

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE TROMBOSİT AKTİVASYONU

Gülersu İRKEN*, Nur OLGUN**, Kamer Mutafoğlu UYSAL*, Bülent ÜNDAR***,
Faize AKYOL***, Hasan ÖZKAN**, Necla T. ÇEVİK**, Namık ÇEVİK**

D.E.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Pediatri-Hematoloji Anabilim Dalı*

D.E.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Pediatri Anabilim Dalı**

D.E.Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı***

ÖZET

Bu çalışma yaşamın ilk günlerinde trombosit aktivasyonunun diğer çocukluk yaş gruplarından farklılığını aramak amacıyla planlanmıştır. Toplam 63 sağlıklı çocukta (29 yenidogan, 17 süt çocuğu ve 17 büyük çocuk) trombosit aktivasyonu flow sitometrik yöntemle ve monoklonal antikor kullanılarak değerlendirilmiştir ve bu üç yaş grubunda trombosit aktivasyonunun anlamlı fark göstermediği saptanmıştır ($p>0.05$). Ayrıca trombosit aktivasyonunun yaş, cins, doğum şekli, kan bilirubin konsantrasyonları, eritrosit ve trombositlerle ilgili parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı değişiklik göstermediği belirlenmiştir ($p>0.05$). Elde edilen sonuçlar, doğum anındaki trombosit aktivasyonunun postnatal ilk dört günde devam etmediğini ve muhtemelen yenidoganın kanama ve/veya tromboza eğiliminde rol oynamadığını düşündürmüştür.

Anahtar sözcükler: Yenidogan, çocukluk çağı, trombosit aktivasyonu

SUMMARY

This study was planned with the aim to answer the question of whether there was a difference in platelet activation during the first days of life compared with the other pediatric age groups. In 63 healthy children (29 neonates, 17 infants and 17 older children) platelet activation was determined with flow cytometry using monoclonal antibodies. There was no significant difference in platelet activation between these three age groups ($p>0.05$). In addition, platelet activation did not show any significant difference with age, sex, mode of delivery, blood bilirubin concentrations, erythrocyte and platelet related parameters ($p>0.05$). Our data suggests that platelet activation at the time of birth does not continue at the first four days of postnatal period and probably does not play a role at the tendency of newborn infants to hemorrhage and/or thrombosis.

Anahtar sözcükler: Newborn, childhood, platelet activation

Yenidogan dönemi bir çok özelliği ile yaşamın diğer dönemlerinden farklı olduğu gibi, hemostatik sistemin düzenlenmesi açısından da aynalık gösterir (1,2). Yenidogan döneminde hemostatik sistem immatürdür (1,3). Bu dönemde bazı koagülasyon faktörlerinin ve antikoagülan proteinleri fizyolojik düzeylerinin düşük olması hemoraji ve

trombozise eğilim yaratmaktadır (2). Yaşamın ilk haftasının hemostatik sistem ile ilgili bozukluklara bağlı ciddi kanamaların en sık görüldüğü dönem olduğu bilinmektedir (3). Diğer yandan yenidogan ve erken süt çocukluğu dönemi, çocukluk çağı boyunca trombotik hastalıkların insidansının en yüksek olduğu yaş grubunu oluşturmaktadır (4). Ya-

pihan çalışmalarında sağlıklı yenidoğan bebeklerde doğum anında trombositlerin aktif olduğu ve buna ikincil olarak geçici bir trombosit işlev bozukluğu meydana geldiği gösterilmiştir (5,6). Trombosit aktivasyonunun hem trombosit işlev bozukluğu yaratarak kanamaya eğilimi artırabilmesi, hem de trombotik olaylara yol açabilmesi nedeni ile yenidoğan döneminde kanama ve trombozisin sık görülmesinde rol oynayan bir diğer etken olduğu düşünülebilir (5). Her yıl önemli sayıda yenidoğan intrakranial hemoraji gibi ciddi kanamalarla kaybedilmektedir (7-9). Diğer yandan yenidoğan döneminde spontan ya da tedavi amaçlı kateterlere bağlı trombozların neden olduğu damar tıkanıklıkları mortalite ve morbiditenin artmasına yol açmaktadır (10). Bu nedenle hemorajik veya trombotik olaylara neden olan etkenlerin tanımlanması yenidoğan döneminde mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından önem taşımaktadır.

Bu çalışmada sağlıklı yenidoğan bebeklerde hemoraji ve/veya trombozis için risk faktörü olabilecek trombosit aktivasyonunun diğer yaş gruplarından farklılığının duyarlı bir yöntem kullanılarak araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın yenidoğan grubuna ait kan örnekleri Mart 1994-Haziran 1994 döneminde Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde doğan 29 sağlıklı yenidoğan bebekten alındı. Yenidoğanların gestasyon yaşı 37-41

(39.4 ± 1.08) hafta ve çalışma anındaki yaşıları 9-72 (32 ± 17) saat idi. Bu grubun tümü gestasyon yaşına uygun gelişim gösteren, 1 ve 5. dakika apgar skorları 8 ve üzerinde saptanan ve doğumlu izleyen günlerde fizik incelemeleri normal olarak değerlendirilen bebeklerden oluşuyordu. Prenatal öykülerinde annede sistemik hastalık, enfeksiyon, X ışınına maruz kalma, sigara alışkanlığı, doğumdan 2 hafta öncesine kadar polivitamin ve demir içeren ilaçlar dışında herhangi bir ilaç kullanma öyküsü yoktu. 29 bebeğin 12'si kız (%41) ve 17'si erkek (%59) idi. 17'si (%59) sezeryan ile ve 12'si (%41) komplike olmayan vaginal doğum ile doğmuştur. Süt çocuğu ve çocuk grubu ise Mayıs 1994-Haziran 1994 döneminde Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sağlam Çocuk Polikliniği'ne başvuran 1-11 aylık 17 sağlıklı süt çocuğu ile 1-14 yaş grubunda 17 sağlıklı çocuktan oluştu. Bu çalışmada trombosit aktivasyonu "Granül membran protein - 140" (GMP-140)'a karşı geliştirilmiş monoklonal antikor kullanılarak flow sitometrik yöntemle değerlendirildi.

MONOKLONAL ANTİKORLAR

1. ANTİ-CD 42 b ANTİJENİ: IgG₁, izotipinde, R-phycoerythrin (PE) ile konjuge edilmiş, salılaştırılmış bir fare monoklonal antikorudur. Trombosit membranında bulunan GPIb için spesiftir (CYMBUS, Kod no: CBL 166).

2. ANTİ-CD 62 (PADGEM, GMP-140, P-SELECTIN) MONOKLONAL ANTİ-

KOR: IgG₁ izotipinde, floro-iotiyosianat FITC ile konjuge edilmiş, saflaştırılmış bir fare monoklonal antikorudur. Trombosit alfa granül membranında lokalize 140 kDa ağırlığındaki GMP-140 (CD 62, PADGEM) için spesifiktir (CYMBUS, Kod No: CBL 474).

3. KONTROL: Anti CD 62 için negatif izotopik kontrol olarak FITC ile konjuge edilmiş IgG₁ izotipinde fare monoklonal antikoru kullanıldı (IMMUNOTECH S.A. Kod No: 0639).

KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI: Kan örnekleri ön kol venlerinden, saat 09.00-10.00 arasında, türmekte uygulanmaksızın 21 numaraları kelebek set kullanılarak alındı. İlk 2 ml kan boşaldıktan sonra 2.5 ml kan EDTA içeren tüplere boşaltıldı. Bu $0.75\text{-}1.0 \times 10^9/\text{L}$ trombosit içeren EDTA-kan örneğinden 5 dakika içinde polistiren tüplere 5 µL alınıp üzerine 100 µL fosfat tampon solüsyonu (PBS), 5 µL Anti-CD 42b ve 5 µL Anti-CD 62 monoklonal antikor eklendi. Negatif kontrol için EDTA kan örneği, PBS ve Anti-CD 42b aynı şekilde ve mikarda alınıp, Anti-CD 62 yerine FITC ile konjuge edilmiş IgG₁ izotipindeki monoklonal antikordan 5 µL eklendi. Örnekler oda ısısında karıştırılmadan 30 dakika süre ile inkübe edildi. Daha sonra 500 µL PBS ile sulandırılarak flow sitometrede analize edildi.

FLOW SİTOMETRİK ANALİZ: Kan örnekleri COULTER, Epics Profile II (Coulter Electronic Ltd, Luton, UK) ile analiz edildi.

Cihaz 5 W argon lazer ile donanmış ve 488 nm dalga boyunda 25 mW güçle çalışmaktadır. Fluorescein floresan 525 band geçişli, PE floresan ise 575 band geçişli filtre kullanılarak gösterildi. Cihazın floresan ve yan saçılım için kalibrasyonu her gün 10 µm DNA-check (PN 6603488) boneukları kullanılarak yapıldı. Kan örnekleri saniyede 10.000 kan hücresi geçecek akım hızında 70 µm'lik bir delik içinden geçirilerek lazer akımına maruz bırakıldı. Yan saçılım ve floresan verileri logaritmik modda voltaj ve kazanç ayarlamaları ile elde edildi.

Çift renk analizde yalnızca PE-Anti CD 42b bağlayan kan hücrelerini analize dahil etmek için bir floresan eşiği kondu. Eritrosit ve lökositlerin bu trombosit-spesifik antikor bağlamamaları nedeni ile, bu hücreler etkin bir şekilde analiz dışı bırakılmış oldu. Anti CD 42b pozitif trombositlerden 10.000 adet analiz edilerek FITC-Anti CD 62 floresanlı hücre yüzdesi, yani aktive trombosit oranı saptandı.

Her çalışılan kan örneğinde tam kan sayımı eş zamanlı olarak Coulter, STKS kullanılarak yapıldı (Coulter Electronics Ltd, Luton, UK). Bulunan trombosit sayıları, eş zamanlı aktive trombosit yüzdesi ile çarpılarak, dolaşan kanda mm³teki aktive trombosit sayısı hesaplandı. Yenidoğan grubundaki 29 bebeğin çalışma anındaki kan total ve indirekt bilirubin düzeyleri Technicon RA-1000 otomatizörde standart yöntemlerle belirlendi.

İSTATİSTİK DEĞERLENDİRME: Çalışma sonuçları Stat View hazır istatistik programı ile değerlendirildi. Verilere ANOVA,

iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (*t* testi), korelasyon ve regresyon analizi uygulandı. 0.05'den küçük "p" değeri istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yenidoğan döneminde trombosit aktivasyonunun diğer çocukluk yaş gruplarından farklılığını araştırdığımız bu çalışmada trombosit aktivasyon değerleri yenidoğan grubunda %0.1-12 (3 ± 1) süt çocuğu grubunda %1-11 (4 ± 1) ve büyük çocuk grubunda %0.2-10 (3 ± 1) olarak belirlendi. Aktive trombosit sayıları ise yenidoğanlarda $248-461168/\text{mm}^3$ (10773 ± 2220), süt çocuklarında $1968-49500/\text{mm}^3$ (17781 ± 3450) ve büyük çocuklarda $710-38316/\text{mm}^3$ (10509 ± 2752) olarak saptandı. Yenidoğan, süt çocuğu ve çocuk grubunu trombosit aktivasyon yüzdeleri arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmadı ($F=0.72$, $p>0.05$). Aynı şekilde, aktive trombosit sayıları da anlamlı fark göstermedi ($F=2.038$, $p>0.05$). Yenidoğan, süt çocuğu ve çocuk gruplarında saptanan trombosit aktivasyon yüzdeleri ve aktive trombosit sayıları Tablo I'de görülmektedir.

Trombosit aktivasyonuna doğum şeklinin etkisini araştırmak amacıyla, sezaryan ile doğan bebeklerin trombosit aktivasyon yüzdeleri (3.541 ± 0.939 , $n=17$) ile vajinal yolla doğan bebeklerin trombosit aktivasyon yüzdeleri (3.142 ± 0.841 , $n=12$) karşılaştırıldı. Bu iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($t=0.302$, $p>0.05$). Yenidoğan grubunda trombosit aktivasyon yüz-

desi ile indirekt bilirubin ve direkt bilirubin arasında korelasyon bulunmadı (sırası ile $r=0.16$, $p>0.05$ ve $r=0.08$, $p>0.05$). Aynı zamanda fizyolojik sınırlarda yükselmiş kan bilirubin konsantrasyonu ile trombosit aktivasyonunun anlamlı değişik göstermediği saptandı. Total bilirubin düzeyi $2.5-4.9$ mg/dl olan bebeklerin trombosit aktivasyon yüzdeleri (2.787 ± 0.773 , $n=15$) ile total bilirubin düzeyi $5-10.8$ mg/dl olan bebeklerin trombosit aktivasyonları (4.007 ± 1.043 , $n=14$) arasındaki fark araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($t=-.946$, $p>0.05$). İndirekt bilirubin düzeyi $1.1-4.9$ mg/dl olan bebeklerin trombosit aktivasyon yüzdeleri (2.939 ± 0.7 , $n=18$) ile $5-10.5$ mg/dl olanların trombosit aktivasyon yüzdeleri (4.091 ± 1.25 , $n=11$) arasında da anlamlı fark bulunmadı ($t=-0.867$, $p>0.05$). Yenidoğan, süt çocuğu ve çocuklarda trombosit aktivasyonu yaşı ile korelasyon göstermedi. [Yenidoğan grubunda $r= -0.03$, $p>0.05$, süt çocuğu grubunda $r= -0.02$, $p>0.05$, çocukluk grubunda $r= 0.2$, $p>0.05$].

Trombosit aktivasyonunda cinsiyete bağlı değişikliği belirlemek için kızlardaki trombosit aktivasyon yüzdeleri (4 ± 1 , $n=26$) ile erkeklerdeki trombosit aktivasyon yüzdeleri (3 ± 1 , $n=37$) arasındaki fark araştırıldığında, iki cins arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($t= -0.076$, $p>0.05$). Her üç yaş grubunda çalışma ile eş zamanlı olarak değerlendirilen tam kan sayımında elde edilen eritrosit sayıları, hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi (OEH), ortalama eritrosit hemoglobini (OEHb), ortalama crit-

osit hemoglobin konsantrasyonu (OEHbK), ortalama trombosit hacmi (OTH) değerleri Tablo II'de görülmektedir. Tüm yaş grupları dikkate alındığında, trombosit aktivasyon yüzdesinin hemoglobin ($r = -0.05$, $p > 0.05$), hematokrit ($r = -0.03$, $p > 0.05$), eritrosit sayısı

($r = -0.03$, $p > 0.05$), OEH ($r = -0.02$, $p > 0.05$), OEHb ($r = -0.03$, $p > 0.05$), OEHbK ($r = -0.01$, $p > 0.05$) trombosit sayısı ($r = 0.2$, $p > 0.05$), OTH ($r = 0.1$, $p > 0.05$) ile korelasyon göstergesi belirlendi.

Tablo I. Yaş gruplarına göre trombosit aktivasyon %'si aktive trombosit sayıları

| | Yenidoğan (n= 29) | Süt çocuğu (n= 17) | Çocuk (n= 17) |
|---|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Trombosit aktivasyonu (%) | 0.1-12 (3±1) | 1-11 (4±1) | 0.2-10 (3±1) |
| Aktive trombosit sayısı / mm ³ | 248 - 461,168 (10.773±2220) | 1968 - 49.500 (17.781±3450) | 710 - 38.316 (10509±2752) |

Tablo II. Yaş gruplarına göre eritrosit ve trombositler ile ilişkili parametreler

| | Yenidoğan n= 29 | Süt çocuğu n= 17 | Çocuk n= 17 |
|----------------------------------|--------------------|---------------------|-------------------|
| Eritrosit Sayısı ($10^{12}/L$) | 3,2-5,7 (4,5±0,1) | 2,7-5,2 (4,1±0,1) | 4,1-5,6 (4,8±0,1) |
| Hb (g/dl) | 11-19 (16±0,3) | 8-13 (11±0,3) | 9-16 (12±0,4) |
| Hct (%) | 33-57 (48±1) | 2541 (33±1) | 28-47 (37±1) |
| OEH (fl) | 96-110 (105±1) | 61-101 (81±2) | 61-88 (76±2) |
| OEhb (pg) | 30-37 (37±0,3) | 19-33 (27±1) | 19-29 (25±1) |
| OEhbK (g/dl) | 31-34 (33±0,1) | 32-34 (33±0,1) | 31-34 (33±0,2) |
| Trombosit sayısı ($10^3/mm^3$) | 185-456 (314±11) | 250-453 (384±19) | 233-448 (223±16) |
| OTH (fl) | 6-9 (8±0,1) | 7-9 (8±0,2) | 7-10 (8±0,2) |

TARTIŞMA

Yenidoğan dönemi gerek hemorajik, gerekse trombotik problemlerin yaşamın diğer dönemlerine oranla daha sık görülmesi nedeni ile hemostatik sistem açısından farklılıklar gösterir (1,2). Bu dönemde hemoraji ve trombozis eğilim yaratabilecek bazı farklılıklar bilinmektedir (2). Örneğin yenidoğanlarda yaşamın ilk haftalarında antikoagulan proteinlerden antitrombin III, protein C, protein S ve heparin kofaktör II düzeyleri erişkine oranla düşük bulunmaktadır (1,11). Diğer taraftan fibrinolizis de bir ölçüde yetersizdir (2). Plazminojen ve α_2 antiplazmin düzeyleri düşüktür, doku plazminojen aktivatör ve plazminojen aktivatör inhibitör düzeyleri erişkindekinden yüksektir (11). Antikoagulan proteinlerde tanımlanan eksikliklerin yanısıra bazı prokoagulan faktörlerin fizyolojik düzeylerinin yenidoğan döneminde düşük olduğu bilinmektedir (11). Trombosit adezyon ve agregasyonu da erişkine göre farklılıklar göstermektedir (1,3,12, 13-15). Ancak yenidoğan bebeklerde koagülasyon ve fibrinolizis ile ilişkili faktörlerdeki bu farklılıkların, yenidoğan döneminde sık görülen trombotik komplikasyonlara neden olduğuna dair gerçek kanıtlar yoktur (1,4). Yenidoğanlarda trombositlerin geçici bir işlev bozukluğu gösterdiği ve bu işlev bozukluğunun, doğum anındaki trombosit aktivasyonuna ikincil olduğu gösterilmiştir (3,5,6). Klinik ve patolojik çalışmalar trombosit aktivasyonunun cerebral trombozis, akut myokard infarktüsü, pulmoner trombo-

emboli, periferik vasküler hastalık, trombositopeni ile giden sepsis, erişkin tip solunum sıkıntısı sendromu, inme ve migren gibi hastalıklarda, ayrıca yaygın damar içi pihitlaşma, trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, heparine bağlı trombositopeni gibi tüketimle giden trombotik hastalıklarda görüldüğünü ve bunun fizyolojik önemini olduğunu göstermektedir (16-24). Trombosit aktivasyonunun trombotik hastalıkların patogenezinde kritik bir rol oynadığı ve trombozisi başlatabildiği düşünülmektedir (17, 25). Diğer taraftan aktive trombositlerin dolaşımında uzun süre kalmasının trombosit işlev bozukluğuna neden olabileceği ve aktive trombositlerin retiküloendotelial sistem tarafından uzaklaştırılmasının trombositopeniye yol açabileceği şeklinde görüşler mevcuttur (21,25,26).

"Doğumu izleyen günlerde trombosit aktivasyonunun yaşamın diğer dönemlerine oranla yüksek bulunması, yenidoğanda hem hemoraji hem de trombozis eğilim yaratan bir risk faktörü olabilir" düşüncesi ile yaptığımız bu çalışmada aktive trombositlerin saptanması için son derece duyarlı bir yöntemi kullandık. Bu çalışmada aktive trombositler, bir trombosit alfa granül membran proteinini olan GMP-140'a karşı geliştirilmiş monoklonal antikor kullanılarak flow sitometrik yöntemle saptandı. Bu monoklonal antikorun en önemli özelliği, istirahat halindeki trombositlerin membranlarında hiç taşınmamasına veya minimal olarak taşınmasına karşın hücrenin salınım

reaksiyonu sırasında yüzeye taşınması belirgin olarak artan bir granül membran proteinine karşı geliştirilmiş olmasıdır (27-29). Bu nedenle trombosit aktivasyonunun spesifik bir belirleyicisi olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (17,30). Monoklonal antikor kullanılarak flow sitometre ile yapılan çalışmalarla trombosit örneğindeki çok az miktardaki aktive trombosit bile saptanabilmektedir (14,17). Bu özellikleri nedeni ile kullandığımız yöntem son derece duyarlı bir yöntemdir. Çalışma grubumuz yaşları 9-72 saat arasında olan yeniden doğan bebekleri içeriyyordu. Yaşamın ilk haftasının hemostatik sistem ile ilgili bozukluklara bağlı ciddi kanamaların en sık görüldüğü dönem olduğu belirtilmektedir (3). Yapılan prospектив bir çalışmada trombositopenisi olan yeniden doğan bebeklerde en düşük trombosit sayısının yaşamın ilk 48 saat içinde saptandığı ve ortalama 8. günde trombosit sayısının normale döndüğü bildirilmiştir (31). Trombositopeniye neden olan mekanizmalardaki birinin trombosit aktivasyonu olduğu düşünülebilir.

Bu nedenle çalışmamızda yaşamın ilk dört günündeki bebekleri değerlendirmeye alındı. Bu çalışmadan elde ettigimiz en önemli sonuç yaşamın ilk dört gününde trombosit aktivasyonunun diğer çocukluk yaş gruplarından farklı bulunmaması idi ($p>0.05$). Yeniden doğan trombositleri doğum anında aktive olmakta ve bu trombosit aktivasyonuna ikincil olarak yeniden doğanlarda geçici bir trombosit işlev bozukluğu görülmektedir

(3,5,6). Elde ettigimiz sonuç, doğum anında gerçekleşen trombosit aktivasyonunun yaşamın ilk günlerinde devam etmediği ve aktive trombositlerin dolaşımda uzun süre kalmalığı şeklinde yorumlanabilir. Dolayısıyla trombosit aktivasyonunun yeniden doğan hemoraji ve/veya tromboze eğilimde rol oynayan bir faktör olduğuna dair kanıt elde edemedik. Yeniden doğan grubunda doğum şeklinde trombosit aktivasyonunu önemli ölçüde etkilemediğini gördük. Doğum anında trombositlerin aktive olduğunu gösteren bir çalışmada da trombosit aktivasyon derecesinin doğum şekliyle etkilenmediği belirtilmiştir (5). Yine yeniden doğan grubunda kan total ve indirekt bilirubin düzeylerinin trombosit aktivasyonunu anlamlı ölçüde etkilemediği sonucuna vardık. Bilirubinin trombosit fonksiyonu üzerine etkisini araştıran bir çalışmada, 0.5 mg/dl gibi düşük konsantrasyonlardaki indirekt bilirubin bile *in vitro* olarak trombosit işlevlerini etkilediği ve damar iç trombozis ve/veya kanamada rolü olabileceği görüşü ileri sürülmektedir (32). Bu görüşe karşı olarak bir diğer çalışmada, bilirubinin trombosit işlev bozukluğunda ve buna bağlı artmış kanama eğiliminde rol oynamadığı ileri sürülmüştür (33). Bizim çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre, fizyolojik sınırlarda yükselmiş kan total ve indirekt bilirubin düzeyleri, trombosit aktivasyon derecesini anlamlı olarak etkilememektedir. Kız ve erkek çocuklar arasında trombosit aktivasyon değerlerinin farklılık göstermemesi, çocukluk yaş gruplarında trombosit aktivasyonunun cinsiyet

faktörü ile etkilenmediğini düşündürmektedir. Bu çalışmada trombosit aktivasyon yüzdeleri, eritrosit ve trombositlerle ilgili parametrelere bağlı olarak anlamlı fark göstermedi ($p>0.05$). Literatürde polisitemi veya dehidratasyon sonucu artan kan viskozitesinin yenidoganda trombotik hastalıklarla ilişkili olduğuna dair veriler mevcuttur (34). Yine polisitemiye bağlı hiperviskoziyenin diabetik anne çocukların trombotik eğiliminde rol oynadığı şeklinde görüş bildirilmiştir (10). Çalışmamızın sonuçlarını daha önce yapılan benzer çalışmalarla karşılaştırmak istediğimiz zaman, erişkinlerde yapılmış çok sayıda çalışmaya rağmen, çocukluk yaş gruplarında trombosit aktivasyonunun duyarlı yöntemlerle gösterildiği çalışma sayısının son derece az olduğu dikkatimizi çekti. Ayrıca yenidoganlarda trombosit işlevlerinin erişkinden farkını

araştıran çalışmaların çoğunun kord kanı ile yapıldığını gördük (5,6,12-15). Kord kanının farklı özellikleri nedeni ile venöz kan ömekleri ile yapılan çalışmalarla karşılaşılması çelişkili sonuçlara yol açabilir. Bizim çalışmamız, sağlıklı yenidogan, süt çocuğu ve çocuk gruplarında trombosit aktivasyonu değerlerinin son derece duyarlı bir yöntemle gösterilmesi ve bu yaş gruplarında trombosit aktivasyonunun çeşitli parametrelere ilişkisinin araştırılması açısından bu konuda yapılan ilk çalışmalarдан birisidir. Trombotik ya da hemorajik olaylarla seyreden hastalıklarda, trombosit aktivasyonunun sağlıklı çocuklara göre artmış olduğunun gösterilmesi ve buna yönelik tedavi stratejilerinin erken dönemde belirlenmesi, bu hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılmasında önemli rol oynayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Gibson B. Neonatal haemostasis, Arch Dis Child 1989; 64: 503-506
2. Montgomery RR, Scott JP. Hemostasis. Diseases of the Fluid Phase. In: Nathan DG, Oski FA, ed. Hematology of Infancy and Childhood, 4th Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993; 1605-1650.
3. Andrew M. The Hemostatic System in the infant. In: Nathan DG, Oski FA, ed. Hematology of Infancy and Childhood, 4th Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993; 115-153.
4. Blachette V, Doyle J, Schmidt B, Zipursky A: Hematology. In: Avery GB., Fletcher MA, Macdonald MG, ed. Neonatology:
- Pathophysiology and Management of the Newborn, forth Edition. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1994; 952-999.
5. Suarez CR, Gonzalez J, Menendez C, et al. Neonatal and Maternal Platelets: Activation at Time of Birth, Am J Hematol 1988; 29: 18-21.
6. Suarez CR, Menendez CE, Walenge JM, et al. Neonatal and Maternal Hemostasis: Value of Molecular Markers in the Assessment of Hemostatic Status. Semin Thromb Haemost 1984; 10: 280-284.
7. McDonald MM, Johnson ML, Rumack CM et al. Role of Coagulopathy in Newborn Intracranial Hemorrhage. Pediatrics 1984; 74: 26-31.

8. Scher MS, Wright FS, Lockman LA, et al. Intraventricular Hemorrhage in the Full-term Neonate. *Arch Neurol* 1982; 39: 769-772.
9. Dykes FD, Lazzara A, Ahmann P, et al. Intraventricular Hemorrhage: A Prospective Evaluation of Etiopathogenesis. *Pediatrics* 1980; 66: 42-49.
10. Schmidt B, Zipursky A. Thrombotic disease in newborn infants. *Clin Perinatol* 1984; 11: 461-464.
11. Andrew M, Paes B. The development of the human coagulation system in the full term infant. *Blood* 1987; 70: 165-172.
12. Walenga RW, Sunderji S, Stuart MJ. Formation of Hydroxycicosatetraenoic Acids (HETE) in Blood From adults Versus Neonates: Reduced Production of 12-HETE in Cord Blood. *Pediatr Res* 1988; 563-567.
13. Andrews NP, Broughton Pipkin F, Heptinstall S. Blood Platelet Behaviour in Mothers and Neonates. *Thromb Haemost* 1985; 53 (3): 428-432.
14. Stuart MJ, Dusse J, Clark DA, et al. Differences in Thromboxane Production between Neonatal and Adult Platelets in Response to Arachidonic Acid and Epinephrine. *Pediatr Res* 1984; 18 (9): 823-826.
15. Jones CR, McCabe R, Hamilton CA, et al. Maternal and Fetal Platelet Responses and Adrenoceptor Binding Characteristics. *Thromb Haemost* 1985; 53: 95-98.
16. Kestin AS, Ellis PA, Barnard MR, et al. Effect of Strenuous Exercise on Platelet Activation State and Reactivity. *Circulation* 1993; 88 (1): 1502-1511.
17. Wu G, Li F, Li P, et al. Detection of plasma alpha-granule membrane protein GMP-140 using radiolabeled monoclonal antibodies in thrombotic diseases. *Haemostasis* 1993; 23 (2): 121-128.
18. Colantonio D, Casale R, Abruzzo BP, et al. Circadian distribution in fatal pulmonary thromboembolism. *Am J Cardiol* 1989; 64: 403-404.
19. Reilly IAG, Roy L, Fitzgerald GA. Biosynthesis of thromboxane in patients with systemic sclerosis and Raynaud's Phenomenon. *Br Med J* 1986; 292: 1037-1039.
20. Warrier I, Nigro M, Hillman C, et al. Platelet activation with stroke and migraine in children. XIIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Amsterdam, the Netherlands, 30 June-6 July 1991; Abst No 353.
21. Liu TC, Kueh YK, Lee SU. Evidence for circulating activated platelets in septicemic patients with thrombocytopenia. *Blood* 1993; 82 (10): 608.
22. Reilly IAG, Daron JB, Smith B, et al. Increased thromboxane biosynthesis in a human preparation of platelet activation: biochemical and functional consequences of selective inhibition of thromboxane synthase. *Circulation* 1986; 73: 1300-1309.
23. George JN, Pickett EB, Saucerman S, et al. Platelet surface Glycoproteins. Studies on Resting and activated platelets and Platelet membrane microarticles in normal subjects, and observations in patients during adults respiratory distress syndrome and Cardiac surgery. *J Clin Invest* 1986; 78: 340-348.
24. D'Andrea G, Toldo M, Cananci A, et al. Study of platelet activation in migraine: Control by low doses of aspirin. *Stroke* 1984; 15 (2): 271-275.
25. Nowak Gottl U, Kreuz WD, Krackhardt B, et al. Gerinnungsphysiologische Untersuc

- hungens bei idiopathischen arteriellen thrombosen. Monatsschr Kinderheilkd 1992; 140 (3): 183-187.
26. Rinder CS, Bohnert J, Rindert HM, et al. Platelet activation and aggregation during cardiopulmonary bypass. Anesthesiology 1991; 75 (3): 388-393.
27. Hsu-Lin SC, Berman CL, Furie BC, et al. A platelet membrane protein expressed during platelet activation and secretion. J Biol Chem 1984; 259: 9121-9126.
28. Stenberg PE, McEver RP, Schuman MA, et al. A platelet alpha granule membrane protein (GMP)-140 is expressed on the plasma membrane after activation. J Cell Biol 1985; 101: 880-886.
29. Berman CL, Yeo LE, Wencel-Drake JD, et al. A platelet Alpha Granule membrane protein that is associated with the plasma membrane after activation. Characterization and subcellular localization of platelet activation-dependent granule-external membrane protein. J Clin Invest 1986; 78: 130-137.
30. Wu G, Li F, Li J, et al. Detection of activated platelets using activation-dependent monoclonal antibody (SZ-51) in clinical disorders. Nouv Rev Fr Hematol 1992; 34 (1): 31-35.
31. Ören H. Neonatal trombositopenilerde etyoloji. Uzmanlık Tezi, Izmir: 1992.
32. Maurer HM, Caul J. Influence of Bilirubin on Human Platelets. Ped Res 1972; 6: 136-144.
33. Hiçsonmez G, Prozorova-Zamani V. Platelet aggregation in neonates with hyperbilirubinaemia. Scand J Haematol 1980; 24 (1): 67-70.
34. Amit M, Camfield PR. Neonatal polycythemia causing multiple cerebral infarcts. Arch Neurol 1980; 37: 109.