



SAĞLIKLI VE HASTA YENİDOĞANLARDA ANTİTROMBİN III DÜZEYLERİ VE İDİOPATİK RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMU(İRDS) İLE İLİŞKİSİ

Engin TUTAR¹, Gülnur TOKUÇ², Sedat ÖKTEM³

Yirmialtı sağlıklı miadında, 52 prematüre(sağlıklı, İRDS olan ve İRDS dışı hastalığı olan) yenidoğan ve 22 erişkin kontrol olgusunun yer aldığı çalışmada Antitrombin III (AT III) düzeyleri araştırıldı. Miadında yenidoğanlarda 1. ve 7. günlerde, prematüre bebeklerde 1., 3. ve 7. günlerde nefelometrik yöntemle AT III tayınları yapıldı. Erişkin kontrol grubuna göre tüm yenidoğan AT III değerleri anlamlı olarak düşük bulundu. En düşük AT III antijen değerleri İRDS'li grupta saptandı. ≥ 30 gestasyon haftası olan bebeklerde İRDS gelişme olasılığı %27 iken, AT III düzeyinin <100 mg/L olması durumunda İRDS gelişme olasılığının %71'e ulaştığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: AT III, Yenidoğan, İdiopatik Respiratuar Distres Sendromu (İRDS)

ANTITHROMBIN III LEVELS IN HEALTHY AND SICK NEWBORNS AND ITS RELATIONSHIP WITH IDIOPATHIC RESPIRATORY DYSTRESS SYNDROME(IRDS)

In this study, 26 healthy fullterm, 52 preterm (healthy, with IRDS and having a disease except IRDS) newborn infants and 22 adult controls were evaluated and AT III levels were determined. The lowest AT III levels were found in IRDS group.

Key Words: AT III, Newborn, Idiopathic Respiratory Distress Syndrome (İRDS)

Pıhtılaşma sisteminde yeralan pıhtılaşma faktörleri, serumda inaktif şekilde (zimojen) bulunurlar. Pıhtılaşma sisteminin tetiklenmesi ile birer zimojen durumundaki pıhtılaşma faktörleri, aktif şekilleri olan 'Serin Proteaz' haline dönüşürler. Dizideki en son enzim μ trombin olup bunun sınırlı proteoliz etkisi ile suda erimeyen (insolübl) fibrin molekülleri oluşur. Pıhtılaşma (koagülasyon) kaskadı olarak bilinen kompleks reaksiyonların tamamlayıcı ögesi, pıhtılaşma faktörü inhibitörlerinin varlığıdır. Bu kritik inhibitörlerin görevi kontrolsüz damar içi pıhtılaşma gelişiminin önlenmesidir. Pıhtılaşmanın negatif kontrolü trombin oluşumunun engellenmesi ile gerçekleşir. Trombin üretimi ise sürekli (kalıcı) ve sistem aktive olduğunda gerçekleşen inhibisyon şeklinde iki tip inhibisyon ile kontrol edilir. AT III birinci tip inhibisyona neden olan proteazların en önemlisidir. Sistem aktive olduğunda gerçekleşen inhibisyon ise "tissue factor pathway inhibitor" (TFPI) ile gerçekleştirilir. AT III'ün eksikliği, hayatı tehdit eden tromboembolik olayların artan insidansı ile sonuçlanabilir^{1,2,3,4}.

AT III esas olarak karaciğerde sentezlenir, ancak vasküler endotel hücrelerinde de sentezlenebildiği gösterilmiştir. Elli sekiz bin dalton molekül ağırlığında, tek zincirden oluşmuş bir μ 2 glikoproteindir. Yarılanma ömrü 65 ± 7 saat, plazma konsantrasyonu 220-380 mg/L, dir. Kanda μ AT III ve b AT III şeklinde iki varyantı bulunur. AT III'ün asıl inhibe edici etkisi trombin ve FXa üzerinedir. Ayrıca FIXa, XIa, XIIa, plazmin ve kallikrein üzerine de inhibe edici etkisi vardır. AT III etkisi heparin ile 1000 kat hızlandırılır^{3,5,6,7,8,9,10,11}.

AT III yenidoğan döneminde fizyolojik olarak düşüktür, gestasyon yaşına bağlı olarak bu düşüklük daha belirgindir. Pıhtılaşma faktörlerindeki fizyolojik eksiklik ile bu durum dengelenir ve trombüs gelişimi gözlenmez. Ancak pıhtılaşma sistemini aktive edebilen hastalıkların araya girmesi ile bu hassas denge bozulabilir.

Çalışmamızın amacı, sağlıklı yenidoğanlardaki AT III düzeyini, hastalık durumlarıyla AT III düzeyinde oluşan değişiklikleri ve İRDS ile AT III düzeyi arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını araştırmak; üzerinde fikir birliği olmayan bu konuda, kendi olgularımız aracılığıyla bir yorum getirebilmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma kapsamına 52 prematüre ve 26 miadında bebek alındı. Yenidoğan bebekler Tablo I'de görüldüğü şekilde gruplandırıldı.

Tablo I. Gruplara göre olgu sayısı, gestasyon yaşı ve ağırlık ortalamaları.

	Olgu Sayısı	Gestasyon Yaşı (hafta)	Ağırlık (gram)
Sağlıklı Miadında (A)	26	39.8	3600
Sağlıklı Prematüre (B)	19	34.71 \pm 1.29	2025
İRDS'li Prematüre (C)	16	29.87 \pm 2.88	1380
İRDS-dışı Hasta Prematüre (D)	17	32.74 \pm 1.97	1900
Genel Hasta Prematüre (C+D)	33	31.33 \pm 2.83	1650

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Çocuk Kliniği ¹Başasistanı, ²Şefi, ³Asistanı



Yaşları 22-48 arasında değişen 21 sağlıklı erişkin kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. İRDS tanısı; solunum zorluğu semptomlarının Silverman skorlama sistemine göre 3'ün üzerinde olması, doğumdan sonra ilk 1 saat içinde başlaması ve en az 24 saat süreyle devam etmesi, akciğer filminde tipik hava bronkogramlı retikülogranüler görünüm olması koşulları gözönünde tutularak kondu. İRDS dışı hasta prematüre grubunda ; 4 sepsis, 3 kongenital pnömoni, 1 kongenital kalp hastalığı, 1 pürülan menenjit, 3 polistemi, 2 polistemi+sepsis ve 3 asfiktik bebek yer aldı. Çeşitli hastalıklardan oluşan bu grubun ortak özelliği herbirinin az ya da çok pıhtılaşma sistemini aktifleyebilmesi idi.

Bebeklerin gestasyon yaşları "Son Adet Tarihi" ne ve "Dubowitz Skorlama Sistemi" ne göre belirlendi. Doğumdan hemen sonra olmak üzere her yenidoğana 1 mg K vitamini kas içi yapıldı. Çalışma kapsamına giren tüm yenidoğanların göbek kordonundan veya doğumdan sonraki ilk 6 saat içinde periferik venden K-EDTA'lı tüplere AT III ölçümü için kan örneği alındı. Miadında bebeklerde 7.günde, prematüre bebeklerde 3.gün (72.saat) ve 7.günde alınan kan örneklerinde AT III ölçümleri tekrarlandı. AT III ölçümleri plazma örneklerinden nefelometrik yöntem kullanılarak Turbox (Orion Diagnostica) aletiyle çalışıldı. Turbox TM AT III kitleri kullanıldı. Kitin normal değer aralığı 200-400 mg/L idi. Veriler arasındaki anlamlılık *Student-t testi* ve *Varyans Analizi* ile değerlendirildi.

BULGULAR

Sağlıklı miadında bebek grubundan 5 ve sağlıklı prematüre bebek grubundan 3 yenidoğanda kontrol AT III düzeyi tayinleri yapılamadı. İRDS tanısı alan 11 bebek 3.günden önce ve İRDS dışı hasta prematüre grubundan da 5 yenidoğan ilk 7 gün içinde exitus oldu.

Tablo II. Sağlıklı miadında, sağlıklı prematüre ve erişkin kontrol grubunda ortalama AT III değerleri ve gestasyon yaşları

Grup	1. Gün (ilk 6 saat)		7. Gün		Gestasyon yaşı (hafta)
	n	AT III (mg/L)	n	AT III (mg/L)	
Sağlıklı Miadında	26	197,62± 41,38	21	201,10± 48,38	39,8
Sağlıklı Prematüre	19	132,68± 19,36	16	172,19± 33,11	34,71± 1,29
Erişkin Kontrol Grubu	21	333,38± 49,86			

Tablo III. Erişkin, sağlıklı miadında ve sağlıklı prematüre gruplar arasındaki ilk 6 saat ve 7.günde AT III değeri anlamlılığı.

Grup	1. Gün		7. Gün	
	t değeri	p değeri	t değeri	p değeri
Erişkin-Sağlıklı Miadında	10,21	<0,001	8,72	<0,001
Erişkin-Sağlıklı Prematüre	16,44	<0,001	11,17	<0,001
Sağlıklı Miadında-Sağlıklı Prematüre	6,34	<0,001	2,05	<0,05

Erişkin kontrol grubu ortalama AT III değerini %100 olarak kabul ettiğimizde, sağlıklı miadında bebeklerde AT III yüzde (%) değerleri 1.gün %59.3, 7.gün %60.3 idi. Sağlıklı miadındaki bebeklere göre sağlıklı prematüre grup yüzde (%) değerleri 1.gün %67, 7.gün %87 bulundu.

Prematüre bebek gruplarını kendi aralarında AT III değerleri açısından karşılaştırırken gestasyon yaşları arasındaki farklılığı ortadan kaldırmak amacıyla, herbir gruptaki bebekler prematüreliliğin derecesine göre; ileri derecede prematüre (gestasyon yaşı 24-31 hafta arası), orta derecede prematüre (gestasyon yaşı 32-36 hafta arası) ve genel (ileri + orta + sınırdaki) prematüre olarak iki ayrı kategoride değerlendirildi ve kıyaslamalar buna göre yapıldı.

Tablo IV. Prematüre bebek gruplarında AT III değerleri.

	1. Gün		3.Gün		7.Gün		Gestasyon yaşı (hafta)
	n	AT III	n	AT III	n	AT III	
Sağlıklı Prematüre (B)	İleri+orta	9 127,50±17,82	18	133,11±29,74	16	172,19±33,11	33,19±1,28
	Genel	19 132,68±19,36					34,71±1,29
İRDS (C)	İleri+orta	16 82,31±17,46	5	173,20	4*	214,00	29,84±2,88
	Genel	16 82,31±17,46					29,84±2,88
İRDS Dışı Hasta	İleri+orta	16 102,50±30,40	16	123,06±46,64	10	173,10±60,21	32,47±1,69
	Genel	17 101,59±29,68					32,74±1,97
Toplam Hasta (C+D)	İleri+orta	32 92,41±26,46	21	135,00±47,29	15	180,60±55,69	31,16±2,68
	Genel	33 92,24±26,06					32,33±2,83

* İRDS'li gruptaki 1 hasta 5. günde sepsis olduğu için İRDS grubu 7. güne değil, toplam hasta grubu 7. güne dahil edildi.

Tablo V. Erişkin kontrol grubu AT III değeri %100 alındığında, prematüre grupların 1,3,7. gün % AT III değerleri.

Grup		1. Gün	3. Gün	7. Gün
B	İleri + Orta	% 38,2	% 39,9	% 51,7
	Genel	% 39,8		
C	İleri + Orta	% 24,2	% 52,0	% 64,2
	Genel	% 24,2		
D	İleri + Orta	% 30,8	% 37,0	% 51,9
	Genel	% 30,5		
C+D	İleri + Orta	% 27,7	% 40,5	% 54,2
	Genel	% 27,7		

İlk gün AT III değeri açısından en düşük değer İRDS'li grupta elde edildi ve sağlıklı prematüre grup ile aralarındaki fark ileri derecede anlamlı bulundu (p<0,001). Ancak gestasyonel yaş farkı da iki grup arasında ileri derecede anlamlı (p<0,001) olduğu için, gestasyonel yaş farkını istatistiksel açıdan önemsiz hale getirmek amacıyla, gestasyon yaşı en düşükten başlamak üzere 6 İRDS'li olgu gruptan çıkartılarak ortalama AT III değeri tekrar saptandı (80.5 ± 21.8 mg/L). Bu değer, sağlıklı prematüre grup 1.gün AT III değeri ile kıyaslandığında fark yine ileri derecede anlamlı idi (p<0,001).



Düzeltilmiş gestasyonel yaşa sahip İRDS'li grup ile ileri+orta derecede İRDS dışı hasta prematüre gruplar arasındaki gestasyonel yaş farkı anlamsız iken ($p>0,05$), AT III düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0,05$). 3. ve 7. gün AT III değerleri açısından prematüre gruplar birbirleriyle kıyaslandığında aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). İRDS'li grupta AT III değerlerindeki yükselme daha belirgin olarak bulundu.

Tablo VI. İRDS'li prematüre grubunda yaşayan ve ölen bebeklerin sayısı, 1.gün AT III değeri ve gestasyon yaşı ortalamaları.

	n	AT III	Gestasyon Yaşı
Ex Olan	11	81,0	28,6
Yaşayan	5	85,6	32,6

Ölen İRDS'li yenidoğanların ilk 6 saat AT III düzeyi yaşayanlardan düşük olmasına karşın aradaki fark varyans analizi ile anlamsız olarak değerlendirildi ($p>0,05$), gestasyon yaşları arasındaki fark ise anlamlı idi ($p<0,05$).

19 sağlıklı ve 16 İRDS'li toplam 35 prematüre bebek tek bir grup olarak ele alındığında, gestasyon yaşı ve ilk AT III değerine göre İRDS gelişme olasılığı irdelendi. Kritik değerler olarak 30 gestasyon haftası ve 100 mg/L'nin altındaki AT III düzeyi ele alındı. Çalışmamızda yer alan 30 gestasyon haftasının altında doğan (gestasyon yaşı ortalaması 27.8 hafta) 9 bebeğin tümünde İRDS gelişti. Bunlardan birisi hariç hepsinde AT III düzeyi 100 mg/L'nin altında idi. Otuz gestasyon haftasının üzerinde yer alan bebeklerin ise 7'sinde (%27) İRDS bulguları saptandı. Bu 7 bebekten 5'inde AT III düzeyi 100 mg/L'nin altında idi. İRDS gelişmeyen bebeklerin ise tümünde AT III düzeyi 100 mg/L'nin üzerinde bulundu. Buna göre gestasyon yaşı ≥ 30 hafta ve AT III düzeyi < 100 mg/L olan bebeklerde İRDS gelişme olasılığı %71 olarak hesaplandı.

TARTIŞMA

Sağlıklı ve hasta yenidoğanlardaki AT III düzeyi ve AT III düzeyi ile İRDS gelişimi arasındaki ilişki açısından literatürde farklı görüşler sözkonusudur. Sağlıklı miadında bebeklerde bulduğumuz AT III düzeyleri (1.gün 197,6 mg/L ve 7.gün 201,1 mg/L), ülkemizde yapılan bir çalışmada sağlıklı miadında bebeklerde saptanan değere (204,5 mg/L) çok yakın bulundu¹². Erişkin kontrol grubu ve sağlıklı miadında bebeklerin AT III düzeylerine ilişkin değişik sonuçlar sözkonusudur: Peter's ve ark. 1.günde erişkinlerin %71'i, 7.günde %66'sı, Andrew ve ark. 1.günde %60'ı, 5.günde %64'ü, 30.günde %74'ü, V.De Stefano ise 1.günde %74'ü olarak bulmuşlardır^{13,14,15}. Çalışmamızda 1.gün değeri %59, 7.gün değeri %60 olarak bulundu. 1. ve 7.gün AT III değerleri farkı anlamsız idi.

Bu sonuçlar AT III düzeyinin ilerleyen postnatal yaşla

birlikte arttığı ve ancak 6.ayda erişkin değerlere ulaştığı şeklindeki literatür bilgisi ile uyumludur^{14,16,17}.

Sağlıklı prematürelerin AT III düzeylerini miadında bebeklere göre 1.günde %67'si, 7.günde %87'si olarak saptadık. İki grup arasında 1.gün AT III değeri açısından ileri derecede anlamlı bir fark varken, 7.günde bu fark belirgin şekilde azaldı, ancak aralarında halen az da olsa anlamlı bir fark bulunmaktaydı ($p = 0,048$). Peter's ve ark. prematürelerin 7.günde miadında bebeklerin AT III düzeylerine eriştiğini, Hathaway ve ark. ise ancak 3-4 haftada term düzeylere ulaştığını bildirmişlerdir^{19,20}.

Prematüre gruplar içerisinde en düşük AT III değeri İRDS'li prematüre bebek grubunda bulundu (sağlıklı prematürelerin %65'i). Peter's ve ark., W.van den Berg ile Montere ve ark. bu değerleri sırasıyla %82, %64, %65 olarak saptamışlar ve İRDS geliştirmiş prematüre bebeklerde AT III düzeylerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir^{20,21,22}. Buna karşın Yurdakök ve ark. İRDS geliştiren bebeklerde yaşamın ilk 6 saatinde AT III düzeylerini normal bulduklarını açıklamışlardır²³. Yurdakök bir derleme yazısında, bir dizi çalışma sonucunda, İRDS geliştiren bebeklerde yaşamın ilk 6 saatinde normal AT III düzeyleri yanında, protein C, protein S, trombomodülin, plazminojen, trombin-AT III (TAT) kompleksi, protrombin fragman 1+2 (PF 1+2) ve fibrinojen düzeylerini normal bulduklarını ve bu nedenle de İRDS'nin erken döneminde DIC'in belirgin olmadığı yorumunu getirmiştir³.

Çalışmamızdaki İRDS dışı hasta prematüre bebek grubunda da AT III düzeyleri sağlıklı prematüre bebeklerden daha düşük bulunmuştur. Prematüre bebekler içinde yer alan gruplar varyans analizi ile karşılaştırıldığında, gruplar arasında 1.gün AT III düzeyleri açısından varolan anlamlı farklılık 3. ve 7.günlerde istatistiki açıdan anlamsız hale geldi. Yani yaşayan ve düzelen bebeklerde AT III değerleri hızlı bir artış gösterdi. Bu durum, eksikliği kompanse etmek için artmış sentezin varlığı ile açıklanabilir.

İRDS'li prematüre grubunda ilk gün AT III değerleri ortalaması, kaybedilen bebeklere göre yaşayan bebeklerde daha yüksek olmasına karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yani çalışmamız sonucuna göre, AT III düzeyi İRDS'li olgularda prognostik bir değer ifade etmiyordu. W. van den Berg ve ark. da aynı şekilde görüş bildirmişlerdir²¹. Mc Donald ve ark. ile Peter's ve ark. ise İRDS'li bebeklerde kritik bir AT III değeri saptamış ve bu değer altındakilerde mortalitenin belirgin şekilde yüksek olduğunu ifade etmişlerdir^{20,24}.

Van den Berg, İRDS'li olgularda AT III düşüklüğünün İRDS bulgularından önce geliştiğini ileri sürmüştü ve gestasyon yaşının <30 hafta ve AT III düzeyinin $<0,30$ Ü/ml olması koşuluyla, İRDS ön tanısında %88 spesifite



ve %100 sensitivite bildirmiştir. Biz ise, ≥ 30 hafta olan prematüre bebeklerde İRDS gelişme olasılığı %27 iken, AT III değerinin < 100 mg/L olması durumunda bu bebeklerde İRDS gelişme olasılığını %71 olarak saptadık. Görüldüğü gibi, gestasyon yaşına ek olarak AT III değeri bir kriter olarak kullanıldığında, İRDS gelişme olasılığını tahmin değeri oldukça yükselmektedir. İRDS'li olgu sayımız az olduğu için spesifite ve sensitivite değerleri veremedik. Daha güvenilir olması açısından daha büyük vaka serilerine ihtiyaç olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Estham RD (ed). Clinical Haematology. Bleeding, clotting and transfusion (6th ed). Bristol: John Wrightend Sons, 1984:239.
2. Yenicesu İ, Gürgey A. Koagülasyonun aktivasyonunda yeni görüşler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2000; 43:181-184.
3. Yurdakök M. Yenidoğanda antikoagülan proteinler ve fibrinolitik sistem. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2000; 43:185-205.
4. Lanzkowsky P. Pediatric Hematology and Oncology: Hemostasis (3rd ed). San Diego: Academic Press, 2000 : 287-331.
5. Beresford CH, Owen MC. Minireview: Antitrombin III. Int J Biochem 1990; 22: No.2, 121.
6. Blajman MA, Wells P. Antitrombin, protein C and protein S deficiency. In Brain CM, Carbone PP. Current Therapy in Hematology-Oncology (4th ed). Philadelphia: Decker, 1992:123.
7. Corrigan JJ. Coagulation Disorders. In Miller CV (ed): Blood Diseases of Infancy and Childhood (6th ed). St Louis: Mosby Co., 1990:837.
8. Rosenberg RD. Biochemistry of heparin antithrombin interactions and the physiologic role of this natural anticoagulant mechanism. Am Jour of Med 1989; Sep 11, 87: Suppl. 3B:2S.
9. Ulutin ON. Doğal İnhibitörler. İter Ö, Altınkaya N (eds). Neonatolojide Güncel Sorunlar, I. Ulusal Neonatoloji Kongresi İstanbul: Ayhan Matbaası; 1991:155.
10. Montgomery RR, Scott JP. Hemorrhagic and Thrombotic Diseases. In Berhrman RE, Kliegman RM, Jansen HB (eds). Nelson Textbook of pediatrics . Philadelphia : W.B.Saunders Co; 2000:1505.
11. Marilyn J, Monco J. Hemostasis and Bleeding Disorders. In Rudolph AM, Hoffman J, Rudolph CD (eds). Rudolph's Pediatrics Connecticut: Appleton and Lange, 1996; 1237.
12. Yurdakök K, Oran O, Tekinalp G. Plasma protein C and antitrombin III levels in polycythemic newborns. Ped Hem and Onc 1989; 6:56.
13. Peter's M, Jansen E, Cate JN et al. Neonatal antithrombin III. Brit Jour of Haem 1984; 58:579.
14. Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. Am J Pediatr Hematol Oncol 1990; 12: 95-104.
15. De Stefano V, Leane G, De Corakis MP et al. Antithrombin III in fullterm and preterm newborn infant: Three cases of neonatal diagnosis of AT III congenital defect. Thromb and Haem 1987; 57(3): 329.
16. Lee GR, Foerster J, Wilkins J. Wintrabe's Clinical Hematology (10 ed, Middle East Editen). Baltimore: Wiliams and Wilkins, 1999:684-732, 765-771, 1733-1810.
17. Nathan DG, Oski FA (eds). Hematology of Infancy and Childhood (4th ed). Philedelphia : W.B.Saunders Co; 1998:114-157, 1531-1573 .
18. Riverdian-Moahic P, Delahausse B, Body P. Evaluation of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. Blood 1996; 88:900-906.
19. Hathaway WE, Neuman LL, Borden CA. Immunologic studies of antitrombin III heparin cofactor in the newborn . Thromb Haemost 1978; 39: 624.
20. Peter's M, Cate JW, Brederweld C et al. Low antitrombin III levels in neonates with idiopathic respiratory distress syndrome: poor prognosis. Pediatric Research 1984; 18: No.3:273.
21. Berg van den W, Brederweld C, Cate JW et al. Low antithrombin III: accurate predictor of idiopathic respiratory distress syndrome in prematüre neonates. Eur J Pediatr 1989; 148:455.
22. Muntone A, Giordano P, Montagno O et al. Coagulation and fibrinolytic system in the ill prematüre newborn . Acta Paediatr 1997; 86:1100-1104.
23. Yurdakök M, Oran O, Dündar S et al. Reduced fibrinolytic state in early respiratory distress syndrome. Am J Hematol 1993; 42:1233-234 .
24. Mc Donald MM, Jahnsen NL, Rumoch CV et all. Role of coagulopathy in newborn intracranial hemorrhage. Pediatrics, 1984; 74:26.