe kadar 1 -3 ay -80 derecede derin dondurucuda saklanıp uygun sayıda test biriktiğinde toplu halde çalışıldı.

Çalışmaya katılan bebekler günlük vizitlerle taburculuklarına kadar takip edildi. Bebeklerin tümünde kan örneklerinin alınması veya sonrasında enfeksiyon /hematom ya da ek bir komplikasyonla karşılaşılmadı.

Kan örnekleri periferik damar yolundan 5 ml enjektöre alınarak sitratlı tüplere boşaltıldı. Örneklerden TEG çalışmaları otomatik cihazla (Haemoscope®,

IL, USA) hemen yapıldı. TEG ile elde olunan parametreler ve ifade ettikleri durum aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır.

1. **TEG-R:** Test başlangıcından fibrinin ilk oluşma zamanına kadar olan periyod (dakika).
2. **TEG-K:** Pıhtı oluşumunun başlangıç zamanından tromboelastogram amplitüdü 20 mm'ye ulaşıncaya kadar geçen süre, ölçülen K değeri pıhtı oluşum dinamiklerini gösterir (dakika).
3. **TEG- α açısı:** TEG eğrisinin orta çizgisi ile pıhtı oluşma eğrisine teğet geçen çizgi arasında kalan açı, alfa açısı fibrin artış hızını ve çapraz bağlarla sağlamlaşmasını yansıtır (derece).
4. **TEG-MA:** Maksimum amplitüd, trombosit fonksiyonuna, sayısına ve fibrin ile etkileşimine bağlı pıhtının gücünü gösterir (milimetre).

Trombin oluşumunun değerlendirilmesinde kullanılacak testlerin yapılması için alınan kan örnekleri 3500 devirde 10 dakika santrifüje edilip -80 ° C 'de en çok 3 ay süreyle bekletildikten sonra çalışıldı. TGA testleri için fluorojenik trombin oluşum yöntemiyle ölçüm yapıldı (CAT) (Calibrated automated thrombin generation assay) ve otomatik trombin ölçüm cihazı, (Thrombinoscope® B.V, Maastrich, The Netherlands) kullanıldı. Sonuçlar Software programı ile elde olundu.

TGA testi sonrasında elde edilen sonuçlarda yorumlanan değerler aşağıda verilmiştir.

1. **Lag time:** Pik trombin düzeyinin % 16.7'sinin oluştuğu zaman (dakika).
2. **ETP:** Endojen trombin miktarı, ölçülen toplam trombin (nM-dakika).
3. **Pik Trombin düzeyi:** Ölçülen en üst trombin miktarı (nM).
4. **Pik trombin zamanı:** Pik trombin düzeyine ulaşıldığı zaman (dakika).
5. **Eğrinin sonundaki kuyruğun başlangıç zamanı:** (dakika).

Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analizler

Verilerin analizi SPSS (Statistical Program for Social Sciences) 18.0 sürümü ile yapıldı. Non-parametric Spearman's rho testi, Mann-Whitney U testi, Wilcoxon W testi, Ki-kare testi uygulandı. İstatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 52 bebek dahil edilmiştir. Bu bebeklerden 27'si erkek 25'i kız bebeklerdi. Bebeklerin genel özellikleri Tablo 4 ve Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 4 : Çalışmaya katılan bebeklerin genel özellikleri -1

	Erkek (n: 27)	Kız (n: 25)
Bebek haftası	37.48 ± 1.82 (32-40)	37.38 ± 1.27 (35-39)
Anne yaşı	29.59 ± 5.57 (19-41)	29.08 ± 6.082 (19-38)
Ağırlık (gr)	3235.56 ± 550.05 (1650-4000)	2924.4 ± 597.59 (1850-3940)
Boy (cm)	49.93 ± 2.63 (42-53)	48.56 ± 2.142 (44-52)
Baş çevresi	34.93 ± 1.97 (28-37)	34.08 ± 2.139 (30-38)

Tablo 5: Çalışmaya katılan bebeklerin genel özellikleri- 2

	Doğum şekli	
	Cs	NSVY
Erkek	24	3
Kız	19	6
Toplam	43	9

(Cs: Sezeryen ile doğum, NSVY: Normal spontan vaginal yolla doğum)

Çalışmaya 27'si erkek, 25'i kız toplam 52 olgu alınmıştır. Bebeklerin doğum haftası ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Çalışmaya katılan tüm bebeklerin, term ve preterm bebeklerin cinsiyet ve ortalama doğum ağırlıkları, doğum haftaları dağılımı

	Preterm (n = 16)	Term (n = 36)	Toplam (n= 52)
Erkek /Kız	9 / 7	18 / 18	27 / 25
Doğum Ağırlığı(gr) (ortSD)(min-maks)	2745.56 ± 666.20 (1650 – 3710) / 2398.57 ± 503.63 (1850 – 3200)	3480.56 ± 251.43 (3030 – 4000) / 3132.94 ± 521.76 (2290 – 3940)	3086.47 ± 594.87 (1650 – 4000)
Doğum Haftası (ort SD)(min-maks)	35.33 ± 1.32 (32 – 36) / 35.71 ± 0.48 (35 – 36)	38.56 ± 0.78 (38-40) / 38.06 ± 0.74 (37 – 39)	37.43 ± 1.57 (32-40)

Sezeryan ile meydana gelmiş 43 bebekten erkek (n=24) olanların 7'si epidural, 3'ü genel ve 14'ü spinal anestezi yolu ile kız (n=19) olanların 4'ü epidural, 2'si genel, 13'ü spinal anestezi yolu ile doğum yapan anne bebekleriydi (Tablo 7).

Tablo 7: Sezeryan doğum ile doğmuş olan bebeklerin anestezi uygulanım şekli dağılımı

	Anestezi Şekli			Toplam
	Epidural	Genel	Spinal	
Erkek	7	3	14	24
Kız	4	2	13	19
Toplam	11	5	27	43

Çalışmaya katılan term ve preterm bebeklerden doğum anında kord kanından ve rutin K vitamini uygulama sonrası taburculuktan önce olacak şekilde ilk 72 saat sonrasında pz, INR, APTZ, fibrinojen, TEG ve TGA testleri için örnek alındı. Sonuçlar; term ve preterm bebekler şeklinde matürasyon durumu, kordon kanı ve K vitamini uygulaması sonrası olacak şekilde zaman temelinde olarak birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Çalışmaya katılan bebeklerin kordon kanı PZ değerleri tüm çalışma grubundaki bebekler, 36 hafta ve altındaki bebekler ve 37 hafta ve üstü bebekler için Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Preterm, term ve tüm çalışma grubundaki bebeklerin kordon kanı PZ / INR / APTZ / Fibrinojen parametlerinin ortalama \pm SD (min- maks) değerleri

	36 hf ve altı (Preterm)	37 hf ve üstü (Term)	p değeri	Çalışma Grubu
PZ	16.28 \pm 3.78 (12.10 -25.80)	14.87 \pm 1.35 (12.40-17.70)	0.549	15.31 \pm 2.44 (12.10 – 25.80)
INR	1.33 \pm 0.28 (1.01 – 2.05)	1.22 \pm 0.10 (1.03- 1.44)	0.59	1.26 \pm 0.18 (1.01-2.05)
APTZ	37.80 \pm 5.16 (28.70- 46.50)	34.72 \pm 4.37 (25.50 -43.40)	0.06	35.68 \pm 4.80 (25.50 -46.50)
Fibrinojen	177.93 \pm 64.20 (101 -309)	153.57 \pm 43.20 (68- 262)	0.243	161.21 \pm 51.34 (68- 309)

PZ kordon kanı değerleri term ve preterm bebekler arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.549$) (Tablo 8).

INR kordon kanı değerleri term ve pretem bebekler arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.59$) (Tablo 8).

APTZ kordon kanı değerleri term ve preterm bebekler arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.06$) (Tablo 8).

Fibrinojen kordon kanı değerleri term ve preterm bebekler arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.243$) (Tablo 8).

Çalışmaya katılan bebeklerin kord kanı TEG R, K, Angle ve MA değerleri tüm çalışma grubundaki bebekler, 36 hafta ve altındaki bebekler ve 37 hafta ve üstü bebekler için Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9 : Preterm, term ve tüm çalışma grubundaki bebeklerin kord kanı TEG parametrelerinin ortalama \pm SD (min-maks) değerleri

	36 hafta ve altı	37 hf ve üstü	p değeri	çalışma grubu
TEG R	5.16 \pm 1.64 (2.40- 8.80)	3.80 \pm 0.98 (1.90- 5.60)	0.003	4.23 \pm 1.37 (1.90- 8.80)
K	2.36 \pm 1.74 (0.80 – 7.80)	1.84 \pm 0.51 (0.90 – 3.30)	0.903	2 \pm 1.07 (0.80- 7.80)
Angle	61.48 \pm 12.50 (29.80-78.70)	64.8 \pm 6.69 (40.50 -76.90)	0.73	63.76 \pm 8.97 (29.80- 78.70)
MA	54.5 \pm 6.84 (36.50- 64.40)	53.62 \pm 5.43 (41.70- 62.70)	0.648	53.89 \pm 5.86 (36.50- 64.40)

TEG R kord kanı değerleri term ve preterm bebekler arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p = 0.003$) (Tablo 9).

TEG K, TEG Angle, TEG MA kord kanı değerleri term ve preterm bebekler arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (sırası ile p değerleri $p = 0.903$, $p = 0.73$, $p = 0.648$) (Tablo 9)

Çalışmaya katılan bebeklerin K vit. öncesi ve sonrası PZ, INR, APTZ ve fibrinojen değerleri tüm bebekler, 36 hafta ve altındaki bebekler ve 37 hafta ve üstü bebekler için Tablo 10, Tablo 11 ve Tablo 12’da gösterilmiştir.

Tablo 10 : Tüm çalışma grubundaki bebeklerin K vitamini öncesi ve sonrası PZ / INR / APTZ / fibrinojen parametreleri ortalama \pm SD (min-maks) değerleri

	K vitamini öncesi	K vitamini sonrası	p değeri
PZ	15.31 \pm 2.44 (12.10-25.80)	14.75 \pm 2.48 (11.70-26.20)	0.094
INR	1.26 \pm 0.18 (1.01-2.05)	1.2 \pm 0.14 (0.98-1.60)	0.034
APTZ	35.60 \pm 4.80 (25.50- 46.50)	33.14 \pm 7.69 (21.90-62.70)	0.001
Fibrinojen	161.21 \pm 51.34 (68- 309)	239.50 \pm 76.90 (63- 430)	<0.001

PZ K vitamini öncesi ve sonrası değerleri tüm bebekler için karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı($p= 0.094$) (Tablo 10).

INR K vitamini öncesi ve sonrası değerleri tüm bebekler arasında için karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptandı($p= 0.034$) (Tablo 10).

APTZ K vitamini öncesi ve sonrası değerleri tüm bebekler için karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptandı($p= 0.001$) (Tablo 10).

Fibrinojen K vitamini öncesi ve sonrası değerleri tüm bebekler için karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptandı ($p<0.001$) (Tablo 10).

Tablo 11 : Preterm (36 hafta ve altındaki) bebeklerin K vitamini öncesi ve sonrası PZ / INR / APTZ / fibrinojen parametreleri ortalama \pm (min – max) değerleri

	K vitamini öncesi	K vitamini sonrası	p değeri
PZ	16.28 \pm 3.78 (12.10-25.80)	15.52 \pm 3.36 (12.20-26.20)	0.032
INR	1.33 \pm 0.28 (1.01-2.05)	1.22 \pm 0.14 (1.02-1.49)	0.064
APTZ	37.8 \pm 5.16 (28.70- 46.50)	34.61 \pm 7.12 (28.70-57.90)	0.01
Fibrinojen	177.93 \pm 64.20 (101- 309)	250.25 \pm 88.48 (115- 430)	0.009

PZ K vitamini öncesi ve sonrası değerleri 36 hafta ve altı bebekler için karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptandı(p= 0.032) (Tablo 11).

INR K vitamini öncesi ve sonrası değerleri 36 hafta ve altı bebekler için karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p= 0.064) (Tablo 11).

APTZ K vitamini öncesi ve sonrası değerleri 36 hafta ve altı bebekler için karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p = 0.01) (Tablo 11).

Fibrinojen K vitamini öncesi ve sonrası değerleri 36 hafta ve altı bebekler için karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptandı (p= 0.009) (Tablo 11).

Tablo 12 : Term (37 hafta ve üstü) bebeklerin K vitamini öncesi ve sonrası PZ/ INR / APTZ / Fibrinojen parametreleri ortalama \pm SD (min –maks) değerleri

	K vitamini öncesi	K vitamini sonrası	p değeri
PZ	14.87 \pm 1.35 (12.40- 17.70)	14.4 \pm 1.91 (11.70-19.80)	0.093
INR	1.22 \pm 0.10 (1.03-1.44)	1.19 \pm 0.149 (0.98-1.60)	0.093
APTZ	34.72 \pm 4.37 (25.50- 43.40)	32.40 \pm 7.94 (21.90-62.70)	0.005
Fibrinojen	153.57 \pm 43.2 (68- 262)	234.6 \pm 71.9 (63- 375)	<0.001

PZ K vitamini öncesi ve sonrası değerleri 37 hafta ve üstü bebekler arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p= 0.093) (Tablo 12).

INR K vitamini öncesi ve sonrası değerleri 37 hafta ve üstü bebekler arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p= 0.093) (Tablo 12).

APTZ K vitamini öncesi ve sonrası değerleri 37 hafta ve üstü bebekler arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptandı (**p=0.005**) (Tablo 12).

Fibrinojen K vitamini öncesi ve sonrası değerleri 37 hafta ve üstü bebekler arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptandı (p <0.001) (Tablo 12).

Çalışmaya katılan bebeklerin K vitamini öncesi ve sonrası TEG R, K, Alfa ve MA değerleri tüm çalışma grubundaki bebekler, preterm (36 hafta ve altı) ve term (37 hafta ve üstü) bebekler için Tablo 13, Tablo 14 ve Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 13: Tüm çalışma grubundaki bebeklerin K vitamini öncesi ve sonrası TEG parametreleri ortalama \pm SD (min- maks) değerleri

	K vitamini öncesi	K vitamini sonrası	p değeri
TEG R	4.23 \pm 1.37 (1.90-8.80)	4.92 \pm 2.45 (2.10-17.80)	0.018
K	2 \pm 1.07 (0.80-7.80)	2.38 \pm 2.52 (0.90- 18.50)	0.451
Angle	63.76 \pm 8.97 (29.80- 78.70)	62.20 \pm 11.30 (14.70- 77.10)	0.283
MA	53.89 \pm 5.86 (36.50- 64.40)	57.9 0 \pm 8.79 (23.60-73.90)	<0.001

TEG R ve MA K vitamini öncesi ve sonrası değerleri tüm çalışma grubundaki bebekler için karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (sırası ile **p= 0.018**, **p <0.001**) (Tablo 13).

TEG K ve Angle K vit. öncesi ve sonrası değerleri tüm çalışma grubundaki bebekler için karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (sırası ile p değerleri p= 0.451, p= 0.283) (Tablo 13).

Tablo 14: Preterm (36 hafta ve altı) bebeklerin K vitamini öncesi ve sonrası TEG testi parametreleri ortalama \pm SD (min-maks) değerleri

	K vitamini öncesi	K vitamini sonrası	p değeri
TEG R	5.16 \pm 1.64 (2.40-8.80)	6.133 \pm 3.66 (2.90-17.80)	0.256
K	2.36 \pm 1.74 (0.80-7.80)	2.98 \pm 4.35 (1.00-18.50)	0.414
Angle	61.48 \pm 12.5 (29.80-78.70)	60.08 \pm 15.58 (14.70- 75.60)	0.281
MA	54.5 \pm 6.84 (36.50-64.40)	58.60 \pm 10.80 (23.60- 71.80)	0.061

TEG R, K, Angle ve MA K vitamini öncesi ve sonrası değerleri preterm (36 hafta ve altı) bebekler için karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (sırası ile p değerleri p= 0.256, p= 0.414, p= 0.281, p= 0.061) (Tablo 14).

Tablo 15: Term (37 hafta ve üstü) bebeklerin K vitamini öncesi ve sonrası TEG testi parametreleri ortalama \pm SD (min-maks) değerleri

	K vitamini öncesi	K vitamini sonrası	p değeri
TEG R	3.80 \pm 0.98 (1.90-5.60)	4.40 \pm 1.49 (2.10- 8.30)	0.0254
K	1.84 \pm 0.51 (0.90-3.30)	2.12 \pm 1.07 (0.90- 5.50)	0.817
Angle	64.80 \pm 6.69 (40.50- 76.90)	63.21 \pm 9.03 (44.40 – 77.10)	0.851
MA	53.62 \pm 5.43 (41.70-62.70)	57.70 \pm 7.93 (38.20- 73.90)	0.004

TEG R ve MA K vitamini öncesi ve sonrası değerleri term (37 hafta ve üstü) bebekler için karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (sırası ile $p= 0.0254$, $p= 0.004$) (Tablo 15).

TEG K ve Angle K vitamini öncesi ve sonrası değerleri term (37 hafta ve üstü) bebekler için karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (sırası ile p değerleri $p= 0.817$, $p= 0.851$) (Tablo 15).

Çalışmaya katılan preterm (36 hafta ve altı), term (37 hafta ve üstü) tüm çalışma grubundaki bebeklerin kordon kanı TGA lag time, ETP, Peak, ttPeak, startTail değerleri Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16: Term (37 hafta ve üstü), preterm (36 hafta ve altı) ve çalışma grubundaki bebeklerin kordon kanı TGA testi parametreleri ortalama \pm SD (min-maks) değerleri

	36 Hf ve altı	37hf ve üstü	P değeri	Genel
TGA 1 lag	2.86 \pm 1.20 (1.33 – 4.67)	2.59 \pm 1.15 (1.33 – 5.33)	0.371	2.68 \pm 1.16 (1.33 – 5.33)
ETP	936.41 \pm 216.50 (560- 1235)	1023.60 \pm 240.40 (600 – 1624)	0.377	992.80 \pm 232.80 (560 – 1624)
Peak	182.83 \pm 67.50 (93.89 -347.02)	188.40 \pm 48.01 (77.30 – 272.67)	0.438	186.49 \pm 54.74 (77.30 – 347.02)
ttPeak	5 \pm 1.62 (3.33- 7.67)	5.03 \pm 1.81 (3- 9)	0.913	5.01 \pm 1.72 (3- 9)
startTail	24.58 \pm 9.64 (14- 48)	25.90 \pm 8.39 (16- 46)	0.406	25.44 \pm 8.73 (14 – 48)

TGA lag time, ETP, Peak, ttPeak, startTail kordon kanı değerleri term ve preterm bebekler arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (sırası ile p değerleri $p=0.371$, $p= 0.377$, $p= 0.438$, $p= 0.913$, $p= 0.406$) (Tablo 16)

Çalışmaya katılan bebeklerin K vitamini öncesi ve sonrası TGA lag time, ETP, Peak, ttPeak ve startTail değerleri tüm bebekler, 36 hafta ve altı ve 37 hafta ve üstü bebekler için Tablo 17, Tablo 18 ve Tablo 19'te gösterilmiştir.

Tablo 17: Tüm çalışma grubundaki bebeklerin K vit. öncesi ve sonrası TGA testi parametreleri ortalama \pm SD (min- maks) değerleri

	K vitamini öncesi	K vitamini sonrası	p değeri
TGA lag	2.68 \pm 1.16 (1.33-5.33)	3 \pm 1.35 (1.33- 6)	0.004
ETP	992.80 \pm 232.80 (560- 1624)	1026.30 \pm 318.90 (548- 2300)	0.765
Peak	186.49 \pm 54.74 (77.30- 347.02)	186.01 \pm 49.90 (84.30- 291.17)	0.651
Ttpeak	5.01 \pm 1.72 (3- 9)	5.22 \pm 1.74 (3- 8.67)	0.068
startTail	25.44 \pm 8.73 (14- 48)	26.61 \pm 10.23 (15- 56)	0.694

TGA lag time K vit. öncesi ve sonrası değerleri tüm bebekler arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptandı ($p=0.004$) (Tablo 17).

TGA ETP, Peak, ttPeak ve startTail K vitamini öncesi ve sonrası değerleri tüm bebekler arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (sırası ile p değerleri $p = 0.765$, $p=0.651$, $p= 0.068$, $p= 0.694$) (Tablo 17).

Tablo 18: Preterm (36 hafta ve altı) bebeklerin K vitamini öncesi ve sonrası ortalama TGA testi parametreleri ortalama \pm SD (min- maks) değerleri

	K vitamini öncesi	K vitamini sonrası	p değeri
TGA lag	2.86 \pm 1.20 (1.33- 4.67)	3.13 \pm 1.44 (1.67- 6)	0.22
ETP	936.41 \pm 216.50 (560- 1235)	1115.90 \pm 425.80 (720- 2300)	0.272
Peak	182.83 \pm 67.50 (93.89- 347.02)	184.94 \pm 61.73 (84.35 -291.17)	0.53
Ttpeak	5 \pm 1.62 (3.33- 7.67)	5.52 \pm 1.95 (3.33-8.33)	0.09
startTail	24.58 \pm 9.64	30.25 \pm 13.10	0.195

	(14- 48)	(16- 56)	
--	-----------	-----------	--

TGA lag time, ETP, Peak, ttPeak ve startTail K vitamini öncesi ve sonrası değerleri 36 hafta ve altı bebekler arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (sırası ile p değerleri $p=0.22$, $p=0.272$, $p=0.053$, $p=0.09$, $p=0.195$) (Tablo 18).

Tablo 19: Term (37 hafta ve üstü) bebeklerin K vitamini öncesi ve sonrası TGA testi parametreleri ortalama \pm SD (min-maks) değerleri

	K vitamini öncesi	K vitamini sonrası	p değeri
TGA lag	2.59 \pm 1.15 (1.33- 5.33)	2.92 \pm 1.33 (1.33- 5.67)	0.006
ETP	1023.60 \pm 240.40 (600- 1624)	977.50 \pm 240.50 (548- 1366)	0.465
Peak	188.40 \pm 48.01 (77.30- 272.67)	186.59 \pm 43.70 (110.4- 254.7)	0.91
Ttpeak	5.03 \pm 1.81 (3- 9)	5.22 \pm 1.74 (3- 8.67)	0.392
startTail	25.90 \pm 8.39 (16-46)	24.63 \pm 7.93 (15- 45)	0.476

TGA lag time K vitamini öncesi ve sonrası değerleri 37 hafta ve üstü bebekler arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptandı ($p = 0.006$) (Tablo 19).

TGA ETP, Peak, ttPeak ve startTail K vitamini öncesi ve sonrası değerleri 37 hafta ve üstü bebekler arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (sırası ile p değerleri $p =0.465$, $p= 0.91$, $p= 0.392$, $p= 0.476$) (Tablo 19).

Çalışmaya katılan term ve preterm bebeklerin değerleri karşılaştırıldığında kordon kanı APTZ değerleri ($p= 0.06$), kordon kanı TEG R değerleri ($p= 0.003$) ve K vitamini sonrası bakılan TEG R değerleri ($p= 0.051$) arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.

Preterm bebeklerin kordon kanı APTZ değeri term bebeklerin değerlerine göre uzun olarak saptandı. Preterm bebeklerin TEG R değeri term bebeklerinkine kıyasla hem kordon kanında hem de K vitamini sonrası uzun olarak saptandı. Bu sonuç; koagülasyonun term bebeklerde pretermlere göre daha kısa sürede başladığı olarak yorumlandı. Doğum haftasındaki artış ile bebek kord kanı TEG R değerindeki düşme istatiksiksel olarak anlamlı negatif korelasyon göstermekteydi (korelasyon katsayısı : -0.326) (p= 0.02) .

Anne yaşındaki artma ile bebek kordon kanı TGA ETP değerindeki düşme istatistiksel anlamlı negatif korelasyon göstermekteydi (korelasyon katsayısı : -0.355) (p= 0.039) .

Sezeryan doğum ile normal doğum laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında, kordon kanı APTZ değerleri ve kordon kanı TGA ttPeak değerleri sezeryan doğumlarda normal doğumlara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0.062) .

Tüm çalışma grubu için kordon kanları ve K vitamini uygulama sonrasında alınan tüm değerler birbirleri ile karşılaştırıldığında , INR , APTZ , fibrinojen, TEG R, TEG MA ve TGA lag time değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı. K vitamini sonrası INR ve APTZ değerlerinin kordon kanı değerlerine göre azaldığı (sırası ile p= 0.034 , p= 0.001) , fibrinojen , TEG R , TEG MA ve TGA lag time değerlerinin arttığı gözlemlendi (sırası ile p<0.001, p= 0.018 , p<0.001, p= 0.004) .

Bu sonuçlar da aslında K vitamini uygulaması ile genel olarak “koagülasyonun güçlenmesi” yönündeki beklentilerimize kanıt teşkil etmesi bakımından önemli bulgular olarak değerlendirilebilir.

Tablo 20 : Çalışmaya alınan tüm bebeklerin kord kanı ve K vitamini uygulandıktan sonraki PZ, INR, APTZ, fibrinojen, TEG testi ve TGA testi parametreleri ortalama \pm SD (min- maks) değerleri

	Çalışma Grubu		
	Kordon kanı	K vitamini sonrası	p değeri
PZ	15.31 \pm 2.44 (12.10- 25.80)	14.75 \pm 2.48 (11.70- 26.20)	0.094
INR	1.26 \pm 0.18 (1.01- 2.05)	1.20 \pm 0.14 (0.98-1.60)	0.034
APTZ	35.6 \pm 4.80 (25.50-46.50)	33.14 \pm 7.69 (21.90- 62.70)	0.001
Fibrinojen	161.21 \pm 51.34 (68-309)	239.50 \pm 76.90 (63- 430)	<0.001
TEG R	4.23 \pm 1.37 (1.9-8.8)	4.92 \pm 2.45 (2.10-17.80)	0.018
K	2 \pm 1.07 (0.80-7.80)	2.38 \pm 2.52 (0.90- 18.50)	0.451
Angle	63.76 \pm 8.97 (29.80- 78.70)	62.20 \pm 11.30 (14.70- 77.10)	0.283
MA	53.89 \pm 5.86 (36.50- 64.40)	57.90 \pm 8.79 (23.60- 73.90)	<0.001
TGA lagt	2.68 \pm 1.16 (1.33-5.33)	3 \pm 1.35 (1.33- 6.00)	0.004
ETP	992.80 \pm 232.80 (560- 1624)	1026.30 \pm 318.90 (548- 2300)	0.765
Peak	186.49 \pm 54.74 (77.30- 347.02)	186.01 \pm 49.90 (84.30- 291.17)	0.651
ttPeak	5.01 \pm 1.72 (3- 9)	5.22 \pm 1.74 (3- 8.67)	0.068
startTail	25.44 \pm 8.73 (14- 48)	26.61 \pm 10.23 (15- 56)	0.694

Sadece preterm bebeklerin kordon kanları ve K vitamini yapıldıktan sonra alınan değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında, PZ, APTZ ve fibrinojen değerleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklı olacak şekilde; K vitamini sonrası kordon kanı değerlerine göre PZ ve APTZ değerlerinin azaldığı (sırası ile $p=0.032$, $p=0.01$) ve fibrinojen değerlerinin arttığı gözlemlendi ($p=0.009$).

Tablo 21: Preterm (36 hafta ve altı) bebeklerin kordon kanı ve K vitamini uygulama sonrası PZ -INR, APTZ, fibrinojen, TEG testi ve TGA testi parametreleri ortalama \pm SD (min- maks) değerleri

	PRETERM		
	Kordon kanı	K vitamini sonrası	p değeri
PZ	16.28 \pm 3.78 (12.10-25.80)	15.52 \pm 3.36 (12.20-26.20)	0.032
INR	1.33 \pm 0.28 (1.01-2.05)	1.22 \pm 0.14 (1.02-1.49)	0.064
APTZ	37.80 \pm 5.16 (28.70-46.50)	34.61 \pm 7.12 (28.70-57.90)	0.01
Fibrinojen	177.93 \pm 64.20 (101-309)	250.25 \pm 88.48 (115-430)	0.009
TEG R	5.16 \pm 1.64 (2.4-8.8)	6.13 \pm 3.66 (2.9-17.8)	0.256
K	2.36 \pm 1.74 (0.80-7.80)	2.98 \pm 4.35 (1.00-18.5)	0.414
Angle	61.48 \pm 12.50 (29.80-78.70)	60.08 \pm 15.58 (14.70- 75.60)	0.281
MA	54.50 \pm 6.84 (36.50-64.40)	58.60 \pm 10.80 (23.60- 71.80)	0.061
TGA lagt	2.86 \pm 1.20 (1.33- 4.67)	3.13 \pm 1.44 (1.67- 6.00)	0.22
ETP	936.41 \pm 216.50 (560- 1235)	1115.90 \pm 425.80 (720- 2300)	0.272
Peak	182.83 \pm 67.50 (93.89- 347.02)	184.94 \pm 61.73 (84.35 -291.17)	0.53
ttPeak	5.00 \pm 1.62 (3.33- 7.67)	5.52 \pm 1.95 (3.33-8.33)	0.09
startTail	24.58 \pm 9.64 (14- 48)	30.25 \pm 13.10 (16- 56)	0.195

Sadece term bebeklerin K vitamini öncesi ve sonrası değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında APTZ, fibrinojen, TEG R, TEG MA, TGA lag time değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı. K vitamini sonrası kordon kanı değerlerine göre APTZ değerlerinin azaldığı ($p= 0.005$), fibrinojen, TEG R, TEG MA ve TGA lag time değerlerinin arttığı gözlemlendi (sırası ile $p < 0.001$, $p=0.0254$, $p= 0.004$, $p= 0.006$). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde TEG-R değerindeki artışı göz ardı ettiğimizde K vitamini ile koagülasyonun daha güçlü hale geldiğini göstermektedir.

Tablo 22 : Term bebeklerin kordon kanı ve K vitamini uygulaması sonrası PZ, INR, APTZ, fibrinojen, TEG testi ve TGA testi parametreleri ortalama değerleri

	Term		
	Kordon kanı	K vitamini sonrası	p değeri
PZ	14.87 ±1.35 (12.40-17.7)	14.40 ± 1.91 (11.70- 19.80)	0.093
INR	1.22 ± 0.10 (1.03-1.44)	1.19 ± 0.14 (0.98- 1.60)	0.093
APTZ	34.72 ± 4.37 (25.50-43.40)	32.4 ± 7.94 (21.90- 62.70)	0.005
Fibrinojen	153.57 ± 43.20 (68-262)	234.60 ± 71.90 (63-375)	<0.001
TEG R	3.80 ± 0.98 (1.90-5.60)	4.4 ± 1.49 (2.10- 8.30)	0.0254
K	1.84 ± 0.51 (0.90-3.30)	2.12 ± 1.07 (0.90- 5.50)	0.817
Angle	64.80 ± 6.69 (40.50- 76.90)	63.21 ± 9.03 (44.40 – 77.10)	0.851
MA	53.62 ± 5.43 (41.70-62.70)	57.70 ± 7.93 (38.20- 73.90)	0.004
TGA lagt	2.59 ± 1.15 (1.33- 5.33)	2.92 ± 1.33 (1.33- 5.67)	0.006
ETP	1023.60 ± 240.40 (600- 1624)	977.50 ± 240.50 (548- 1366)	0.465
Peak	188.40 ± 48.01 (77.30- 272.67)	186.59 ± 43.7 (110.40- 254.70)	0.91
ttPeak	5.03 ± 1.81 (3- 9)	5.22 ± 1.74 (3- 8.67)	0.392
startTail	25.90 ± 8.39 (16-46)	24.63 ± 7.93 (15- 45)	0.476

5.TARTIŞMA

Hemostaz intrauterin olarak başlayan dinamik bir süreçtir. Yenidoğan ve çocuklardaki koagulasyon sistemine ait referans aralıklar, analizere ve aktif olan sistem dinamiklerine göre farklılıklar gösterir. Bununla birlikte koagulasyon sistemine ait proteinlerin fizyolojik konsantrasyonları gebelik süresince kademeli olarak artış gösterir ve prematür bebeklerde term ve sağlıklı çocuklara kıyasla daha düşüktür (25,26).

Yenidoğanlarda K vitamini bağımlı faktörlerin (II, VII, IX, X) ve kontakt faktörlerin (XI, XII, prekallikrein ve yüksek moleküler ağırlıklı kininogen) plazma konsantrasyonları erişkinlerdekinin yarısı kadardır (26). Ayrıca; yenidoğanın trombin oluşturma (jenerasyon) kapasitesi azalmıştır (27,28). Bu sonuçlara rağmen bebeklerde koagulasyon inhibitörlerindeki fizyolojik eksikliklerin koruyucu efekti ve azalmış fibrinolitik kapasiteleri sayesinde dengelenir (26–29).

Bebeklerde herhangi bir koagulasyon bozukluğunun laboratuvar testleri ile tespiti zor olabilir (25–26). Bu zorluklar; tüm koagulasyon testlerinin az miktarda kan örneği ile yapılamaması, test sonuçlarının yaşla uyumlu olarak yorumunun net olmaması olarak sıralanabilir(30).

Kanama zamanı primer hemostazı (trombositler ve damar duvarı etkileşimleri vb) değerlendiren bir testtir. Yetişkinlerle kıyaslandığında sağlıklı yenidoğanlarda muhtemelen yüksek hematokrit düzeyi ve iri nükleuslu alyuvarlara sahip olmaları nedeni ile daha kısadır (31). Yüksek konsantrasyonda ve artmış fonksiyonu olan von Willebrand faktörün ve onun büyük yapıtaşlarının etkisi de vardır (26, 32, 33).

Andrew ve arkadaşları (50) tarafından; 30-36 hafta gestasyon yaşına sahip sağlıklı 137 prematüre üzerinde, spesifik konjenital veya edinsel koagulopatilerin teşhisinde yardımcı olmak amacıyla referans değerleri saptamak için yaptıkları çalışmada PZ: 10.6 - 16.2 saniye arasında bulmuşlardır. Koagulasyon sistemindeki esas hızlı gelişmelerin 30 haftaya kadar olduğunu, daha sonra gelişimin yavaşladığını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda PZ preterm grupta 16.28 ± 3.78 saniye (12.1 -25.8), INR : 1.33 ± 0.28 (1.01- 2.05), term grupta PZ 14.87 ± 1.35 (12.4- 17.7) olarak bulundu. Term grup ortalama PZ ve INR değerleri preterm gruptan daha düşük saptandı. Aynı zamanda preterm gruptaki PZ ve INR değerleri alt ve üst düzey arasındaki fark daha fazla bulundu.

Corrigan ve ark. (51,52); tarafından 17 preterm ve 40 term yenidoğanın kordon kanında yapılan çalışmada PZ düzeyleri preterm yenidoğanlarda term yenidoğanlara göre daha uzun bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar saptanmıştır.

Bleyer WA ve arkadaşlarının (53,54) yaptığı çalışmada ise; preterm yenidoğanlarda normal sınırlar PZ 12-21 saniye, term yenidoğanlarda ise 13-20 saniye arasında bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise preterm grupta bu değerler PZ 12.1 - 25.8 saniye, term yenidoğanlarda ise 12.4 – 17.7 saniye arasındaydı. Çalışmamızda preterm bebekler için sınırların daha geniş olduğu saptandı. Bernard ve arkadaşları (55); preterm bebekleri term yenidoğanlarla karşılaştırdıkları çalışmalarında doğum sonrası PZ değerlerinin, gestasyonel yaş arttıkça azaldığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edildi.

Beverley ve arkadaşlarının (57) yaptığı bir çalışmada; intraventricüler kanaması olan prematüre yenidoğanlarda PZ uzun bulunmuş. 48 saatte alınan kanda ve kordon kanındaki hemostatik anormallik derecesiyle intraventricüler kanama ciddiyeti arasında belirgin bir korelasyon olduğu görülmüştür. Grade IV intraventricüler kanaması olan yenidoğanlarda doğumda belirginuzamış protrombin ve azalmış fibrinojen konsantrasyonu saptanmıştır. Bu çalışma, intraventricüler kanamanın multifaktöryel olmasına karşın, hemostatik anormallikleri doğumda düzeltmenin ciddi kanama derecelerine ilerlemesini önleyebileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda prematürelere PZ term yenidoğanlara kıyasla daha uzun tesbit edilmiştir. Beverley ve arkadaşları (57,58) da yaptığı bu çalışmada da prematüre bebeklerde büyüyen gestasyonel yaşla protrombin zamanının kısaldığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuç elde edildi.

Dube ve arkadaşlarının (59) yaptığı çalışmada; prematür ve postmatür yenidoğanda PZ ve fibrinojen düzeyi bakılmış, prematürelere PZ uzamış ve fibrinojen düzeyi azalmış olarak tesbit edilmiştir. 30. gestasyonel haftaya kadar olan prematürelere PZ belirgin derecede uzun bulunmuştur. Oysa bizim yaptığımız çalışmada pretermelerde PZ, termlere göre daha uzun bulunurken, pretermelerle termler arasındaki karşılaştırmada fibrinojen düzeyi pretermelerde daha yüksek bulundu. Bunun sebebi preterm bebeklerin term gruba göre sayıca az ve terme yakın bebekler olması olabilir.

Seguin ve Topper'in çalışmasında (61); 24-29 gestasyon haftasındaki 52 tane prematürenin ortalama PZ değeri 14.5 saniye, ortalama fibrinojen düzeyi 135 mg/dl bulunmuştur. Bizim çalışmamızda prematürelere ortalama fibrinojen düzeyi 177.93 ± 64.2 mg/dl, protrombin zamanı 16.28 ± 3.78 saniye olarak saptanmıştır.

Schneider ve arkadaşları 59 yenidoğanı incelemiş, PZ ve fibrinojen düzeyine bakılmış. Prematürelere protrombin aktivitesi $\% 64.4 \pm 20.5$, fibrinojen düzeyi $156.05 \pm 91,68$ mg/dl bulunmuş. Prematüre ve term bebekler karşılaştırıldıklarında fibrinojen düzeylerinde anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir (62). Bizim çalışmamızda da preterm bebeklerde, term bebekler fibrinojen açısından karşılaştırıldığında pretermiler daha yüksek bir ortalamaya sahip olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunamadı.

Bovil ve arkadaşlarınca (65) yapılan çalışmada; preterm yenidoğanlarda term yenidoğanlara göre PZ açısından $\% 30$ 'a varan farklılıklar saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar olduğu görüldü.

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz PZ literatürde bildirilen PZ'ye yakınlık göstermektedir (50-52,54,61). Preterm ve term grupları arasındaki PZ düzeyleri preterm grupta ortalama olarak daha yüksekti ancak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Yine fibrinojen düzeyleri ortalama değerleri preterm grupta ılımlı daha yüksekti ancak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Bu term bebeklere kıyasla preterm bebeklerin sayısının azlığı, kanın alışı tekniği, testin yapılma zamanı, personel farklılıkları ile açıklanabilir. Çünkü, bu değişkenler PZ düzeyini ve fibrinojen düzeyini çok etkilemektedir. Sonuç olarak yaptığımız çalışmada kısmen literatürle benzer sonuçlar elde ettik.

Yenidoğanda intestinal flora henüz gelişmemiş olduğundan barsakta K vitamini yapımı yetersizdir. Yenidoğan bebeklerde ve özellikle pretermelerde safra salgısı da sınırlıdır, yağ ve yağda eriyen vitaminlerin emilimi ileri yaşlara kıyasla düşüktür. Bu nedenle yenidoğan bebek K vitamini eksikliğine eğilimlidir (36,40,41).

K vitaminin profilaktik kullanımından önce, her 100-200 bebekten birinde, bebek 1-3 günlük iken petesi ve ekimozlar gelişir, sefal nematom, gastrointestinal kanama, umbilical kanama ve iğne yerlerinden kanama gibi belirtiler olurdu (24,42).

Yenidoğan hemorajik hastalığı K vitamini eksikliğine ve II, VII, IX ve X. Faktörlerin aktivitesinde azalmaya bağlı bir kanama hastalığıdır.

İnfanrlarda doğumda vitamin K'ya bağımlı faktörlerin düzeyi erişkinin yaklaşık %30'dur ve normal düzeylerde altı haftada ulaşır. Faktör düzeyi %20'nin altında olan bebeklerde yaygın kanamalar meydana gelebilir (24,36,40,42-44)

Normal yenidoğanda ve prematürede pıhtılaşma sistemlerini inceleyecek olursak, trombosit sayısı ve kanama zamanını normal olduğu görülür, ekstrensek pıhtılaşmayı araştıran PZ ve intrinsek pıhtılaşmayı araştıran APTZ uzamıştır. Bu uzamalar prematüre yenidoğanda çok daha belirgindir. Yenidoğanda K vitaminine bağımlı faktörlerin azalmış olduğu dikkati çekmektedir. Proflaktik vitamino terapi yapılmazsa, bu düzey düşer, 3-5 günlerde en aza iner ve sonra yavaş yavaş yükselir. Önlem olarak K vitamini verilmesi başlangıçtaki bu düşüşü önlemiş olur, ancak K vitaminine bağımlı faktörlerin yapımına bir etkisi olmaz, bu faktörler ancak birkaç haftada normal düzeye ulaşır.

Yenidoğan hemorajik hastalığı K vitaminini sentez eden barsak florasının yetersiz oluşu dışında prematüre ve yenidoğanlarda geç beslenme, karaciğer immatüritesi, postnatal erken dönemde antibiyotik uygulanmasıyla da meydana gelebilir.

K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörleri karaciğerde sentez edilir, K vitamini ile aktive edilene kadar bu faktörlerin biyolojik etkinlikleri yoktur. Glutamik asitin karboksilasyonunda K vitaminin kofaktör olarak spesifik rolü vardır. Bu reaksiyon koagülasyon aktivitesi için gerekli kalsiyum bağlantı yerlerini sağlar.

Yenidoğanda K vitamin eksikliği sonucu yenidoğanın erken, klasik ve geç hemorajik hastalığı olmak üzere üç ayrı klinik tablo meydana gelebilmektedir (24,31,43,45).

Biz de çalışmamıza katılan bebeklerden taburculuk öncesi K vitamini etkisini de değerlendirmek amacı ile PZ, APTZ, INR, fibrinojen , TEG ve TGA testi için kan örneği aldık. Çalışmaya katılan tüm bebeklerin kord kanı ve K. vit sonrası kanları karşılaştırıldığında INR , APTZ , fibrinojen, TEG R, TEG MA ve TGA lag time değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı. K vitamini sonrası INR ve APTZ değerlerinin kord kanı değerlerine göre azaldığı (sırası ile $p= 0.034$, $p=0.001$), fibrinojen , TEG R , TEG MA ve TGA lag time değerlerinin arttığı gözlemlendi. (sırası ile $p <0.001$, $p= 0.018$, $p<0.001$, $p= 0.004$) . Bu sonuçlar değerlendirildiğinde TEG-R değerindeki artış göz ardı edildiğinde K vitamini ile koagülasyonun daha güçlü hale geldiğini söylemek mümkündür. Ancak TEG-R gibi bir parametrede uzama olması_olumsuz yönde etkileyen paradoksal bir sonuç

olarak değerlendirilmiştir. Normalde hemostazın güçlendiğini gösteren TEG incelemesine ait diğer parametrelerde olduğu gibi bunun da kısalmış olması beklenirdi.

Preterm grupta kordon kanları ve K vit. yapıldıktan sonra alınan değerler karşılaştırıldığında PZ, APTZ ve fibrinojen değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı. K vitamini sonrası kordon kanı değerlerine göre PZ ve APTZ değerlerinin azaldığı (sırası ile $p= 0.032$, $p= 0.01$) ve fibrinojen değerlerinin arttığı gözlemlendi($p = 0.009$).

Term grupta ise kordon kanları ve K vitamini yapıldıktan sonra alınan değerler karşılaştırıldığında, fibrinojen, TEG R, TEG MA, TGA lag time değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı. K vitamini sonrası kordon kanı değerlerine göre fibrinojen, TEG R, TEG MA ve TGA lag time değerlerinin arttığı gözlemlendi (sırası ile $p < 0.001$, $p = 0.0254$, $p = 0.004$, $p = 0.006$) TEG-R değerinin artması diğer sonuçlara göre bir paradoks oluşturmaktadır.

Pıhtılaşma kaskadını tam kan ve az miktarda kan örneği kullanılarak değerlendirebildiğimiz metodlardan biri de tromboelastografidir. ilk olarak 1948 yılında tanımlanan ve tam kanda çalışılan bu test, pıhtı oluşumunda plazma ve hücrel elemanların etkisinin ölçülmesine olanak sağlar. TEG teknolojisi, venöz akımın yerini tutan ortamda pıhtılaşmanın uyarılması sonrası kanın viskoelastik özelliklerini ölçer TEG, koagülasyon faktörleri ve trombosit fonksiyonlarının kombine etkilerini gösterir. Kan örneğindeki fibrinolitik aktivite hakkında bilgi verir. (36, 37) . Bu metod birçok perioperatif durumda infantlarda da dahil olmak üzere hemostazı değerlendirmek amacı ile kullanılmaktadır. (38–41).

TEG testinin yenidoğanlarda kullanımı yeni yeni rapor edilmektedir (42–43). Bu nedenle yenidoğan ve preterm için referans aralıklar bulunmamaktadır. Yenidoğanlarda pıhtılaşma kaskadına ait değerler hakkında bilgi sahibi olmak için TEG testi kullanıldığında az miktarda venöz kan ya da kor kanının yeterlidir ve bu da bu testin yenidoğanlarda kullanım açısından hızlı ve fizibl olması nedeni ile avantaj sağlar.

Tromboelastografi (TEG) fibrin polimerizasyonu ile ilişkili viskoelastik değişikliklerin ölçümüyle oluşan bir eğriyi tanımlar. TEG pıhtının oluşumu ve ardından erimesini gösteren bir grafik çizer (44). Burada ne kadar kısa pıhtı oluşum zamanı (TEG-R zamanı) varsa pıhtılaşmanın o kadar hızlı başladığı; ne kadar büyük bir TEG- α açısı varsa o kadar hızla oluşan pıhtı varlığını ifade

etmektedir. TEG-MA oluşan en büyük pıhtı dayanıklılığını gösterir. Kısalmış TEG-R zamanı, artmış TEG- α açısı hiperkoagülabileteye işaret ederken, uzamış TEG-R zamanı, küçük TEG- α açısı ve azalmış TEG-MA aşırı artmış bir fibrinolitik aktiviteyi veya koagülasyon sisteminin yeterince fonksiyon göremediğini gösterir (45).

İlk tanımlandığı tarih olan 1948'den itibaren TEG klinikte kullanılmaya başlanmış, günümüzdeki teknolojinin 1996'da geliştirilmesinden sonra erişkin yaş gruplarında bazı cerrahi branşlarda özellikle aranılan bir test olmuştur (19). Karaciğer ve kardiyak cerrahilerde çok fazla kan kaybı olabilir ve hemostatik sistemde çok ciddi sıkıntılar ortaya çıkabilir. Bu nedenle karaciğere yönelik cerrahi uygulamalarda ve özellikle karaciğer nakillerinde, kardiyak cerrahilerde hasta başında sonuç alabilme olanağı ve hastanın koagülasyon veya kanamaya eğiliminin net bir şekilde anında değerlendirilmesini mümkün kılması nedenleriyle tercih edilmiştir ve halen de kullanılmaktadır (45-50).

Literatürde TEG'in rutin kullanımda nasıl faydalı olabileceğini araştırmaya yönelik az sayıda çalışma farklı hasta gruplarında, özellikle doğumsal kanama problemi olan hemofili ve inhibitörlü hemofili hastalarında ya da bazı cerrahi hastalarında düzenlenmiştir (45-50).

Biz de çalışmamızda preterm ve term bebeklerde hemostazı değerlendirmek amacı ile klinikte yaygın olarak kullanılan laboratuvar testleri dışında (PZ, APTZ, INR) , son zamanlarda kullanım kolaylığı ve daha hızlı olması ile giderek popülerleşen TEG ve TGA testini araştırdık. Bunların hem doğum esnasında hem de K vitamini uygulanması sonrası laboratuvar değerlerini kendi içlerinde ve preterm/ term karşılaştırması yapacak şekilde istatistiksel olarak değerlendirdik.

Şimdiye kadar yenidoğan döneminde özellikle preterm bebeklerde TEG testi ile ilgili sadece bir çalışma bulunmaktadır.(54)

Yenidoğanların trombosit sayıları erişkin sınırlarındadır ancak bu trombositler daha az fonksiyonel bulunmuştur (34). Tam kan trombosit fonksiyon testleri bu fonksiyonel azlığın gestasyonel yaşla korele olduğunu da göstermektedir (35). Daha önce yapılmış olan çalışmalarda term yenidoğanlarda ve onlardan daha da belirgin olarak preterm yenidoğanlarda trombosit fonksiyon bozukluğu olduğunu ortaya konmuştur (34-35,53). Trombosit fonksiyon bozukluğu olan durumlarda fibrin daha geç sürede oluşacağından TEG testindeki R değeri artacaktır. Bizim çalışmamızda da önceki preterm ve term bebeklerdeki trombosit

fonksiyon testi çalışmaları (34-35) ve preterm, term ve erişkinlerde yapılmış olan TEG testi çalışması (54) ile uyumlu sonuçlar elde edildi. Pretermelerde termlere kıyasla daha anlamlı bir trombosit fonksiyon bozukluğunu gösterecek şekilde, hem kordon kanı hem de K vitamini sonrası bakılan TEG R değerleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı saptandı.

Çalışmamızda bebek doğum haftası arttıkça kordon kanı TEG R değerindeki azalma istatistiksel açıdan anlamlı saptandı. Matürasyon arttıkça trombosit fonksiyonları da ona korele olarak normale yaklaşacağından TEG R değerleri de kısalmtıştır.

TEG testi parametrelerine K vitaminin etkisine bakacak olursak, term ve preterm bebeklerin her ikisinde de K vitamini sonrası R, K, MA ortalama değerleri bütün grupta artış saptanırken Angle ortalama değerlerinde belirgin bir fark görülmedi. Özellikle TEG MA değerlerindeki artma istatistiksel açıdan anlamlı saptandı ($p < 0.001$). Koagülasyon faktörlerinin ve trombosit fonksiyonlarının kombine etkisini gösteren TEG testi MA değerlerindeki artış K vitamini sonrası daha kuvvetli koagülasyon oluştuğunu göstermektedir.

TEG sonuçları ile ilgili genel yorum:

Term ve preterm bebeklerin PZ, INR, APTZ ve fibrinojen değerleri arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark yok iken; term bebekler lehine,TEG-R değerleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ve diğerleri parametreler anlamlı olmasa da ortalamalar açısından değerlendirildiğinde koagülasyonun daha iyi (veya daha sağlıklı) olduğu yönünde sonuçlar elde edilmiştir.

Benzer şekilde K vitamini uygulaması sonrasında; TEG-R, TEG-K ve TEG-Alfa değerleri karşılaştırıldığında term bebeklerin preterm bebeklere göre K vitaminine yanıt verebilme potansiyelinin daha iyi olduğunu söyleyebiliriz.

Trombin, koagülasyon kaskadında santral rol oynayan bir enzimdir. Trombin oluşturabilme kapasitesi diğer geleneksel yöntemlerle karşılaştırıldığında o kişinin hipo veya hiperkoagülabl fenotipiyle yakın ilişki gösterir (47,48). Olası ilişki ve trombin oluşumunun ölümünde günümüzdeki teknik ilerlemeler hem yönteme ilgiyi artırmış hem de ticari olarak ulaşılabilir ölüm tekniklerinin geliştirilmesini sağlamıştır. Bizim de çalışmamızda kullandığımız flurojenik ölüm tekniği aynı laboratuvar için kabul edilebilir değişkenlik göstermekteyken laboratuvarlar arasında anlamlı farklılıklara yol açabilmektedir. Bu da çalışmaların birbirleri ile

karşılaştırılmasında sıkıntı yaratabilmektedir. Kişiler arasında da trombin oluşumu çok farklar gösterebilmektedir. Ancak test, antikoagülan tedavi alan ya da kanama sorunu olan hastanın hemostatik sisteminin genel bir şekilde görülmesini sağlayacak ve devamlı izleminin sürdürülmesinde kullanılabilir bir yöntem olma özelliğine sahiptir. Ancak halen standardizasyonunda bazı problemler bulunmaktadır.

Benzer şekilde trombin oluşumunun ölçümü, TGA, otomatik olarak yapılabilen ve sonuçta trombin oluşum hızı ve miktarını gösteren bir eğri elde olunmaktadır. TGA'nın klinik kullanımı kanamalı hastalıkların izleminde önemli görünmektedir. Hemofili, inhibitörlü hemofili hastaları, von Willebrand hastalığı, trombosit fonksiyon bozuklukları gibi doğumsal kanama bozukluklarında ve warfarin, heparin gibi antikoagülan maddelerin kullanımında bilgi vermektedir. (49,50).

Biz çalışmamızda bebeklerin TGA testi değerlerini hem term – preterm olarak hem de kordon kanı ve K vitamini sonrası değerleri olacak şekilde karşılaştırdık. Term – preterm olarak kıyaslandığında preterm bebeklerin ortalama ETP değerlerinin termlere göre daha düşük olduğu , ancak lag time, Peak, ttPeak, startTail değerlerinin term bebeklere göre daha yüksek olduğu saptandı. Bu sonuç pretermilerin trombin oluşturma yetisinin termlere göre daha zayıf olduğunu doğrular nitelikteydi. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

K vitamini sonrası değerler kord kanı değerleri ile kıyaslandığında tüm bebekler ve özellikle preterm bebeklerde ETP ortalama değerlerinin arttığı, yine tüm bebekler ve preterm bebeklerde lag time, Peak, ttPeak, startTail ortalama değerlerinin uzadığı görüldü. Bu da K vitamininin özellikle pretermelerde bir miktar daha geç ancak daha kuvvetli trombin oluşturmaya sağladığını ortaya koydu. Bu fark term bebeklerde belirgin değildi.

Anne yaşı ile TGA ETP kord kanı değerleri arasında negatif korelasyon bulundu (korelasyon katsayısı: -0.355). Çalışmamıza katılan 52 bebekten preterm olanlar arasındaki (n=16) ileri yaş gebeliği olarak nitelendirilebilecek (35 yaş ve üstü) anneler % 25 'ini oluşturmakta iken, term bebekler (n =36) arasında ileri yaş gebeliği olarak nitelendirilebilecek annelerin ortalaması % 17 idi. Preterm bebeklerde ileri yaş gebeliği oranı termlere göre daha fazla olduğundan bu bebeklerde trombin oluşturma yeteneği term bebeklere oranla daha düşük bulundu. İstatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı. (p= 0.039)

Bu bulgular bakımından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark olmamasının nedeni olgu sayılarının az oluşundan kaynaklanıyor olabilir. Çünkü aslında TGA-lag time, TGA-ETP ve TGA-Peak değerleri ortalamalar bakımından incelendiğinde hemostaz durumunun termelerde daha iyi olduğu yönünde yorum yapılabilir. Olgu sayısının ileride artırılması ile bu fark istatistiksel olarak anlamlı hale gelebilir.

Sonuç olarak; kord kanında preterm bebeklerde koagulasyonda biraz daha geç başlama dışında term bebeklerden farklılık saptanmamış, K vitamini ertesinde tüm bebeklerde daha sağlam pıhtı oluşmasını gösteren veriler elde edilmiştir. Term ve preterm sağlıklı bebekler için preliminere referans değerler elde edilmiştir.

ÖZET

Amaç: Tromboelastogram (TEG) koagülasyon faktörleri ve trombosit fonksiyonlarının kombine etkilerini göstererek koagülasyon yolağı hakkında bilgi verir. Trombin jenerasyon testi (TGA), plazma örneklerinde trombin konsantrasyonundaki zamana değişiklikleri ölçer. TGA ve TEG ile değerlendirmede yenidoğanlarda standart değerler bulunmamaktadır. Bu çalışmada sağlıklı yenidoğanlarda TGA ve TEG testlerinin kordon kanı normal değerlerinin ve prematürelilik ve K vitamininin bu testlere etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya EÜTF'de, hematolojik sorunu olmayan sağlıklı annelerden doğan preterm (gestasyonel yaş < 37 hafta, n= 16) ve term (n= 36) bebekler dahil edilmiştir. Tüm bebeklere profilaktik intramuskuler K vitamini uygulanmıştır. Kordon kanı ve 3. günde alınan kan örneklerinden PZ, APTZ, INR, fibrinojen, TEG ve TGA analizleri yapılmıştır.

Bulgular : Preterm ve term çalışma grupları arasında kordon kanı PZ, APTZ, INR ve fibrinojen ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı farklılığa rastlanmamıştır. Kordon kanı TEG ölçümleri gruplar arasında değerlendirildiğinde, R değerinin pretermelerde koagülasyon başlamasının daha geç olduğunu gösterir şekilde term bebeklerden daha uzun olduğu gözlenmiştir (sırasıyla ortalama TEG R değerleri 5.16 ± 1.64 vs 3.8 ± 0.98 , $p= 0.003$). Diğer kordon kanı TEG değerleri ve TGA ölçümleri açısından gruplar benzerdi.

Profilaktik K vitamin uygulamasıyla tüm olgularda INR ve APTZ'de anlamlı düşüş; fibrinojen, TEG R ve MA değerlerinde ve TGA lag time değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (sırasıyla p değerleri; 0.034, 0.001, <0.001, 0.018, <0.001 ve 0.004).

Pretermelerde K vitaminiyle, PZ vINR değerlerinde azalma ve fibrinojende artış gözlendi (sırasıyla p değerleri; 0.032, 0.01 ve 0.009). K vitaminiyle term bebeklerde APTZ'de kısalma, fibrinojen, TEG R ve MA, TGA lag time değerlerinde artış (sırasıyla p değerleri; 0.005, <0.001, 0.0254, 0.004, 0.006) saptandı.

Yorum: kordon kanında preterm bebeklerde koagülasyonda biraz daha geç başlama dışında term bebeklerden farklılık saptanmamış, K vitamini ertesinde tüm bebeklerde daha sağlam pıhtı oluşmasını gösteren veriler elde edilmiştir. Term ve preterm sağlıklı bebekler için preliminere referans değerler elde edilmiştir.

SUMMARY

Background and aims: Thromboelastogram (TEG) gives information about the coagulation cascade showing the combined effects of coagulation factors and thrombocyte functions. Thrombin Generation Assay (TGA) measures the time dependent changes of thrombin concentration. Standard values for newborns do not exist for TGA and TEG. We aimed to evaluate the effects of prematurity and vitamin K on hemostasis by TEG and TGA in addition to conventional methods.

Methods: Preterm (n=16) and term (n=36) infants who received routine vitamin K prophylaxis were evaluated with pt, inr, ptt, fibrinogen, TEG and TGA measurements performed from cord blood and venous blood obtained on day 3.

Results: Cord blood pt, inr, ptt and fibrinogen values were similar in both groups. TEG-R value was increased in preterm group showing delayed onset of coagulation compared to term group ($p=0.003$). Other TEG and TGA measurements were similar in cord blood.

After vitamin K prophylaxis; pt and inr decreased, fibrinogen increased in preterm infants (p values; 0.032, 0.01 and 0.009, respectively). In term infants; ptt decreased, fibrinogen, TEG-R, TEG-MA and TGA-lag time increased after vitamin K (p values; 0.034, 0.001, <0.001, 0.018, <0.001 and 0.004, respectively).

Conclusion: In cord blood analyses; preterm infants didn't have a significant difference apart from a delay in coagulation. The cloth strength was increased in term infants after vitamin K. The lack of such improvement in preterm infants may be attributable to immature hepatic functions of the preterms.

KAYNAKLAR

1. Philip Lanzkowsky. Disorders of Coagulation. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Fourth Edition, New York, 2005; 295 -322.
2. Hoffman MH, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. Thromb Hemost 2001; 85: 958 -65.
3. Yurdakök M, Erdem G, Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji; Prematürite s. 119-124, 2004.
4. Neyzi O, Ertugrul T. Pediatri; Preterm doğanlar, İntrauterin Büyüme Geriliği, Makrozomi, Çoğul Gebelik s. 326-27, 2002
5. Yurdakök M, Erdem G, Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji; İntrauterin büyüme bozuklukları s.132-43, 2004.
6. Blackman JA.Neonatal Intensive Care:is it worth it ? Pediatr Clin North Am 1991 38: 1497-1511
7. McCormick MC. Long-term follow-up of infants discharged from neonatal intensive care units. JAMA 1989 261: 1767-1772.
8. Cartlidge PHT, Stewart JH. Survival of very low birthweight and very preterm infants in a geographically defined population. Acta Pediatr 1997 86: 105-10.
9. Hoffman EL., Bennett FC. Birth weight less than 800 grams: changing outcomes and influences of gender and gestation number. Pediatrics 1990 86: 27-34.
7. McCormick MC. Long-term follow-up of infants discharged from neonatal intensive care units. JAMA 1989 261: 1767-1772.
8. Cartlidge PHT, Stewart JH. Survival of very low birthweight and very preterm infants in a geographically defined population. Acta Pediatr 1997 86: 105-10.
9. Hoffman EL., Bennett FC. Birth weight less than 800 grams: changing outcomes and influences of gender and gestation number. Pediatrics 1990 86: 27- 34.
10. Kramer MS. Determinants of low birth weigth: methodological assessment and meta-analysis. Bull world health organ 1987 65: 663-737.
11. Lumley J. The epidomiology of preterm birth. Baillises Clin Obstet Gynaecol 1993 7. 477-498.
12. Pickering RM., Deeks JJ. Risks of delivery during the 20th to the 36th week og. Gestation. Int J Epidemiol 1991 20: 456-466.

13. Chescheir NC., Hansen WF. News in perinatology. *Pediatr Rew* 1999 20: 2; 57-63.
14. Yurdakök M, Erdem G, Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji; İntrauterin büyüme bozuklukları s.132-43, 2004.
15. Ounsted M, Moar V.A, Scott A. Risk factors associated with small for and large-for dates infants. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 92; 226-32, 1995.
16. Hoffman HJ., Bakketeig LS. Risk factors associated with the occurrence of preterm birth. *Clin Obstet Gynecol* 1984 27: 539-552.
17. Saurel-Cubizolles MJ, Renzo GC, Breart G., and the EOROPop Group. Women's work and preterm birth: epidemiological knowledge and description of a European Project. *Prenat Neonat Med* 1997 2: 161-180.
18. Della Valle p, et al. Interference of lupus anticoagulants in prothrombin time assays: implications for selection of adequate methods to optimize the management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *Haematologica* 1999; 84: 1065–1074 PMID 10586206. <http://www.haematologica.org/cgi/reprint/84/12/1065>.
19. Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thromb-elastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr* 1948;26: 577 -583.
20. Wenker O, Wojciechowski Z, Sheinbaum R, Zisman E. Thrombelastography. *The Internet Journal of Anesthesiology* 1997; 1: N3. Available at: <http://www.ispub.com/journals/IJA/Vol1N3/teg.htm>. Published 1 July, 1997; last updated 28 January 1999.
21. Hemker HC, et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33: 4 -15.
22. Turecek PL, Varadi K, Keil B et al. Factor VIII inhibitor-bypassing agents act by inducing thrombin generation and can be monitored by a thrombin generation assay. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33: 16 -22.
23. Hemker HC, et al. The Calibrated Automated Thrombogram (CAT): a universal routine test for hyper- and hypocoagulability. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32: 249 -253.
24. Van Veen JJ, Gatt A, Makris M. Thrombin generation testing in routine clinical practice: are we there yet? *British Journal of Haematology* 2008;142:889 -903.
25. Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Bardos P, et al. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. *Blood* 1996; 88: 900–906.

26. Andrew M, Vegh P, Johnston M, et al. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992; 80: 1998–2005.
27. Cvirn G, Gallistl S, Muntean W. Effects of antithrombin and protein C on thrombin generation in newborn and adult plasma. *Thromb Res* 1999; 93: 183–190.
28. Andrew M, Schmidt B, Mitchell L, et al. Thrombin generation in newborn plasma is critically dependant on the concentration of prothrombin. *Thromb Haemost* 1990; 63: 27–30.
29. Summaria L. Comparison of human normal, full-term, fetal and adult plasminogen by physical and chemical analyses. *Haemostasis* 1989; 19: 266–273.
30. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost* 2006; 95: 362–372.
31. Hermansen MC. Nucleated red blood cells in the fetus and newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: F211–215.
32. Katz JA, Moake JL, McPherson PD et al. Relationship between human development and disappearance of unusually large von Willebrand factor multimers from plasma. *Blood* 1989; 73: 1851–1858.
33. Del Vecchio A, Latini G, Henry E, Christensen RD. Template bleeding time of 240 neonates born at 24 to 41 weeks gestation. *J Perinatol* 2008; 28: 427–423.
34. Saxonhouse MA, Sola MC. Platelet function in term and preterm neonates. *Clin Perinatol* 2004; 31: 15–18.
35. Levy-Shraga Y, Maayan-Metzger A, Lubetsky A, et al. Platelet function of newborns as tested by the Cone and Plate(let) analyser correlates with gestational age. *Acts Haematol* 2006; 115: 152–156.
36. Whitten CW, Greilich PE. Thromboelastography: past, present, and future. *Anesthesiology* 2000; 92: 1223–1225.
37. Rivard GE, Brummel-Ziedins KE, Mann KG, et al. Evaluation of the profile of thrombin generation during the process of whole blood clotting as assessed by thrombelastography. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2039–2043.
38. Jackson GN, Ashpole KJ, Yentis SM. The TEG vs the ROTEM thromboelastography/thromboelastometry systems. *Anaesthesia* 2009; 64: 212–215.
39. Miller BE, Guzzetta NA, Tosone TR, et al. Tissue factor-activated thromboelastograms in children undergoing cardiac surgery: Baseline values and comparisons *Anesth Analg* 2003; 97: 1289 –1293.

40. Davidson SJ, McGrowder D, Roughton M, et al. Can ROTEM thromboelastometry predict postoperative bleeding after cardiac surgery *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22: 655–661.
41. Chan AKC, Leaker M, Burrows FA, et al. Coagulation and fibrinolytic profile of paediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Thomb Haemost* 1997; 77: 270–277.
42. Kern FH, Morana NJ, Sears JJ, et al. Coagulation defects in neonates during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*1992; 54: 541–546.
43. Haizinger B, Gombotz H, Rehak P G. et al. Activated thrombelastogram in neonates and infants with complex congenital heart disease in comparison with healthy children. *Br J Anaesth* 2006; 97: 545–552.
44. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Ostermann H, Strauss R, Keinecke HO, Warren BL, Opal SM. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2006;4:90–97. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01697.x
45. Rugeri L, Levrat A, David JS, Delecroix E, Floccard B, Gros A, Allaouchiche B, Negrier C. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost.* 2007;5:289–295. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02319.x.
46. Anderson L, Quasim I, Soutar R, Steven M, Macfie A, Korte W. An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit. *Transfus Med.* 2006;16:31–39. doi: 10.1111/j.1365-3148.2006.00645.x.
47. Mittermayr M, Streif W, Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Klingler A, Oswald E, Bach C, Schnapka-Koepf M, Innerhofer P. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesth Analg.*2007;105:905–917.doi:10.1213/01.ane.0000280481.18570.27. table of contents.
48. Kang Y., Marquez D., Lewis J., Bontempo F., Shaw B., Starzl T. & Winter P. (1985) Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesthesia and Analgesia* 64, 888–896.

49. Spiess B., Gilles B., Chandler W. & Verrier E. (1995) Changes in transfusion therapy and reexploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 9,168–173.
50. Shore-Lesserson L., Manspeizer H., DePerio M., Francis S., Vela-Cantos F. & Ergin M. (1999) Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesthesia and Analgesia* 88, 312–319.
51. Chantarangkul V, et al. Thrombin generation assessed as endogenous thrombin potential in patients with hyper- or hypo-coagulability. *Haematologica* 2003; 88: 547 - 554.
52. Butenas, S., van't Veer, C. & Mann, K.G. (1999) 'Normal' thrombin generation. *Blood*, 94, 2169-2178.
53. Rajasekhar D, Barnard M, Francis J, et al. Platelet hyporeactivity in very low birth weight neonates. *Thromb Haemost* 1997; 77: 1002–1007.
54. Strauss et al. Clot formation by thromboelastography and gestational age, *Thrombosis and Haemostasis* 103.2/2010
55. Andrew M, B. Paes, R. Milner, Johnston M, Mitchell L; Development of the human coagulation system in the healthy premature infant *Blood*. Vol 72, No: 5 pp 1651 - 1657, 1988
56. Corrigan JJ, Kiye J., Protrombin levels in cord blood, correlation of coagulant activity with immunoreactive protein, *J. Pediatr* 97: 979-983, 1980
57. Richard, C. Dicksan, Thomas M. Stublos, John Lazarchick, Antenatal vitamin K therapy of the low birth weight infant, *Am J. Obstet Gynecol.* Vol 81, No: 2 251-253, 1993 Vol 1, 85 - 89, 1994
58. Avroy A. Fanaroff, Richard J. Martin, *Neonatal Perinatal Medicine*, Chapter 40, The blood and Haemopoietic System 970, 1992
59. Bernard DR; Simmons MA; Hathaway WE Coagulation Studies in extremely premature. *Pediatrics Pediatr Res (Pediatric research)* 1979 Dec: 13 (12), 1330-5
60. Beverly DW; Chance GW; Inwood MJ; Schaus M; O Keefe B. intraventricular haemorrhage and haemostasis defects *Archives of disease in childhood*. 1984 May 59 (5); 444-8
61. Dube B; Dube RK; Bhargava V; Kolindewala JK, Kota VL; Das BK. Hemostatic parameters in newborn I. Effect of gestation and rate of intrauterine growth. *Thrombosis and haemostasis*. 1986 Feb 28 55 (1); 47-50

62. Seguin JH; Topper WH. Coagulation Studies in very low birthweight infants. American Journal of Perinatology. 1994 Jan: 11 (1): 27-9
63. Schneider DM; Van Tempelhoff GF; Herrle B; Heilmann L Maternal and cord blood hemostasis at delivery. Journal of perinatal medicine 1997; 25 (1): 55-61
64. Bowill E.G., Soll R., M.Lynch, Vitamin K1 metabolism and the production of Des-Carboxy Prothrombin and Protein C in the term and premature neonate, Blood, Vol 81, No:1, 77-83, 1993
65. AJDC Çocuk Hastalıkları Dergisi: Prof.Dr.Olcay Neyzi 4-5 sayı, s.144-6, 1993
66. Peters M, Ten Cate J.W, Jansen E, Breederveld C, Coagulation and fibrinolytic factors in the first week of life in healthy infants, J Pediatr 106: 292, 1985
67. Neyzi O, Ertuğrul T.Y, Pediatri Cilt 2; 3.baskı: Kan hastalıkları ve pıhtılaşma bozuklukları (1110-27) Nobel Tıp 2002
68. Behman R.E, Vaughan V.C, Nelson Textbook of Pediatrics 14th Edition, The fetus and neonatal infants, disturbances of the blood, 409-15, 1992
69. Neyzi O, Ertuğrul T.Y, Pediatri Cilt 1, 3.baskı: Yenidoğan ve hastalıkları. Yenidoğan hemorajik hastalığı s.424-6, Beslenme ve beslenme bozuklukları-K vitamini (365-366), K vitamini eksikliği ve fazlalığı (419-420), 2002
70. Nathan and Oski hematology of infancy and childhood, The hemostatic system in the infant, 4th edition, 115-36, 1993
71. Whitby L.G, Blackwell, Lecture notes on clinical chemistry, 13th edition, coagulation factors, 179-83, 1994
72. Corrigan J.J, Kiye JJ, Prothrombin levels in cord blood, correlation of coagulant activity with immunoreactive protein, J Pediatr 97; 979-83, 1980
73. Montgomery-RR, Marlar-RA, Gill-JC, Newborn Hemostasis, Clin Hematology 14: 443-60, 1985

EKLER:



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : B.30.2.EGE.0.20.05.00/OY/ 990 - 393
Karar No:11-7/17

22 AĞU 2011

Sayın
Doç. Dr. Mehmet YALAZ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Kurulumuza başvurusunu yaptığınız "**Preterm ve Term Yenidoğanda Tromboelastogram ve Trombin Jenerasyon Test Sonuçlarının Karşılaştırılması.**" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmaktadır.

Ayrıca ilgili yönerge gereği araştırmaya başlama bildirimiminin, bir yıllık süreyi aşması durumunda Yıllık Bildirimlerin, 7 gün içinde Ciddi Advers Olay Bildirimlerinin, bitirme tarihinin ve Sonuç Raporunun Kurulumuza sunulması ve her türlü yazışmanın araştırma tam adı/kodu, karar tarih ve sayısı bildirilerek (Etik Kurul Bilgilendirme Formu ekinde) yapılması gerekmektedir.

Başvuru dosyası kapsamında, araştırma giderlerinin Bilimsel Araştırma Fonu tarafından karşılanacağına ilişkin sunulmuş bulunan belge doğrultusunda, araştırmanızın desteklendiğine dair belgenin alınmasından sonra çalışmaya başlanması ve süreç içinde bu belgenin Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof. Dr. Aytül ÖNAL
Başkan Yardımcısı

EK: İlgili Etik Kurul Kararı



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	-
	PROTOKOL ADI	Preterm ve Term Yenidoğanda Tromboelastogram ve Trombin Jenerasyon Test Sonuçlarının Karşılaştırılması.
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI/ ADI	Doç. Dr. Mehmet YALAZ
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	EÜTF. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.
	DESTEKLEYİCİ FİRMA	Bilimsel Araştırma Proje Fonu (BAP)
FAZİ	İlaç Dışı	

ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
-------------------------------	--	-------------------------------------	--	---------------------------------------

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi / Değişiklik No. Su	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	05.07.2011 / Ver. No. 1	Türkçe
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLURU	09.08.2011 / Ver. No. 2	Türkçe
OLGU RAPOR FORMU	-	Türkçe	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 11-7/17	Tarih :
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda adı geçen araştırmaya başlanmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
----------------------	--

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Kaan KAVAKLI Başkan	Çocuk Sağlığı Hst. ve Çocuk Kan Hst	E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hst. AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Aytül ÖNAL Başkan Yardımcısı	Tıbbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Suna TOKSAVUL Üye	Protetik Diş Tedavisi	E.Ü. Diş Hek. Fakültesi Protetik Diş Tedavisi AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Hayriye ELBİ Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E. Ü. Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Bülent SEMERCİ Üye	Üroloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Zeliha KERRY Üye	Farmakoloji	EÜ. Eczacılık Fakültesi AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Süheyla ALTUĞ ÖZSOY Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği	EÜ. Hemşirelik Yüksek Okulu AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Zeki KARASU Üye	İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji	E.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Osman ZEKİOĞLU Üye	Patoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Yasemin AKÇAY Üye	Tıbbi Biyokimya	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN Üye	Tıp Tarihi ve Etik	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 15	Rev. Tarihi / No.su: 03.11.2010/04	Sayfa 33/126
----------------------------------	------------------	---------------------------------------	-----------------



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

KARAR BİLGİLERİ		Karar No : 11-7/17				
Doç. Dr. Şafak TANER Üye	Halk Sağlığı	E. Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Ayşe EROL Üye	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Timur KÖSE Üye	Biyostatistik	E.Ü. Tıp Fakültesi Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Av. Özge TÜRKÖĞLU Üye	Avukat	EÜ. Döner Sermaye İşletme Müdürlüğü Hukuk Bürosu	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	TOPLANTIYA KATILMADI
Uzm. Ecz. Ebru BEDİR Raportör	Eczacı	E.U. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	TOPLANTIYA KATILMADI
Fatma BÜYÜKAKKUŞ Üye	Ziraat Mühendisi	Emekli	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su.	Sayfa
	15	03.11.2010/04	34/126



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	-
	PROTOKOL ADI	Preterm ve Term Yenidoğanda Tromboelastogram ve Trombin Jenerasyon Test Sonuçlarının Karşılaştırılması.
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI/ ADI	Doç. Dr. Mehmet YALAZ
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	EÜTF. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.
	DESTEKLEYİCİ FIRMA	Bilimsel Araştırma Proje Fonu (BAP)
	FAZİ	İlaç Dışı

ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
-------------------------------	--	-------------------------------------	--	---------------------------------------

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi / Değişiklik No. Su	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	05.07.2011 / Ver. No. 1	Türkçe
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLURU	09.08.2011 / Ver. No. 2	Türkçe
OLGU RAPOR FORMU	-	Türkçe	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 11-7/17	Tarih :
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmannın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda adı geçen araştırmaya başlanmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
----------------------	--

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı / Adı / Soyadı / EK Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Kaan KAVAKLI Başkan	Çocuk Sağlığı Hst. ve Çocuk Kan Hst	E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hst. AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Aytül ÖNAL Başkan Yardımcısı	Tıbbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Suna TOKSAVUL Üye	Protetik Diş Tedavisi	E.Ü. Diş Hek. Fakültesi Protetik Diş Tedavisi AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Hayriye ELBİ Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Bülent SEMERCİ Üye	Üroloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Zeliha KERRY Üye	Farmakoloji	EÜ. Eczacılık Fakültesi AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Süheyla ALTUĞ ÖZSOY Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği	EÜ. Hemşirelik Yüksek Okulu AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Zeki KARASU Üye	İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji	E.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Osman ZEKİOĞLU Üye	Patoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Yasemin AKÇAY Üye	Tıbbi Biyokimya	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN Üye	Tıp Tarihi ve Etik	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	15	03.11.2010/04	33/126



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

KARAR BİLGİLERİ		Karar No : 11-7/17				
Doç. Dr. Şafak TANER Üye	Halk Sağlığı	E. Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Ayşe EROL Üye	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Timur KÖSE Üye	Biyoistatistik	E.Ü. Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Av. Özge TÜRKÖĞLU Üye	Avukat	EÜ. Döner Sermaye İşletme Müdürlüğü Hukuk Bürosu	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	TOPLANTIYA KATILMADI
Uzm. Ecz. Ebru BEDİR Raportör	Eczacı	E.U. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	TOPLANTIYA KATILMADI
Fatma BÜYÜKAKKUŞ Üye	Ziraat Mühendisi	Emekli	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	15	03.11.2010/04	34/126