

T.C.  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ABD  
ANKARA



**TERM VE PRETERM  
YENİDOĞANLARDA TROMBOSİT  
AGREGASYONU**

**107942**

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tayfun UÇAR

107942

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Sabri KEMAHLI

ANKARA - 2001

T.C.  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ABD  
ANKARA

**TERM VE PRETERM  
YENİDOĞANLARDA TROMBOSİT  
AGREGASYONU**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tayfun UÇAR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Sabri KEMAHLI

**ANKARA - 2001**

# İÇİNDEKİLER

<b>BÖLÜM</b>	<b>SAYFA</b>
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	2
Trombopoez .....	2
Trombositler .....	4
Trombosit membran yapısı .....	4
Trombosit glikoprotein yapısı .....	5
Trombosit hücre iskeleti .....	5
Trombosit granülleri .....	6
Trombosit fonksiyonları .....	7
Adezyon .....	10
Agregasyon .....	11
Standart agregasyon ajanları .....	12
Sekresyon .....	13
Yenidoğanlarda trombosit fonksiyonları .....	14
TROMBOSİT AGREGASYON ÇALIŞMALARI .....	21
MATERYAL VE YÖNTEM .....	23
BULGULAR .....	26
TARTIŞMA VE SONUÇ .....	53
ÖZET .....	58
KAYNAKLAR .....	60

## TABLÖLAR

<b>Tablo No:</b>	<b>Sayfa No:</b>
<b>Tablo 1:</b> Kontrol grubunun tam kan parametreleri .....	28
<b>Tablo 2:</b> Kontrol grubunun ristosetin, kollagen ve ADP ile elde edilen agregasyon yanıtları(amplitüd) .....	29
<b>Tablo 3:</b> Kontrol grubunun agregan ajanlara alınan yanıtları .....	27
<b>Tablo 4:</b> Kontrol grubuna ait tam kan sayım parametreleri .....	27
<b>Tablo 5:</b> Preterm yenidoğanların tam kan parametreleri .....	32
<b>Tablo 6:</b> Preterm yenidoğanların ristosetin, kollagen ve ADP ile elde edilen agregasyon yanıtları (amplitüd) .....	33
<b>Tablo 7:</b> preterm yenidoğanların agonislerle elde edilen agregasyon yanıtları .....	34
<b>Tablo 8:</b> Preterm yenidoğanlarda tam kan parametrelerinin değerlendirimi .....	34
<b>Tablo 9:</b> Dönem I preterm yenidoğanların kontrol grubu ile karşılaştırılması .....	36
<b>Tablo 10:</b> Dönem II preterm yenidoğanların kontrol grubu ile karşılaştırılması .....	37
<b>Tablo 11:</b> Dönem III preterm yenidoğanların kontrol grubu ile karşılaştırılması .....	37
<b>Tablo 12:</b> Dönem I ile Dönem II preterm yenidoğanların karşılaştırılması .....	37

<b>Tablo 13:</b> Dönem II ile Dönem III preterm yenidoğanların karşılaştırılması .....	38
<b>Tablo 14:</b> Preterm yenidoğanların tam kan parametrelerindeki zamanla değişim .....	38
<b>Tablo 15:</b> Preterm yenidoğanların tam kan parametrelerindeki zamanla değişim .....	38
<b>Tablo 16:</b> Term yenidoğanların tam kan parametreleri .....	41
<b>Tablo 17:</b> Term yenidoğanların ristosetin, kollagen ve ADP ile elde edilen agregasyon yanıtları (amplitüd) .....	42
<b>Tablo 18:</b> Term yenidoğanların agonislerle elde edilen agregasyon yanıtlarının istatistiksel değerlendirimi .....	43
<b>Tablo 19:</b> Term yenidoğanlarda tam kan parametrelerinin istatistiksel Değerlendirimi .....	43
<b>Tablo 20:</b> Dönem I term yenidoğanların kontrol grubu ile karşılaştırılması .....	45
<b>Tablo 21:</b> Dönem I term yenidoğanların kontrol grubu ile karşılaştırılması .....	46
<b>Tablo 22:</b> Dönem I term yenidoğanların kontrol grubu ile karşılaştırılması .....	46
<b>Tablo 23:</b> Dönem I ile Dönem II term yenidoğanların karşılaştırılması .....	46

---

<b>Tablo 24:</b> Dönem II ile Dönem III term yenidoğanların karşılaştırılması .....	47
<b>Tablo 25:</b> Preterm yenidoğanların tam kan parametrelerindeki zamanla değişim .....	47
<b>Tablo 26:</b> Preterm yenidoğanların tam kan parametrelerindeki zamanla değişim .....	47
<b>Tablo 27:</b> Dönem I term ve preterm yenidoğanların karşılaştırılması .....	48
<b>Tablo 28:</b> Dönem II term ve preterm yenidoğanların karşılaştırılması.....	49
<b>Tablo 29:</b> Dönem III term ve preterm yenidoğanların karşılaştırılması.....	49
<b>Tablo 30:</b> Term, preterm ve kontrol grubunun Ristosetin ile elde edilen agregasyon yanıtları .....	50
<b>Tablo 31:</b> Term, preterm ve kontrol grubunun Kollagen ile elde edilen agregasyon yanıtları .....	50
<b>Tablo 32:</b> Term, preterm ve kontrol grubunun ADP ile elde edilen agregasyon yanıtları .....	50

## ŞEKİLLER

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1: Hemostatik tıkaçın oluşumu .....	8
Şekil 2: Agregasyonda kimyasal reaksiyonlar .....	10
Şekil 3: Kollagen ve Ristosetin ile elde edilen normal agregasyon yanıtı.....	66
Şekil 4: ADP ile elde edilen normal agregasyon yanıtı .....	67
Şekil 5: Kollagen ve Ristosetin ile elde edilen yetersiz agregasyon yanıtı.....	68
Şekil 6: ADP ile elde edilen yetersiz agregasyon yanıtı .....	69

## GRAFİKLER

**Grafik No:**

**Sayfa No:**

**Grafik 1:** Preterm yenidoğanlarda Ristosetin ile elde edilen

Agregasyon ..... 35

**Grafik 2:** Preterm yenidoğanlarda Kollagen ile elde edilen

Agregasyo ..... 35

**Grafik 3:** Preterm yenidoğanlarda ADP ile elde edilen

Agregasyon ..... 36

**Grafik 4:** Term yenidoğanlarda Ristosetin ile elde edilen

Agregasyon ..... 44

**Grafik 5:** Term yenidoğanlarda Kollagen ile elde edilen

Agregasyon ..... 44

**Grafik 6:** Term yenidoğanlarda ADP ile elde edilen

agregasyon ..... 45

**Grafik 7:** Term, preterm yenidoğanlar ile kontrol grubunda

Ristosetin ile agregasyon ..... 51

**Grafik 8:** Term, preterm yenidoğanlar ile kontrol grubunda

Kollagen ile agregasyon ..... 51

**Grafik 9:** Term, preterm yenidoğanlar ile kontrol grubunda

ADP ile agregasyon ..... 52



## GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan döneminin bir çok yönden çocukluk yaş dönemlerinden oldukça farklı özellikleri olduğu bilinmektedir. Son yıllarda tıptaki gelişmelere paralel olarak çok düşük gestasyonel yaşa sahip bebeklerin yaşayabilmeleri mümkün olmuştur. Yenidoğan dönemine ait farklılıklara; preterm, özellikle de çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerin fizyolojisindeki farklılıklar eklenmiştir. Bu farklılıklardan biri de anneleri veya diğer erişkin trombositlerine oranla yetersiz fonksiyona sahip trombositlerinin olmasıdır. Bu durum yenidoğan trombositlerinin geçici hipofonksiyonu olarak adlandırılmaktadır.

Yenidoğanların geçici trombosit hipofonksiyonları çeşitli araştırmalarla ortaya konmaya çalışılmıştır. Term yenidoğanlarla karşılaştırıldığında preterm yenidoğanların trombosit fonksiyonları ile ilgili çalışmalar oldukça azdır. Preterm yenidoğanlarda trombosit hipofonksiyonunun daha şiddetli ve uzun sürdüğü bildirilmiş ise de, term ve preterm yenidoğanların karşılaştırılarak yapıldığı bir çalışma yoktur.

Bu çalışmada term ve preterm yenidoğanların trombosit fonksiyonlarının ayrı ayrı denetlenmesi ve normalleşme süresinin belirlenmesi planlanmıştır.

Bu çalışmada term ve preterm yenidoğanların trombosit fonksiyonları değerlendirilecektir. Eğer trombosit fonksiyonlarında yetersizlik saptanırsa, yaşamlarının hangi döneminde normale geldiğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca term ve preterm yenidoğanlar arasında trombosit fonksiyonları açısından farklılığın olup olmadığının belirlenmesi de planlanmıştır. Bu bulgular trombosit fonksiyonlarındaki anormalliklerin erken tanınması açısından da önemlidir.

## GENEL BİLGİLER

### TROMBOPOEZ

Kan hücreleri tek bir ortak hücreden köken almakta ve bu hücreye kök hücre denmektedir. Kök hücre hem mitozla kendini çoğaltabilmekte hem de değişik özellikleri olan hücelere farklılaşabilmektedir. Kök hücre, lenfoid kök hücre ve granülosit, makrofaj, eritrosit ve megakaryosit ön hücresi olan CFU - GEMM olmak üzere başlıca iki farklı hücreye dönüşmektedir. Daha sonraki aşamalarda farklılaşma devam etmekte, granülosit-makrofaj öncüsü CFU-GM, eozinofil öncüsü CFU-Eo, bazofil öncüsü CFU-baso, trombositlerin öncüsü CFU-Meg, eritrositlerin öncüsü BFU-e ve ondan da CFU-e oluşmaktadır (1).

Kordon kanında mononükleer hücrelerin %0.2-4.6'sı megakaryosit öncüsü hücrelerdir. Kemik iliğinde daha düşük oranda megakaryosit öncü hücresi bulunur. Kemik iliğindeki megakaryosit öncülerinden ilki, sitoplazmasında asetilkolinesteraz bulunan, GPIIb/IIIa yüzey markeri taşıyan, küçük mononükleer bir hücredir. Kemik iliğinde değişik trombosit proteinleri içeren çok sayıda hücre bulunmasına rağmen morfolojik olarak megakaryosit öncüsü oldukları saptanamaz. Bunlar CFU-meg ile megakaryoblast arasındaki ara formlardır ve promegakaryoblast olarak adlandırılırlar. Morfolojik olarak ayırt edilebilen ilk hücre megakaryoblasttır. Megakaryoblast, 15-50 µm çapında, geniş, oval veya atnalı şeklinde birkaç nükleusu olan, stoplazması dar, bazofilik ve sıklıkla uzantıları olan bir hücredir. Megakaryoblastların giderek büyümesi, sitoplazmalarının genişlemesi ve granüllerin belirmeye başlamasıyla promegakaryositler oluşur. Bu hücre 20-80 µm çapında oval veya düzensiz

nükleusa sahip, sítoplazması kırmızı veya polikromatofiliktir. Bu hücreden matür megakaryositler oluşur (2).

Trombositler megakaryositler içinde oluşur. Trombositler demarkasyon membran sistemi denen megakaryosit sítoplazması içindeki adalarda oluşurlar. Bu sistem Golgi ve endoplazmik retikulum membran yapılarının kendiliğinden birleşmesiyle oluşmaktadır. Bu nedenle trombosit membranı ile megakaryosit membranı aynı yapıda değildir. Megakaryositler kemik iliğinde sinüzoidal membrana yakın yerleşmiştir. Megakaryositlerdeki sitoplazmik uzantılar sinüzoid membranındaki endotel hücrelerini yırtarak venöz sinüslerin içine uzanır. Sitoplazmadaki granüler segmentlerde demarkasyon olur ve trombosit bu uzantıların parçalanması ile oluşur. Geride kalan nükleus da fagosite edilir. Bir megakaryositten 2000-4000 trombosit oluşur. Normal trombositler protein sentezleyemediğinden trombosit granülleri içindeki proteinler megakaryositler içinde sentezlenir. Trombosit oluşumunu uyaran bir faktör bir yandan demarkasyon membran sisteminin oluşumunu ve trombosit fragmentasyonunu uyarırken bir yandan da alfa granüller içindeki proteinlerin oluşumu ve paketlenmesini de uyarır (2). Megakaryositlerin öncüleri morfolojik olarak belirlenebilir duruma geldiklerinde üreme yetenekleri yoktur. Promegakaryoblasttan sonra olgunlaşma aşamaları başlamaktadır. Nükleus maturasyonu için çekirdek materyali DNA senteziyle iki katına çıkar ancak bölünme gerçekleşmez. Bu olaya endomitoz denir. Sonuçta 8N, 16N, 32N ve 64N kromozom içeren poliploid nükleuslu hücreler ortaya çıkar. Stoplazma ise giderek büyür, bazofilikliğı kaybolur ve granülleri artar. Böylece çok büyük boyutlarda ve nükleer materyali fazla hücreler meydana gelir. Bu olgunlaşma

insanda 5 günde olmaktadır. DNA sentezi megakaryoblast ve önceki aşamalarda olmaktadır. Daha sonra ise nükleusta morfolojik olarak lobulasyon olur. Megakaryositin ploidi ne kadar fazla ve sitoplazması ne kadar genişse yapılan trombosit sayısı da o kadar fazla olur (2,3).

Hematopoezin erken aşamalarında IL-3, SCF, GM-CSF, IL-6, IL-11 ve IL-1 etki etmektedir. CFU-Meg oluşuktan sonra ise bu faktörlerin bir kısmı etkilerine devam etmekte ancak esas etkiyi trombopoetin göstermektedir.

## **TROMBOSİTLER**

Trombositler normal dolaşımında  $140000-440000/\text{mm}^3$  arasında disk şeklinde olup uzun çapı  $1,5-3,0 \mu\text{m}$ , kalınlığı  $0,75 \mu\text{m}$  ve ortalama hacmi 7-10 fl hücrelerdir. Megakaryositlerin sitoplazmik parçaları olup çekirdek içermemektedir (4,5).

Trombositlerde endoplazmik retikulum nadir bulunur ve buna bağlı olarak da çok az protein sentezi vardır. Trombositlerin temel hücre elemanlarını granüller (alfa ve delta granüller, lizozomlar ve mikroperoksizomlar), hücre içi membran sistemleri, hücre iskeleti (mikrotübüller ve mikrofilamanlar), glikolipit ve fosfolipitlerden oluşan çift katlı plazma membranı ile bunun üzerinde bulunup reseptör görevi gören glikoproteinler oluşturur (4,5).

### **Trombosit Membran Yapısı**

Çift katlı (bilaminar) glikoprotein ve fosfolipitten oluşur. Hücre membranında glikoprotein yapısında dışardan gelen uyarıları hücre içine ileten adezyon reseptörleri içerir. Membran yapısında ayrıca mukopolisakkaritler, Mg

bağımlı ATP'ase, yüzey ilişkili kanaliküler sistem ve submembran tübüler sistem bulunur. Trombosit membranı hemostaz, ateroskleroz, tromboz, vasküler onarım, angiogenesis, inflamasyon, metastaz ve bazı immünolojik mekanizmalarla yakından ilişkilidir (4,5).

### **Trombosit Glikoprotein Reseptörleri**

Plazma membranı üzerinde bulunup, reseptör görevi gören glikoprotein yapısındaki integrinlerdir. Bu integrinler alfa ve beta subünitlerinden oluşup birbirlerine non kovalent bağlarla bağlıdırlar. Bu integrinlerdeki yapısal veya sayısal yokluk trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olur (4,6).

#### **Trombosit membran reseptörleri**

GP Ia/IIa	:Kollagen reseptörü
GP Ic/IIa	:Fibronektin, Laminin reseptörü
GP IV	:Kollagen, trombospondin reseptörü
GP V	:Trombin tarafından hidrolize edilmiş glikoprotein
GP Ib/IX	:vWF , trombin reseptörü
GP IIb/IIIa	:Fibrinojen, vWF, vitronektin, fibronektin ve trombospondin reseptörü
GP VnR/IIIa	:Vitronektin reseptörü

### **Trombosit Hücre İskeleti**

Trombosit hücre iskeleti mikrotübüller ve mikrofilamanlardan oluşur. Mikrotübüller tübülün proteininden oluşup istirahat halindeki trombositin şeklini sağlar. Mikrofilamanlar plazma membranı ve mikrotübüler sistem arasında

bulunur. Spekrin ve aktin proteinlerinden oluşur. Aktin bağlayıcı protein, aktin ile glikoprotein Ib-IX'u bağlar. Böylece hücre iskeleti ile plazma membranı arasındaki ilişki sağlanmış olur. Mikrotübüler talin proteini aktin ve glikoprotein IIb/IIIa kompleksini bağlar. Bunun sonucunda hücre iskeleti glikoprotein IIb/IIIa'ya bağlanan fibrinojen ile ilişki kurar. Bu ilişki pıhtı retraksiyonu için önemlidir (6).

## **TROMBOSİT GRANÜLLERİ**

- 1- Alfa granüller
- 2- Yoğun granüller
- 3- Lizozom
- 4- Mikroperoksizomlar

### **Alfa Granüller**

Alfa granüller, protein yapısında koagülasyon ve hemostazda görevli önemli maddeler içerir. Alfa granül proteinleri; plazma proteinleri ile aynı düzeyde bulunanlar (fibrinojen, albümin, fibronektin vb.), trombosit spesifik proteinler ki plazmaya göre trombositlerde daha fazla bulunur (platelet faktör 4, beta tromboglobülin benzeri proteinler) ve plateletlerde yüksek konsantrasyonda ancak plazmada düşük konsantrasyonda bulunan proteinler (thrombospondin, trombosit kaynaklı büyüme faktörü –platelet derived growth factör-, amiloid beta protein prekürsörü) şeklinde gruplandırılırlar (7,8).

## **Yoğun Granüller**

Yoğun granüllerde trombosit fonksiyonlarının sağlanması için oldukça önemli maddeler içerir. Serotonin, nükleotidler –ATP, ADP, GTP, GDP, P<sub>Pi</sub>, P<sub>i</sub>- ve metal iyon –kalsiyum, magnezyum- gibi yüksek molekül ağırlıklı kompleksler depolanmıştır. Bu maddelerin koagülasyon ve hemostazda çok önemli fonksiyonları vardır (7,8).

## **Lizozom ve Peroksizomlar**

Trombositi lizozom ve peroksizomları diğer hücrelerdeki analoglarından farklı değildir. Trombosit lizozomları beta glukorinidaz, beta galaktosidaz ve beta N asetil glukosaminidaz gibi glikosidazları; katepsin D ve E ve nötral proteaz gibi proteazları içerir. Trombosit peroksizomları ise katalaz ve diğer oksidazları içerir. Trombositlerin trombin ve kollagen gibi agonistlerle uyarılması ile bazı lizozomal enzimlerde eksositoz görülür (7,8) .

## **TROMBOSİT FONKSİYONLARI**

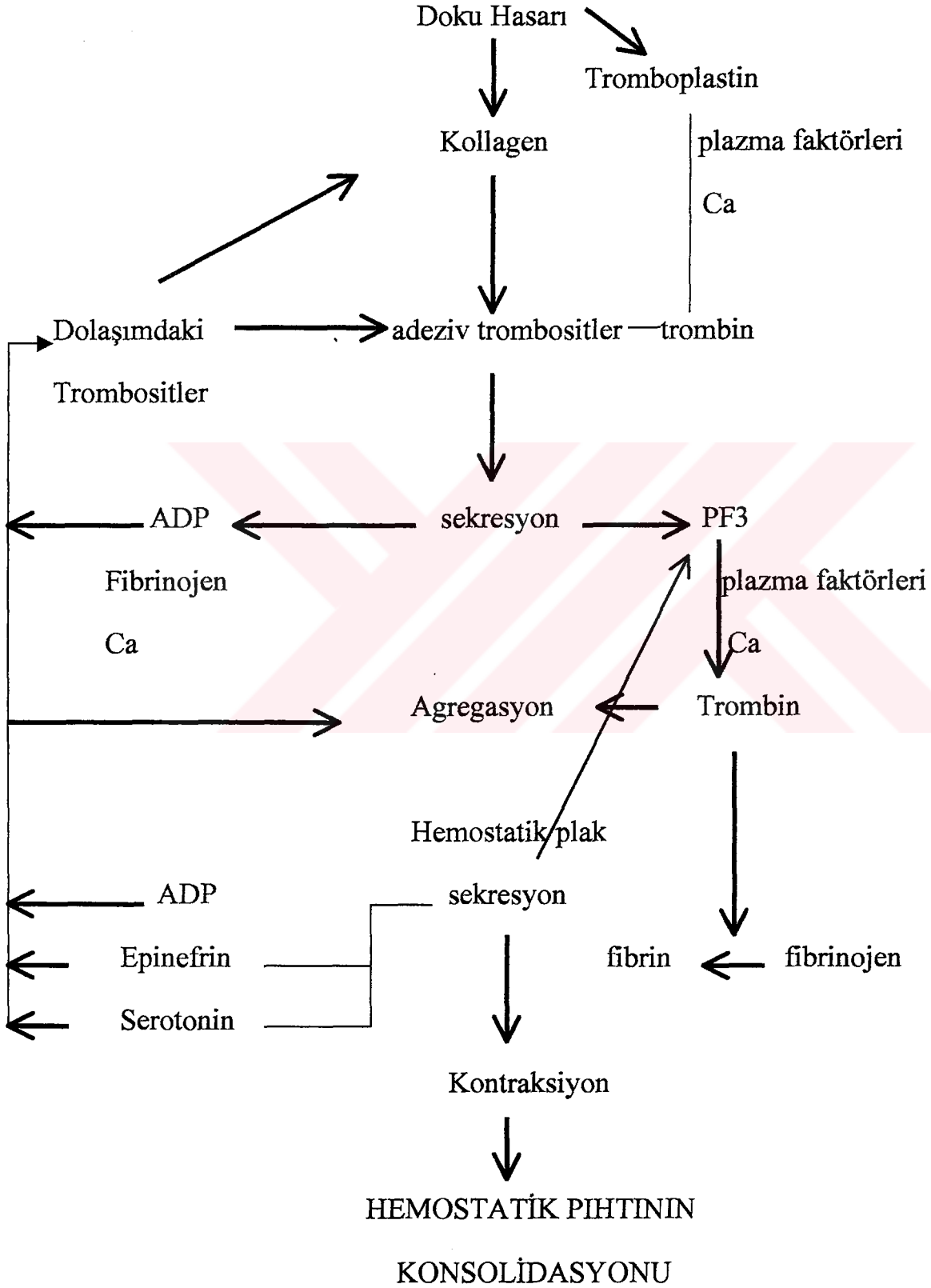
Dolaşımdaki trombositler fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol alırlar. Fizyolojik olarak hemostazisin sağlanmasında, endotel fonksiyonlarının desteklenmesinde, detoksifikasyonda, fagositozda ve sitosidal aktivitede bulunurlar. Patolojik olarak da inflamatuvar olaylarda, transplant rejeksiyonunda, gut hastalığında, tromboz ve embolizmde ve kanser metastazlarında rol alırlar (9).

Trombositler vasküler yaralanmalar ve humoral pıhtılaşma mekanizmalarının uyarılması ile tıkaç oluşturarak hemostazide görev alırlar. Bu

fonksiyonu vasküler bütünlüğün korunmasında önemli role sahip olup, bu durum üç ana mekanizma ile sağlanır; adezyon, agregasyon ve sekresyon (5,9).

Damar yaralanması olduğu zaman trombositler subendotelyal bölgeye yapışırlar. Adezyonu takiben trombositlerde depolanmış maddelerin salınımı gerçekleşir. Agregasyonun başlamasında promotor görevi olan ADP salınımı olur ki bu salınım kanamanın durdurulmasında primer öneme sahiptir. Trombosit tıkaçı hemostatik savunmanın ilk parçasını oluşturur. PF3 aktivitesi ile trombin ve fibrin pıhtılarının oluşumu sağlanarak trombosit tıkaçının konsolidasyonu sağlanır. Trombin ayrıca potent bir trombosit salgılatıcı ve agregatördür. Bu süreç hızlı ve güçlü bir sıklustur (5,9)(Şekil 1).





Şekil 1: Hemostatik tıkaçın oluşumu

## ADEZYON

Endotel bütünlüğü bozulduğu zaman trombositler subendotelyal yapılara (kollagen, fibronektin, laminin, fibrinojen) adezyon reseptörleri ile bağlanırlar. Kan akımının yavaş olduğu bölgelerde GP Ia/IIa, GP IV reseptörü ile kollagene direkt adezyon gösterirler. Arteriollerde ve mikrosirkülasyonda olduğu gibi kan akımının hızlı olduğu bölgelerde trombositlerin subendotelyal bölgedeki adeziv proteinlere bağlanabilmesi için yine bu bölgedeki von Willebrand faktörüne ve buna özgü bir reseptör olan trombosit glikoprotein (GP) Ib/IX kompleksine gereksinim vardır (4,5,10).

## AGREGASYON

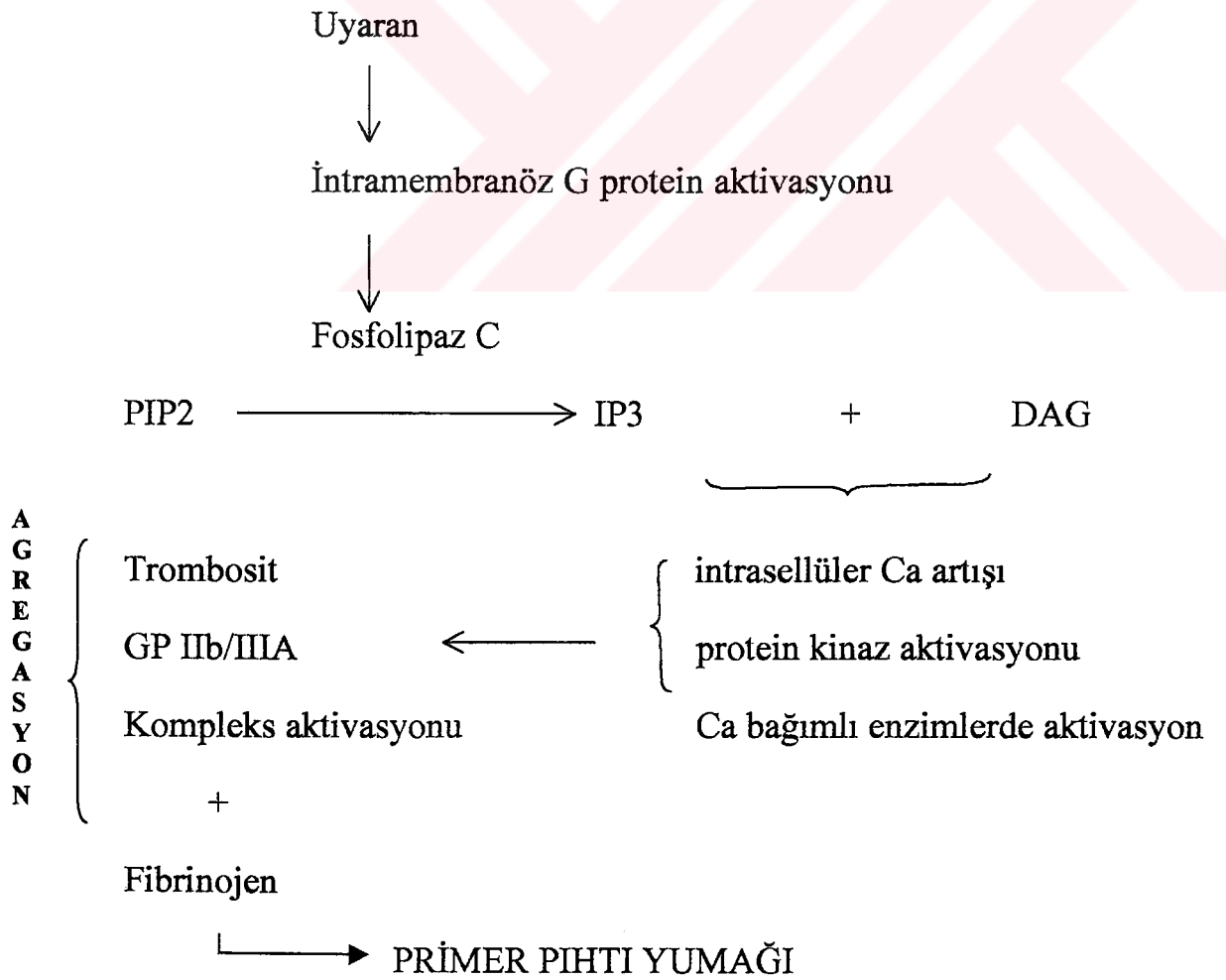
Adezyondan sonra bölgeye gelen trombositlerin hemostatik tıkaçın oluşması için fibrin bağları ile birbirlerine birleşmeleridir. Agregasyon için trombosit membranı fizyolojik trombosit uyarıcıları ile uyarılır. Bu uyarıcılar; Kuvvetli uyarıcılar: trombin, kollagen, tromboksan A<sub>2</sub>, PG endoperoksidazlar, vazopressin. Kuvvetli uyarıcılarla agregasyonun oluşması için sekresyona ihtiyaç yoktur ve siklooksijenaz inhibitörleri ile inhibe edilemezler (10).

Zayıf uyarıcılar: ADP, epinefrin ve serotonin. Zayıf uyarıcılar ile agregasyonun oluşması için sekresyona ihtiyaç olup siklooksijenaz inhibitörleri ile inhibe edilirler (10).

Agregasyon için GP IIb/IIIa reseptörü, kollagen, vWf, Ca ve fibrinojene ihtiyaç vardır. Fizyolojik trombosit uyarıcıları ile membran reseptörleri ve intramembranöz G proteini uyarılır. Bu uyarı fosfolipaz C'yi aktive ederek

fosfotidil inositol 4-5 DP (PIP2)'ın hidrolize olmasına neden olur. Bu hidrolizasyon ile inositol 1,4,5 trifosfat (IP3) ve 1,2 diaçilgliserol (DAG) oluşur. IP3 ve DAG trombosit aktivasyonunda ikincil uyarı fonksiyonu görür (10,11).

IP3 hüce içine Ca girişini sağlayarak Ca bağımlı enzimlerin aktive olmasını sağlar. DAG da protein kinaz aktivasyonunu sağlayarak trombosit yüzeyindeki GP IIb/IIIa kompleksinde konformasyonel değişikliğe yol açarak bu kompleks üzerindeki fibrinojen reseptörünün ortaya çıkmasını sağlarlar. Bu reseptör ayrıca fibronektin de bağlamaktadır. Bunu takiben serumda bulunan fibrinojen molekülleri trombosit membranında GP IIb/IIIa üzerindeki reseptöre bağlanarak trombosit agregasyonunun oluşmasını sağlar (10,11)(Şekil 2).



Şekil 2: Agregasyonda kimyasal reaksiyonlar

## **STANDART AGREGASYON AJANLARI**

### **Kollagen**

Subendotelyal bir komponent olup in vivo trombosit adezyonuna neden olmakta, ayrıca trombosit agregasyonunda da görev almaktadır. Tendonlardan elde edilen kollagen süspansiyonu ile oluşturulan agregasyon, bir duraklama periyodu sonrası görülebilmektedir. Bu durum kollagenin sebep olduğu agregasyonda trombositlerden ADP salınımının aracılık etmesine bağlıdır. Dolayısıyla kollagene bağlı agregasyon trombositlerden ADP salınımının indirekt ölçümünü sağlar ve ADP ye trombosit agregasyon yanıtı hakkında bilgi verir (11).

### **Epinefrin**

Epinefrin direkt trombositlere etki ederek primer agregasyon yanıtının oluşumunu sağlar. Epinefrin agregasyona neden olmakla birlikte trombositlerden ADP salınımı ile ikincil agregasyona da sebep olmaktadır. Trombositlerin epinefrine yanıtı primer yanıtta anormallikleri, salınımı (sekresyon) ve trombositlerin ADP ye yanıtını gösterebilmektedir (11).

### **ADP**

ADP direkt etki ile primer agregasyon yanıtının oluşumunu sağlar. Herhangi bir duraklama periyodu gözlenmeyip agregasyon yanıtı ADP konsantrasyonuna bağımlı değişiklik göstermektedir. İkincil agregasyon yine trombositlerden ADP salınımına bağlı görülmektedir (11).

## **Ristosetin**

Potent bir trombosit agregatörü olup trombositopeniye neden olan bir antibiyotiktir. Ristosetin diğer ajanlardan farklı bir yöntemle agregasyona neden olur. Özellikle von Willebrant hastalığı ayırıcı tanısında ristosetin ile agregasyon yanıtının değerlendirilmesi oldukça önemlidir (11).

## **SEKRESYON**

Trombosit aktivasyonu ile sentezlenen ikincil uyarıcılar granül içeriklerinin salgılanmasına neden olurlar. Salgılanan granüller üç çeşittir. Yoğun cisimler ADP, ATP, serotonin, pirofosfat, antiplazmin ve kalsiyum içerir. Alfa granüller- beta tromboglobülin antijen, trombosit faktör 4, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, fibrinojen, von Willebrand faktör, fibronektin, trombospondin, faktör V- ve albümin ve asit hidrolaz içerikli lizozomlar, ayrıca katalaz içeren peroksizomlar da salınır. Salınım reaksiyonu trombin, kollagen, araşidonik asit, endoperoksidaz, tromboksan A2, ADP, adrenalin, vasopressin ve ristosetin tarafından uyarılır. ADP, epinefrin gibi zayıf agonistler ile sekresyon prostoglandinlerin ve tromboksan A2 nin sentezine bağlı olup aspirin ile inhibe edilirler. Kuvvetli agonistler ise araşidonik asit yolundan bağımsız olarak trombosit sekresyonuna neden olurlar. ADP' nin salınımı fosforilasyon bağımlı bir olaydır. Bu reaksiyon fosforilaz A2 enzimi tarafından denetlenir (10).

## YENİDOĞANLARDA TROMBOSİT FONKSİYONLARI

Uzun yıllar boyunca yenidoğanlarda trombosit fonksiyonları araştırılmış ve birçok çalışmada yenidoğan trombosit fonksiyonlarının annelerinin ve diğer erişkin trombositlerin fonksiyonlarından farklı bulunmuştur. Bu durum yenidoğan trombositlerinin geçici hipofonksiyonu olarak adlandırılmıştır (13).

Fetal hayatın 18. haftasından sonra fetusların trombosit sayıları erişkinler ile benzerdir. Bununla birlikte yenidoğanlarda trombosit fonksiyonları ve trombosit morfolojisi erişkinden farklıdır (5,12).

Son dönemlerdeki çalışmalarla fetal trombositlerin daha küçük ancak normal vaginal yolla doğan bebeklerin trombositlerinin sezaryenle doğan bebeklerin ve erişkinlerin trombositlerinden daha büyük olduğu tesbit edilmiştir. Bununla birlikte erişkin trombositleri daha fazla pseudopodlar, daha büyük glikojen depozitleri ve daha gözle görülür mikrotübüler yapılaraya sahipken; daha az alfa granüller ve daha az alan / perimetre oranına sahiptirler (5,12,13).

Saving KL ve arkadaşları yenidoğanlardaki hemorajik ve trombotik durumları daha iyi aydınlatmak amacı ile hasta, yüksek riskli preterm, term bebekler ve erişkinlerin trombosit ultrastrüktürel yapılarını karşılaştırmalı olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmaya 32 term sağlıklı bebek, 39 hasta, yüksek riskli preterm infantlar ve 50 sağlıklı erişkin dahil edilmiştir. Alınan örneklerde elektron mikroskopisi ile yedi ultrastrüktürel yapı – pseudopod, mitokondri, yoğun cisimler, alfa granüller, kanaliküler sistem, glikojen ve mikrotübüller değerlendirilmiştir. Ayrıca trombositlerin alan ve perimetreleri ölçülmüştür. Neticede erişkin trombositlerinin pseudopodlar, glikojen içerikleri, mikrotübüler yapı, alfa granül sayısı, alan ve perimetrelerinin tüm yenidoğanlardan farklı

olduğu görülmüştür. Erişkin trombositleri daha fazla pseudopotlar, daha büyük glikojen depozitleri ve daha gözle görülür mikrotübüler yapılarına sahipken; daha az alfa granüller ve daha az alan / perimetre oranına sahip oldukları tesbit edilmiştir. Yoğun cisimlerin term yenidoğan trombositlerinde, hasta ve yüksek riskli preterm ve erişkin trombositlerine göre anlamlı olarak daha az olduğu tesbit edilmiştir. Ancak mitokondri sayıları üç grubun trombositlerinde de benzer bulunmuştur. Bebekler kendi aralarında değerlendirildiklerinde alfa granüllerin term bebeklerde fazla olduğu, kanaliküler sistemin 31-37 haftalık bebeklerde daha belirgin olduğu ve glikojen depozitlerinin preterm ve erişkin trombositlerine oranla term yenidoğan trombositlerinde daha az olduğu tesbit edilmiştir (12).

Yenidoğan ve erişkin trombositleri arasındaki bu farklılıklar trombosit reaktiviteleri arasındaki farklılıkları yansıtır olabilir. Erişkin trombositlerindeki pseudopotların artışı, mikrotübüler yapılarıdaki belirginleşme ve alfa granül sayısındaki azalmalar kan alım işlemi sonrasında oluşmuş bir spontan parsiyel reaktiviteye bağlı olabilir. Yenidoğan trombositlerindeki alfa granüllerin artmış bulunması, mikrotübüler yapıların daha silik görünüşü geçici bir hiporeaktiviteye bağlı olup, aktivasyon için artmış veya değişik bir stimülasyona ihtiyaç gösterebileceği düşünülmektedir. Veya ultrastrüktürel farklılıklar trombosit membran veya organelindeki varyasyonları yansıtır olabilir. Gestasyonel yaşla birlikte megakaryosit/ trombosit oranına paralel olarak alfa granül sayısının artmış olması bir matürasyon sürecini yansıtmaktadır (12).

Yenidoğanlarda megakaryositler morfolojik olarak immatür olup ve kordon kanında megakaryosit progenitörleri de immatürite göstermektedir. Bu bulgular trombositlerin morfolojik olarak yaşa bağlı bir maturasyon evresinden geçtiğini göstermektedir. Trombositler kemik iliğinden salındığından kısa bir süre içinde RNA içerirler ve bu genç trombositler thiazole orange boyası ile boyanabilirler. Thiazole orange boyası ile boyanabilen trombositlerin oranının akım sitometrisi ile belirlenmesi trombosit üretim hızını yansıtır. Yenidoğanlarda bu oranın düşük olduğu gösterilmiş ve bu bulgunun trombosit maturasyonunda gelişimsel bir fenomeni, term bebeklerin kordon kanında bulunan küçük ve immatür megakaryositlerle ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (14).

Fibrinojen reseptörü görevi gören GP IIb/IIIa ekspresyonunun yenidoğan trombositlerinde annelerinin trombositlerine göre belirgin olarak az olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yenidoğan trombositlerinin agonistlerce uyarılması sonucu P-selektin yanıtının düşük olduğu da bir araştırmada gösterilmiştir. P- selektin yanıtının iyi olmaması trombosit fonksiyonlarını etkileyebilir. Yenidoğan trombositlerinin agonistlerle uyarılması ile tromboksan B2 sekresyonunun da yetersiz olduğu gösterilmiştir (14,15).

Yenidoğanların trombosit adezyonu genelde olarak normal tesbit edilmiştir. ADP, kollagen ve ristosetin kullanıldığında doz arttırıldıkça yanıtın artmış olduğu görülmektedir. Kollagenle reaktif olmuş yenidoğan trombositlerinden annelerinki gibi yanıt alınmakla birlikte erişkin standartlarının altında tesbit edilmektedir (15).



Yenidoğan trombositlerinin araziidonik asit ile agregasyon yanıtı erişkinle aynı bulunmuş ve yenidoğanlarda prostoglandin sekresyonunun matür olduğu kanısına varılmıştır. Malonildialdehit ve Tromboksan B2 erişkine göre yenidoğan trombositlerinde hafif azalmış olarak tesbit edilmiştir. Ayrıca serotoninle agregasyon yanıtı dūřuk bulunurken serotonin uptake'i normal bulunmuştur (16).

Yaşamın ilk haftasında trombosit hipofonksiyonu olup kanama zamanı erişkinlerden kısadır. Pıhtılaşma zamanı yenidoğanlarda kısalmıştır. Bu hipofonksiyona rağmen sağlıklı yenidoğanlarda kolay morarma ya da cerrahi ile çabuk kanama durumuna rastlanmaz. Hatta pıhtılaşma sisteminde herhangi bir defekti olan bebeklerde bile yenidoğan döneminde, yaşamın daha ileriki dönemlerine göre daha az kanama görülür. Yenidoğanlarda kanama zamanı erişkinlerden daha kısa bulunmuş, bu durum da yenidoğanlarda hızlanmış bir primer hemostazın varlığını dūřündürmüřtür. Kanama zamanının adultlarla aynı-uzun veya kısa oldunu belirten araştırmacılar vardır (13).

Yapılan bir araştırmada yenidoğan, süt çocuğu ve okul çağı çocukların trombositlerinin agonistlere yanıtı tam kan agregometrisiyle değerlendirilmiştir. Agonist olarak araziidonik asit, ADP, kollagen, trombin ve ristosetin kullanılmıştır. Maksimal agregasyon yanıtı ve ATP salınımı yenidoğanlarda kollagenle anlamlı dūřük bulunmasına karşın diğer agonistlerle farklılık tesbit edilememiştir. Bu çalışmada ayrıca periferik hücre sayısının agregasyona etkisi de değerlendirilmiştir. Kollagen ile agregasyon ve ATP salınımının kırmızı hücre sayısı ve lökosit sayısı ile ters ilişki gösterdiği tesbit edilmiştir. Diđer süt çocuğu ve okul çağı çocuklarla karşılaştırıldığında yenidoğanlarda hematokrit ve

lökosit sayılarının anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Kollagen ile trombosit agregasyonunda ve salınım reaksiyonunda yetersizlik fosfolipaz A ve C ye sinyal iletiminde yetersizlik ve membran fosfolipitlerinden araşidonik asit salınımında bozukluğa bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca doğum sırasında yenidoğan trombositlerinin refrakter bir dönemde olması da olasıdır. Ayrıca bir çok reseptör de doğum stresine bağlı olarak katekolaminlerle işgal edilmiştir (15).

Yapılan başka bir çalışmada neonatal hiporeaktivite trombin, ADP, epinefrin ile aktive edilmiş trombositlerin yüzey P-selektin ve GP IIb-IIIa kompleks ekspresyonunda artış ve trombosit yüzey GP Ib-IX kompleks ekspresyonunda azalma açısından hiporeaktivite gösterilmiştir (17). Bu antijenlerin fonksiyonel önemleri vardır. P selektin bir alfa granül membran proteini olup sadece degranülasyon sonrası trombosit yüzeyinde eksprese olur. GP IIb-IIIa kompleksi fibrinojen, von Willebrand faktör ve fibronektin için reseptör olup trombosit agregasyonunda kritik öneme sahiptir. GP Ib-IX kompleksi bir von Willebrand faktör reseptörü olup damar duvar yaralanmalarında trombosit adezyonu için kritik öneme sahiptir. Bu çalışmada akım sitometrisi yöntemi ile trombosit yüzeyinde P-selektin, CD 63 ve aktive GP IIb-IIIa kompleksi gösterilmiş, doğumda ise dolaşımında aktive trombosit gösterilememiştir. Bu durum nedeniyle hiporeaktivitenin doğum sırasındaki preaktivasyona bağlı olmadığı sonucuna varılmıştır. Neonatal trombosit hiporeaktivitesinin neonatal trombositlerinin intrinsik bir defektine bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu relatif hiporeaktivite basit reseptör defektlerine bağlı

değildir. Çünkü bu agonistlerin herbiri farklı reseptör yolları ile trombositleri aktive etmektedir (17).

Bu relatif trombosit hiporeaktivitesinin sinyal iletim yollarındaki defekte bağlı olduğu düşünülmüştür. Son dönem çalışmalarda neonatal trombositlerin intrasellüler kalsiyum mobilizasyonunda relatif bir yetersizlik olduğu bildirilmektedir. Kalsiyum trombositlerin birçok fonksiyonunda önemli bir mediatördür (18).

Pretermelerde özellikle çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerde trombosit fonksiyonları ile ilgili çalışmalar oldukça azdır. Çünkü çalışmalar için gerekli olan kan miktarı bu yaş grubu için relatif olarak oldukça fazladır. Çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerde intraventriküler kanama insidansının fazla oluşu trombosit fonksiyon bozukluğu açısından önemli bir yaş grubunu oluşturmaktadır. Mull ve Hathaway (19) ÇDDA yenidoğanlarda ADP ile agregasyon yanıtının yetersiz olduğunu, Feusner (20) ise kanama zamanının uzamadığını göstermiştir. Setzer (21) ve arkadaşları ÇDDA yenidoğanlarda trombosit fonksiyon bozukluğu ile intra ventriküler kanama arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada (17) akım sitometrisi yöntemi ile ÇDDA yenidoğanların trombosit yüzeylerinde P selektin artışı, trombosit yüzey GP Ib-IX kompleksinin azalışı ve trombosit yüzey prokoagülan aktivite oluşumu gösterilmiştir. ÇDDA yenidoğanlarda maksimal hiporeaktivite 3 ve 4. günde olduğu, erişkin seviyesine ise 10-14 günde geldiği gösterilmiştir. İntra ventriküler kanama da maksimal postnatal 3 ve 4. günde olduğundan muhtemel bir ilişki olduğu düşünülmektedir (21,22).

· Trombosit agregasyonunun başta preterm yenidoğanlar olmak üzere yaş dönemlerinde standardizasyon ve metodoloji sorunları vardır.

Olasılıkla yenidoğan trombositlerinin hiporeaktivitesi; doğum stresinin pıhtılaşma sistemi üzerinde yol açabileceği zararlı etkilerin oluşmaması amacını taşır (13).



## TROMBOSİT AGREGASYON ÇALIŞMALARI

Trombosit fonksiyon bozukluğu düşünölen hastalarda agregometre adı verilen cihaz kullanılarak trombosit fonksiyonları denetlenir. Agregan ajanlar kullanarak oluşturulan agregasyonun hız ve derecesinin ölçölerek bir grafik kağıdına yazdırılması esasına dayanır. Bu amaçla iki farklı yöntem kullanılmaktadır. Birincisi optik yöntem kullanılarak trombositten zengin plazma örnekleri ile yapılan çalışma, ikincisi ise impedans yöntemi kullanılarak tam kandan yapılan çalışmadır (25-27).

İlk agregasyon çalışmaları trombositten zengin plazma kullanarak Born ve Cross tarafından 1962 yılında yapılmıştır (23,24). Trombositten zengin plazmanın (TZP) optik dansitesi düşüktür. TZP'nin olduğu ortama agregan eklendiğinde oluşan trombositlerdeki agregasyon optik dansitede (ışık geçişinde) değişiklik oluşturacaktır. Optik dansitedeki bu değişikliğin spektrofotometrik olarak ölçölüp kaydedilmesi ile elde edilen eğri agregasyonun hız ve miktarını gösterir (25-27).

Tam kanda agregasyon çalışmaları daha sonra; Cardinal ve Flower tarafından 1980 yılında başlatılmıştır. Tam kanda impedans (direnç) yöntemi kullanılarak agregasyon çalışmaları yapılır. Tam kan içine daldırılan iki elektrot arasında ölçölen elektriksel direnç agregasyon eğrisini oluşturur. Ortama ilave edilen agregan ajan nedeniyle trombositler elektrotlara yapışmakta ve elektrottaki tabaka kalınlığının artmasıyla da direnç artışı oluşmaktadır. Artan bu direnç doğru akıma çevrilerek agregasyon eğrisi elde edilir (26,28-30).

Trombositten zengin plazma elde etmedeki güçlük, plazmanın optik dansitesini değiştirecek durumlar (lipemik serum, hiperbilirubinemi vb) bu

yöntemin dezavantajlarıdır (27,31,32). Trombositleri diğer şekilli elemanlardan ayırmak için uygulanan yöntemler birçok fizyolojik olayı etkileyerek agregasyon yanıtının da değişmesine neden olmaktadır (33). Ayrıca TZP için fazla miktarda kan gereksinimi özellikle yenidoğan bebeklerde ciddi sorunlara neden olmaktadır. Oysa tam kanda yapılan agregasyon çalışmaları için oldukça az miktarda kana ihtiyaç duyulmakta ve trombositler kendi doğal ortamında değerlendirilmektedir (34).



## MATERYAL VE YÖNTEM

Araştırma materyalini Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde doğan yenidoğanlar ve Ankara Üniversitesi tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Yenidoğan Yoğun Bakım ünitesinde takip edilen sağlıklı yenidoğanlar oluşturmaktadır. Kontrol grubunu ise Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD'na başvuran ve trombosit fonksiyonlarını etkileyen hastalıkları olmayan 2 ay-3 yaş arasındaki çocuklar oluşturmaktadır.

Materyaller Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Prof. Dr. Orhan Ulutin Hemostaz Laboratuvarında çalışılmıştır.

Olguların özellikleri:

- 1- Doğumdan son iki hafta öncesine kadar anneleri ilaç kullanmamış, ailevi veya edinsel bir hastalığı olmayan sağlıklı 20 term yenidoğan,
- 2- Doğumdan son iki hafta öncesine kadar anneleri ilaç kullanmamış ailevi veya edinsel bir hastalığı olmayan sağlıklı 20 preterm (gestasyon yaşı<37 hafta) yenidoğan,
- 3- Kontrol grubu olarak, son iki hafta ilaç kullanmamış, trombosit fonksiyonlarını etkileyen ailevi veya edinsel bir hastalığı olmayan 2 ay-3 yaş arasında 28 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir.

Sağlıklı yenidoğanlar postnatal onbeşinci günlerine kadar izlenmiştir. 15 güne kadar izlenen yenidoğanlar üç döneme –Dönem 1 (0-4 günler), Dönem 2

(5-9 günler), Dönem 3 (10-15 günler)- ayrılarak longitudinal izlenmiştir. Postnatal onbeşinci gününe kadar izlenmiş olan bebeklerden belirlenen günlerde kan örnekleri –bir bebekten toplam üç defa- alınmıştır. Kontrol grubundan ise bir kez kan örneği alınmıştır. Agregasyon çalışması tam kan örneklerinden yapılmıştır. Agonist olarak ADP, kollagen ve ristosetin kullanılmıştır.

Kan örnekleri antekübital venlerden 21 G kelebek set kullanılarak %3.8 trisodyum sitrat içeren tüplere 1/10 oranında alınmıştır. Kan örnekleri hızlıca poliprolen tüplere aktarılmış ve kan alımını izleyen 45 dakika içinde tüpler 37 C de inkübasyona alınmıştır. Kan alımını izleyen iki saat içinde agregasyon çalışmasına başlanmıştır. 2 ml kan Na<sup>2</sup> EDTA'lı tüplere tam kan sayımı yapılmak üzere alınmıştır.

Tam kan agregasyonu, Tam Kan Agregometer Model 560 (Chrono-Log Corporation, Havertown, ABD) cihazı kullanarak impedans metodu ile ölçülmüştür. Agregasyon çalışmasından önce kan örnekleri agregometrenin ısıtıcı gövdesinde 37°C'ye kadar ısıtılmış silikonize tüplere konulmuştur. Agregometreye yerleştirilen tüplere bir magnetik karıştırıcı konularak kanın sürekli karıştırılması sağlanmıştır. Tüp içine daldırılan elektrotlar sayesinde, agregan ajan eklendikten sonra agregasyona bağlı oluşan elektriksel direnç değişiklikleri kaydedilmiştir. Karışmakta olan kan örneklerine agregan ajan eklenmesinde özel pipetler kullanılmıştır. Agregan ajanların eklenmesi ile elektrotlar arasında oluşan elektriksel direnç değişiklikleri empedans yöntemi kullanılarak kaydedilmiştir. Kayıt işlemi, agregasyonun henüz görülmediği durumlarda geç yanıtı saptayabilmek için, 7 dakikaya kadar sürdürülmüştür. Elde edilen agregasyon eğrisinden maksimum agregasyon amplitüdü ohm



cinsinden belirlenmiştir. Agonistler; ADP 10  $\mu$ M/ml, kollagen 2 mcg/ml ve ristosetin 1.25 mg/ml oranında kullanılmıştır.

EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri Coulter Max M, ABD Tam Kan cihazı ile sayılmıştır. Hemoglobin, Hematokrit, kırmızı küre, beyaz küre ve trombosit sayıları belirlenmiştir.

Araştırma neticesinde elde edilen verilerin analizi SPSS for windows programı ile yapılmıştır. Grupların zamana bağlı değişimlerinin karşılaştırılmasında 'paired-t testi', grupların kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırılmasında da 'student-t testi' kullanılmıştır. P değerinin 0,05'den küçük olduğu değerler istatistiksel olarak kabul edilmiştir. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirtilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamızda term ve preterm yenidoğanların trombosit fonksiyonları değerlendirilmiştir. Term ve preterm yenidoğanlar ayrı ayrı incelenip kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Yenidoğanların trombosit fonksiyonlarının normalleşme süreçlerini de değerlendirebilmek için; olgular longitudinal olarak izlenmiştir. Tüm yenidoğanlar (term ve preterm) yaşamlarının ilk 4 gününde, 5-9 ve 10-15 günleri arasında trombosit fonksiyonlarını ve tam kan parametrelerini değerlendirmek için birer kez kan örneği alınmıştır. Belirlenen günlere göre de olgular Dönelere -Dönem I (postnatal 0-4 günler), Dönem II (5-9 günler), Dönem III (10-15 günler)- ayrılmıştır. Kontrol grubundan bir kez kan örneği alınmıştır.

Çalışmaya 20 preterm, 20 term yenidoğan dahil edilirken, kontrol grubu olarak 28 olgu alınmış ve toplam 148 kan örneği çalışılmıştır.

Preterm yenidoğanların gestasyon yaşları 31-37 haftalar arasında (ortalama  $\pm$  standart sapma:  $33,5 \pm 2,1$ ), doğum ağırlıkları 1230-3100 g ( $1996 \pm 555,7$ ) arasında ölçülmüştür.

### **Kontrol grubunda elde edilen sonuçlar**

Kontrol grubunu 2 ay ile 3 yaş ( $10,9 \pm 9,1$  ay) arasındaki bebekler oluşturmuştur. Olguların ristosetin 1.25 mg/ml konsantrasyonu ile elde edilen ortalama en yüksek agregasyon değeri  $17,07 \pm 7,77$  ohm., kollagenin 2 mcg/ml konsantrasyonu ile elde edilen ortalama en yüksek agregasyon değeri  $24,18 \pm 2,26$  ohm., ADP'nin 10  $\mu$ M/ml konsantrasyonu ile elde edilen ortalama en yüksek agregasyon değeri  $16,68 \pm 5,77$  olarak bulunmuştur. Tablo 1'de kontrol

grubunu oluşturan olguların tam kan parametreleri, Tablo 2’de de her üç agonistle (ristosetin, kollagen, ADP) de elde edilen agregasyon değerleri verilmiştir. Kontrol grubunun agregan ajanlar ile alınan yanıtların istatistiksel değerlendirimi Tablo 3’de, kan sayım parametrelerinin istatistiksel değerlendirimi ise Tablo 4’de özetlenmiştir Olguların hiç birisinin agregasyon çalışmalarında patoloji saptanmamıştır. Ayrıca olguların tam kan parametrelerinde de trombosit fonksiyonlarını etkileyecek anormallik tesbit edilmemiştir.

**Tablo 3:** Kontrol grubunun agregan ajanlara alınan yanıtları (amplitüde:ohm)

	n	En düşük	En yüksek	Ortalama	SD
Ristosetin (ohm)	28	3	28	17,07	7,7
Kollagen (ohm)	28	19	26	24,18	2,26
ADP (ohm)	28	0	26	16,68	5,77

**Tablo 4:** Kontrol grubuna ait tam kan sayım parametreleri

	n	En düşük	En yüksek	Ortalama	SD
Hb (g/dl)	28	9,6	16,4	12,1	1,8
Eritrosit ( $X10^6/mm^3$ )	28	3,5	5,8	4,4	0,5
Hct(%)	28	28,3	49,0	35,5	4,8
Lökosit ( $X10^3/mm^3$ )	28	5,5	16,0	9,5	2,5
Trombosit ( $X10^3/mm^3$ )	28	216	567	344,8	80,4

**Tablo 1:** Kontrol grubunun tam kan parametreleri

Olgu	Lökosit (X10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Eritrosit (X10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (gr/dl)	Hct (%)	Trombosit (X10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )
1	8,1	4,1	11,1	34,1	345
2	7	3,97	11,2	32,4	320
3	7,2	5,09	14,3	40,9	331
4	9,8	4,5	13	38,2	330
5	7,2	4,9	14,4	41,7	351
6	9,3	4,3	13,1	38,2	423
7	7,2	3,7	10,6	32,1	342
8	8,1	4,48	11,9	34,5	216
9	10,3	4,7	12,4	35,5	328
10	11,2	4,5	13,3	37,3	379
11	9,8	4,1	11,4	34,9	356
12	8,4	4,5	10,1	30,7	243
13	7,9	3,9	9,6	28,3	478
14	9,9	4,39	11	32,2	329
15	10,5	4,82	13,5	38,1	319
16	10,5	3,8	10,1	30,7	529
17	13,1	4,68	11	33,8	238
18	6,8	3,54	11,4	32,5	567
19	14,3	4,59	10,7	34	395
20	7,1	3,64	10,5	30,3	359
21	8,2	4,2	11,2	34	328
22	16	5,8	16	45,7	313
23	5,5	5,17	15	42	230
24	7,1	4,6	10,9	33,1	321
25	12,2	4,7	11	33	275
26	8,5	4,38	10,8	32,8	377
27	13,7	5	16,4	49	322
28	10	4,6	12	35,1	310

**Tablo 2:** Kontrol grubunun ristosetin, kollagen ve ADP ile elde edilen agregasyon yanıtları(amplitüd)

Olgu	Yaş (ay)	Ristosetin (ohm)	Kollagen (ohm)	ADP (ohm)
1	12	13	26	5
2	18	18	25	22
3	3	20	26	14
4	5	26	26	26
5	6	8	24	0
6	2	16	23	14
7	10	5	25	15
8	24	13	25	19
9	18	26	25	19
10	24	9	20	9
11	12	3	20	13
12	1	10	21	14
13	8	16	25	17
14	3	17	26	20
15	4	11	21	20
16	8	26	25	15
17	6,5	26	25	13
18	4	26	26	19
19	7	16	26	17
20	12	25	20	20
21	5	25	26	13
22	8	14	19	14
23	36	3	25	19
24	30	28	25	26
25	24	16	25	23
26	3	12	26	23
27	6	26	26	20
28	6	24	25	18

## **Preterm Yenidoğanlarda Elde Edilen Sonuçlar**

Preterm olgularımızı 31 hafta ile 37 hafta arasında gestasyon yaşına sahip (ortalama  $\pm$  standart sapma:  $33,5 \pm 2,1$ ) 20 bebek oluşturmuştur. Preterm olgularımızın doğum ağırlıkları 1230 g ile 3100 g arasında ( $1996 \pm 555,7$ ) değişmekteydi. Preterm yenidoğan bebeklerin tam kan parametreleri Tablo 5’de, agregan ajanlarla elde edilen agregasyon yanıtları da Tablo 6’da verilmiştir. Postnatal günlerine göre üç döneme ayrılan bebeklerin ristosetin, ADP ve kollagen ile elde edilen agregasyon değerleri (amplitüd) Tablo 7’de özetlenmiştir. Olguların tam kan sayımı parametreleri Tablo 8’de özetlenmiştir.. Postnatal günlerine göre dönemlere ayrılmış olan bebeklerin yaşam süreleri uzadıkça agonistlere trombositlerin agregasyon yanıtının belirgin ölçüde arttığı görülmektedir. Grafik I’de ristosetin ile elde edilen agregasyon yanıtı, Grafik II’de kollagen ile elde edilen agregasyon yanıtı ve Grafik III’de ADP ile elde edilen agregasyon yanıtının dönemlere göre (postnatal günlerine göre) değişimi izlenmektedir.

Preterm bebeklerin postnatal günlerine göre ayrılmış dönemleri teker teker kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Bu şekilde trombosit agregasyonunun normalleşme süreci belirlenmeye çalışıldı. Dönem I kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her üç agonistle de istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fark olduğu görüldü (Tablo 9). Benzer şekilde Dönem II kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her üç agonistle de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu görüldü (Tablo 10). Ancak Dönem III’de ristosetin, kollagen ve ADP ile elde edilen sonuçlar kontrol grubu ile benzer bulunmuştur (Tablo 11).

Preterm yenidoğanlarda agonistlerle elde edilen agregasyon yanıtının günlere göre değişimi de değerlendirildi. Bu amaçla her bir agonistle elde edilen agregasyon yanıtı dönemlere göre karşılaştırıldı. Dönem I ile Dönem II (Tablo 12) ve Dönem II ile Dönem III karşılaştırıldı (Tablo 13). Tüm agonistlerle elde edilen agregasyon yanıtının dönemlere göre değişiminin de (Dönem I-Dönem II ve Dönem II-Dönem III) istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Tüm bu bulgularla preterm yenidoğanlarda trombosit agregasyonunun postnatal 10-14 günleri arasında normale geldiği belirlendi.

Preterm yenidoğanların dönemlere göre tam kan parametrelerindeki değişimin istatistiksel değerlendirmesi Tablo 14 ve 15’de özetlenmiştir. Preterm yenidoğanların yaşam süreleri uzadıkça lökosit sayısında, eritrosit sayısında, hemoglobin düzeyinde ve hematokrit düzeyinde azalma olduğu ancak trombosit sayısında değişme olmadığı tesbit edilmiştir.

**Tablo 5: Preterm yenidoğanların tam kan parametreleri**

Olgu	Hb (g/dl)	Hb (g/dl)	Hb (g/dl)	Eritrosit ( $\times 10^9/\text{mm}^3$ )	Eritrosit ( $\times 10^9/\text{mm}^3$ )	Eritrosit ( $\times 10^9/\text{mm}^3$ )	Lökosit ( $\times 10^9/\text{mm}^3$ )	Lökosit ( $\times 10^9/\text{mm}^3$ )	Lökosit ( $\times 10^9/\text{mm}^3$ )	Hct (%)	Hct (%)	Hct (%)	Trombosit ( $\times 10^9/\text{mm}^3$ )	Trombosit ( $\times 10^9/\text{mm}^3$ )	Trombosit ( $\times 10^9/\text{mm}^3$ )
	Dönem-1	Dönem-2	Dönem-3	Dönem-1	Dönem-2	Dönem-3	Dönem-1	Dönem-2	Dönem-3	Dönem-1	Dönem-2	Dönem-3	Dönem-1	Dönem-2	Dönem-3
1	16,2	13	11,2	4,7	4,3	4,1	18,3	14,5	9,8	48,1	40	34,1	218	245	233
2	16	13,6	12,3	4,3	4,02	3,7	14,7	11,2	8,7	47,2	39,2	35	134	165	321
3	16,1	14,1	13	4,58	4,4	4,3	10,3	8,9	9,2	47,3	42	39,4	291	298	342
4	17,6	13,8	13,2	4,75	4,7	4,5	22,4	16,2	10,8	50,3	43	40,1	169	254	289
5	16,3	13,2	12,1	5,1	4,3	4,3	19,2	10	11,3	49,2	42,4	36	195	265	324
6	18,4	14,5	13	5,2	4,3	4,4	21,3	13,5	9,4	53	43,2	39,2	243	265	231
7	16	13,2	13	4,8	3,58	3,8	12,1	6,1	8,5	47,3	38,3	38,1	278	309	321
8	16,8	13,4	13,1	4,06	3,54	3,79	10,2	9	7,9	50,6	39,2	37,9	121	104	145
9	16,3	14,1	12	4,4	4,3	3,97	18,4	12,1	9,7	48,1	41,2	35,3	211	234	218
10	18,2	13,8	12,3	4,3	4,3	4,05	20,1	15,3	13,2	53,7	40,5	36,1	201	198	234
11	14,1	12,3	10,8	4,41	4,65	4,12	11,6	14,2	11,2	41,4	37,3	32,8	216	208	189
12	17,7	14,1	10,4	4,35	4,43	4,1	17,2	11,2	12,3	52,8	41,9	31,6	301	314	352
13	16,6	16,4	14,5	4,64	4,5	4,03	11,8	12	12,1	48,6	46	41	441	404	421
14	15,8	14,9	13,2	4,26	3,95	3,56	9,2	8,6	7,4	45,5	41,5	38,1	358	326	282
15	16,6	14,8	13,8	4,26	3,97	3,77	12,4	9,5	12,4	47	42,6	40,4	196	176	274
16	17,5	15,2	13,1	4,51	4,3	4,3	14,5	12,3	9,5	51	45,2	40,1	184	197	188
17	17,3	15,7	14,7	4,2	4,1	3,82	20,1	9,4	8,7	50,2	46,7	42,6	287	294	352
18	16	14,2	13,1	4,2	4,03	3,79	19,3	15,8	11,4	49,3	41,2	38,4	319	344	603
19	20,8	16,3	15	4,63	4,6	4,52	19,5	6,6	8,3	55	47,9	45	228	259	263
20	14,8	14,1	13	3,92	3,8	3,6	14,2	9,4	10	42,7	41	38,1	277	385	451



**Tablo 6: Preterm yenidoğanların ristosetin, kollagen ve ADP ile elde edilen agregasyon yanıtları**

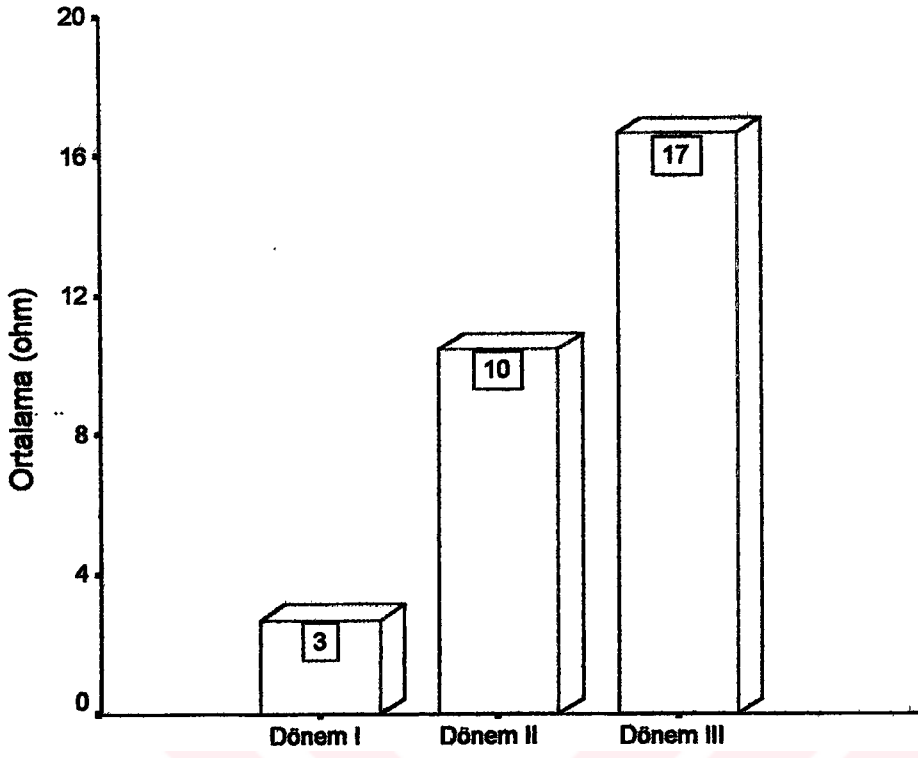
Olgu	Doğum Ağırlığı (gr)	Gestasyon Haftası (hafta)	Ristosetin Dönem-1 (ohm)	Ristosetin Dönem-2 (ohm)	Ristosetin Dönem-3 (ohm)	Kollagen Dönem-1 (ohm)	Kollagen Dönem-2 (ohm)	Kollagen Dönem-3 (ohm)	ADP Dönem-1 (ohm)	ADP Dönem-2 (ohm)	ADP Dönem-3 (ohm)
1	1230	31	6	12	19	5	23	25	0	7	23
2	1440	31	7	26	25	11	25	25	0	21	25
3	1850	31	1	9	11	11	24	25	0	2	18
4	1320	32	8	27	17	13	26	25	0	15	17
5	1490	32	8	26	19	15	26	26	8	27	23
6	1500	32	8	10	23	4	14	25	0	11	20
7	1740	32	0	9	26	11	23	26	0	0	8
8	1810	32	6	11	28	4	17	26	0	0	17
9	1430	33	0	2	12	4	6	20	0	2	9
10	1780	33	9	26	19	12	25	25	6	22	22
11	1840	33	0	9	26	7	24	26	0	2	18
12	2030	33	0	8	21	3	24	25	0	4	17
13	2040	34	1	12	15	10	14	24	0	0	15
14	2540	34	0	6	10	15	15	25	0	0	10
15	2000	35	0	1	0	10	17	25	0	8	15
16	2630	35	0	0	5	4	0	25	0	0	13
17	2600	37	0	5	9	4	18	21	0	0	13
18	2750	37	0	2	15	4	12	18	0	7	21
19	2800	37	0	0	14	6	17	26	0	3	22
20	3100	37	0	8	18	13	24	25	0	5	10

**Tablo 7:** preterm yenidoğanların agonistlerle elde edilen agregasyon yanıtları

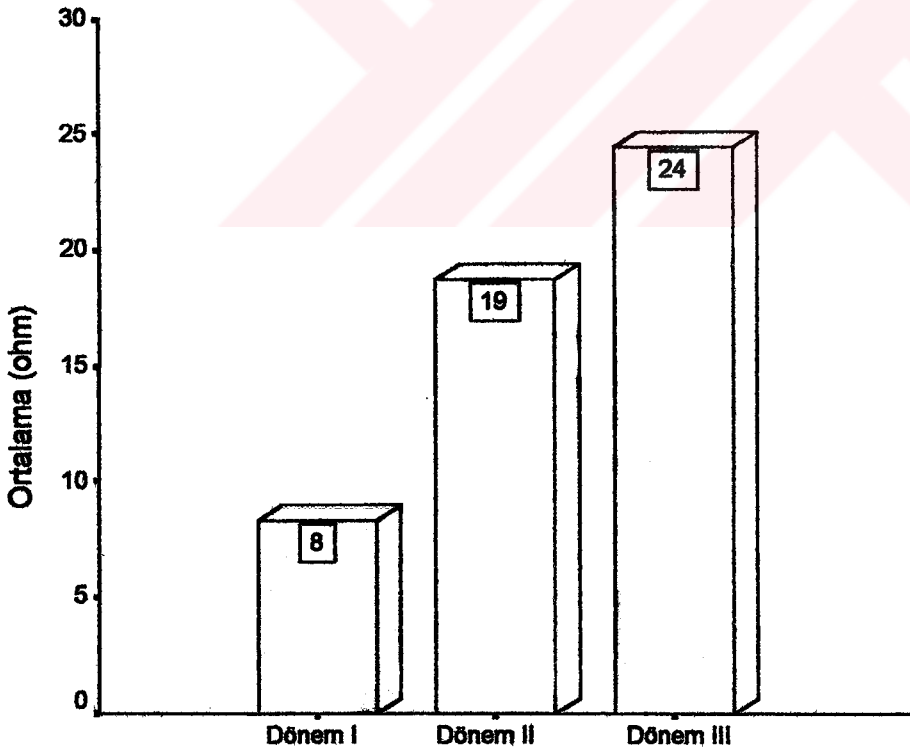
	RİSTOSETİN (ohm)			KOLLAJEN (ohm)			ADP (ohm)		
	DÖNEM I	DÖNEM II	DÖNEM III	DÖNEM I	DÖNEM II	DÖNEM III	DÖNEM I	DÖNEM II	DÖNEM III
n	20	20	20	20	20	20	20	20	20
En düşük	0	0	0	3	0	18	0	0	8
En yüksek	9	27	28	15	26	26	8	27	25
Ortalama	2,7	10,5	16,6	8,3	18,7	24,4	0,7	6,8	16,8
SD	3,6	8,9	7,4	4,2	7,1	2,2	2,2	8,3	5,1

**Tablo 8:** Preterm yenidoğanlarda tam kan parametrelerinin değerlendirimi

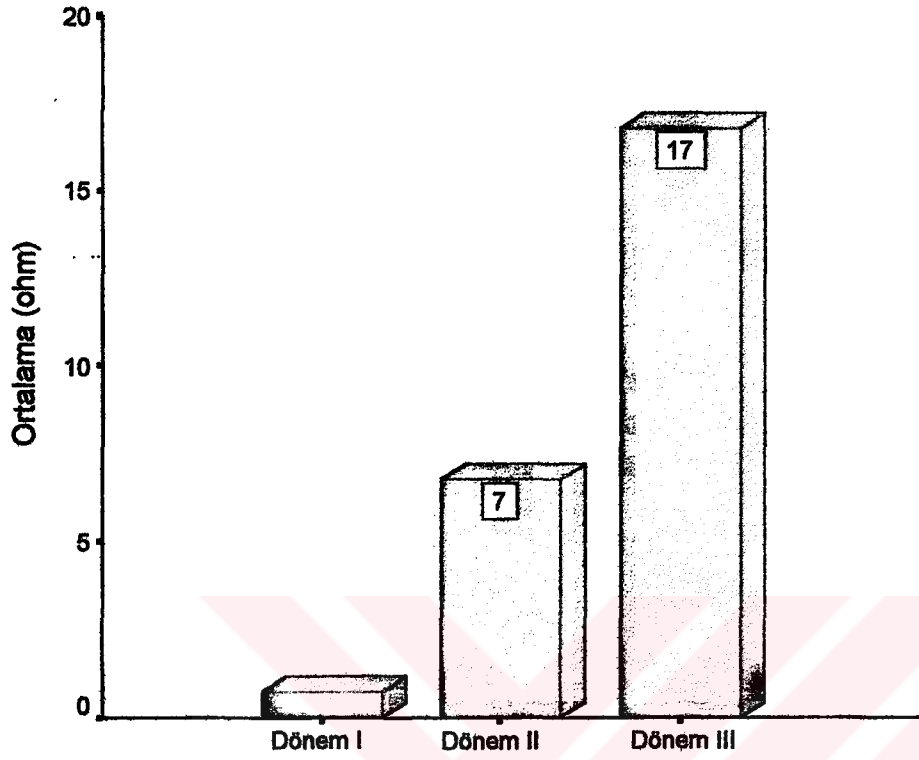
	Hb (g/dl)			Eritrosit ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )			Hematokrit (%)			Lökosit ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )			Trombosit ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )		
	DÖNEM I	DÖNEM II	DÖNEM III	DÖNEM I	DÖNEM II	DÖNEM III	DÖNEM I	DÖNEM II	DÖNEM III	DÖNEM I	DÖNEM II	DÖNEM III	DÖNEM I	DÖNEM II	DÖNEM III
n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
En düşük	14,1	12,3	10,4	3,9	3,5	3,6	41,4	37,3	31,6	9,2	6,1	7,4	121	104	145
En yüksek	20,8	16,4	15,0	5,2	4,7	4,5	55,0	47,9	45,0	22,4	16,2	13,2	441	404	603
Ortalama	16,8	13,2	12,8	4,5	4,2	4,0	48,9	42,0	38,0	15,8	11,3	10,1	243,4	262,2	301,6
SD	1,420	1,2	1,2	0,3	0,3	0,3	3,4	2,8	3,3	4,2	3,0	1,7	77,1	75,2	105



**Grafik I: Preterm yenidoğanlarda Ristosetin ile elde edilen agregasyon**



**Grafik 2: Preterm yenidoğanlarda Kollagen ile elde edilen agregasyon**



**Grafik 3:** Preterm yenidoğanlarda ADP ile elde edilen agregasyon

**Tablo 9:** Dönem I preterm yenidoğanların kontrol grubu ile karşılaştırılması

	RİSTOSETİN (ohm)	KOLLAGEN (ohm)	ADP (ohm)
DÖNEM I	2,7 ± 3,6*	8,3 ± 4,2	0,7 ± 2,2
KONTROL	17,1 ± 7,7	24,2 ± 2,3	16,7 ± 5,8
	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001

\*Ortalama ± Standart sapma

**Tablo 10:** Dönem II preterm yenidoğanların kontrol grubu ile karşılaştırılması

	RİSTOSETİN (ohm)	KOLLAGEN (ohm)	ADP (ohm)
DÖNEM II	10,5 ± 8,9*	18,7 ± 7,1	6,8 ± 8,3
KONTROL	17,1 ± 7,7	24,2 ± 2,3	16,7 ± 5,8
	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,001

\*Ortalama ± Standart sapma

**Tablo 11:** Dönem III preterm yenidoğanların kontrol grubu ile karşılaştırılması

	RİSTOSETİN (ohm)	KOLLAGEN (ohm)	ADP (ohm)
DÖNEM III	16,6 ± 7,4*	24,4 ± 2,2	16,8 ± 5,1
KONTROL	17,1 ± 7,7	24,2 ± 2,3	16,7 ± 5,8
	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05

\*Ortalama ± Standart sapma

**Tablo 12:** Dönem I ile Dönem II preterm yenidoğanların karşılaştırılması

	RİSTOSETİN (ohm)	KOLLAGEN (ohm)	ADP (ohm)
DÖNEM I	2,7 ± 3,6*	8,3 ± 4,2	0,7 ± 2,2
DÖNEM II	10,5 ± 8,9	18,7 ± 7,1	6,8 ± 8,3
	P < 0,001	P < 0,001	P <<0,001

\*Ortalama ± Standart sapma

**Tablo 13:** Dönem II ile Dönem III preterm yenidoğanların karşılaştırılması

	RİSTOSETİN (ohm)	KOLLAGEN (ohm)	ADP (ohm)
DÖNEM II	10,5 ± 8,9*	18,7 ± 7,1	6,8 ± 8,3
DÖNEM III	16,6 ± 7,4	24,4 ± 2,2	16,8 ± 5,1
	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,001

\*Ortalama ± Standart sapma

**Tablo 14:** Preterm yenidoğanların tam kan parametrelerindeki zamanla değişim

	Hb (gr/dl)	Eritrosit (X10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hematokrit (%)	Lökosit (X10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Trombosit (X10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )
DÖNEM I	16,8±1,4*	4,5±0,3	48,9±3,4	15,8±4,2	243,4±77,1
DÖNEM II	13,2±1,2	4,2±0,3	42,0±2,8	11,3±3,0	262,2±75,2
	P > 0,05	P < 0,05	P > 0,05	P < 0,001	P > 0,05

\*Ortalama ± Standart sapma

**Tablon 15:** Preterm yenidoğanların tam kan parametrelerindeki zamanla değişim

	Hb (gr/dl)	Eritrosit (X10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hematokrit (%)	Lökosit (X10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Trombosit (X10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )
DÖNEM II	13,2±1,2*	4,2±0,3	42,0±2,8	11,3±3,0	262,2±75,2
DÖNEM III	12,8 ± 1,2	4,0±0,3	38,0±3,3	10,1±1,7	301,6±105
	P < 0,05	P > 0,05	P < 0,05	P > 0,05	P > 0,05

\*Ortalama ± Standart sapma

## Term Bebeklerde Elde Edilen Sonuçlar

Term olgularımızı 38 hafta ile 40 hafta arasında gestasyon yaşına sahip (mean:39,2 ± 0,9) 20 bebek oluşturmuştur. Term olgularımızın doğum ağırlıkları 2800 g ile 4400 g arasında (ortalama ± standart sapma: 3429 ± 407,4) değişmekteydi. Term yenidoğanların tam kan parametreleri Tablo 16’da, belirlenmiş agonistlerle elde edilen agregasyon yanıtları Tablo 17’de verilmiştir. Postnatal günlerine göre üç gruba ayrılan bebeklerin ristosetin, ADP ve kollagen ile elde edilen agregasyonların istatistiksel değerlendirmesi Tablo 18’de özetlenmiştir. Olguların tam kan sayım parametrelerinin istatistiksel değerlendirmesi de Tablo 19’da özetlenmiştir. Postnatal günlerine göre dönemlere ayrılmış olan bebeklerin yaşam süreleri uzadıkça agonistlere trombositlerin agregasyon yanıtı belirgin lde artmaktadır. Grafik 4’de ristosetin ile elde edilen agregasyon yanıtı, Grafik 5’de kollagen ile elde edilen agregasyon yanıtı ve Grafik 6’de ADP ile elde edilen agregasyon yanıtının dönemlere göre (postnatal günlerine göre) değişimi izlenmektedir.

Term bebeklerin postnatal günlerine göre ayrılmış dönemleri teker teker kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Bu şekilde trombosit agregasyonunun normalleşme süreci belirlenmeye çalışıldı. Dönem I kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her üç agonistle de istatistiksel olarak anlamlı lde farklı yanıt alındığı görüldü (Tablo 20). Benzer şekilde Dönem II kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her üç agonistle de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı yanıt alındığı görüldü (Tablo 21). Ancak Dönem III de ristosetin, kollagen ve ADP ile elde edilen sonuçlar kontrol grubu ile benzer bulunmuştur (Tablo 22).

Term yenidoğanlarda agonistlerle elde edilen agregasyon yanıtının günlere göre değişimi de değerlendirildi. Bu amaçla her bir agonistle elde edilen agregasyon yanıtı Dönemlere göre karşılaştırıldı. Dönem I ile Dönem II (Tablo 23) ve Dönem II ile Dönem III karşılaştırıldı (Tablo 24). Tüm agonistlerle elde edilen agregasyon yanıtının Dönemlere göre değişiminin de (Dönem I-Dönem II ve Dönem II-Dönem III) istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Tüm bu bulgularla term yenidoğanlarda trombosit agregasyonunun postnatal 10-14. günlerde normale geldiği belirlendi.

Ayrıca yenidoğanlarda tam kan parametrelerindeki değişim de değerlendirildi (Tablo 25, 26). Preterm yenidoğanlarla benzer olarak yaşam süreleri uzadıkça hemoglobin, hematokrit düzeylerinde, eritrosit ve lökosit sayılarında azalma belirlendi. Pretermlerden farklı olarak dönem I ile dönem II arasında trombosit sayısı farklı bulunurken dönem II ile Dönem II arasında fark belirlenmedi.



**Tablo 16: Term yenidoğanların tarm kan parametreleri**

Olgu	Hb	Hb	Hb	Eritrosit	Eritrosit	Eritrosit	Lökosit	Lökosit	Lökosit	Hct	Hct	Hct	Trombosit	Trombosit	Trombosit
	(g/dl)	(g/dl)	(g/dl)	( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	(%)	(%)	(%)	( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )
1	13,9	12,5	5,6	4,1	3,9	3,7	17	14,6	13,2	50,2	44,3	39,6	269	293	272
2	17,5	10,8	10	4,47	4,24	3,89	15,9	14,8	13,7	47	44	39,8	277	321	458
3	19,7	15,3	12,8	4,67	4,67	4,68	16	15,4	15,2	47,3	46	44,6	196	253	280
4	14,9	12,4	7,8	3,84	3,8	3,79	13,9	13,1	12,5	41,3	39,2	36,4	143	187	203
5	16,8	12,5	7,5	5,32	5,16	5,1	18,4	18	16,3	54,7	50,5	48	135	243	219
6	6,7	9,7	9,4	4,23	4,34	4,13	15,2	15,6	14,6	46	43,7	41,6	170	380	383
7	9,8	8,3	6,5	4,5	4,42	3,43	16,7	15,4	11,8	51,1	45,5	34,5	249	256	220
8	16,5	9	11	4,89	4,37	4,15	17,6	16	15	52,1	45,8	42,5	210	285	385
9	9,9	9,4	13,6	4,98	5,18	4,7	18,3	18,3	16,5	52,5	54,8	48,8	249	330	198
10	13,6	11,2	14,5	4,41	4,33	4,17	16,9	16,1	15,1	49	47,8	44,5	261	232	346
11	16,1	14,4	13,7	4,79	4,6	4,2	17,1	16,3	14,8	50	46,8	37,6	291	378	476
12	18,6	12,7	9,6	4,63	4,45	4,4	17,9	17	15,6	51,5	48,7	45,7	225	224	231
13	11	7,6	7,1	4,56	4,68	4,4	15,8	16,3	15,3	46,6	46,4	43,4	173	281	280
14	13,1	12	8,7	5,17	5,18	5,01	18,8	16,2	14,2	56,7	48,6	42	237	243	265
15	7,7	8,8	12,8	4,32	4,33	4,43	14,8	14,4	14,5	43	43,1	42,9	294	352	468
16	20,1	16,1	15,9	3,74	3,4	3,04	13,6	11,9	10,7	39	34,3	29,7	363	551	676
17	23,8	12,5	10,2	3,88	3,62	3,7	14,1	12,7	12,2	41,6	37	36,1	259	297	295
18	19,5	10,5	11,4	4,2	3,95	4,06	15	13,4	13,7	44,5	38,9	39,4	348	376	479
19	10	7,2	8,3	3,21	3,2	3,2	16	14,4	12,0ca	46,1	42	34,4	182	220	234
20	15,2	11,9	11,5	4,51	4,5	4,45	17,4	15,3	14,6	50,2	44,8	43	301	284	539

**Tablo 17:** Term yenidoğanların ristosefin, kollagen ve ADP ile elde edilen agregasyon yanıtları (amplitüd)

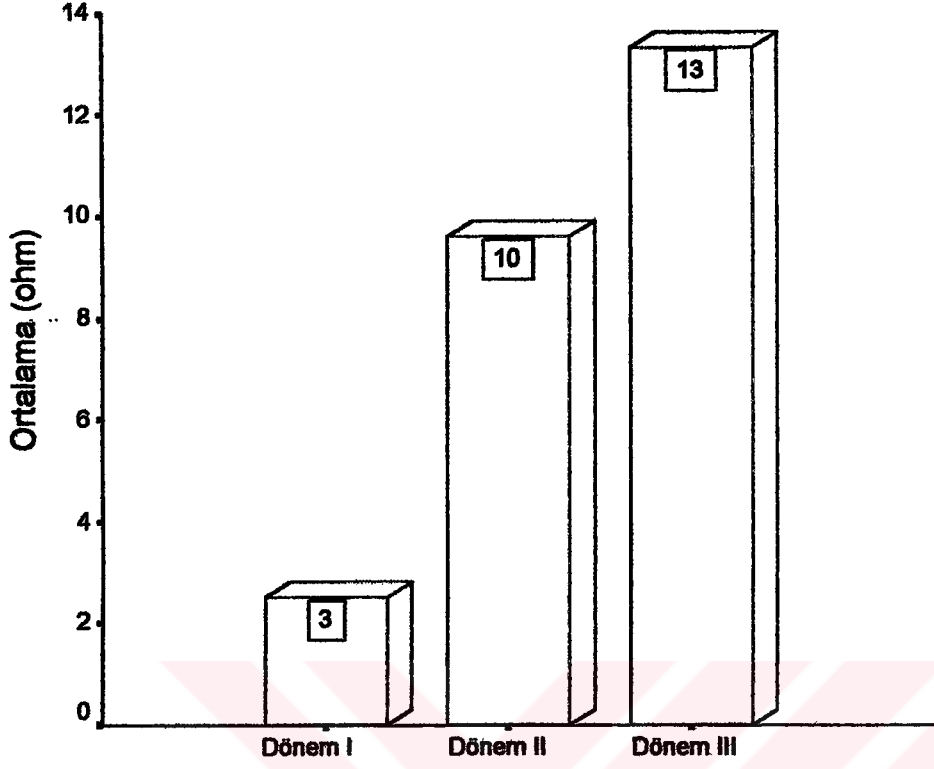
Olgu	Doğum Ağırlığı (g)	Gestasyon Haftası (hafta)	Ristosefin Dönem-1 (ohm)	Ristosefin Dönem-2 (ohm)	Ristosefin Dönem-3 (ohm)	Kollagen Dönem-1 (ohm)	Kollagen Dönem-2 (ohm)	Kollagen Dönem-3 (ohm)	ADP Dönem-1 (ohm)	ADP Dönem-2 (ohm)	ADP Dönem-3 (ohm)
1	2900	38	3	6	7	18	18	25	12	13	15
2	3250	38	0	11	16	12	18	26	0	4	18
3	3360	38	0	0	0	4	8	17	0	1	9
4	3400	38	2	24	20	7	23	22	15	25	24
5	3600	38	0	0	3	3	3	14	0	0	9
6	3380	38,5	5	4	24	14	25	20	0	6	15
7	2800	39	6	22	24	13	21	24	0	17	18
8	3000	39	9	23	24	13	19	17	0	7	19
9	3200	39	0	0	21	4	4	18	0	0	10
10	3800	39	0	12	16	2	15	26	0	0	12
11	2800	40	0	0	15	5	26	25	0	1	9
12	3250	40	0	0	7	6	10	6	0	0	15
13	3350	40	5	5	8	15	15	25	0	0	14
14	3370	40	0	9	9	4	19	26	0	3	11
15	3460	40	0	0	8	11	20	25	11	12	10
16	3700	40	0	24	0	13	25	25	0	26	23
17	3700	40	5	12	17	13	17	25	0	15	16
18	3880	40	0	9	22	8	26	24	0	20	23
19	3980	40	15	23	23	25	22	24	0	3	17
20	4400	40	0	8	2	8	10	22	0	1	7

**Tablo 18:** Term yenidoğanların agonistlerle elde edilen agregasyon yanıtlarının istatistiksel değerlendirimi

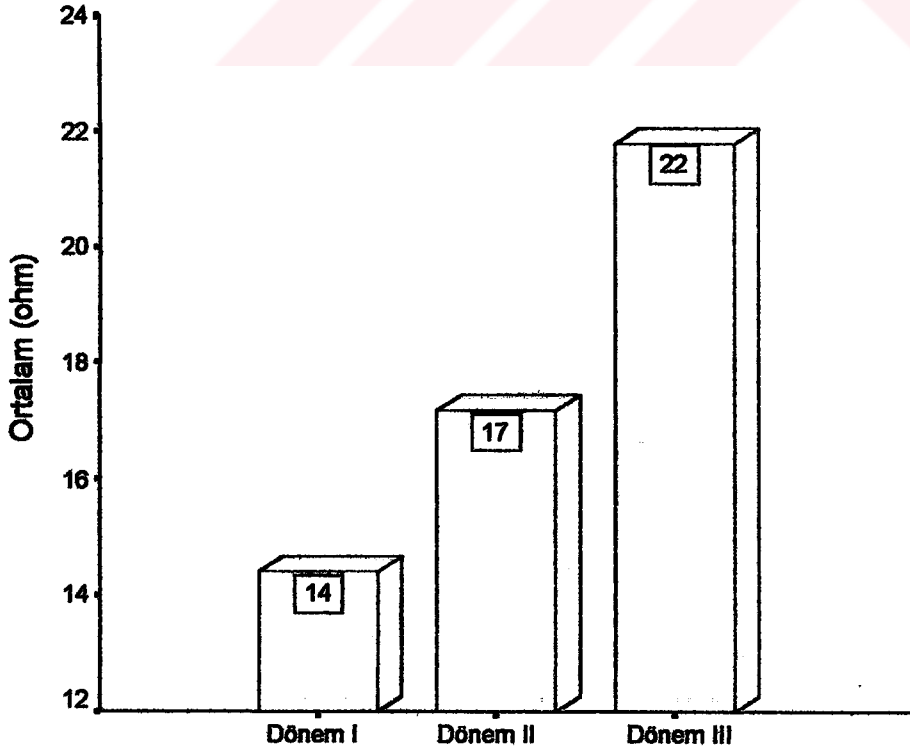
	RİSTOSETİN (ohm)			KOLLAJEN (ohm)			ADP (ohm)		
	DÖNEM I	DÖNEM II	DÖNEM III	DÖNEM I	DÖNEM II	DÖNEM III	DÖNEM I	DÖNEM II	DÖNEM III
n	20	20	20	20	20	20	20	20	20
En düşük	0	0	0	2	3	6	0	0	7
En yüksek	15	24	24	11	26	26	15	26	24
Ortalama	2,5	9,6	13,3	14,4	17,2	21,8	1,9	7,7	14,7
SD	4,0	9,1	8,5	2,2	7,0	5,1	4,7	8,8	5,1

**Tablo 19:** Term yenidoğanlarda tam kan parametrelerinin istatistiksel değerlendirimi

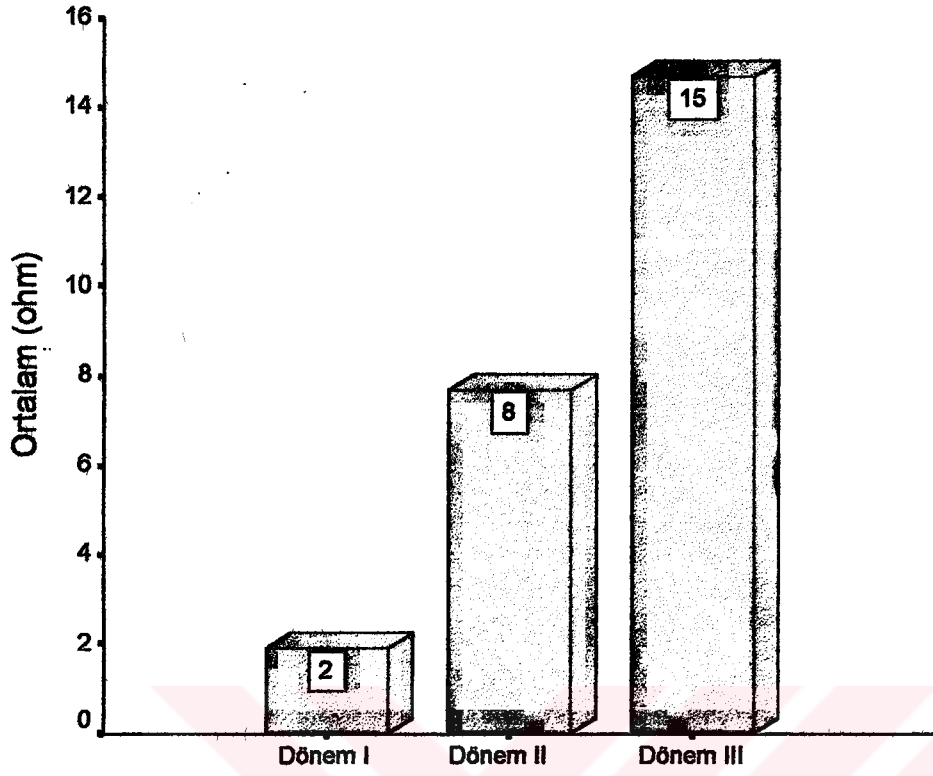
	Hb (g/dl)			Eritrosit ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )			Hematokrit (%)			Lökosit ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )			Trombosit ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )		
	DÖNEM I	DÖNEM II	DÖNEM III	DÖNEM I	DÖNEM II	DÖNEM III	DÖNEM I	DÖNEM II	DÖNEM III	DÖNEM I	DÖNEM II	DÖNEM III	DÖNEM I	DÖNEM II	DÖNEM III
n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
En düşük	13,6	11,9	10,7	3,2	3,2	3,0	39,0	34,3	29,7	6,7	7,2	5,6	135	187	198
En yüksek	18,8	18,3	18,1	5,3	5,2	5,1	56,7	54,8	48,8	23,8	16,1	15,9	363	551	676
Ortalama	16,3	15,3	14,4	4,4	4,3	4,1	48,0	44,6	40,7	14,7	11,2	10,4	241,6	299,3	345,4
SD	1,5	1,7	1,7	0,5	0,6	0,6	4,6	4,8	4,9	4,5	2,5	2,9	63,0	81,6	132,7



**Grafik 4: Term yenidoğanlarda Ristocetin ile elde edilen agregasyon**



**Grafik 5: Term yenidoğanlarda Kollagen ile elde edilen agregasyon**



**Grafik 6:** Term yenidoğanlarda ADP ile elde edilen agregasyon

**Tablo 20:** Dönem I term yenidoğanların kontrol grubu ile karşılaştırılması

	RİSTOSETİN (ohm)	KOLLAGEN (ohm)	ADP (ohm)
DÖNEM I	2,5 ± 4,0*	14,4,7 ± 2,2	1,9 ± 4,7
KONTROL	17,1 ± 7,7	24,2 ± 2,3	16,7 ± 5,8
	P < 0,001	P < 0,05	P < 0,001

\*Ortalama ± Standart sapma

**Tablo 21:** Dönem I term yenidoğanların kontrol grubu ile karşılaştırılması

	RİSTOSETİN (ohm)	KOLLAGEN (ohm)	ADP (ohm)
DÖNEM II	9,6 ± 9,1*	17,2 ± 7,0	7,7 ± 8,8
KONTROL	17,1 ± 7,7	24,2 ± 2,3	16,7 ± 5,8
	P < 0,05	P < 0,001	P < 0,001

\*Ortalama ± Standart sapma

**Tablo 22:** Dönem I term yenidoğanların kontrol grubu ile karşılaştırılması

	RİSTOSETİN (ohm)	KOLLAGEN (ohm)	ADP (ohm)
DÖNEM III	13,3 ± 8,5*	21,8 ± 5,1	14,7 ± 5,1
KONTROL	17,1 ± 7,7	24,2 ± 2,3	16,7 ± 5,8
	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05

\*Ortalama ± Standart sapma

**Tablo 23:** Dönem I ile Dönem II term yenidoğanların karşılaştırılması

	RİSTOSETİN (ohm)	KOLLAGEN (ohm)	ADP (ohm)
DÖNEM I	2,5 ± 4,0*	14,4,7 ± 2,2	1,9 ± 4,7
DÖNEM II	9,6 ± 9,1	17,2 ± 7,0	7,7 ± 8,8
	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,05

\*Ortalama ± Standart sapma

**Tablo 24:** Dönem II ile Dönem III term yenidoğanların karşılaştırılması

	RİSTOSETİN (ohm)	KOLLAGEN (ohm)	ADP (ohm)
DÖNEM II	9,6 ± 9,1*	17,2 ± 7,0	7,7 ± 8,8
DÖNEM III	13,3 ± 8,5	21,8 ± 5,1	14,7 ± 5,1
	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,001

\*Ortalama ± Standart sapma

**Tablo 25:** Preterm yenidoğanların tam kan parametrelerindeki zamanla değişim

	Hb (g/dl)	Eritrosit (X10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hematokrit (%)	Lökosit (X10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Trombosit (X10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )
DÖNEM I	16,3 ± 1,5	4,4± 0,5	48,0±4,6	14,7±4,5	241,6±63,0
DÖNEM II	15,3 ± 1,7	4,3±0,6	44,6±4,8	11,2±2,5	299,3±81,6
	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05

**Tablo 26:** Preterm yenidoğanların tam kan parametrelerindeki zamanla değişim

	Hb (g/dl)	Eritrosit (X10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hematokrit (%)	Lökosit (X10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Trombosit (X10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )
DÖNEM II	15,3 ± 1,7	4,3±0,6	44,6±4,8	11,2±2,5	299,3±81,6
DÖNEM III	14,4 ± 1,7	4,1±0,6	40,7±4,9	10,4±2,9	345,4±123,7
	P > 0,05	P < 0,05	P < 0,05	P > 0,05	P > 0,05

## Dönemler Arası Değerlendirme

Preterm ve term bebeklerin agonistlerle elde edilen sonuçları benzer bulundu. Dönemler arasındaki farklılığı belirleyebilmek amacıyla preterm ve term bebekler postnatal günlerine göre belirlenmiş dönemleri kendi aralarında karşılaştırıldı.

Term ve preterm bebekler Dönem I, Dönem II ve Dönem III'de elde edilen sonuçları benzer bulundu. Term ve preterm bebekler arası değerlendirme Tablo 27, 28, 29'da gösterildi .

Preterm, term bebekler ve kontrol dönemlerinin agonistlerle elde edilen yanıtları Tablo 30,31,32'de ve Grafik 7, 8, 9' da gösterilmektedir.

**Tablo 27:** Dönem I term ve preterm yenidoğanların karşılaştırılması

DÖNEM I	RİSTOSETİN (Ohm)	KOLLAGEN (ohm)	ADP (ohm)
PRETERM	2,7 ± 3,6*	8,3 ± 4,2	0,7 ± 2,2
TERM	2,5 ± 4,0	14,4,7 ± 2,2	1,9 ± 4,7
	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05

\*Ortalama ± Standart sapma



**Tablo 28:** Dönem II term ve preterm yenidoğanların karşılaştırılması

DÖNEM II	RİSTOSETİN (ohm)	KOLLAGEN (ohm)	ADP (ohm)
PRETERM	10,5 ± 8,9*	18,7 ± 7,1	6,8 ± 8,3
TERM	9,6 ± 9,1	17,2 ± 7,0	7,7 ± 8,8
	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05

\*Ortalama ± Standart sapma

**Tablo 29:** Dönem III term ve preterm yenidoğanların karşılaştırılması

DÖNEM III	RİSTOSETİN (ohm)	KOLLAGEN (ohm)	ADP (ohm)
PRETERM	16,6 ± 7,4*	24,4 ± 2,2	16,8 ± 5,1
TERM	13,3 ± 8,5	21,8 ± 5,1	14,7 ± 5,1
	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05

\*Ortalama ± Standart sapma

**Tablo 30:** Term, preterm ve kontrol grubunun Ristosetin ile elde edilen agregasyon yanıtları

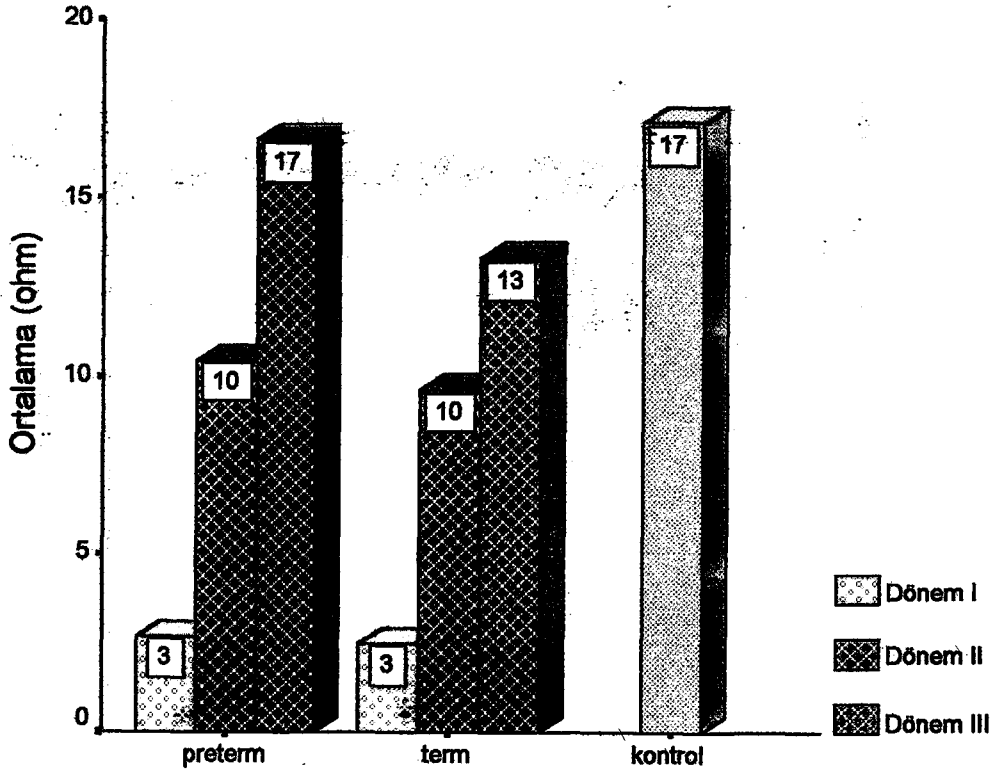
	TERM YENİDOĞAN			PRETERM YENİDOĞAN			KONTROL
	DÖNEM I	DÖNEM II	DÖNEM III	DÖNEM I	DÖNEM II	DÖNEM III	
n	20	20	20	20	20	20	28
En düşük	0	0	0	0	0	0	3
En yüksek	15	24	24	9	27	28	28
Ortalama	2,5	9,6	13,3	2,7	10,5	16,6	17,1
SD	4,0	9,1	8,5	3,6	8,9	7,4	7,1

**Tablo 31:** Term, preterm ve kontrol grubunun Kollagen ile elde edilen agregasyon yanıtları

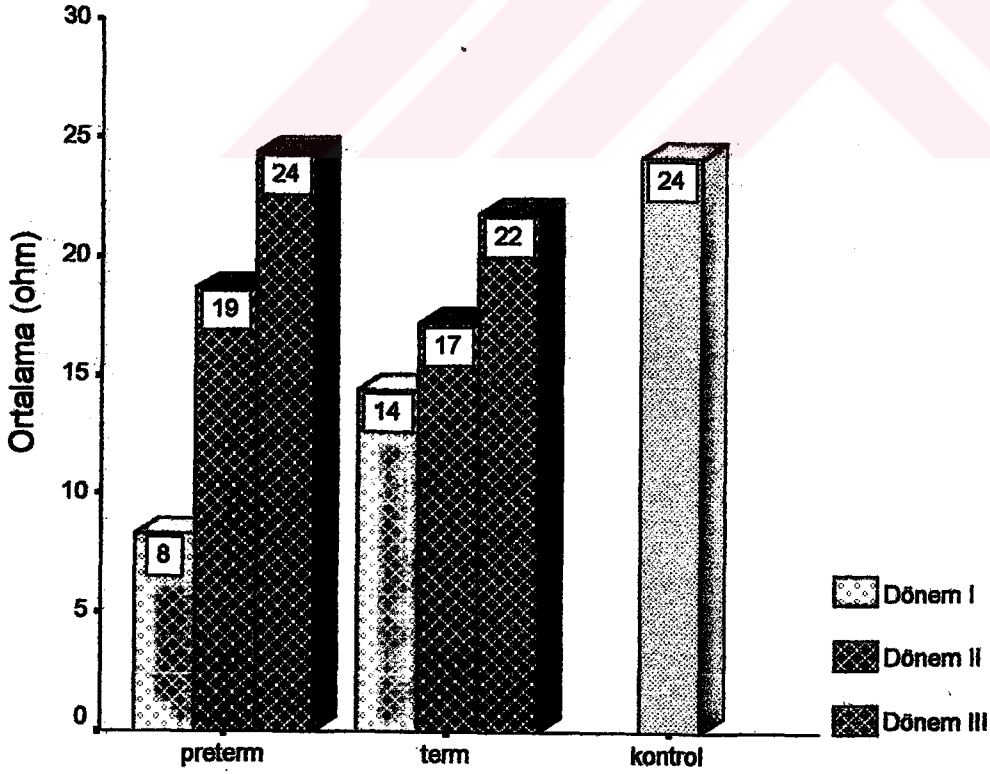
	TERM YENİDOĞAN			PRETERM YENİDOĞAN			KONTROL
	DÖNEM I	DÖNEM II	DÖNEM III	DÖNEM I	DÖNEM II	DÖNEM III	
N	20	20	20	20	20	20	28
En düşük	2	3	6	3	0	18	19
En yüksek	11	26	26	15	26	26	26
Ortalama	14,4	17,2	21,8	8,3	18,7	24,4	24,2
SD	2,2	7,0	5,1	4,2	7,1	2,2	2,3

**Tablo 32:** Term, preterm ve kontrol grubunun ADP ile elde edilen agregasyon yanıtları

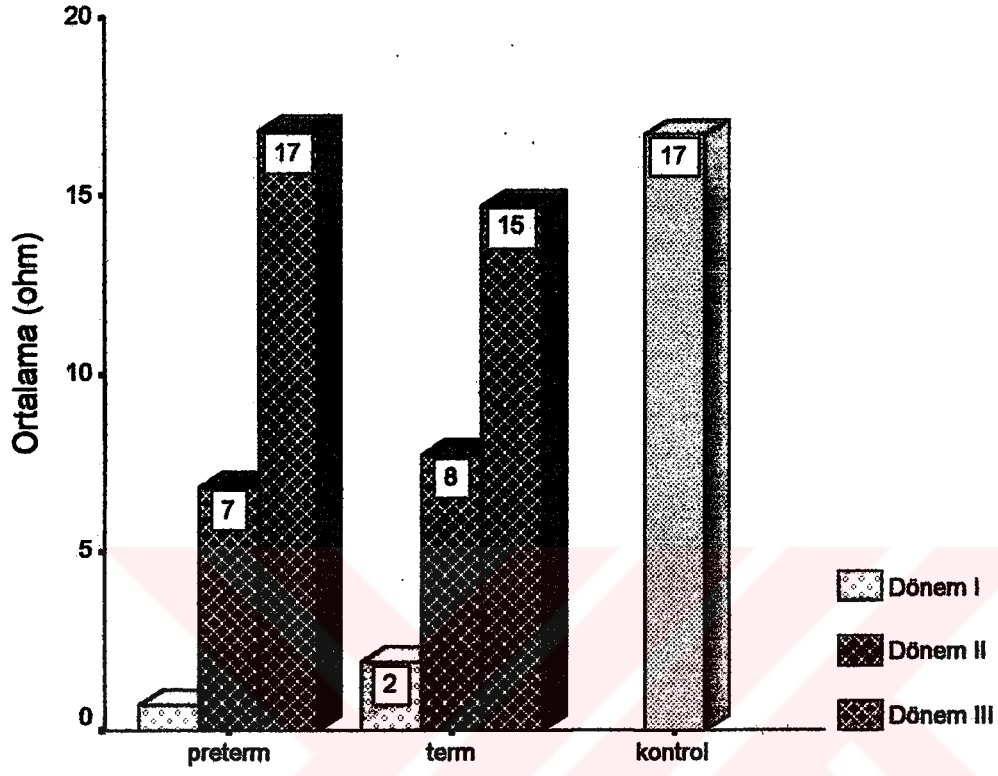
	TERM YENİDOĞAN			PRETERM YENİDOĞAN			KONTROL
	DÖNEM I	DÖNEM II	DÖNEM III	DÖNEM I	DÖNEM II	DÖNEM III	
n	20	20	20	20	20	20	28
En düşük	0	0	7	0	0	8	0
En yüksek	15	26	24	8	27	25	26
Ortalama	1,9	7,7	14,7	0,7	6,8	16,8	16,9
SD	4,7	8,8	5,1	2,2	8,3	5,1	5,8



**Grafik 7:** Term, preterm yenidoğanlar ile kontrol grubunda Ristosetin ile agregasyon



**Grafik 8:** Term, preterm yenidoğanlar ile kontrol grubunda Kollagen ile agregasyon



**Grafik 9:** Term, preterm yenidoğanlar ile kontrol grubunda ADP ile agregasyon

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Yenidoğan döneminin biyokimyasal, hematolojik, endokrinolojik ve diğer bir çok yönden çocukluk yaş dönemlerinden oldukça farklı özellikleri olduğu bilinmektedir. Son yıllardaki in-vitro fertilizasyon yöntemlerindeki gelişme ve buna paralel olarak çoğul gebeliklerdeki artış ile yenidoğan yoğun bakım hizmetlerindeki gelişmeler neticesinde oldukça düşük gestasyonel yaşa sahip bebeklerin yaşayabilmeleri mümkün olmuştur. Yenidoğan dönemine ait farklılıklara; preterm, özellikle de çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerin fizyolojisindeki farklılıklar eklenmiştir. Preterm ve term yenidoğanlardaki farklılıklar içinde kan örneklerinin çoğu komponentlerindeki fizyolojik değişiklikler, azalmış plazma koagülasyon faktörleri ve azalmış eritrosit enzim değişiklikleri vb. hematolojik sisteme ait bazı farklılıklardır (35,36). Dikkat çekici bir diğer nokta da hemostaza ait farklılıklardır. Hemostazın sağlanmasında en önemli faktör trombositlerdir. Trombosit sayısının yeterli olması kadar fonksiyonlarının da normal olması gerektiği açıktır. Fetal hayatın 18. haftasından sonra trombosit sayılarının erişkinle benzer olmasına rağmen morfolojisi ve fonksiyonlarındaki farklılık devam eder (19,37). Yenidoğan döneminde de farklılık trombosit hipofonksiyonu şeklinde devam eder. Preterm yenidoğanlarda ise bu hipofonksiyonun daha derin ve uzun olması beklenir.

Çalışmamızda yenidoğan bebeklerin trombosit fonksiyonlarını değerlendirmeyi, bir farklılık tesbit edildiği takdirde normale gelme süresini ve term yenidoğanlar ile preterm yenidoğanlar arasındaki farklılığı ortaya koymayı amaçladık. Çalışmaya 20 preterm, 20 term bebek ve 28 kontrol grubu alındı ve 148 kan örneği üç agonistle (ristosetin, kollagen ve ADP) çalışıldı. Olguların

trombosit fonksiyonlarının normalleşme sürecini belirlemek amacıyla üç dönem halinde izlendi. Postnatal 0-4 günler Dönem I, 5-9 günler Dönem II ve 10-15. Günler Dönem III olarak belirlendi. Alınan kontrol grubu ile elde edilen normal değerler her dönem ile ayrı ayrı karşılaştırıldı.

Term yenidoğanların trombosit fonksiyonlarını değerlendirdiğimizde yaşamlarının ilk dokuz gününde anlamı ölçüde yetersiz olduğunu gördük. Dönem I ve Dönem II'de her üç agonistle de elde edilen agregasyon yanıtlarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu ancak Dönem III'de yine her üç agonistle de yanıtın kontrol grubu ile benzer olduğu görüldü.

Çalışmamızla yenidoğanlarda bir trombosit hiporeaktivitesinin olduğu ve bu fenomenin geçici olduğu belirlendi. Belirlenen bu geçici trombosit hiporeaktivitesinin postnatal 10. günden sonra normale geldiğini tesbit ettik.

Yenidoğan trombositlerin erişkin trombositlerine oranla hiporeaktif olduğu bazı çalışmalarla gösterilmiştir (38-41). Bununla birlikte bazı çalışmalarda yenidoğan trombositlerinin agonistlere yanıtının erişkin trombositleri ile benzer bulunmuştur (42-44). Ancak bu görüşten son yıllarda uzaklaşmış ve yenidoğanlarda geçici bir trombosit hiporeaktivitesinin olduğu kabul edilmiştir. Tanındı ve arkadaşları ADP ve kollagen kullanarak tam kandan impedans yöntemi ile yaptıkları çalışmada yenidoğan trombositlerinin hiporeaktivitesini göstermiş ve bu hiporeaktivitenin yaşamın birinci haftasından itibaren normale geldiğini tesbit etmişlerdir (45). Bizim bulgularımızda da literatürle benzer şekilde term yenidoğanların geçici hiporaktivitesi ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızın önemli bir kısmını da preterm yenidoğanlar oluşturmaktadır. Preterm yenidoğanlarda özellikle ÇDDA pretermelerde çalışma için gerekli düzeyde kan alım sorununun olması yapılan çalışmaların yetersiz olmasına neden olmuştur. Halbuki bu grubun intraventriküler kanama insidansı oldukça yüksektir. Buna rağmen pretermelerde özellikle ÇDDA pretermelerde trombosit agregasyonu ve kanama zamanının standardizasyonunda ciddi sorunlar vardır (46-48).

Preterm yenidoğanlarla kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırma neticesinde her üç agonistle de Dönem I ile Dönem II' nin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu görüldü. Ancak Dönem III ile kontrol grubu arasında fark görülmedi. Dönemler arasında değerlendirme yapıldığında da Dönem I ile Dönem II arasında ve Dönem II ile Dönem III arasında da her üç agonistle de istatistiksel olarak anlamlı farklılık tesbit edildi. Bu bulgularla preterm yenidoğanlarda geçici bir trombosit hiporeaktivitesinin olduğu görülmektedir. Bu hiporeaktivite fizyolojik bir süreç olup olguların hiç birine klinik bir yansıması olmamıştır. Ayrıca yaptığımız değerlendirmeler göstermiştir ki preterm yenidoğanların geçici trombosit hiporeaktivitesi postnatal 10. günden sonra normale gelmektedir.

Preterm yenidoğanlarda özellikle de çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) yenidoğanlarda trombosit fonksiyonlarının önemi daha da fazladır. Mull ve Hathaway ÇDDA pretermelerde ADP ile trombosit agregasyon yanıtının yetersiz olduğunu göstermiştir (19). İntraventriküler kanama riski ile trombosit fonksiyon hiporeaktivitesi arasında da korelasyondan bahsedilmektedir (49,50). Setzer ve arkadaşları çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda görülen intra



ventriküler kanama ile trombosit fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır (21). Michelson yaptığı flow sitometrik yöntemle ÇDDA pretermelerde trombosit hiporeaktivitenin en fazla postnatal 3-4 günlerinde olduğu ve erişkin düzeyine 10-14 günlerde geldiğini göstermiştir (17). Yine benzer şekilde Rajasekhar ve arkadaşları ÇDDA pretermelerde trombosit hiporeaktivitesini ortaya koymuş ve intraventriküler kanama ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir (22).

Çalışmamızda da preterm yenidoğanların yaşamlarının ilk 4 gününde trombosit hiporeaktivitesinin en fazla olduğunu tesbit ettik. Yine benzer şekilde trombosit fonksiyonlarının normalleşmesinin postnatal 10 günden itibaren olduğu çalışmamızla tesbit edilmiştir. Ancak çalışmamıza dahil edilen pretermelerin 6 tanesi (%30) ÇDDA idi. ÇDDA pretermeler ile diğer pretermeler arasında trombosit fonksiyonları açısından farklılık tesbit etmedik. Ayrıca tüm pretermlerimizde trombosit hiporeaktiviteye rağmen gerek intraventriküler gerekse de farklı bir bölgede kanama oluşmadı.

Araştırmamızda önemli diğer bir nokta da term ve preterm yenidoğanların trombosit fonksiyonlarını ayrı ayrı değerlendirerek varsa aradaki farklılığı ortaya koymaktı. Özellikle preterm yenidoğanlarda yapılmış çalışmaların azlığı ve yapılan çalışmalarda da olgu sayısındaki yetersizlik çalışmamızın önemini daha da arttırmıştır. Literatürden elde edilen verilere göre özellikle ÇDDA pretermelerde trombosit hiporeaktivitesinin term yenidoğanlardan daha uzun sürdüğü yönündeydi. Ancak çalışmamızda term ve preterm yenidoğanların trombositleri her üç agonistede (ADP, kollagen, ristosetin) benzer oranda yanıt verdiklerini tesbit ettik. Yine benzer şekilde



preterm ve term yenidoğanların geçici trombosit hiporeaktivitesinin yaşamlarının 10-14. günlerinde normale döndüğünü tesbit ettik.

Çalışmamızda yenidoğan döneminde tam kan parametrelerinin değişimi de değerlendirildi. Yapılmış çalışmalara benzer şekilde yaşamın ilk günlerinde yüksek eritrosit, lökosit sayılarının ve yüksek hemoglobin, hematokrit değerlerinin ilerleyen günlerde azaldığını saptadık (15).

Sonuç olarak çalışmamızda yenidoğan trombositlerinin hiporeaktif bir dönemden geçtiği ve bu hiporeaktivitenin yaşamın 10-14. günlerinde normale geldiği belirlendi. Trombosit hiporeaktivitesi açısından term ve preterm yenidoğanlar arasında fark tesbit edilmedi.

Yenidoğanlarda yaşamın ilk dokuz gününde görülen trombosit hiporeaktivitesi fizyolojik ve geçici bir süreç olup, yaşamın 10-14. günlerinden sonraki hiporeaktivite trombosit fonksiyon bozukluğunu göstermektedir.

## ÖZET

Yenidoğan döneminin diğer çocukluk yaş gruplarına göre farklı özelliklerinin olduğu bilinmektedir. Bu farklılıklardan biri de anneleri veya diğer erişkin trombositlerine oranla fonksiyonları yetersiz trombositlere sahip olmalarıdır. Yenidoğanların trombosit sayıları erişkin trombositleri ile benzer olup fonksiyonlarındaki yetersizlik geçicidir. Bu durum yenidoğan trombositlerinin geçici hipofonksiyonu olarak adlandırılmaktadır. Ancak bu hipofonksiyonun bazı patolojilerle birlikteliği ve düzelme periyodu konusunda henüz yeterli çalışmalar yapılmamıştır. Preterm yenidoğanlarda özellikle de çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) yenidoğanlarda intraventriküler kanama ile trombosit hiporeaktivitesi arasında ilişkiden bahsedilmektedir. Yenidoğanlarda trombosit hiporeaktivitesinin şiddeti ve düzelme periyodunun saptanması ve standartların oluşturulması oldukça fazla önem kazanmıştır.

Bu çalışmada term ve preterm yenidoğanların trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi, yaşamlarının hangi döneminde normale geldiğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca preterm ve term yenidoğanlar arasında trombosit fonksiyonları açısından farklılığın olup olmadığının belirlenmesi de planlanmıştır.

Çalışmaya anneleri hamileliğinin son 15 gününde trombosit fonksiyonlarını etkileyecek ilaç kullanmamış, sağlıklı 20 term yenidoğan, 20 preterm yenidoğan ve kontrol grubu olarak da 2 ay- 3 yaş arasında 28 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Olgular yaşam sürelerine göre üç döneme –Dönem 1 (0-4 günler), Dönem 2 (5-9 günler), Dönem 3 (10-15 günler)- ayrılarak longitudinal izlenmiştir. Postnatal onbeşinci gününe kadar izlenmiş olan bebeklerden

belirlenen günlerde –bir bebekten toplam üç kez- kan örnekleri alınmıştır. Kontrol grubundan ise bir kez kan örneği alınmıştır. Alınan kan örneklerinden impedans yöntemi kullanılarak trombosit agregasyonu çalışılmıştır. Agregasyon çalışmaları tam kan örneklerinden yapılmıştır. Agonist olarak ADP, kollagen ve ristosetin kullanılmıştır.

ADP, ristosetin ve kollagen ile yapılan agregasyon çalışmaları neticesinde yenidoğan trombositlerinin hiporeaktif bir dönemden geçtikleri tesbit edilmiştir. Bu hiporeaktif dönemin yaşamlarının ilk 9 gününde görüldüğü ve 10-15 günleri arasında normale geldiği belirlenmiştir. Term ve preterm yenidoğanların trombosit hiporeaktivitelerinin şiddeti ve düzelme periyodu arasında fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak yenidoğanlarda yaşamın ilk dokuz gününde görülen trombosit hiporeaktivitesi fizyolojik ve geçici bir süreç olup, yaşamın 10-14. günlerinden sonraki hiporeaktivite trombosit fonksiyon bozukluğunu göstermektedir.

## **KAYNAKLAR:**

1. Sief CA, Nathan DG. The anatomy and physiology of hematopoiesis. In Hematology of Infancy and Childhood. Ed Nathan and Oski. 4th edition W.B.Saunders Company, 1993:156-215
2. Zucker FD. Megacaryocytes and their progeny: Current insights and perspectives. In lectures book of 13. Meeting of the International Society of Haematology. Ed Ulutin O. İstanbul, Türkiye. 1995:212-217
3. Bithell TC. platelet and Megacaryocytes. In Wintrobe's Clinical Haematology. Ninth edition. Eds Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. Lean & Febiger 1993:511-539
4. Kühne T, Imbach P. Neonatal platelet physiology and pathophysiology. Eur J Pediatr 1998; 157:87-94
5. Ertem M. Yenidoğanda trombosit işlevleri. Neonatal Hemostaz ve Tromboz. Editörler Ulutin O, Cin Ş. Ankara 1999;19-22
6. Nurden AT. Human Platelet membrane glycoproteins. In Haemostasis and Thrombosis. Third edition. Eds Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD. 1994;115-165
7. Niewiarowski S. Secreted platelet proteins. In Haemostasis and Thrombosis. Third edition. Eds Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD. 1994;167-181
8. Hoimsen H. Platelet metabolism and activation. Seminars in Hematology 1985;22 (3):219-240

9. Crawford N, Scrutton MC. Biochemistry of the blood platelet. In Haemostasis and Thrombosis. Third edition. Eds Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD. 1994;89-114
10. Ludlam CA. Assessment of platelet function. In Haemostasis and Thrombosis. Third edition. Eds Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD. 1994;199-215
11. Arkel YS. Evaluation of platelet aggregation in disorders of hemostasis. Med Clin North Am 1976; 60:881-911
12. Saving KL, Jennings DE, Aldag JC, Caughy RC. Platelet ultrastructure of high risk premature infants. Thromb Res 1994; 73:371-384
13. Grosshaupt B, Muntean W, Sedlmayr P. Hyporeactivity of neonatal platelets is not caused by preactivation during birth. Eur J Pediatr 1997;156:944-948
14. Joseph MA, Adams D, Maragos J, Saving KL. Flow cytometry of neonatal platelet RNA. J Pediatr Hematol Oncol 1996;18:277-281
15. Knöfler R, Weissbach G, Kuhlisch E. Platelet Function tests in childhood. Measuring aggregation and release reaction in whole blood. Semin Thromb Haemost 1998;24:513-521
16. Israels SJ, Daniels M, McMillan EM. Deficiency collagen induced activation in the newborn platelet. Pediatr Res 1990;27:337-343
17. Michelson AD. Platelet function in the newborn. Semin Thromb Haemost 1998;24:507-512
18. Gelman B, Setty BNY, Chen D, Amin-Hanjani S, Stuart MJ. Impaired mobilization of intracellular calcium in neonatal platelets. Pediatr Res 1996;39:692-696

19. Mull MM, Hathaway WE. Altered platelet function in newborns. *Pediatr Res* 1970;4:229-237
20. Feusner JH. Normal and abnormal bleeding times in neonates and young children utilizing a fully standardized template technique. *Am J Clin Pathol* 1980;74:73-77
21. Setzer ES, Webb IB, Wassenaar JW. Platelet dysfunction and coagulopathy in intraventricular hemorrhage in the premature infant. *J Pediatr* 1982;100:599-605
22. Rajasekhar D, Barnard MR, Bednarek FJ, Michelson AD. Platelet hyporeactivity in very low birth weight neonates. *Thromb Haemost* 77(5),1997;1002-1007
23. Born GVR, Cros MJ. Aggregation of blood platelets. *J Physiol* 1963;168: 178-195
24. Ulutin ON. The platelets, fundamentals and clinical applications. İstanbul, Kağıt ve Basım İşleri A.Ş 1976:22-142
25. Bick RL. Pathophysiology of hemostasis and thrombosis. In: pathologic physiology, 7<sup>th</sup> Edition, (Ed) Sodeman WA, Philadelphia, WB Saunders Co. 1985:705-754
26. Ingerman CM, Wojenski PD. Simultaneous measurement of platelet aggregation and the release reaction in platelet rich plasma and in whole blood. *J Med Tech* 1984;1: 687-701
27. Yardumian DA, Mackie IJ, Machin SJ. Laboratory investigation of platelet function. A review of methodology. *J Clin Pathol* 1986;39: 710-712

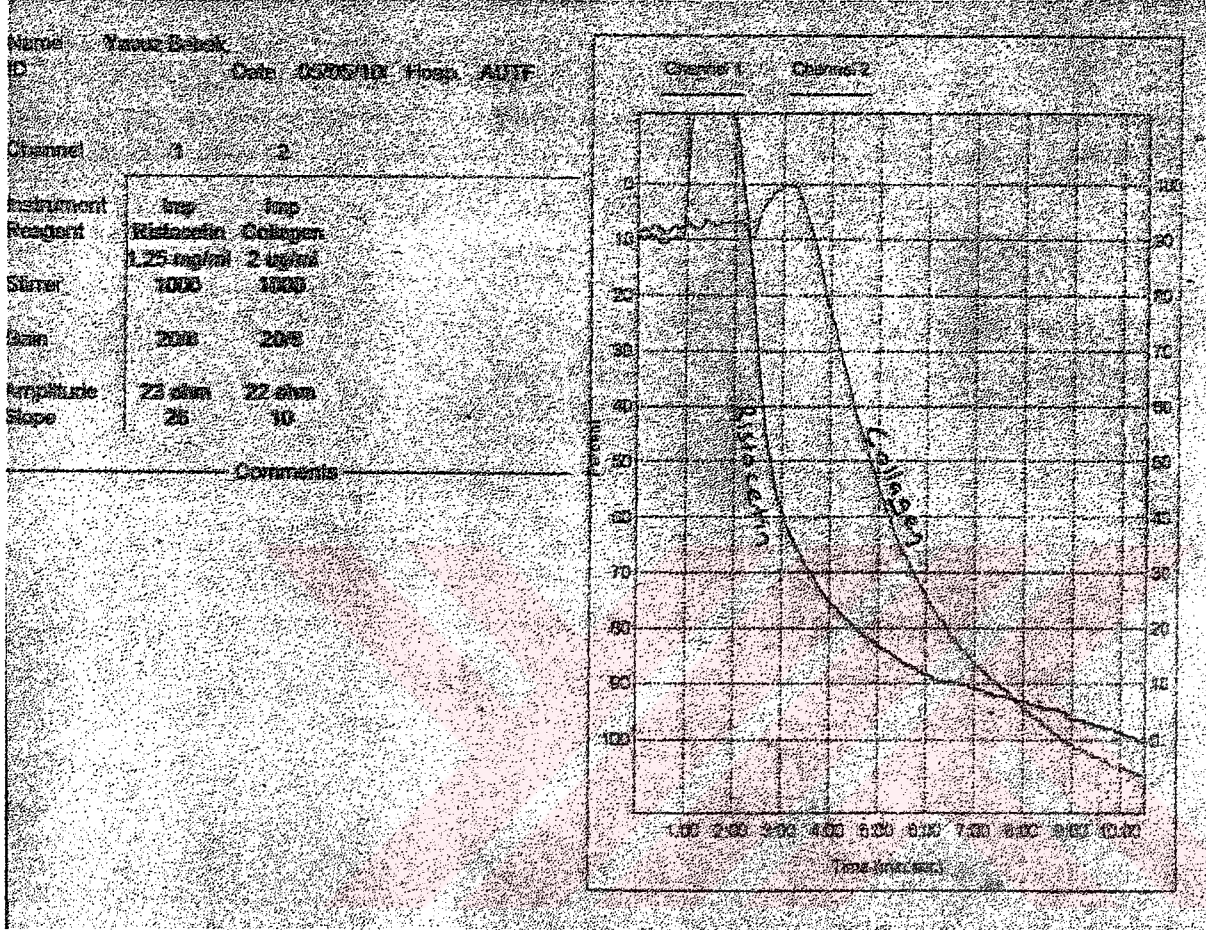
28. Cardinal DC, Fower RJ. The electronic aggregometer: A novel device for assessing platelet behaviour in blood. *J Pharmacol Methods* 1980;3: 135-158
29. Lumley P, Humprey PPA. A method for quantitating platelet aggregation and analysing drug receptor interactions in whole blood in vitro. *J Pharmacol Methods* 1981;6: 153-166
30. Mackie IJ, Jones R, Machin SJ. Platelet impedance aggregation in whole blood and its inhibition by antiplatelet drugs. *J Clin Pathol* 1984;37: 874-878
31. Kotara Y, Baba T. Food intake and platelet aggregability. *Lancet* 1992;340: 852-853
32. O'Brien VR, Etherington MD, Jamieson S, Vergroesen AJ, Hoor FT. Effect of a diet of polyunsaturated fats on some platelet function test. *Lancet* 1970;6: 992-997
33. Musumeci VG, Cremona S, Baroni A, Bisbano F, Tutinelli C. Inhibitory interference of red cell in the measurement of whole blood platelet aggregation by the impedance method. *Thromb Res* 1987;45:95-100
34. Riess H, Braun G, Brehm G. Critical evaluation of platelet aggregation in whole blood. *Am J Clin Pathol* 1986;85: 50-56
35. Corby DG, Schulman I. The effects of antenatal drug administration of platelet of newborn infants. *J Pediatr* 1971;79: 307-313
36. Sattiabudy R, Dhama and Funahara Y. Enhancement of collagen induced aggregation of platelets in whole blood. *Thromb Res* 1986; 42:5621-5634
37. Michelson AD. Neonatal thrombosis and hemorrhage in: Lascalzo J, Schafer Al. *Thrombosis and Hemorrhage*. Cambridge: Blackwell 1994;999-1026

38. Whaun JM. The platelet of the newborn infant. 5-hydroxytryptamine uptake and release. *Thromb Diath Haemorrhag* 1973;30: 327-333
39. Coray DG, O'Barr TP. Decreased alpha-adrenergic receptors in newborn platelets: Cause of abnormal response to epinefrine. *Dev Pharmacol Ther* 1981;2: 215-225
40. Andrews NP, Broughton PF, Heptinstall S. Blood platelet behaviour in mothers and neonates. *Thromb Haemost* 1985;53: 428-432
41. Suarez CR, Gonzalez J, Menendez C. Neonatal and maternal platelets: Activation at time at birth. *Am J Hematol* 1988;29: 18-21
42. Ahlsten G, Ewald U, Tuverno T. Arachidonic acid-induced aggregation of platelets from human cord blood compared with platelets from adults. *Biol Neonate* 1985;47: 199-204
43. Jones CR, McCabe R, Hamilton CA, Reid JL. Maternal and fetal platelet responses and adrenoceptor binding characteristics. *Thromb Haemost* 1985;53: 95-98
44. Gader AM, Bahakim H, Jabbar FA, et al. Dose response aggregometry in maternal/neonatal platelets. *Thromb Haemost* 1988;60: 314-318
45. Tanındı Ş, Kürekçi AE, Köseoğlu V, Kurt M, Özcan O. The normalization period of platelet aggregation in newborns. *Thromb Res* 1995;80: 57-62
46. Rodgers RPC, Levin J. A critical reappraisal of the bleeding time. *Semin Thromb Hemost* 1991;16: 1-20
47. Kinlough-Rathbone RL, Packham MA, Mustard JF. Platelet aggregation. In: *Measurements of platelet function*. Harker LA, Zimmerman TS. New York:Churchill Livingstone 1983: 64-91

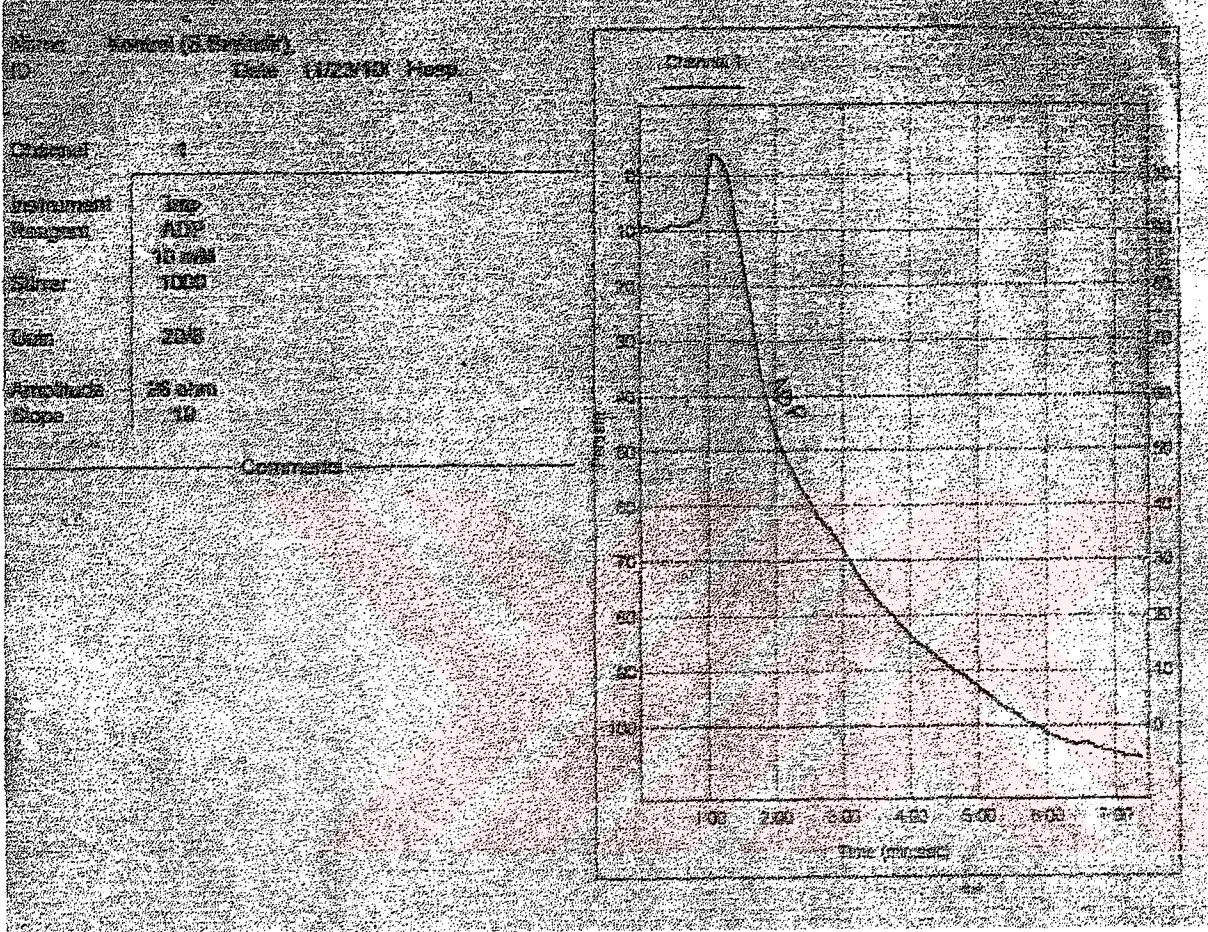


48. George JN, Shattil SJ. The clinical importance of acquired abnormalities of platelet function. *N Engl J Med* 1991;324: 27-39
49. Ahmaann PA, Lazzara A, Dykes FD, Brann AV Jr, Schwartz JF, intraventricular hemorrhage in the high risk preterm infant: incidence and outcome. *Ann Neurol* 1980;7:118-124
50. Bejar R, Curbelo V, Coen RW, et al. Diagnosis and follow up intraventricular and intracerebral hemorrhages by ultrasound studies of infant's brain through the fontanelles and sutures. *Pediatrics* 1980;66:661-673



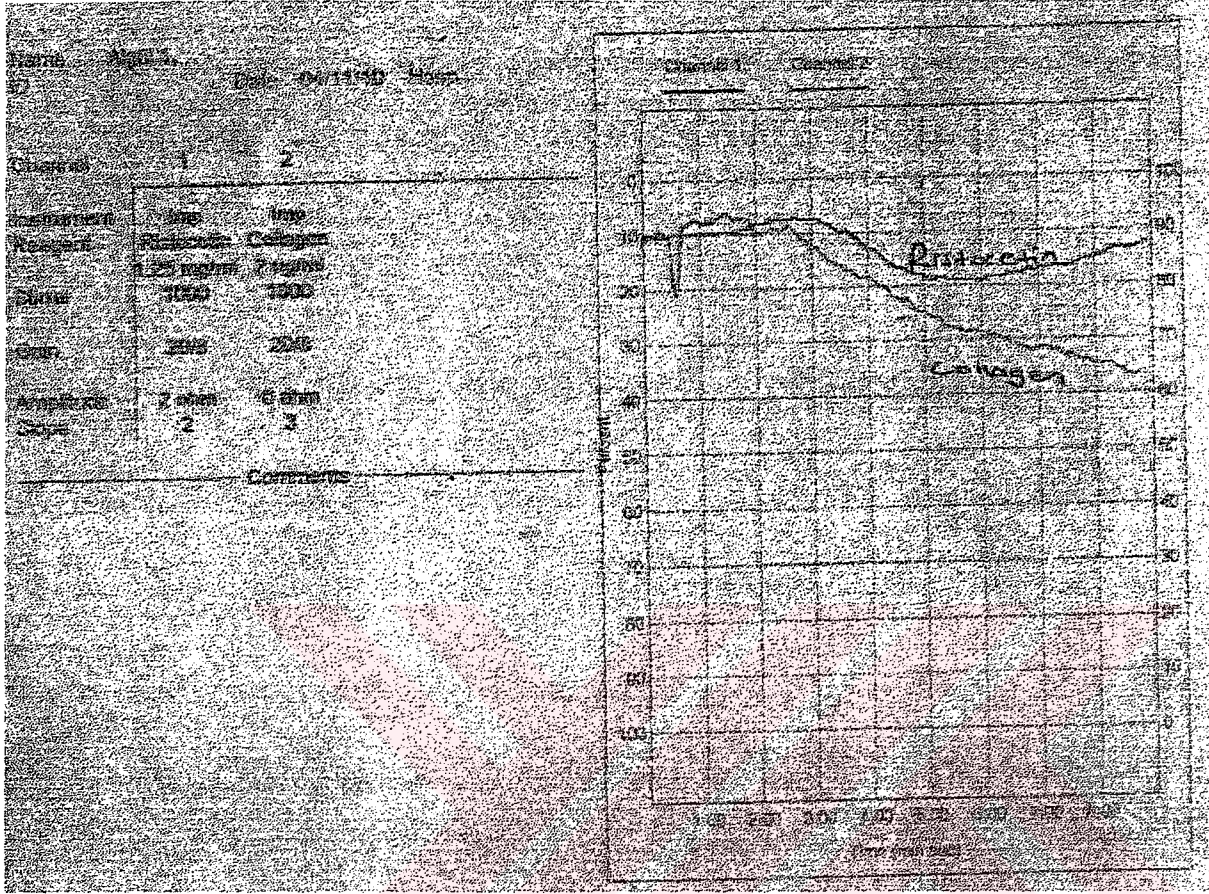


Şekil 3: Kollagen ve Ristocetin ile elde edilen **normal** agregasyon yanıtı

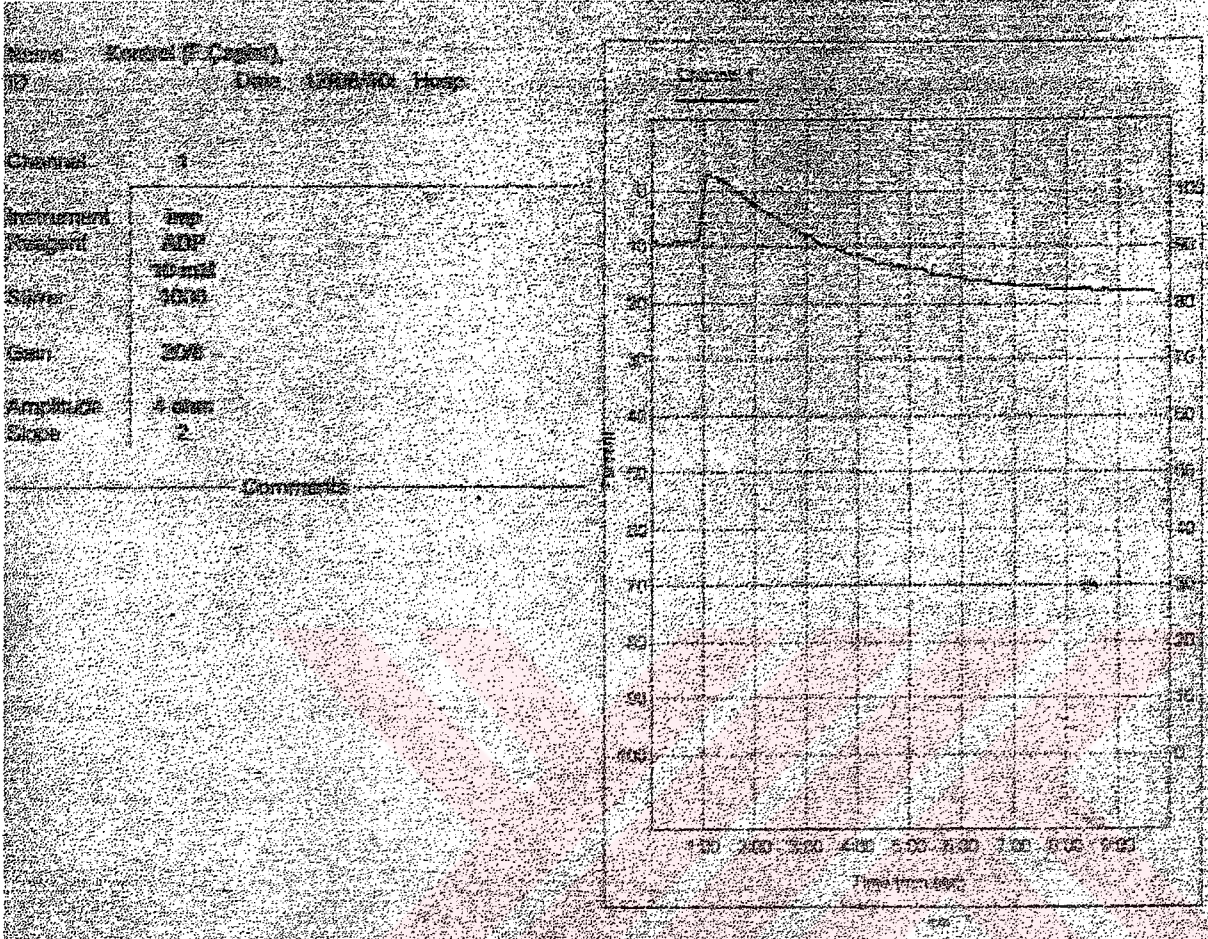


Şekil 4: ADP ile elde edilen **normal** agregasyon yanıtı





Şekil 5: Kollagen ve Ristosein ile elde edilen yetersiz agregasyon yanıtı



**Şekil 6:** ADP ile elde edilen **yetersiz agregasyon** yanıtı