

<sup>1</sup> Abdullah CANBAL

## Perinatal Asfiksini Hemostaz Üzerine Etkileri

### The Effects of Perinatal Asphyxia on Hemostasis

<sup>2</sup> Levent YILDIRIM YILMAZ

#### ÖZET

**Amaç:** Perinatal asfiksi, hayatın ilk haftasında morbidite ve mortaliteyi artıran en önemli nedendir. Bu çalışmada asfiktik bebeklerin dissemine intravasküler koagulyasyona eğilimi araştırıldı.

**Materyal ve Metod:** İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi'ne başvuran çeşitli derecelerde asfiksiye maruz kalmış 30 ve kontrol grubu olarak da herhangi bir problemi olmayan 20 yenidoğan bebek alındı. Venöz kanda Protein C, Protein S, Antitrombin III, Protrombin zamanı (PT), Parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), Trombin time, Trombosit sayısı, Fibrinojen, D-Dimer değerlerine bakıldı. Hasta grubu asfiksi derecelerine göre sınıflandırıldı ve gruplar arası karşılaştırma yapıldı.

**Bulgular:** Doğumu izleyen erken dönemde asfiktik bebeklerin Antitrombin(AT) III (31,35±12,14), Protein C (30,45±15,39) ve Protein S (39,76±21,01) düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulundu. PT (21,68±15,49 sn) ve PTT (63,40±28,38 sn) asfiktik grupta kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Asfiksi derecesi arttıkça fibrinojen (200,31±82,14 mg/dl) düzeylerinin düştüğü görüldü. Asfiktik grupta D-dimer (495,26±555,49 ng/ml) yüksekliği gösteren bebeklerin oranı kontrol grubuna göre yüksekti. Trombosit sayısı asfiktik grupta kontrol grubuna göre düşük idi ve asfiksi derecesi arttıkça daha belirgin bir düşüş gösterdi. Asfiktik grubun kendi içinde asfiksi derecesine göre yapılan değerlendirmede Ürik asit ve SGPT düzeylerinin asfiksi derecesi ile doğru orantılı olarak yüksek olduğu bulundu.

**Sonuç:** Asfiktik bebeklerde Protein C, Protein S, AT III, Fibrinojen düzeyleri ve trombosit sayıları belirgin olarak düşük, PT, PTT, INR ve D dimer düzeyleri ise yüksekti.

**Anahtar kelimeler:** Asfiksi, yenidoğan, hemostaz

#### ABSTRACT

**Aim:** Perinatal asphyxia is the most important reason that increases morbidity and mortality in the first week of the life. In this work the tendency of Asphyctic babies on disseminated intravascular coagulation was investigated.

**Material and method:** Of those who applied to Dr. Behçet Uz Pediatrics Hospital, 30 newborn babies who had been subjected to different degrees of asphyxia and 20 ones having no problems as control group were taken. Protein C, protein S, antithrombin III, prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT), thrombin time, thrombocyte number, fibrinogen, D-Dimer values in venous blood were investigated. The patient group was classified in terms of asphyxia degrees and comparison was made between the groups.

**Results:** In the early period following the birth, antithrombin (AT) III (31,35 12,14), Protein C(30,45±12,14), Protein C (30,45±15,39) and Protein S (39,76±21,01) levels were found low in comparison to the control group. PT (21,68±15,49 sec) and PTT (63,40±28,38 sec) in asphyctic group were found high in comparison to the control group. It was seen that as asphyxia degree grew fibrinogen (200,31±82,14 mg/dl) levels decreased. The rates of the babies demonstrating D-dimer (495,26±555,49 ng/ml) height in asphyctic group were high in comparison to the control group. The thrombocyte number (206100±100073) in asphyctic group was low and as asphyxia degree grew it decreased more remarkably. In the evaluation done according to the degree of asphyxia within the asphyxia group itself uric acid and SPGT levels were found high in a directly proportionate way to the degree of asphyxia.

**Conclusion:** Protein C, Protein S, AT III, fibrinojen levels and trombosit numbers are low outstandingly in asphyctic babies. But, PT, PTT, INR and D dimer levels are high.

**Keywords:** Asphyxia, newborn, hemostasis.

<sup>1</sup> Özel Selçuklu Tıp Merkezi,  
KARAMAN

<sup>2</sup> Özel Eylül Tıp Merkezi,  
KONYA

Submitted/Başvuru tarihi:

26. 08. 2010

Accepted/Kabul tarihi:

20. 11. 2010

Registration/Kayıt no:

10 08 148

**Corresponding Address**  
**/Yazışma Adresi:**

**Dr. Abdullah CANBAL**  
Özel Karaman Selçuklu Tıp  
Merkezi, KARAMAN

e-posta:

abdullahcanbal@hotmail.com

© 2012 Düzce Medical Journal  
e-ISSN 1307- 671X  
www.tipdergi.duzce.edu.tr  
duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

## GİRİŞ

Perinatal asfiksi; asfiksini özel bir formu olup, fetal kandaki hipoksi, hiperkapni ve asidoz ile fetus ve yenidoğanın bir depresyon tablosudur. Doğum öncesi başlamış olan hipoksi ise fetal distres olarak adlandırılır (1). İnsidansı gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile değişmekle beraber %1-1,5 olarak bildirilen perinatal asfiksi, hayatın ilk haftasında morbidite ve mortaliteyi artıran en önemli nedenidir (2).

Hipoksi fetusta hareket azalması veya kaybı olarak kendini gösterirken, yenidoğanda apne ve bradikardi olarak görülebilir. Hipoksi %51 antepartum, %40 intrapartum, ve %9 postpartum olduğu için perinatal asfiksi deyimi kullanılması daha uygundur (3).

Pulmoner ya da plasental gaz değişiminin azalması ile oluşan hipoksi ve hiperkapninin santral sinir sisteminde yol açtığı tablo, yenidoğanın hipoksik iskemik ensefalopatisi (HİE) olarak adlandırılmaktadır (4).

Hipoksik yenidoğanlarda, kanama bulguları ile veya kanama bulguları olmadan koagülasyon anormallikleri sıklıkla rapor edilmiştir. Özellikle asfiksiye maruz kalan postmatür yenidoğanlar, respiratuar distres sendromlu hastalar, intrauterin büyüme geriliği ve siyanotik konjenital kalp hastalığı olanlarda bu anormallikler siktir (5). Koagülasyon faktörlerinin tüketiminin artması veya karaciğerden yetersiz üretimi bu anormalliklerin ana sebebidir. Kronik hipoksiye neden olan intrauterin büyüme geriliği, postmatürite ve siyanotik konjenital kalp hastalığı olan yenidoğanlarda trombosit sayısı, PT, PTT ve serum fibrin yıkım ürünlerinin çalışılmasının yeterli olduğu bildirilmiştir (5).

Asfiksi ile oluşan hipoksi ve asidoz, damar duvarı zedelenmesi ve pıhtılaşma sisteminin intrinsek yolunun aktive olmasına neden olarak koagülasyon faktörlerinin kullanıma bağlı azalmasına ve kanamaya eğilim ve olayın devam etmesi durumunda da dissemine intravasküler koagülasyona (DIC) neden olmaktadır (6). DIC; koagülasyon mekanizması ve fibrinolitik mekanizmanın artmış aktivasyonu ile oluşan, trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi ile karakterize, doku iskemi ve nekroza yol açabilen intravasküler alanda yaygın fibrin birikimi, yaygın hemorajik diyatez ve hemolitik anemiyi de içine alan bir süreçtir (6, 7).

Bu çalışmada asfiksisi olan yenidoğan bebeklerde koagülasyon parametreleri değerlendirilerek, asfiksi ile kanama riski araştırılmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma T.C Sağlık Bakanlığı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Yenidoğan Servisi'nde Temmuz

2002-Aralık 2002 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya hastanede doğan ve doğumu izleyen ilk saatlerde hastanemiz Yenidoğan Servisi'ne yatırılan, çeşitli derecelerde asfiksiye maruz kalmış 30 bebek ve kontrol grubu olarak da herhangi bir problemi olmayan 20 yenidoğan alındı.

Asfiktik bebekler rutin tetkikleri ile beraber Trombosit sayısı, PT, PTT, INR, Fibrinojen, D-Dimer, Trombin time, Protein C, Protein S, ATIII, LDH, CPK, Ürik asit, SGPT değerleri çalışılarak takibe alındı.

Kontrol grubu bebeklerden doğumu izleyen ilk gün içerisinde alınan venöz kanda Protein C, Protein S, Antitrombin III, PT, PTT, Trombin time, Trombosit sayısı, Fibrinojen, D-Dimer kontrol değerler olarak belirlendi. Konjenital malformasyon, enfeksiyon, annesinde koagülasyon sistemini ilgilendiren herhangi bir hastalık veya ilaç alımı olan bebekler çalışmaya alınmadı.

Anamnez; annenin yaşı, gebelik sayısı, gebelik boyunca ilaç kullanımı, hipertansiyon, erken membran rüptürü yönünden değerlendirildi. Bebeklerin doğum kilosu, doğum şekli, doğum saati, doğumdan hemen sonra ağlayıp ağlamadıkları ve gönderildikleri hastaneden gelen sevk epikrizinde kaydedilmiş olan Apgar skorları kaydedildi. Hastaların fizik muayeneleri yapıldı ve asfiksi dereceleri belirlendi. Asfiksi derecelerinin belirlenmesinde Sarnat & Sarnat'ın HİE derecelendirme skoru kullanıldı (8).

Rutin biyokimya kan örneklerinin serumları ayrılarak biyokimya laboratuvarında otoanalizör ile çalışıldı. Trombosit sayısı için alınan EDTA'lı kan örnekleri bekletilmeden çalışıldı. Ayrıca tüm hastaların periferik yaymaları yapıp Giemsa boyası ile boyanarak değerlendirildi. PT, PTT, Fibrinojen, INR, D-Dimer ve Trombin time için alınan sitratlı kan örneklerinin plazmaları ayrılıp hemen çalışıldı.

Asfiktik bebekler evrelerine göre kendi aralarında, tek tek kontrol grubu ile ve ilk bir hafta içerisinde DIC tanısı alan hastalarla DIC tanısı olmayanlar Trombosit sayısı, PT, PTT, INR, Fibrinojen, D-Dimer, Trombin time, Protein C, Protein S, ATIII değerleri açısından karşılaştırıldı.

Bu testler İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda 'DADE BEHRİNG – BCT Koagülometri Cihazı' kullanılarak çalışıldı.

## İstatistiksel Değerlendirme

Grupların karşılaştırılmasında; Paired-Samples T Test, One – Way ANOVA Testi, Independent – Samples T Test, Chi-Square ( $X^2$ ) Testi, Mann-Whitney Test ve Kruskal-Wallis Testi kullanıldı.  $p < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma 30'u asfiktik, 20'si sağlıklı olmak üzere 50 bebekte yapıldı. Bebeklerin 10'u kız (%33,3), 20'si (%66,7) erkek idi. Asfiktik grup ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hastaların 7'si (%23) prematüre, 23'ü (%77) miadında doğum ile doğmuştu. Hastaların 11'i sezaryen ile 19'u normal spontan vajinal yol ile doğurtulmuştu. Sarnat & Sarnat 'ın HİE sınıflamasına göre hastaların 10'u (%33) Evre I, 12'si (%40) Evre II ve 8'i (%27) Evre III asfiktik idi. Asfiktik ve kontrol gruplarının ağırlıkları sırasıyla 2993,3±802,7 gr ve 3056,5±702,6 gr idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kontrol grubu ve asfiktik bebekler PT, PTT, D-dimer, INR değerleri açısından karşılaştırıldığında, asfiktik grupta bu değerlerin anlamlı olarak yüksek ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p<0,05$ ) ancak fibrinojen değerleri açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ( $p>0,05$ ) tespit edildi (Tablo 1).

**Tablo 1:** Asfiktik ve kontrol grubunun PT, PTT, Fibrinojen, INR, D-Dimer değerleri

(X±SD)	Asfiktik grup N=30	Kontrol grubu N=20	p
PT (sn)	21,68±15,49	15,4±1,76	<0,05
PTT (sn)	63,40±28,38	45,10±4,97	<0,05
Fibrinojen (mg/dl)	200,31±82,14	231,95±67,80	>0,05
D-Dimer (ng/ml)	495,26±555,49	53,14±39,61	<0,05
INR	1,76±1,15	1,03±0,06	<0,05

Asfiktik grup ile kontrol grubunun Protein C, Protein S ve Antitrombin III değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (Tablo 2).

Asfiktik ve kontrol grupları arasında trombosit sayıları açısından değerlendirme yapıldığında asfiktik grubun trombosit sayısı belirgin olarak düşük bulundu

**Tablo 2:** Asfiktik ve kontrol gruplarının Protein C, Protein S, Antitrombin III değerleri

	Asfiktik grup N=30	Kontrol grubu N=20	p
Protein C	30,45±15,39	48,27±12,07	<0,05
Protein S	39,76±21,01	53,42±9,74	<0,05
AT III	31,35±12,14	44,02±9,76	<0,05

ve bu fark istatistiki olarak anlamlı idi. İki grup arasında Trombin zamanı değerleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3). Asfiksi derecelerine göre bebeklerin PT, PTT, Fibrinojen, D-dimer, INR değerleri kontrol grubu ile ve kendi aralarında karşılaştırıldı. Asfiktik bebeklerin asfiksi dereceleri ile doğru orantılı olarak PT, PTT ve INR değerleri yüksek bulundu. Bu da istatistiksel olarak anlamlıydı. Evre I grubu hastalarla kontrol grubu PT, PTT değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı.

**Tablo 3:** Asfiktik ve kontrol gruplarının trombosit sayıları (mm<sup>3</sup>) ve trombin zamanı (sn) değerleri

	Asfiktik grup N=30	Kontrol grubu N=20	p
Trombosit sayısı	206100±100073	323150±115210	<0,05
Trombin zamanı	18,94±4,14	19,26±4,03	>0,05

Aynı şekilde bebeklerin asfiksi derecelerine göre ters orantılı olarak fibrinojen değerlerinde düşüklük saptanırken, doğru orantılı bir D-dimer yüksekliği tespit edildi. Bu da istatistiksel olarak anlamlıydı. Evre I grubu ile kontrol grubu ve Evre II –kontrol grubu arasında fibrinojen seviyeleri, Evre I ile Evre II grupları ve Evre II ile Evre III grupları arasında da D-dimer, Evre I ile Evre II grupları arasında INR değerleri açısından birebir karşılaştırmada anlamlı fark bulunmadı.

Asfiktik grubun asfiksi derecelerine göre kendi aralarında ve kontrol grubu ile Protein C, Protein S, Antitrombin III değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak asfiksi derecesi arttıkça adı geçen değerlerde düşme saptandı.

Ancak Evre I ile kontrol grubu arasında Protein S ve AT III değerleri arasında, Evre II ile kontrol grubu arasında Protein S değerleri, Evre I ile Evre II grupları arasında Protein C, Protein S ve AT III değerleri arasında birebir yapılan karşılaştırmalar sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı

Asfiktik grubun asfiksi derecelerine göre kendi aralarında ve kontrol grubu ile Trombosit sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Asfiksi derecesi ile doğru orantılı olarak trombosit sayılarında düşme saptandı. Trombin zamanı değerleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel bir fark saptanmadı.

Evre I asfiktik hasta grubu ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada ise trombosit sayısı açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı.

Asfiktik grubun asfiksi derecelerine göre kendi aralarında ve kontrol grubu ile LDH ve CPK değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Aynı karşılaştırma sonucu Ürik asit ve SGPT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Başlangıçta alınan PT, PTT, Fibrinojen, D-dimer, INR, Trombin zamanı ve Trombosit sayıları değerleri izlemlerinde DIC gelişen ve gelişmeyen gruplarla kontrol grubu arasında karşılaştırıldı. DIC gelişen bebeklerin başlangıç PT, PTT, D-Dimer ve INR değerleri DIC gelişmeyen grup ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Aynı gruplar arasında Fibrinojen ve Trombosit sayıları açısından yapılan karşılaştırmada ise DIC gelişen grupta DIC gelişmeyen ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük saptandı.

DIC gelişmeyen grup ile kontrol grubunun birebir karşılaştırmasında ise PT, INR ve D-dimer değerleri açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik, iki grup arasında Protein C, AT III ve Trombosit sayıları değerleri açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük saptanırken; PTT, Trombin zamanı ve Protein S değerleri açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

DIC gelişen ve gelişmeyen gruplarla kontrol grubu cinsiyet dağılımı, doğum şekli ve miad açısından karşılaştırıldı. DIC gelişen grup ile DIC gelişmeyen grup arasında miad açısından anlamlı fark bulundu. Cinsiyet dağılımı, doğum şekli ve DIC gelişmeyen grup-kontrol grubu arasında miad açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı.

## TARTIŞMA

Yenidoğan infantlar antikoagülan ve fibrinolitik sistemin fizyolojik olarak yetersizliği, retiküloendotelial sistemin az gelişmiş olması, hipoksi, asidoz, şok ve hipotermi gibi etkenlere daha duyarlı olmalarından dolayı çocuk ve erişkinlerden daha fazla kanamaya eğilimlidirler. Yenidoğan döneminde faktör II, VII, IX, X, XI, XII, AT III ve plazminojen seviyelerinin düşük olması da bu eğilimin artmasına neden olmaktadır (9).

Abad ve arkadaşları 91 term bebeğin kord kanlarından AT III düzeylerini çalışmışlar ve adult düzeylerinden anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (10).

Jürgens ve arkadaşları, 33 yenidoğanın kord kanlarında faktör I, II, V, VII, AT III ve antiplazmin

seviyelerini erişkin değerlerinden belirgin olarak düşük bulmuşlardır (11). Çalışmamızda bu çalışmalarla uyumlu olarak normal yenidoğanlarda çalışılan Protein C, Protein S ve AT III düzeyleri adult düzeylerinden düşük olarak bulunmuştur ve bu düşüklükler yenidoğanların erişkinlere göre DIC'e eğilimli olmalarının nedenlerinden birisi olabilir.

Akkiz bir kanama bozukluğu olan DIC; term ve preterm yenidoğanlarda pek çok hastalığın bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. Asfiksidede DIC sıklıkla karşımıza çıkan ciddi ve letal komplikasyonlardan biridir (12). Asfiktik bebekler; karaciğerden koagülasyon faktörlerinin yeterli salınmaması, damar duvarı veya doku zedelenmesi ile koagülasyon kaskadının başlatılması ve koagülasyon faktörlerinin kullanıma bağlı düşmesi, trombositlerin kemik iliğinden yeterli salınmaması veya yaşam sürelerinin kısalması gibi nedenlerle DIC'e daha eğilimlidirler (13).

Chadd ve arkadaşları 24 asfiktik ve 23 normal matür yenidoğan üzerinde yaptıkları çalışmada; asfiktik bebeklerin kontrollere göre trombosit sayılarının anlamlı olarak düşük, fibrin yıkım ürünlerinin yüksek ve trombin zamanlarının uzamış olduğunu tesbit etmişler ve bunların asfiksi derecesi arttıkça daha belirgin hale geldiğini bildirmişlerdir (14). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar Chadd ve arkadaşlarının çalışması ile uyumluydu.

Schander ve arkadaşları 35 sağlıklı ve 15 asfiktik yenidoğanın koagülasyon ve fibrinolitik sistemini araştırdıkları çalışmalarında asfiktik yenidoğanların umbilikal kordlarından alınan kan örneklerinde, plazminojen seviyelerinin sağlıklı gruba göre anlamlı şekilde düşük, fibrin yıkım ürünleri ve fibrin monomerlerinin ise yüksek olduğunu tesbit etmişlerdi (15).

Suzuki ve arkadaşları asfiktik bebeklerin kord kanlarında faktör XIII düzeyini APGAR skoru ile doğru orantılı olarak düşük, trombin-AT III kompleksi, D dimer, FDP ve solubl fibrin monomerlerini ise yüksek olarak bulmuşlar ve asfiktik bebeklerin DIC'e eğilimli olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca solubl fibrin monomerleri ile APGAR skoru arasında anlamlı negatif korelasyon saptamışlar ve bu parametrenin infantların DIC skorlamasında kullanılabileceğini rapor etmişlerdir (16).

Mc Donald ve arkadaşları kısa süreli asfiksiye maruz bırakılan farelerin trombosit sayılarında artma, uzun süreli asfiksiye maruz kalanlarda ise belirgin azalma olduğunu tesbit etmişler, kısa süreli asfiksiye maruz kalanlardaki artmayı dalaktan hipoksiye cevap olarak genç trombositlerin salınmasına bağlamışlardır (17).

Bizim çalışmamızda da Mc Donald ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu olarak asfiksi derecesi ile doğru orantılı olarak trombosit sayılarında azalma olduğu ve kısa süreli asfiksiye maruz kalan evre I asfiktik grupta trombosit sayılarının kontrol değerlerine yakın olarak bulunduğu tespit edildi.

Dissemine intravasküler koagülasyon için yüksek risk taşıyan asfiktik yenidoğanlarda koagülasyon sisteminde meydana gelen değişiklikleri ve DIC'e eğilimi tesbit etmek amacı ile yaptığımız çalışmamızda literatür bilgileri ile uyumlu olarak asfiktik bebeklerin kontrollere göre koagülasyon testleri ile Protein C, Protein S ve AT III düzeylerinde anormallikler saptadık. Asfiksi derecesi arttıkça bu anormal bulguların daha belirgin hale geldiğini gözledik. Asfiktik bebeklerin trombosit sayıları kontrollere göre düşük olarak bulundu ve asfiksi derecesi arttıkça bu düşüklüğün daha belirgin hale geldiği gözlemlendi.

Başlangıç D dimer düzeylerinin evre II ve III grubunda, evre I ve kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı. Sonuçlarımız Schander ve arkadaşlarının (15) çalışmaları ile uyumlu idi.

Antitrombin III düzeyleri başlangıçta Asfiktik grupta asfiksi derecesi arttıkça bununla doğru orantılı olarak ve kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulundu. AT III düzeyindeki düşüklük hipoksiye bağlı karaciğerden AT III'ün yetersiz salınmasına bağlı olabilir. Ancak birlikte D dimer seviyelerinin de yüksek olması bu düşüklüğün daha çok koagülasyon sisteminin aktive olmasıyla birlikte AT III'ün kullanımına bağlı olduğunu düşündürüyordu. Sonuçlarımız daha önce asfiktik bebeklerde yapılan çalışmalarla uyumlu idi.

Antitrombin III ve serin proteazlar arasındaki reaksiyon irreversibl olduğundan yaygın damar içi pıhtılaşması varlığında AT III düzeylerinin düşmesi beklenen bir bulgudur. Bu nedenle düşük AT III düzeyleri DIC'in erken döneminde, hatta klinik bulgular çıkmadan daha önce tanıda yardımcı bir faktör olarak kullanılabilir (18).

Bick ve arkadaşları DIC'e eğilimli bir grup olan malignensili 17 hastada yaptıkları çalışmada klinik olarak peteşi, diş eti kanaması gibi minör kanama bulgusu olanlarda AT III düzeyleri ve diğer koagülasyon testlerini çalışmışlar ve AT III düzeyini 17 hastanın 14'ünde düşük olarak bulmuşlar, 16 hastada etkili bir DIC tedavisi başlangıcından dört saat sonra AT III seviyelerinde belirgin bir artış gözlemişlerdir. Sonuçta AT III'ün DIC'de erken ve duyarlı bir tanı aracı olduğunu ve fibrin yıkım ürünleri için kullanılan yöntemlerin sensitif olmamasından

dolayı AT III seviyelerinin DIC'li hastalarda tüketim ve tüketimin tedavisinin kontrolü için etkili, basit ve güvenilir bir gösterge olduğunu bildirmişlerdi (31). Aynı araştırmacılar malignensi, şok, sepsis, herediter hemorajik telenjiyektazi, kollajen vasküler hastalık, polisitemia vera gibi DIC için riskli ve minör kanama bulgusu olan 38 hastada fibrin yıkım ürünleri ve AT III düzeylerini monitörize etmişler ve AT III düzeylerinin DIC'in erken dönemlerinde anlamlı olarak düşük olduğunu saptamışlardır. Ayrıca tedavi sırasında diğer koagülasyon testlerindeki anormalliklerde değişik dozlarda kullanılan heparinin etkisi olabileceğinden ve fibrin yıkım ürünleri için kullanılan yöntemlerin güvenilirliği ile ilgili tereddütlerden dolayı AT III düzeyi takibinin, AT III kullanımının sona erdiği ve dolayısıyla pıhtılaşma sürecinin durduğunun iyi bir göstergesi olduğunu ifade etmektedirler (20).

Takiplerinde ilk bir hafta içinde DIC gelişen ve gelişmeyen her iki grubun da başlangıç AT III düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulundu fakat DIC gelişen grubun değerleri DIC gelişmeyen grubun değerlerine göre de anlamlı şekilde düşük idi. Çalışmamız, Bick ve arkadaşlarının (19) çalışmaları ile uyumlu bulundu.

Albert ve arkadaşları DIC riski bulunan ve trombin-AT III kompleksi, fibrin yıkım ürünleri, D-dimer ve C-reaktif protein düzeyleri yüksek, AT III düzeyleri düşük olan değişik gruplardan 18 yaşın altında 32 hastanın 16'sına AT III uygulamışlar ve AT III uygulanan grupta bu parametrelerin hızlı bir şekilde normale geldiğini tespit etmişlerdir. Sonuçta AT III tedavisinin AT III düzeyi düşük DIC riski olan hastalarda hiperkoagülasyon, fibrinolitik ve inflamatuvar cevabı azalttığını bildirmişlerdir (21).

Brangenberg ve arkadaşları gestasyon yaşlan 25-32 hafta arasında değişen 103 preterm bebeğe doğumdan sonraki ilk bir gün içinde 50-200 Ü/kg AT III uygulamışlar, bu bebeklerden 25'inde başlangıç, 1. ve 5-9. günlerde AT III, PT, PTT ve trombosit sayılarını çalışmışlar ve laboratuvar parametrelerinin pretermelerde daha önce bildirilenlerden daha kısa sürede term bebeklerin değerlerine geldiğini, yine kraniyal tomografilerinde intraventriküler kanamanın pretermelerde daha önce yapılan epidemiyolojik çalışmalarda rapor edilenlerden belirgin olarak düşük olduğunu tespit etmişlerdir (22).

Brangenberg ve arkadaşlarının çalışması yenidoğanlarda profektik AT III kullanımı ile ilgili literatürde bulunan tek çalışmadır. Özellikle asfiktik bebeklerde AT III kullanımına ilişkin herhangi bir literatür verisi yoktur. Halbuki yenidoğanlarda AT III düzeylerinin erişkinlere göre düşük olduğu ve ancak

altı aylık bir sürede erişkin düzeylerine ulaştığı, bu düşüklüğün asfiktik bebeklerde daha da belirgin olduğu bilinmekte, bu nedenle gerekli durumlarda AT III replasman tedavisi erişkinlere göre yenidoğanlarda daha da önem kazanmaktadır (23).

Sonuç olarak; asfiktik bebeklerde asfiksi derecesi arttıkça daha belirgin hale gelen AT III düzeylerinde azalma ve koagülasyon testlerinde anormallikler vardır. Asfiktik bebeklerde erken dönemde çalışılan AT III ve D dimer düzeyleri koagülasyon sisteminin aktivasyonu hakkında bilgi veren belirleyiciler olarak kullanılabilir. Çeşitli çalışmalarda belirtildiği gibi D dimer çalışma metodlarının AT III'e göre güvenilirliğinin az olması asfiktik bebeklerde DIC'in erken tanısında AT III düzeylerinin daha hassas bir gösterge olabileceğini ön plana çıkartmaktadır. Bu bulgular ışığında pre-DIC döneminde yapılan bu tetkiklerle DIC'in erken teşhis edilmesi sonucu profektik AT III verilmesi ve destek tedavi asfiktik yenidoğanların mortalite ve morbiditesini azaltılması açısından etkili olabilir kanısına varıldı.

## KAYNAKLAR

- Feldman BF, Madevvell BR, O'Neill S. Disseminated Intravascular Coagulation: Antithrombin Plasminogen, and Coagulation Abnormalities in 41 dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1981;179:151-4.
- Inkster M, Sherman LA, Ahmed P, Benton MB, Gaston LW. Preservation of Antithrombin III Activity in Stored Whole Blood. *Transfusion.* 1984;24:57-9.
- Neyzi O, Ertuğrul T. Yenidoğan ve Hastalıkları. *Pediatric.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1989: 151-292.
- Finer NN, Robertson CM, Richards RT, Pinnell LE, Peters KL. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Term Neonates: Perinatal Factors and Outcome. *J Pediatr.* 1981;98:112-7.
- Fichera A, Pratico G, Sciacca F. Neonatal Hypoxia and Hemocoagulative Changes. *Pediatr Med Chir.* 1989;11:643-7.
- Choudhry VP, Thavaraj V, Saraya AK. Disseminated Intravascular Coagulation: Diagnosis and Current Therapy. *Indian Pediatrics.* 1990;27:280-8.
- Beresford CH, Owen MC. Antithrombin III. *Int J Biochem.* 1990;22:121-8.
- Blauhut B, Kramar H, Vinazzer H, Bergmann H. Substitution of Antithrombin III in Shock and DIC: A Randomized Study. *Thromb Res.* 1985;39:81-9.
- Shirata A, Shirakavva Y. New Approach to the Diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation in Childhood. *Nippon Rinsho.* 1993;51:61-6.
- Abad A, Marco Vera P, Mompel A, Garcia Perez A. Levels of Antithrombin III and Proteins C in the Newborn Infant. *Sangre (Barc).* 1989;34:91-5.
- Jürgens H, Göbel U, Bokelmann J, von Hoss H, Vahn V. Coagulation Studies on Umbilical Arterial and Venous Blood From Normal Newborn Babies. *Aur J Pediatr.* 1979;131:199-204.
- Ballard RA. Newborn Stabilization and Initial Evaluation. in: Taeusch HW, Ballard RA, Avery's Diseases of the Newborn. Philadelphia: WB Saunders Co; 1998: 319-355.
- Küçükökdük Ş. Yenidoğan ve Hastalıkları (1.baskı). Ankara: Feryal matbaası; 1994: 341-81.
- Chadd MA, Elwood PC, Gray OP, Muxworthy SM. Coagulation Defects in Hypoxic Full-term Newborn Infants. *BMJ.* 1971;4:516-8.
- Schander K, Rehm A, Niesen M. Blood Coagulation Activity and Fibrinolysis in Umbilical Vein Blood of Healthy and Asphyxiated Newborn Infants. *Fortschr Med.* 1977;95:1477-81.
- Suzuki S, Morishita S. Hypercoagulability and DIC in High-Risk Infants. *Semin Thromb Hemost.* 1998;24:463-6.
- McDonald TP, Cottrell M, Clift R. Effect of Short-Term Hypoxia on Platelet Counts of Mice. *Blood* 1978;51:165-175.
- Mortensen JZ, Jorgensen KA. Antithrombin III. *Danish Medical Bulletin.* 1983;30:100-5.
- Bick RL, Dukes ML, Wilson WL, Fekete LF. Antithrombin m(AT-III) as a Diagnostic Aid in Disseminated Intravascular Coagulation. *Thromb Res.* 1977;10:721-9.
- Bick RL, Bick MD, Fekete LF. Antithrombin III Patterns in Disseminated Intravascular Coagulation. *American Society of Clinical Pathologists.* 1990;71:577-83.
- Albert J, Blomqvist H, Gardlund B, et al. Effect of Antithrombin Concentrate on Haemostatic Variables in Critically III Patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1992;36:745-52.
- Brangenberg R, Bodnesohn M, Bürger U. Antithrombin-III Substitution in Preterm Infants - Effect on Intracranial Hemorrhage and Coagulation Parameters. *Biol Neo.* 1997;72:76-83.
- Hanada T, Abe T, Takita H. Antithrombin III Concentrates for Treatment of Disseminated Intravascular Coagulation in Children. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1985;7:3-8