



T.C.

UFUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SAĞLIKLI YENİDOĞANLARDA TAM KAN SAYIMI
PARAMETRELERİ VE DEĞİŞKENLERİ**

Dr. Seçkin KURT

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ANKARA 2011



T.C.

UFUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SAĞLIKLI YENİDOĞANLARDA TAM KAN SAYIMI
PARAMETRELERİ VE DEĞİŞKENLERİ**

Dr. Seçkin KURT

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Tansu SİPAHİ

ANKARA 2011

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitim sürecim boyunca eğitimime katkılarından dolayı değerli hocalarım; Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı BaŐkanı Sayın Prof. Dr. Tansu SİPAHI'ye, Hematoloji Bilim Dalı BaŐkanı ve tez danıŐmanım Sayın Prof. Dr. Tansu SİPAHI'ye, Endokrinoloji Bilim Dalı BaŐkanı Sayın Prof. Dr. Ayça Törel ERGÜR'e, Kardiyoloji Bilim Dalı BaŐkanı Sayın Prof. Dr. Enver EKİCİ'ye, Pediatrik Kardiyoloji yan dal asistanı Uzm. Dr. Fatih ATİK'e, Pediatrik Cerrahi Uzm. Dr. Arzu PAMPAL'a, Pediatri asistanı Dr. Ahmet ÖKTEM'e, iyi ve kötü günlerimde hep yanımda olan sevgili eŐim ve aileme içtenlikle teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vi
GRAFİKLER DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
ÖZET	xiii
SUMMARY	xiv
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1. Gelişimsel Hematopoez	3
2.2. Kemik İliğinin Yapısı Ve Kök Hücre Farklılaşması.....	5
2.3. Yenidoğan Hematolojisi.....	13
2.4. Yenidoğanda Hematolojik Patolojiler.....	18
2.5. Tam Kan Sayımı	28
3. Materyal Ve Metod.....	32
3.1. Çalışmanın Tanımlamaları.....	32
3.2 Değerlendirilen Parametreler	33

3.3 Metod.....	34
3.4 İstatistiksel Yöntemler.....	34
4. Bulgular	35
4.1. Çalışma Grubundaki Yenidoğanların Tam Kan Parametreleri	42
4.2. Çalışma Grubundaki Anneye Ait Faktörlerin Sağlıklı Yenidoğanların Tam Kan Sayımı Parametreleri Üzerindeki Etkileri	45
4.3. Çalışma Grubundaki Yenidoğana Ait Faktörlerin Tam Kan Sayımı Parametreleri Üzerindeki Etkileri	48
5. Tartışma	76
6. Sonuçlar	83
7. Kaynaklar.....	85

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1: Çalışma grubundaki yenidoğanların cinsiyetlerine göre dağılımı.....	35
Tablo 2: Çalışma grubundaki anne ve baba yaşları	36
Tablo 3: Çalışma grubundaki annelerin D/C, canlı doğum ve gebelik sayıları	36
Tablo 4: Çalışma grubunda GDM görülme sayıları ve yüzdeleri.....	37
Tablo 5: Çalışma grubundaki gebelerin profilaktik ilaç alımına göre dağılımı.....	38
Tablo 6: Çalışma grubundaki gebelerin enfeksiyon geçirme yüzdeleri ve enfeksiyonların dağılımı	39
Tablo 7: Çalışma grubundaki sağlıklı yenidoğanların doğum şekilleri	40
Tablo 8: Çalışma grubundaki sağlıklı yenidoğanların vücut ağırlıkları ve baş çevreleri.....	40
Tablo 9: Çalışma grubundaki gebelerin gebelik sayıları	41
Tablo 10: Tam kan sayımı parametreleri	43
Tablo 11: Tam kan sayımı parametrelerinin 5p ila 95p arasında dağılımı	44
Tablo 12: Yenidoğanın hematolojik parametreleri üzerine anne yaşının etkisi....	45
Tablo 13: NSVY ve C/S ile doğan yenidoğanların tam kan sayımı parametrelerinin karşılaştırılması	46
Tablo 14: Paritenin yenidoğanın hematolojik parametreleri üzerindeki etkisi.....	47
Tablo 15: Doğum ağırlığının yenidoğanın hematolojik parametreleri üzerindeki etkisi.....	48
Tablo 16: Cinsiyetin yenidoğanın hematolojik parametreleri üzerindeki etkisi ...	49
Tablo 17: Çalışma grubunu oluşturan sağlıklı yenidoğanların tam kan sayımı sonuçları	60

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Grafik 1: : Çalışma grubundaki yenidoğanların cinsiyetlerine göre dağılımı.	35
Grafik 2: Çalışma grubunda GDM varlığı ve dağılım yüzdeleri.....	37
Grafik 3: Çalışma grubunda profilaktik ilaç alımı ve dağılımı	38
Grafik 4: Çalışma grubunda geçirilen enfeksiyonlar ve dağılımı.....	39
Grafik 5: Yenidoğanların doğum şekillerine göre dağılımı.....	40
Grafik 6: Çalışma grubundaki gebelerin gebelik sayıları.....	41
Grafik 7: Çalışma grubundaki hemoglobin dağılımı.....	50
Grafik 8: Çalışma grubundaki hematokrit dağılımı.....	51
Grafik 9: Çalışma grubundaki MCV dağılımı.....	52
Grafik 10: Çalışma grubundaki MCH dağılımı.....	53
Grafik 11: Çalışma grubundaki RBC dağılımı.....	54
Grafik 12: Çalışma grubundaki MCHC dağılımı	55
Grafik 13: Çalışma grubundaki RDW dağılımı.....	56
Grafik 14: Çalışma grubundaki Trombosit dağılımı	57
Grafik 15: Çalışma grubundaki MPV dağılımı	58
Grafik 16: Çalışma grubundaki Beyaz Küre dağılımı.....	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: : Hemoglobin yapısı.....	16
Şekil 2: Embriyonik dönemden erken bebeklik dönemine kadar olan hemoglobin ve globin değişiklikleri.....	17

KISALTMALAR

2-3 DPG	: 2-3-difosfogliserat
6FG	: 6-fosfoglukonik asit
Ag	: Antijen
aPTZ	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ATP	: Adenozin trifosfat
BÇ	: Baş Çevresi
BFU-E	: Burst-Forming Units, Erythroid
BFU-MK	: Burst Forming Unit-Megakaryocytes
BK	: Beyaz Küre
C/S	: Sezeryan
CFU-E	: Eritrod Öncüllerini Yapan Koloniler
CFU-MK	: Colony-Forming Unit-Megakaryocytes
CMV	: Sitomegolavirüs
CXCR4	: Kemokin Reseptör-4
D/C	: Küretaj
DIC	: Dissemine İnvasküler Koagulasyon
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EPO	: Eritropoetin

G-6-F	: Glikoz-6-Fosfat
G-6-P-D	: Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
GBS	: Grup B Streptokok
G-CSF	: Granülosit Koloni Stimule eden Faktör
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GM-CSF	: Granülosit-Makrofaj Koloni Stimule eden Faktör
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
HIF-1	: Hipoksi İle İndüklenen Faktör-1
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HMF	: Heksozmonofosfat
HNF-1	: Hepatik Nükleer Faktör-1
HPA	: Human Platelet Antijen
Ig	: İmmünglobülin
IL-1	: İnterlökin 1
ITP	: İmmün Trombositopenik Purpura
IUGR	: İntrauterin Gelişim Geriliği
IVIG	: İntravenöz İmmünglobilin
MCH	: Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	: Mean Corpuscular Hemoglobin Concantration

M-CSF	: Makrofaj Kolonileri Stimüle Eden Faktör
MCV	: Mean Corpuscular Volume
MPV	: Ortalama Platelet Hacmi
mRNA	: Messenger Ribonükleik Asit
NAD⁺	: Oksidize Nikotinamid-Adenin-Dinükleotid
NADPH	: Nikotinamid Adenozin Dinükleotid Fosfat
NAIT	: Neonatal Allo-immün Trombositopeni
PaO₂	: Parsiyel Oksijen
Plt	: Platelet
PZ	: Protrombin Zamanı
RBC	: Kırmızı Küre Sayısı
RDW	: Red Cell Distribution Width
Rh	: Rhesus
RhoGAM	: İnsan anti-D
rHEPO	: Rekombinan İnsan Eritropoetini
RNA	: Riboznükleik Asit
SCF	: Stemm Cell Factor
SDF-1	: Stroma Kaynaklı Faktör-1
SGA	: Doğum Haftasına Göre Küçük Bebek
SLE	: Sistemik Lupus Eritomatozus

- TAR** : Trombositopeni Ve Radius Yokluğu
- TORCH** : Toxoplazmozis, Rubella, Sitomagalovirus, Herpes Simplex Virus
- TPO** : Trombopoetin
- VA** : Vücut Ağırlığı
- vWF** : von-Willebrand Faktör
- Ab** : Antikor

ÖZET

SAĞLIKLI YENİDOĞANLARDA TAM KAN SAYIMI PARAMETRELERİ VE DEĞİŞKENLERİ

Amaç: Yenidoğan döneminde tam kan sayımı parametreleri yenidoğan izlemi ve değerlendirilmesi için çok büyük bir öneme sahiptir. Bu çalışmada sağlıklı yenidoğanların değerlendirilmesinde tam kan sayımı parametreleri ve değişik faktörlerin bu parametreler üzerindeki etkisinin incelenmesi planlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesinde doğan, çalışmaya katılma kriterlerini karşılayan, sağlıklı ve izleminde ek bir patoloji gelişmeyen bebekler dahil edilmiştir. Numunelerin ilk 24 saatte ve periferik damar yolundan alınmasına dikkat edilmiştir.

Sonuçlar: Anneye ait faktörlerden doğum yaşı 29-45 yaş arası olanlardan doğan yenidoğanlarda MCH anlamlı olarak yüksek bulunurken diğer parametrelerde değişiklik saptanamamıştır. Yine anneye ait bir diğer faktör olan doğum şekli incelendiğinde sezeryan ile doğanlarda Hb anlamlı olarak yüksek bulunurken diğer parametrelerde değişiklik saptanamamıştır. Doğum sayısı ve yenidoğana ait faktörlerden yenidoğanın cinsiyeti ile de tam kan sayımı parametreleri arasında bir ilişki saptanamamıştır.

Tartışma: Sosyokültürel, sosyoekonomik seviyeler, yeme alışkanlıkları ve endemik olan enfeksiyonlar göz önüne alındığında her coğrafi bölgenin kendi referans değerlerini çıkarmaya çalışması önerilmektedir. Çalışmamıza benzer araştırmaların daha yüksek hasta sayıları ile yapılması ve ülke çapında alınan örneklerin ortak bir sistemde toplanması ile yüksek hasta sayılarına ulaşip hem bölgesel hem de ülkeye ait sonuçlar elde edilmesi uygun olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Tam kan sayımı, yenidoğan, parametre, sağlıklı

SUMMARY

COMPLETE BLOOD COUNT PARAMETERS AND VARIABLES IN HEALTHY NEWBORNS

Aim: Complete blood count parameters are very important in the follow up and evaluation of the newborns. In this study, the evaluation of complete blood count parameters and the effect of different factors on these parameters have been studied.

Method: Healthy newborns who meet the inclusion criteria born in the Ufuk University Dr. Rıdvan Ege Hospital and without additional pathologies in the follow up have been enrolled in the study. Care has been taken to obtain the samples in the first 24 hours from a peripheral vascular access.

Results: Statistically significant difference has been observed in MCH of the newborns from mothers between 29-45 years of age as a maternal factor while no other significant differences have been observed. In terms of delivery method, which is another maternal factor, newborns who are delivered by cesarean section had higher Hb values while no difference in other parameters has been observed. There was no correlation between number of births and the sex of the newborn, which is a newborn factor, and complete blood count parameters.

Discussion: It is advised that every geographical area should obtain its own reference values due to sociocultural, socioeconomic levels, eating habits and endemic infections. Similar studies should be conducted with more patients and samples should be collected from the national population should be collected in a unified system thus both local and nationwide results should be obtained.

Key Words: Complete blood count, newborn, parameter, healthy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğanın klinik ve laboratuvar değerlendirilmesi ile ilgili birçok bilgi tam kan sayımı sayesinde elde edilebilir. Ne var ki tam kan sayımı ile ilgili referans değerleri eski laboratuvar teknikleri ve kısıtlı hasta gruplarıyla hazırlanmıştır. Tam kan sayımında incelenen özel parametreler hematokrit (Hct), hemoglobin (Hb), eritrosit ölçümleri (MCV, MCH, MCHC), trombosit ve beyaz küredir (BK). Bu değerler için oluşturulan referans aralıkları doğum anında, doğumu takip eden haftalarda ve gestasyonel haftaya göre olan zamanlarda farklılıklar göstermektedir (1).

Tam kan sayımı anemi, trombositopeni ve enfeksiyonları ortaya çıkarmak amacıyla kullanılır. Bu test eritrosit, trombosit ve lökosit değerlerini içeren hematopoetik sistem ile ilgili çok geniş bilgiler verir. Yenidoğanlar için normal referans değerlerini incelemek alınan numunelerin hepsinin sağlıklı yenidoğanlardan ve aynı süre içerisinde alınmaması nedeniyle kolay değildir. Tam kan sayımının 5 ila 95 persentil içindeki referans değerlerinin oluşturulması için birçok çalışmadan veriler toplanmıştır. Numunenin alınma biçimi, numunenin alım yeri, gestasyonel yaş ve yenidoğanın sağlık durumu gibi bir çok faktör testin sonucunu etkilemektedir (2).

Çeşitli olaylar tam kan sayımı değerlerini değiştirebilmektedir. Doğum sonrası olan sıvı değişimleri hemoglobin ve hematokrit değerlerini değiştirebilirken, doğumda göbeğin geç klemlenmesi yükselmiş hematokrit ve geçici bir polistemiye neden olabilmektedir. Numunenin alım yeri de önemlidir. Örneğin kapiller örnekler venöz örneklerle yaklaşık %82, arteriyal örneklerle %77 korelasyon gösterir. Kapiller alınan örneklerde hemoglobin ve hematokrit değerleri yavaş akım ve plazma sızması nedeniyle daha yüksek çıkabilmektedir. Bundan dolayı sonuçlar değerlendirilirken numunenin alım yeri de muhakkak göz önünde bulundurulmalıdır (2).

Şimdiye kadar birçok çalışma sınırlı hasta grupları üzerinde yapılmıştır. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.) dışında yapılan birçok çalışmada referans değerleri çalışmanın yapıldığı bölgelere göre de değişiklikler göstermektedir (3,4).

Toplumların kendi bölgelerine göre referans aralıklarını belirlemesi ve yenidoğan bebekleri kendi referans aralıklarında değerlendirmesi gerektiği birçok çalışmada önerilmektedir (3,4).

Biz de belli bir bölgeye hizmet veren hastanemizde çalışma grubumuzu oluşturan sağlıklı yenidoğanlarda tam kan sayımı parametrelerini ve bu parametreleri etkileyebilecek anne ve bebeğe ait risk faktörlerini ortaya koyarak küçük bir grup da olsa referans aralıklarının belirlenmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Hematopoetik öncül hücrelerin çoğalması ve farklılaşması ile kan hücrelerinin oluşumuna hematopoez denir. Kemik iliği erişkin bir insanda en büyük organlardan biri ve hematopoezin en önemli yeridir. Normal bir erişkinde kemik iliği yaklaşık 500 milyar hücre üretir. Fetal hayatta ve doğumdan sonraki dönemde hematopoezin yeri ve düzenlenmesi erişkinden çok farklıdır (5).

Yetişkinde hematopoetik regülasyonun esas fonksiyonu homeostatik devamlılık iken, embriyo ve fetusta hematopoezin tüm evreleri sürekli değişimler ile karakterizedir. Gelişimsel eritropoez boyunca, fetus sürekli büyür ve bunun neticesi olarak artan kırmızı hücre ihtiyacı fazladan bir eritropoetik çaba gerektirir. Ayrıca fetal dokunun yüksek metabolik hızından başka nispeten düşük oksijen basınçları da yetişkinlerde var olandan farklı bir dağıtım sistemi gerektirir (6).

2.1 Gelişimsel Hematopoez

Gelişimsel hematopoez mezoblastik, hepatik, ve myeloid olmak üzere 3 anatomik devrede meydana gelir. Mezoblastik hematopoez gestasyonun 8-14. gününden itibaren yolk kesesi ve daha sonraki dönemde aort/gonad/mezonefroz bölgesinde oluşur. Yolk kesesi mezoderm ve endoderm kaynaklı hücrelerin oluşturduğu 2 tabakalı bir yapıdır. Yolk kesesindeki mezodermal hücreler embriyoda "kan adaları" olarak adlandırılan kan hücreleri topluluğunu yapar. Kan adalarından ilk yapılan eritrositler nükleus içerir (primitif, embriyonik eritrositler). Primitif eritrositler daha sonra yapılan eritrositlerden (fetal ve erişkin eritrositler) daha büyük, hemogloblin miktarları 6 kat fazla, farklı globin genleri ve farklı büyüme faktörü sinyallerine bağımlı olan hücrelerdir. Yolk kesesinden hematopoez sonucu definitif eritrositler ile birlikte makrofaj ve megakaryositler yapılır (5).

Aort/gonad/mezonefroz bölgesinde ise hematopoetik kök hücreler çoğalma ve farklılaşma göstermez. Bu bölgenin yolk kesesi kaynaklı hematopoetik kök hücrelerin fetal timus, kemik iliği ve karaciğere geçiş yolu olduğu düşünülmektedir.

Karaciğer gebeliğin 6-8. haftalarından 20-24. haftalarına kadar en önemli hematopoetik organdır (hepatik faz). Doğuma doğru bu görev biter.

Fetusta kemik iliği boşlukları 5. haftadan itibaren başlar, 8-10 haftalarda genişler. Gebeliğin yedinci ayından itibaren ana hematopoez yeri kemik iliği olur (myeloid faz). Doğumda ve infant döneminde kemik iliği boşlukları tamamen hematopoetik hücrelerle doludur (kırmızı kemik iliği). Çocuk büyüdükçe uzun kemiklerin diyafizlerinde yağ hücreleri görülür ve giderek artmaya başlar (sarı kemik iliği). Erişkinlerde hematopoez uzun kemiklerin proksimali, kafa kemikleri, omurlar, kostalar, sternum ve pelvik kemikler ile sınırlıdır (5).

Postnatal dönemde olduğu gibi intrauterin dönemde de gebelik yaşı veya anatomik lokalizasyona bağlı olmaksızın tüm hematopoetik hücreler mezodermden kaynaklanan pluripotent kök hücrelerden yapılır. Bu hücreler hematopoetik büyüme faktörleri ile çeşitli kan hücrelerine farklılaşır. Fetal hematopoetik büyüme faktörlerinin yapımı annenin büyüme faktörlerinin yapımından etkilenmez. Ancak intrauterin dönemde her hematopoetik organda, farklı hücre serileri daha fazla yapılır (5). Örneğin gestasyonun 18-20. haftalarında fetal karaciğerdeki hücrelerin %85'inden fazlası eritrositdir ve nötrofil görülmez. Bununla birlikte aynı süre içinde kemik iliğindeki hücrelerin %40'ından azı eritroid seridir ve %15 kadarı nötrofildir. Ayrıca, karaciğer ve kemik iliğinde bulunan lökositlerin alt grupları gestasyonla farklılık gösterir. Makrofajların oluşumu hem kemik iliği hem de karaciğerde, granülositlerin oluşumundan önce başlar ve makrofajların granülositlere oranı gestasyon ilerledikçe azalır. Bu nedenle, gestasyon boyunca hematopoezin sadece yeri değişmekle kalmaz bu yerlerde oluşturulan hücre popülasyonu da farklılık gösterir. Gestasyonel yaş veya anatomik yeri ne olursa olsun hematolojik dokuların üretimi çok yönlü (multipotent), kendini yenileyebilme ve tüm kan dizilerini oluşturabilme yeteneği olan kök hücrelerle başlar (6).

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimestirinde eritrosit ve granülosit yoğunluğu artar, makrofajlar azalır. Trombosit sayısı ise 18. haftadan itibaren sabit kalır (150000-400000/mm³).

Ortalama eritrosit hacmi (OEH) gestasyon ve hücrelerin yaşam süresi ile ters orantılıdır. Eritrositlerin ortalama hacmi embriyoda 180 fL, gebeliğin ortalarında 130 fL, 40 haftalıkta 115 fl'dir.

Ortalama trombosit hacmi doğumda 10-12 fL arasında değişir ve bazen azalmış trombosit sayısının esasen azalmış üretiminden mi (düşük MPV) veya artmış yıkımdan mı (normal yada artmış MPV) kaynaklandığını belirlemeye yardımcı olabilir (5).

2.2 Kemik İliğinin Yapısı ve Kök Hücre Farklılaşması

Kemik içindeki medüller boşluklarda vasküler alanlar, hematopoetik hücreler ve kemik iliğinin destek dokusunu oluşturan özel stromal hücreler bulunur. Mezenşimal kaynaklı adiposit, fibroblast, osteoblast gibi stromal hücreler kemik iliğindeki kök hücreler için mikroçevreyi oluşturur. Kemik iliğinin mikrovasküler yapısı olan sinüzoidlerin duvarını tek tabaka halinde endotel hücreleri yapar. Bu nedenle de hayli geçirgendirler. Hematopoetik öncül hücreler son yıllarda daha iyi anlaşılan, niş olarak da bilinen bu fizyolojik mikroçevre ile karmaşık bir ilişki içerisinde. Mikroçevrenin kemik iliğinde kök hücreleri istirahat fazında tutma, kendini yenileme, farklılaşma, stresten ve aşırı çoğalmadan koruma gibi önemli görevleri vardır. Kısacası niş kök hücrenin aktivitelerini denetler (7).

İki tip niş vardır.

1. *Osteoblastik (endosteal) niş:* Osteoblastlar ve hematopoetik hücrelerden oluşur. Hematopoetik kök hücrelerinin osteoblastlara adezyonu kök hücreyi kemik iliğinde istirahat fazında tutar (7).
2. *Vasküler niş:* Sinüzoidal endotelyum ve hematopoetik hücreler vasküler nişin öğeleridir. Hematopoetik kök hücrelerinin çoğalması, farklılaşması ve transendotelyal göçünün olduğu niştir (7).

Hematopoetik kök hücrelerinin osteoblastik nişten çıkışı (mobilizasyon), aktivasyon, çoğalma, farklılaşma ve vasküler nişe girmeleri, vasküler nişten kemik iliğine osteoblastik nişe dönüşleri (homing) çok karmaşık moleküler olaylardır.

Bu sırada çeşitli büyüme faktörleri, hücre adezyon ve yüzey molekülleri, enzimler ve iyonlar karşılıklı ilişkiye girer.

Hematopoetik kök hücrenin istirahat halinde (G_0 fazı) tutulmasında osteoblastik nişten Angiopoetin-1 sinyali ve kök hücredeki bir tirozin kinaz olan Tie-2 reseptörü gereklidir. Angiopoetine ek olarak glikoprotein yapısındaki osteopoetin de angiopoetin gibi hematopoetik kök hücrenin çoğalmasını kısıtlar ve kök hücreyi osteoblastik nişte istirahat fazında tutar. Osteopoetin hematopoetik kök hücredeki reseptörü ise α ve β integrindir (7).

Endotel hücreleri, osteoblast ve diğer stromal hücrelerde stroma kaynaklı faktör-1 (SDF-1) ve hematopoetik kök hücrelerde ise bunun reseptörü kemokin reseptör-4 (CXCR4) mevcuttur. Osteoblastik hücre yüzeyinde SDF-1 fazla ise hematopoetik kök hücrelerinin kemik iliğine gidişi (homing) artar. SDF-1'in endotel hücrelerinden salınımı fazla ise kök hücrelerinde transendotelial göç başlar (mobilizasyon).

Klinikte yaygın kullanılan bir büyüme faktörü olan Granülosit koloni stimule edici faktör (G-CSF) nötrofillerden elastaz, katepsin gibi proteolitik enzimlerin salınımını sağlar. Bunlar da SDF-1'i inaktive ederek hematopoetik kök hücrelerinin kemik iliğinden kana mobilizasyonuna neden olur (7).

Tüm kan hücrelerini yapan ve kemik iliğinde az sayıda bulunan pluripotent hematopoetik kan hücreleri (CD 34+) kendilerini yenileyebilme özelliğine sahiptir (self-renewal). Çoğu hücre siklusunda istirahat (G_0) fazındadır. Bu hücreler bazı büyüme faktörleri ile önce myeloid ve lenfoid öncül hücrelere yönelir, sonra birden fazla aşama ile giderek bir seri hücreye doğru farklılaşıp olgun kan hücrelerini meydana getirirler (7).

2.2.1 Granülositopoez

Hematopoezin vitellus kesesinden karaciğere, oradan da kemik iliğine geçiş süreci basit bir yer değişimi değildir. Çünkü her bir anatomik yerde üretilen hücre tipi kendine özgüdür.

İnsan vitellüs kesesi nötrofil üretimiyle ilgili değildir. İnsan fetal karaciğeri de çok az nötrofil üretir insan fetal karaciğerinde görülen bu az miktardaki nötrofiller gelişen hepatik eritroblastlar gibi hematopoetik adalar halinde yerleşmemişlerdir. Fakat başka bir yerde yapıldıklarını ve dolaşım ile karaciğere taşındıklarını düşündürürcesine genellikle damar kenarlarına genişçe yayılmışlardır (6).

Benzer şekilde insan fetal dalağında nötrofil üretimi olmaz. Dalakta görülen nötrofiller, fetal karaciğerdeki nötrofiller gibi başka bir yerde üretilip ve oraya dolaşım ile taşındığını düşündürürcesine çoğunlukla olgun ve tamamen dağılmıştır. Nötrofiller fetusta 5. haftadan itibaren aort civarında küçük kümeler halinde ortaya çıkar. Bu hücreler myeloperoksidaz içerirler ve parçalı çekirdekli hücrelere olgunlaşırlar. Fakat bunlar ve yetişkinlerin nötrofilleri arasında benzerlikler bildirilmemiştir. Fetal kemik iliği boşluğu 8. haftada gelişmeye başlar fakat nötrofiller kemik iliğinde ancak 10,5 haftada görülür. Terme kadar kemik iliğinde nötrofiller hakimdir. Bu ilk ilik nötrofillerinin yuvarlak çekirdekleri vardır, myeloperoksidaz içerir ve miyeloblast ve promiyelositlerin yüzey özelliklerini taşırlar. Makrofajlar fetusta henüz kemik iliği boşlukları gelişmeden yolk kesesi, karaciğer, akciğer ve beyinde görülmeye başlar (6).

Granülosit ve makrofaj kolonileri stimüle eden faktör (G-CSF ve M-CSF) fetusta gebeliğin 6. haftasında kemikte ve 8. haftasında karaciğerde belirir. Granülosit makrofaj koloni stimüle eden faktör (GM-CSF) ve kök hücre faktörü (SCF) insan fetal dokularının çoğunda bulunur (5).

Gebeliğin 3. trimestrinde fetüsün dolaşımında birkaç nötrofil bulunur. Yirmi haftalık fetüsün dolaşımında ortalama nötrofil sayısı 190/mm³'dür. (0-490/mm³). Nötrofil sayısının düşük olmasının nedeni nötrofil öncül hücrelerinin sayısal veya farklılaşma yeteneğinin az olmasından değil, nötrofil üretimi için en önemli sitokin olan G-CSF'in yetersiz miktarda üretilmesindedir. Erişkin kanından elde edilen monositler bakteriyel lipopolisakarit veya interlökin 1 (IL1) gibi inflamatuvar maddelerle stimüle edilince G-CSF yaparlar (5). Buna karşılık preterm infantın kordon kanı, gestasyonun 24. haftasından küçük fetüslerin karaciğer ve kemik iliğinden izole edilen monositler LPS veya IL-1 uyarısından sonra çok az G-CSF yaparlar.

Bu düşük G-CSF oluşturma kapasitesine rağmen yenidoğanların nötrofil yüzeylerindeki G-CSF reseptörleri, sayı ve afinite bakımından yetişkinlerin nötrofilleriyle aynıdır (6). G-CSF düzeyinin düşük olması ise çok küçük prematürelde nötrofil sayısının düşük olmasına ve enfeksiyon riskinin de artmasına neden olur.

Fetusta G-CSF, M-CSF, GM-CSF ve SCF sadece hematopoeziste görevli değildir. Bu büyüme faktörlerinin reseptörleri fetüsün santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem gibi farklı bölgelerinde de mevcut olup bu bölgelerin gelişmesine katkıda bulunur (5).

2.2.2 Trombopoez

Trombositler fetal dolaşımında post-gestasyonal 5-6. haftalarda görülmeye başlanırlar. İlk trimestırın sonunda ortalama trombosit sayısı 150000, ikinci trimestır süresinde de bu değer 175000 ila 250000 civarında olur (8).

Trombositler kemik iliğindeki megakaryositlerden yapılıdır. Megakaryositler birden çok loblu çekirdeği olan geniş ince granüllü, açık mavi sitoplazmalı büyük hücrelerdir. Megakaryositler çok çekirdekli, büyük hücrelerin oluşmasını sağlayan endoreplikasyona uğrarlar ve bu morfolojik özellikleri nedeniyle kolayca tanınırlar (6). Normalde erişkinde kemik iliğinde megakaryosit, 2000 nükleuslu hücrede bir oranda görülür. Megakaryositlerden trombosit yapımına trombopoez denir (5).

Megakaryositlerin kemik iliğinde en öncül olanı "burst forming unit-megakaryocytes (BFU-MK)"dir. BFU-MK, 50'den fazla megakaryosit içeren büyük multifokal kolonidir. BFU-MK'dan sonraki safha olan CFU-MK daha küçük ve 3-50 megakaryosit içeren unifokal kolonilerdir. BFU-MK'da CD34+, HLA-DR-, CFU-MK'da ise CD34+, HLA-DR+'dir. Bunlardan gelişen megakaryositler olgunlaştıkça büyüyerek küçük mononüklear hücrelerden büyük polipoid nükleuslu hücreler haline gelirler (5,6,9,10). Megakaryositlerin, megakaryosit progenitörlerinin aksine dizi oluşturma kapasiteleri yoktur. Onun yerine küçük tek çekirdekli hücrelerden, büyük çok çekirdekli hücrelere dönüşerek olgunlaşmaya giderler.

Ayrıca ebdomitoz denen bir işlemle (hücre bölünmesi olmaksızın gelişen kromozom kopyalanması) DNA miktarlarını normalin 32-64 katına kadar arttırırlar (5,6).

Normal erişkin kemik iliğinde megakaryosit ploidişi 16 N'dir. Fetüs ve yenidoğanda megakaryositler daha küçük, ploidişi daha azdır ve erişkine göre yenidoğanda daha az trombosit üretirler.

Göbek bağı kanında yetişkin kanından daha yüksek konsantrasyonda megakaryosit vardır. Büyük megakaryositler küçük megakaryositlerden daha çok trombosit üretirler, bu yüzden yenidoğanın megakaryositlerinin yetişkinlerden daha az trombosit ürettiği var sayılır. Kemik iliğinde megakaryositlerden oluşan küçük tomurcuklanmalar protrombositleri oluşturur. Bunlar daha sonra koparak dolaşıma girer (5).

Trombopoetin (TPO) megakaryositlerin en önemli fizyolojik büyüme faktörüdür ve geni 3q26.3-3q27'de bulunmaktadır. Megakaryositlerin öncül hücrelerden yapımı, çoğalması, olgunlaşması, ploidişinin artması ve protrombositlerden trombosit yapımı gibi birçok görevi vardır. En çok karaciğer olmak üzere böbrek ve kemik iliği stromasında da yapılır. Olgun molekül 332 aminoasitten oluşur. Trombopoetin reseptörü olan c-mpl megakaryositler ve trombositlerin üzerinde bulunur. TPO kemik iliğindeki megakaryositler ve dolaşımdaki trombositlerin yüzeyindeki reseptörü c-mpl'ye bağlanarak bu hücreler içinde parçalanır ve serum trombopoetin düzeyi düşer. Buna karşılık megakaryositler azalmışsa ve trombositopeni varsa trombopoetin düzeyi yüksektir. Trombosit yapımını interferon, platelet faktör 4 ve transforming growth factor β azaltır. Trombopoetin sadece megakaryositleri değil, eritroid, myeloid ve multipotent hücreleri de stimüle eder (5,6).

2.2.3 Eritropoez

Kemik iliği hücreleri in vitro kültür ortamında 5-7 günde 30-100 normoblast içeren, eritropoetine (EPO) hassas, eritrod öncüllerini yapan koloniler (CFU-E) geliştirir.

Oniki-ondört gün sonra ise her biri 200-10000 hücreden oluşan, "burst-forming units, erythroid" (BFU-E) olarak adlandırılan, CFU-E'den daha ilkel eritroid hücre toplulukları görülür. Morfolojik olarak tanınan eritroid öncül hücreler CFU-E'lerin maturasyonu sonucu ortaya çıkar ve eritroblast adını alır. Eritroblastların olgunlaşma sürecinde Hb sentezi başlar. Eritroblastlar giderek nükleusunu kaybedip önce retikülosit, sonra olgun eritrosit haline dönüşür (5,9,10).

İntrauterin dönemde de eritropoezin kontrolünde en önemli rolü EPO oynar (11). EPO eritroid prekürsörleri üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanan ve onların olgun eritrositlere farklılaşmasını uyaran 30-39 kd'luk bir glikoproteindir. EPO gen ekspresyonunun düzenlenmesi oksijen duyarlı bir mekanizma içerir ve hem hipoksi hem de anemi mRNA transkripsiyonunu ve EPO üretimini uyarak eritropoezi uyarır (6). Reseptörleri en fazla eritroblastlarda olup retikülosit ve eritrositlerde yoktur.

Plasentadan geçmez bu nedenle maternal EPO yapımı fetal eritrosit yapımını stimüle etmez. Keza annenin hipertransfüzyon ile eritropoezinin baskılanması fetal eritropoezi baskılamaz (5). Kırmızı kan hücresi üretimi makrofaj, lenfosit ve stromal hücreler gibi aksesuar hücreler tarafından üretilen çeşitli büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir. Bu hücreler ve hücre ürünleri eritropoetik mikroçevreyi oluşturur ve kırmızı kan hücresi üretiminin çeşitli evrelerinde olgunlaşma, büyüme ve farklılaşmayı uyarır. Eritropoezi uyaran faktörlerin hiçbirinin EPO'dan daha önemli düzenleyici rolü yoktur (6). EPO mRNA üretimi hipoksiye yanıt veren promoter ve 3'enhancer bölgelerindeki cis-acting elemanları ile düzenlenir. İki faktör hepatik nükleer faktör-1 (HNF-1) ve hipoksi ile indüklenen faktör-1 (HIF-1), EPO ve hipoksi ile indüklenen diğer genler için transkripsiyonel aktivasyon gösterir. HIF-1 esasen HIF-1 α ve HIF-1 β alt ünitelerinden oluşan, cis-acting hipoksiye cevaplı elementlere bağlanan ve EPO transkripsiyonunu indükleyen heliks-lup-heliks transkripsiyon faktörüdür (11). HIF-1 birçok hücrede eksprese edilir ve çeşitli hipoksik olarak düzenlenen proteinlerin upregülasyonunda yer alır. Bu transkripsiyon aktive edici faktörlerin fetus ve premature bebeklerdeki gelişimi, hala aydınlatılması gereken bir konudur. HIF-1'in tamamen olmadığı farelerde 11. günde gelişim durması ve fetal ölüm gerçekleşmektedir (12).

Bu farelerde nöral tüp defektleri, kardiyak malformasyonlar ve sefalik mezenkimde hücre ölümleri meydana gelir (12). Birinci ve ikinci trimestırda fetal karaciğerde esas olarak monosit/makrofaj orijinli hücreler tarafından EPO sentezlenir. Doğumla birlikte EPO yapımı karaciğerden böbreğe geçer, EPO üretimi tamamen biter ve eritrosit üretimi çok azalır (5,6).

EPO üretiminin fetal karaciğerden böbreğe geçiş mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Fakat hayvan deneylerinden ve doğadan elde edilen birkaç ipucu vardır. Örnek olarak fetal ve yenidoğan koyunlarda, kronik anemi ve troidektomi sonrası EPO üretiminin karaciğerden böbreğe geçişi anlamlı olarak gecikmiştir (13).

EPO gen ekspresyonu fetal glukokortikoid seviyesi ile ilişkililidir erken gestasyonel dönemde deksametazon ile tedavi gören annelerin fetal karaciğer ve böbreklerinde EPO mRNA ekspresyonu azalırken geç gestasyonel dönemde tedavi alanlarda sadece böbrek EPO üretimi azalmaktadır (14).

Eritropoezde endokrin organlarla birlikte sinir sisteminde görev aldığını gösteren çeşitli deneysel sonuçlar hipofizektomi yapılan farelerle gösterilmiştir (15). Hipofizektomi troidektomi ve adrenaletomi ile kombine edildiğinde ise anemi çok daha ciddi olmaktadır (15). Halvorsen hipotalamusu elektriksel olarak uyarılan farelerde retikülosit sayısında ve kırmızı küre kütlelerinde artış saptamıştır (17). Mirand ve ark. (18) hipotalamusun supraoptik nükleusunun ve mesensefalonun peripendiküler çekirdeğinin ve lateral genikulat çekirdeğinin elektrik uyarımı sonrası EPO konsantrasyonunda artış saptamıştır. EPO üretiminin fetal karaciğerden böbreğe geçiş mekanizmasının bir diğer nedeni ise hipoksinin EPO üretimini indüklemesinin böbrekte karaciğere göre daha fazla olmasıdır (18). Hipoksik uyarıda karaciğerin EPO üretimi aynı koşullarda böbreğin üretiminin yaklaşık %10'u kadardır ve karaciğerde EPO sentezi için gerekli olan süre daha uzundur (19). Ayrıca fetal eritrositlerin yaşam süresi 60-90 gün iken, büyük çocuklarda 120 gündür. Doğumdan sonraki ilk aylarda büyümenin çok hızlı olması, bununla orantılı olarak eritrosit yapımının artması gerekirken eritropoezin durması ve eritrosit yarı ömrünün kısa olması nedeniyle Hb değerinde giderek düşme gözlenir.

Normal term bebeklerde 6-8. haftalarda Hb değeri 9 g/dL'ye kadar düşer. Bu doğal süreç "fizyolojik anemi" olarak tanımlanır ve prematüre bebeklerde daha ağır seyredebilir. Hb değerindeki bu düşüş doku hipoksisine yol açarak böbrekten EPO sentezini uyarır. Böylece eritropoez tekrar aktifleşir ve Hb değeri yükselmeye başlar (5,6).

Hemoglobin molekülü 2 çift polipeptid zincirinden oluşan bir tetramerdir. Her polipeptid zincirine demir içeren hem grubu bağlıdır. Polipeptid zincirindeki yapısal değişikliklere bağlı olarak 6 farklı hemoglobin tanımlanmıştır. Embriyonik hemoglobinler Gower 1 ($\zeta 2\epsilon 2$), Gower 2 ($\alpha 2\epsilon 2$), Hg Portland ($\zeta 2\epsilon 2$), fetal hemoglobin (HbF) ($\alpha 2\gamma 2$), erişkin hemoglobinleri HbA ($\alpha 2\beta 2$) ve HbA2 ($\alpha 2\delta 2$)'dir. Bu hemoglobinlerin elektroforetik göçleri kimyasal yapılarına bağlı olarak farklıdır. Gebeliğin 8. haftasından sonra HbF artmaya başlar ve 24. haftada total hemoglobinin %90'ı HbF, %5-10 HbA'dır. Doğumda ise %70 HbF, %30'u HbA iken HbF hızla azalmaya başlar. Altı-on aylık infantın HbF'i çok düşüktür (<%2). HbA2 ise doğumda <%1 iken 12 aylıkken erişkin normal düzeyine ulaşır (5,6).

Çeşitli hastalıklarda farklı hemoglobinlerin düzeyleri değişir, örneğin trizomi 13'de Hb Gower, homozigot alfa talasemide ise Hb Portland kord kanında yüksektir. HbF düzeyi heterozigot β talasemi (β talasemi trait) olgularının %50'sinde %2'den yüksektir. Homozigot β talasemi veya herediter kalıcı HbF yüksekliği hastalığında HbF %20-95 gibi oldukça fazladır. Beta globin zincirini tutan hemoglobinopatilerde (HbSS, SC), rekombinan EPO tedavisi uygulananlarda, zorlanmış eritropoezlerde (hemolitik anemi, lösemi, aplastik anemi) HbF düzeyi normalden yüksek olabilir. Alfa talasemi sendromlarında γ zinciri ($\gamma 4$, Hb Barts) veya β zinciri ($\beta 4$, HbH) bulunabilir.

Normal erişkinde HbA2 düzeyi %2-3'tür. HbA2 beta talasemi trait ve B12 veya folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemilerde %3-4'ün üstüne yükselir. Demir eksikliği anemisi veya alfa talasemilerde ise HbA2 düşer (5,6).

2.3 YENİDOĞAN HEMATOLOJİSİ

Gelişimsel hematopoez

Embriyonik dönemde hematopoez mezoblastik, hepatik ve myeloid dönem olmak üzere üçe ayrılır. Tüm kan hücreleri mezenkimden köken almaktadır (5). Primitif eritropoez geniş CD34- eritroblastlar ($>20\mu\text{m}$), kan damarlarından farklılaşan, çekirdekli, ağırlıklı olarak embriyonik hemoglobin içeren ve eritropoetinden bağımsız hücreler ile karakterizedir (20,21). Buna karşın asıl hematopoez $20\mu\text{m}$ 'den küçük ve CD34+ fetal ve yetişkin hemoglobin üretebilen eritroblastlardan oluşur ve EPO'ya yüksek derecede bağımlıdır (22). Primitif eritroblastlar Janus kinaz 2 olmayan farede hayatta kalabilirlerken asıl eritroblastlar hayatta kalamaz (21). Janus kinaz EPO ve diğer hematopoetik sitokinler için sinyal transdüksiyonunda önemli bir rol alır (23).

Yolk Salk: Yolk salk kendi içinde primer ve sekonder olarak ikiye ayrılan ekstraembriyonik bir dokudur. Primer yolk salkın hematopoetik işlevi yoktur ve geçicidir. Doğum sonrası 7-8. günlerde primitif endodermal hücrelerin çoğalmasından ve farklılaşmasından oluşur. Bu endodermal hücreler mezodermal prekürsörlere yol açar. Primer yolk salk küçük veziküllere ayrılır ve geriye kalanlardan gebeliğin 12-15. günleri arasında sekonder yolk salk oluşur. Sekonder yolk salkta hematopoez gerçekleşir (24). Eritropoez en erken, konsepsiyondan sonraki 3. ve 4. haftada izole bir odak halinde ekstraembriyonik mezoblastik dokuda, yolk salk'ta görülmektedir (5,6).

Konsepsiyondan sonraki 16. günde mezodermal katmanda primitif hematopoetik hücreler endotele yapışık şekilde bulunur. Bu hematopoetik-endotelial hücre kütlelerine kan adacıkları denmektedir (25). Konsepsiyondan sonraki 6. haftada yolk salkta asıl eritroblastlar tespit edilir. Gestasyonun sekizinci haftasından sonra yolk salkta hematopoez azalmaya başlar (24). İn vivo olarak hematopoetik hücreler ile karaciğer kaynaklı hücreler arasına hematolojik potansiyel açısından fark vardır. Yolk salk kaynaklı hematopoetik hücrelerin kısıtlı bir potansiyeli vardır çünkü burada sadece kırmızı küreler ve makrofajlar vardır (26). Karaciğerdeki progenitör hücrelerde ise hematopoetik hücrelerin tamamı vardır (26,27).

Yolk salk kaynaklı kök hücrelerin in vitro kültürlerinde veya transplantasyon sonrasında multipotent olduğu görülmüştür buda mikroçevrenin hücre çeşitliliğindeki önemini gösterir (22). Yolk salktaki kan adacıkları 2 farklı yönde diferansiye olmaktadır. Periferik hücrelerden damar duvarları, merkezdeki hücrelerden ise primitif kan hücreleri gelişmektedir (5).

Aortanın ventral yüzü: Erken eritropoezin bir diğer bölgesi de periumbilikal bölgedeki aortanın ventral yüzüdür. Bu bölge birçok vertebralı türde (para) aort, genital çizgi ve mezonefroz bölgesine karşılık gelir.

Bu bölgenin kesin hematopoetik hücrelerin ana kaynağı mı olduğu yoksa yolk salktan buraya, karaciğere ve kemik iliğine göç ettiği kesin değildir. Gebeliğin 40. gününde bu bölgedeki hematopoez durur (11).

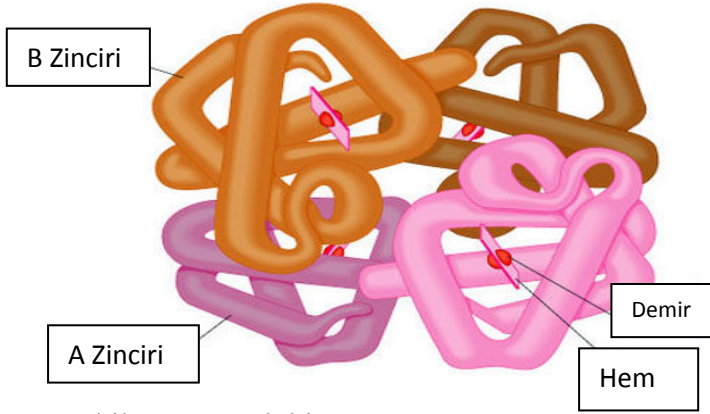
Karaciğer: Dolaşım başladıktan kısa bir süre sonra (gestasyonun 4-5. haftalarında), karaciğerde eritropoez başlar. Yolk salkta olduğu gibi erken dönemde primitif eritroblastlar hakimdir (29). Dört hafta sonra kesin eritrositler hakim hale gelir. Bu süre içerisinde karaciğer kütlesi 40 kat artar ki bu kütlenin % 60'ı gebeliğin 11-12. haftalarında hematopoetik hücreler tarafından oluşturulur (30). Aynı zamanda diğer hematopoetik hücrelerinde üretimi devam etmektedir. Yolk salkın tersine, hepatik hematopoezin pik yaptığı zamanda (6-18 gestasyonal haftalar) tüm hematopoetik hücrelerin (eritrosit, makrofaj, megakaryosit, granülosit ve lenfosit) üretimi gerçekleşir. Gestasyonun 18.ve 21. haftalarında karaciğerdeki hematopoez azalır fakat karaciğer doğuma kadar eritropoetik organ olarak görevini sürdürür. Embriyoda oluşan ilk kan hücresi kırmızı hücrelerdir. Beş ile altıncı gestasyonel haftada karaciğerde kan yapımı başlamaktadır. Karaciğer, 5-10. haftalar arasında başlıca hematopoetik organ olup işlevi doğum sonrası 1-2 haftaya kadar devam etmektedir. Fetal hayatın 3. haftasından itibaren dalak, timus ve lenf nodlarında da hematopoez görülmektedir (5).

Kemik iliği: Hepatik eritropoezin azalması sonrasında kemik iliği eritropoezin ana merkezi haline gelir ve doğum sonrası hayattada bu görevine devam eder. Kemik iliğindeki eritropoez 8. haftada yine primitif eritropoez olarak başlar (29).

Haftalar geçtikçe kesin eritropoezise kayma görülür ve 14. haftaya gelindiğinde sadece kesin eritroblastlar bulunur. Karaciğerde olduğu gibi tüm hematopoetik hücrelerin üretimi kemik iliğinde de gerçekleşmektedir. Hematopoetik hücreler gestasyonun 12. haftasında kemik iliğinin %35'ini oluşturur bu oran daha sonra %20 ile %30 seviyesine geriler (31). Son trimesterde fetal kan yapımının şefi haline gelir. Kemik iliği selülaritesi ise 30. gestasyon haftasından sonra kazanılmaktadır (5,6).

Ekstramedüller hematopoez: Karaciğer, dalak, adrenal bezler, pankreas, troid, endokardiyum, testis, uterus, deri ve beyin gibi birçok dokuda hematopoezin gelişmesidir. Kemik iliği eritropoezin ana merkezi haline geldikten sonra patolojik olaylar sonucu ekstramedüller hematopoez gelişir. Bu olay fetal CMV enfeksiyonu, fetal parvovirüs B19 enfeksiyonu veya ciddi kemik iliği yetmezliği sonrası gelişebilir. Bu dokularda ekstramedüller hematopoezin nasıl gerçekleştiği kesin değildir çünkü bu dokular dolaşımdan hematopoetik kök hücrelerin geçemeyeceği düşünülen bir bariyer ile ayrılmıştır. Bir hipoteze göre hematopoetik kök hücrelerin değişimlerini ve kolonizasyonlarını destekleyen bu dokulara göç edebildiğidir. Bir diğer hipoteze göre hematopoetik kök hücreler farklı dokulara mükemmel şekilde uyum sağlayarak ortaya çıkabilmektedir (25).

Hemoglobin: Yaşam için gerekli olan aerobik solunum için dokuların sürekli ve yeterli miktarda oksijen alması gerekir. Hemoglobin demir içeren hem grupları ve protein içerikli globinden oluşan kompleks bir proteindir. Hemoglobin molekülü her bir zincirine bir demir grubunun bağlandığı ikişer çift polipeptid zincirinden oluşan bir tetramerdir. Değişik globin zincirlerinde, hem sayı hem de sırası farklıdır ve bunların sentezi farklı genler tarafından kontrol edilir (6).



Şekil 1: Hemoglobin yapısı

Fetal hemoglobin, fetusun karaciğer, kemik iliği ve periferik kanında bulunan eritroid prekürsörlerden yapılmaktadır. Fetusta ilk oluşan globin zinciri, yapısal olarak β zincirine benzeyen ϵ zinciridir. Diğer zincirlerin yapımı başlamadan önce ϵ zincirinin tetramer oluşturmasıyla (ϵ_4) hemoglobin (Hb) Gower-1 ortaya çıkmaktadır. Daha sonra α ve ζ zincir yapımının başlaması ile Hg-Gower-2 ($\alpha_2\epsilon_2$) ve Hg Portland ($\zeta_2\epsilon_2$), fetal hemoglobin (HbF) ($\alpha_2\gamma_2$) oluşur (32). Gebeliğin sonlarına doğru beta zinciri yapılmaya başlandığından, yenidoğanın hemoglobininin yaklaşık %70'i Hb F'tir. Hb F doğumdan sonra 6-12. aylarda %2'lerin altına düşer (6).

Fetus ve yenidoğan eritrositleri, erişkin eritrositlere göre daha kısa ömürlüdür (45-70 gün) makrositik (MCV= 110-120 fl) ve osmotik parçalanmaya daha dirençlidirler (5). Gebeliğin 8. Haftasından sonra hakim olan hemoglobin HbF'dir. Gebeliğin 24. haftasında total hemoglobininin %90'ını HbF oluşturur, 3. trimester boyunca yavaşça azalma olur. Doğumda HbF yaklaşık %70 kadardır. HbF sentezi doğum sonrası hızla azalır ve 6-12 aylıkken çok az miktar tespit edilir (33).

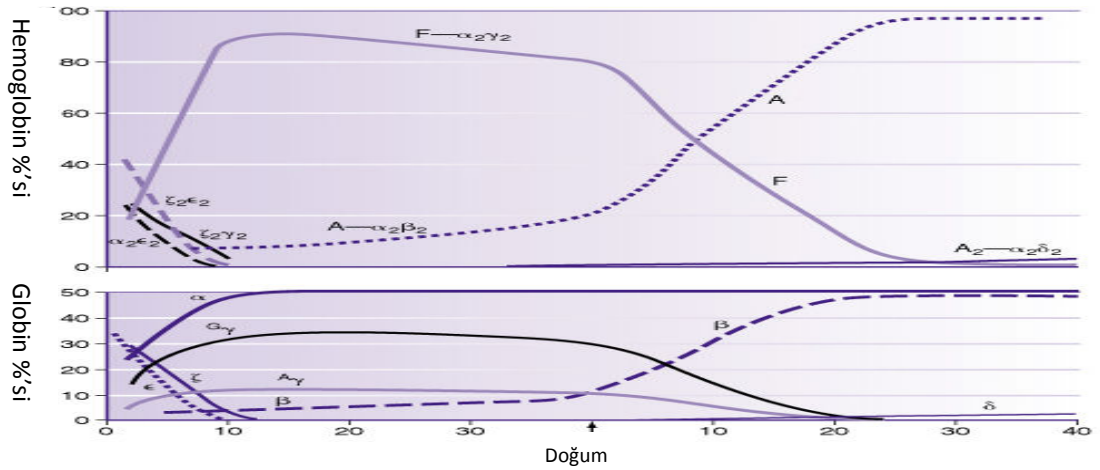
Doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde hemoglobin sentezi ve kırmızı küre yapımı dramatik olarak azalmaktadır. Öte yandan doğumla birlikte dokulardaki oksijen düzeyinde ani yükselme olması da plazmadaki eritropoetin düzeyini baskılamaktadır. Hemoglobin term infantta 8-12. haftada 11 g/dl'ye, prematürlerde de 4-6. haftada 7-10 g/dl'ye fizyolojik olarak düşüş göstermektedir (5).

Kemik iliğindeki çekirdekli eritrositler, aktif protein sentezini içeren, çeşitli metabolik fonksiyonlara katılırlar. Çekirdeğin yok olmasından sonra protein sentezini de içeren bu fonksiyonların çoğu kaybolur.

Çekirdeğin kaybolması eritrositi oksijen transportu için daha iyi taşıyıcı hale getirir fakat eritrosite sınırlı bir ömür biçer, çünkü hücre sınırlı vital enzimatik proteinlerini yerine koyamaz veya tamir edemez (6).

Olgun eritrositler metabolik olarak hareketsiz değildir. Ayrıca mitokondrileri yoktur ve ATP üretimi Krebs siklusunun oksidatif fosforilasyon reaksiyonlarında olmaz. Ama glikoz hücre içine alınır ve anaerobik glikolizle (Embden-Meyerhof yolu) laktik asit üretilir. Yaklaşık glikozun %10'u pentoz fosfat yolu ile oksidatif olarak metabolize olur.

Glukoz metabolizması ile üretilen bu ATP hücre yaşanabilirliği için gerekli olan 5 fonksiyon için vazgeçilmezdir. Bunlar elektrolit gradyanı devamlılığı, enerji üretiminin başlaması, eritrosit membranı ve şeklinin devamlılığı, indirgenmiş formdaki (ferröz) Hem demirinin devamlılığı ve son olarak eritrosit içindeki 2,3 difosfogliserat ve ATP gibi organik fosfat düzeylerinin devamlılığını sağlamaktır (6).



Şekil 2: Embriyonik dönemden erken bebeklik dönemine kadar olan hemoglobin ve globin değişiklikleri (Polin RA, Fox WW: Fetal and Neonatal Physiology, 2nd ed. Philadelphia W R Saunders, 1998, p 1769 Alınmıştır) WR
Hafta

2.4 Yenidoğanda Hematolojik Patolojiler

2.4.1 Fetal anemi

Tanısal ve terapötik tekniklerdeki gelişmeyle birlikte fetusta aneminin erken tespiti mümkün hale gelmiştir. Fetal aneminin en önemli nedenleri fetusun hemolitik hastalıkları, hemoglobinopatiler ve enzim defektleridir (5).

2.4.2 Yenidoğan anemisi

Yenidoğanda anemi nedenleri 3 ana grupta toplanabilir.

1. Kan kaybına bağlı anemiler
2. Hemolitik olaylara bağlı anemiler
3. Eritrosit yapım azlığına bağlı anemiler

Anemik doğan bebek akut ya da kronik anemi oluşuna bağlı olarak bulgu vermektedir. Akut gelişen anemide yenidoğan soluk, taşikardik, takipneik, kalp yetmezliği ya da şok tablosunda olabilir. Hb ilk saatlerde normal iken daha sonra düşük bulunabilir, eritrositler morfolojik olarak normokrom normositerdir. Kronik gelişmiş anemide ise doğum kilosu düşük olan bebek, soluk görümlü olup kalp yetmezliğine bağlı hepatomegali tespit edilebilir. Ayrıca hipokrom-mikrositer, anizositoz, poikilositoz gösteren eritrosit morfolojisi mevcuttur (5,6).

Genellikle doğumdan sonra ilk birkaç gün içinde ortaya çıkan anemi, sıklıkla hemoliz (ABO, Rh uygunsuzluğu) nedeniyledir. Daha nadir olarak kanama (geniş sefal hematolar, kafa içi kanama, subkapsüler kanama) da olabilir. Daha geç dönemde olan anemilerde ise konjenital hemolitik anemiler (herediter sfreositoz, vb), herediter non-sferotik anemi (G6PD), DIK ve diğer hemolitik anemiler akla gelmelidir (5).

2.4.3 Yenidoğanda Anemi Nedenleri

Kan kaybı: Hayatın ilk günlerinde görülen anemi nedeni olup doğumdan önce, doğum sırasında veya doğum sonrasında gelişebilir. Umbilikal kord rüptürü, plasenta previya, plasenta abrupsiyo, plasentaya insizyon, fetustan anneye kanama, ikizden ikize kanama, iç organ kanamaları (intrakranyal kanama, sefal hematoma, karaciğer, dalak, intestinal kanama) laboratuvar incelemeleri için sık kan alınması, bu nedenlerden başlıcalarıdır (5).

Fetomaternal kanama: Fetal kanın maternal dolaşıma geçmesi sonucu anemi gelişir, ancak genellikle kanama çok ağır olmadıkça klinik olarak anemi görülmez. Tüm gebeliklerin %50'sinde fetal hücreler maternal dolaşımda tespit edilebilmektedir ve bu volüm gebeliklerin 2 ml'den az olmaktadır. Daha büyük miktarda kanama ise amniosentez, eksternal sefalik eversiyon gibi travmatik işlemler sırasında gelişebilmektedir. Fetal Hb ve eritrosit, maternal dolaşımda akım sitometrisi yada Kleihauer Betke Testi ile saptanabilmektedir (5).

İkizden ikize kanama: monozigotik monokoryonik plazentalı çoklu gebeliklerde gelişmektedir. Bir ikizin arterinden diğer ikizin venine akut yada kronik olarak kan geçişi olmaktadır. Alıcı fetus, pletorik ve büyük, verici olan ise anemik ve küçüktür. Bu sendromda kronik olgularda genellikle ikizler arasında 5 g/dL Hb ve %20 tartı farkı olur. İkiz gebelikte maternal hidramnios varlığı fetal transfüzyon sendromunu akla getirmelidir. Bu olasılığı öngörerek verici olan ikize kan transfüzyonu yapmak veya alıcı ikize flebotomi yapmak hayat kurtarıcı olabilir. Verici ikizin rahim içinde ölümü, masere olan bu fetusun tromboplastinden zengin kanının alıcı fetusa geçmesine neden olur. Bu durum alıcı ikizin küçük arteriollerinde yaygın fibrin trombüsleri gelişimiyle sonuçlanabilir. Yaşayan ikizde damar içi yaygın koagülasyon gelişebilir (5,6).

Hemolitik anemiler: eritrosit ömrü yıkım nedeniyle kısalmıştır. Yıkılan eritrositlerden ortaya çıkan bilirubin nedeniyle retikülositozla birlikte sarılık görülür. Coombs testi eritrositlere karşı antikor varlığını gösteren ve immün anemilerin tanısında kullanılan bir test olup, varlığı yenidoğanda ABO ve Rh uyumsuzluklarının önemli bir bulgusudur. Ayrıca minör kan grubu uyumsuzluklarında da pozitif olabilir.

İndirekt hiperbilirübinemisi olan vakalarda coombs testi negatif ise non-immün hemolitik anemi nedenlerini akla getirmelidir (5).

a) Eritrositlerle ilgili nedenler (5):

- Eritrosit enzim eksiklikleri (G6PD eksikliği, PK eksikliği, P5'N eksikliği).
- Hemoglobinopatiler (α ve ϵ zincir bozuklukları).
- İmmün (ABO ve Rh, minör kan grubu uyumsuzlukları, ilaca bağlı, annede otoimmün hastalık varlığı)

b) Eritrosit dışı nedenler (non-immün) (5):

- Bakteriyel, viral (parvovirüs ve TORCH), paraziter enfeksiyonlar.
- Metabolik hastalıklar (galaktozemi).
- İlaçlar ve kimyasal maddeler.
- Transfüzyon reaksiyonu.
- Yaygın damar içi pıhtılaşma ve mikroanjiopatik hemolitik anemi yapan nedenler.
- Vitamin eksikliği

Eritrosit yapım azlığı: Eritropoezin yetersiz olması ile karakterize, bazen lökosit ve trombosit düşüklüğünün de eşlik ettiği anemi vakaları yenidoğan döneminde görülebilir, saf eritrosit aplazisi (Diamond Blakfan anemisi) gibi. Bu bebeklerin %10'unda düşük doğum ağırlığı görülür. Ayrıca mikrosefali, yarı damak, göz, başparmak anomalileri bildirilmiştir. Neonatal dönemde eritrosit yapım azlığının diğer bir nedeni ekzokrin pankreas yetmezliği, sideroblastik anemi ve kemik iliği öncü hücrelerinde vakuolizasyon gösteren Pearson Sendromu'dur. Parvovirüs, CMV, rubella, adenovirüs gibi enfeksiyonlar da aynı zamanda eritrosit yapımını azaltarak anemi nedeni olabilir (5).

Yenidoğanın hemolitik hastalığı (Eritroblastozis Fetalis): Bebeğin eritrosit antijenlerine karşı gelişen anneye ait antikörlerin transplasental geçişinden kaynaklanır ve artmış eritrosit yıkımı ile karakterizedir.

Altmıştan fazla eritrosit antijeni bilinmesine karşın primer olarak Rh grubuna karşı gelişen Ab ve ABO uyumsuzluğu ile ortaya çıkmaktadır. C ve E grubu antijenlere karşı da gelişmekle birlikte %90'ı D antijenine bağlıdır.

Gebelikte spontan olarak yada indüklenmiş düşük, doğum sırasında D Ag içeren 1 ml'in üzerindeki Rh (+) fetal kanın maternal dolaşıma geçmesi annede D Ag'ine karşı antikor oluşumuna neden olur.

Duyarlılık geliştikten sonra düşük antijenik uyarı bile yüksek antikor yapımına neden olur ve plasentayı geçerek hemolize neden olur. Rh (-) annenin antikor yapma kapasitesi değişken olmakla beraber bazı hastalarda hiç gelişmezken bazılarında da izoimmün hemolitik anemi gelişmektedir (5,6).

Hemolitik hastalık ilk gebelikte nadiren olur, çünkü Rh-pozitif bir fetal kanın Rh-negatif bir anneye transfüzyonu, doğuma yakın bir zamanda olma eğilimindedir ve bu durum annenin duyarlı hale gelmesi ve antikoru doğumdan önce bebeğine geçirmesi için çok geç bir zamandır. Eğer Rh ile birlikte ABO uyumsuzluğu da varsa annenin dolaşımına geçen eritrositler doğal olarak annede bulunan anti-A ya da anti-B antikorları tarafından hızla parçalanacağı için Rh antikorları yapımına fırsat kalmaz ve anne duyarlı hale gelmekten korunur (6).

Çocukta hafif hemolizden (%15), ciddi anemiye kadar değişik bir tablo gösterebilir. Hematopoetik sistemin dengeleme kapasitesini aşarsa solukluk, kardiyak kompanzasyon bozukluğu, kardiomegali, respiratuvar distres, yaygın anazarka tarzı ödem, dolaşım kollapsı görülebilir. İki yada daha çok kompartmanda aşırı sıvı birikmesi (asit, plevra, plesanta, periton, amniyon) hidrops fetalis olarak adlandırılır. Hidropsun ciddiyeti, aneminin derecesi ve serum albumin düzeyindeki azalmaya (hepatik disfonksiyon ve onkotik basınçta düşüklük) bağlıdır (5).

Yağda çözünen unkonjuge bilirubinin plasental klerensi nedeniyle, doğumda sarılık görülmeyebilir, fakat ciddi vakalarda bilirubin pigmenti amniyon sıvısını, kordonu ve verniks kazeozayı sarıya boyar.

Yenidoğanın bilirubini konjuge etme ve ekskrete etme sistemleri, şiddetli hemolizden kaynaklanan bilirubin yükünü yenemeyeceğinden, genellikle yaşamın birinci gününde sarılık ortaya çıkar. Hidropslu hastalarda doğumdan kısa bir süre sonra bilirubin ensefalopatisi gelişebilmektedir.

Prenatal tanısı konulmuşsa intraumbilikal ven aracılığıyla kan transfüzyonu yapılması postnatal dönemdeki kliniği hafifletebilir. Fakat transfüzyon endikasyonları aynı zamanda ciddi hastalıklar (hidrops, anemi) için bir göstergedir. Bu bebekler genellikle çok yüksek kord bilirubin düzeylerine sahiptir (6).

Laboratuvar bulgularında hastalığın ağırlığı ile orantılı anemi, Coombs pozitifliği, retikülosit artışı, indirekt hiperbilirubinemi, periferik yaymada anizositoz ve polikromazi görülür. İndirekt bilirubin ilk 6 saat içinde hızla artarak yüksek değerlere çıkar.

Antenatal tanı Rh (-) annede, önceki düşük öyküsü, küretaj yada gebelik sırasında travma olması ve maternal (IgG yapısındaki) antikor titrelerinde artış ile konur. Bu antikor titreleri 12-16, 28-32, 36. haftalarda ölçülmelidir. Herhangi bir haftada 1/16 üzerinde antikor titresi saptanırsa USG ve amniosentez, perkutan umbilikal kan örnekleme ile fetus izlenir. USG'de skalpte ödem, plasente kalınlığında artma, asit, plevral ve perikardiyal efüzyon saptanabilir. Hidrops fetaliste fetal Hb 5 g/dl'nin altına düşebilir (5).

Amniosentez fetal hemolizi değerlendirmek için yapılır. Fetal eritrositlerin hemolizi, ciddi anemi başlamadan hiperbilirubinemiye neden olur. Bilirubin plasentadan temizlenir ancak önemli bir miktarı amniyotik sıvı içine girer ve spektrofotometre ile ölçülebilir. Annede sensitizasyon bulgusu varsa (1/16 üzerinde titre), baba Rh-pozitif ise, hidropsun ultrasonografik bulguları varsa ya da distres mevcut ise amniosentez yapılır. Amniosentez ve kordosentez, hem anneyi hem de fetusu riske sokan, fetal ölüm, kanama, bradikardi, alloimmünizasyonun artması, erken membran rüptürü, preterm doğum ve koriyoamniyonitis ile sonuçlanabilen invaziv girişimlerdir (6).

Postnatal tanı Rh (-) anneden doğan tüm bebeklerde doğumdan hemen sonra umbilikal korddan yada infanttan kan örneği alınıp, Hb, Htc, ABO, Rh, direkt Coombs testi çalışılmalıdır. Coombs (+) ise bazal bilirubin düzeyine de bakılmalıdır.

Tedavide amaç ağır anemiden dolayı intrauterin ve ekstrauterin ölümleri ve hiperbilirubineminin neden olacağı nörotoksisiteyi önlemektir. İntrauterin dönemde USG takipleri ve gerektiğinde amniosentez yapılarak intrauterin transfüzyon gereksinimi belirlenmelidir. Hidrops yada fetal anemi (Htc<%30) saptanırsa umbilikal transfüzyon yapılmalıdır. Transfüzyonda hematokritin %45-55'e çıkması hedeflenmelidir. Yenidoğan infantta O Rh (-) taze ve anne ile kros match yapılarak en düşük titrede reaksiyon veren kan transfüzyonu yapılmalıdır. Ayrıca asidozun düzeltilmesi için 1-2 mEq/kg NaHCO₃ verilmeli hipotansiyonun düzeltilmesi sağlanmalıdır (5).

Exchange transfüzyon: Kordon kanında Hb 10 g/dl'nin altına düşerse yada bilirubin 5 g/dl'nin üzerine çıkarsa hemolizin ağır olduğunu ve Exchange transfüzyon gereksinimi gösterir. Hb, Htc, bilirubin 4-6 saatlik aralarla izlenmelidir.

Rh negatif annelerin başlangıç sensitizasyon riski Rh pozitif bebeğin doğumunda, ektopik gebeliklerde, hamilelikte batin travmalarında, amniyosentezde, koriyonik villus biyopsisinde veya düşükte 72 saat içinde intramusküler 300 mg insan anti-D (RhoGAM) %10-20'den %1'in altına düşürülmektedir. Bu miktar yaklaşık olarak 10 mL'lik potansiyel antijenik fetal hücrenin annenin dolaşımından uzaklaştırılması için yeterlidir. Gebeliğin 28-32 haftalarında da Rhogam yapılması tek doz uygulamadan daha etkin olmaktadır (6).

ABO Uyumsuzluğu: yenidoğan hemolitik hastalığının en sık nedenidir. Canlı doğumların ortalama %15'inin risk altında olduğu bildirilmektedir. Ancak %0.3-2,2'sinde ABO uyumsuzluğuna bağlı hemolitik reaksiyon olmaktadır. A ve B kan gruplarına karşı oluşan antikorlar IgM yapısında olup plasentayı geçemezler. Annenin O, çocuğun da A yada B olduğu durumlarda gelişir. ABO uygunsuzluğu gebeliklerin %20-25'inde olmasına rağmen yenidoğanların %10'unda hemolitik hastalık gelişmektedir.

Birçok vaka hafiftir, sarılığın varlığı tek klinik belirtidir. Bebek genellikle doğumda etkilenmemiştir, solukluk yoktur ve hidrops fetalis oldukça nadirdir. Karaciğer ve dalak çok fazla büyümemiştir. Sarılık çoğunlukla ilk 24 saatte ortaya çıkar (5,6).

Laboratuvar bulguları olarak Direkt Coombs (+)'liği, ABO uyumsuzluğu, retikülosit artışı yaymada sferositoz ve hiperbilirubinemi bulunabilir. Fototerapi ile etkili biçimde hiperbilirubinemi, kontrol altına alınabilmektedir. Doğum sonrası hemoglobin ve hematokrit değerlerinin izlenmesi gereklidir.

Rh ve ABO grupları dışında diğer grup uyumsuzluklarının sıklığı %5'in altındadır. Konjenital enfeksiyonlar CMV, toksoplazmozis, rubella, sfiliz de yenidoğanda sarılık, hemolitik anemi, organomegali yapabilir.

Konjenital enzim eksiklikleri (G6PD eksikliği, piruvat kinaz eksikliği, pirimidin 5' nükleotidaz eksikliği), herediter sferositoz, α -talasemi de yenidoğandaki diğer hemolitik anemi nedenleridir.

Piruvat Kinaz eksikliği: otozomal resesif olarak geçiş gösteren konjenital bir hemolitik anemidir. Homozigot olarak ya eritrosit PK'ında belirgin bir azalmaya ya da düşük aktiviteli enzim üretimine yol açar. Eritrosit içindeki adenozin trifosfat üretimi (ATP) azalır ve ATP, piruvat, oksidize nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD⁺) düşük miktarlarda bulunur. 2-3-difosfogliserat (2-3 DPG) konsantrasyonu artar ve bu artış hemoglobinin oksijen salımını kolaylaştırması yönünden avantajlı, ama heksokinazı ve heksoz monofosfat yolu enzimlerini inhibe etmesi yönünden dezavantajlıdır. Azalmış ATP'nin bir sonucu olarak eritrositler potasyum ve su içeriklerini koruyamazlar ve hücreler daha rijit olur ve yaşam süreleri kısalmır. Klinik bulgular çok şiddetli neonatal hemolitik anemiden hafif iyi kompanze edilen, ileri yaşlarda görülen hemolize kadar değişkenlik gösterir. İndirek hiperbilirubinemli yenidoğanlarda kan değişimi gerekebilir. Eğer anemi şiddetini koruyor ve sürekli transfüzyon gerekiyorsa 5-6 yaşından sonra splenektomi önerilir (6).

Pirimidin 5'-Nükleotidaz Eksikliği (Üridin Monofosfat Hidrolaz Eksikliği):

Eritrosit olgunlaşmasında RNA yıkımı ve mononükleotidlerin serbestleşmesi eşlik eder. Pirimidin 5'-nükleotidaz ilk yıkım enzimidir ve pirimidin 5'-nükleotidlerin bunlara denk gelen nükleozidlere hidrolizini katalize eder. Enzim eksikliğinde eritrositlerde yüksek düzeylerde pirimidin nükleotidi birikimi oluşur. Homozigot olanlar bazofilik noktalanma, splenomegali ile birlikte non-sferotik hemolitik anemi, indirekt bilirubin artışı ve hemoglobinüri ile karakterizedir. Splenektomi etkili bir tedavi değildir (6).

Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği (G6PD Eksikliği): G6PD enzim eksikliği heksosmonofosfat (HMF) yolunun en önemli enzim eksikliğidir. Enfeksiyonların, bazı ilaçların ve nadiren baklanın yol açtığı epizodik hemolitik anemi spontan nonsferotik hemolitik anemi olmak üzere iki durumdan sorumludur. Eksiklik G6PD molekülü sentezinden sorumlu gendeki anormal allellerin kalıtımı sonucu oluşur. Glikoz-6-fosfatın (G6F), 6-fosfoglukonik asite (6FG) dönüşümünden sorumludur ve bu sırada NADPH üreterek glutatyonun indirgenmiş şekilde tutulmasını sağlamış olur ($GSSH \rightarrow GSH$). Glutatyon, eritrositlerde milimolar miktarlarda bulunur ve hemoglobin ile hücre membranını okside eden maddelerin nötralize edilmesinde rol oynar. Eğer indirgenmiş glutatyon, oksidan ilaçlar tarafından oluşturulmuş olan oksijen radikallerini uzaklaştırılmazsa hemoglobin Heinz cisimciklerini oluşturarak presipite olur ve eritrosit membranı ciddi şekilde zedelenir. Bu şekilde oluşmuş olan hemoglobin çökeltisi ve membran hasarı, eritrositin erken yıkımına ve hemolizine yol açar. Semptomlar oksidan özellikleri olan ilaç alımından 24-48 saat sonra meydana gelir. Bazı hastalarda bakla yenilmesinin ardından geçirilen akut ve ciddi hemolitik sendroma favizm denir. Hemolizin derecesi tetikleyen ajana, sindirilen maddenin miktarına ve hastadaki enzim eksikliğinin şiddetine bağlıdır. Ağır vakalar, hemoglobinüri ve sarılıkla sonuçlanır ve hemoglobin miktarları anında düşerken bu durum hayatı tehdit eden bir duruma yol açar. A-G6PD eksikliğinde, spontan hemoliz preterm bebeklerde görülebilirken, term bebeklerde görülmez. B-G6PD ve Canton tiplerine sahip olan Yunan ve Çinli yenidoğanlarda, G6PD eksikliği hiperbilirubinemi ve kernikterusa yol açan en önemli nedenlerdendir.

Akut hemoliz başlangıçta, ani hemoglobin ve hematokrit düşüklüğü ile sonuçlanır. Eğer epizod şiddetli ise, hemoglobin bağlayan proteinler, haptoglobülin gibi, sature edilir ve serbest hemoglobin önce kanda sonra idrarda belirir. Tanı eritrositlerdeki azalmış G6PD aktivitesinin gösterilmesiyle konur (6).

Polistemi

Çoğunlukla polistemi nedeniyle artmış hematokritle ilgili olarak koyu kırmızı-mor bir görünüm olan pletore, santral hematokritin %65 veya daha fazla artışı olarak tanımlanır. Post maturite, düşük doğum ağırlığı, SGA, ikizden ikize transfüzyon alıcı bebekte, kordun geç klempenmesi, diyabetik anne bebekleri, Trizomi 13,18 ve 21, hipotroidi, adrenogenital sendrom, neonatal Graves hastalığı nedenlerdir. Diyabetik anne bebekleri ve gelişme geriliği olan bebekler eritropoetin yapımını uyaran kırmızı kan hücresi üretimini arttıran kronik fetal hipoksiye maruz kalabilirler. Klinik bulgular arasında iştahsızlık, letarji, takipne, solunum güçlüğü, beslenme bozuklukları, hiperbilirubinemi, hipoglisemi ve trombositopeni bulunur. Ağır komplikasyonlar ise nöbetler, pulmoner hipertansiyon, nekrotizan enterokolit ve böbrek yetersizliğidir. Etkilenen birçok bebek semptomsuzdur. Santral hematokrit değerleri %65 ve üzeri olan birçok bebekte hiperviskozite bulunur ve polisitemi belirtisi olarak sayılabilir. Tedavide parsiyel exchange yapılmaktadır.

Değişmesi gereken hacim = kan hacmi x (gözlemlenen-istenen hematokrit değeri/gözlemlenen hematokrit değeri) (6, 34,35,36).

2.4.4 Yenidoğan bebekte hemostaz

Yenidoğanda Kanamanın Etiyolojisi ve Kliniği

Kanamalı ve muhtemel koagülopatisi olan bir yenidoğanı araştırırken birkaç klinik durum akılda tutulmalıdır. Bunlardan önemlisi nasıl bir hastada kanama olduğudur. İyi bir yenidoğanda olan kanama kalıtsal bir sorun ve immün aracılı trombositopeniyi düşündürürken hasta ve preterm bir yenidoğanda olan kanama daha çok dissemine intravasküler koagülasyonu (DIC) düşündürür. Ailesel kanama öyküsü olması yada daha önce etkilenmiş çocuk olmasında önemli bir yön göstericidir.

Doğum sırasında meydana gelen komplikasyonlarda hemostatik süreci etkileyerek koagulasyon aktivasyonuna ve DIC'e sebep olabilir. Son olarak annenin ve yenidoğanın aldığı tüm ilaçlar da vitamin K metabolizmasını etkileyerek bu sürece katkıda bulunabilir (36).

Yenidoğan bebekte kanama bulguları çocuk ve erişkinlerden farklı olmaktadır. Göbekten kanama, skalpte kanama, sefal hematoma, sünnet sırasında kanama, kan alınan yerlerden kanama ve daha nadiren de intrakraniyal kanama olabilir. Sağlıklı bir yenidoğanda en sık kanama nedeni anneye ait trombosit antikorlarının transplasental geçişi sonucu gelişen trombositopeni, sepsis, vitamin K eksikliği ve konjenital faktör eksiklikleridir. Bu nedenle kanaması olan yenidoğanda sepsis dışlandıktan sonra yapılacak laboratuvar incelemeleri PZ, aPTZ, trombin pıhtılaşma zamanı, fibrinojen düzeyi ve trombosit sayımını içermelidir. Konjenital faktör eksikliklerinde şüpheleniliyorsa aPTZ değerine bakılmaksızın spesifik faktör düzeyi analiz edilmelidir. Faktör XIII eksikliğinde bu tarama testlerinin ve aPTZ'nin normal olacağı hatırlanmalıdır (5).

Yenidoğan döneminde numune alınması başlıca problemlerden birisidir. Alınan numunelerin analiz öncesi aktivasyonundan ve kontaminasyonundan kesinlikle kaçınılmalıdır. Örneğin düşük prokoagulant konsantrasyonlarında çalışılan numunelerde özellikle aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) olmak üzere tüm değerlerde uzama görülür. Çıkan tüm sonuçların yaşa göre olan referans değerlerine göre değerlendirilmesi gereklidir. İdeal olanı her kurumun kendi test makinalarını ve kendi reaktanlarını kullanarak kendi referans değerlerini bulup, kullanmasıdır.

Fakat bu pratikte zor olmakta ve daha önceden yayımlanmış referanslar kullanılmaktadır, ama tüm bu referans değerlerinin oluşturulduğu zamanlarda ki teknoloji ve şartlar sonuçları değerlendirirken göz önünde tutulmalı ve dikkatlice kullanılmalıdır (36-39). Tedavide hemostatik bozukluğa göre spesifik faktör konsantreleri, TDP ve trombosit transfüzyonları verilir.

2.5 Tam Kan Sayımı

Tam kan sayımı (TKS) neonatal periyot boyunca en fazla istenen tetkiklerden birisidir. TKS anemi, trombositopeni ve enfeksiyonları ortaya çıkarmak amacıyla kullanılır. Bu test eritrosit, trombosit ve lökosit değerlerini içeren hematopoetik sistem ile ilgili çok geniş bilgiler verir. Yenidoğanlar için normal referans değerlerini değerlendirmek alınan numunelerin hepsinin sağlıklı yenidoğanlardan alınmaması ve aynı süre içerisinde alınmaması nedeniyle kolay değildir.

5 ila 95 persentil içindeki referans değerleri oluşturulmak için birçok çalışmadan veriler toplanılmıştır. Numunenin alınma biçimi, numunenin alım yeri, gestasyonel yaş ve yenidoğanın sağlık durumu gibi birçok faktör testin sonucuna etki eder (2).

Tam kan sayımı aşağıdaki parametreler hakkında bilgi verir (2).

- Eritrosit yada kırmızı küre (RBC) sayısı
- Hemoglobin miktarı (Hb)
- Hematokrit (Hct)
- Ortalama eritrosit hemoglobin (MCH)
- Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC)
- Ortalama eritrosit hacmi (MCV)
- Lökosit yada beyaz küre (WBC) sayısı
- Trombosit sayısı
- Periferik kan yayması

Çeşitli olaylar tam kan sayımı değerlerini değiştirebilir. Doğum sonrası olan sıvı değişimleri hemoglobin ve hematokrit değerlerini değiştirir, doğumda umbilikusun geç klemplenmesi yükselmiş hematokrit ve geçici bir polistemiye neden olabilir.

Numunenin alım yeri de önemlidir. Örneğin kapiller örnekler venöz örneklerle yaklaşık %82, arteriyal örneklerle %77 korelasyon gösterir ki kapiller örneklerde hemoglobin ve hematokrit yavaş akımdan ve plasma sızmasından dolayı daha yüksek çıkmaktadır. Bundan dolayı sonuçlar değerlendirilirken numunenin alım yeri de mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Beyaz küre sayıları da numunenin alım süresinden etkilenirler. Yirmisekiz haftalıktan büyük yenidoğanlarda beyaz küre doğum sonrası yaklaşık 6-8 saatte pik yapar (2).

Hematokrit (Hct) ve Hemoglobin (Hb)

Hct ve Hb en çok tekrarlanan testlerdendir. Modern labratuvar tekniklerinde eritrosit hacimleri elektronik olarak hesaplanıp eritrosit konsantrasyonu ile çarpılıp elektronik olarak değerlendirilir. Şimdi kullanılan Hct ve Hb ölçümlerinde daha fazla örnek kullanılarak spektrofotometrik olarak hesaplanmaktadır (1).

Eritrosit göstergeleri

Ortalama eritrosit hacmi (OEH) eritrositlerin ortalama boyutunu gösterir. Modern otomatik hücre sayıcıları OEH'ni lazer optiklerden veya apertür-impedans yöntemi ile milyonlarca eritrositi ölçtüktan sonra hesaplarlar. Halbuki MCV orjinal olarak Hct ve dilüsyon çemberi eritrosit sayımı kullanılıp el ile hesaplanarak ortaya çıkmıştır (1).

$$\text{OEH (fL)} = \text{Hct (L/L)} \times 1000 / \text{Eritrosit sayısı (x10}^{12}/\text{L)}$$

MCHC ortalama bir eritrositteki Hb konsantrasyonunu gösterir. Hb ve Hct ile hesaplanır.

$$\text{MCHC (g/dL)} = \text{Hb (g/dL)} / \text{Hct (L/L)}$$

MCH eritrosit içindeki ortalama Hb miktarını gösterir. Modern sayıcılar MCH'yi Hb ve eritrosit konsantrasyonu lazer optiklerden veya apertür-impedans yöntemi ile hesapladıktan sonra ortaya çıkarır. (1).

$$\text{MCH (pg)} = \text{Hb (g/dl)} / \text{Eritrosit sayısı (x10}^{12}/\text{L)}$$

MCV gestasyon yaşı ile ters orantılı olarak değişmektedir. Termlerde bile sağlıklı yetişkine göre yüksek saptanmaktadır (1).

MCHC'de gestasyon süresince anlamlı bir değişiklik saptanmaz.

Yüksek MCHC değerleri sferitik veya sferitik ile bikonkav arasında şekilleri olan eritrositleri gösterebilir. Bunun sebebi de sferitik olanların bikonkav olanlara göre daha yüksek hacim tutabilmeleridir. Yenidoğan döneminde sferositozun en önemli nedeni ABO uygunsuzluğuna bağlı sarılıktır fakat bu değer bu hastaları ayırmada kullanılıp kullanılamayacağı kesin değildir (1).

Trombosit sayımı ve ortalama trombosit hacmi (MPV)

Yetişkinlerde trombositopeni trombosit sayısının $150000/\text{mm}^3$, trombositoz ise $450000/\text{mm}^3$ olmasıdır. Aynı referans değerleri yenidoğanların gestasyonel yaşlarına bakılmaksızın yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat bunun yanlış olduğu şimdi bilinmektedir. Trombosit sayıları gestasyon yaşı ile artarken MPV artmamaktadır. Nitekim 31 haftalıktan önce doğan bebeklerde MPV miktarı çok hafif yüksek bulunmuştur. Doğum sonrası ilk 9 haftada trombosit sayısı sinüzoidal bir eğri çizmektedir (1).

Trombositoz trombosit sayısının yaşa göre olan sınırın üstünde olmasıdır. Trombositoz tanısı yaşa bağımlı aralıklara göre konulmalıdır. Pretermelerde trombosit sayısının post-natal term doğanlarla aynı seviyeye gelmesi gestasyonel yaş ile koreledir. Yirmidokuz-34 haftalık yenidoğanlarda doğumun ilk 2-3 haftasında trombosit sayısı artmaya başlar ve doğum sonrası 36. haftaya gelince duraksayıp geç preterm ve termle aynı şekilde devam eder. Buna ters olarak 22-27 haftalık doğanlarda düzeltilmiş gestasyonel yaşları 29 hafta olana kadar artış görülmez. Gestasyonel yaşa göre olan normogramların eksikliği MPV'nin yenidoğanda medikal yararını kısıtlamaktadır (1).

Nötrofil Konsantrasyonu

Doğumdan sonraki 6-8 saat içerisinde 28 haftalıktan büyük olanlarda giderek artmaya başlarken bu artış 28 haftalıktan küçük olanlarda 24 saatte başlar. Doğumu takip eden ilk 18 saatte doğum eylemi biten yenidoğanlarda bitmeyenlere göre anlamlı derecede daha yüksek nötrofil saptanmıştır.

Doğum eylemi başladıktan sonra sezeryana alınan yenidoğanlarda ortalama n6trofil konsantrasyonu $12020/\text{mm}^3$ olarak saptanırken eylem başlamadan sezeryana alınanlarda bu değer $8650/\text{mm}^3$ olarak saptanmıştır. Cinsiyette bu değerlerde bir fakt6rd6r kadın cinsiyetlerde ortalama 2000 h6cre daha y6ksek saptanmıştır (1).

3. MATERYAL METOD

3.1 ÇALIŞMANIN TANIMLAMALARI

3.1.1 ÇALIŞMA GRUBU

Bu çalışmada 1.1.2008 ile 5.6.2010 tarihleri arasında, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi'nde doğan ve ilk 24 saat içinde tam kan sayımı yapılan ve aşağıdaki çalışma kriterlerine uyan 311 sağlıklı yenidoğan bebek çalışma grubunu oluşturmuştur. Çalışmaya alınan hastaların doğum kilosu, cinsiyeti, gestasyonel yaşı, doğum şekli, 1. ve 5. dakika APGAR skorları kontrol edilmiş ve çalışma kriterlerine uymayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.1.2 HASTA KRİTERLERİ

3.1.3 ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

- Gebelik yaşı 36 haftanın üzerinde olanlar. (Gestasyonel yaş modifiye Dubowitz, Usher ve Lubchenco kriterlerinin kadın doğum ve hastalıkları bölümünün belirttiği gestasyonel yaş ile karşılaştırılması ile elde edilmiştir.)
- Sağlıklı yenidoğan
- Plesantal transfüzyon yapılmamış olan
- Umbilikal kord manüplasyonu yapılmamış ve umbilikal kord klemplenmesi uygun sürede yapılmış olanlar.

3.1.4 ÇALIŞMA DIŞI KALMA KRİTERLERİ

- Gebelik yaşı 36 haftadan küçük olanlar. (Gestasyonel yaş modifiye Dubowitz, Usher ve Lubchenco kriterlerinin kadın doğum ve hastalıkları bölümünün belirttiği gestasyonel yaş ile karşılaştırılması ile elde edilmiştir.)
- Doğum ağırlığının 2500 gramdan az olması
- Hyalen membran hastalığı olanlar
- Yenidoğanın geçici takipnesi (ıslak akciğer)
- Pnomotoraks olan yenidoğanlar
- Bakteriyel hastalıklar (Sepsis, menenjit, pnomoni)

- Viral sendromlar
- Hemolitik hastalıklar
- Patolojik hiperbilirubinemi
- Periventriküler veya subaraknoid kanaması olan yenidoğanlar
- Nöbet geçirme
- Doğum asfiksisi
- Hipotermik veya hipoksik yenidoğanlar
- Major anomalisi olan yenidoğanlar

3.2 DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER

- Tam kan sayımı
- Cinsiyet
- Vücut ağırlığı, boy, kilo, baş çevresi
- Anne yaşı
- Baba yaşı
- Gebelik sayısı
- D/C sayısı
- Abortus sayısı
- Canlı doğum sayısı
- Akrabalık
- Gebelik takibi ve yapılan merkez
- Gestasyonel diyabet
- Preeklampsi-Eklampsi
- Gebelikte x-ray maruziyeti
- Gebelik sırasında profilaktik ilaç kullanımı
- Gebelik sırasında alkol ve sigara tüketimi
- Gebelik sırasında geçirilen enfeksiyonlar
- Doğum şekli

3.3 METOD

1.1.2008 ile 5.6.2010 tarihleri arasında, Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi'nde doğan ve ilk 24 saatte tam kan sayımı yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastalara çalışma için hazırlanmış olan formlar doldurulmuştur. Numunelerin çalışılma ve alınma saatleri doktor gözlem formları, doğum saati ve hastane otomasyon sistemine yapılan istem giriş ve raporlanma saatlerine göre değerlendirilip 24 saatten sonra alınan numuneler çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.4 İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

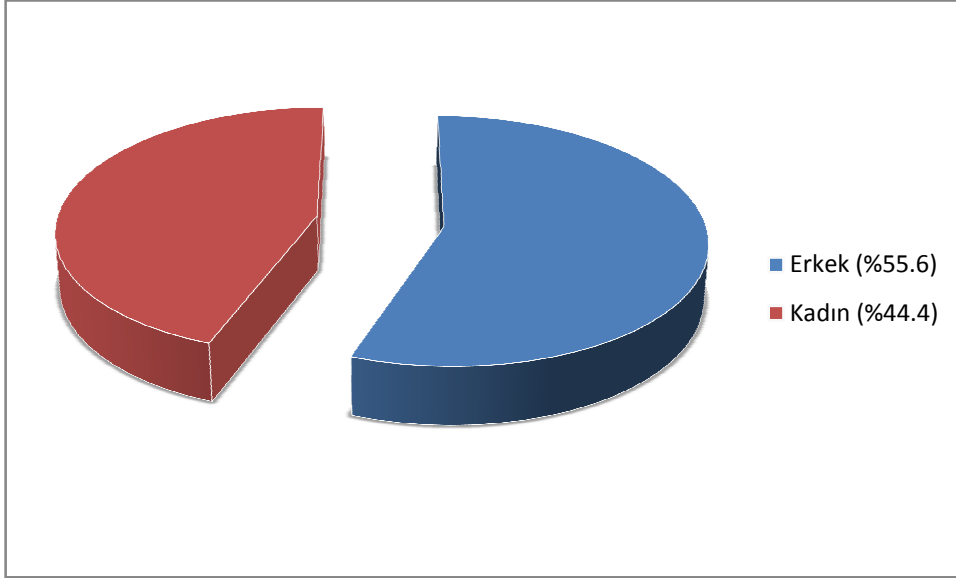
Çalışmada elde edilen tüm verilerin istatistiki analizinde SPSS for Windows 15 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ve median, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. İki grup arası farklılıklarının değerlendirilmesinde parametrik test varsayımlarının sağlanıp sağlanmamasına göre bağımsız gruplarda t testi veya Mann Whitney testi kullanıldı. İki den fazla grup karşılaştırılmasında ise yine parametrik test varsayımlarına göre tek yönlü varyans analizi veya Kruskal Wallis testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p=0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 311 sağlıklı yenidoğanın 138'i kız (%44.4), 173'ü erkek (%55.6) cinsiyetindeydi (Tablo 1, Grafik 1).

Tablo 1: Çalışma grubundaki yenidoğanların cinsiyetlerine göre dağılımı.

Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Erkek	173	55.6
Kız	138	44.4



Grafik 1: Çalışma grubundaki yenidoğanların cinsiyetlerine göre dağılımı.

Çalışma grubunu oluşturan 310 annenin yaşları 18 ile 45 yine çalışma grubunu oluşturan ve yaşı bilinen 261 babanın yaşları 22 ile 50 yaş arasında değişmekteydi (Tablo 2).

Tablo 2: Çalışma grubundaki anne ve baba yaşları

Değişken	Sayı (n)	Minimum	Maksimum	Ortalama
Anne Yaş	310	18	45	28.31±5.107
Baba Yaş	261	22	50	31,67±5.360

Çalışma grubunu oluşturan 306 annede dilatasyon ve küretaj (D/C) sayısı 0 ile 6 canlı doğum sayısı 1 ila 6 ve gebelik sayısı 1 ila 10 arasında değişmekteydi (Tablo 3).

Tablo 3: Çalışma grubundaki annelerin D/C, canlı doğum ve gebelik sayıları

	D/C	Canlı Doğum	Gebelik Sayısı
Sayı (n)	306	306	306
Ortalama	0.09	1,52	1,76
Medyan	0	1	1
Standart Deviasyon	0.48	0.739	1,113
Minimum	0	1	1
Maksimum	6	6	10

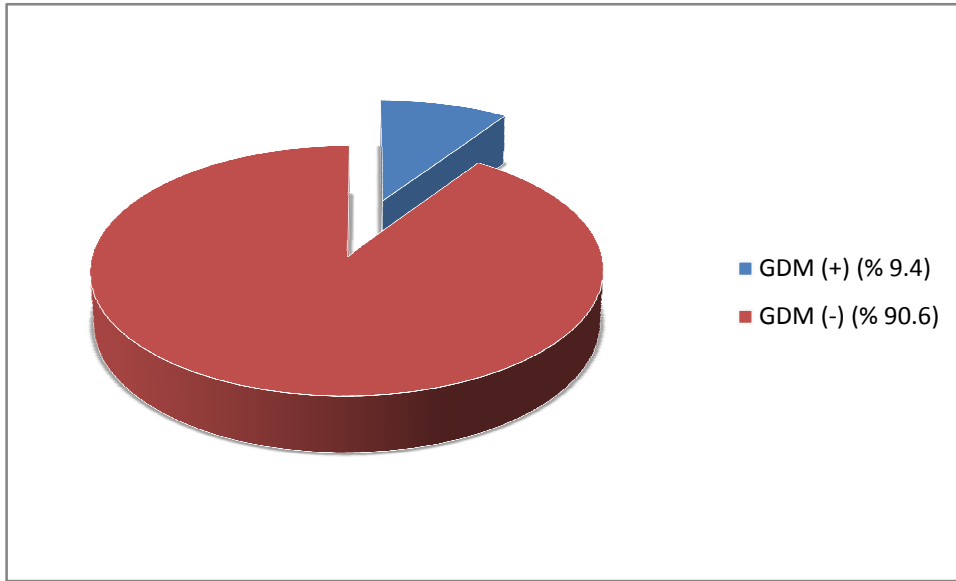
Çalışma grubunu oluşturan 307 evliliğin 16'sında (% 5.2) akrabalık görülmele birlikte birinci dereceden akrabalığa hiç rastlanmadı.

Çalışma grubunu oluşturan 306 (% 98.1) annenin gebelik boyunca takipleri Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, 4 (% 1.9) annenin takibi ise son trimestıra kadar dış merkezde daha sonra ise hastanemizde yapılmıştır.

Çalışma grubunu oluşturan 310 gebenin hiç birinde doğum öncesi diyabet mevcut değildi. Takiplerinde 281 gebede (% 90.6) gestasyonel diyabet gelişmezken, 29 gebede (% 9.4) diyetle regüle olan ve insülin tedavisi gerektirmeyen gestasyonel diyabet tespit edildi (Tablo 4, Grafik 2).

Tablo 4: Çalışma grubunda GDM görülme sayıları ve yüzdeleri

GDM	Sayı (n)	%
Var	29	9.4
Yok	281	90.6

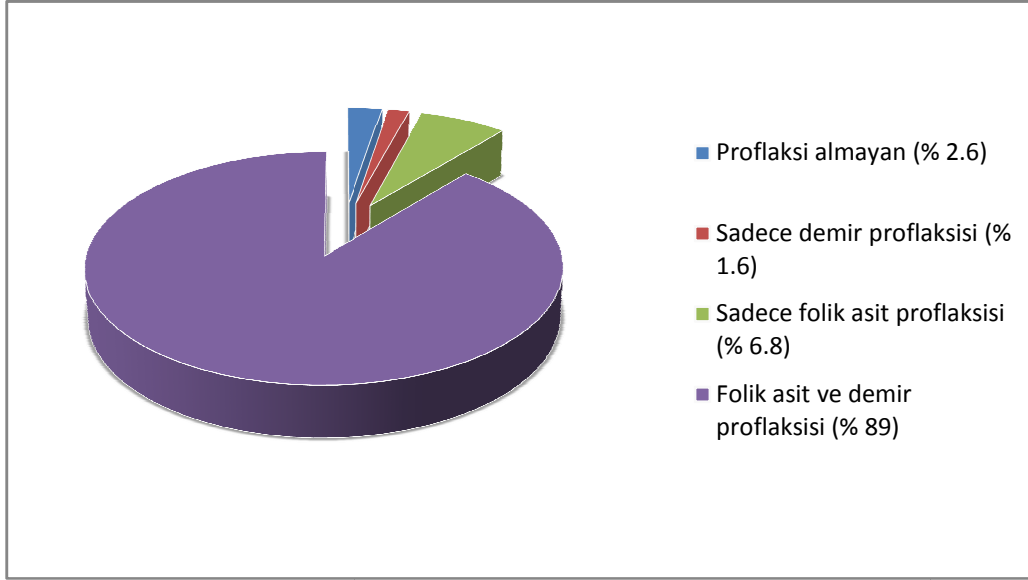


Grafik 2: Çalışma grubunda GDM varlığı ve dağılım yüzdeleri

Çalışma grubunu oluşturan 310 gebenin profilaktik ilaç alımı incelendiğinde gebelik süresince profilaktik ilaç almayan gebelerin sayısı 8 (% 2.6), profilaktik olarak sadece demir alan gebelerin sayısı 5 (% 1.6), profilaktik olarak sadece folik asit alan gebelerin sayısı 21 (% 6.8) ve profilaktik olarak demir ve folik asiti beraber alan gebelerin sayısı ise 276 (% 89) olarak saptandı (Tablo 5, Grafik 3).

Tablo 5: Çalışma grubundaki gebelerin profilaktik ilaç alımına göre dağılımı

Değişken	Sayı (n)	%
Proflaksi almayan	8	2.6
Sadece demir proflaksisi	5	1.6
Sadece folik asit proflaksisi	21	6.8
Folik asit ve demir proflaksisi	276	89

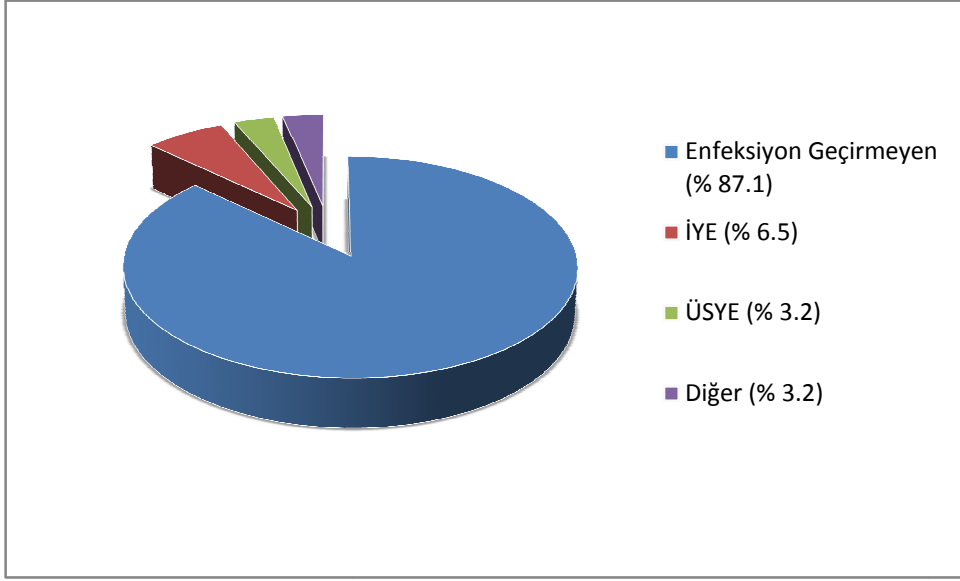


Grafik 3: Çalışma grubunda profilaktik ilaç alımı ve dağılımı

Çalışma grubunu oluşturan 310 gebenin izlemleri süresince 270'inin (% 87.1) hiçbir enfeksiyon geçirmediği, 20'sinin (% 6.5) idrar yolu enfeksiyonu, 10'nunun (% 3.2) üst solunum yolu enfeksiyonu, 10'nunun (% 3.2) da vajinal kandidiazis, follikülit gibi diğer enfeksiyonları geçirdiği tespit edildi. Geçirilen bu enfeksiyonların hiçbirisi son trimestırda geçirilmemiş ve hospitalizasyon gerekmemiştir (Tablo 6, Grafik 4).

Tablo 6: Çalışma grubundaki gebelerin enfeksiyon geçirme yüzdeleri ve enfeksiyonların dağılımı

Değişken	Sayı (n)	%
Enfeksiyon Geçirmeyen	270	87.1
İYE	20	6.5
ÜSYE	10	3.2
Diğer	10	3.2

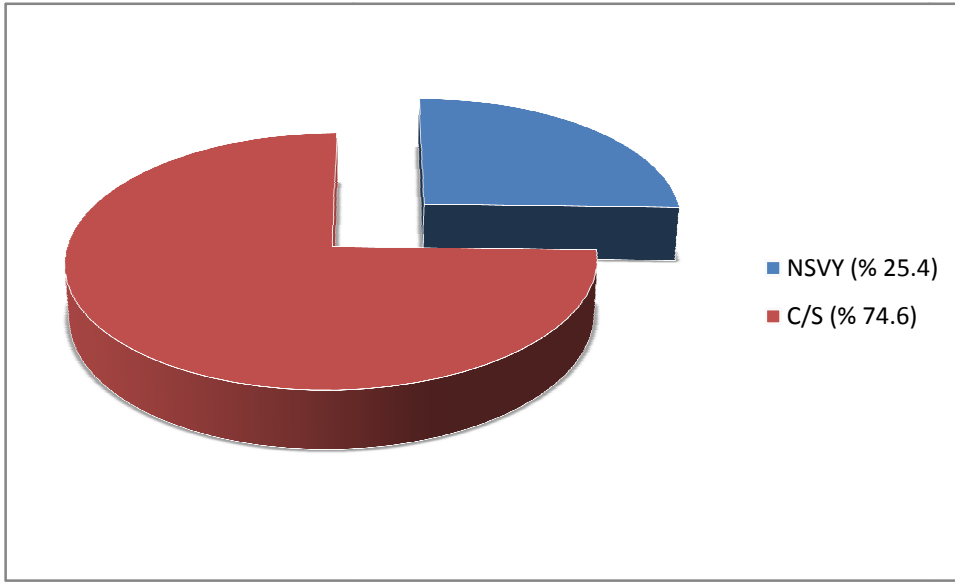


Grafik 4: Çalışma grubunda geçirilen enfeksiyonlar ve dağılımı

Çalışma grubunu oluşturan 311 gebeliğin 232'sine (% 74,6) sezeryan (C/S) uygulanırken, 79'unun (% 25,4) doğumu normal spontan vajinal yol (NSVY) ile gerçekleştirildi (Tablo 7, Grafik 5).

Tablo 7: Çalışma grubundaki sağlıklı yenidoğanların doğum şekilleri

Değişken	Sayı (n)	%
NSVY	79	25.4
C/S	232	74.6



Grafik 5: Yenidoğanların doğum şekillerine göre dağılımı

Çalışma grubunu oluşturan 309 yenidoğanın vücut ağırlığı ortalama 3359 gr iken (2520-4600 gr) baş çevresi ortalama 34 cm (31-38 cm) idi (Tablo 8).

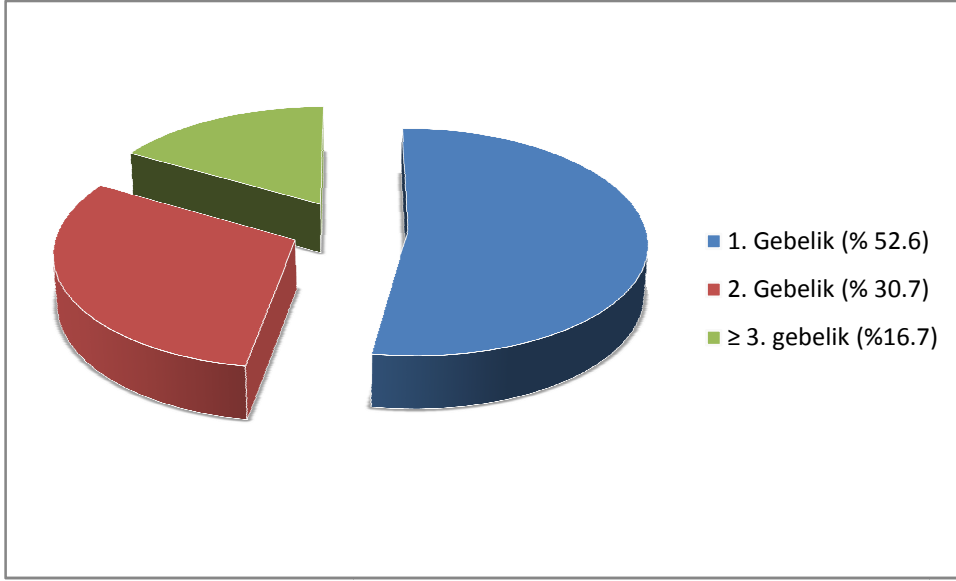
Tablo 8: Çalışma grubundaki sağlıklı yenidoğanların vücut ağırlıkları ve baş çevreleri

Değişken	Ortalama	Mediyan	Minimum	Maksimum
VA (gr)	3359.07±411.04	3300	2520	4600
BÇ (cm)	34.5±0.99	34	31	38

Çalışma grubundaki 306 gebenin gebelik sayıları incelendiğinde 161'inin bir, 94'ünün iki, 51'inin ise üç veya daha fazla olduğu saptandı (Tablo 9, Grafik 6).

Tablo 9: Çalışma grubundaki gebelerin gebelik sayıları

Değişken	Sayı (n)	%
1. Gebelik	161	52.6
2. Gebelik	94	30.7
≥ 3 Gebelik	51	16.7



Grafik 6: Çalışma grubundaki gebelerin gebelik sayıları

4.1 ÇALIŞMA GRUBUNDAKİ YENİDOĞANLARIN TAM KAN PARAMETRELERİ

Çalışma sonunda sağlıklı 311 yenidoğanın tam kan parametreleri 5p ve 95p aralığındaki dağılımları hesaplandı (Tablo 10 ve 11).

Hemoglobin: Ortalama değer 17.30 g/dL (11.9-23.8 g/dl). Dağılım eğrisine göre 5p: 14.10 g/dL, 95p: 20.74 g/dL

Hematokrit: Ortalama % 50.67 (% 30.8-70.1). Dağılım eğrisine göre 5p: %39.92 95p: 61.28.

RBC: Ortalama 4.76 mil./ μ l (2.53-7.75 mil./ μ l). Dağılım eğrisine göre 5p: 3.67 mil./ μ l 95p: 5.81 mil./ μ l.

MCV: Ortalama 106.11 fL (83.4-150.9 fL). Dağılım eğrisine göre 5p: 99.46 fL, 95p: 114.34 fL

MCH: Ortalama 36.49 pg (28.4-58.5 pg). Dağılım eğrisine göre 5p: 32 pg, 95p: 42.12 pg.

MCHC: Ortalama 34.39 g/dL (27.5-49 g/dL). Dağılım eğrisine göre 5p: 31.5 g/dL, 95p: 39.74 g/dL.

RDW: Ortalama % 17.27 (% 13.6-26.3). Dağılım eğrisine göre 5p: % 15.06 95p: % 20.10.

Trombosit: Ortalama 253450/mm³ (80-501). Dağılım eğrisine göre 5p: 135600/mm³ 95p: 382600/mm³

MPV: Ortalama 7.61 fL (4.9-10.9 fL). Dağılım eğrisine göre 5p: 6.30 fL 95p: 8.88 fL.

Beyaz küre: Ortalama 18.273 10³/ μ L (6.8-57.8 10³/ μ L). Dağılım eğrisine göre 5p: 10.560 10³/ μ L 95p: 28.200 10³/ μ L olarak saptandı.

Tablo 10: Tam kan sayımı parametreleri

Değişken	Ortalama	Mediyan	Minimum	Maksimum
Hb (g/dl)	17.30	17.30±2.00	11.9	23.8
Hct (%)	50.67	50.90±6.69	30.8	70.1
MCV (fL)	106.11	105.90±5.30	83.4	150.9
MCH (PG)	36.49	36.10±3.31	28.4	58.5
RBC (mil./µl)	4.76	4.79±0.66	2.53	7.75
MCHC (g/dl)	34.39	34.00±2.73	27.5	49
RDW (%)	17.27	17.00±1.72	13.6	26.3
Plt	253.45	247.00±76.514	80	501
MPV (fL)	7.61	7.60±0.79	4.9	10.9
BK (10³/µL)	18.27	17.40±6.05	6.8	57.8

Tablo 11: Tam kan sayımı parametrelerinin 5p ila 95p arasında dağılımı

Değişken	5	10	25	50	75	90	95
Hb (g/dl)	14.10	14.60	15.90	17.30	18.60	19.88	20.74
Hct (%)	39.92	42.02	46.10	50.90	55.20	59.08	61.28
MCV (fL)	99.46	101.00	103.20	105.90	108.70	111.90	114.34
MCH (PG)	32.00	33.42	35.00	36.10	37.60	39.48	42.12
RBC (mil./μl)	3.67	3.96	4.36	4.79	5.14	5.63	5.81
MCHC (g/dl)	31.50	32.15	33.00	34.00	34.90	36.50	39.74
RDW (%)	15.06	15.30	16.00	17.00	18.20	19.48	20.10
Plt	135.60	159.60	200.00	247.00	301.00	361.80	382.60
MPV (fL)	6.30	6.70	7.10	7.60	8.10	8.60	8.88
BK ($10^3/\mu$L)	10.56	11.72	14.20	17.40	21.30	25.54	28.20

4.2 ÇALIŞMA GRUBUNDAKİ ANNEYE AİT FAKTÖRLERİN SAĞLIKLI YENİDOĞANLARIN TAM KAN SAYIMI PARAMETRELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

4.2.1 ANNE YAŞI

Anne yaşının sağlıklı yenidoğanların tam kan sayımı parametrelerindeki etkilerini araştırmak üzere çalışma grubunda bulunan gebeler yaşlarına göre iki gruba ayrıldı. Birinci grup 18-28 yaş (n=167), ikinci grup ise 29-45 yaş (n=143) olarak oluşturuldu. Bu iki gruptan doğan sağlıklı yenidoğanların tam kan sayımı parametreleri karşılaştırıldı. Karşılaştırılan parametreler arasında Hb, Hct, MCV, MCHC, RBC, RDW, trombosit, MPV ve BK'de istatistiki olarak fark saptanmamışken MCH değerleri 29-45 yaş arasındaki gebeliklerde anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 12).

Tablo 12: Yenidoğanın hematolojik parametreleri üzerine anne yaşının etkisi

Değişken	18-28 yaş	29-45 yaş	p değeri*
	(n=167)	(n=143)	
	X±SD	X±SD	
Hb (g/dl)	17.26±2.00	17.36±2.00	0.659
Hct (%)	50.98±6.14	50.35±7.30	0.412
MCV (fL)	105.93±5.04	106.29±5.62	0.556
MCH (PG)	35.99±2.42	37.07±4.05	0.006
RBC (mil./µl)	4.77±0.58	4.75±0.74	0.763
MCHC (g/dl)	33.96±1.81	34.88±3.47	0.059
RDW (%)	17.31±1.86	17.23±1.53	0.697
Plt	253.37±74.64	252.31±77.77	0.902
BK (10 ³ /µL)	18.02±5.91	18.57±6.24	0.450
MPV (fL)	7.64±0.81	7.58±0.77	0.549

*p<0,05 anlamlı

4.2.2 DOĞUM ŞEKLİ

Doğum şeklinin sağlıklı yenidoğanların tam kan sayımı parametrelerindeki etkilerini araştırmak üzere çalışma grubunda bulunan gebeler doğum şekillerine göre iki gruba ayrıldı. Birinci grup normal spontan vajinal yol (NSVY) ile doğum yapanlar (n=79), ikinci grup ise elektif sezeryan ile doğum yapanlar (n=232) olarak oluşturuldu. Bu iki gruptan doğan sağlıklı yenidoğanların tam kan sayımı parametreleri karşılaştırıldı. Karşılaştırılan parametreler arasında Hct, MCV, MCH, MCHC, RBC, RDW, trombosit, MPV ve BK'de istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamışken, Hb değerleri sezeryan ile doğan sağlıklı yenidoğanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo 13).

Tablo 13: NSVY ve C/S ile doğan yenidoğanların tam kan sayımı parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken	NSVY	C/S	p değeri*
	(n=79)	(n=232)	
	X±SD	X±SD	
Hb (g/dl)	16.91±1.64	17.43±2.09	0.025
Hct (%)	49.61±5.84	51.03±6.93	0.103
MCV (fL)	105.42±4.49	106.34±5.54	0.093
MCH (PG)	36.30±3.56	36.56±3.22	0.546
RBC (mil./µl)	4.67±0.54	4.79±0.69	0.179
MCHC (g/dl)	34.27±3.12	34.43±2.60	0.197
RDW (%)	17.00±1.43	17.36±1.80	0.114
Plt	242.54±81.10	257.16±74.70	0.143
BK (10 ³ /µL)	19.14±6.71	17.97±5.79	0.166
MPV (fL)	7.63±0.91	7.60±0.75	0.784

*p<0,05 anlamlı

4.2.3 GEBELİK (PARİTE) SAYISI

Gebelik sayısının sağlıklı yenidoğanların tam kan sayımı parametrelerindeki etkilerini araştırmak üzere çalışma grubunda bulunan gebeler paritelerine göre üç gruba ayrıldı. Birinci grup ilk gebelikten doğan yenidoğanlar (n=161), ikinci grup ikinci gebelikten doğan yenidoğanlar (n=94) ve üçüncü grup ise üçüncü veya daha fazla sayıdaki gebelikten doğan yenidoğanlar (n=51) olarak oluşturuldu. Bu üç gruptan doğan sağlıklı yenidoğanların tam kan sayımı parametreleri karşılaştırıldı. Karşılaştırılan parametreler arasında istatistiki olarak fark saptanmamıştır (Tablo 14).

Tablo 14: Paritenin yenidoğanın hematolojik parametreleri üzerindeki etkisi

Değişken	1. Gebelik (n=161)	2. Gebelik (n=94)	≥ 3. Gebelik (n=51)	p değeri*
	X±SD	X±SD	X±SD	
Hb (g/dl)	17.34±1.97	17.05±1.99	17.75±2.08	0.131
Hct (%)	50.76±6.55	50.35±6.71	51.21±7.42	0.756
MCV (fL)	105.84±4.91	106.01±3.92	107.11±8.09	0.995
MCH (PG)	36.36±3.10	36.31±2.92	37.25±4.44	0.198
RBC (mil./µl)	4.77±0.61	4.75±0.70	4.80±0.72	0.935
MCHC (g/dl)	34.31±2.57	34.24±2.62	34.95±3.42	0.244
RDW (%)	17.33±1.62	17.29±1.98	17.08±1.53	0.727
Plt	253.01±73.11	254.36±76.93	254.14±85.22	0.989
BK (10 ³ /µL)	18.80±6.59	18.09±5.64	17.03±4.79	0.260
MPV (fL)	7.65±0.82	7.62±0.81	7.45±0.69	0.316

*p< 0,05 anlamlı

4.3 ÇALIŞMA GRUBUNDAKİ YENİDOĞANA AİT FAKTÖRLERİN TAM KAN SAYIMI PARAMETRELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

4.3.1 VÜCUT AĞIRLIĞI

Vücut ağırlığının sağlıklı yenidoğanların tam kan sayımı parametrelerindeki etkilerini araştırmak üzere çalışma grubunda bulunan yenidoğanlar vücut ağırlığına göre iki gruba ayrıldı. Birinci grup 2500-3500 gr arası doğanlar (n=204), ikinci grup ise 3500-4600 gr arası doğanlar (n=105) olarak oluşturuldu. Bu iki grup sağlıklı yenidoğan kendi arasında tam kan parametreleri açısından karşılaştırıldı. Karşılaştırılan parametreler arasında Hb, Hct, MCV, MCHC, RBC, trombosit, MPV, MCH ve BK'de istatistiki olarak fark saptanmazken, RDW ikinci grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.022) (Tablo 15).

Tablo 15: Doğum ağırlığının yenidoğanın hematolojik parametreleri üzerindeki etkisi

Değişken	VA 2500-3500 gr	VA >3500-4600 gr	p değeri*
	(n=204)	(n=105)	
	X±SD	X±SD	
Hb (g/dl)	17.44±1.95	17.04±2.08	0.095
Hct (%)	51.06±6.71	49.93±6.68	0.164
MCV (fL)	105.97±4.61	106.33±6.48	0.573
MCH (PG)	36.66±3.57	36.16±2.75	0.470
RBC (mil./µl)	4.77±0.64	4.73±0.69	0.578
MCHC (g/dl)	34.52±2.94	34.14±2.30	0.605
RDW (%)	17.06±1.44	17.67±2.12	0.022
Plt	251.45±77.17	257.05±75.81	0.544
BK (10 ³ /µL)	18.21±5.64	18.45±6.83	0.869
MPV (fL)	7.62±0.79	7.58±0.80	0.695

*p<0,05 anlamlı

4.3.2 CİNSİYET

Cinsiyetin sağlıklı yenidoğanların tam kan sayımı parametrelerindeki etkilerini araştırmak üzere çalışma grubunda bulunan yenidoğanlar cinsiyetlerine göre iki gruba ayrıldı. Birinci grup kızlar (n=138), ikinci grup ise erkekler (n=173) olarak oluşturuldu. Bu iki gruptaki sağlıklı yenidoğanlar kendi aralarında tam kan sayımı parametreleri açısından karşılaştırıldı. Karşılaştırılan parametreler arasında istatistiki olarak fark saptanmamıştır (Tablo 16).

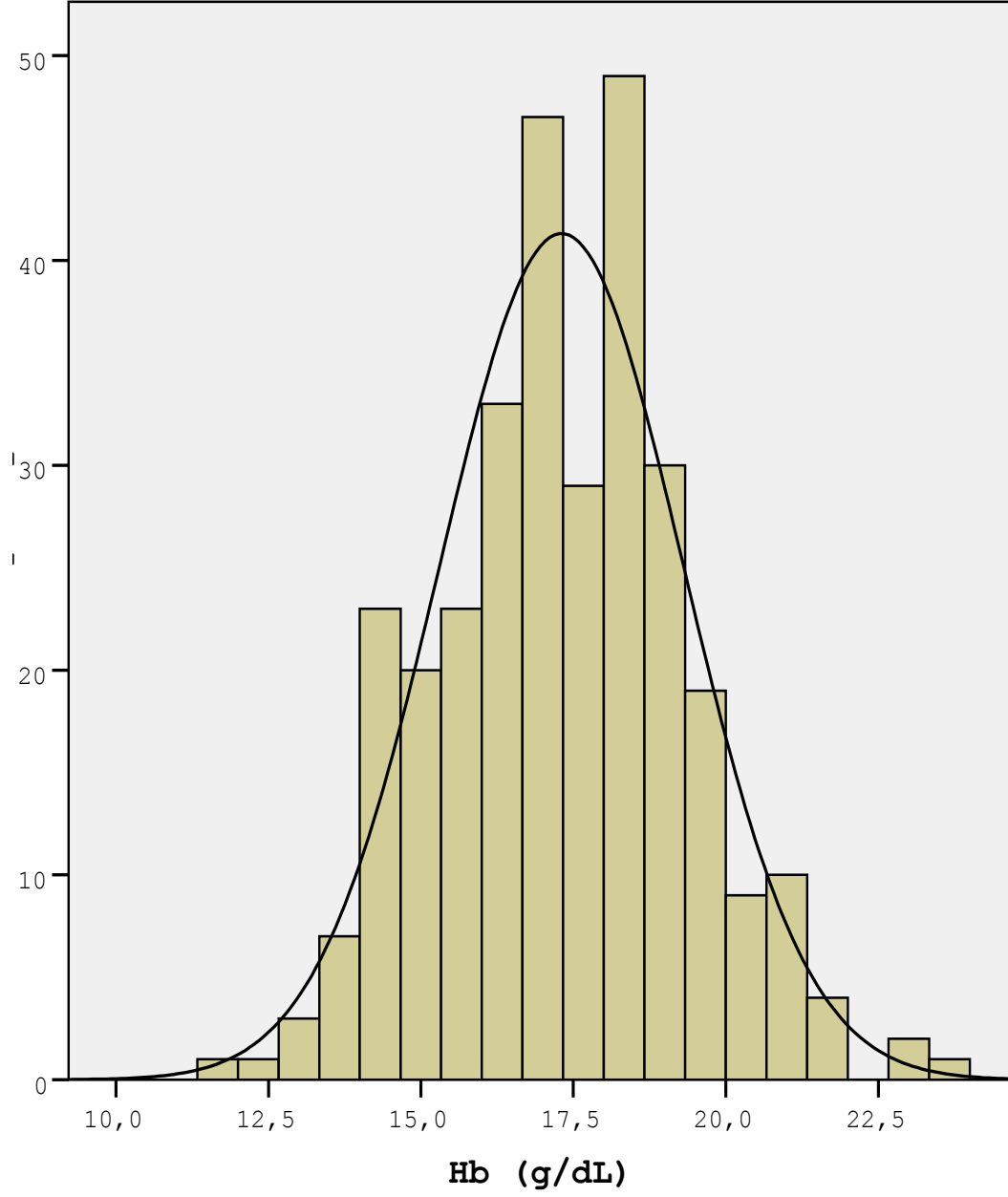
Tablo 16: Cinsiyetin yenidoğanın hematolojik parametreleri üzerindeki etkisi

Değişken	Kız	Erkek	p değeri*
	(n=138)	(n=173)	
	X±SD	X±SD	
Hb (g/dl)	17.28±1.93	17.32±2.05	0.835
Hct (%)	50.47±7.14	50.83±6.33	0.635
MCV (fL)	106.60±4.42	105.71±5.89	0.141
MCH (PG)	36.97±3.89	36.11±2.71	0.19
RBC (mil./µl)	4.68±0.63	4.82±0.67	0.220
MCHC (g/dl)	34.60±3.31	34.21±2.17	0.812
RDW (%)	17.25±1.54	17.28±1.85	0.802
Plt	255.16±73.98	252.08±78.65	0.725
BK (10 ³ /µL)	18.58±6.02	18.02±6.08	0.353
MPV (fL)	7.58±0.75	7.63±0.82	0.582

*p< 0,05 anlamlı

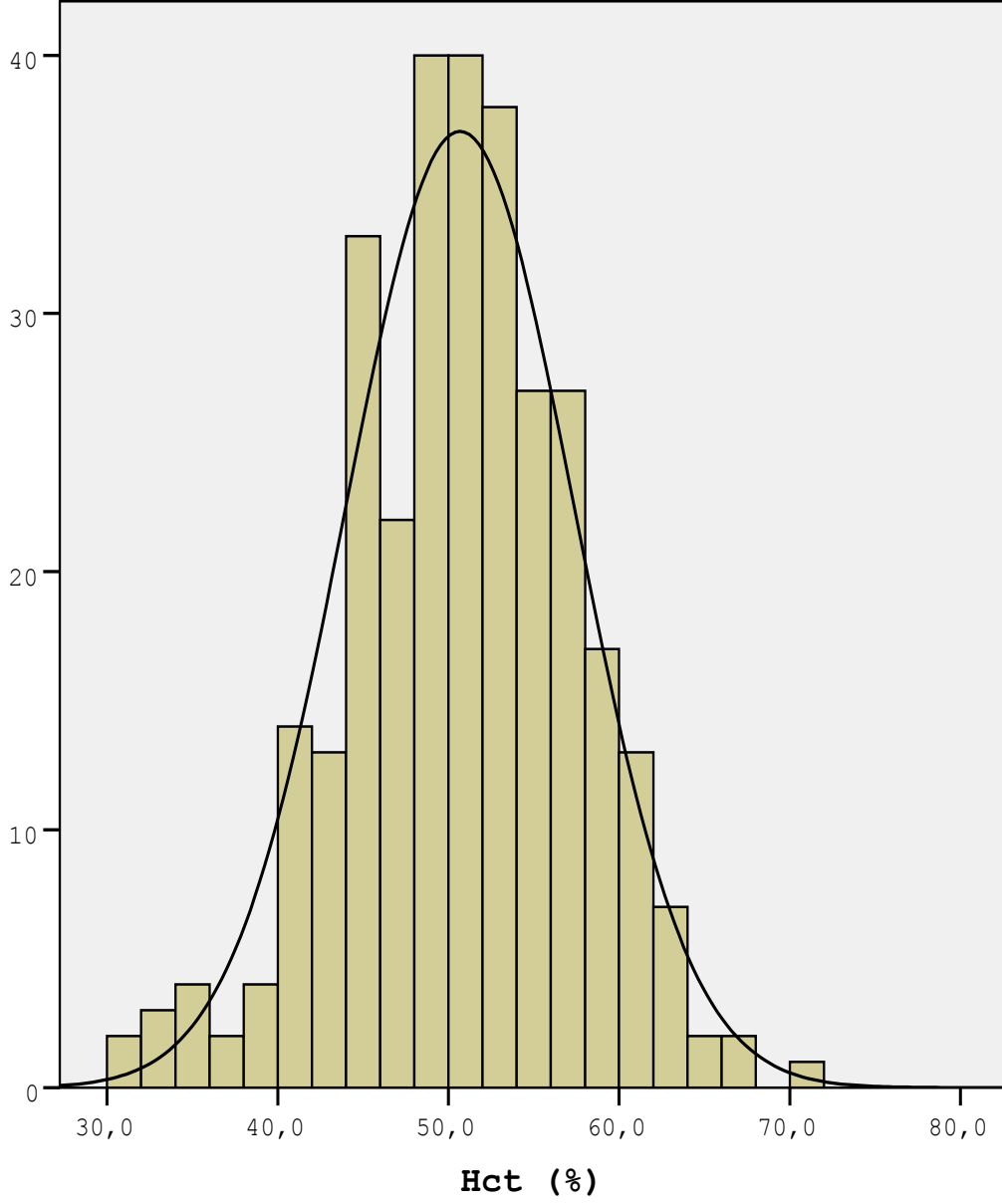
Çalışma grubunu oluşturan sağlıklı yenidoğanların tam kan sayımı sonuçları tablo 17’de (Sayfa 60-75) verilmiştir.

Grafik 7: Çalışma grubundaki hemoglobin dağılımı



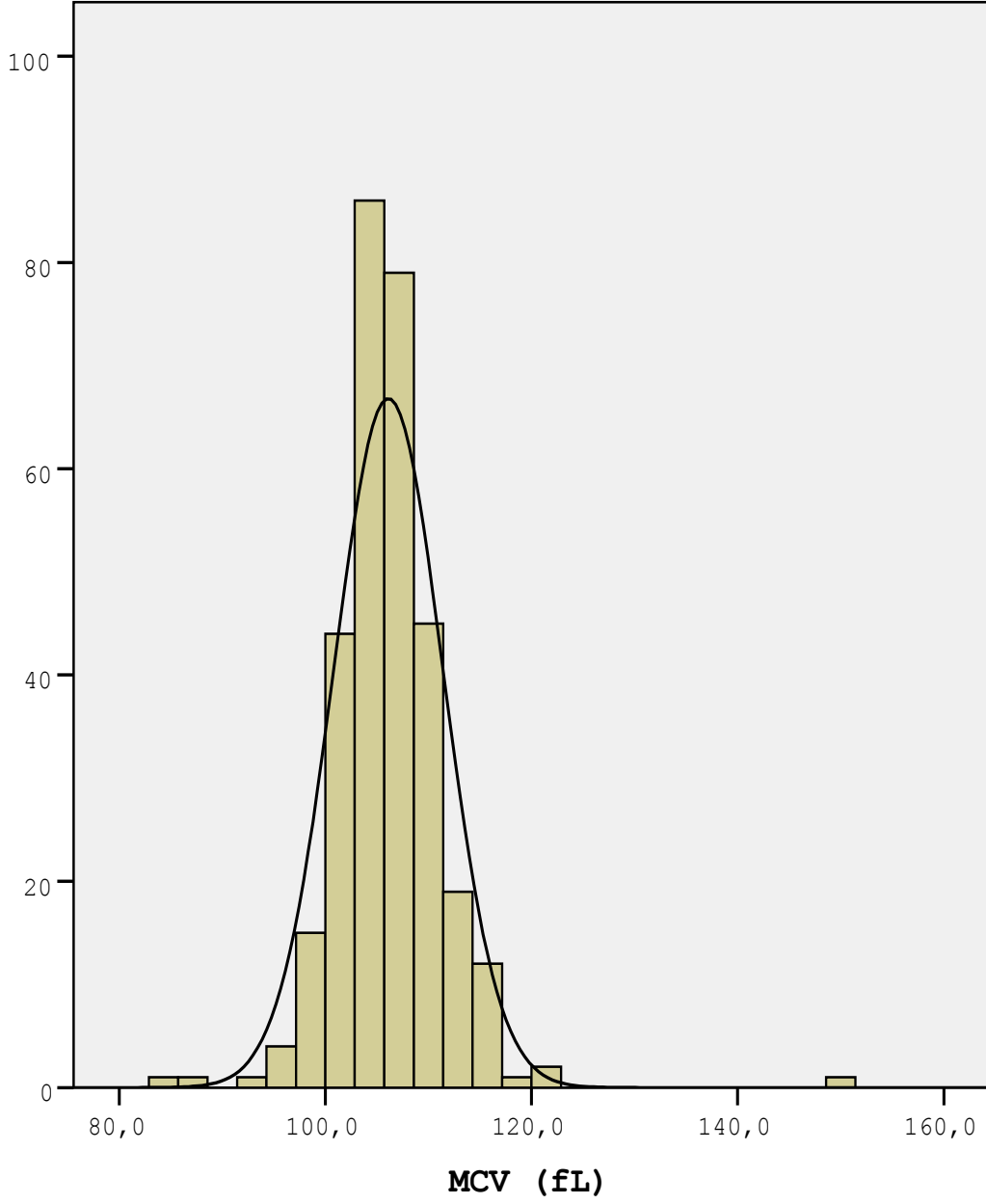
Ortalama: 17.31 SD: 2.002 n: 311

Grafik 8: Çalışma grubundaki hematokrit dağılımı



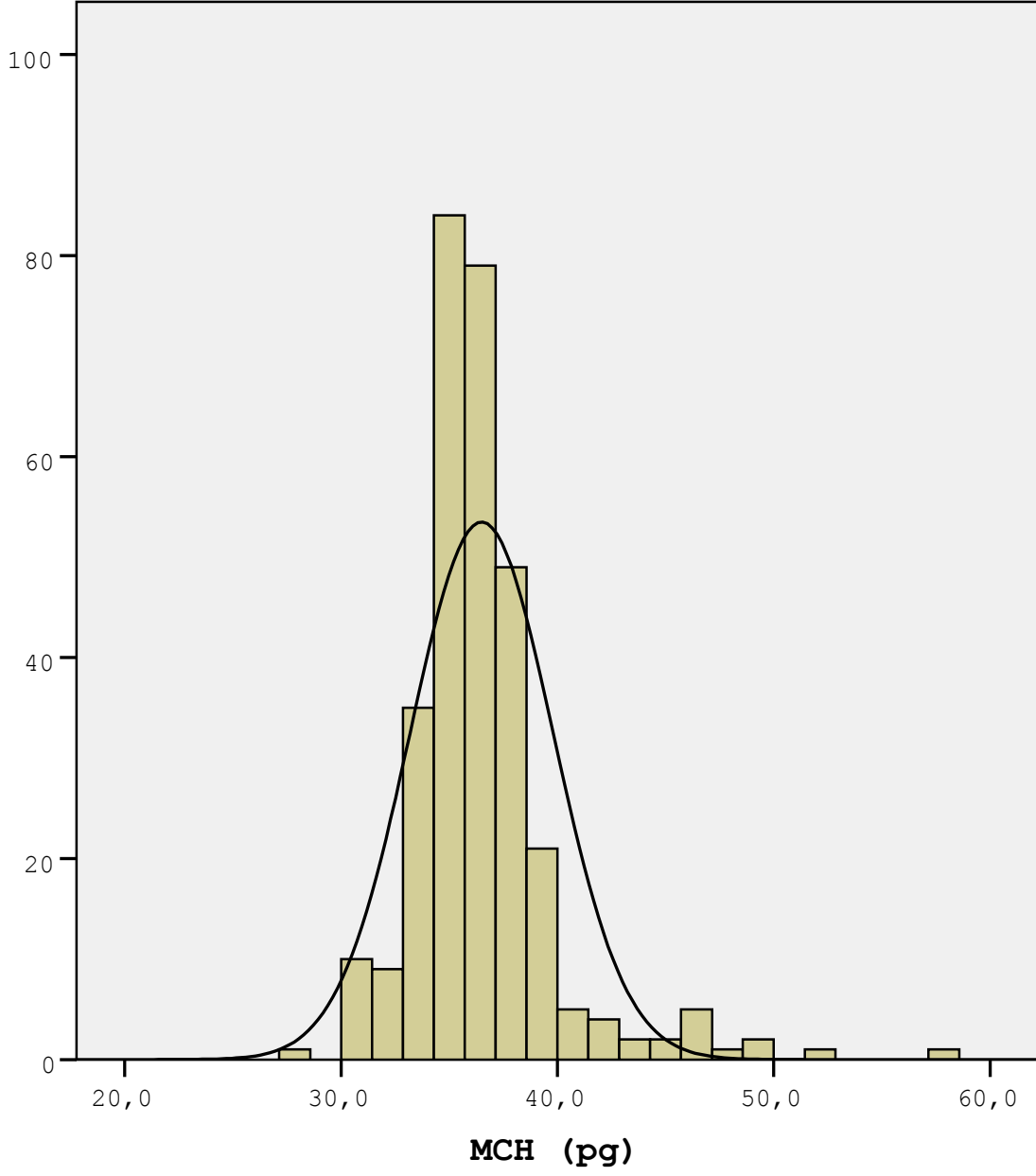
Ortalama: 50.68 SD: 6.696 n: 311

Grafik 9: Çalışma grubundaki MCV dağılımı



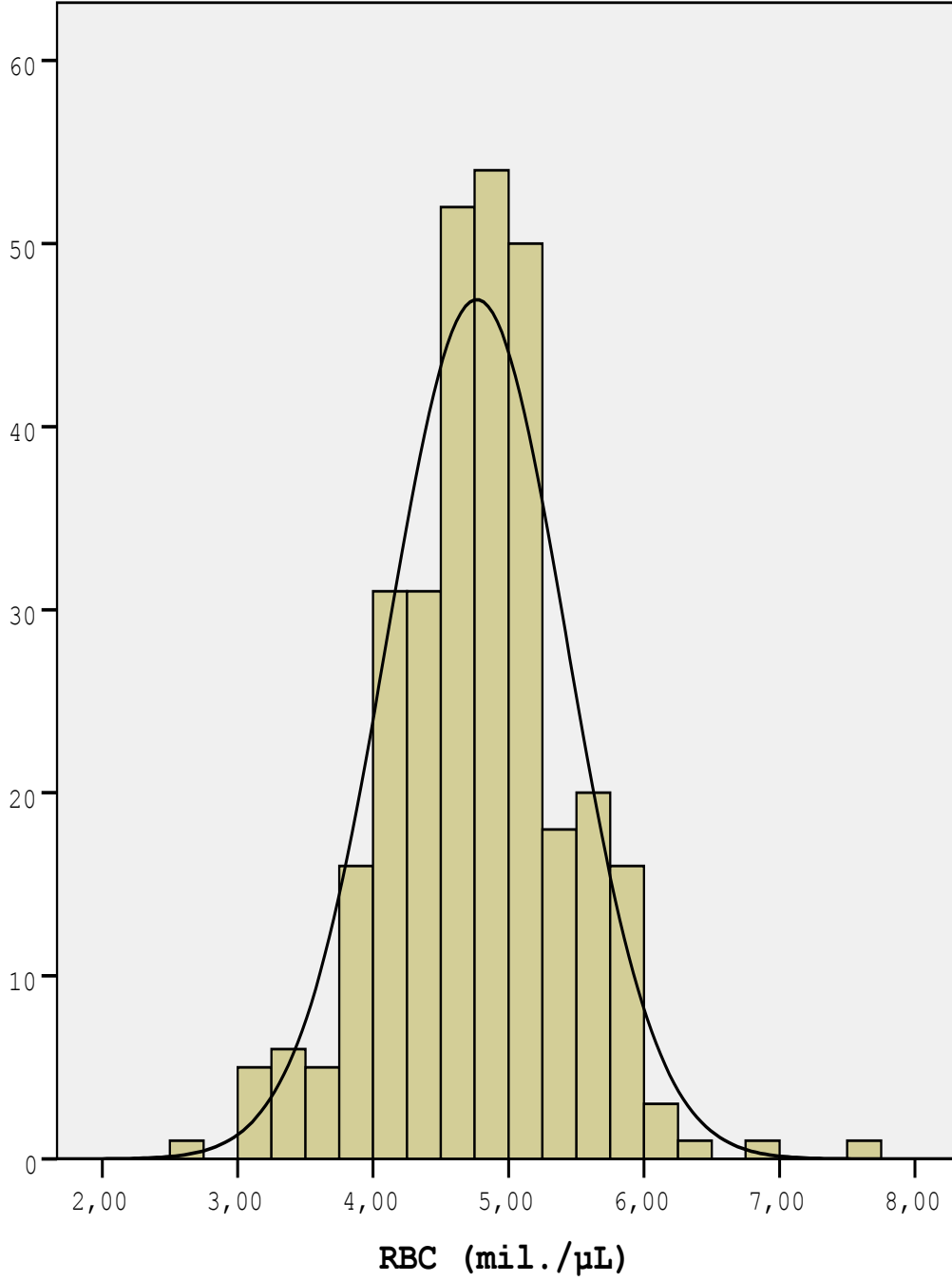
Ortalama: 106.11 SD: 5.305 n: 311

Grafik 10: Çalışma grubundaki MCH dağılımı



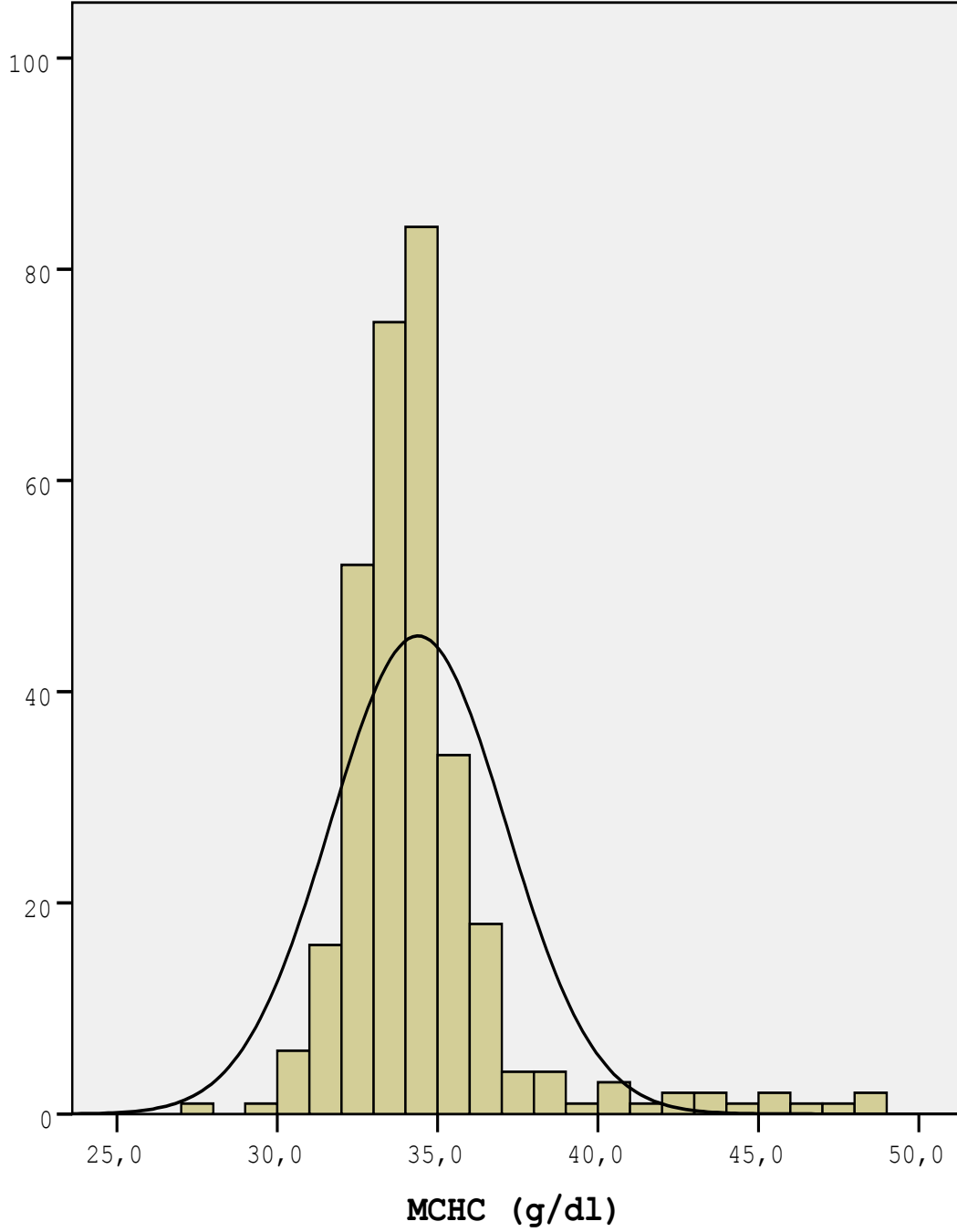
Ortalama: 36.5 SD: 3.313 n: 311

Grafik 11: Çalışma grubundaki RBC dağılımı



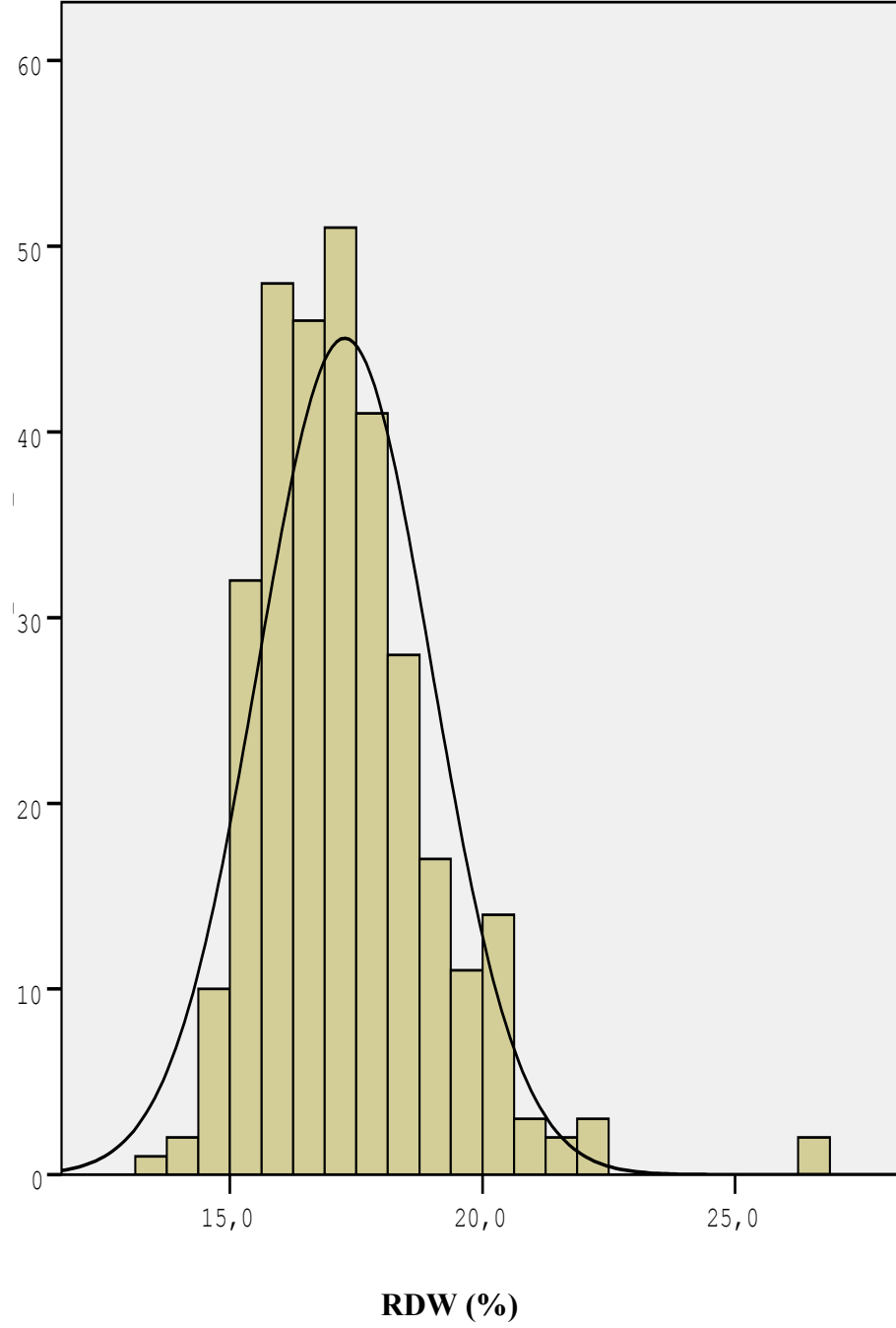
Ortalama: 4.77 SD: 0.661 n: 311

Grafik 12: Çalışma grubundaki MCHC dağılımı



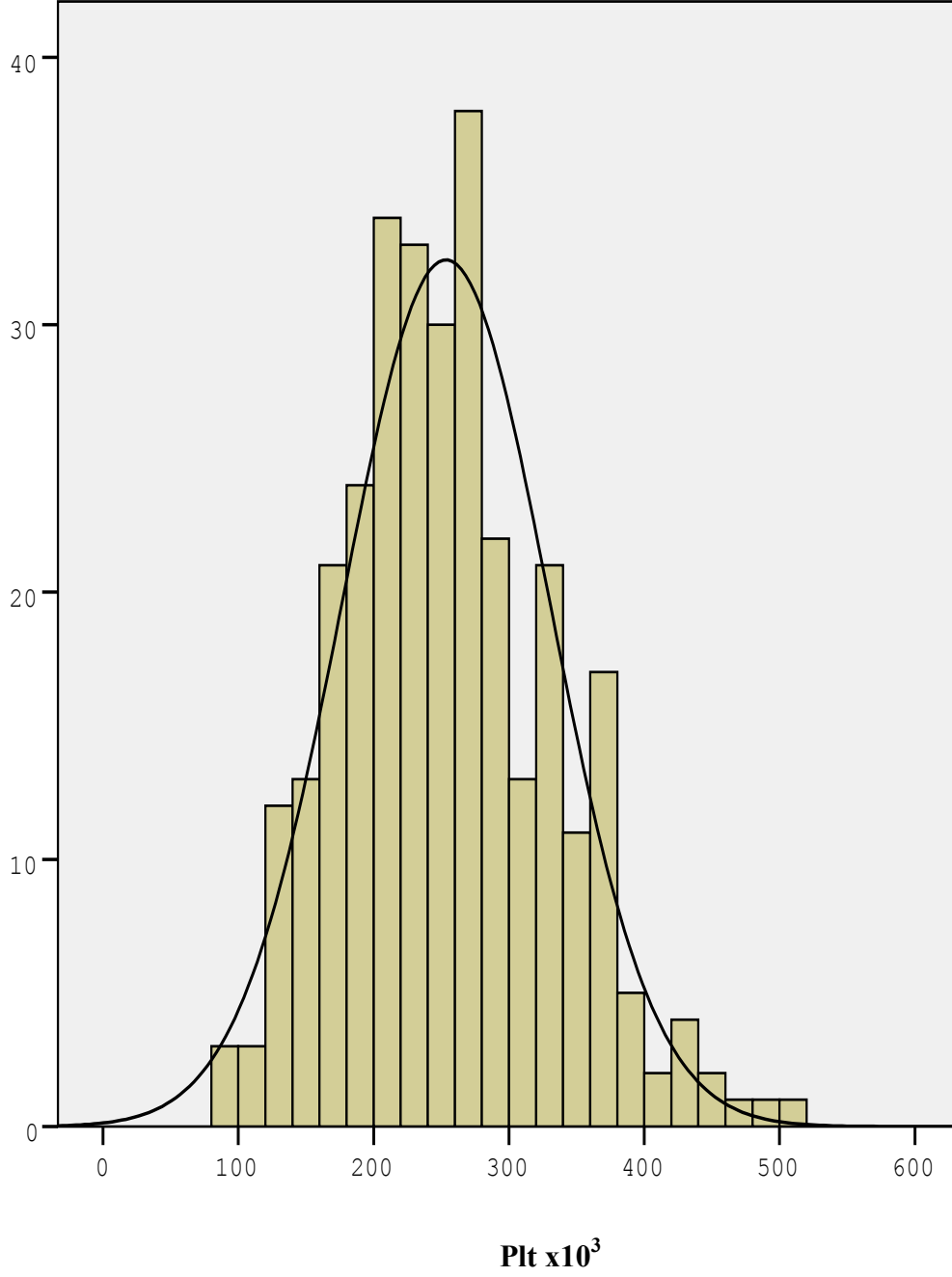
Ortalama: 34.39 SD: 2.74 n: 311

Grafik 13: Çalışma grubundaki RDW dağılımı



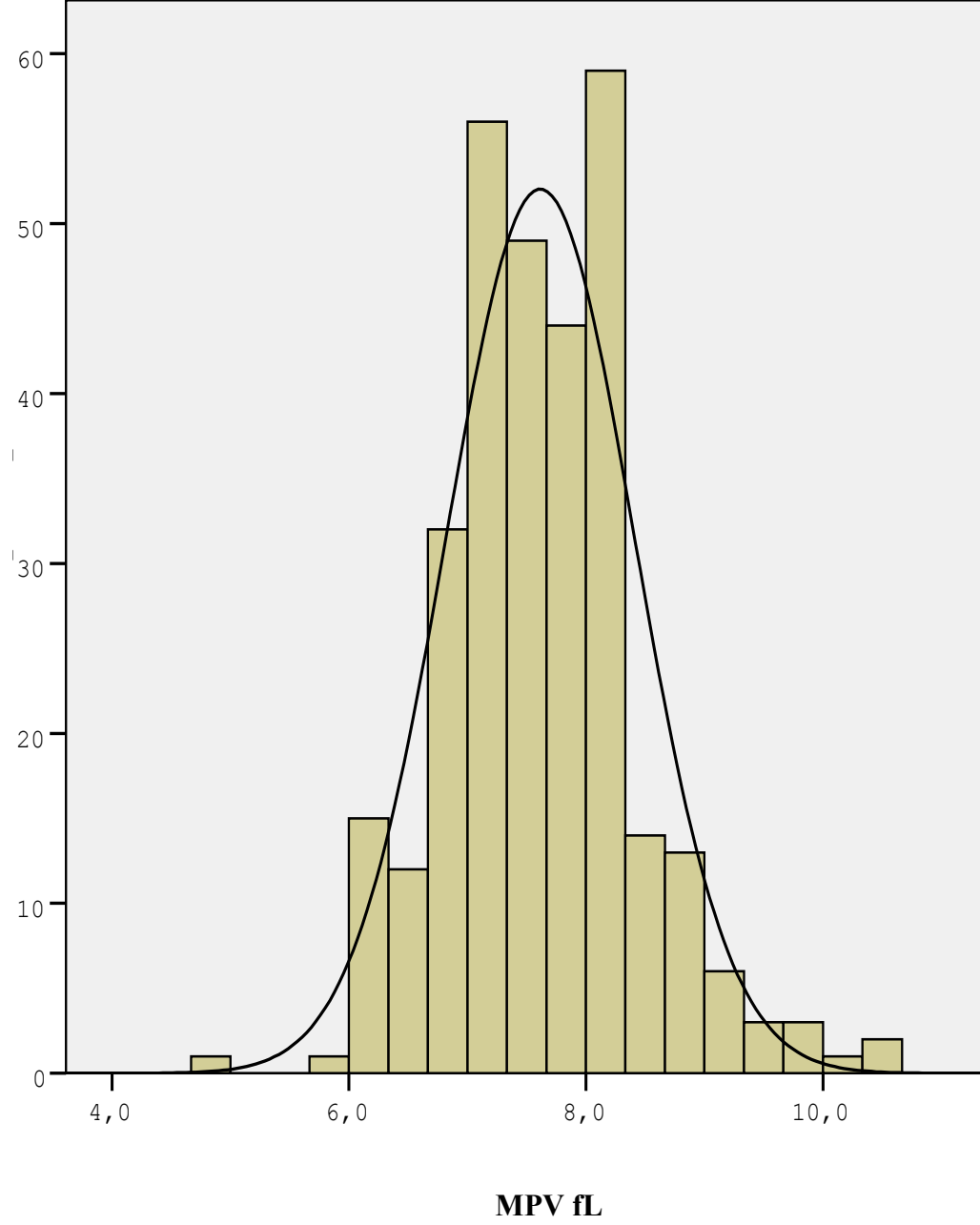
Ortalama: 17.27 SD: 1.721 n: 311

Grafik 14: Çalışma grubundaki Trombosit dağılımı



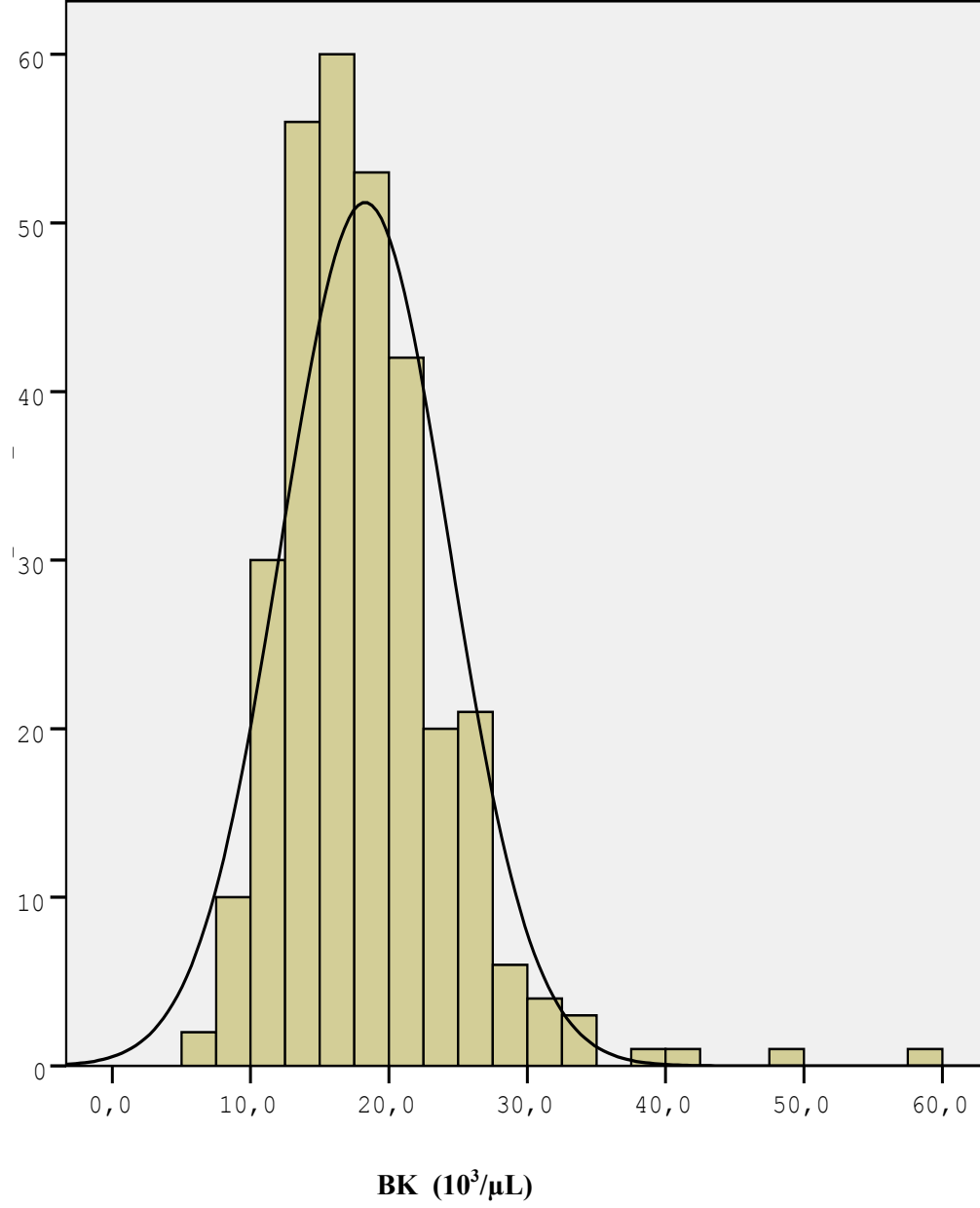
Ortalama: 253,450 SD: 76.514 n: 311

Grafik 15: Çalışma grubundaki MPV dağılımı



Ortalama: 7.61 SD: 0.795 n: 311

Grafik 16: Çalışma grubundaki Beyaz Küre dağılımı



Ortalama: 18.270 SD: 6.056 n: 311

Tablo 17: ÇALIŞMA GRUBUNU OLUŞTURAN SAĞLIKLI YENİDOĞANLARIN TAM KAN SAYIMI SONUÇLARI

Vaka No	Cinsiyet	Hb (g/dL)	Hct (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	RBC (mil./ μ L)	MCHC (g/dl)	RDW ($10^3/\mu$ L)	Plt	MPV	BK ($10^3/\mu$ L)
1	E	15,6	49,8	116,6	36,5	4,27	31,3	19,5	80	8,1	20,2
2	K	18	36,7	100,5	49,3	3,65	49	15,7	82	7,5	17,1
3	E	17,9	41,2	107,5	46,6	3,84	43,3	16,3	106	7,2	15,6
4	E	18,7	53,9	105,6	36,6	5,1	34,7	18,6	107	10,4	17,4
5	K	18,1	53,5	112,1	37,9	4,77	33,8	18,3	120	7,1	15,9
6	K	15,7	33,4	102,5	48	3,26	46,8	16,3	124	8,3	17,8
7	K	16,9	52,7	106	34	4,98	32	17,8	128	7,8	23
8	K	19,2	51,5	112,6	42	4,57	37,3	17	136	9,4	11,9
9	E	14,6	46,7	96,3	30,1	4,1	31,3	19	136	8,2	7,7
10	E	15,3	45	121,8	41,5	3,69	34,1	21,4	140	8,1	57,8
11	E	18,5	54,5	108,6	36,8	5,02	33,9	16,4	146	7,4	16,2
12	E	18,4	57,4	106,5	34,1	5,1	32	18	157	7,3	19,6
13	E	16,9	48,1	105,8	37,2	4,54	35,1	17,5	163	9,9	17,2
14	K	19,7	44,3	104,2	46,2	4,26	44,4	16,5	166	8,3	15,2
15	E	19	51,8	103,2	37,8	5,01	36,6	16,9	166	8,3	18,9
16	K	17	49	101	30	4,8	30	18	169	8,3	16
17	K	16,5	50,8	103,4	33,5	4,6	32,4	15,5	172	7,9	21,1
18	E	20,4	58,9	103,3	35,8	5,7	34,7	17,5	179	7,6	22,5
19	E	16,8	45	101	37,7	4,46	37,3	15,3	179	8,7	21,9
20	E	18,2	53,6	109,3	37,2	4,9	34	21	183	7,3	23,7

Tablo 17: ÇALIŞMA GRUBUNU OLUŞTURAN SAĞLIKLI YENİDOĞANLARIN TAM KAN SAYIMI SONUÇLARI (Devamı)

Vaka No	Cinsiyet	Hb (g/dl)	Hct (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	RBC (mil./ μ l)	MCHC (g/dl)	RDW ($10^3/\mu$ l)	Plt	MPV	BK ($10^3/\mu$ l)
21	E	15,1	42,1	107,7	38,7	3,91	35,9	15,2	183	6,8	13,6
22	K	18,9	62,6	105,9	32	5,91	30,2	17,2	197	9,6	32,1
23	E	17,2	51,9	105,9	35,1	4,9	33,1	18,3	197	8	14,7
24	K	17,3	51,5	101,9	34,2	5,05	33,6	15,5	201	8,7	14,6
25	K	13,9	44,2	115,1	36,1	3,84	31,4	16,2	206	7,1	19,2
26	E	14,2	38,7	109	39,9	3,55	36,6	16,7	207	7,4	19
27	E	17,2	56	100,7	30,9	5,56	30,6	14,5	208	8,7	20,9
28	E	15,2	41,2	104,5	38,4	3,94	36,8	16,2	209	4,9	16,4
29	E	18,4	53,4	102,5	35,4	5,21	34,5	15,8	209	7,4	21,7
30	E	18,1	54,1	108,4	36,2	4,99	33,4	18,2	216	8,2	14,3
31	K	17,4	51	109,2	37,1	4,67	34	17,6	218	7,5	21,8
32	E	15,8	48,1	106,9	36,3	4,37	32,6	18,3	218	7,2	21,4
33	E	21,5	61,4	106	37,2	5,79	35,1	15,8	218	7,9	25,6
34	K	16,1	47,5	91,5	31	5,19	33,8	16	220	6,7	16,4
35	E	16,9	50,9	109,8	36,5	4,64	33,2	16,5	230	7,5	13,6
36	E	14,9	45,3	102,2	33,7	4,43	33	16,4	231	8,6	21,9
37	E	17	52,8	105,4	33,9	5,01	32,2	20,9	235	8,4	23,3
38	E	18,2	55,7	109	35,7	5,11	32,7	16,3	244	6,5	15,6

Tablo 17: ÇALIŞMA GRUBUNU OLUŞTURAN SAĞLIKLI YENİDOĞANLARIN TAM KAN SAYIMI SONUÇLARI (Devamı)

Vaka No	Cinsiyet	Hb (g/dL)	Hct (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	RBC (mil./ μ L)	MCHC (g/dl)	RDW ($10^3/\mu$ L)	Plt	MPV	BK ($10^3/\mu$ L)
39	E	15,3	45	104	35,4	4,33	34	15	245	6,6	17,9
40	E	17,4	49,7	104,8	36,7	4,75	35	15,9	247	7,2	17,3
41	E	17,5	51,1	103,2	35,3	4,95	34,2	14,8	255	6,9	14,9
42	K	16,7	47,9	100	34,9	4,79	34,2	16,1	256	8,3	23,8
43	E	14,6	44,6	100	33	4,3	32,8	14,7	258	7,7	15,4
44	E	14,4	41,7	99,7	34,5	4,18	34,6	17,3	259	7,1	20,4
45	K	18,8	55	101	35	5	34	17	263	7,5	16,5
46	E	16,6	50,1	101,7	33,7	4,92	33,1	16,3	263	8,1	13,1
47	E	14,6	42	108,5	37,7	4,3	34,7	15,4	264	6,2	16,5
48	K	18,1	52,2	109,6	38,1	4,76	34,8	18,4	266	7	16,5
49	K	16,8	50	107,5	36	4,65	33,5	16,6	275	7,3	25,1
50	K	16,8	50	107	36	4,65	33,5	16,6	275	7,3	25,1
51	K	15,7	44,1	101	36	4,36	35,7	17,1	275	8,7	14,6
52	E	16	48,8	107,6	35,4	4,53	32,9	19,4	275	6,6	12,3
53	E	16	48,8	107	35	4,53	32	19,4	275	6,6	12,3
54	E	14,6	42,8	103,1	35,1	4,15	34,1	18,2	276	8,1	16,9
55	E	16,1	49,2	102,3	33,5	4,81	32,8	16,2	276	7,5	20,3
56	E	17	52,3	104,4	33,9	5,01	32,4	16,9	279	8,1	26,4
57	E	18,8	53	106,9	37,9	4,96	35,4	17,3	279	6,7	24,8
58	K	19,9	59	102	34,4	5,78	33,7	15,9	280	8	23,1

Tablo 17: ÇALIŞMA GRUBUNU OLUŞTURAN SAĞLIKLI YENİDOĞANLARIN TAM KAN SAYIMI SONUÇLARI (Devamı)

Vaka No	Cinsiyet	Hb (g/dL)	Hct (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	RBC (mil./ μ L)	MCHC (g/dl)	RDW ($10^3/\mu$ L)	Plt	MPV	BK ($10^3/\mu$ L)
59	E	17,7	53,3	107,6	35,7	4,95	33,2	18,3	281	7,16	16,5
60	K	15,5	47,3	108,3	35,5	4,37	32,8	16	287	7,7	11,2
61	E	19	60,1	105,9	33,4	5,68	31,6	16,6	290	8,1	19,1
62	K	17,2	51,8	114,2	38	4,53	33,2	19,1	294	7,5	22,3
63	E	15,3	44,3	105	36,4	4,2	34,4	15,3	299	6,6	13,9
64	K	18,2	56	103,6	33,6	5,41	32,5	17,2	301	8,2	14,8
65	E	18,7	57,8	104,9	34	5,51	32,14	15,8	308	8,4	22,2
66	E	13,8	41,7	103,1	34,2	4,04	33,2	16	309	7,1	16,5
67	E	15,3	52,9	109	37,7	4,8	34,6	16,8	311	7,1	25,1
68	K	15,9	46,2	109,4	37,6	4,22	34,4	17,6	313	7,2	14,1
69	E	18,4	53,2	100	34,7	5,1	34,7	16,3	327	6,3	30,4
70	E	17,1	51,1	108,1	36,2	5,08	33,5	17,2	329	6,2	15,6
71	E	15,6	45,8	110,2	37,5	4,15	34	18,7	338	7,4	16,3
72	K	15,3	46,2	102,8	34	4,5	33	15,8	344	8,8	19,9
73	K	17,3	42	103,2	35,2	4,07	34,1	16,7	362	7,7	11,7
74	K	14,3	41,9	105,7	36,1	3,97	34,1	14,9	365	6,9	12,2
75	K	18,3	61,9	102	35,9	5,02	35,2	17,4	368	6,2	38,3
76	E	15,7	46,6	105,3	35,5	4,43	33,7	17,9	371	7,6	19,3
77	K	19	54,7	106,2	36,8	5,2	34,7	17,9	391	6,3	24,8
78	K	16,7	49,6	102,31	44,4	4,85	33,7	17,31	445	8,44	19,34

Tablo 17: ÇALIŞMA GRUBUNU OLUŞTURAN SAĞLIKLI YENİDOĞANLARIN TAM KAN SAYIMI SONUÇLARI (Devamı)

Vaka No	Cinsiyet	Hb (g/dL)	Hct (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	RBC (mil./ μ L)	MCHC (g/dl)	RDW ($10^3/\mu$ L)	Plt	MPV	BK ($10^3/\mu$ L)
79	E	15,8	51,7	100,8	30,8	5,14	30,6	16,2	501	8,8	12,8
80	E	22,9	65,7	105,9	37	6,2	34,9	18,7	95	8,8	9,8
81	K	15,2	46,4	109,7	35,9	4,23	32,7	15,9	125	9,1	21,2
82	E	17,7	56,7	111,4	39,7	5,09	31,1	17,4	128	7,5	23,7
83	E	18	50	107,9	38,4	4,96	35,6	17,6	150	8	19,9
84	E	20,8	59,4	101,8	35,6	5,84	34,9	16,1	150	7,8	18,9
85	E	16,2	48,9	104,1	34,5	4,7	33,2	17,8	167	8,5	10,5
86	E	16,2	49,4	106,4	34,8	4,64	32,7	15,4	177	7,9	41,6
87	E	20,13	55,7	106,9	38,9	5,21	36,4	18	178	8,18	9,7
88	E	18,6	52,4	104,5	37,1	5,01	35,5	16,2	179	8,6	16,8
89	E	18,6	56,2	103,5	34,3	5,43	33,1	15,18	183	9,8	22,1
90	E	20,8	63,2	105,5	34,3	6,05	32,8	18,6	183	8,3	19,2
91	E	15,7	47,1	99,4	33,1	4,74	33,3	17,2	184	6,6	14,2
92	E	20,5	58	102,3	36,2	5,67	35,4	17,4	192	7,7	15,5
93	K	17	49,2	112,6	39	4,37	34,6	17,9	192	8,2	11,3
94	K	17,8	55,2	104,9	33,8	5,26	32,2	19,5	194	8	21
95	K	16,5	39,1	116,1	49	3,36	42,2	21,7	204	8,8	11,6
96	E	18,4	54	104	35,6	5,18	34,1	16,7	208	7,1	17,1
97	K	17	53,6	111,3	35,4	4,81	31,8	17,4	210	7,4	11
98	K	16	45,3	108,7	38,5	4,17	35,4	19,1	213	6,9	23,8

Tablo 17: ÇALIŞMA GRUBUNU OLUŞTURAN SAĞLIKLI YENİDOĞANLARIN TAM KAN SAYIMI SONUÇLARI (Devamı)

Vaka No	Cinsiyet	Hb (g/dL)	Hct (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	RBC (mil./ μ L)	MCHC (g/dl)	RDW ($10^3/\mu$ L)	Plt	MPV	BK ($10^3/\mu$ L)
99	K	18	56,3	112,8	36	4,99	31,9	16,5	227	7,8	9
100	E	16,6	51,1	106,7	34,6	4,1	32,5	20,2	228	8,1	11
101	E	17,4	50,2	105,6	36,5	4,76	34,6	18,5	228	9	26
102	E	23,8	70,1	102,7	34,8	6,83	33,9	19,2	229	8,1	17,8
103	E	15,4	45,2	109,4	34,3	4,13	34,1	18,6	239	6,8	16,7
104	E	18,8	54,8	102,8	35,3	5,32	34,3	17,5	240	7,7	16,4
105	E	20,7	62,8	103,4	34,1	5,6	32,7	15,4	240	7,7	19,4
106	E	18,7	52	102,5	36,9	5,07	36	14,9	240	6,9	20,2
107	E	17	52	105	36	4,6	34	17,6	240	7,5	17,6
108	K	12,7	34,5	103,2	38,1	3,34	36,9	18,6	241	7,2	26,6
109	K	16	48	106	31	4,35	30	19	247	8,1	17,6
110	E	16,2	49	98,9	32,6	4,96	33	15,3	250	8,2	12,4
111	E	18,7	56,3	116	38,5	4,86	33,2	26,3	253	8,5	14,1
112	K	15,2	48,9	115	35,7	4,6	31	16,1	256	6,8	13,8
113	K	16	46,1	106,4	36,9	4,33	34,6	16,9	256	7,1	20,3
114	K	13,9	30,8	101,4	45,8	3,04	45,2	17,7	263	7,1	14
115	E	15,9	45,6	106,2	37	4,29	34,9	16,3	263	7,4	22,7
116	K	13,7	33,6	103,6	42,3	3,24	40,9	15,8	268	7,9	16,9
117	E	13,9	44,1	106,6	33,6	4,13	31,5	15,9	269	7,7	11,8
118	E	16,3	40,3	107,5	43,4	3,75	40,4	16,7	269	7	14,5

Tablo 17: ÇALIŞMA GRUBUNU OLUŞTURAN SAĞLIKLI YENİDOĞANLARIN TAM KAN SAYIMI SONUÇLARI (Devamı)

Vaka No	Cinsiyet	Hb (g/dL)	Hct (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	RBC (mil./ μ L)	MCHC (g/dl)	RDW ($10^3/\mu$ L)	Plt	MPV	BK ($10^3/\mu$ L)
119	K	18,4	53,6	111,9	38,3	4,79	34,13	17,6	271	7,18	14,7
120	E	21,3	64,8	118,2	38,9	5,49	32,9	20,2	273	6,8	18,4
121	E	17,1	49,9	103	35,3	4,85	34,3	16,5	284	7,1	26,9
122	K	19,5	57,3	103	35,1	5,56	34	16,4	293	8,1	19,2
123	K	18,2	52,5	99	34,3	5,3	34,6	14,3	303	8,5	11,8
124	E	18,1	50,2	110,7	39,6	4,54	35,8	15,7	305	8,12	17,6
125	K	18,4	56,5	108,3	35,4	5,21	32,7	16,4	311	6,6	14,5
126	E	19,1	55,2	102,8	35,7	5,37	34,7	20	311	5,9	17,5
127	E	16,8	49,9	105,5	35,6	4,7	33,7	16,7	320	6,4	15,6
128	E	15,7	46,7	107	36	4,77	33,6	17,1	321	8,3	13,7
129	E	19	52,1	9,6	33,1	5,75	36,5	15,6	324	8,12	33,6
130	E	16,9	48,9	102,9	35,6	7,75	34,6	15,7	326	6,8	22,5
131	K	20,3	59,4	109	37,2	5,45	34,1	19,5	326	6,3	14,3
132	K	19,4	56,6	111,1	38,1	5,09	34,3	18,7	335	6,9	22,3
133	E	15,8	49,8	105,1	33,4	4,74	31,8	16,1	340	7,7	17,6
134	K	13,9	38,6	103,1	37,2	3,74	36	15,7	341	8	6,8
135	E	18	53	109,2	36,9	4,89	33,8	17,5	341	6,1	12,1
136	E	18,9	59,1	106,9	34,2	5,53	32	17,5	342	7,8	17,5
137	E	20	60,3	108	35,7	5,58	33,1	15,1	353	8,1	22,4
138	K	14,3	42,5	113	38,1	3,76	33,7	16,6	361	7,6	13,4

Tablo 17: ÇALIŞMA GRUBUNU OLUŞTURAN SAĞLIKLI YENİDOĞANLARIN TAM KAN SAYIMI SONUÇLARI (Devamı)

Vaka No	Cinsiyet	Hb (g/dL)	Hct (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	RBC (mil./ μ L)	MCHC (g/dl)	RDW ($10^3/\mu$ L)	Plt	MPV	BK ($10^3/\mu$ L)
139	K	16	47	102,9	35	4,57	34	16,4	363	6,9	15,5
140	K	17,3	54	107,4	36,5	5,03	32,1	16,8	371	6,7	18,6
141	E	16,9	49,9	111,4	37,7	4,48	33,8	15,3	373	7,5	15
142	K	17,7	51,6	107,8	36,8	4,79	32,4	15,7	375	7,6	19,5
143	K	14,1	41,1	102,9	35,3	3,95	34,4	17	390	7,3	22,2
144	K	16,2	45,5	103,7	36,8	4,8	35,5	15,2	402	7,1	9,8
145	K	16	48,5	106,4	35	4,83	32,9	17,3	432	6,2	23
146	E	15,6	44,1	104,3	37	4,23	35,5	15,1	448	6,2	13,9
147	E	14,2	42,4	107	35,9	3,96	33,5	15,2	111	9,4	22,4
148	K	17	49,8	100	33	4,82	34,2	14,6	133	9,2	13,7
149	K	17,7	45	106,3	41,7	4,24	39,3	17,5	144	7,3	11,1
150	K	20,8	59	109	35,5	5,85	35,2	17,1	153	10,4	10,6
151	E	18,4	51,2	104,1	37,3	4,92	35,9	16,3	154	7,7	25,3
152	K	17	48,3	105,8	37,3	4,53	35,2	17,8	159	9,1	27
153	K	17,7	43,5	106,3	43,4	4,09	40,8	16,7	162	7,4	14,9
154	E	20,7	60,7	101,4	34,7	5,98	34,2	18	165	7,4	14,7
155	E	21,7	67,2	103,9	33,6	6,47	32,3	16,1	166	8,4	16,3
156	E	20,6	60,7	106,7	36,2	5,69	33,9	19,4	168	8,1	13,3
157	E	19	42,2	104,1	46,9	4,06	45,1	19,1	172	8	17,5
158	E	16,8	50,2	104,7	35	4,79	33,5	15,8	174	8	9,9

Tablo 17: ÇALIŞMA GRUBUNU OLUŞTURAN SAĞLIKLI YENİDOĞANLARIN TAM KAN SAYIMI SONUÇLARI (Devamı)

Vaka No	Cinsiyet	Hb (g/dL)	Hct (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	RBC (mil./ μ L)	MCHC (g/dl)	RDW ($10^3/\mu$ L)	Plt	MPV	BK ($10^3/\mu$ L)
159	K	14,6	40	100,2	36,7	3,99	36,6	16,5	176	7	16,3
160	K	16,5	47,8	105,2	36,4	4,54	34,6	20	178	8,2	14,1
161	E	15,6	45,4	103,5	35,5	4,39	34,3	15,3	180	7,8	23,8
162	E	17,7	49,6	105,4	37,7	4,7	35,8	17,7	183	8,7	16,19
163	K	15,9	48,1	104,2	34,3	4,62	32,9	15,1	185	8,7	12,4
164	K	13	41,4	106,8	33,6	3,88	31,5	16	188	6,9	13
165	K	14,8	30,9	122,1	58,5	2,53	47,9	16,8	191	7,8	15,3
166	K	13,9	41,4	104,7	35,1	3,96	33,5	16,8	192	8	16,3
167	E	18,3	54,3	109,5	36,9	4,96	33,7	17	194	8,6	14,5
168	K	18,3	52,3	102,8	36	5,09	35,1	17	199	8,4	22,2
169	K	16,7	47,2	103,6	36,5	4,56	35,3	16,4	200	7,9	13,7
170	E	14,7	42,4	105,6	36,5	4,02	34,5	18	201	7,9	20,3
171	E	21,1	58,5	110,7	39,9	5,29	36	16	203	7,5	16,8
172	E	19,7	58,3	109,4	36,9	5,33	33,7	21,9	204	7,9	19
173	E	17	52	107	36,4	4,8	34	18	204	7,1	18,9
174	K	19,7	58,3	109,4	36,9	5,03	33,7	21,9	204	7,9	19
175	K	17,7	49,4	105	37,6	4,7	35,9	17	211	7,7	22,2
176	K	19,1	56,4	108,8	36,9	5,18	33,9	17,4	212	7,2	17
177	E	17,2	41,5	98,4	40,9	4,22	41,5	15,3	219	7,9	25,2
178	E	17,5	53,9	109,1	35,5	4,94	32,5	17,1	222	7,2	11,7

Tablo 17: ÇALIŞMA GRUBUNU OLUŞTURAN SAĞLIKLI YENİDOĞANLARIN TAM KAN SAYIMI SONUÇLARI (Devamı)

Vaka No	Cinsiyet	Hb (g/dL)	Hct (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	RBC (mil./ μ L)	MCHC (g/dl)	RDW ($10^3/\mu$ L)	Plt	MPV	BK ($10^3/\mu$ L)
179	E	20,5	61,1	107,4	36,1	5,68	33,6	18,6	223	6,9	13,4
180	E	15,1	44	114,5	39,4	4,08	34,4	16,9	224	7,5	7,1
181	K	20,3	62,8	103,7	33,4	6,06	32,3	15,5	226	6,6	11,9
182	E	16,1	44,7	101,6	36,5	4,4	35,9	18,7	227	6,7	12,7
183	E	14,8	44,5	112,7	37,6	3,95	33,3	17,2	228	8,3	14,6
184	E	17,5	53,2	112,7	37	4,73	32,8	20,1	228	8	16,4
185	K	17,5	53,2	112,7	37	4,73	32,8	20,1	228	8	16,4
186	E	18,6	55,6	94,4	31,6	5,9	33,4	15,8	231	9,2	20,7
187	E	19,1	49,8	103	39,5	4,83	38,3	22	232	7,4	26,2
188	K	19,9	60,1	106,6	35,4	5,64	33,2	20,1	235	7,1	19,5
189	E	17,3	51	105	35,5	4,86	33,8	19,6	236	7,6	16,5
190	K	16,5	34,1	107,5	52	3,17	48,4	17,1	238	6	14,2
191	K	16	46,1	104,4	36,3	4,41	34,7	17,9	239	6,7	18,5
192	K	18	54	104	35	4,6	34	16,9	240	7,6	17
193	K	19,5	55,9	113,4	39,5	5,1	34,8	19,4	240	8,5	17,4
194	K	17,5	52,8	106,6	35,3	4,96	33,1	18	252	7,9	21,2
195	K	16,4	46,8	103,8	36,7	4,1	35,3	15,7	253	7,3	18,4
196	K	16	51	101	35	4,1	33	17	255	7,6	19,2
197	K	19	55,7	108	36,9	5,13	34,1	14,8	255	6,2	22,8
198	E	16,4	45,7	105,8	37,9	4,32	35,9	17,4	261	7,3	10,2

Tablo 17: ÇALIŞMA GRUBUNU OLUŞTURAN SAĞLIKLI YENİDOĞANLARIN TAM KAN SAYIMI SONUÇLARI (Devamı)

Vaka No	Cinsiyet	Hb (g/dL)	Hct (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	RBC (mil./ μ L)	MCHC (g/dl)	RDW ($10^3/\mu$ L)	Plt	MPV	BK ($10^3/\mu$ L)
199	K	17,3	52,3	107,9	35,7	4,84	33,1	15,7	261	7,9	27,8
200	K	14,4	42,1	111,6	38,2	3,77	34,12	17,4	262	7,2	15,2
201	E	18,2	48,3	106,6	40,1	4,53	37,6	17,8	262	7,1	9,4
202	K	14,5	44,7	101,6	33	4,4	32,5	16	267	7,6	13,6
203	E	15,5	47,1	102,6	33,9	4,59	33	15,5	268	8	21,5
204	K	19,5	58,1	105,7	36,5	5,34	33,6	17,1	268	7,8	48,5
205	E	15,7	47	106,4	35,7	4,42	33,5	16,7	275	7,8	13,9
206	K	18,4	56,8	110,3	35,7	5,18	32,4	20	281	7,1	18,9
207	E	18,5	48,7	83,4	31,7	5,83	38	19,2	282	9,3	14,8
208	E	18,3	57,3	96,3	30,8	5,95	32	16,3	284	7,4	14,4
209	K	19,2	58,6	112,7	37,1	5,2	32,9	15,9	290	7,16	30,3
210	E	14,8	42,6	113,8	39,6	3,75	34,8	19,1	292	6,9	20,3
211	K	17,5	54,3	110,4	35,5	4,92	32,2	18,7	293	7,9	14,1
212	E	19,6	55,6	99,9	35,2	5,56	34,6	18,5	294	7,9	17,6
213	K	17,6	57,9	104,3	38,4	4,59	36,8	16,8	296	7,6	8,6
214	E	17,6	53,7	106,7	35	5,03	32,8	16	299	8,1	20
215	E	19,3	59,4	104	33,7	5,72	32,4	18,9	306	7,3	17,4
216	E	17,4	51,1	104	35,5	5,1	33,9	16,8	321	6,6	9,3
217	E	12,3	36,5	104,9	35,3	3,48	33,6	14,8	328	6,7	15,6
218	K	14,2	33,8	106,6	45	3,17	42,2	14,6	333	8,2	10,5

Tablo 17: ÇALIŞMA GRUBUNU OLUŞTURAN SAĞLIKLI YENİDOĞANLARIN TAM KAN SAYIMI SONUÇLARI (Devamı)

Vaka No	Cinsiyet	Hb (g/dL)	Hct (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	RBC (mil./ μ L)	MCHC (g/dl)	RDW ($10^3/\mu$ L)	Plt	MPV	BK ($10^3/\mu$ L)
219	K	14,3	48,5	103,6	34,8	4,68	33,5	15,6	334	7,7	11,1
220	E	17,3	53,6	103,5	33,4	5,18	32,3	15,4	339	7,6	13,1
221	E	16,3	49,8	99	32,4	5,02	32,7	19,1	353	6	11,4
222	K	15,5	45,2	108,2	37,1	4,18	34,3	17,6	353	6,9	18,7
223	K	16,6	52,1	111,8	35,6	4,66	31,9	19,5	355	6,2	23,4
224	E	19,8	54,7	104,5	37,8	5,23	36,1	18,1	360	7,6	9,7
225	K	14,3	40,9	101,4	35,4	4,04	34,9	18,2	362	6,8	28,7
226	K	17,8	52,4	110,5	37,6	4,75	34	16,9	369	8,2	20,4
227	K	18,8	61,8	107,6	32,7	5,75	34	16	371	7,3	16
228	E	19,8	56	100,5	35,4	5,58	35,2	16,6	385	7,3	32,6
229	E	17	50	102,2	34,7	4,89	33,9	16,9	431	7,4	15,6
230	E	16	45,2	107,4	38	4,21	35,4	17,3	135	8,7	17,7
231	E	17,3	50	111,1	38,6	4,5	34,7	18,9	183	7,6	26,1
232	E	17,7	55,8	111,6	35,5	5	31,8	16	201	7,9	19,1
233	E	17,5	51,6	106,2	36,1	4,86	34	16,5	211	7,4	23,6
234	E	18,7	53,8	110,1	38,2	4,89	34,7	15,8	230	7,2	25,7
235	E	11,9	35,4	107,9	36,2	3,2	33,5	20	330	6,4	16,5
236	K	16,5	51	105,2	34,9	4,72	32,3	21,1	331	7,5	19,8
237	E	16	58	110,3	30,4	4,5	27,5	16,3	337	8,1	11,2
238	E	17	45,8	105,1	40,1	4,36	38,1	16,5	339	8,1	28,2

Tablo 17: ÇALIŞMA GRUBUNU OLUŞTURAN SAĞLIKLI YENİDOĞANLARIN TAM KAN SAYIMI SONUÇLARI (Devamı)

Vaka No	Cinsiyet	Hb (g/dL)	Hct (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	RBC (mil./ μ L)	MCHC (g/dl)	RDW ($10^3/\mu$ L)	Plt	MPV	BK ($10^3/\mu$ L)
239	E	15,6	45,7	150,9	36,9	4,23	34,2	18,5	422	7,3	14,9
240	E	18,5	49,5	101,9	37,9	4,86	37,2	16,5	129	7,8	16,7
241	K	19,9	60	106	35,4	5,64	33,2	20,1	135	7,1	19,5
242	K	17,2	50,8	107,8	36,6	4,71	33,9	18,3	138	7,9	20,4
243	E	16,9	50,2	109	37	4,57	33,7	19,6	156	7,2	21
244	K	15,3	44,8	101	34,6	4,43	34,1	19,8	173	8	15,9
245	E	21,9	63,7	110,5	37,9	5,77	34,3	20,5	190	7,6	23,4
246	K	19,9	59,5	105,1	35,1	5,2	33,4	15	212	6,7	28,2
247	K	21,5	61,2	108,8	38,2	5,62	35,1	18	221	6,9	21,4
248	E	18,1	51,4	104	36,6	4,94	35,2	15,6	234	7,1	19,3
249	K	17,6	52,3	104,8	35,2	4,99	33,6	15,4	246	8,2	22,3
250	E	18,7	56	116	38,5	4,86	33,2	26,3	253	8,5	14,1
251	K	21,2	62,1	106	36,5	5,81	34,1	20,1	257	7,2	28,9
252	K	17,2	51,2	111,9	37,6	4,58	33,6	16,7	259	6,8	17,8
253	E	18,5	53,9	109,8	37,7	4,91	34,3	18,5	269	7,5	15,8
254	K	17,2	50,1	114,7	39,3	4,37	34,3	17,9	273	7	21,4
255	K	19,6	60,5	114,4	37	5,29	32,4	16,8	276	7,2	20,9
256	E	16,8	49,1	105,4	36,1	4,66	36,1	18,3	279	8	15,4
257	K	18,4	56,8	110,3	35,7	5,15	32,4	20	281	7,1	18,9
258	E	16,8	48,9	109,5	37,5	4,47	34,3	17,5	290	6,4	13,6

Tablo 17: ÇALIŞMA GRUBUNU OLUŞTURAN SAĞLIKLI YENİDOĞANLARIN TAM KAN SAYIMI SONUÇLARI (Devamı)

Vaka No	Cinsiyet	Hb (g/dL)	Hct (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	RBC (mil./ μ L)	MCHC (g/dl)	RDW ($10^3/\mu$ L)	Plt	MPV	BK ($10^3/\mu$ L)
259	E	14,3	41,4	116,2	40,2	3,57	34,6	17,9	290	6,9	18,9
260	K	16,5	50,9	101,6	33	5	32,5	17,9	310	7,3	20,6
261	K	16,7	49,3	114,7	38,9	4,3	34	18,9	323	6	16,2
262	K	18,7	57,5	108,6	35,3	4,83	32,5	17,3	337	7	25,1
263	E	19,8	57,3	105,9	36,6	5,41	34,5	17,1	340	6,9	19,9
264	K	16,9	50,1	110,6	37,3	4,52	33,7	19,3	352	7,4	18
265	E	17,2	57,4	100,2	30	5,72	29,9	17,4	258	7,9	25,2
266	E	21,1	62,4	106,6	36,1	5,85	33,9	15,7	142	9,9	26,2
267	K	14,8	44,9	108	35,9	4,13	33,1	17,2	169	8,1	20,5
268	K	18,9	55,9	108,7	36,8	5,14	33,9	17,5	198	8,2	14,7
269	K	18,1	49,9	101,6	36,7	4,92	36,2	15,1	229	7,3	12,9
270	K	14,4	50,7	103,4	33,3	4,91	32,3	17,4	229	8,1	16,3
271	K	20,5	58,9	104,2	36,4	5,6	34,9	16	244	8	17
272	K	18,3	54,3	105,1	35,5	5,16	33,8	19,2	267	7,1	14,6
273	E	18,1	52	103,8	36,1	5,01	34,7	16	278	7,1	26,4
274	K	18	52,4	112,7	38,8	4,65	34,4	19,3	282	6,7	17,6
275	K	19,9	60,4	103,2	34,1	5,85	33	17	310	7,7	17,5
276	E	14,3	40,9	101	35,4	4,04	34,9	18,2	362	6,8	28,7
277	E	19,7	57	103,4	35,7	5,51	34,5	17,5	374	7,8	23,3
278	K	17,6	52,2	107,1	36,1	4,87	33,7	18,5	379	6,9	13,4

Tablo 17: ÇALIŞMA GRUBUNU OLUŞTURAN SAĞLIKLI YENİDOĞANLARIN TAM KAN SAYIMI SONUÇLARI (Devamı)

Vaka No	Cinsiyet	Hb (g/dL)	Hct (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	RBC (mil./ μ L)	MCHC (g/dl)	RDW ($10^3/\mu$ L)	Plt	MPV	BK ($10^3/\mu$ L)
279	E	13,1	39,8	86,2	28,4	4,61	32,9	13,6	403	10,3	13,8
280	E	14,1	42,1	97,4	32,5	4,33	33,4	15,7	478	7,8	16,5
281	K	18	56,9	107,8	34,1	5,28	31,6	16,1	154	8,6	19,1
282	E	16	48,9	107	34,9	4,57	32,7	18,1	212	7	18,3
283	E	17,7	50,7	107	37,4	4,7	35	18,7	234	8,8	16,4
284	K	18,5	56,6	102,7	36,2	5,12	35,2	15,3	263	7,1	13,1
285	E	16,7	47,4	102,9	36,2	4,61	35,2	17,2	310	6,9	19,4
286	E	14,6	42,3	104	36,3	4,03	34,6	18	481	6,3	11,2
287	K	20,9	59,8	112,5	39,3	5,32	35	19,3	196	8	26,1
288	E	15,4	35,5	107,9	46,9	3,29	43,4	18,3	202	7,4	17,4
289	K	19,2	56,3	114,3	38,9	4,93	34,1	17,2	233	7,4	12,6
290	E	14,8	45,7	106,7	34,5	4,29	32,3	16,7	236	7,8	14,3
291	E	18,8	55	105	35,9	5,23	34,1	17,4	262	7,3	21,3
292	E	16,2	50,9	108,3	34,4	4,7	31,8	17,2	381	7,5	13,8
293	K	14	46,2	99,5	31,2	3,9	30,3	16	140	8	18,6
294	E	18	53,3	101	34,1	5,27	33,7	14,18	196	7,6	13
295	E	18	55	108	35,1	5,11	32,5	17,4	216	8	10,9
296	K	18,9	54,8	102,6	35,3	5,34	34,4	16,6	364	7,5	33,8
297	K	18,3	54,7	108,3	36	5,05	33,4	14,8	198	7,9	17

Tablo 17: ÇALIŞMA GRUBUNU OLUŞTURAN SAĞLIKLI YENİDOĞANLARIN TAM KAN SAYIMI SONUÇLARI (Devamı)

Vaka No	Cinsiyet	Hb (g/dL)	Hct (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	RBC (mil./ μ L)	MCHC (g/dl)	RDW ($10^3/\mu$ L)	Plt	MPV	BK ($10^3/\mu$ L)
298	K	22,7	67,8	105,3	35,2	5,4	33,5	18,8	202	6,8	26,5
299	E	19,4	54,6	108,7	38,7	5,1	35,6	16,4	203	8,2	12,6
300	K	18,4	47,5	106,8	41,4	4,45	38,8	17	210	7,7	17,5
301	K	17,4	48,4	105,1	37,8	4,61	35,9	15,1	213	8,1	26,1
302	K	18	49,7	105,4	38,1	4,72	36,1	16,2	230	7,4	20
303	K	19,1	51,8	103	37,9	5,03	36,18	17,1	252	8,8	31,3
304	E	14,9	44,1	102,4	34,6	4,31	33,8	17,5	272	7,8	13,3
305	K	15,1	44,2	104,6	35,6	4,23	34,1	17,7	292	8,1	21,9
306	K	18,5	56,1	109,2	36	5,14	33	20,3	322	7,4	20,6
307	E	18,5	56,7	98,2	32	5,78	32,6	15,3	389	7,5	23
308	E	14	46	99	32	3,34	31,5	17	200	8	11,7
309	E	18,3	50,1	109	39,8	4,59	36,5	16,2	232	7,6	10,6
310	E	17,8	49,3	107,7	39	4,57	36,2	15,6	268	7,6	12,3
311	E	15,5	44,5	108,1	37,7	4,12	34,9	16	429	7,7	17

5. TARTIŞMA

Yenidoğanın klinik ve laboratuvar değerlendirilmesi ile ilgili birçok bilgi tam kan sayımı sayesinde elde edilebilir. Ne var ki tam kan sayımı ile ilgili referans değerleri eski laboratuvar teknikleri ve kısıtlı hasta gruplarıyla hazırlanmıştır. Tam kan sayımında incelenen özel parametreler Hct, Hb,MCV, MCH, MCHC, trombosit ve BK'dir. Bu değerler için oluşturulan referans aralıkları doğum anında, doğumu takip eden haftalarda ve gestasyonel haftaya göre olan zamanlarda farklılıklar göstermektedir (1).

Tam kan sayımı anemi, trombositopeni ve enfeksiyonları ortaya çıkarmak amacıyla kullanılır. Bu test eritrosit, trombosit ve lökosit değerlerini içeren hematopoetik sistem ile ilgili çok geniş bilgiler verir. Yenidoğanlar için normal referans aralıklarını değerlendirmek alınan numunelerin hepsinin sağlıklı yenidoğanlardan ve aynı süre içerisinde alınmaması nedeniyle kolay olmamaktadır. Numunenin alınma biçimi, alım yeri, gestasyonel yaş ve yenidoğanın sağlık durumu gibi birçok faktör testin sonucunu etkilemektedir (2,41,52).

Çeşitli olaylar tam kan sayımı değerlerini değiştirebilmektedir. Doğum sonrası olan sıvı değişimleri hemoglobin ve hematokrit değerlerini değiştirebilirken, doğumda göbeğin geç klemlenmesi yükselmiş hematokrit ve geçici bir polistemiye neden olabilmektedir. Numunenin alım yeri de önemlidir. Örneğin kapiller örnekler venöz örneklerle yaklaşık %82, arteryal örneklerle %77 korelasyon gösterir. Kapiller alınan örneklerde hemoglobin ve hematokrit değerleri yavaş akım ve plazma sızması nedeniyle daha yüksek çıkabilmektedir (42). Bundan dolayı sonuçlar değerlendirilirken numunenin alım yeri de muhakkak göz önünde bulundurulmalıdır (2,42).

Bu çalışmada miadında doğan, doğum sonrası bir komplikasyon gelişmeyen ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan sağlıklı yenidoğanlardaki tam kan sayımı parametrelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda anneye ait faktörlerin sağlıklı yenidoğanlardaki tam kan sayımı parametreleri üzerine etkisinin araştırılması amacıyla ilk olarak anne yaşının yenidoğanın tam kan sayımı parametreleri üzerindeki etkilerine bakılmıştır.

Birinci gruptaki annelerden (18-28 yaş arası) doğan yenidoğanlar ile ikinci gruptaki (29-45 yaş arası) annelerden doğan yenidoğanlar karşılaştırılmıştır (Tablo 12). Qaiser ve arkadaşlarının (44) yaptıkları çalışmada anne yaşı ile tam kan sayımı parametreleri arasında ilişki saptanmazken, çalışmamızda 29-45 yaş arası anneden doğan yenidoğanların MCH değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.006$). Yine literatürde genç anne grubunun beyaz küre değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek bulunmuş ve bu da genç annenin doğum sırasında çektiği strese bağlanmışken çalışmamızda böyle bir fark görülememiştir (44).

Anneye ait faktörlerden doğum şeklinin yenidoğanın tam kan sayımı parametreleri üzerindeki etkilerine bakıldığında, literatürde Qaiser ve arkadaşlarının (44) 404 yenidoğan üzerinde yaptıkları çalışmada (271 NSVY, 133 C/S) hemoglobin, hematokrit, RBC, MCV ve beyaz küre değerleri normal spontan vajinal yol ile doğan yenidoğanlarda anlamlı olarak yüksek iken, MCHC sezeryan ile doğan yenidoğanlarda daha yüksek bulunmuştur. Hemoglobin, hematokrit, RBC, MCV değerlerindeki yükseklikler sezeryan sırasında olan kanamalara bağlanmıştır.

Literatürde normal yol ile olan doğan yenidoğanların beyaz kürelerinin sezeryan ile doğanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunması, normal doğum eylemi sırasında yaşanan fetal stres ve buna bağlı olarak salgılanan katekolamin ve kortikosteroidlerin etkisi ile açıklanmaktadır (1,44,45,46).

Bae ve ark.(47) beyaz küre, mutlak nötrofil sayısı ve trombosit sayısını normal yol ile doğan düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda sezeryan ile doğanlara göre anlamlı yüksek bulurken, hematokrit ve MCV değerlerini sezeryan ile doğan grupta yüksek bulmuşlardır.

Çalışma grubumuzda Hct, MCV, MCH, MCHC, RBC, RDW, trombosit, MPV ve BK parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamışken Hb değerleri sezeryan ile doğan sağlıklı yenidoğanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Hemogloblin değerinin daha yüksek bulunması, gelişen cerrahi teknik, ekipman, cerrahi süresinin kısalığı ve dikkatli kanama kontrolü ile sezeryan sırasında artık kanamaların çok azalmasına bağlanmıştır.

Çalışmamızda beyaz küre sayısı normal yol ile doğan yenidoğanlarda daha yüksek bulunmuş fakat istatistiksel olarak anlamlı saptanamamıştır ($p=0.166$). Bu da çalışma grubunda bulunan normal yol ile doğan sağlıklı yenidoğan sayısı ile sezeryan ile doğanların dağılımının farklılığına bağlanabilir (Tablo 7, Grafik 5).

Qaiser ve ark. (44) yaptıkları çalışmada Hct, MCV, beyaz küre ve monosit değerlerini primiparlarda anlamlı olarak yüksek, eozinofil değerlerini de multiparlarda daha yüksek olarak bulmuşlar ve bu sonuçları sosyoekonomik düzeyin kötü olması, beslenme bozukluğu ve düşük demir depoları ile açıklamışlardır.

Çalışma grubumuzda ise anneye ait faktörlerden gebelik sayısının yenidoğan tam kan sayımı parametreleri üzerine etkisinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (Tablo 14). Bu da çalışmaya dahil edilen gebelerin hepsinin takipli olması ve büyük çoğunluğunun (%90.6) gebeliği süresince demir proflaksisi almış olması nedeniyle açıklanabilmektedir.

Sağlıklı ve hastalıklı yenidoğanlar üzerine yaptıkları çalışmalarda Weinberg ve ark. (48) lenfosit, monosit ve eozinofil dağılımlarının, Manroe ve ark. (41) nötrofil referans değerlerinin doğum ağırlığı ve gestasyonel yaştan etkilenmediğini belirtmişlerdir.

Perrone ve ark. (49) ise gestasyonel yaş ve doğum ağırlığındaki artışın çekirdekli kırmızı küre hücrelerinin sayısıyla ters orantılı olduğunu bildirmişlerdir.

Mouzinho ve ark. (50) ilk olarak 1979 yılında Manroe ve ark. (41) tarafından açıklanan nötrofil referans aralıklarının çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar için tekrar revize edilmesi gerektiğini bildirmiş ve doğum ağırlığı ile nötrofil sayıları arasında bağlantı olduğunu belirtmişlerdir.

Wasiluk ve ark. (51) yaptıkları çalışmada trombosit sayısını term yenidoğan kızlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuştur. Çalışma grubumuzda da kızlarda trombosit sayısı erkeklere göre daha yüksek saptanmış ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p=0.725$) (Tablo 16).

Kayıran ve ark. (42) 141 yenidoğan (%58.8 kız, %41.2 erkek) üzerinde yaptıkları çalışmada cinsiyetle tam kan sayımı parametreleri arasında anlamlı bir değişiklik saptamadıklarını bildirmişlerdir.

Schmutz ve ark. (45) yaptıkları çalışmada özellikle kızlarda nötrofil sayılarının ortalama 2000 hücre daha yüksek olduğunu ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı bulunduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda da kızlarda beyaz küre sayısı yaklaşık 500 hücre daha yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır ($p=0.353$) (Tablo 16).

Jopling ve ark. (52) neonatal dönemde hematokrit ve hemoglobin konsantrasyonu üzerine yaptıkları çalışmada cinsiyetin hemoglobin veya hematokrit üzerinde bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir.

Mukiibi ve ark. (43) Malevi'de 366 sağlıklı yenidoğan (177 erkek, 189 kız) üzerinde yaptıkları çalışmada cinsiyetin tam kan sayımı parametrelerini etkilemediğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Litaretürde de görüldüğü gibi kimi araştırmacılar cinsiyetin tam kan sayımı parametrelerinde değişikliklere neden olduğunu savunurken, diğerleri cinsiyetin belirleyici bir neden olmadığını görüşündedir.

Bugüne kadar yenidoğanlar için yapılmak istenen tam kan sayımı referans değerlendirme çalışmalarının en büyük sorunu, alınan numunelerin sağlıklı yenidoğanlardan değil nispeten hasta yenidoğanlardan alınmasından kaynaklanmaktadır. Son yıllara gelinceye kadar 1970-80 yıllarında yayımlanan çalışmalar baz alınarak referans değerleri oluşturulmaya çalışılmıştır.

Şimdiye kadar literatürdeki en kapsamlı çalışma Amerika Birleşik Devletleri'nden yayımlanan çalışmalar olup katılımcıların bilgi ve tam kan sayımı sonuçları ortak bir bilgi işlem havuzundan toplanmıştır. 3M Co (Minneapolis, MN) tarafından geliştirilen bu sistemde hastaların demografik bilgileri, tanıları ve yapılan tetkikler toplanmaktadır (1,52,53,54). Bu sistem sayesinde geniş hasta popülasyonuna, demografik bilgilere ve tetkiklere rahatlıkla ulaşılabilmektedir.

Fakat bu sistemde numunenin hangi yol ile alındığı (venöz, arteriyel veya kapiller) belli değildir ve bu çalışmaların zayıf noktasını oluşturmaktadır (1,52,53,54).

Chalmers yenidoğanların koagülasyon problemleri üzerine yaptığı bir çalışmada her laboratuvarın kendi referans aralığını oluşturması gerekliliğinin üzerinde durmuştur (37).

Pakistan'ın Karachi şehrinde 404 sağlıklı yenidoğan üzerinde yapılan bir çalışmada hemoglobinin için referans değerleri 12.05 g/dl ile 17.93 g/dl olarak tespit edilmiştir. Bu değerler komşu bölgelere uymakla birlikte Avrupa ve A.B.D. referans değerlerine göre düşük olarak saptanmıştır. Diğer parametreler ise Avrupa ve A.B.D. referans değerleri ile korele olarak bulunmuş ve kendi bölgelerinde kendi referanslarını kullanmaya başlamışlardır. Bu farklılığı ise çok doğum olması, sosyokültürel gerilik gibi çevresel nedenlere bağlamışlardır (3).

Çalışmamızda sağlıklı yenidoğanlar için ortalama hemoglobin 17.3 g/dl olarak saptanmıştır. Jopling ve ark. (52) yaptıkları çalışmada sağlıklı term yenidoğanlar için ortalama hemoglobin değerini 18 g/dl olarak saptamışlardır ve bu sonuçlar da bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Buna karşın Nijerya'dan yapılan iki çalışmadaki sonuçlarda hemoglobinin ve hematokrit ortalamaları beyaz ırka göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (4,55). Mukiihi ve ark. (43) Malavi'de yaptıkları çalışmada da kendi bölgelerindeki hemoglobinin ve hematokrit değerlerini beyaz ırka göre düşük saptamışlardır. Bu düşüklüğü bölgenin sosyo ekonomik seviyesinin düşüklüğüne ve sıtma gibi endemik hastalıkların yaygınlığına bağlamışlardır.

Pakistan'dan yapılan başka bir çalışmada da hemoglobinin değerleri Pakistan için yapılan çalışmalarla benzer, Avrupa ve Hindistan'da yapılan çalışmalara göre düşük saptanmıştır (3). Bu çalışmalarda bölgesel referans aralıklarının kullanılmaması durumunda bu bölgelerdeki yenidoğanların anemi tanısı alabileceği ve tanının doğru olmayacağından bahsedilmiştir (4,55). Bu çalışmalardaki ortalama değerler bizim çalışmamıza göre de düşük saptanmıştır.

Christensen ve ark. (54) A.B.D'de 12000 yenidoğan üzerinde yaptıkları çalışmada term yenidoğanlarda MCV'yi 106 ± 4 fL, MCH'yi 40 ± 2 pg, MCHC ise 34 ± 1 pg/dl olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Yenidoğanların beyaz küre alt ve üst limitleri ilk olarak 1979 yılında Manroe, Rosenfeld ve arkadaşları (41) tarafından bildirilmiştir. Schmutz ve ark. (45) 2008 yılında yaptıkları çalışmada bu parametreleri yeniden gözden geçirmişlerdir. Bu çalışmaya göre term yenidoğanlarda 5p $7500/\text{mm}^3$, 95p $28500/\text{mm}^3$ olarak saptanmıştır. Bu değerler bizim çalışma grubumuzda 5p $10560/\text{mm}^3$, 95p $28200/\text{mm}^3$ olarak saptanmış ve bu değerler de literatürle uygunluk göstermiştir.

Yetişkinler için trombositopeni trombosit sayısının $150000/\text{mm}^3$ 'ten az, trombositoz ise trombosit sayısının $450000/\text{mm}^3$ 'ten fazla olması olarak tanımlanmaktadır. Bu referans aralıkları yenidoğanlarda da aynı şekilde kullanılmaktadır. Çalışmamızda trombositler için 5p değeri $135.600/\text{mm}^3$ 95p değeri ise $382.000/\text{mm}^3$ olarak tespit edilmiştir.

Wiedmeier ve ark. (53) 22 ila 42 haftalık gestasyonel yaş ile doğan yaklaşık 47000 yenidoğan üzerinde yaptıkları retrospektif araştırmada term yenidoğanların trombosit değerlerini $5p\ 123.100/mm^3$, $95p'i\ ise\ 750.000/mm^3$ olarak tespit etmişlerdir. Yine bu çalışmada gestasyonel yaş ile trombosit sayısı arasında doğru orantı olduğunu savunmuşlardır. Trombopoetin konsantrasyonu doğum sonrası giderek yükselmeye başlar ve 2. günde pik yaparak 1. ayın sonunda kord kanındaki seviyesine geriler (1,53). Trombopoetin konsantrasyonları trombositopenisi olmayan sağlıklı term ve pretermelerde yetişkinlere göre anlamlı bir şekilde yüksektir (53).

Wiedmeier ve ark. (53) yaptıkları çalışmada ilk 3 gün içerisinde yapılan trombosit değerlerini çalışmalarına dahil etmişlerdir. Böylelikle trombopoetin piki gerçekleşmiş ve trombosit sayıları doğum sonrası yükselmeye başlamış olan yenidoğanlar da çalışmaya dahil edilmiştir.

Özetle çalışmamızda, sağlıklı yenidoğanların tam kan sayımı parametreleri ile bu parametrelere etkisi olabilecek değişkenlerden anneye ait olanlar (anne yaşı, doğum şekli ve gebelik sayısı) ve bebeğe ait olanlar (vücut ağırlığı ve cinsiyet) incelenmiştir. Çalışmamızda sezeryan ile doğan yenidoğanların Hb değerleri normal yol ile doğanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş, normal yol ile doğanların beyaz küre sayıları ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak bu çalışmada tam kan sayımı parametreleri ve bu parametreleri etkileyebilecek anneye ve bebeğe ait faktörler incelenmiştir. Hastanemizin coğrafik konumu ve sosyokültürel olarak orta-üst seviyede bir hasta popülasyonuna sahip olması nedeniyle sonuçlarımız tabi ki tüm coğrafyayı kapsamamaktadır. Literatürde de birçok araştırmacı tarafından da belirtildiği gibi her bölge mutlaka kendi normogramlarını çıkarmalı ve hasta takipleri de bu normogramlara göre yapılmalıdır. Bu tür çalışmaların preterm ve term yenidoğanlarda, farklı bölgelerde ve çok daha fazla yenidoğanı dahil ederek yapılması Türkiye'nin kendi referans aralıklarını oluşturmasına ve bu değerleri kullanmasına olanak sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmaya 1.1.2008 ile 5.6.2010 tarihleri arasında, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesinde doğan, ilk 24 saatte tam kan sayımı yapılan ve çalışma kriterlerine uyan 311 sağlıklı yenidoğan dahil edilmiştir.

Bu çalışmada yenidoğanların tam kan sayımı parametreleri ile anneye (anne yaşı, doğum şekli ve gebelik sayısı) ve bebeğe (vücut ağırlığı ve cinsiyet) ait faktörlerin bu parametreler üzerine etkileri araştırılmıştır.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

1. **Hemoglobin:** Ortalama değer 17.30 g/dL (11.9-23.8 g/dl). Dağılım eğrisine göre 5p: 14.10 g/dL, 95p: 20.74 g/dL

Sezeryanla doğan yenidoğanların Hb değerleri normal yolla doğanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur

2. **Hematokrit:** Ortalama % 50.67 (% 30.8-70,1). Dağılım eğrisine göre 5p: %39.92, 95p: 61.28.
3. **RBC:** Ortalama 4.76 mil./ μ l (2.53-7.75 mil./ μ l). Dağılım eğrisine göre 5p: 3.67 mil./ μ l 95p: 5.81 mil./ μ l.
4. **MCV:** Ortalama 106.11 fL (83.4-150.9 fL). Dağılım eğrisine göre 5p: 99.46 fL, 95p: 114.34 fL
5. **MCH:** Ortalama 36.49 pg (28.4-58.5 pg). Dağılım eğrisine göre 5p: 32 pg, 95p: 42.12 pg.
6. **MCHC:** Ortalama 34.39 g/dL (27.5-49 g/dL). Dağılım eğrisine göre 5p: 31.5 g/dL, 95p: 39.74 g/dL.
7. **RDW:** Ortalama % 17.27 (% 13.6-26.3). Dağılım eğrisine göre 5p: % 15.06 95p: % 20.10.

8. **Trombosit:** Ortalama 253.450/mm³ (80-501). Dağılım eğrisine göre 5p: 135.600/mm³ 95p: 382.600/mm³
9. **MPV:** Ortalama 7.61 fL (4.9-10.9 fL). Dağılım eğrisine göre 5p: 6.30 fL 95p: 8.88 fL.
10. **Beyaz küre:** Ortalama 18.273 10³/μL (6.8-57.8 10³/μL). Dağılım eğrisine göre 5p: 10.56 10³/μL 95p: 28.20 10³/μL olarak saptandı.

Normal spontan vajinal yol ile doğanların beyaz küre sayıları yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanamamıştır (p=0.166).
11. Anne yaşı 29-45 yaş arasında olan grupta MCH anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.006).
12. Gebelik sayısı ile tam kan sayımı parametreleri arasında bir ilişki saptanamamıştır (p>0.05).
13. Sezeryan ile doğan yenidoğanların Hb değerleri normal yol ile doğanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.025).
14. Vücut ağırlığı ile tam kan sayımı parametreleri arasında bir ilişki saptanamamıştır (p>0.05).
15. Cinsiyet ile tam kan sayımı parametreleri arasında bir ilişki saptanamamıştır (p>0.05).

7.KAYNAKLAR

1. Christensen RD, Henry E, Jopling J, Wiedmeier SE. The CBC: reference ranges for neonates. *Semin Perinatol.* 2009 Feb;33(1):3-11.
2. Milcic TL. The Complete Blood Count Neonatal Netw. 2010 Mar-Apr 1;29(2):109-15.
3. Qaiser DH, Sandila MP, Ahmed ST, Kazmi T. Haematological reference values for full-term, healthy, newborns of Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 2009 Sep;59(9):618-22.
4. Abdurrahman MB, Adekoje MA. Haematological values in Northern Nigerian neonates. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1983;77(6):786-8.
5. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (eds). *Temel Pediatri.* Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri 2010:967-974.
6. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics,* 18 th ed. Philadelphia: Saunders 2007:1997-2003
7. Li Z, Li L. Understanding hematopoietic stem-cell microenvironments. *Trends Biochem Sci.* 2006 Oct;31(10):589-95. Epub 2006 Sep 5.
8. Hann, I.M. (1991) Development of blood in fetus. *Fetal and Neonatal Haematology* (ed. By I. M. Hann, B. E. S. Gibson and E. Letsky), pp. 1-28. Bailliere Tindall, London.
9. Pahal GS, Jauniaux E, Kinnon C, Thrasher AJ, Rodeck CH. Normal development of human fetal hematopoiesis between eight and seventeen weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Oct;183(4):1029-34.
10. Nathan DG. Regulation of hematopoiesis. *Pediatr Res.* 1990 May;27(5):423-31.
11. Fey MF. Normal and malignant hematopoiesis. *Ann Oncol.* 2007 Jan;18 Suppl 1:i9-i13.
12. Dame C, Juul SE. The switch from fetal to adult erythropoiesis. *Clin Perinatol.* 2000 Sep;27(3):507-26.
13. Iyer NV, Kotch LE, Agani F, Leung SW, Laughner E, Wenger RH, Gassmann M, Gearhart JD, Lawler AM, Yu AY, Semenza GL. Cellular and developmental

- control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 alpha. *Genes Dev.* 1998 Jan 15;12(2):149-62.
14. Zanjani ED, Ascensao JL, McGlave PB, Banisadre M, Ash RC. Studies on the liver to kidney switch of erythropoietin production. *J Clin Invest.* 1981 Apr;67(4):1183-8.
 15. Moritz KM, Lim GB, Wintour EM. Developmental regulation of erythropoietin and erythropoiesis. *Am J Physiol.* 1997 Dec;273(6 Pt 2):R1829-44.
 16. Crafts RC, Meineke HA. The anemia of hypophysectomized animals. *Ann N Y Acad Sci.* 1959 Jun 25;77:501-17.
 17. Halvorsen S. Plasma erythropoietin levels following hypothalamic stimulation in the rabbit. *Scand J Clin Lab Invest.* 1961;13:564-75.
 18. Mirand EA, Grace JT, Johnston GS, Murphy GP. Effects of Hypothalamic Stimulation on the Erythropoietic Response in the Rhesus Monkey. *Nature* 204, 1163 - 1165 (19 December 1964).
 19. Lim GB, Dodic M, Earnest L, Jeyaseelan K, Wintour EM. Regulation of erythropoietin gene expression in fetal sheep by glucocorticoids. *Endocrinology.* 1996 May;137(5):1658-63.
 20. Tan CC, Eckardt KU, Firth JD, Ratcliffe PJ. Feedback modulation of renal and hepatic erythropoietin mRNA in response to graded anemia and hypoxia. *Am J Physiol.* 1992 Sep;263(3 Pt 2):F474-81.
 21. Luo HY, Liang XL, Frye C, Wonio M, Hankins GD, Chui DH, Alter BP. Embryonic hemoglobins are expressed in definitive cells. *Blood.* 1999 Jul 1;94(1):359-61.
 22. Wu H, Liu X, Jaenisch R, Lodish HF. Generation of committed erythroid BFU-E and CFU-E progenitors does not require erythropoietin or the erythropoietin receptor. *Cell.* 1995 Oct 6;83(1):59-67.
 23. Tavassoli M. Embryonic and fetal hemopoiesis: an overview. *Blood Cells.* 1991;17(2):269-81; discussion 282-6.
 24. Lacombe C, Mayeux P. The molecular biology of erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14 Suppl 2:22-8.

25. Enders A, King B: Development of the human yolk sac and yolk sac tumors. Berlin, Springer, 1993, p 33
26. Zon LI. Developmental biology of hematopoiesis. *Blood*. 1995 Oct 15;86(8):2876-91.
27. Enzan H. Electron microscopic studies of macrophages in early human yolk sacs. *Acta Pathol Jpn*. 1986 Jan;36(1):49-64.
28. Palis J, Robertson S, Kennedy M, Wall C, Keller G. Development of erythroid and myeloid progenitors in the yolk sac and embryo proper of the Mouse. *Development*. 1999 Nov;126(22):5073-84.
29. Huyhn A, Dommergues M, Izac B, Croisille L, Katz A, Vainchenker W, Coulombel L. Characterization of hematopoietic progenitors from human yolk sacs and embryos. *Blood*. 1995 Dec 15;86(12):4474-85.
30. Kelemen E, Calvo W, Flidner TM: Atlas of Human Haematopoietic Development. New York, Springer, 1979
31. Thomas DB, Yoffey JM. Human foetal haematopoiesis. II. Hepatic haematopoiesis in the human foetus. *Br J Haematol*. 1964 Apr;10:193-7.
32. Thomas DB, Yoffey JM. Human foetal haemopoiesis. I. The cellular composition of foetal blood. *Br J Haematol*. 1962 Jul;8:290-5.
33. Huisman TH. The structure and function of normal and abnormal haemoglobins. *Baillieres Clin Haematol*. 1993 Mar;6(1):1-30.
34. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion of red blood cells. *Blood Transfus*. 2009 Jan;7(1):49-64.
35. Ratisawadi V, Plubrukarn R, Trakulchang K, Puapondh Y. Developmental outcome of infants with neonatal polycythemia. *J Med Assoc Thai*. 1994 Feb;77(2):76-80.
36. Singh M, Singhal PK, Paul VK, Deorari AK, Sundaram KR. Polycythemia in the newborn: do asymptomatic babies need exchange transfusion?. *Indian Pediatr*. 1990 Jan;27(1):61-5.
37. Chalmers EA. Neonatal coagulation problems. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F475-F478.

38. By Maureen, Andrew, Bosco Paes, Ruth Milner, Marilyn Johnston, Lesley Mitchell, Douglas M. Tollefsen, and Peter Powers. Development of the Human Coagulation System in the Full-Term Infant. *Blood*. Vol 70, No 1 (July), 1987: pp 165-172 165.
39. Gibson B. Neonatal haemostasis. *Archives of Disease in Childhood*, 1989, 64, 503-506.
40. Sola MC, Del Vecchio A, Rimsza LM. Evaluation and treatment of thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*. 2000 Sep;27(3):655-79.
41. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr*. 1979 Jul;95(1):89-98.
42. Kayiran SM, Ozbek N, Turan M, Gürakan B. Significant differences between capillary and venous complete blood counts in the neonatal period. *Clin Lab Haematol*. 2003 Feb;25(1):9-16.
43. Mukiibi JM, Mtimavalye LA, Broadhead R, Mzula E, Dzinyemba WE, Merrick R, Khoromana CO, Ching'ani GW. Some haematological parameters in Malawian neonates. *East Afr Med J*. 1995 Jan;72(1):10-4
44. Qaiser DH, Sandila MP, Kazmi T, Ahmed ST. Influence of maternal factors on hematological parameters of healthy newborns of Karachi. *Pak J Physiol* 2009;5(2)
45. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol*. 2008 Apr;28(4):275-81. Epub 2008 Jan 17.
46. Hasan R, Inoue S, Banerjee A. Higher white blood cell counts and band forms in newborns delivered vaginally compared with those delivered by cesarean section. *Am J Clin Pathol*. 1993 Aug;100(2):116-8.
47. Bae SY, Yoon SY, Lim CS, Kim KH, Choi BM. Hematological profile of Korean very low birth weight infants. *J Perinat Med*. 2008;36(3):248-52.
48. Weinberg AG, Rosenfeld CR, Manroe BL, Browne R. Neonatal blood cell count in health and disease. II. Values for lymphocytes, monocytes, and eosinophils. *J Pediatr*. 1985 Mar;106(3):462-6.

49. Perrone S, Vezzosi P, Longini M, Marzocchi B, Tanganelli D, Testa M, Santilli T, Buonocore G; Gruppo di Studio di Ematologia Neonatale della Società Italiana di Neonatologia. Nucleated red blood cell count in term and preterm newborns: reference values at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005 Mar;90(2):F174-5.
50. Mouzinho A, Rosenfeld CR, Sánchez PJ, Risser R. Revised reference ranges for circulating neutrophils in very-low-birth-weight neonates. *Pediatrics.* 1994 Jul;94(1):76-82.
51. Wasiluk A, Osada J, Dabrowska M, Szczepański M, Jasinska E. Does prematurity affect platelet indices ? *Adv Med Sci.* 2009;54(2):253-5.
52. Jopling J, Henry E, Wiedmeier SE, Christensen RD. Reference ranges for hematocrit and blood hemoglobin concentration during the neonatal period: data from a multihospital health care system. *Pediatrics.* 2009 Feb;123(2):e333-7.
53. Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC, Christensen RD. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system. *J Perinatol.* 2009 Feb;29(2):130-6. Epub 2008 Sep 25.
54. Christensen RD, Jopling J, Henry E, Wiedmeier SE. The erythrocyte indices of neonates, defined using data from over 12,000 patients in a multihospital health care system. *J Perinatol.* 2008 Jan;28(1):24-8. Epub 2007 Nov 1.
55. Ogala WN. Haematological values in healthy Nigerian infants. *Ann Trop Paediatr.* 1986 Mar;6(1):63-6.
56. Beverley DW, Inwood MJ, Chance GW, Schaus M, O'Keefe B. 'Normal' haemostasis parameters: a study in a well-defined inborn population of preterm infants. *Early Hum Dev.* 1984 Apr;9(3):249-57.
57. Ozyürek E, Cetintaş S, Ceylan T, Oğuş E, Haberal A, Gürakan B, Ozbek N. Complete blood count parameters for healthy, small-for-gestational-age, full-term newborns. *Clin Lab Haematol.* 2006 Apr;28(2):97-104.
58. Walka MM, Sonntag J, Dudenhausen JW, Obladen M. Thrombopoietin concentration in umbilical cord blood of healthy term newborns is higher than in adult controls. *Biol Neonate.* 1999;75(1):54-8.

59. Sola MC, Juul SE, Meng YG, Garg S, Sims P, Calhoun DA, Dame JB, Christensen D. Thrombopoietin (Tpo) in the fetus and neonate: Tpo concentrations in preterm and term neonates, and organ distribution of Tpo and its receptor (c-mpl) during human fetal development. *Early Hum Dev.* 1999 Jan;53(3):239-50.