



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

UMBİLİKAL KORD KANI
IRF DEĞERİNİN PERİNATAL OLAYLAR
İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Zarife Esra ERDEM DURSUN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr.Didem ALİEFENDİOĞLU

KIRIKKALE

2015

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**

**UMBİLİKAL KORD KANI
IRF DEĞERİNİN PERİNATAL OLAYLAR
İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Zarife Esra ERDEM DURSUN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr.Didem ALİEFENDİOĞLU

KIRIKKALE

2015

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Didem ALİEFENDİOĞLU
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı Başkanı

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Ülker KOÇAK
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
Üye

Doç.Dr.Meryem ALBAYRAK
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
Üye

TEŞEKKÜR

Hekimliğin öğrenilmesinde ana kademelerden biri olan asistanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince hem hekimliğiyle hem de hayata yaklaşımıyla bizlere örnek olan, bilgisini ve deneyimlerini her zaman çok cömertçe bizlerle paylaşan, zorlu tez çalışmamın planlaması, yönlendirilmesi ve hazırlanmasında desteğini esirgemeyen bölümümüz Anabilim Dalı başkanı değerli hocam Prof.Dr.Didem Aliefendioğlu'na,

Her türlü bilimsel katkı ve desteğini esirgemeyen, beni sabırlı ve anlayışlı yaklaşımlarıyla yönlendiren, daima teşvik ve özveride bulunan, üzerimde büyük emeği olan, ihtiyaç duyduğum her an bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bana yol gösteren kliniğimizin usta hocaları Prof.Dr. Selda Bülbül, Prof.Dr. Ayça Törel Ergür'e, Prof.Dr. Fulya Gülerman'a, Doç.Dr. Meryem Albayrak, Yrd.Doç.Dr. Cihat Şanlı'ya ve eğitimimde büyük katkıları olan hocalarım Prof.Dr. Y.K.Yavuz Güner'e, Prof.Dr.Cüneyt Ensari'ye,

Tezimin hazırlanmasında katkılarından dolayı Uzm.Dr.Nilüfer Güzoğlu'na,

Rotasyonlarım sırasında çalışma şansı yakaladığım Prof.Dr. Nevin Sağsöz'e, kıymetli hocam Prof.Dr. Ayşe Anıl Karabulut'a, Yrd.Doç.Dr. Yasemin Dere Günal'a, Yrd.Doç.Dr. Burcu Ersöz Alan'a, ,

Asistanlığımın ilk zamanlarında engin tecrübelerini aktaran ve ustalığıyla hatırlayacağım kıdemli abim Ramazan Dulkadir'e,

Berber çalıştığımız değerli uzmanlarıma, tezimin veri toplama aşamasında destekleri bulunan kliniğimizdeki asistan doktor arkadaşlarıma; kliniğimizin hemşire hanımlarına ve bütün personeline,

Hayatım boyunca benden emeğini, sevgisini ve şefkatini esirgemeyen, bu yüzden kendimi çok şanslı hissettiren, haklarını hiçbir şekilde ödeyemeyeceğim Ailem'e,

Hayat mücadelesini birlikte göğüslediğimiz, zorluklarla dolu eğitim hayatında sürekli beni destekleyen sevgisi ile güç veren ve her zaman yanımda olan Eşim'e ve en kıymetli vaktini bana ayıran gülüşü herşeye değer biricik Oğlum'a

en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Zarife Esra ERDEM DURSUN

Kırıkkale-2015

ÖZET

ERDEM DURSUN,ZE., Umbilikal Kord Kanı IRF Değerinin Perinatal Olaylar İle İlişkinin araştırılması, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale,2015.

Yenidoğanda hematopoez yetişkin bireylerden farklılık göstermektedir. Son yıllarda teknolojidaki son ilerlemeler ile klinisyenlere daha kesin retikülosit sayımları ve önemli değer taşıyabilecek yeni retikülosit parametreleri kullanıma girmiştir. Eritropoezin bağımsız bir parametresini temsil eden, yeni bir parametre olan retikülosit olgunluk indeksi veya IRF, gelecek için büyük bir ümit vermektedir. Bu çalışmada yenidoğanlarda IRF' nin klinikte kullanımı için bebeklerin ve annelerinin klinik ve demografik özelliklerine göre kullanılabilir referans aralıklarının oluşturulması planlanmıştır.

Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesinde doğan çalışmaya alınma kriterlerini taşıyan 123 bebek dahil edilmiştir. Doğumhanede çalışmaya alınan tüm bebeklerden umbilikal venöz kan örneği kordon klemplendikten hemen sonra plasenta tarafından uygun tüplere alınarak laboratuvara gönderilmiştir. Tam kan ve IRF parametreleri için Beckman Coulter LH 780 ®, Kan gazı parametreleri için Siemens Rapidlab 348 ® kullanılmıştır.

Çalışmaya 59' u kız, 64' ü erkek olmak üzere 123 bebek alınmıştır. Bebeklerin 24' ü preterm, 99' u term olarak doğmuş, doğumların 32' si normal doğum ile, 91' i sezaryen ile gerçekleşmiştir. Bebeklerin doğum persantillerine bakıldığında 19' u SGA, 98'i AGA, 6' sı LGA bebektir. Annelerin 10' unda preeklampsi, 7' sinde diyabet, 4' ünde çoğul gebelik, 14' ünde sigara öyküsü vardır. Bebeklerin gestasyonel haftası dışındaki değişkenlere göre kord kanı IRF değeri arasında anlamlı bir fark yoktur. Term bebeklerde ortanca IRF değeri preterm bebeklerden daha yüksek bulunmuştur. Grup genelinde ortanca IRF değeri ve referans aralığı sırasıyla 0.51 ve 0.16-0.85, preterm grupta 0.34 ve 0.16-0.73, term grupta 0.52 ve 0.17-0.89 bulunmuştur. Değişkenlere göre diğer tam kan ve kan gazı parametreleri arasında anlamlı farklılıklar bulunmaktadır.

Çalışma sonuçlarının literatürdeki benzer çalışma grubuna sahip yayınların sonuçları ile benzer sonuçlar, farklı çalışma grubuna sahip yayınlar ile farklı sonuçlar göstermesi pediatrik grup için farklı referans değerlerinin gerekliliğini göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Umbilikal kord kanı, yenidoğan, yeni parametre, immatür retikülosit fraksiyonu, IRF



ABSTRACT

ERDEM DURSUN,ZE., Investigation of The Relationship Between Umbilical Cord Blood IRF Level and Perinatal Events, Kirikkale University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics. Thesis of Speciality, Kirikkale, 2015

Newborn hematopoiesis show differences from adults. By the advances in technology, exact reticulocyte counts and new reticulocyte parameters can be calculated which carry significant value to clinicians. A new parameter, IRF -reticulocyte maturity index- which representing an independent parameter of erythropoiesis gives a great hope for the future. In this study, establishment of reference intervals of IRF for newborns was planned for use in the clinics according to available clinical and demographic characteristics of the baby and mother.

Study was conducted at the Kirikkale University Medical Faculty Hospital with 123 newborn who carry criteria of inclusion. Umbilical venous blood samples are taken into suitable tubes immediately after cord clamping in the delivery room and send to the hospital laboratory. Beckman Coulter LH 780 ® is used the CBC and IRF parameters and Siemens Rapidlab 348 for blood gas parameters. For the reference ranges, 2.5 and 97.5 percentiles were used.

Study group was consisted of 59 female and 64 male newborns. 24 of the babies born as preterm and 99 of the babies as term. 32 of the babies born with vaginal birth while 91 of them with caesarean section. As percentiles of birth, 19 of the baby was SGA, 98 of them AGA and 6 of them LGA. There was a history of preeclampsia in 10 mothers, diabetes in 7 mothers, multiple pregnancy in 4 mothers and smoking in 14 mothers. There was no significant difference between groups for IRF, but gestational week. Term newborns have higher median IRF values than preterm ones. IRF median value and reference range was 0.51 and 0.16-0.85 for general group, 0.34 and 0.16-0.73 for preterm newborns and 0.52 ve 0.17-0.89 for term newborns, respectively. There was significant differences between groups for CBC and blood gas parameters.

The results of this study showed that newborns need their special reference ranges for IRF by showing similar results with the literature which has similar study populations while showing differences from the literature which has not similar study populations.

Keywords: Umbilical cord blood, newborn, new parameters, immature reticulocyte fraction, IRF



İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Gelişimsel Hematopoez	3
2.2 Kemik İliğinin Yapısı ve Kök Hücre Farklılaşması	6
2.2.1 Granülositopoez	8
2.2.2 Trombopoez	10
2.2.3 Eritropoez	11
2.3 Yenidoğan Hematolojisi	14
2.3.1 Gelişimsel Hematopoez	14
2.3.2 Hemoglobin	17
2.4 Yenidoğanda Hematolojik Patolojiler	28
2.4.1 Fetal anemi	28
2.4.2 Yenidoğan anemisi	28
2.4.3 Yenidoğanda Anemi Nedenleri	29
2.4.4 Yenidoğan Bebekte Hemostaz	38
2.5 Tam Kan Sayımı	39
3. MATERYAL VE METOT	51
3.1 Çalışmanın Tanımlamaları	51
3.1.1 Çalışma Grubu	51
3.1.2 Hasta Kriterleri	51
3.1.3 Çalışmaya Alınma Kriterleri	51
3.1.4 Çalışma Dışı Kalma Kriterleri	51
3.2 Değerlendirilen Parametreler	52
3.3 Örnekler ve Kullanılan Laboratuvar Sistemleri	53
3.4 İstatistiksel Analiz	54
4. BULGULAR	55

5.TARTIŞMA	93
6.SONUÇ	101
7.KAYNAKLAR	103



SİMGELER VE KISALTMALAR

2-3 DPG	: 2-3-difosfogliserat
6FG	: 6-fosfoglukonik asit
Ab	: Antikor
Ag	: Antijen
AGA	: Appropriate Gestational Age
aPTZ	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ATP	: Adenozin trifosfat
BFU-E	: Burst-Forming Units, Erythroid
BFU-MK	: Burst Forming Unit-Megakaryocytes
C/S	: Sezaryen
CFU-E	: Eritrod Öncüllerini Yapan Koloniler
CFU-MK	: Colony-Forming Unit-Megakaryocytes
CMV	: Sitomegolavirus
CXCR4	: Kemokin Reseptör-4
CV	: Varyasyon Katsayısı
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EPO	: Eritropoetin
G-6-F	: Glikoz-6-Fosfat
G-6-P-D	: Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
G-CSF	: Granulosit Koloni Stimule eden Faktor
GM-CSF	: Granulosit-Makrofaj Koloni Stimule eden Faktor
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
HIF-1	: Hipoksi İle İndüklenen Faktor-1
HMF	: Heksozmonofosfat
HNF-1	: Hepatik Nükleer Faktör-1
HPA	: Human Platelet Antijen
Ig	: İmmunglobulin
IL-1	: İnterlökin 1
IRF	: Olgunlaşmamış Retikülosit Fraksiyonu

IUGR	: İntrauterin Gelişim Geriliği
ISLH	: Uluslararası Laboratuar Hematoloji Birliği
LGA	: Large for Gestational Age
MCH	: Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
M-CSF	: Makrofaj Kolonileri Stimule Eden Faktör
MCV	: Mean Corpuscular Volume
MPV	: Ortalama Platelet Hacmi
mRNA	: Messenger Ribonükleik Asit
NAD+	: Oksidize Nikotinamid-Adenin-Dinükleotid
NADPH	: Nikotinamid Adenozin Dinükleotid Fosfat
NCCLS	: National Committee for Clinical Laboratory Standards
NSD	: Normal Spontan Doğum
OEH	: Ortalama eritrosit hacmi
PaO2	: Parsiyel Oksijen
Plt	: Platelet
PZ	: Protrombin Zamanı
RBC	: Kırmızı Küre Sayısı
RDW	: Red Cell Distribution Width
Rh	: Rhesus
RhoGAM	: İnsan anti-D
rHuEPO	: rekombinant Eritropoetin
RNA	: Riboznükleik Asit
SCF	: Stem Cell Factor
SDF-1	: Stroma Kaynaklı Faktor-1
SGA	: Small for Gestational Age
TKS	: Tam Kan Sayımı
TORCH	: Toxoplazmozis, Rubella, Sitomagalovirus, Herpes Simplex Virus
TPO	: Trombopoetin
YDİP	: Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma
MCVr	: Ortalama Retikülosit Volumü
CHr	: Retikülosit Hemoglobin İçeriği

ŞEKİLLER

Şekil 1: Hemoglobin tetramerinin 3D molekülü	18
Şekil 2 : Embriyonik dönemden erken bebeklik dönemine kadar olan hemoglobin ve globin değışiklikleri	20
Şekil 3: Kleiheur Betke testi periferik kan yaymasında eozin ile boyanmış maternal ve fetal eritrositler	30
Şekil 4: Çalışma grubundaki bebeklerin gebelik haftasına göre doğum persantilleri ve cinsiyet dağılımı	56
Şekil 5: Bebeklerin IRF değerlerinin dağılımı	85
Şekil 6: Hastaneye primer yatış tanısına göre ortalama IRF değerlerinin dağılımı	88
Şekil 7: IRF değeri ile MCHC değerlerinin korelasyonu	91
Şekil 8: Term ve preterm gruplarda IRF değerleri	92

TABLULAR

Tablo 1: İntrauterin Dönemde ve Doğumda Hematolojik Değerler	6
Tablo 2: Embriyonik hemoglobinler	19
Tablo 3: Term ve Preterm yenidoğanda lökosit sayısı (10^3 hücre/mm ³)	24
Tablo 4: Normal trombosit sayısı	26
Tablo 5: Term yenidoğanda ilk iki haftada normal hematolojik değerler	27
Tablo 6: Kordon kanına ait normal hemoglobin düzeyleri	29
Tablo 7: Farklı klinik durumlarda mutlak retikülosit sayıları ile olgunlaşmamış retikülosit fraksiyon değerleri arasındaki etkileşimler	50
Tablo 8: Çalışma grubundaki bebek ve anne özelliklerinin dağılımı	55
Tablo 9: Gebelik haftasına göre çalışma grubundaki bebek ve anne özelliklerinin dağılımı	57
Tablo 10: Çalışmaya alınan bebeklerin ve annelerinin özellikleri	58
Tablo 11: Bebekle ilgili klinik özelliklerinin cinsiyete göre karşılaştırılması	59
Tablo 12: Anne ve bebeklerin laboratuvar özelliklerinin bebeğin cinsiyetine göre karşılaştırılması	60
Tablo 13: Bebekle ilgili klinik özelliklerinin doğum şekline göre karşılaştırılması	61
Tablo 14: Anne ve bebeklerin laboratuvar özelliklerinin bebeğin doğum şekline göre karşılaştırılması	62
Tablo 15: Bebekle ilgili klinik özelliklerinin canlandırma uygulamasına göre karşılaştırılması	63
Tablo 16: Anne ve bebeklerin laboratuvar özelliklerinin bebeğe uygulanan canlandırma uygulaması varlığına göre karşılaştırılması	64
Tablo 17: Bebekle ilgili klinik özelliklerinin hastanede yatış durumu göre karşılaştırılması	65
Tablo 18: Anne ve bebeklerin laboratuvar özelliklerinin bebeğin hastanede yatış durumuna göre karşılaştırılması	66
Tablo 19: Bebekle ilgili klinik özelliklerinin yatıştaki son duruma göre karşılaştırılması	67
Tablo 20: Anne ve bebeklerin laboratuvar özelliklerinin bebeğin yatıştaki son durumuna göre karşılaştırılması	68
Tablo 21: Bebekle ilgili klinik özelliklerinin annede preeklampsi varlığına göre karşılaştırılması	69

Tablo 22: Anne ve bebeklerin laboratuvar özelliklerinin annede preeklampsi varlığına göre karşılaştırılması	70
Tablo 23: Bebekle ilgili klinik özelliklerinin annedeki diyabet varlığına göre karşılaştırılması	71
Tablo 24: Anne ve bebeklerin laboratuvar özelliklerinin annede diyabet varlığına göre karşılaştırılması	72
Tablo 25: Bebekle ilgili klinik özelliklerinin mevcut gebeliğin çoğul gebelik olma durumuna göre karşılaştırılması	73
Tablo 26: Anne ve bebeklerin laboratuvar özelliklerinin mevcut gebeliğin çoğul gebelik olma durumuna göre karşılaştırılması	74
Tablo 27: Bebekle ilgili klinik özelliklerinin antenatal steroid uygulaması varlığına göre karşılaştırılması	75
Tablo 28: Anne ve bebeklerin laboratuvar özelliklerinin antenatal steroid uygulaması varlığına göre karşılaştırılması	76
Tablo 29: Bebekle ilgili klinik özelliklerinin annede sigara öyküsüne göre karşılaştırılması	77
Tablo 30: Anne ve bebeklerin laboratuvar özelliklerinin annede sigara öyküsüne göre karşılaştırılması	78
Tablo 31: Bebekle ilgili klinik özelliklerinin doğum persantillerine göre karşılaştırılması	79
Tablo 32: Anne ve bebeklerin laboratuvar özelliklerinin bebeğin doğum persantillerine göre karşılaştırılması	80
Tablo 33: Bebekle ilgili klinik özelliklerinin primer yatış tanısına göre karşılaştırılması	81
Tablo 34: Anne ve bebeklerin laboratuvar özelliklerinin bebeğin hastaneye primer yatış tanısına göre karşılaştırılması	82
Tablo 35: Bebekle ilgili klinik özelliklerinin gebelik haftasına göre karşılaştırılması	83
Tablo 36: Anne ve bebeklerin laboratuvar özelliklerinin gebelik haftasına göre karşılaştırılması	84
Tablo 37: Birinci ve beşinci dakika APGAR skorları ile kan gazı değerlerinin korelasyonu	85
Tablo 38: Umbilikal kord kanı IRF Değerinin değişenlere göre dağılımı	86
Tablo 39: Umbilikal kord kanı IRF Değerinin term ve preterm bebeklerde değişenlere göre dağılımı	87
Tablo 40: Gebelik süresine göre IRF değerlerinin karşılaştırılması	88
Tablo 41: Umbilikal kord kanı IRF değerinin diğer ölçümsel değişenlerle korelasyonu	89

Tablo 42: Umbilikal kord kanı IRF değerinin diğer ölçümsel değişenlerle korelasyonu	89
Tablo 43: Umbilikal kord kanı IRF değerinin gebelik süresine göre diğer ölçümsel değişenlerle korelasyonu	90
Tablo 44: Umbilikal kord kanı IRF değerinin gebelik süresine göre diğer ölçümsel değişenlerle korelasyonu	90
Tablo 45: Grup genelinde ve gestasyonel haftaya göre IRF referans değerleri	92



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğanda hematopoez yetişkin bireylerden farklılık göstermektedir. Yetişkin bireylerde kemik iliği büyük rol üstlenirken bebeklerde gestasyonel haftalara göre özellikle eritroid seride farklılıklar gözlenmektedir. Antenatal dönemde yolk salk, aortanın ventral yüzü, karaciğer ve kemik iliği kan üretimde rol alırken gebeliğin ilerleyen zamanlarında eritrosit üretimi kemik iliğine kaymaktadır. Eritrosit serilerinin klinikte sık kullanılan formları retikülositler ve olgunlaşmış eritrositlerdir. Retikülosit ölçümleri içerisinde de olgunlaşmamış retikülositlerin ölçümü gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır.

Retikülosit olgunlaşmamış eritrositlerin en son safhasıdır. Retikülosit veya olgunlaşmamış RNA içeren çekirdeksiz eritrosit sayımı, kemik iliğinin anemi gibi bir fizyolojik duruma yanıt olarak, eritrosit sentezleme ve dolaşıma verme kapasitesi hakkında yararlı bilgiler vermektedir. Retikülositler ilikten kana geçtikten bir gün sonra RNA'larını kaybeden olgunlaşmamış eritrositler olduğundan, retikülosit sayısı eritrosit üretim hızının bir göstergesidir. Retikülosit sayısı kemik iliğinin eritropoetik aktivitesi hakkında fikir verir ve MCV gibi anemilerin sınıflandırılmasında kullanılan kliniğe yardımcı önemli bir parametredir.

Son yıllarda teknolojidaki son ilerlemeler ile klinisyenlere daha kesin retikülosit sayımları ve önemli değer taşıyabilecek yeni retikülosit parametreleri kullanıma girmiştir. En fazla ümit veren parametrelerden biri tıbbi uygulamalarda pratik yarar sağlayan olgunlaşmamış retikülosit fraksiyonudur. IRF, plazma transferrin reseptörü veya serum eritropoetin düzeyleri gibi daha karmaşık ve daha pahalı testlere göre daha ekonomik bir alternatif olabilir.

Retikülosit olgunluk indeksi veya IRF, eritropoezin bağımsız bir parametresini temsil eden, retikülositlerdeki orantılı RNA ölçümü olarak tarif edilebilir. Retikülosit olgunluk ölçümünü sağlayan bu parametre olgunlaşmamış hücrelerin toplam retikülositlere veya eritrositlere oranı olarak da tanımlanır. Olgunlaşmamış retikülositler değişime uğramış veya strese olmuş hücreler olarak adlandırılır. IRF eritrositlerin sola kaymış hücreleri olarak da adlandırılır.

Bu yeni parametre gelecek için büyük bir ümit vermektedir ve klinisyenlere ve araştırmacılara eritropoez dinamikleri hakkında daha fazla bilgi verebilir.

Yerli ve yabancı literatür incelendiğinde retikülosit parametreleri üzerinde yapılan çalışma sayısı fazla değildir. IRF ise henüz yeni sayılabilecek bir parametre olması nedeniyle bu konuda yapılan bilimsel çalışma yerli ve yabancı çalışma sayısı oldukça azdır. Yapılan çalışmalarda IRF değeri için oluşturulan belirli bir referans aralığı yoktur.

Yenidoğanlarda ve çocuklarda parametre belirlemek ve referans değeri oluşturmak için uygun birey seçimi yapmak yetişkinlere göre daha da güç olmaktadır. Yenidoğanlar için normal referans değerlerini incelemek alınan numunelerin hepsinin sağlıklı yenidoğarlardan ve aynı süre içerisinde alınmaması nedeniyle kolay değildir. Ayrıca yenidoğan ve çocuklarda yaş kavramı oldukça büyük önem arz etmektedir. Yenidoğanlarda hızla değişen metabolizma, hızla gerçekleşen organ gelişimleri ve fonksiyonları, strese verilen farklı vücut yanıtları nedeniyle yetişkinlerde yıllar ile ölçülen yaş kavramı yenidoğanlarda günler ile ifade edilebilmektedir.

Toplumların kendi bölgelerine göre referans aralıklarını belirlemesi ve yenidoğan bebekleri kendi referans aralıklarında değerlendirmesi gerektiği birçok çalışmada önerilmektedir (1, 2).

Bu çalışma ile hem bebek ve anne özelliklerine göre yenidoğanın kan gazı, plazma ve anne kanı plazma değerlerinin karşılaştırılmasını, hem de yenidoğanlarda IRF' nin klinikte kullanımını için bebeklerin ve annelerinin klinik ve demografik özelliklerine göre kullanılabilir referans aralıklarının oluşturulmasını 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 (3).

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 (4).

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, hemoglobin 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 (3).

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 (3).

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.

Uterustaki eritropoez sadece fetus tarafından üretilen eritroid büyüme faktörleriyle kontrol edilir. Eritropoetin (EPO) insanlarda plasentayı geçemez, bu yüzden maternal EPO üretiminin uyarılması fetal kırmızı hücre uyarılmasına sebep olmaz. Bununla birlikte maternal eritropoezin hipertransfüzyonla baskılanması, fetal eritropoezi baskılamaz. Fetal karaciğer birinci ve ikinci trimester boyunca, esas olarak monosit/makrofaj orjinli hücreler tarafından EPO üretir. 3.trimester ve yaşamın ilk birkaç haftası içinde bir zamanda, EPO üretiminin anatomik yeri karaciğerden böbreğe kayar. EPO üretiminin karaciğerden böbreğe geçişi için spesifik uyarı bilinmemektedir, fakat doğumda olan arteriyal oksijen basıncındaki ciddi değişimler buna sebep olabilir (5).

İntrauterin dönemde her hematopoetik organda, farklı hücre serileri daha fazla yapılır (3). Örneğin gestasyonun 18-20. haftalarında fetal karaciğerdeki hücrelerin %85'inden fazlası eritrosittir 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.

Eritroid seri indeksleri gestasyon boyunca değişir ve yaşamın ilk yılında değişmeye devam eder. Dolaşan eritrosit miktarı 2. ve 3. trimester boyunca giderek artar. Artan eritrosit konsantrasyonuna paralel olarak 2. trimester boyunca hematokrit düzeyi %30-40'ın üstüne çıkar ve 3. trimesterin kalan süresinde de term değerlerine kadar artmaya devam eder. Term hematokritleri %50-63 arasında değişir (Gecikmiş göbek bağı kesilmesi ve örnek alınan yere bağlı olarak değişir) (5).

Makrofajların oluşumu hem kemik iliği hem de karaciğerde, granüositlerin oluşumundan önce başlar ve makrofajların granüositlere 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 (4).

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde eritrosit ve granüosit yoğunluğu artar, makrofajlar azalır. Trombosit sayısı ise 18. haftadan itibaren sabit kalır (150000-400000/mm³) (3).

Ortalama eritrosit hacmi (OEH) gestasyon ve hücrelerin yaşam süresi ile ters orantılıdır. Eritrositlerin ortalama hücre hacmi embriyoda 180 fL'den daha fazladır, gebeliğin ortalarında 130 fL civarına düşer, daha sonra 40. gebelik haftasında 115 fl'ye kadar azalır (6).

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 ya da artmış MPV) kaynaklandığını belirlemeye yardımcı olabilir (3).

Tablo 1: İntrauterin Dönemde ve Doğumda Hematolojik Değerler (3)

Gebelik Haftası	Lökosit (x10/L)	Eritrosit (x10/L)	Hb(g/dL)	Hct (%)	OEH(fL)
18-21	2,57 ± 0,42	2,85 ± 0,36	11,69 ± 1,27	37,3 ± 4,3	131,1 ± 11
22-25	3,73 ± 2,17	3,09 ± 0,34	12,2 ± 1,60	38,6 ± 3,9	125,1 ± 7,8
26-29	4,08 ± 0,84	3,46 ± 0,41	12,91 ± 1,38	40,9 ± 4,4	118,5 ± 8,0
>30	6,40 ± 2,99	3,82 ± 0,64	13,64 ± 2,21	43,6 ± 7,2	114,4 ± 9,3
Term	18,1(9,0-30,0)	4,70 ± 0,40	16,5 ± 1,50	51,0 ± 4,5	108,0 ± 5,0

2.2 Kemik İliğinin Yapısı ve Kök Hücre Farklılaşması

Kemik içindeki meduller boşluklarda vasküler alanlar, hematopoetik hücreler ve kemik iliğinin destek dokusunu oluşturan özel stromal hücreler bulunur. Hematopoetik kök hücreler kemik iliğinde 1/10.000, periferik kanda 1/100.000, kordon kanında ise 1/100 oranındadır. Morfolojik olarak lenfosit benzeyen ancak mikroskopta kesin ayrımı mümkün olmayan belirgin nükleoluslu, bazofilik ve granülsüz sitoplazmalı hücrelerdir(5).

Kemik iliğindeki hematopoetik kök hücreler :

1. Kendini yenileyebilir (Self renewal),
2. Çok yönlü farklılaşabilir (Pluripotent),
3. Kemik iliğinden dolaşıma geçebilir (Mobilizasyon) veya tam tersi dolaşımdan kemik iliğine dönebilir (Homing),
4. Apoptoza gidebilir,
5. Özel şartlarda non-hematopoetik hücrelere farklılaşabilir (plastisite) (5).

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

içerisindedir. 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*: Sinuzoidal endotelyum ve hematopoetik hücreler vasküler nişin ögeleridir. 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 hemostatik kök hücredeki reseptörü ise α ve β integrindir (7).

Endotel hücreleri, osteoblast ve diğer stromal hücrelerde stromal 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 transendotelyal göç baslar (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 (selfrenewal). Çoğu hücre siklusunda istirahat (G0) fazındadır. Bu hücreler bazı büyüme faktörleri ile önce myeloid ve lenfoid öncül hücrelere yönelirler, sonra birden fazla aşama ile giderek bir seri hücreye doğru farklılaşıp olgun kan hücrelerini meydana getirirler (7).

2.2.1 Granülositopoez

Granülositler (nötrofiller, eozonofiller ve bazofiller hem antimikrobiyal hem de inflamatuvar yanıtta çok önemli olan, yaşam süresi kısa hücrelerdir. Granülositler, özellikle nötrofiller periferik kanda 3-6 saat yaşar (5).

İnsan vitellus 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 (4).

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 nötrofiller 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 (4).

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 (3).

Gebeliğin 3. trimesterinde fetusun dolaşımında birkaç nötrofil bulunur. Yirmi haftalık fetusun dolaşımında ortalama nötrofil sayısı 190/mm³'dur. (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 interleükin 1 (IL-1) gibi inflamatuvar maddelerle stimüle edilince G-CSF yaparlar. Buna karşılık preterm infantın kordon kanı, gestasyonun 24. haftasından küçük fetusların karaciğer ve kemik iliğinden izole edilen monositler LPS veya IL-1 uyarısından sonra çok az G-CSF yaparlar (3).

Bu düşük G-CSF oluşturma kapasitesine rağmen yenidoğanların nötrofil yüzeylerindeki G-CSF reseptörleri, sayı ve afinite bakımından yetişkinlerin nötrofilleriyle aynıdır (4). 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 fetusun santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem gibi farklı bölgelerinde de mevcut olup bu bölgelerin gelişmesine katkıda bulunur (3).

2.2.2 Trombopoez

Trombositler fetal dolaşımında post-gestasyonal 5-6. haftalarda görülmeye başlanırlar. İlk trimesterin sonunda ortalama trombosit sayısı 150000, ikinci trimester 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 (4). Normalde erişkinde kemik iliğinde megakaryosit, 2000 nükleuslu hücrede bir oranda görülür.

Megakaryositlerden trombosit yapımına trombopoez denir (3). 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-, CFUMK'da ise CD34+, HLA-DR+'dir. Bunlardan gelişen megakaryositler olgunlaştıkça büyüyerek küçük mononükleer hücrelerden büyük polipoid nükleuslu hücreler haline gelirler (3, 4, 9, 10).

Megakaryositlerin, megakaryosit progenitorlerinin aksine dizi oluşturma kapasiteleri yoktur. Onun yerine küçük tek çekirdekli hücrelerden, büyük çok çekirdekli hücrelere dönüşerek olgunlaşmaya giderler. Ayrıca endomitoz denen bir işlemle (hücre bölünmesi olmaksızın gelişen kromozom kopyalanması) DNA miktarlarını normalin 32-64 katına kadar arttırırlar (3, 4).

Normal erişkin kemik iliğinde megakaryosit ploidi 16 N'dir. Fetus ve yenidoğanda megakaryositler daha küçük, ploidi daha azdır ve erişkinine 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 (3).

Trombopoetin (TPO) megakaryositlerin en önemli fizyolojik büyüme faktörüdür ve geni 3q26.3-3q27'de bulunmaktadır. Megakaryositlerin öncül hücrelerden yapımı, çoğalması, olgunlaşması, plooidinin 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 faktör β azaltır. Trombopoetin sadece megakaryositleri değil, eritroid, myeloid ve multipotent hücreleri de stimüle eder (4).

2.2.3 Eritropoez

Kemik iliği hücreleri in vitro kültür ortamında 5-7 günde 30-100 normoblast içeren, eritropoetine (EPO) hassas, eritroid 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 (3, 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 uyararak 30-39 kd ağırlığında bir glikoproteindir. EPO gen ekspresyonunun düzenlenmesi oksijen duyarlı bir mekanizma içerir ve hem hipoksi hem de anemi mRNA transkripsiyonunu ve EPO üretimini uyararak eritropoezi uyarır (4). Reseptörleri en fazla eritroblastlarda olup retikülosit ve eritrositlerde yoktur.

Eritropoetin plasentadan geçmez, bu nedenle maternal EPO yapımı fetal eritrosit yapımını stimüle etmez. Keza annenin hipertransfüzyon ile eritropoezinin baskılanması fetal eritropoezi baskılamaz (3). 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 mikro çevreyi oluşturur ve kırmızı kan hücresi üretiminin çeşitli evrelerinde olgunlaşma, büyüme ve farklılaşmayı uyarır. Eritropoezi uyararak faktörlerin hiçbirinin EPO'dan daha önemli düzenleyici rolü yoktur (4). 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 faktor-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 prematüre bebeklerdeki gelişimi, hâlâ 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 trimesterde 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 (3, 4).

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 ilişkilidir 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.

Eritropoezde endokrin organlarla birlikte sinir sisteminin de görev aldığını gösteren çeşitli deneysel sonuçlar hipofizektomi yapılan farelerle gösterilmiştir (14). Hipofizektomi troidektomi ve adrenaektomi ile kombine edildiğinde ise anemi çok daha ciddi olmaktadır (14). Halvorsen hipotalamusu elektriksel olarak uyarılan farelerde retikülosit sayısında ve kırmızı küre kütlelerinde artış saptamıştır (15). Mirand ve ark. hipotalamusun supraoptik nükleusunun ve mesensefalonun peripendikuler çekirdeğinin ve laterna 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. Hipoksik uyarıda karaciğerin EPO üretimi aynı koşullarda böbreğin üretiminin yaklaşık %10'u kadardır ve karaciğerde EPO sentezi için gerekli olan süre daha uzundur (16). 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, en düşük hemoglobin değeri 8-12. haftalar arasında gözlenir ve 11.04 ± 0.9 g/dL civarındadır. Prematüre bebeklerde daha erken

dönemde, daha fazla düşme görülür. En düşük hemoglobin değerlerine 4-8. Haftalar arasında ulaşılır ve 7-8 g/dl civarındadır. 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 (3, 4).

Fetal Kan

Fetal kan kompozisyonu; ikinci ve üçüncü trimester sırasında belirgin bir şekilde değişir. Fetusta ortalama hemoglobin, progresif olarak 10'uncu haftada $9-0 \pm 2.8$ g/dl den 39'uncu haftada 16.5 ± 4.0 g/dl'ye artar. Fetal eritrositlerle birlikte MCV değeri de azalır; gestasyonun 18'inci haftasında MCV değeri ortalama 134 fl/hücre değerinde iken 30'uncu haftasında MCV 118 fl/hücre değerine düşer. Orta trimester sırasında total lökosit sayısı; 4 ile $4.5 \times 10^9/l$ arasında, lenfosit sayısının baskınlığı %80 ile %85 iken nötrofil sayısı %5-10 oranındadır. Dolaşımdaki çekirdekli hücre sayısı gestasyonun 18'inci haftasında ortalama % 12'den 30'uncu haftada %4'e düşmüştür. Trombosit sayısı; gestasyonun 15'inci haftasından doğuma kadar $150.000/\mu l$ den daha büyüktür (5).

Fetal kanda çok sayıda hematopoitik progenitörler dolaşır. Gestasyonun 12-19'uncu haftasında fetoskopi(prenatal tanı için fetusun direkt incelenmesi) ile elde edilen kan örnekleri; ortalama 20.450 BFU-E/ml ve 12.490 CFU-GM/ml olarak açıklanmıştır. bu değer yetişkinlerin periferik kanı ile karşılaştırıldığında oldukça yüksek bir değerdir. 26 ile 28 haftalık gestasyonda fetal hematopoeitik progenitörlerin döngü hızı; oldukça hareketsiz olan(0-5%) yetişkin iliğinden türetilen progenitörlerle karşılaştırıldığında neredeyse maksimumdur(%70-80) (5).

2.3 Yenidoğan Hematolojisi

2.3.1 Gelişimsel Hematopoez

Embriyonik dönemde hematopoez mezoblastik, hepatik ve myeloid dönem olmak üzere üçe ayrılır. Tüm kan hücreleri mezenkimden köken almaktadır (3).

Primitif eritropoez geniş CD34- eritroblastlar (>20µm), kan damarlarından farklılaşan, çekirdekli, ağırlıklı olarak embriyonik hemoglobin içeren ve eritropoetinden bağımsız hücreler ile karakterizedir (17, 18). Buna karşın asıl hematopoez 20µm'den küçük ve CD34+ fetal ve yetişkin hemoglobin üretebilen eritroblastlardan oluşur ve EPO'ya yüksek derecede bağımlıdır (19). Primitif eritroblastlar Janus kinaz 2 olmayan farede hayatta kalabilirlerken asıl eritroblastlar hayatta kalmaz (18). Janus kinaz EPO ve diğer hematopoetik sitokinler için sinyal transdüksiyonunda önemli bir rol alır (20).

Yolk Salk: Yolk salk kendi içinde primer ve sekonder olarak ikiye ayrılan ekstraembriyonik bir dokudur. Primer yolk salkın hematopoetik işlevi yoktur ve geçicidir. Gestasyonun 7-8. günlerinde 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 (21). Eritropoez en erken, konsepsiyondan sonraki 3. ve 4. haftada izole bir odak halinde ekstraembriyonik mezoblastik dokuda, yolk salkta görülmektedir (3, 4).

Konsepsiyondan sonraki 16. günde mezodermal katmanda primitif hematopoetik hücreler endotele yapışık şekilde bulunur. Bu hematopoetik-endotelyal hücre kütlelerine kan adacıkları denmektedir (22). Konsepsiyondan sonraki 6. haftada yolk salkta asıl eritroblastlar tespit edilir. Gestasyonun sekizinci haftasından sonra yolk salkta hematopoez azalmaya başlar (21). 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 (23). Karaciğerdeki progenitor hücrelerde ise hematopoetik hücrelerin tamamı vardır (23, 24).

Yolk salk kaynaklı kök hücrelerin in vitro kültürlerinde veya transplantasyon sonrasında multipotent olduğu görülmüştür, bu da mikroçevrenin hücre çeşitliliğindeki önemini gösterir (19). Yolk salktaki kan adacıkları 2 farklı yönde

diferansiye olmaktadır. Periferik hücrelerden damar duvarları, merkezdeki hücrelerden ise primitif kan hücreleri gelişmektedir (3).

Aortanın ventral yüzü: Erken eritropoezin bir diğer bölgesi de periumbilikal bölgedeki aortanın ventral yüzüdür. Bu bölge birçok vertebral 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 (25). Dört hafta sonra kesin eritrositler hakim hale gelir. Bu süre içerisinde karaciğer kütlesi 40 kat artar ki bu kütleinin % 60'ı gebeliğin 11-12. haftalarında hematopoetik hücreler tarafından oluşturulur (26). Aynı zamanda diğer hematopoetik hücrelerinde üretimi devam etmektedir. Yolk salkın tersine, hepatik hematopoezin pik yaptığı zamanda (6-18 gestasyonel haftalar) tüm hematopoetik hücrelerin (eritrosit, makrofaj, megakaryosit, granulosit 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 (3).

Kemik iliği: Hepatik eritropoezin azalması sonrasında kemik iliği eritropoezin ana merkezi haline gelir ve doğum sonrası hayatta da bu görevine devam eder. Kemik iliğindeki eritropoez 8. haftada yine primitif eritropoez olarak başlar (25). 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 (27). Son trimesterde fetal kan yapımının şefi haline gelir. Kemik iliği selülaritesi ise 30. gestasyon haftasından sonra kazanılmaktadır (3, 4).

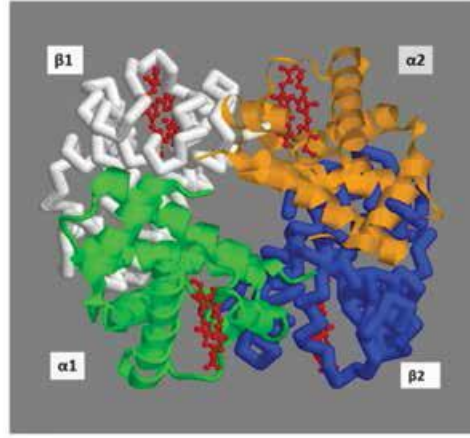
Ekstrameduller hematopoez: Karaciğer, dalak, adrenal bezler, pankreas, tiroid, endokardiyum, testis, uterus, deri ve beyin gibi birçok dokuda hematopoezin gelişmesidir. Kemik iliği eritropoezin ana merkezi haline geldikten sonra patolojik olaylar sonucu ekstrameduller hematopoez gelişir. Bu olay fetal CMV enfeksiyonu, fetal parvovirus B19 enfeksiyonu veya ciddi kemik iliği yetmezliği sonrası gelişebilir. Bu dokularda ekstrameduller 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 (22).

2.3.2 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 (4).

Hemoglobin demir içeren hem grupları ve protein içerikli globinden oluşan kompleks bir proteindir. Hem ve globin arasındaki dinamik etkileşim hemoglobine reversibl oksijen transportunda, onun benzersiz özelliklerini verir. Hemoglobin molekülü her bir zincirine bir demir grubunu bağlandığı, ikişer çift polipeptid zincirinden oluşan bir tetramerdir.(Şekil-1) Değişik hemoglobinlerin polipeptid zincirleri kimyasal olarak farklı tiptedirler. Normal bir erişkinin majör hemoglobini (HbA) bir çift alfa (α) ve bir çift beta (β) polipeptid zincirinden oluşur ve $\alpha_2\beta_2$ şeklinde gösterilir (6).

Şekil 1: Hemoglobin tetramerinin 3D molekülü



Turuncu ve sarı renkli şeritler alfa globin zincirlerini, gri ve mavi arka iskelet parçaları beta globin zincirlerini temsil etmektedir. Kırmızı renkli toplar ve parçalar “heme” molekülleridir (28).

Değişik globin zincirlerinde, aminoasitlerin hem sayı hem de sırası farklıdır ve bunların sentezi farklı genler tarafından kontrol edilir. Alfa zincirleri için olan 2 gen grubu insan 16. kromozomunda yer almaktadır. 2 çift allel alfa zincirinin yapısı için genetik bilgi sağlar. β, γ, δ genleri 11. kromozom üzerinde sıkıca bağlanmışlardır (6).

Embriyo, fetus, çocuk ve erişkin eritrositlerinin içinde normalde 6 farklı hemoglobin tespit edilebilir; embriyonik hemoglobinler, Gower-1 ($\zeta 2\varepsilon 2$), Gower-2 ($\alpha 2\varepsilon 2$), ve Portland($\zeta 2\gamma 2$), fetal hemoglobin HbF($\alpha 2\gamma 2$); erişkin hemoglobini HbA($\alpha 2\beta 2$) ve HbA2($\alpha 2\delta 2$) (Tablo 2). Hemoglobinlerin elektroforetik hareketliliği kimyasal yapılarına göre değişir. Hemoglobinler arasındaki nicel bağlantılar ve görülme zamanları kompleks gelişimsel olaylar tarafından belirlenir (6).

Embriyonik Hemoglobinler

Erken insan embriyosunun kanı Gower-1 ve Gower-2 gibi iki tane yavaş hareket eden ve HbF benzeri hareketliliği olan Hb Portland’ı içerir. Hb Portland ve Gower-1’in zeta(ζ) zincirleri yapısal olarak α zincirlerine oldukça benzemektedir. Her iki Gower hemoglobini de tek tip polipeptid zinciri içerir, epsilon zinciri (ε). Hb Gower

-1 $\zeta_2\epsilon_2$, Gower-2 $\alpha_2\epsilon_2$ yapısındadır. Hb Portland $\zeta_2\gamma_2$ yapısındadır. 4-8. Gestasyon haftasındaki embriyolarda Gower hemoglobinleri hakimdir fakat 3. ayda yok olurlar (6).

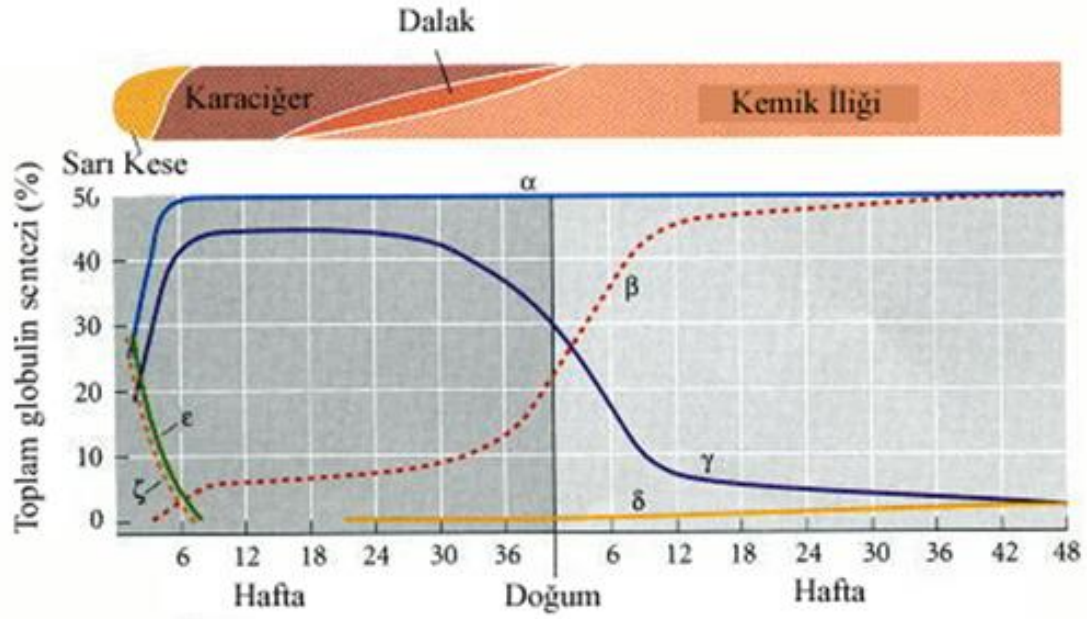
Tablo 2: Embriyonik hemoglobinler (29)

Dönem	Hemoglobin	Zincir pozisyonu	Primer yeri	Yenidoğan Değeri	Erişkin Değeri
Embriyonik	Gower I	$\zeta_2 \epsilon_2$	Yolk salk	0	0
Embriyonik	Gower II	$\alpha_2 \epsilon_2$	Yolk salk	0	0
Embriyonik	Portland	$\zeta_2 \gamma_2$	Yolk salk	0	0
Fetal	F	$\alpha_2\gamma_2$	Karaciğer	%80	<%1
Erişkin	A	$\alpha_2 \beta_2$	Kemik iliği	%20	%97
Erişkin	A2	$\alpha_2 \delta_2$		%0.5	%2.5

Fetal hemoglobin

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. Hb F, HB A daki β zincirlerinin yerine γ polipeptid zincirleri içerir. Diğer zincirlerin yapımı başlamadan ϵ ve ζ zincirinin oluşmasıyla hemoglobin (Hb) Gower-1($\zeta_2\epsilon_2$) ortaya çıkmaktadır. Daha sonra α ve γ zincir yapımının başlaması ile Hg-Gower-2 ($\alpha_2\epsilon_2$) ve Hg Portland ($\zeta_2\gamma_2$), fetal hemoglobin (HbF) ($\alpha_2\gamma_2$) oluşur (Şekil 2) (27).

Şekil 2 : Embriyonik dönemden erken bebeklik dönemine kadar olan hemoglobin ve globin değişiklikleri



Şekilde görüldüğü gibi 6.haftada epsilon ve zeta zincirlerinin üretimi hemen azalmakta, Hemoglobin F ise doğumla birlikte düşmeye başlamakta ve 6.aydan itibaren %1'e düşmektedir.

Bu hemoglobinlerin elektroforetik güçleri kimyasal yapılarına bağlı olarak farklıdır. Gebeliğin 8. haftasından sonra HbF artmaya başlar ve 24. haftada total hemoglobinin %90'ı HbF, %5-10 HbA'dır. Gebeliğin sonlarına doğru beta zinciri yapılmaya başlandığından, HbF hızla azalmaya başlar; yenidoğanın hemoglobininin yaklaşık %70'i HbF'tir, %30'u HbA'dır. Altı-on aylık infantın HbF'i çok düşüktür (<%2). HbA2 ise doğumda <%1 iken 12 aylıkken erişkin normal düzeyine ulaşır (3, 4). HbF heterojendir, 136. Pozisyonda glisin veya alanin bulunmasına göre farklılık gösterir. Yenidoğanlarda, glisin alanine yaklaşık oranı 3:1'dir (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 beta talasemi (beta talasemi trait) olgularının %50'sinde %2'den yüksektir. Homozigot beta talasemi veya herediter kalıcı HbF yüksekliği hastalığında HbF %20-95 gibi oldukça fazladır. Beta globin zincirini tutan hemoglobinopatilerde (HbSA, 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 (28).

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 (3, 4).

Fetus ve yenidoğan eritrositleri, erişkin eritrositlere göre daha kısa ömürlüdür(45-70gün) makrositik (MCV= 110-120 fl) ve osmotik parçalanmaya daha dirençlidirler (3). Gebeliğin 8.Haftasından sonra hakim olan hemoglobin HbF'dir. Gebeliğin 24. haftasında total hemoglobinin %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 (30).

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, prematürelere de 4-6. haftada 7-10 g/dl'ye fizyolojik olarak düşüş göstermektedir (3).

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 (4).

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 yasanabilirliği için gerekli olan 5 fonksiyon için vazgeçilmezdir. Bunlar elektrolit gradyanı devamlılığı, enerji üretiminin başlaması, eritrosit membranı ve seklinin devamlılığı, indirgenmiş formdaki (ferz) Hem demirinin devamlılığı ve son olarak eritrosit içindeki 2,3 difosfogliserat ve ATP gibi organik fosfat düzeylerinin devamlılığını sağlamaktır (4).

Hematokrit

Kordon kanında normal hemotokrit ortalama değerleri %51.3 - 56.0 arasında değişir. İlk haftalarda hemotokrit hemoglobine paralel artış ve azalış gösterir. Birinci haftada kapiller hematokrit değeri venöz hematokritten %2 daha yüksektir (29).

Eritrosit

Doğum sırasında hemoglobin ve hematokrit değerlerinde olduğu gibi eritrosit sayısında da büyük farklar olabilir ve ilk haftada hemoglobine paralel değişiklikler görülür. Erişkinde 120 gün olan ortalama yaşam süresi zamanında doğmuş bebeklerde 60-80 gün, prematürelere ise 30-50 gün civarındadır. Neonatal eritrositlerde 8-9. Haftaya kadar sferosit, target hücreleri, parçalanmış eritrositler biçiminde şekil bozuklukları belirgin makrositoz ile anizositoz görülebilir; yine pretermelerde bu değişiklikler daha fazladır (29).

Eritrosit indeksleri

MCV: Ortalama eritrosit hacmidir.

MCH: Eritrosit içi ortalama hemoglobin miktarını gösterir.

MCHC: Ortalama eritrosit içi hemoglobin konsantrasyonudur.

RDW: Eritrosit hacmi dağılımının ölçülmesi. Otomatik cihazlarda "Red cell Distribution Width" olarak tanımlanan bu veri eritrosit hacminde değişimin

göstergesi olarak % halinde verilmektedir. Anizositozun kantitatif göstergesidir. Normal değeri 13.4 ± 1.2 'dir. Demir eksikliği anemisinde, megaloblastik anemilerde ve kronik hastalık anemilerinde artmıştır (31).

Normoblast (Eritroblast)

Hücre çekirdeği barındıran bir eritrosit tipidir. Normal bir eritrositin anlık öncülüdür.

4 tipi vardır:

Pronormoblast (proeritroblast): Pronormoblastın çapı 14-19 mikrondur, sitoplazma dar bir halka şeklinde ve koyu bazofiliktir. Sadece çekirdeğin dışında küçük bir soluk saha vardır. Çekirdek açık morumsu, veziküler ve granüler görünümündedir. Bir veya daha çok nükleolus bulunur.

Bazofilik Normoblast (erken normoblast veya eritroblast): Bazofilik normoblast çapı 12-17 mikrondur. Bazen kromatin dizilisi çekirdeğe araba tekerleği görünümü verir. Nükleolus kaybolmuştur.

Polikromafilik Normoblast (ara normoblast, geç eritroblast): Çapı 15-12 mikron olup sitoplazma daha az bazofilik olup az miktarda hemoglobin oluşumu nedeni ile alacalı görünümündedir. Çekirdek büzölmüş, mavimsi-siyah renktedir .

Ortokromik Normoblast (geç normoblast): Çapı 8-12 mikron olup sitoplazma tamamen hemoglobininle doludur. Geç şekilleri kırmızı veya eozinofilik olabilir. Çekirdek içinde kromatin yoğun, koyu renkte homojen vasıfta piknotik denilebilecek bir kitleye dönüşür (29).

Lökositler

Tüm kanın şekilli elemanlarının % 1'ini oluştururlar. Yaşa göre lökosit sayılarının normal değerleri Tablo 3'de gösterilmiştir (47). Lökositler ve

lökositlerden kaynaklanan doku hücreleri vücudun enfeksiyonlara karşı koymasında rol alırlar. Vücudun savunma sisteminin hareketli birimleridir. Kısmen kemik iliğinde kısmen de lenfoid dokularda oluşurlar. Dolaşımında 4-8 saat kadar bulunurlar, dokularda bulunanlar ise 4-5 gün kadar yaşarlar (29).

Yenidoğanda lökosit sayısı kan örneği alındığı yere, fizik aktiviteye ve yaşa göre değişir. Venöz kanda lökosit sayısı kapillerdeki sayısının %82'sidir. Şiddetli ağlamadan sonra %146 artış ve sola kayma görülebilir. Doğumdan sonraki ilk 12 saatte total nötrofil sayısı artar daha sonra yavaş yavaş azalarak 4. günde bir plato çizmeye başlar. Pretermelerde lökosit sayısı daha düşüktür. Ortalama nötrofil sayısı ilk 12 saatte 37. haftadan sonra doğanlarda 12000/mm³, 32-37. hafta gestasyon yaşı olanlarda 8000/mm³ ve 32 haftadan küçüklerde 6000/mm³'dür. Yaşamın 4. gününden itibaren bu fark ortadan kalkar (29).

İlk günlerde polimorfonükleer nötrofiller çoğunluktadır. Nadiren promiyelosit veya miyelosit de görülebilir. Bu immatür şekillere pretermelerde daha fazla rastlanır. Yaşamın 4-7. günleri arasında lenfosit sayısı artarak ilk 4-5 yaşta predominant hücre olarak kalır (31).

Tablo 3: Term ve Preterm yenidoğanda lökosit sayısı (10³ hücre/mm³) (31)

Yaş (saat)	Total lökosit sayısı	Nötrofil	Band/Meta	Lenfosit	Monosit	Eozinofil
Term						
0	10.0-26.0	5.0-13.0	0.4-1.8	3.5-8.5	0.7-1.5	0.2-2.0
12	13.5-31.0	9.0-18.0	0.4-2.0	3.0-7.0	1.0-2.0	0.2-2.0
72	5.0-14.5	2.0-7.0	0.2-0.4	2.0-5.0	0.5-1.0	0.2-1.0
144	6.0-14.5	2.0-6.0	0.2-0.5	3.0-6.0	0.7-1.2	0.2-0.8
Preterm						
0	5.0-19.0	2.0-9.0	0.2-2.4	2.5-6.0	0.3-1.0	0.1-0.7-
12	5.0-21.0	3.0-11.0	0.2-2.4	1.5-5.0	0.3-1.3	0.1-1.1
72	5.0-14.0	3.0-7.0	0.2-0.6	1.5-4.0	0.3-1.2	0.2-1.1
144	5.5-17.5	2.0-7.0	0.2-0.5	2.5-7.5	0.5-1.5	0.3-1.2

Granülositler (granül ihtiva ederler); nötrofil, eozinofil ve bazofillerdir. Nötrofiller; lökositlerin % 62'sini oluştururlar, fagositoz yetenekleri vardır, 9-12 mikron çapında, sitoplazması pembe renkte ve granülleri pembe veya mavi menekşe boyanır. Çekirdek koyu mor renkte, 2-5 loblu olup, loblar kromatin flamanları ile bağlıdır (31).

Eozinofiller; lökositlerin % 2,3'unu oluştururlar, nötrofilden biraz daha büyükçedir. Sitoplazmada eosin boyasını alan büyük, yuvarlak portakal rengi granüller vardır. Çekirdeği örter. Granüller peroksidaz negatiftir. Sitoplazma pembe veya leylaktır. Çekirdek yuvarlak veya böbrek şeklindedir. Hücre heparin ve histamin içerir. Bunlar anafilaktik veya lipemi temizleme reaksiyonları sırasında salınırlar. Parazitleri, antijen-antikor kompleksini yok ederler, fagositoz yaparlar .

Bazofiller ise lökositlerin % 0,4'unu oluştururlar. Heparin, histamin, serotonin içerirler, allerjik reaksiyonlarda rol alırlar (29).

Agranulositler monosit ve lenfositlerdir. Monositler; lökositlerin % 5.3'unu oluştururlar, dolaşımdaki fagositlerdir ve en büyük kan hücreleridir. Çapı 12-18 mikrondur. Hücre hareketsiz pseudopota benzer çıkıntılar gösterir. Sitoplazma koyu bazofilik ve grimsi mavi sahalar vardır. Sitoplazmada vakuoller vardır, fakat granül yoktur. Çekirdek büyük yuvarlak veya böbrek şeklindedir. Kromatin ince ve gevşektir. Olgun monositte daha açık renkte boyanır. Bazen çekirdekçik olabilir. Peroksidaz pozitifdir. Çekirdek gevşek yapıdadır. Kromatin dağınıktır. Çekirdek şekli katlanmış görünümde gayri muntazamdır. Bu hücre hareketli ve yavaş ameboid hareketlidir. Monositler dokulara geçerek makrofaj adını alırlar. Monosit ve makrofajlar yabancı materyalin sindirilmesinde rol alırlar (31).

Lenfositler; tek çekirdekli lökosit alt grubudur, tüm lökositlerin % 30'unu oluştururlar, 8-20 mikron çapındadır. Sitoplazma az ve dardır. Açık mavi veya koyu bazofiliktir. Peroksidaz negatiftir. Çekirdek büyük, yuvarlak veya ovaldir. Granüler kromatin kırmızı-mora boyanır. Bazen çekirdek yarıklıdır. Çekirdek membranı bariz,

1-2 mikron çapında, sitoplazma koyu bazofilik ve granülsüzdür. Kromatin iplikleri arasında açık sahalalar vardır ve nükleolus siliktir. Vücudun bağışıklık sisteminden sorumludurlar, B hücreleri ve T hücreleri olmak üzere iki lenfosit alt grubu vardır. B hücreleri, kemik iliğinden köken alır ve lenfoid dokularda olgunlaşırlar, humoral bağışıklıktan sorumludurlar. T hücreleri ise timus bezinden köken alırlar ve hücrel bağışıklıktan sorumludurlar (29).

Trombosit

Multifonksiyonel hücre olan trombositler 2 mikron çapında, dolaşımında disk şeklinde ve çekirdeksiz olarak bulunan en küçük kan hücreleridir. Kemik iliği en büyük hücreleri olan megakaryositlerin sitoplazmik parçaları olan trombositlerin ömrü 8-10 gündür. Empedans veya optik saçılma ile sayılır. Ortalama trombosit hacmi (MPV) 7,8-11 fl'dir. Kan sayımı sonuçlarında en fazla kullandığımız parametreler trombosit sayısı ve MPV'dir. Term ve preterm yenidoğanlarda trombosit sayısı daha büyük çocuklar ve yenidoğanlardan farklı değildir. Bu nedenle gestasyonel yaşa bakılmaksızın 150000/mm³ altındaki trombosit sayısı trombositopeni olarak, 450.000/mm³'nin üzerinde olması trombositoz olarak değerlendirilir (29).

Tablo 4: Normal trombosit sayısı (31)

Yaş	Mm³'de trombosit sayısı (ortalama±SD)
Preterm 27-31 haftalık	275 000 ± 60 000
Preterm 32-36 haftalık	290 000 ± 70 000
Term	310 000 ± 68 000
Erişkin ve Çocuk	300 000 ± 50 000

Retikülosit ve Çekirdekli Eritrositler

Normal eritrositten biraz daha büyük olup çekirdek dışı atılmıştır. Retikulum değişik miktar ve düzenlemede olup metilen mavisi ile koyu maviye boyanır. Retikulum ribozomal RNA'nın çökmüş materyalinden oluşur. Hızlı eritrosit yapımı sırasında oluşan retikülositler normal durumda oluşan retikülositten farklıdır. Bunlar dolaşıma katılabilmek için gerekli zamandan önce dolaşıma katılmış retikülositler olup, stres veya şift retikülositi olarak adlandırılır. Daha büyüktür ve daha bazofiliktir. Daha fazla retikulum ve ATP içerir, fakat yoğunluğu normal retikülositten daha düşüktür. Yaklaşık stres retikülositlerinin %25'i 10 gün içinde tahrip olur.

Doğumda retikülosit sayısı aktif eritropoez nedeniyle yüksektir. (ortalama %5, dağılımı %3-7). Bu yükseklik ilk 3 gün devam ettikten sonra hızla düşmeye başlar ve 7. Günde % 1 bulunur. Retikülositozun devam etmesi kan kaybı, hipoksi veya hemolize işaret eder. Postnatal 4. güne kadar her 10000 eritrosit için 1 çekirdekli eritrosit bulunur (%0.01). Periferdeki çekirdekli eritrosit sayısı genellikle lökosit sayısına oranla ifade edilir ve pretermelerde daha yüksek olmak üzere ortalama %7,3 (dağılımı0-24)'dür(29).

Tablo 5: Term yenidoğanda ilk iki haftada normal hematolojik değerler (31)

Değer	Kordon kanı	1.gün	3.gün	7.gün	14.gün
Hb (g/dl)	16.8	18.4	17.8	17.0	16.8
Hct (%)	53.0	58.0	55.0	54.0	52.0
Eritrosit (mm ³)	5.25	5.8	5.6	5.2	5.1
MCV (fl)	107	108	99.0	98.0	96.0
MCH (pg)	34	35	33	32.5	31.5
MCHC (g/dl)	31.7	32.5	33	33	33
Retikülosit (%)	3-7	3-7	1-3	0-1	0-1
Çekirdekli eritrosit(mm ³)	500	200	0-5	0	0

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 (3).

2.4.2 Yenidoğan anemisi

Anemi hemoglobin ve hematokritin yaşa göre referans değerlerin altında olmasıdır. Yenidoğan döneminde herhangi bir yaş grubundan daha sık görülür ve yoğun bakım ünitesinde izlenen çok düşük doğum ağırlılı (ÇDDA) bebekler daha fazla risk altındadır. Yenidoğanlarda anemi yaşamı tehdit eden akut bir olay olabileceği gibi, tesadüfi bir bulgu da olabilir. Bu iki duruma yaklaşım farklıdır. İlk tabloda birincil amaç bebeği stabilize etmek iken; ikinci tabloda klinisyen tedavi edici yaklaşımdan önce tanıya yönelik tetkikler yapılmalıdır. Özellikle anneye ait aile öyküsü ve ayrıntılı gebelik anamnezi, yenidoğan anemisinin araştırılmasında önemli temel noktalardır.

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 (3, 4).

Tablo 6: Kordon kanına ait normal hemoglobin düzeyleri (6).

Gestasyonel yaş (haftalar)	Hemoglobin (g/dl)	
	Erkek	Kız
28-29	15.00±2.45	13.60±2.16
30-31	15.91±1.34	14.73±1.07
32-33	16.29±1.86	15.21±2.64
34-35	16.20±2.20	15.82±2.43
36-37	16.22±2.24	15.88±2.45
38-39		16.68±2.23
39-40		16.56±1.65

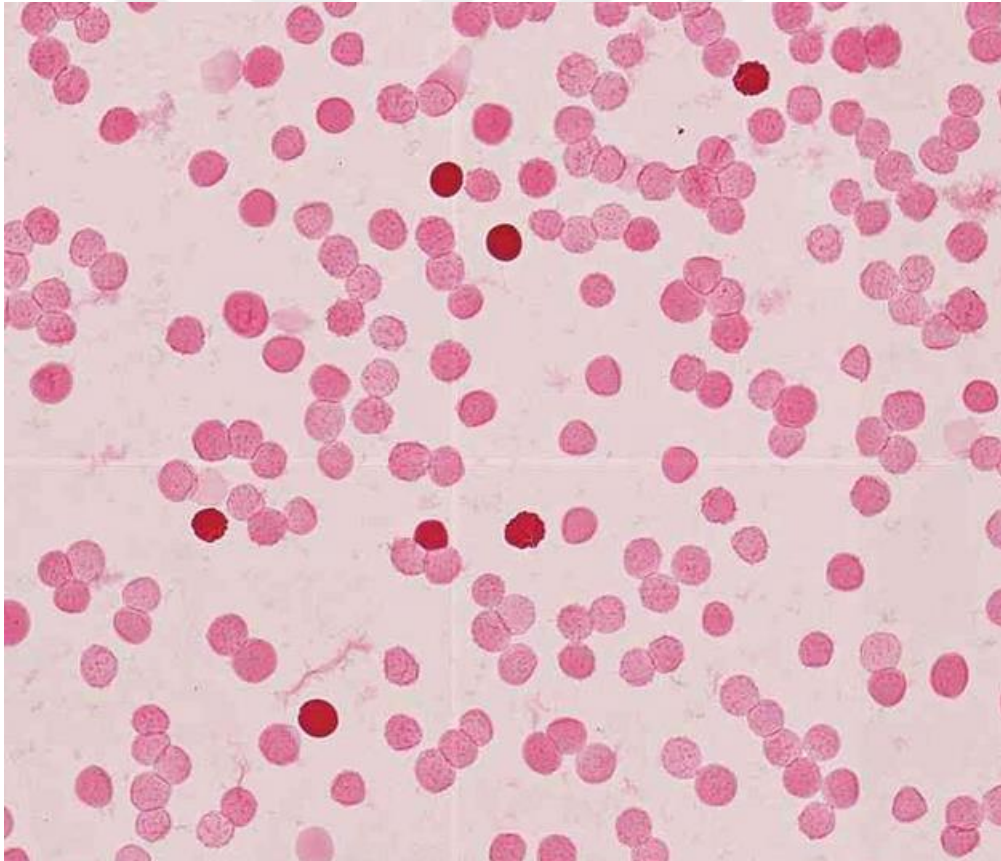
Genellikle doğumdan sonra ilk birkaç gün içinde ortaya çıkan anemi, sıklıkla hemoliz (ABO, Rh uygunsuzluğu) nedeniyledir. Daha nadir olarak kanama (geniş sefal hematomlar, kafa içi kanama, subkapsuler kanama) da olabilir. Daha geç dönemde olan anemilerde ise konjenital hemolitik anemiler (herediter sfreositoz, vb), herediter nonsferotik anemi (G6PD), yaygın damar içi pıhtılaşma (YDİP) ve diğer hemolitik anemiler akla gelmelidir (3).

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 hematom, karaciğer, dalak, intestinal kanama) laboratuvar incelemeleri için sık kan alınması, bu nedenlerden başlıcalarıdır .

Fetomaternal kanama: Fetal kanın maternal dolasıma geçmesi sonucu anemi gelişir, ancak genellikle kanama çok ağır olmadıkça klinik olarak anemi görülmez. Tüm gebeliklerin %50'sinde fetal hücreler maternal dolasımda 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 dolaşımında akım sitometrisi, Kleiheur Betke Testi veya hemoglobin elektroforezi ile saptanabilmektedir (3). Kleiheur Betke testi ile anne kanında fetal eritrositlerin varlığı araştırılır. Asit ortamda maternal kan "eozin" ile boyandığında aside dirençli fetal eritrositler koyu renkli boyanır.

Şekil 3: Kleiheur Betke testi periferik kan yaymasında eozin ile boyanmış maternal ve fetal eritrositler



Kleiheur Betke testi periferik kan yaymasında eozin ile boyanmış maternal ve fetal eritrositler görülmektedir. Pembe boyanmış eritrositler maternal(hayal hücre) koyu kırmızı boyanmış eritrositler ise fetal eritrositlere işaret etmektedir.

İkizden ikize kanama: monozigotik monokoryonik plasentalı çoklu gebeliklerde gelişmektedir. Bir ikizin arterinden diğer ikizin venine akut ya da 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 hidroamnios 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 olumu, 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 (3, 4).

Hemolitik anemiler: eritrosit ömrü yıkım nedeniyle kısalmıştır. Yıkılan eritrositlerden ortaya çıkan bilirubin nedeniyle retikulositozla birlikte sarılık görülür. Coombs testi eritrositlere karşı antikor varlığını gösteren ve immun anemilerin tanısında kullanılan bir test olup, varlığı yenidoğanda ABO ve Rh uyuşmazlıklarının önemli bir bulgusudur. Ayrıca minor kan grubu uyuşmazlıklarında da pozitif olabilir. İndirekt hiperbilirubinemisi olan vakalarda coombs testi negatif ise non-immun hemolitik anemi nedenlerini akla getirmelidir.

a) Eritrositlerle ilgili nedenler (3):

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

b) Eritrosit dışı nedenler (non-immun) (3):

- Bakteriyel, viral (parvovirus 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 Blackfan anemisi)). Bu bebeklerin %10'unda düşük doğum ağırlığı görülür. Ayrıca mikrosefali, yarı damak, göz, baş parmak 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. Parvovirus, CMV, rubella, adenovirus gibi enfeksiyonlar da aynı zamanda eritrosit yapımını azaltarak anemi nedeni olabilir (3).

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 ya da 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 izoimmun hemolitik anemi gelişmektedir (3, 4).

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 gecen 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 (4).

Çocukta hafif hemolizden (%15), ciddi anemiye kadar değişik bir tablo gösterebilir. Hematopoetik sistemin dengeleme kapasitesini asarsa solukluk, kardiyak kompanzasyon bozukluğu, kardiyomegali, 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 (3).

Yağda çözünen unkonjuge bilirubinin plasental klirensi 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 (4).

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 ya da 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, plasenta kalınlığında artma, asit, plevral ve perikardiyal efüzyon saptanabilir. Hidrops fetaliste fetal Hb 5 g/dl'nin altına düşebilir (3).

Amniosentez fetal hemolizi değerlendirmek için yapılır. Fetal eritrositlerin hemolizi, ciddi anemi başlamadan hiperbilirubinemiye neden olur. Bilirubin plasentadan temizlenir ancak önemli bir miktarı amniyotik sıvı icine girer ve spektrofotometre ile ölçülebilir. Annede sensitizasyon bulgusu varsa (1/16 üzerinde titre), baba Rh-pozitif ise, hidropsun ultrasonografik bulguları varsa ya da distress mevcut ise amniosentez yapılır. Amniosentez ve kordosentez, hem anneyi hem de fetusu riske sokan, fetal ölüm, kanama, bradikardi, alloimmunizasyonun artması, erken membran rüptürü, preterm doğum ve koriyoamniyonitis ile sonuçlanabilen invaziv girişimlerdir (4).

Postnatal tanı Rh (-) anneden doğan tüm bebeklerde doğumdan hemen sonra umbilikal korddan ya da 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. intrauterin dönemde USG takipleri ve gerektiğinde amniosentez yapılarak intrauterin transfüzyon gereksinimi belirlenmelidir. Hidrops ya da fetal anemi (Htc<%30) saptanırsa umbilikal transfüzyon yapılmalıdır. Transfüzyonda hematokritin %45-55'e çıkması hedeflenmelidir. Yenidoğan infantta O Rh (-) taze ve anne ile kross match yapılarak en düşük titrede reaksiyon veren kan transfüzyonu yapılmalıdır. Ayrıca asidozun

düzeltilmesi için 1-2 mEq/kg NaHCO₃ verilmeli hipotansiyonun düzeltilmesi sağlanmalıdır (3).

Exchange transfüzyon: Kordon kanında Hb 10 g/dl'nin altına düşerse ya da 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 batın travmalarında, amniyosentezde, koriyonik villus biyopsisinde veya düşükte 72 saat içinde intramuskuler 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 (4).

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. Annenin A, bebeğin B veya AB olması veya annenin B, bebeğin A veya AB olması durumunda daha seyrek olur. ABO uyumsuzluğu 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 (3, 4).

Laboratuvar bulguları olarak Direkt Coombs (+)'liği, ABO uyumsuzluğu, retikülosit artışı, hiperbilirubinemi bulunabilir. Periferik kan yaymasında mikrosferositlerin görülmesi ayırtedici özelliğidir. Fototerapi ile etkili biçimde

hiperbilirubinemi, kontrol altına alınabilmektedir. Doğum sonrası hemoglobin ve hematokrit değerlerinin izlenmesi gereklidir(1).

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 piruvat kinaz (PK) düzeyinde belirgin bir azalmaya ya da düşük aktiviteli enzim üretimine yol açar. Eritrosit içindeki adenzin trifosfat üretimi (ATP) azalır ve ATP, piruvat, oksidize nikotinamid-adenin-dinükleotid (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 (4).

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 (4).

Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği (G6PD Eksikliği): G6PD enzim eksikliği hekzosmonofosfat (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→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 Cinli 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, haptoglobulin gibi, satüre edilir ve serbest hemoglobin önce kanda sonra idrarda belirir. Tanı eritrositlerdeki azalmış G6PD aktivitesinin gösterilmesiyle konur (4).

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 klemlenmesi, 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 uyararak 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) (4, 32-34).

2.4.4 Yenidoğan Bebekte Hemostaz

Yenidoğanda Kanamanın Etiyolojisi ve Kliniği

Kanamalı ve muhtemel koagulopatisi 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 yaygın damar içi pıhtılaşma (YDİP) düşündürür. Ailesel kanama öyküsü olması ya da daha önce etkilenmiş çocuk olması da önemli bir yön göstericidir.

Doğum sırasında meydana gelen komplikasyonlarda hemostatik süreci etkileyerek koagülasyon aktivasyonuna ve YDİP'e sebep olabilir. Son olarak annenin ve yenidoğanın aldığı tüm ilaçlar da vitamin K metabolizmasını etkileyerek bu sürece katkıda bulunabilir (34).

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 (3).

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 yasa 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 (34-37). Tedavide hemostatik bozukluğa göre spesifik faktör konsantrasyonları, 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 (38).

Tam kan sayımı aşağıdaki parametreler hakkında bilgi verir (38).

- 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
- Retikulosit sayımı ve alt paramereleri(Rtc-IRF)
- 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, arteryal 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 (38).

Hematokrit (Hct) ve Hemoglobin (Hb)

Hct ve Hb en çok tekrarlanan testlerdendir. Modern laboratuvar tekniklerinde eritrosit hacimleri elektronik olarak hesaplanıp eritrosit konsantrasyonu ile çarpılıp elektronik olarak değerlendirilir. Simdi kullanılan Htc ve Hb ölçümlerinde daha fazla örnek kullanılarak spektrofotometrik olarak hesaplanmaktadır (39).

Eritrosit göstergeleri

Ortalama eritrosit hacmi (OEH) eritrositlerin ortalama boyutunu gösterir. Modern otomatik hücre sayıcıları OEH'ni lazer optiklerden veya apertur-impedans yöntemi ile milyonlarca eritrositi ölçtüktan sonra hesaplarlar. Halbuki MCV orijinal olarak Hct ve dilüsyon çemberi eritrosit sayımı kullanılıp el ile hesaplanarak ortaya çıkmıştır (39).

$$\text{OEH (fL)} = \text{Hct (L/L)} \times 1000 / \text{Eritrosit sayısı (x1012/L)}$$

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 apertur-impedans yöntemi ile hesapladıktan sonra ortaya çıkarır. .

$$\text{MCH (pg)} = \text{Hb (g/dl)} / \text{Eritrosit sayısı (x1012/L)}$$

MCV gestasyon yaşı ile ters orantılı olarak değişmektedir. Termlerde bile sağlıklı yetişkine göre yüksek saptanmaktadır (39).

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 değerin bu hastaları ayırmada kullanılıp kullanılamayacağı kesin değildir (39).

Trombosit sayımı ve ortalama trombosit hacmi (MPV)

Yetişkinlerde trombositopeni trombosit sayısının 150000/mm³, trombositoz ise 450000/mm³ 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 sinuzoidal bir eğri çizmektedir.

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 termlerle 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 (39).

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 sezaryena alınan yenidoğanlarda ortalama nötrofil konsantrasyonu 12020/mm³ olarak saptanırken eylem başlamadan sezaryena alınanlarda bu değer 8650/mm³ olarak saptanmıştır. Cinsiyette bu değerlerde bir faktördür kadın cinsiyetlerde ortalama 2000 hücre daha yüksek saptanmıştır (39).

Retikülosit Sayımı

Retikülosit olgunlaşmamış eritrositlerin en son safhasıdır. Olgun eritrosit haline gelmeden önce bir retikülosit iki gününü kemik iliğinde bir gününü de periferik kanda geçirir. Retikülosit veya olgunlaşmamış RNA içeren çekirdeksiz eritrosit sayımı, kemik iliğinin anemi gibi bir fizyolojik duruma yanıt olarak, eritrosit sentezleme ve dolaşıma verme kapasitesi hakkında yararlı bilgiler vermektedir. Retikülositler ilikten kana geçtikten bir gün sonra RNA'larını kaybeden olgunlaşmamış eritrositler olduğundan, retikülosit sayısı eritrosit üretim hızının bir göstergesidir (40).

Eskiden manuel yöntemle supravital boyalarla boyanmış örnekler kullanılarak retikülosit olgunluğunun tayini yavaş ve subjektif bir yöntemdi, teknik değişkenliklere açıktı ve doğruluğu düşüktü. Daha sonraları akış sitometri yöntemleri retikülosit alt popülasyonlarının sınıflanmasında kullanıldı. Olgunlaşmamış retikülositler fazla miktarda RNA içerdiğinden parlak floresan ve yüksek ışık saçınım özellikleri gösterirler. Akış sitometri yöntemleri kesinliği arttırdı ancak cihaz teknolojileri, boyama ve veri analizi yazılımındaki farklar varlığını korudu. Spesifik retikülosit analizörleri analiz yazılımı aracılığıyla operatör müdahalesini ortadan kaldırarak daha fazla standardizasyon sağladı. Bugün ise retikülosit sayımı otomatik kan sayım sistemlerinin rutin parametreleri arasına girmiştir.

Retikülosit sitoplazmasında RNA kalıntıları bulunduğundan RNA krezil mavisi gibi vital boyalarla yayma yapılarak mikroskopta manuel olarak sayılabilmektedir. Kan yeni metilen mavisi veya parlak krezil mavisi boyasıyla kısa süre inkübe edildiğinde, RNA boya-ribonükleoprotein kompleksi şeklinde çöker.

Manuel sayımlarda çökelmiş RNA boyanır ve retikülositler koyu mavi ağ veya granüller (hücre başına en az iki) şeklinde görülür. Manuel yöntemde yüzde varyasyon katsayısının (CV) %25 ile >%50 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bunun nedeni yaymadaki değişkenlikler, boyamadaki farklılıklar, incelenen hücrelerin sınırlı sayısı ve teknisyenler arası farklılıklardır.

Manuel retikülosit sayımları, miyelotoksik veya hematinik tedavi alan hastaların seri değerlendirilmelerinde ve düşük veya normal değerlerde sınırlı değer taşıyabilir. Manuel retikülosit sayan merkezlerde, hematokritleri düşük olan hastalarda retikülositlerin kemik iliğindeki yapımı hakkında doğru fikir verebilmeleri için düzeltilmiş retikülosit sayısının hesaplanması gerekmektedir. Düzeltilmiş retikülosit sayısı aşağıdaki formülden faydalanılarak hesaplanmaktadır (40).

$$\text{Düzeltilmiş Retikülosit Sayısı(\%)} = \text{Retikülosit(\%)} \times \text{Hct}/45$$

Mutlak retikülosit sayısı bir μl kandaki retikülosit sayısını göstermektedir. Mutlak retikülosit sayısının (% Retikülosit x RBC) eldesi, düzeltilmiş retikülosit yüzdesi kavramı gereksinimini ortadan kaldırmaktadır. Normal değeri 25-75 bin/mL dir. Mutlak retikülosit sayısı aşağıdaki formülden faydalanılarak hesaplanmaktadır (40).

$$\text{Mutlak retikülosit sayısı} = \text{Retikülosit(\%)} \times \text{RBC (mil/ML)} \times 10$$

Otomatik kan sayım cihazlarında metilen mavisi veya floresan RNA bağlayıcı boyalarla retikülosit sayısının mutlak değeri saptanabilmekte ve özellikle manuel yöntemin yetersiz kaldığı düşük-normal değerlerde retikülosit değerleri belirlenebilmektedir (40).

Mikroskopta bin eritrosit sayılarak retikülosit yüzdesi bulunurken, otomatik kan sayım cihazlarında optik scatter yöntemiyle enaz 30 bin hücre sayılmaktadır. Sysmex R-2000, Sysmex XE-2100, ABX PENTRA 120 Retic, Coulter STKS, Coulter GenS, Coulter LH 750 ve Cell-Dyn 4000 ve bunların üst modelleri otomatik retikülosit sayımı yapmaktadır. Böylece retikülosit sayımları rutin tam kan sayımı parametreleri

arasına eklenmiş oldu ve otomatik kan sayım cihazlarında mutlak retikülosit ölçüldüğünden düzeltilmiş retikülosit sayısı kavramı ortadan kalkmıştır.

Referans Retikülosit Sayım Yöntemi

NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) retikülosit metod karşılaştırmaları için yeni metilen mavisi(NMB) boyama metodunu önermektedir. Fakat, manuel ve subjektif bir yöntem olduğu için, NMB metodunun sensitivitesi, tekrarlanabilirliği, tutarsızlığından ve metodun özelliğinden dolayı kısıtlamaları vardır. Retikülosit akış sitometrelerinin ilk kalibrasyonları ve/veya retikülosit sayımlarını doğrulama; hasta örneklerinin NMB metodu ile sayılmasıyla veya daha önceden ayarlanmış retikülosit sayım cihazıyla ayarlanmalıdır. NMB prosedürleri en az 2000 hücre kullanılarak deneyimli kişiler tarafından yapılmalıdır (40).

Retikülosit İndeksleri

Hücrelerde bulunan RNA miktarına dayanarak retikülosit olgunluk derecesini sınıflamak için yöntemler geliştirilmiştir. Çeşitli cihazlara göre değişik indeksler hesaplanabilmektedir. Klinik önemi olan indeksler aşağıda belirtilmiştir (41).

Ortalama Retikülosit Volumü (MCVr)

Demir depoları düşük hastalarda demir tedavisini takiben hızla artar, eritropoezisin iyileşmesi ile aynı hızda azalır. Vit B12 ve folik asit ile tedavi sonrası makrositozda MCVr azalır. Kemik iliği transplantasyonu sonrası eritropoetik cevabın en erken işaretidir. Farklı cihazlardan elde edilen verilerin karşılaştırılması problemlidir (42).

Retikülosit Hemoglobin İçeriği(CHr)

Retikülosit hemoglobin miktarı kanda hipokromik retikülositlerin sıklığını belirtmek için kullanılan bir terimdir. Bazı otomatik analizörler retikülositlerin ortalama eritrosit hacmini (MCVr) ölçebilmektedir. Bu parametrelerin demir eksikliği veya hipokromik eritrositler ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (43).

Hipokromik retikülositlerin ölçümü; fonksiyonel demir eksikliği durumlarının belirlenmesinde klinik yararını gösteren son yayınlar mevcuttur. CHr veya Ret-Y'ye eşdeğer retikülosit parametrelerinin otomatik ölçümüyle klinikte kullanımı daha da artacaktır (44).

NCCLS, Ret-Y ve RBC-Y parametrelerini henüz kabul etmiş değildir. CHr' nin klinik yararı birçok çalışmalarla doğrulanmıştır. Demir depolarını retikülosit düzeyinde direkt gösteren bir parametredir. Çocuklarda demir eksikliğinin tanısında en güçlü erken tanı prediktörüdür. Hemodiyaliz hastalarında fonksiyonel demir eksikliğinin tayininde doğru ve hızlı yapılan duyarlı bir testtir. Aynı zamanda pediatrik ve erişkin hemodiyaliz hastalarının intravenöz demir tedavilerinin takiplerinde ve rekombinant eritropoetin (rHuEPO) tedavisi sonrası ortaya çıkan fonksiyonel demir eksikliği anemisinin takibinde çok önemli bir parametredir(44).

Bu parametrenin rutin uygulamalar arasına girmesiyle; retikülositlerdeki hemoglobin düzeylerinin ölçümlerinde kalite kontrol ve kalibrasyon yöntemlerine ihtiyaç duyulacaktır.

Retikülosit Sayımının Anlamı

Retikülosit sayısı kemik iliğinin eritropoetik aktivitesi hakkında fikir verir ve MCV gibi anemilerin sınıflandırılmasında kullanılan kliniğe yardımcı önemli bir parametredir. Rutin retikülosit sayımının önümüzdeki birkaç yıl içinde TKS'nın bir parçası olacağı düşünülmektedir. Retikülosit tayininin klinikte kullanılabileceği durumlar aşağıda özetlenmiştir (40).

- Pediyatri kliniğine düşük hemoglobin değeri ile gelen çocuklarda eritrosit üretiminin normal veya anormal olduğunun bilinmesi tanı açısından önemlidir.
- Konjenital aplastik anemi ve geçici çocukluk eritroblastopenisi sıfır retikülosit sayısı sık görülür ve tanıda hekimi bir adım ileri götürür.
- Pediyatride görülen başka bir hastalık hemolitik üremik sendromdur. Hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura ile çok benzerdir ve burada hemoliz damar içerisindedir ve fragmanlı

eritrositler(miğfer hücreler) eşlik eder. Retikülosit sayısı tedaviden sonra bu hastaların seyrini ve iyileşmelerini izlemek için kullanılır. Doğru retikülosit sayımı bu bozuklukların tedavisini büyük ölçüde kolaylaştıracaktır.

- Hemolitik anemiler edinsel veya kalıtsal olabilir. En yaygın edinsel bozukluk otoimmün hemolitik anemidir. Trombotik trombositopenik purpura yaşamı tehdit eden ve acil tedavi gerektiren diğer bir edinsel hemolitik hastalıktır. Bu hastalar doğru tedavi edilmediklerinde aniden ölebilirler. Trombotik trombositopenik purpuraya çok yüksek retikülosit sayısı eşlik eder ve bu tanı için ipucu olabilir.
- Kalıtsal bozukluklar ile bağlantılı diğer yaygın hemoliz nedenleri orak hücre anemisi ve G6PD eksikliğidir; bu eksiklik tüm dünyada ve özellikle Akdeniz ve Afrika'da milyonlarca insanı etkilemektedir. Bu hastalarda retikülosit ölçümü hemoliz hakkında fikir vermektedir.
- Hemolitik hastalık durumunda, yüksek retikülosit sayısı kemik iliğinin durumunun belirlenmesine yardımcı olur ve hastada devam eden hemoliz veya kan kaybı miktarının hassas bir göstergesidir. Başlangıçtaki anemiye yüksek retikülosit sayısı eşlik etmişse, derhal ya kan kaybına ya da daha önemlisi hemoliz bulgularına bakılmalıdır. Bu, aneminin çok daha hızla incelenmesi gereken daha kritik bir nedenidir çünkü hemolitik bozuklukların çoğu acil müdahale gerektirir. Bu durumda, hastanın retikülosit sayısının yüksek olduğunun bilinmesi tanı ile tedavi arasındaki süreyi önemli ölçüde kısaltabilir.

Sonuç olarak retikülosit sayımı artık otomatik ölçüldüğünden, rutin kullanıma girdiğinde artık özel bir test olmaktan çıkacak, aneminin tanısını kolaylaştırarak hastanın tedavisini hızlandıracaktır. Mutlak retikülosit sayısı veya retikülosit üretim indeksi yüzdeye göre daha yararlı bir parametredir. Günümüzde retikülosit olgunluk parametreleri de pek çok klinik durumda yararlı olacaktır.

Olgunlaşmamış Retikülosit Fraksiyonu (IRF)

IRF terminolojisi konusunda konsensusa Uluslararası Laboratuvar Hematoloji Birliği'nin (ISLH) ve NCCLS'nin çabalarıyla ulaşılmıştır. İlk çalışmalarda keyfi

olarak verilen ortalama floresan yoğunluk birimleri ile ifade edilen “retikülosit olgunluk indeksi” terimi kullanılmıştır. Daha sonraları retikülosit olgunlaşmamışlık ölçümlerini tarif etmek için literatürde başka birçok terim kullanılmıştır. Bu terimler “RNA indeksi”, “RNA miktarı”, “yüksek düzeyde floresan retikülositler” ve son olarak “olgunlaşmamış retikülosit fraksiyonu”nu terimlerini içerir (41, 45, 46).

NCCLS son baskıdan bu yana, hem üreticiler hem de klinisyenler ISLH konsensusu tarafından önerilen: “olgunlaşmamış retikülosit fraksiyonu” (IRF) terimini kabul ettiler. Ayrıca A.B.D. Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tanısal amaçlı olarak kullanılmak üzere en az üç üreticinin cihazında kullanılan IRF’yi onayladı ve gittikçe klinik kullanımı arttı. Ancak cihaz ve reaktif performansları ve referans aralıkları farklı olduğundan, her bir laboratuvar üreticinin tavsiye ettiği referans aralıklarını kendi performans özelliklerine dayanarak belirlemeli veya doğrulamalıdır. Üreticiler, klinisyenler, laborantlar ve standart belirleyen organizasyonlar arasında işbirliğiyle; IRF klinik uygulamalara daha fazla girmesi gereken yeni bir parametredir (47).

Retikülosit olgunluk indeksi veya IRF, eritropoezin bağımsız bir parametresini temsil eden, retikülositlerdeki orantılı RNA ölçümü olarak tarif edilebilir. Retikülosit olgunluk ölçümünü sağlayan bu parametre olgunlaşmamış hücrelerin toplam retikülositlere veya eritrositlere oranı olarak da tanımlanır. Olgunlaşmamış retikülositler değişime uğramış veya strese olmuş hücreler olarak adlandırılır. IRF eritrositlerin sola kaymış hücreleri olarak da adlandırılır. Bu hücreler fazla miktarda RNA’ya sahiptir ve nükleazlar RNA’yı üç gün içerisinde degrade ederler.

Genç retikülositler yoğun eritropoetik stimülasyon dönemlerinde periferik kan dolaşımına çıkarlar. Olgunlaşmamış retikülositler büyüktür ve ışık saçınım metoduna göre sınıflandırılırlar. RNA seviyesi yüksek olan örneklerde ışık saçınım özelliği de yüksek olacaktır. Olgunlaşmamış retikülosit sayısı total retikülosit sayısının % 5’ inden daha azdır (40).

Olgunlaşmamış retikülositler kemik iliği üretimini stimüle eden tanımlanmış tedavilere cevap veya çeşitli anemilerde ve hemoraji gibi eritropoetik stimülasyonu şiddetle arttıran periyodlar sırasında periferik kana salınırlar. Otomatik retikülosit

sayımı laboratuvarlarda retikülosit sayımının kesinliğini arttırmıştır. Ayrıca bir retikülosit popülasyonunun olgunlaşmamışlık düzeyini gösteren ek bir retikülosit parametresinin bildirilmesinden sonra bu parametrenin klinik kullanımına yönelik ilgi artırmıştır (40).

IRF'nin Klinikte Kullanımı

Son yıllarda teknolojidaki son ilerlemeler ile klinisyenlere daha kesin retikülosit sayımları ve önemli değer taşıyabilecek yeni retikülosit parametreleri kullanıma girmiştir. En fazla ümit veren parametrelerden biri tıbbi uygulamalarda pratik yarar sağlayan olgunlaşmamış retikülosit fraksiyonudur. IRF, plazma transferrin reseptörü veya serum eritropoetin düzeyleri gibi daha karmaşık ve daha pahalı testlere göre daha ekonomik bir alternatif olabilir (45).

Bu yeni parametre gelecek için büyük bir ümit vermektedir ve klinisyenlere ve araştırmacılara eritropoez dinamikleri hakkında daha fazla bilgi verebilir. IRF tayininin klinikte kullanılabilceği durumlar aşağıda özetlenmiştir (45, 46).

- IRF ve retikülosit sayısının beraber kullanılması durumunda kemik iliği transplantasyonlarından sonra stem cell rejenerasyonunun monitorizasyonunda,
- Yoğun kemoterapiden sonra kemik iliğinin rejenerasyonunun monitorizasyonunda,
- Vitamin B12, folat ve demir tedavilerinin monitorizasyonunda,
- Kemik iliği üzerinde toksik etkileri olan ilaç etkilerinin monitorizasyonunda,
- Eritropoetin alan hastaların tedavilerinin monitorizasyonunda,
- Böbrek transplant hastalarının greft fonksiyonlarının monitorizasyonunda,
- Anemilerin sınıflandırılmasında, tanı ve tedavisinde,
- Neonatal transfüzyon gerekliliği ve prognozun değerlendirilmesinde
- Aplastik krizlerin tayininde kullanılabilir.

Olgunlaşmamış retikülosit fraksiyonu ve mutlak retikülosit sayısının tanısal değerleri arasındaki etkileşimler Tablo 7 ' de gösterilmiştir.

Tablo 7: Farklı klinik durumlarda mutlak retikülosit sayıları ile olgunlaşmamış retikülosit fraksiyon değerleri arasındaki etkileşimler (48, 49)

Olgunluk İndeksi	Retikülosit Sayısı	Klinik Durum	Aneminin Altta Yatan Nedeni
Yüksek	Düşük	Kemik iliği graftı	Kemoterapi veya radyasyondan sonra transplantasyon ve ardından allojenik veya otolog kemik transplantasyonu
Yüksek	Yüksek	Kronik hemoliz	Hemolitik anemi
Yüksek	Normal-düşük	Bozulmuş hemoglobin sentezi	Demir eksikliği
Yüksek	Normal-düşük	Bozulmuş DNA sentezi	B12 vitamini veya folat eksikliğine bağlı megaloblastik anemiler
Yüksek	Normal-yüksek	Yakın tarihli hemoraji	Travma, anevrizma rüptürü, cerrahi
Yüksek -normal	Yüksek -normal	Bozulmuş hemoglobin sentezi	Talasemi
Yüksek -normal	Normal-düşük	Klonal proliferatif bozukluklar	Miyelodisplastik sendromlar
Yüksek -normal	Düşük	Kemik iliği yetmezliği veya hematopoetik hücre kaybı	Hipoplastik anemi
Normal-düşük	Düşük	Kemik iliği yetmezliği veya hematopoetik hücre kaybı	Aplastik kriz
Düşük	Normal	Kemik iliği malignitesi	Miyeloid veya lenfoid maligniteler
Düşük	Düşük	Kemik iliği yetmezliği veya hematopoetik hücre kaybı	Aplastik anemi

3. MATERYAL VE METOT

3.1 Çalışmanın Tanımlamaları

3.1.1 Çalışma Grubu

Bu çalışmada Şubat 2015 – Haziran 2015 tarihleri arasında Kırıkkale Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde normal ya da sezaryen ile doğan aşağıdaki çalışma kriterlerine uyan 123 yenidoğan bebeğin kordon kanı alınarak prospektif olarak incelendi. Gebelik haftası 28 haftadan küçük olan ve doğum salonunda eksitus olan olgular çalışma dışında tutuldu. İncelemeler başlamadan önce hastalardan yazılı katılım belgesi alınarak çalışmaya başlandı. Annelerin gebelik esnasındaki demografik verileri (anne yaşı, annede kronik hastalık varlığı, annenin ilaç kullanımı, gebelik sayısı, doğum sayısı, anne kan grubu, gestasyonel hafta, gebelikte girişimsel işlemler, gebelikteki problemler, doğum şekli), neonatal resusitasyon durumu, 1. ve 5. dk apgar skorları, doğum ağırlığı, cinsiyeti kaydedildi. Kayıtlar kontrol edilerek çalışma kriterlerine uymayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.1.2 Hasta Kriterleri

3.1.3 Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Kırıkkale Tıp Fakültesi Kadın Hastalığı ve Kliniğinde normal ya da sezaryen ile doğan
- Antenatal izlemi olan
- Doğum haftası 28 hafta üzerinde tüm yenidoğanlar

3.1.4 Çalışma Dışı Kalma Kriterleri

- Doğum haftası 28 haftadan küçük olan yenidoğanlar
- Eksik veriye sahip yenidoğanlar
- Ölü doğum
- Major konjenital anomali
- İmmün ve nonimmün hidrops fetalis

3.2 Değerlendirilen Parametreler

- Cinsiyet
- Vücut Ağırlığı
- Doğum Sekli
- Doğum persantilleri
- 1. Dakika Apgar Skoru
- 5. Dakika Apgar Skoru
- Canlandırma Uygulanması
- Yatış Durumu
- Yatış Var İse Postnatal Kaçınıc Güñ Yatırıldı
- Primer Yatış Tanısı
- Yenidoğan Yoğun Bakımda Yatış Süresi
- Son Durumu (Taburcu - Eksitus)
- Anne Yaşı
- Annenin Kaçınıc Gebeliği
- Annenin Kaçınıc Doğumu
- Annede Preeklampsi ve Eklampsi Öyküsü
- Annede Diyabet Öyküsü
- Mevcut Gebeliğin Çoğul Gebelik Olup Olmadığı
- Antenatal Steroid Uygulanmasının Varlığı
- Annede Sigara Öyküsü
- Sarılık Tanısı İle Yatış Verilen Yenidoğan Anne Kan Grubu
- Sarılık Tanısı İle Yatış Verilen Yenidoğan Kan Grubu
- Umbilikal Kord Kanı Tam Kan Sayımı
- Umbilikal Kord Kanı Retikulosit Değeri
- Umbilikal Kord Kanı IRF Değeri
- Umbilikal Kord Kan Gazı
- Umbilikal kord CRP
- Annenin Doğum Öncesi Tam Kan Sayımı

3.3 Örnekler ve Kullanılan Laboratuvar Sistemleri

Şubat 2015 – Haziran 2015 tarihleri arasında Kırıkkale Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde normal ya da sezaryen ile doğan bebekler çalışmaya alınmıştır.

Çalışma Kırıkkale Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Etik Kurul Onayı alınarak yapıldı.

Çalışmaya alınan tüm bebeklerden umbilikal venöz kan örneği kordon kleplendikten hemen sonra plasenta tarafından doğumhanede çocuk doktorları tarafından steril slikenize şırıngayla uygun tüplere alınarak laboratuvara gönderilmiştir.

Laboratuvar İncelemeleri

Hemogram : Lökosit sayısı, hemoglobin, trombosit, retikülosit ve immature retikülosit fraksiyonu gibi hematolojik parametrelerin tespiti için yaklaşık 2 cc kordon kanı, K3 EDTA içeren hemogram tüpüne alındı. Hemogram sayımı, Beckman Coulter LH 780 cihazında otomatik olarak yapıldı.

Kan gazı: Kanın pıhtılaşmasını engellemek için doğum öncesi 1 ml'lik enjektörler heparinle yıkanarak hazırlandı. Kan gazı parametreleri tayini için Siemens Rapidlab 348 aleti kullanıldı. Arteriyel pH, parsiyel karbondioksit basıncı (PCO₂), parsiyel oksijen basıncı (pO₂), bikarbonat düzeyleri (HCO₃⁻) asid –baz açığı bağımsız olarak alet tarafından ölçüldü.

CRP : Akut faz reaktanı için 2 cc kan kuru tüpe alındı. Kuru tüp içindeki kan 3500 devir/dak.'da 5 dakika çevrildi ve serumu ayrıldı. CRP için Beckman Coulter AU 480-680 cihazında uygun kit kullanılarak immünelometrik yöntemle CRP düzeyleri kantitatif olarak belirlendi. Anne bilgileri ve tam kan sayım sonuçları anne dosyasından kaydedilmiştir.

3.4 İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenlerde tanımlayıcı veriler için frekans ve yüzdeler, kategorik grupların karşılaştırılması için ise Ki-kare ve Fisher testleri kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin dağılımları kolmogorov smirnov ve shapiro wilk testleri ile incelenip histogram eğrileri ile doğrulanmıştır. Ölçümsel değişkenden parametrik koşulları taşıyan değişkenler ortalama ile standart sapma, taşımayan değişkenler için ortanca ile minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır. IRF referans değerlerinin oluşturulmasında 2,5 ve 97,5 persantiller kullanılmıştır. İki ölçümsel verinin karşılaştırılmasında parametrik verilerde Pearson, nonparametrik verilerde Spearman korelasyonları kullanılmıştır. Tüm testler için anlamlılık sınırı $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

Korelasyon katsayıları için;

- $r < 0.30$ düşük derecede ya da önemsiz,
- $r = (0.30-0.39)$ düşük-orta derecede
- $r = (0.40-0.59)$ orta derecede korelasyon
- $r = (0.60-0.69)$ iyi derecede korelasyon
- $r > 0.70$ çok güçlü korelasyon olarak kullanılmıştır.

4. BULGULAR

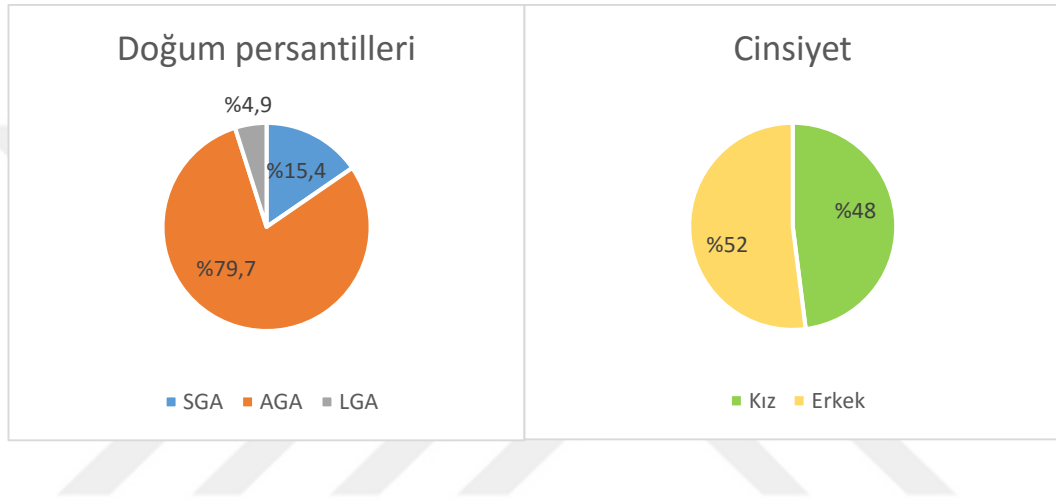
Çalışmaya 59'u kız 64'ü erkek olmak üzere 123 bebek alınmıştır. Vücut ağırlıklarına göre bebeklerin 19' u (%15.4) SGA, 98' i (%79.7) AGA, 6' sı (%4.9) ise LGA' dır. Doğum yöntemlerine bakıldığında 32 (%26) bebek normal spontan doğum ile 91 (%74) bebek ise sezaryen metodu ile doğmuştur. Bebeklerin 8' ine (%6.5) canlandırma uygulaması yapılmış olup tüm bebeklerin 56' sının (%45.5) ilerleyen zamanlarda bir sağlık problemi nedeniyle hastaneye yatışı gerçekleşmiştir. Yatan hastaların 15' i (%26.3) solunum problemleri (SP), 11' i (%19.3) beslenme bozuklukları nedeniyle, 31' i (%54.4) sarılık tanısı ile yatırılmıştır.

Tablo 8: Çalışma grubundaki bebek ve anne özelliklerinin dağılımı

		N	%
Cinsiyet	Kız	59	48,0
	Erkek	64	52,0
Doğum persantilleri	SGA	19	15,4
	AGA	98	79,7
	LGA	6	4,9
Doğum şekli	Normal doğum	32	26,0
	C/S	91	74,0
Canlandırma uygulanması	Var	8	6,5
	Yok	115	93,5
Hastaneye yatışı	Var	56	45,5
	Yok	67	54,5
Yatış tanısı	SP	15	26,3
	Beslenme bozukluğu	11	19,3
	Sarılık	31	54,4
Yatışta son durumu	Taburcu	122	99,2
	Exitus	1	0,8
Gestasyonel hafta	36 hafta ve altı	24	19,5
	37 hafta ve üzeri	99	80,5
Annede preeklampsi öyküsü (Annede preeklampsi)	Var	10	8,1
	Yok	113	91,9
Annede eklampsi öyküsü (Eklampsi)	Yok	123	100,0
Annede diyabet öyküsü (Maternal diyabet)	Var	7	5,7
	Yok	116	94,3
Mevcut gebeliğin çoğul gebelik olup olmadığı (Çoğul gebelik)	Var	4	3,3
	Yok	119	96,7
Annede sigara öyküsü (Sigara)	Var	14	11,4
	Yok	109	88,6

Tüm bebeklerin yatış sonrası durumlarına bakıldığında 1 (%0.8) hasta exitus olmuştur. Bebeklerin gebelik haftalarına bakıldığında 24 (%19.5) 36 hafta ve altında, 99 (%80.5) 37 hafta ve üzerinde idi. Annelerin 10'unda (%8.1) preeklampsi öyküsü, 7'sinde (%5.7) diyabet öyküsü vardı. Gebeliklerin 4'ü (%3.3) çoğul gebelikti ve gebeliği sırasında 14 (%11.4) annede sigara kullanım öyküsü bulunmaktaydı. (Tablo 8)

Şekil 4: Çalışma grubundaki bebeklerin gebelik haftasına göre doğum persantilleri ve cinsiyet dağılımı



Bebeklerin gebelik haftasına göre demografik özellikler incelendiğinde term gebelik grubunda 48(%48.5) kız ve 51(%51.5) erkek, preterm gebelik grubunda 11(%45.8) kız ve 13(%54.2) erkek bebek bulunmaktadır. Doğum persantilleri incelendiğinde term bebeklerin 15'i (%15.2) SGA, 78'i (%78.8) AGA, 6'sı (%6.1) ise LGA' dır. Preterm bebeklerin ise 4'ü (%16.7) SGA, 20'si (%78.8) AGA' dır ve bu grupta LGA bebek bulunmamaktadır. Term bebeklerin 27' si (%27.3) normal spontan doğum, 72'si (%72.7) sezaryenle, preterm bebeklerin ise 5'i (%20.8) normal spontan doğum, 19' u (%79.1) sezaryen ile doğmuştur. Term bebeklerin 5(%5.1), preterm bebeklerin 3'üne (%12.5) canlandırma uygulaması yapılmıştır. Term bebeklerin 45(%45.5) preterm bebeklerin 11' inde (%45.8) sonrasında hastaneye yatışı gerçekleşmiştir.

Term bebeklerde annelerin gebelik, bebeklerin perinatal öyküleri incelendiğinde 7(%7.1) gebede preeklampsi öyküsü bulunmaktadır. Annelerin 6'

sında (%6.1) diyabet öyküsü vardır. Mevcut gebeliklerin 1' i (%1.0) çoğul gebeliktir. Bu gruptaki 13(%13.1) annede sigara kullanım öyküsü bulunmaktadır.

Tablo 9: Gebelik haftasına göre çalışma grubundaki bebek ve anne özelliklerinin dağılımı

		Term		Preterm	
		N	%	N	%
Cinsiyet	Kız	48	48,5	11	45,8
	Erkek	51	51,5	13	54,2
	Toplam	99	100	24	100
Doğum persantilleri	SGA	15	15,2	4	16,7
	AGA	78	78,8	20	83,3
	LGA	6	6,1	0	0,0
	Toplam	99	100,0	24	100,0
Doğum şekli	Normal doğum	27	27,3	5	20,8
	C/S	72	72,7	19	79,2
	Toplam	99	100,0	24	100,0
Canlandırma uygulanması	Var	5	5,1	3	12,5
	Yok	94	94,9	21	87,5
	Toplam	99	100,0	24	100,0
Yatış durumu	Var	45	45,5	11	45,8
	Yok	54	54,5	13	54,2
	Toplam	99	100,0	24	100,0
Yatış tanısı	SP	11	23,9	4	36,4
	Beslenme bozukluğu	9	19,6	2	18,2
	Sarılık	26	56,5	5	45,5
	Toplam	46	100,0	11	100,0
Yatışta son durumu	Taburcu	99	100,0	23	95,8
	Exitus	0	0,0	1	4,2
	Toplam	99	100,0	24	100,0
Annede preeklampsi	Var	7	7,1	3	12,5
	Yok	92	92,9	21	87,5
	Toplam	99	100,0	24	100,0
Eklampsi	Yok	99	100,0	24	100,0
Annede diyabet öyküsü	Var	6	6,1	1	4,2
	Yok	93	93,9	23	95,8
	Toplam	99	100,0	24	100,0
Çoğul gebelik	Var	1	1,0	3	12,5
	Yok	98	99,0	21	87,5
	Toplam	99	100,0	24	100,0
Antenatal steroid	Var			2	8,3
	Yok			22	91,7
	Toplam			24	100,0
Annede sigara öyküsü	Var	13	13,1	1	4,2
	Yok	86	86,9	23	95,8
	Toplam	99	100,0	24	100,0

Preterm bebeklerde ise 3(%12.5) gebede preeklampsi öyküsü bulunmaktadır. Annelerin 1(%4.2)' inde diyabet öyküsü vardır. Bu gruptaki mevcut gebeliklerin 3'ü (%1.0) çoğul gebeliktir. Yine bu gruptaki 2(%8.3) anneye antenatal steroid uygulaması yapılmıştır. Sigara kullanım öyküsü 1(%4.2) annede bulunmaktadır. (Tablo 9)

Tablo 10: Çalışmaya alınan bebeklerin ve annelerinin özellikleri

	Ortalama	±Standart Sapma	Minimum	Maximum
Anne				
Annenin yaşı	28,02	5,7	18	44
Gravida	2,59	1,317	1	6
Parite	2,07	0,903	1	5
HGB (g/dl)	11,53	1,3617	7,9	14,5
HCT (%)	34,518	3,8446	25	47
WBC (x10 ³ uL)	11899,02	3090,191	5800	25300
PLT (x10 ³ uL)	211561	61100,18	71000	384000
Bebek				
Gün cinsinden gebelik süresi	265,9	14,327	224	288
Doğum ağırlığı (gram)	3061,18	618,411	1360	4815
Birinci dakika APGAR skoru	9,3	1,145	5	10
Beşinci dakika APGAR skoru	9,87	0,443	7	10
HGB (g/dl)	15,707	2,1836	10,5	21,8
HCT (%)	48,26	7,1481	33	69
WBC (x10 ³ uL)	12994,31	4411,67	5900	27500
PLT (x10 ³ uL)	228089,4	57592,69	108000	404000

Çalışmaya alınan bireylerin özellikleri tablo 10' da belirtilmiştir.

Tablo 11: Bebekle ilgili klinik özelliklerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

Cinsiyet	Kız			Erkek			p ^B
	Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	
Doğum ağırlığı (gram)*	3012	585		3106	649		0,404
APGAR1	10	6	10	10	5	10	0,596
APGAR5	10	8	10	10	7	10	0,633
Hastaneye yatış günü	1	1	7	2	1	22	0,195
YB Yatış süresi (gün)	6	1	59	2	1	65	0,106
Gebelik süresi (gün)	270	224	285	269	225	288	0,982

* Dağılımı normal olan verilerde ortanca yerine ortalama, Min-Max değerler yerine standart sapma kullanılmış olup p değeri T testine ait p değeridir.

^B Mann-Whitney U testi p değeri

Bebeğin klinik özellikleri ve anne ile bebeğin laboratuvar özellikleri cinsiyet değişkenine göre incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. (Tablo 11-12)

Tablo 12: Anne ve bebeklerin laboratuvar özelliklerinin bebeğin cinsiyetine göre karşılaştırılması

Parametre	Ortanca	Kız		Erkek			p ^B
		Min	Max	Ortanca	Min	Max	
Anne							
RBC (x10 ⁶ uL)*	4,15	0,46		4,08	0,39		0,351
HGB (g/dl)*	11,6	1,4		11,5	1,4		0,793
HCT (%)*	34,4	3,8		34,6	3,9		0,821
MCV (fl)	86	63	99	86,5	62	107	0,293
MCHC (g/dl)	33	30	34	33	27	35	0,288
RDW (%)	15	13	32	14	12	23	0,373
WBC (x10 ³ uL)	11700	5900	18900	11700	5800	25300	0,867
PLT (x10 ³ uL)*	209729	59890		213250	62620		0,750
Bebek							
RBC (x10 ⁶ uL)*	4,52	0,62		4,48	0,7		0,761
HGB (g/dl)*	15,7	2		15,7	2,4		0,969
HCT (%)	48	35	69	46,5	33	66	0,751
MCV (fl)*	108,4	6,1		108,2	4,4		0,886
MCHC (g/dl)	32	29	34	32	28	35	0,658
RDW (%)	16	13	21	17	15	22	0,127
WBC (x10 ³ uL)	12400	7200	27500	11900	5900	27000	0,169
PLT (x10 ³ uL)*	225136	60568		230812	55048		0,589
RTC (%)	3,64	2,23	6,07	3,74	2,27	6,68	0,273
IRF	0,52	0,16	0,78	0,45	0,15	1	0,919
PH	7,24	6,83	7,49	7,26	7,02	7,45	0,563
BE (mmol/L)	-4,4	-20	-1,4	-5,1	-12,2	-1,2	0,416
HCO3 (mmol/L)*	21,4	3,3		21,1	2,4		0,643
PCO2 (mmHg)*	48,2	10,9		45,1	10		0,107
PO2 (mmHg)	23	16	62	24	16	60	0,763
CRP (mg/L)	1	0	4	1	0	4	1,000

^B Mann-Whitney U testi p değeri

* Dağılımı normal olan verilerde ortanca yerine ortalama, Min-Max değerler yerine standart sapma kullanılmış olup p değeri T testine ait p değeridir.

Tablo 13: Bebekle ilgili klinik özelliklerinin doğum şekline göre karşılaştırılması

Doğum şekli	NSV			C/S			p ^β
	Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	
Doğum ağırlığı (gram)*	3036	474		3070	664		0,792
APGAR1	10	7	10	10	5	10	0,191
APGAR5	10	9	10	10	7	10	0,139
Hastaneye yatış günü	3	1	7	1	1	22	0,024[‡]
YB Yatış süresi (gün)	2	1	59	6	1	65	0,047[‡]
Gebelik süresi (gün)	273	244	287	268	224	288	0,003[‡]

[‡] p<0,05

^β Mann-Whitney U testi p değeri

* Dağılımı normal olan verilerde ortanca yerine ortalama, Min-Max değerler yerine standart sapma kullanılmış olup p değeri T testine ait p değeridir.

Doğum şekline göre değişkenler incelendiğinde normal doğum (NSD) ile doğan bebeklerin annelerinin gebelik süreleri daha uzundur (p=0.003). Sezaryen (C/S) ile doğan bebeklerin hastaneye yatışı NSD ile doğan bebeklerden daha erken gerçekleşmiştir (p=0.024). Yoğun bakımda yatma sürelerine bakıldığında C/S ile doğan bebeklerin yoğun bakım yatış süreleri NSD ile doğan bebeklerden daha uzundur (p=0.047). NSD ile doğan bebeklerin RBC ve PLT değerleri C/S ile doğan bebeklerden daha yüksektir (sırasıyla p=0.038 ve p=0.009).

Doğum şekli ile kalan diğer değişkenler arasında anlamlı bir fark yoktur. (Tablo 13-14)

Tablo 14: Anne ve bebeklerin laboratuvar özelliklerinin bebeğin doğum şekline göre karşılaştırılması

	Parametre	NSV			C/S			p ^B
		Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	
Bebek	RBC (x10 ⁶ uL)*	4,12	0,42		4,11	0,43		0,872
	HGB (g/dl)*	11,8	1,5		11,4	1,3		0,248
	HCT (%)*	35,1	3,9		34,3	3,8		0,354
	MCV (fl)	85	68	99	86	62	107	0,693
	MCHC (g/dl)	33	30	34	33	27	35	0,440
	RDW (%)	14,5	13	19	15	12	32	0,649
	WBC (x10 ³ uL)	11250	6400	17400	11800	5800	25300	0,811
	PLT (x10 ³ uL)*	212594	50619		211198	64634		0,912
Anne	RBC (x10⁶uL)*	4,71	0,59		4,43	0,67		0,038[†]
	HGB (g/dl)*	16,2	2		15,5	2,2		0,126
	HCT (%)	51	38	69	46	33	67	0,079
	MCV (fl)*	107,9	4,5		108,5	5,5		0,595
	MCHC (g/dl)	32	29	34	32	28	35	0,363
	RDW (%)	16,5	13	22	17	13	21	0,416
	WBC (x10 ³ uL)	12850	6000	25400	12100	5900	27500	0,482
	PLT (x10³uL)*	250844	61228		220088	54370		0,009[†]
	RTC (%)	3,54	2,3	6,07	3,7	2,23	6,68	0,324
	IRF	0,39	0,15	1	0,51	0,16	0,92	0,586
	PH	7,27	6,91	7,49	7,25	6,83	7,45	0,773
	BE (mmol/L)	-5,6	-20	-1,2	-4,4	-12,3	1,4	0,077
	HCO ₃ (mmol/L)*	20,5	2,7		21,5	2,9		0,115
	PCO ₂ (mmHg)*	46,1	10,1		46,7	10,7		0,775
	PO ₂ (mmHg)	26	16	60	23	16	62	0,101
	CRP (mg/L)	0,58	0	4	1	0	4	0,307

[†] p<0,05

^B Mann-Whitney U testi p değeri

* Dağılımı normal olan verilerde ortanca yerine ortalama, Min-Max değerler yerine standart sapma kullanılmış olup p değeri T testine ait p değeridir.

Tablo 15: Bebekle ilgili klinik özelliklerinin canlandırma uygulamasına göre karşılaştırılması

Canlandırma uygulaması	Var			Yok			p ^β
	Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	
Doğum ağırlığı (gram)*	2413	1012		3106	561		0,002[‡]
APGAR1	6	5	7	10	7	10	0,000[‡]
APGAR5	9	7	10	10	8	10	0,000[‡]
Hastaneye yatış günü	1	1	3	2	1	22	0,014[‡]
YB Yatış süresi (gün)	12	1	52	2	1	65	0,022[‡]
Gebelik süresi (gün)	237	224	278	270	224	288	0,003[‡]

[‡] p<0,05

^β Mann-Whitney U testi p değeri

* Dağılımı normal olan verilerde ortanca yerine ortalama, Min-Max değerler yerine standart sapma kullanılmış olup p değeri T testine ait p değeridir.

Canlandırma uygulaması yapılan bebeklerde anne gebelik süresi daha kısa (p=0.003), birinci ve beşinci dakika APGAR skorları daha düşük (sırasıyla p<0.001 ve p<0.001), doğum ağırlıkları daha düşüktür (p=0.002). Bu bebeklerin yoğun bakıma yatışları daha erkendir (p=0.011) ve yoğun bakımda yatış süreleri daha uzundur (p=0.022). Yine bu bebeklerde HCT değerleri ve anne hemoglobin değerleri daha yüksek (sırasıyla p=0.043 ve p=0.026), beyaz küre sayıları ve anne kanı RDW değerleri daha düşüktür(sırasıyla p=0.044 ve p=0.030).

Canlandırma uygulaması ile kalan diğer değişkenler arasında anlamlı bir fark yoktur. (Tablo 15-16)

Tablo 16: Anne ve bebeklerin laboratuvar özelliklerinin bebeğe uygulanan canlandırma uygulaması varlığına göre karşılaştırılması

	Parametre	Var			Yok			p ^B
		Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	
Anne	RBC (x10 ⁶ uL)*	4,05	0,42		4,12	0,43		0,684
	HGB (g/dl)*	11,9	1,2		11,5	1,4		0,413
	HCT (%)*	35,9	3,1		34,4	3,9		0,304
	MCV (fl)	89	85	93	86	62	107	0,079
	MCHC (g/dl)	33	31	34	33	27	35	0,479
	RDW (%)	14	12	15	15	12	32	0,030[†]
	WBC (x10 ³ uL)	11400	7600	15900	11700	5800	25300	0,655
	PLT (x10 ³ uL)*	224500	36194		210661	62468		0,538
	Bebek	RBC (x10 ⁶ uL)*	4,72	0,78		4,48	0,65	
HGB (g/dl)*		17	2,8		15,6	2,1		0,090
HCT (%)		54	33	63	47	34	69	0,043[†]
MCV (fl)*		110,5	5		108,1	5,2		0,221
MCHC (g/dl)		31,5	29	34	32	28	35	0,763
RDW (%)		17	13	19	17	13	22	0,942
WBC (x10³uL)		10050	5900	15000	12300	6000	27500	0,044[†]
PLT (x10 ³ uL)*		216125	43725		228922	58494		0,546
RTC (%)		3,61	2,8	4,15	3,7	2,23	6,68	0,573
IRF		0,31	0,25	0,58	0,52	0,15	1	0,171
PH		7,29	7,16	7,38	7,26	6,83	7,49	0,689
BE (mmol/L)		-6,5	-11,6	1,4	-4,6	-20	-1,1	0,073
HCO ₃ (mmol/L)*		20,6	3,9		21,3	2,8		0,497
PCO ₂ (mmHg)*		44,3	9,4		46,7	10,6		0,519
PO ₂ (mmHg)		23,5	17	50	23	16	62	0,758
CRP (mg/L)		1,08	0,01	2,8	0,65	0	4	0,159

[†] p<0,05

^B Mann-Whitney U testi p değeri

* Dağılımı normal olan verilerde ortanca yerine ortalama, Min-Max değerler yerine standart sapma kullanılmış olup p değeri T testine ait p değeridir.

Tablo 17: Bebekle ilgili klinik özelliklerinin hastanede yatış durumu göre karşılaştırılması

Hastanede yatış durumu	Var			Yok			p ^b
	Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	
Doğum ağırlığı (gram)*	2861	726		3228	453		0,001[†]
APGAR1	10	5	10	10	8	10	0,009[†]
APGAR5	10	7	10	10	9	10	0,001[†]
Hastaneye yatış günü	2	1	7	22	22	22	0,035[†]
YB Yatış süresi (gün)	4	1	65	2	2	2	0,772
Gebelik süresi (gün)	266	224	285	273	251	288	0,000[†]

[†] p<0,05

^b Mann-Whitney U testi p değeri

* Dağılımı normal olan verilerde ortanca yerine ortalama, Min-Max değerler yerine standart sapma kullanılmış olup p değeri T testine ait p değeridir.

Bebeklerin hastane yatışı durumu ile değişkenler arasındaki ilişkiye bakıldığında yatışı olan bebeklerde doğum ağırlığı daha düşük (p<0.001), gebelik süresi daha kısa (p<0.001), kan MCV düzeyi ve retikülosit yüzdesi daha yüksektir (sırasıyla p=0.002 ve p=0.023). Ortanca APGAR skorları aynı olmakla beraber hastane yatışı olmayan bebeklerde minimum birinci ve beşinci dakika APGAR skorları daha yüksektir (sırasıyla p=0.009 ve p=0.001). Kan asit-baz dengesine bakıldığında hastane yatışı olan bebeklerde asidoz yükü daha yüksektir (p=0.005). Yatışı olan bebeklerin annelerinin beyaz küre sayıları daha yüksektir (p=0.001).

Hastane yatışı durumu ile kalan diğer değişkenler arasında anlamlı bir fark yoktur. (Tablo 17-18)

Tablo 18: Anne ve bebeklerin laboratuvar özelliklerinin bebeğin hastanede yatış durumuna göre karşılaştırılması

	Parametre	Var			Yok			p ^B
		Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	
Anne	RBC (x10 ⁶ uL)*	4,13	0,4		4,1	0,44		0,702
	HGB (g/dl)*	11,5	1,5		11,5	1,3		0,989
	HCT (%)*	34,8	4		34,3	3,7		0,521
	MCV (fl)	86,5	62	107	85	65	99	0,493
	MCHC (g/dl)	33	27	34	33	30	35	0,223
	RDW (%)	14	12	32	15	12	29	0,650
	WBC (x10³uL)	12250	7600	25300	10800	5800	18700	0,001[†]
	PLT (x10 ³ uL)*	203250	54831		218507	65482		0,169
Bebek	RBC (x10 ⁶ uL)*	4,52	0,75		4,48	0,58		0,772
	HGB (g/dl)*	16	2,5		15,4	1,8		0,157
	HCT (%)	49,5	33	67	46	35	69	0,142
	MCV (fl)*	109,9	5,4		107	4,8		0,002[†]
	MCHC (g/dl)	32	28	35	33	29	35	0,378
	RDW (%)	17	13	22	17	13	21	0,201
	WBC (x10 ³ uL)	12050	5900	26000	12300	6000	27500	0,711
	PLT (x10 ³ uL)*	226946	54623		229045	60356		0,841
	RTC (%)	3,8	2,3	6,68	3,56	2,23	5,37	0,023[†]
	IRF	0,43	0,17	0,92	0,52	0,15	1	0,716
	PH	7,26	7,02	7,45	7,25	6,83	7,49	0,618
	BE (mmol/L)	-5,5	-12,2	1,4	-3,9	-20	-1,1	0,005[†]
	HCO ₃ (mmol/L)*	21	3		21,4	2,7		0,360
	PCO ₂ (mmHg)*	45,3	10,9		47,6	10,2		0,225
	PO ₂ (mmHg)	23	16	60	23	16	62	0,413
	CRP (mg/L)	0,6	0	4	1	0	4	0,882

^B Mann-Whitney U testi p değeri

* Dağılımı normal olan verilerde ortanca yerine ortalama, Min-Max değerler yerine standart sapma kullanılmış olup p değeri T testine ait p değeridir.

Tablo 19: Bebekle ilgili klinik özelliklerinin yatıştaki son duruma göre karşılaştırılması

Yatışta son durum	Taburcu			Exitus			p ^β
	Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	
Doğum ağırlığı (gram)*	3063	1360	4815	2575	2575	2575	0,374
APGAR1	10	5	10	6	6	6	0,065
APGAR5	10	7	10	8	8	8	0,033[‡]
Hastaneye yatış günü	2	1	22	1	1	1	0,456
YB Yatış süresi (gün)	3	1	65	31	31	31	0,140
Gebelik süresi (gün)	270	224	288	234	234	234	0,081

[‡] p<0,05

^β Mann-Whitney U testi p değeri

Bebeklerin yatıştaki son durumları durumu ile değişkenler arasındaki ilişkiye bakıldığında taburcu olan bebeklerin ortanca beşinci dakika APGAR skoru (p=0.033), Kırmızı küre sayıları, hemoglobin değerleri, hematokrit değerleri ve beyaz küre sayıları (APGAR hariç hepsi için p=0.016) exitus olan bebeğin değerinden daha yüksektir. Yatıştaki son durum ile kalan diğer değişkenler arasında anlamlı bir fark yoktur. (Tablo 19-20)

Tablo 20: Anne ve bebeklerin laboratuvar özelliklerinin bebeğin yatıştaki son durumuna göre karşılaştırılması

Parametre	Taburcu			Exitus			p*
	Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	
Anne							
RBC (x10 ⁶ uL)	4,12	3,07	5,32	3,53	3,53	3,53	0,146
HGB (g/dl)	11,6	7,9	14,5	9,9	9,9	9,9	0,298
HCT (%)	35	25	47	31	31	31	0,390
MCV (fl)	86	62	107	89	89	89	0,634
MCHC (g/dl)	33	27	35	31	31	31	0,325
RDW (%)	15	12	32	14	14	14	0,715
WBC (x10 ³ uL)	11700	5800	25300	9200	9200	9200	0,374
PLT (x10 ³ uL)	203500	71000	384000	262000	262000	262000	0,407
Bebek							
RBC (x10⁶uL)	4,47	3,21	6,51	3,05	3,05	3,05	0,016[†]
HGB (g/dl)	15,6	11,2	21,8	10,5	10,5	10,5	0,016[†]
HCT (%)	48	34	69	33	33	33	0,016[†]
MCV (fl)	108	95	130	111	111	111	0,569
MCHC (g/dl)	32	28	35	31	31	31	0,715
RDW (%)	17	13	22	19	19	19	0,211
WBC (x10³uL)	12300	6000	27500	5900	5900	5900	0,016[†]
PLT (x10 ³ uL)	228500	108000	404000	184000	184000	184000	0,504
RTC (%)	3,67	2,23	6,68	4,15	4,15	4,15	0,553
IRF	0,51	0,15	1	0,3	0,3	0,3	0,504
PH	7,26	6,83	7,49	7,24	7,24	7,24	0,878
BE (mmol/L)	-4,7	-20	1,4	-8,9	-8,9	-8,9	0,130
HCO ₃ (mmol/L)	21,3	12,5	30	20	20	20	0,553
PCO ₂ (mmHg)	46	20	74	42	42	42	0,683
PO ₂ (mmHg)	23	16	62	50	50	50	0,146
CRP (mg/L)	1	0	4	2,8	2,8	2,8	0,065

[†]p<0,05

* Mann-Whitney U testi p değeri

Tablo 21: Bebekle ilgili klinik özelliklerinin annede preeklampsi varlığına göre karşılaştırılması

Preeklampsi	Var		Yok		p ^B		
	Ortanca	Min	Max	Ortanca		Min	Max
Doğum ağırlığı (gram)*	2389	652		3121	582		0,000[†]
APGAR1	8	5	10	10	5	10	0,004[†]
APGAR5	10	8	10	10	7	10	0,001[†]
Hastaneye yatış günü	1	1	5	2	1	22	0,055
YB Yatış süresi (gün)	8	1	20	2	1	65	0,113
Gebelik süresi (gün)	245	224	281	270	224	288	0,002[†]

[†] p<0,05

^B Mann-Whitney U testi p değeri

* Dağılımı normal olan verilerde ortanca yerine ortalama, Min-Max değerler yerine standart sapma kullanılmış olup p değeri T testine ait p değeridir.

Bebeklerin annelerinde preeklampsi öyküsü ile değişkenler arasındaki ilişkiye bakıldığında annesinde preeklampsi olan bebeklerin anne gebelik süresi (p=0.002) daha kısa, doğum ağırlığı (p<0.001) ve birinci dakika APGAR skoru (p=0.004) daha düşüktür. Ortanca beşinci dakika APGAR skorları arasında fark olmamasına karşın preeklampsi olmayan grubun minimum APGAR skoru daha düşüktür (p=0.001). Hematokrit ve MCV düzeyleri ise annesinde preeklampsi öyküsü olan grupta daha yüksektir (sırasıyla p=0.035 ve p=0.001).

Annede preeklampsi öyküsü ile kalan diğer değişkenler arasında anlamlı bir fark yoktur. (Tablo 21-22)

Tablo 22: Anne ve bebeklerin laboratuvar özelliklerinin annede preeklampsi varlığına göre karşılaştırılması

	Parametre	Var			Yok			p ^B
		Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	
Anne	RBC (x10 ⁶ uL)*	4,1	0,28		4,11	0,44		0,927
	HGB (g/dl)*	11,4	1,4		11,5	1,4		0,829
	HCT (%)*	34,2	3,6		34,5	3,9		0,786
	MCV (fl)	87	70	93	86	62	107	0,923
	MCHC (g/dl)	33	31	34	33	27	35	0,722
	RDW (%)	14	13	16	15	12	32	0,115
	WBC (x10 ³ uL)	11900	9100	16100	11700	5800	25300	0,617
	PLT (x10 ³ uL)*	245300	52818		208575	61088		0,068
Bebek	RBC (x10 ⁶ uL)*	4,5	0,5		4,5	0,68		0,999
	HGB (g/dl)*	16,5	2,4		15,6	2,2		0,227
	HCT (%)	51	46	61	47	33	69	0,035[†]
	MCV (fl)*	113,3	7,3		107,9	4,8		0,001[†]
	MCHC (g/dl)	31,5	29	35	32	28	35	0,679
	RDW (%)	16,5	13	20	17	13	22	0,763
	WBC (x10 ³ uL)	10900	7900	19000	12300	5900	27500	0,415
	PLT (x10 ³ uL)*	213200	48534		229407	58329		0,396
	RTC (%)	3,76	3,16	5,14	3,68	2,23	6,68	0,585
	IRF	0,39	0,25	0,86	0,51	0,15	1	0,923
	PH	7,31	7,15	7,37	7,25	6,83	7,49	0,694
	BE (mmol/L)	-4,8	-8,1	1,4	-4,7	-20	-1,1	0,487
	HCO ₃ (mmol/L)*	22,5	3,7		21,1	2,7		0,130
	PCO ₂ (mmHg)*	49,5	13,1		46,3	10,3		0,363
	PO ₂ (mmHg)	23	18	43	23	16	62	0,956
	CRP (mg/L)	1	0,01	1,65	1	0	4	0,541

[†] p<0,05

^B Mann-Whitney U testi p değeri

* Dağılımı normal olan verilerde ortanca yerine ortalama, Min-Max değerler yerine standart sapma kullanılmış olup p değeri T testine ait p değeridir.

Tablo 23: Bebekle ilgili klinik özelliklerinin annedeki diyabet varlığına göre karşılaştırılması

Maternal diyabet	Var			Yok			p ^b
	Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	
Doğum ağırlığı (gram)*	3599	1074		3029	572		0,217
APGAR1	9	6	10	10	5	10	0,127
APGAR5	10	8	10	10	7	10	0,618
Hastaneye yatış günü	3	1	5	2	1	22	0,821
YB Yatış süresi (gün)	2	1	31	4	1	65	0,527
Gebelik süresi (gün)	273	234	280	269	224	288	0,565

^b Mann-Whitney U testi p değeri

* Dağılımı normal olan verilerde ortanca yerine ortalama, Min-Max değerler yerine standart sapma kullanılmış olup p değeri T testine ait p değeridir.

Bebeklerin annelerinde diyabet öyküsü ile değişkenler arasındaki ilişkiye bakıldığında annesinde diyabet öyküsü olan bebeklerin RDW ve PO₂ değerleri ile retikülosit sayısı daha yüksektir (sırasıyla p=0.004, p=0.048, p=0.036).

Annede diyabet öyküsü ile kalan diğer değişkenler arasında anlamlı bir fark yoktur. (Tablo 23-24)

Tablo 24: Anne ve bebeklerin laboratuvar özelliklerinin annede diyabet varlığına göre karşılaştırılması

	Parametre	Var			Yok			p ^β
		Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	
Anne	RBC (x10 ⁶ uL)*	4,28	0,41		4,1	0,42		0,273
	HGB (g/dl)*	11,7	1,5		11,5	1,4		0,800
	HCT (%)	35,1	3,4		34,5	3,9		0,660
	MCV (fl)	83	70	89	86	62	107	0,471
	MCHC (g/dl)	33	31	33	33	27	35	0,493
	RDW (%)	14	13	19	15	12	32	0,906
	WBC (x10 ³ uL)	11700	9200	15100	11700	5800	25300	0,772
	PLT (x10 ³ uL)*	237429	45251		210000	61729		0,250
Bebek	RBC (x10 ⁶ uL)*	4,74	1,11		4,48	0,63		0,321
	HGB (g/dl)*	16,1	3		15,7	2,1		0,664
	HCT (%)	52	33	66	47,5	34	69	0,376
	MCV (fl)*	108,9	4,5		108,3	5,3		0,774
	MCHC (g/dl)	31	28	34	32	29	35	0,182
	RDW (%)	19	17	21	17	13	22	0,004[†]
	WBC (x10 ³ uL)	11200	5900	19200	12300	6000	27500	0,461
	PLT (x10 ³ uL)*	202714	50549		229621	57827		0,231
	RTC (%)	4,15	3,64	5,14	3,65	2,23	6,68	0,036[†]
	IRF	0,35	0,3	0,59	0,52	0,15	1	0,596
	PH	7,24	7,19	7,45	7,26	6,83	7,49	0,874
	BE (mmol/L)	-4,8	-8,9	-3,8	-4,7	-20	1,4	0,397
	HCO ₃ (mmol/L)*	21,3	2,7		21,2	2,9		0,954
	PCO ₂ (mmHg)*	46,7	13,2		46,6	10,4		0,974
	PO₂ (mmHg)	31	21	60	23	16	62	0,048[†]
	CRP (mg/L)	1,17	0,01	2,8	1	0	4	0,268
RBC (x10 ⁶ uL)*	4,28	0,41		4,1	0,42		0,273	

[†] p<0,05

^β Mann-Whitney U testi p değeri

* Dağılımı normal olan verilerde ortanca yerine ortalama, Min-Max değerler yerine standart sapma kullanılmış olup p değeri T testine ait p değeridir.

Tablo 25: Bebekle ilgili klinik özelliklerinin mevcut gebeliğin çoğul gebelik olma durumuna göre karşılaştırılması

Çoğul gebelik	Var			Yok			p ^β
	Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	
Doğum ağırlığı (gram)*	2226	218		3089	608		0,006[†]
APGAR1	10	10	10	10	5	10	0,135
APGAR5	10	10	10	10	7	10	0,506
Hastaneye yatış günü	1	1	1	2	1	22	0,195
YB Yatış süresi (gün)	5	5	5	3	1	65	0,783
Gebelik süresi (gün)	260	244	276	269	224	288	0,763

[†] p<0,05

^β Kruskal-Wallis testi p değeri

* Dağılımı normal olan verilerde ortanca yerine ortalama, Min-Max değerler yerine standart sapma kullanılmış olup p değeri T testine ait p değeridir.

Mevcut gebeliğin çoğul gebelik olup olması ile değişkenler arasındaki ilişkiye bakıldığında çoğul gebelik yaşayan gebelerin bebeklerinde doğum ağırlığı (p=0.006), CRP (p=0.043) ve MCV (p=0,013) düzeyleri daha yüksek, anne kan trombosit düzeyleri ise daha düşüktür (p<0.001). Çoğul gebelik yaşamayan gebelerde asidoz yükü daha yüksektir (p=0,008).

Mevcut gebeliğin çoğul gebelik olup olması ile kalan diğer değişkenler arasında anlamlı bir fark yoktur. (Tablo 25-26)

Tablo 26: Anne ve bebeklerin laboratuvar özelliklerinin mevcut gebeliğin çoğul gebelik olma durumuna göre karşılaştırılması

Parametre	Var			Yok			p ^β
	Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	
Anne							
RBC (x10 ⁶ uL)*	3,86	0,18		4,12	0,43		0,228
HGB (g/dl)*	11,9	0,9		11,5	1,4		0,582
HCT (%)	34,5	2,9		34,5	3,9		0,992
MCV (fl)	90,5	88	93	86	62	107	0,095
MCHC (g/dl)	33	33	33	33	27	35	0,343
RDW (%)	15,5	15	16	14	12	32	0,101
WBC (x10 ³ uL)	14050	13900	14200	11700	5800	25300	0,052
PLT (x10³uL)*	104000	31177		215176	58564		0,000[†]
Bebek							
RBC (x10 ⁶ uL)*	4,9	0,91		4,49	0,65		0,220
HGB (g/dl)*	17,3	2,4		15,7	2,2		0,152
HCT (%)	51	45	69	47	33	67	0,256
MCV (fl)*	110	0,8		108,2	5,3		0,013[†]
MCHC (g/dl)	31,5	29	33	32	28	35	0,505
RDW (%)	16,5	13	19	17	13	22	0,717
WBC (x10 ³ uL)	15050	12900	16400	12100	5900	27500	0,117
PLT (x10 ³ uL)*	245500	61213		227504	57650		0,541
RTC (%)	3,76	3,26	4,6	3,68	2,23	6,68	0,949
IRF	0,45	0,3	0,71	0,51	0,15	1	0,674
PH	7,37	7,22	7,41	7,26	6,83	7,49	0,099
BE (mmol/L)	-2,2	-3,1	-1,6	-4,8	-20	1,4	0,008[†]
HCO ₃ (mmol/L)*	22	0,8		21,2	2,9		0,557
PCO ₂ (mmHg)*	41,5	4,5		46,8	10,6		0,328
PO ₂ (mmHg)	22	17	30	23	16	62	0,493
CRP (mg/L)	1,19	1,16	1,32	1	0	4	0,043[†]

[†] p<0,05

^β Mann-Whitney U testi p değeri

* Dağılımı normal olan verilerde ortanca yerine ortalama, Min-Max değerler yerine standart sapma kullanılmış olup p değeri T testine ait p değeridir.

Tablo 27: Bebekle ilgili klinik özelliklerinin antenatal steroid uygulaması varlığına göre karşılaştırılması

	Var			Yok			p ^B
	Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	
Doğum ağırlığı (gram)*	1961	451		3138	553		0,000[†]
APGAR1	8	5	10	10	5	10	0,000[†]
APGAR5	10	9	10	10	7	10	0,000[†]
Hastaneye yatış günü	1	1	1	2	1	22	0,002[†]
YB Yatış süresi (gün)	12	6	52	2	1	65	0,002[†]
Gebelik süresi (gün)	236	224	244	270	224	288	0,000[†]

[†] p<0,05

^B Kruskal-Wallis testi p değeri

* Dağılımı normal olan verilerde ortanca yerine ortalama, Min-Max değerler yerine standart sapma kullanılmış olup p değeri T testine ait p değeridir.

Anneye antenatal dönemde steroid uygulanması ile değişkenler arasındaki ilişkiye bakıldığında uygulama olan annelerin bebeklerinin anne gebelik süreleri daha kısa ($p < 0.001$), doğum ağırlıkları ve birinci dakika APGAR skorları daha düşük (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.001$), hematokrit ve MCV düzeyleri daha yüksektir (sırasıyla $p = 0.045$ ve $p = 0.008$) saptanmıştır. Beşinci dakika APGAR skorları aynı olmasına karşın minimum APGAR skoru steroid uygulaması olan grupta daha yüksektir ($p < 0.001$). Ayrıca steroid uygulaması olan grubun hastaneye yatışları daha erken olmakta olup ($p = 0.002$) yoğun bakımda yatış süreleri daha uzundur ($p = 0.002$).

Anneye antenatal dönemde steroid uygulanması ile kalan diğer değişkenler arasında anlamlı bir fark yoktur. (Tablo 27-28)

Tablo 28: Anne ve bebeklerin laboratuvar özelliklerinin antenatal steroid uygulaması varlığına göre karşılaştırılması

Parametre	Var			Yok			p ^b
	Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	
Anne							
RBC (x10 ⁶ uL)*	4,31	0,51		4,1	0,42		0,180
HGB (g/dl)*	11,5	1,4		11,5	1,4		0,886
HCT (%)*	34,6	3,7		34,5	3,9		0,935
MCV (fl)	83,5	64	93	86	62	107	0,369
MCHC (g/dl)	32	31	34	33	27	35	0,636
RDW (%)	14	13	23	15	12	32	0,531
WBC (x10 ³ uL)	11900	9100	15900	11700	5800	25300	0,716
PLT (x10 ³ uL)*	209000	52470		211739	61852		0,903
Bebek							
RBC (x10 ⁶ uL)*	4,66	0,4		4,49	0,68		0,494
HGB (g/dl)*	17,1	2,2		15,6	2,2		0,064
HCT (%)	52	45	61	47	33	69	0,045[†]
MCV (fl)*	113	6,3		108	5		0,008[†]
MCHC (g/dl)	31,5	29	34	32	28	35	0,723
RDW (%)	16,5	13	20	17	13	22	0,770
WBC (x10 ³ uL)	12000	7900	19000	12300	5900	27500	0,778
PLT (x10 ³ uL)*	241625	50231		227148	58146		0,494
RTC (%)	3,71	3,26	4,5	3,68	2,23	6,68	0,849
IRF	0,5	0,26	0,86	0,51	0,15	1	0,444
PH	7,29	7,16	7,34	7,25	6,83	7,49	0,420
BE (mmol/L)	-5,1	-11,6	1,4	-4,7	-20	-1,1	0,805
HCO ₃ (mmol/L)*	20,8	4		21,3	2,8		0,691
PCO ₂ (mmHg)*	45,5	6,7		46,7	10,8		0,764
PO ₂ (mmHg)	22,5	17	26	23	16	62	0,215
CRP (mg/L)	0,57	0,01	1,65	1	0	4	0,740

[†] p<0,05

^b Mann-Whitney U testi p değeri

* Dağılımı normal olan verilerde ortanca yerine ortalama, Min-Max değerler yerine standart sapma kullanılmış olup p değeri T testine ait p değeridir.

Tablo 29: Bebekle ilgili klinik özelliklerinin annede sigara öyküsüne göre karşılaştırılması

Sigara kullanım öyküsü	Var			Yok			p ^b
	Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	
Doğum ağırlığı (gram)*	3142	580		3051	625		0,605
APGAR1	10	7	10	10	5	10	0,464
APGAR5	10	9	10	10	7	10	0,577
Hastaneye yatış günü	2	1	6	2	1	22	0,991
YB Yatış süresi (gün)	6	1	59	3	1	65	0,438
Gebelik süresi (gün)	266	225	285	270	224	288	0,331

^b Mann-Whitney U testi p değeri

* Dağılımı normal olan verilerde ortanca yerine ortalama, Min-Max değerler yerine standart sapma kullanılmış olup p değeri T testine ait p değeridir.

Annede sigara öyküsü ile değişkenler arasındaki ilişkiye bakıldığında sigara öyküsü olan annelerin bebeklerinde kan HCO₃ düzeyleri daha düşüktür (p=0.015).

Annede sigara öyküsü ile kalan diğer değişkenler arasında anlamlı bir fark yoktur. (Tablo 29-30)

Tablo 30: Anne ve bebeklerin laboratuvar özelliklerinin annede sigara öyküsüne göre karşılaştırılması

Parametre	Var			Yok			p ^β
	Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	
Anne							
RBC (x10 ⁶ uL)*	4,2	0,45		4,1	0,42		0,575
HGB (g/dl)*	11,7	1,9		11,5	1,3		0,898
HCT (%)*	34,6	4,7		34,5	3,7		0,182
MCV (fl)	85	62	97	86	63	107	0,437
MCHC (g/dl)	33	30	34	33	27	35	0,350
RDW (%)	14	12	18	15	12	32	0,313
WBC (x10 ³ uL)	12100	5900	25300	11700	5800	19800	0,163
PLT (x10 ³ uL)*	222786	53935		210119	62037		0,468
Bebek							
RBC (x10 ⁶ uL)*	4,51	0,68		4,5	0,66		0,949
HGB (g/dl)*	16,1	2,4		15,7	2,2		0,510
HCT (%)	46	34	66	48	33	69	0,949
MCV (fl)*	109	4,4		108,2	5,4		0,598
MCHC (g/dl)	32	30	35	32	28	35	0,536
RDW (%)	16	13	20	17	13	22	0,225
WBC (x10 ³ uL)	11850	6000	25400	12300	5900	27500	0,624
PLT (x10 ³ uL)*	203643	66414		231229	55933		0,092
RTC (%)	3,77	3,28	4,5	3,64	2,23	6,68	0,493
IRF	0,58	0,17	0,92	0,49	0,15	1	0,193
PH	7,29	7,04	7,42	7,25	6,83	7,49	0,558
BE (mmol/L)	-5,5	-12,2	-1,4	-4,7	-20	1,4	0,387
HCO3 (mmol/L)*	19,9	2,4		21,4	2,9		0,015[‡]
PCO2 (mmHg)*	45,1	10,8		46,8	10,5		0,429
PO2 (mmHg)	22	16	43	23	16	62	0,165
CRP (mg/L)	0,08	0	1,65	1	0	4	0,183

[‡] p<0,05

^β Mann-Whitney U testi p değeri

* Dağılımı normal olan verilerde ortanca yerine ortalama, Min-Max değerler yerine standart sapma kullanılmış olup p değeri T testine ait p değeridir.

Tablo 31: Bebekle ilgili klinik özelliklerinin doğum persantillerine göre karşılaştırılması

Doğum persantilleri	SGA			AGA			LGA			p ^b
	Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	
Doğum ağırlığı (gram)*	2087	297		3164	379		4461	265		0,000[‡]
APGAR1	8	5	10	10	6	10	9	6	10	0,000[‡]
APGAR5	10	7	10	10	8	10	10	10	10	0,000[‡]
Hastaneye yatış günü	1	1	6	3	1	22	2	1	3	0,000[‡]
YB Yatış süresi (gün)	8	1	52	2	1	65	4	1	8	0,002[‡]
Gebelik süresi (gün)	238	224	276	271	234	288	273	266	278	0,000[‡]

[‡]p<0,05

^b Kruskal-Wallis testi p değeri

* Dağılımı normal olan verilerde ortanca yerine ortalama, Min-Max değerler yerine standart sapma kullanılmış olup p değeri Oneway ANOVA testine ait p değeridir.

Bebeklerin doğum persantilleri ile değişkenler arasındaki ilişkiye bakıldığında beklendiği üzere doğum ağırlığı LGA bebeklerde diğer gruplardan daha yüksektir (p<0.001). Gebelik süresi SGA bebeklerde en kısa (p<0.001), birinci dakika APGAR skoru SGA bebeklerde en düşük (p<0.001), MCV değeri SGA bebeklerde en yüksek (p<0.001), RDW değeri LGA bebeklerde en yüksek düzeydedir (p=0.036). Beşinci dakika ortanca APGAR skoru tüm gruplarda aynıken minimum skor SGA bebeklerde en düşük düzeydedir (p<0.001). Hem yoğun bakıma yatışın en erken olduğu grup (p<0.001), hem de yoğun bakımda en uzun süre kalan grup SGA bebeklerdir (p=0.002).

Bebeklerin doğum persantilleri ile kalan diğer değişkenler arasında anlamlı bir fark yoktur. (Tablo 31-32)

Tablo 32: Anne ve bebeklerin laboratuvar özelliklerinin bebeğin doğum persantillerine göre karşılaştırılması

Parametre	SGA			AGA			LGA			p ^β
	Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	
Anne RBC (x10 ⁶ uL)*	4,15	0,41		4,1	0,43		4,24	0,35		0,686
HGB (g/dl)*	11,8	1,1		11,4	1,4		12,5	0,9		0,118
HCT (%)*	35,1	2,8		34,3	4,1		36,8	1,8		0,222
MCV (fl)	88	64	96	85,5	62	107	86,5	83	96	0,355
MCHC (g/dl)	33	31	34	33	27	35	33	30	34	0,505
RDW (%)	14	12	23	15	12	32	14	13	19	0,340
WBC (x10 ³ uL)	13600	7600	18900	11350	5900	25300	11800	5800	13700	0,054
PLT (x10 ³ uL)*	199316	66201		214306	60844		205500	52283		0,604
Bebek RBC (x10 ⁶ uL)*	4,36	0,48		4,51	0,66		4,85	1,09		0,278
HGB (g/dl)*	16,1	1,8		15,6	2,2		16,3	2,8		0,456
HCT (%)	49	39	61	46,5	33	69	50,5	37	66	0,279
MCV (fl)*	113,5	5,8		107,3	4,5		108,5	5,3		0,000[‡]
MCHC (g/dl)	32	29	34	32	29	35	30,5	28	34	0,414
RDW (%)	17	13	20	17	13	21	18,5	17	22	0,036
WBC (x10 ³ uL)	10600	7900	19000	12250	5900	27500	14000	11200	19200	0,248
PLT (x10 ³ uL)*	223474	53037		231306	58863		190167	39741		0,221
RTC (%)	3,66	2,96	5,14	3,65	2,23	6,68	4,17	3,64	4,9	0,214
IRF	0,42	0,21	0,86	0,52	0,15	1	0,52	0,3	0,67	0,622
PH	7,29	7,15	7,41	7,25	6,83	7,49	7,27	7,02	7,45	0,369
BE (mmol/L)	-4,2	-11,6	1,4	-4,8	-20	-1,1	-5,2	-7,6	-3,5	0,426
HCO ₃ (mmol/L)*	21,8	3,1		21,2	2,8		20	2,1		0,401
PCO ₂ (mmHg)*	47,1	11,2		46,2	10,3		51,2	12,8		0,527
PO ₂ (mmHg)	23	17	58	23	16	62	24,5	17	32	0,754
CRP (mg/L)	1	0,01	4	0,43	0	4	1,19	0,01	1,44	0,362

[‡] p<0,05

^β Kruskal-Wallis testi p değeri

* Dağılımı normal olan verilerde ortanca yerine ortalama, Min-Max değerler yerine standart sapma kullanılmış olup p değeri Oneway ANOVA testine ait p değeridir.

Tablo 33: Bebekle ilgili klinik özelliklerinin primer yatış tanısına göre karşılaştırılması

	SP			Beslenme bozukluğu			Sarılık			p ^B
	Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	
Doğum ağırlığı (gram)*	2415	546		2773	1099		3126	510		0,005[†]
APGAR1	8	5	10	9	6	10	10	7	10	0,002[†]
APGAR5	9	7	10	10	10	10	10	9	10	0,000[†]
Hastaneye yatış günü	1	1	1	1	1	22	4	2	7	0,000[†]
YB Yatış süresi (gün)	14	2	59	6	1	65	2	1	9	0,000[†]
Gebelik süresi (gün)	243	224	274	244	225	278	268	245	285	0,000[†]

[†]p<0,05

^B Kruskal-Wallis testi p değeri

* Dağılımı normal olan verilerde ortanca yerine ortalama, Min-Max değerler yerine standart sapma kullanılmış olup p değeri Oneway ANOVA testine ait p değeridir.

Bebeklerin primer yatış tanıları ile değişkenler arasındaki ilişkiye bakıldığında gebelik süresi sarılık nedeniyle yatan bebeklerde diğer gruplardan daha uzundur (p<0.001). Benzer şekilde doğum ağırlığı (p=0.002) ve birinci dakika APGAR skoru (p=0.002) da sarılık nedeniyle yatan bebeklerde daha yüksektir. Beşinci dakika APGAR skoru SP nedeniyle yatan bebeklerde diğer bebeklerden daha düşüktür (p<0.001). Hem en geç hastane yatışı olan grup (p<0.001) hem de yoğun bakımda en kısa süre kalan grup (p<0.001) sarılık nedeniyle yatan bebeklerdir. Kan pH değerleri beslenme bozukluğu olan grupta diğerlerinden daha yüksektir (p=0.038).

Bebeklerin primer yatış tanıları ile kalan diğer değişkenler arasında anlamlı bir fark yoktur. (Tablo 33-34)

Tablo 34: Anne ve bebeklerin laboratuvar özelliklerinin bebeğin hastaneye primer yatış tanısına göre karşılaştırılması

Parametre	SP			Beslenme bozukluğu			Sarılık			p ^B	
	Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max		
Anne	RBC (x10 ⁶ uL)*	4,02	0,35	4,33	0,46		4,12	0,39		0,137	
	HGB (g/dl)*	11,8	1,3	11,7	1,2		11,4	1,6		0,547	
	HCT (%)*	35,4	3	34,9	3,3		34,5	4,7		0,810	
	MCV (fl)	89	75	96	83	64	93	86	62	107	0,086
	MCHC (g/dl)	33	31	34	32	31	33	33	27	34	0,700
	RDW (%)	14	12	17	14	13	23	14	12	32	0,535
	WBC (x10 ³ uL)	12000	7600	18900	12200	8700	15800	12300	8200	25300	0,828
	PLT (x10 ³ uL)*	213133	43051		192364	75964		201935	51326		0,629
Bebek	RBC (x10 ⁶ uL)*	4,34	0,58		4,76	0,82		4,5	0,79		0,387
	HGB (g/dl)*	15,8	2,1		16,6	2,4		15,8	2,8		0,646
	HCT (%)	49	33	59	51	41	66	49	34	67	0,568
	MCV (fl)*	111	7		110,1	6,8		109,1	3,7		0,538
	MCHC (g/dl)	32	29	34	32	28	33	32	29	35	0,901
	RDW (%)	16	13	19	18	15	20	17	15	22	0,088
	WBC (x10 ³ uL)	11500	5900	25400	14200	8000	20200	11900	6000	26000	0,543
	PLT (x10 ³ uL)*	228067	46804		248182	62092		221452	56383		0,105
	RTC (%)	3,62	3,26	4,8	3,84	2,96	4,6	3,8	2,3	6,68	0,410
	IRF	0,42	0,17	0,63	0,57	0,2	0,86	0,42	0,22	0,92	0,542
	PH	7,26	7,15	7,4	7,31	7,22	7,41	7,24	7,02	7,45	0,038[†]
	BE (mmol/L)	-5,9	-11,6	1,4	-4,2	-7,1	-1,6	-5,6	-12,2	-1,8	0,066
	HCO ₃ (mmol/L)*	21,8	4,1		21,6	1,8		20,5	2,7		0,305
	PCO ₂ (mmHg)*	47,1	11,3		44,4	8,5		44,9	11,4		0,778
	PO ₂ (mmHg)	23	16	58	25	17	33	23	16	60	0,774
	CRP (mg/L)	1	0	3,8	1	0,01	1,65	0,14	0,01	4	0,339

[†] p<0,05

^B Kruskal-Wallis testi p değeri

* Dağılımı normal olan verilerde ortanca yerine ortalama, Min-Max değerler yerine standart sapma kullanılmış olup p değeri Oneway ANOVA testine ait p değeridir.

Tablo 35: Bebekle ilgili klinik özelliklerinin gebelik haftasına göre karşılaştırılması

Gebelik haftası	Term			Preterm			p ^B
	Ortanca	Min	Max	Ortanca	Min	Max	
Doğum ağırlığı (gram)*	3102	621		2891	589		0,134
APGAR1	10	5	10	10	6	10	0,882
APGAR5	10	7	10	10	8	10	0,208
Hastaneye yatış günü	2	1	22	1	1	5	0,265
YB Yatış süresi (gün)	3	1	65	5	1	31	0,712
Gebelik süresi (gün)	273	259	288	244	224	257	0,000[†]

[†] p<0,05

^B Mann-Whitney U testi p değeri

* Dağılımı normal olan verilerde ortanca yerine ortalama, Min-Max değerler yerine standart sapma kullanılmış olup p değeri T testine ait p değeridir.

Bebeklerin gestasyonel doğum haftaları ile değişkenler arasındaki ilişkiye bakıldığında gebelik süresi beklendiği üzere preterm bebeklerde daha düşüktür (p<0.001). Term bebeklerde umbilikal kord kanı IRF değeri preterm bebeklerden daha yüksektir (p=0.039).

Bebeklerin gestasyonel doğum haftaları ile kalan diğer değişkenler arasında anlamlı bir fark yoktur. (Tablo 35-36)

Tablo 36: Anne ve bebeklerin laboratuvar özelliklerinin gebelik haftasına göre karşılaştırılması

	Term			Preterm			p ^β	
	Ortanca	Minimum	Maximum	Ortanca	Minimum	Maximum		
Anne	HGB (g/dl)*	11,6	1,4		11,3	1,3	0,365	
	HCT (%)*	34,8	3,9		33,4	3,5	0,105	
	MCV (fl)	86	62	107	86	65	97	0,936
	MCHC (g/dl)	33	27	35	33	30	34	0,667
	RDW (%)	14	12	32	15	13	29	0,111
	WBC (x10 ³ uL)	11700	5800	25300	11800	6900	17400	0,957
	PLT (x10 ³ uL)*	212606	61487		207250	60577		0,702
	RBC (x10 ⁶ uL)*	4,48	0,65		4,59	0,73		0,459
Bebek	HGB (g/dl)*	15,7	2,1		15,9	2,5	0,647	
	HCT (%)	47	34	67	48,5	33	69	0,638
	MCV (fl)*	107,3	4,9		108,9	4,4		0,155
	MCHC (g/dl)	32	30	36	31	28	35	0,157
	RDW (%)	17	13	22	17	13	20	0,805
	WBC (x10 ³ uL)	12100	6000	27500	12600	5900	25100	0,898
	PLT (x10 ³ uL)*	230859	58835		216667	51729		0,281
	RTC (%)	3,71	2,32	6,68	3,5	2,23	5,98	0,098
	IRF	0,52	0,15	1	0,34	0,16	0,76	0,039[‡]
	PH	7,26	6,83	7,49	7,26	7,1	7,41	0,783
	BE (mmol/L)	-4,7	-20	1,4	-4,8	-8,9	-1,1	0,568
	HCO ₃ (mmol/L)*	21,2	3		21,3	2		0,814
	PCO ₂ (mmHg)*	46,8	10,3		45,8	11,5		0,667
	PO ₂ (mmHg)	23	16	62	24,5	16	55	0,995
CRP (mg/L)	0,65	0	4	1,07	0,01	3,8	0,213	

[‡] p<0,05

^β Mann-Whitney U testi p değeri

* Dağılımı normal olan verilerde ortanca yerine ortalama, Min-Max değerler yerine standart sapma kullanılmış olup p değeri T testine ait p değeridir.

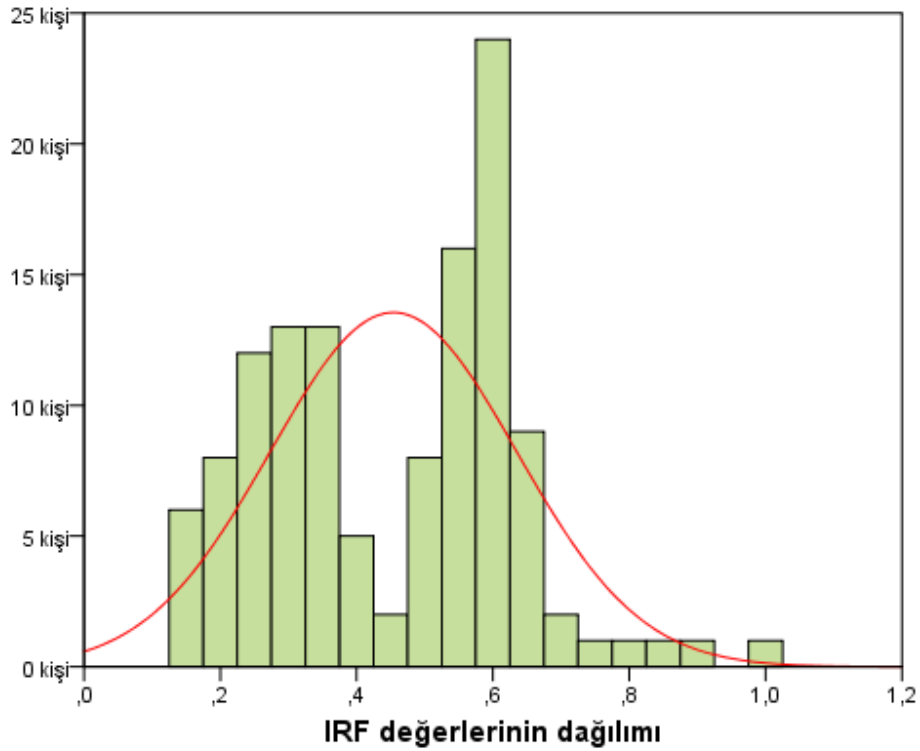
Tablo 37: Birinci ve beşinci dakika APGAR skorları ile kan gazı değerlerinin korelasyonu

	APGAR1		APGAR5	
	r	p*	r	p*
PH	0,094	0,302	0,052	0,566
BE	0,089	0,328	0,180	0,046
HCO3	0,017	0,855	0,040	0,663
PCO2	-0,161	0,075	-0,049	0,590
PO2	0,024	0,796	0,114	0,210

*Spearman korelasyon p değeri

Kan gazı değerleri ile birinci ve beşinci dakika APGAR skorlarının korelasyonu incelediğinde birinci dakika APGAR skoru ile PH, BE, HCO3, PCO2 ve PO2 arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Beşinci dakika APGAR skoru ile BE değeri arasında önemsiz düzeyde bir korelasyon saptanırken PH, HCO3, PCO2 ve PO2 ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (Tablo 37)

Şekil 5: Bebeklerin IRF değerlerinin dağılımı



Tablo 38: Umbilikal kord kanı IRF Değerinin değişenlere göre dağılımı

		IRF		p*
		Ortanca	Min-Max	
Cinsiyet	Kız	0,52	0,16-0,78	0,919
	Erkek	0,45	0,15-1	
Doğum persantilleri	SGA	0,42	0,21-0,86	0,622**
	AGA	0,52	0,15-1	
	LGA	0,52	0,3-0,67	
Doğum şekli	Normal doğum	0,39	0,15-1	0,586
	C/S	0,51	0,16-0,92	
Canlandırma uygulanması	Var	0,31	0,25-0,58	0,171
	Yok	0,52	0,15-1	
Hastaneye yatışı	Var	0,43	0,17-0,92	0,716
	Yok	0,52	0,15-1	
Yatış tanısı	SP	0,42	0,17-0,63	0,542**
	Beslenme Bozukluğu	0,57	0,2-0,86	
	Sarılık	0,42	0,22-0,92	
Yatışta son durumu	Taburcu	0,51	0,15-1	0,504
	Exitus	0,30	0,3-0,3	
Annede preeklampsi	Var	0,39	0,25-0,86	0,923
	Yok	0,51	0,15-1	
Maternal diyabet	Var	0,35	0,3-0,59	0,596
	Yok	0,52	0,15-1	
Çoğul gebelik	Var	0,45	0,3-0,71	0,674
	Yok	0,51	0,15-1	
Antenatal steroid	Var	0,50	0,26-0,86	0,849
	Yok	0,51	0,15-1	
Annede sigara öyküsü	Var	0,58	0,17-0,92	0,193
	Yok	0,49	0,15-1	

* Mann Whitney U testi p değeri

**Kruskal –Wallis testi p değeri

Çalışmada umbilikal kord kanı IRF değerleri genel olarak tüm grupta, çalışma grubundaki term ve preterm bebeklerde ayrı ayrı olarak ve sarılık geçirme durumuna göre ayrı ayrı irdelenmiştir. Genel grupta umbilikal kord kanı IRF değeri ile bebeğin cinsiyeti, doğum persantilleri, doğum şekli, yatıştaki son durumu, hastaneye primer yatış tanıları ve bebeğe canlandırma uygulamasının yapılıp yapılmaması arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Yine genel grupta IRF değerlerine göre annede preeklampsi, diyabet ve sigara öyküsü, anneye antenatal dönemde steroid uygulamasının yapılıp yapılmaması ve mevcut gebeliğin çoğul gebelik olup olmaması arasında da anlamlı bir ilişki yoktur. (Tablo 38)

Tablo 39: Umbilikal kord kanı IRF Değerinin term ve preterm bebeklerde değişenlere göre dağılımı

IRF		Term		p ¹	Preterm		p ³
		Ortanca	Min-Max		Ortalama	±Standart Sapma	
Cinsiyet	Kız	0,56	0,17-0,78	0,760	0,35	0,16	0,353
	Erkek	0,51	0,15-1,00		0,42	0,17	
Doğum persantilleri	SGA	0,42	0,21-0,86	0,859 ²	0,49	0,22	0,176
	AGA	0,53	0,15-1,00		0,37	0,16	
	LGA	0,52	0,30-0,67		-	-	
Doğum şekli	Normal Doğum	0,53	0,15-1,00	0,753	0,32	0,06	0,114
	C/S	0,52	0,17-0,92		0,41	0,18	
Canlandırma uygulanması	Var	0,43	0,26-0,58	0,492	0,36	0,05	0,558
	Yok	0,53	0,15-1,00		0,39	0,17	
Hastaneye yatışı	Var	0,46	0,17-0,92	0,947	0,42	0,16	0,090
	Yok	0,55	0,15-1,00		0,36	0,17	
Yatış tanısı	SP	0,42	0,17-0,63	0,921 ²	0,38	0,12	0,032⁴
	Beslenme bozukluğu	0,46	0,20-0,86		0,67	0,13	
	Sarılık	0,52	0,22-0,92		0,36	0,11	
Annede preeklampsi	Var	0,43	0,31-0,86	0,929	0,39	0,20	0,972
	Yok	0,53	0,15-1,00		0,39	0,17	
Maternal diyabet	Var	0,41	0,30-0,59	0,628	0,30	-	0,595
	Yok	0,53	0,15-1,00		0,39	0,17	
Çoğul gebelik	Var	0,71	0,71-0,71	0,121	0,40	0,15	0,887
	Yok	0,52	0,15-1,00		0,39	0,17	
Antenatal steroid	Var	0,50	0,26-0,86	0,780	0,54	0,32	0,209
	Yok	0,52	0,15-1,00		0,38	0,15	
Annede sigara öyküsü	Var	0,58	0,17-0,92	0,265	0,42	-	0,860
	Yok	0,52	0,15-1,00		0,39	0,17	

[†]p<0,05

¹Mann-Whitney U testi

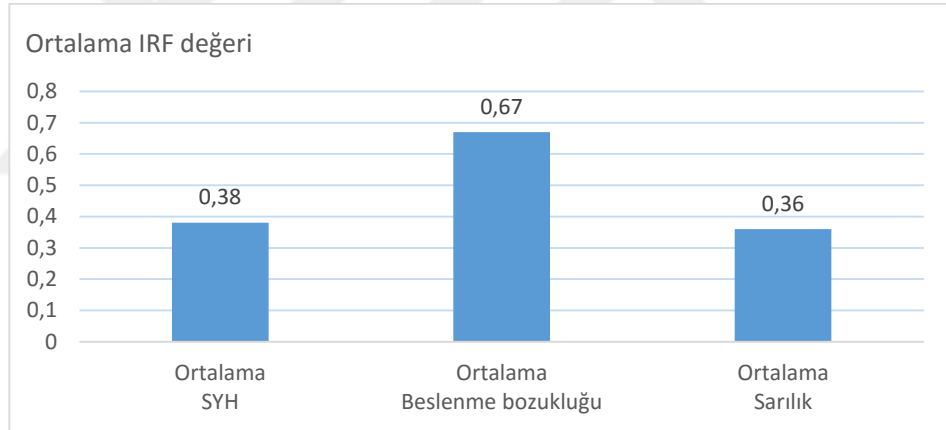
²Kruskal-Wallis testi

³Bağımsız grupta T testi

⁴Oneway ANOVA testi

Term ve pretermlerde IRF değerlerinin anlamlı bir şekilde farklı olması nedeniyle grup term ve preterm olarak ayrılarak IRF değerleri ayrı ayrı incelenmiştir. Preterm bebeklerde hastaneye yatış tanısına bakıldığında beslenme bozukluğu nedeni ile yatanlarda IRF değeri diğer gruplardan daha yüksek, sarılık nedeniyle yatanlarda diğer gruplardan daha düşüktür ($p=0.032$). Bunların dışında bebeğin cinsiyeti, doğum persantilleri, doğum şekli, canlandırma uygulaması, yatıştaki son durumu, annede preeklampsi, diyabet ve sigara öyküsü, anneye antenatal dönemde steroid uygulamasının yapılıp yapılmaması ve mevcut gebeliğin çoğul gebelik olup olmaması arasında anlamlı bir ilişki yoktur. (Tablo 39)

Şekil 6: Hastaneye primer yatış tanısına göre ortalama IRF değerlerinin dağılımı



Tablo 40: Gebelik süresine göre IRF değerlerinin karşılaştırılması

Gestasyonel hafta	IRF		p*
	Ortanca	Min-Max	
36 hafta ve altı gebelik süresi	0,34	0,16-0,76	0,039
37 hafta ve üzeri gebelik süresi	0,52	0,15-1,00	

*Mann-Whitney U testi p değeri

Gebeliğin gestasyonel haftası ile bebeğin umbilikal kord kanı IRF değerleri incelendiğinde term bebeklerde IRF değerlerinin preterm bebeklerden daha yüksektir ($p=0.039$). (Tablo 40)

Tablo 41: Umbilikal kord kanı IRF değerinin diğer ölçümsel değişkenlerle korelasyonu

	IRF korelasyonu	
	r	p*
Doğum ağırlığı (gram)	-0,052	0,571
APGAR1	0,014	0,882
APGAR5	0,092	0,312
Hastaneye yatış günü	-0,205	0,125
YB Yatış süresi (gün)	0,104	0,443

*Spearman korelasyon p değeri

Tablo 42: Umbilikal kord kanı IRF değerinin diğer ölçümsel değişkenlerle korelasyonu

	IRF korelasyonu		
	r	p*	
Anne	RBC (x10 ⁶ uL)	0,012	0,899
	HGB (g/dl)	0,092	0,315
	HCT (%)	-0,065	0,477
	MCV (fl)	-0,121	0,184
	MCHC (g/dl)	0,311	0,000[‡]
	RDW (%)	0,000	1,000
	WBC (x10 ³ uL)	0,120	0,188
	PLT (x10 ³ uL)	0,055	0,545
Bebek	RBC (x10 ⁶ uL)	-0,011	0,905
	HGB (g/dl)	0,134	0,138
	HCT (%)	-0,091	0,316
	MCV (fl)	-0,222	0,014[‡]
	MCHC (g/dl)	0,698	0,000[‡]
	RDW (%)	0,402	0,000[‡]
	WBC (x10 ³ uL)	0,023	0,801
	PLT (x10 ³ uL)	-0,024	0,791
	RTC (%)	0,321	0,000[‡]
	PH	0,231	0,010[‡]
	BE (mmol/L)	0,241	0,007[‡]
	HCO ₃ (mmol/L)	0,030	0,745
	PCO ₂ (mmHg)	-0,098	0,279
	PO₂ (mmHg)	-0,212	0,019[‡]
CRP (mg/L)	0,329	0,000[‡]	

[‡]p<0,05

*Spearman korelasyon p değeri

Grup genelinde IRF ile MCHC değeri ile güçlü düzeyde, RDW ile orta düzeyde, retikülosit sayısı, CRP ve anne kanı MCHC değeri ile orta-zayıf düzeyde

pozitif bir korelasyon vardır(hepsi için $p < 0.001$). Ek olarak MCV ve PO_2 değerleri ile çok zayıf düzeyde negatif, pH ve BE değerleri ile çok zayıf düzeyde pozitif korelasyon vardır (sırasıyla $p=0.014$ ve $p=0.019$, $p=0.010$ ve $p=0.007$). Diğer değişkenler ile IRF arasında genel grupta anlamlı bir fark yoktur. (Tablo 42)

Tablo 43: Umbilikal kord kanı IRF değerinin gebelik süresine göre diğer ölçümsel değişkenlerle korelasyonu

	Term		Preterm	
	r	p*	r	p**
Doğum ağırlığı (gram)	-0,100	0,327	-0,051	0,812
APGAR1	-0,018	0,863	0,184	0,389
APGAR5	-0,008	0,940	0,320	0,127
Hastaneye yatış günü	-0,187	0,213	-0,314	0,347
YB Yatış süresi (gün)	0,116	0,443	-0,187	0,581

*Spearman korelasyon p değeri **Pearson korelasyon p değeri

Tablo 44: Umbilikal kord kanı IRF değerinin gebelik süresine göre diğer ölçümsel değişkenlerle korelasyonu

		Term		Preterm	
		r	p*	r	p**
Anne	RBC (x10⁶uL)	-0,084	0,407	0,423	0,039[†]
	HGB (g/dl)	0,036	0,725	0,225	0,314
	HCT (%)	-0,111	0,273	-0,032	0,882
	MCV (fl)	-0,110	0,277	-0,301	0,153
	MCHC (g/dl)	0,339	0,001[†]	0,091	0,673
	RDW (%)	-0,011	0,914	0,391	0,059
	WBC (x10 ³ uL)	0,118	0,246	0,048	0,824
	PLT (x10 ³ uL)	0,024	0,812	0,143	0,505
Bebek	RBC (x10 ⁶ uL)	0,077	0,448	-0,218	0,306
	HGB (g/dl)	0,192	0,057	0,004	0,983
	HCT (%)	-0,025	0,806	-0,249	0,240
	MCV (fl)	-0,246	0,014[†]	-0,177	0,407
	MCHC (g/dl)	0,674	0,000[†]	0,775	0,000[†]
	RDW (%)	0,423	0,000[†]	0,309	0,142
	WBC (x10 ³ uL)	0,067	0,511	-0,164	0,444
	PLT (x10 ³ uL)	-0,107	0,292	0,353	0,091
	RTC (%)	0,280	0,005[†]	0,318	0,130
	PH	0,251	0,012[†]	0,278	0,188
	BE (mmol/L)	0,279	0,005[†]	0,174	0,417
	HCO ₃ (mmol/L)	0,016	0,879	0,051	0,814
	PCO ₂ (mmHg)	-0,096	0,347	-0,267	0,207
	PO ₂ (mmHg)	-0,198	0,050	-0,306	0,146
	CRP (mg/L)	0,389	0,000[†]	0,235	0,269

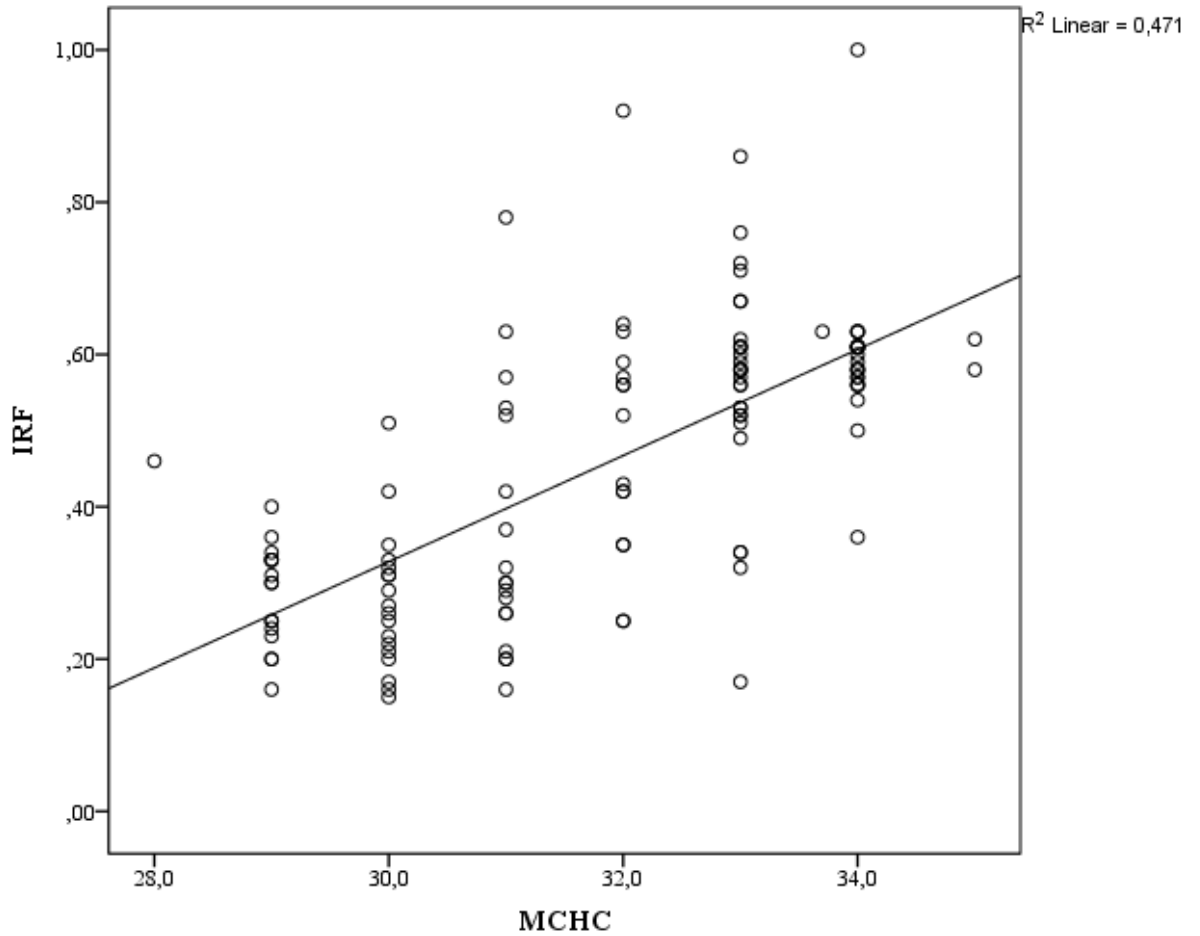
[†] $p < 0,05$

*Spearman korelasyon p değeri

**Pearson korelasyon p değeri

Grupta term ve preterm bebeklerde ayrı ayrı incelendiğinde ise preterm bebeklerde IRF ile MCHC değeri ile çok güçlü düzeyde pozitif bir korelasyon vardır ($p<0.001$). Term bebeklerde ise IRF ile MCHC arasında güçlü düzeyde, RDW ile orta düzeyde, CRP ve anne kanı MHCH değeri ile orta-zayıf düzeyde pozitif bir korelasyon vardır (anne kanı MCHC hariç hepsi için $p<0.001$, anne kanı MCHC $p=0.001$). Ek olarak MCV ve PO_2 değerleri ile çok zayıf düzeyde negatif sırasıyla (sırasıyla $p=0.014$ ve $p=0.050$); pH, BE ve RTC değerleri ile çok zayıf düzeyde pozitif korelasyon vardır (sırasıyla $p=0.012$, $p=0.005$ ve $p=0.005$). Diğer değişkenler ile IRF arasında bu gruplarda anlamlı bir fark saptanamamıştır. (Tablo 43-44)

Şekil 7: IRF değeri ile MCHC değerlerinin korelasyonu

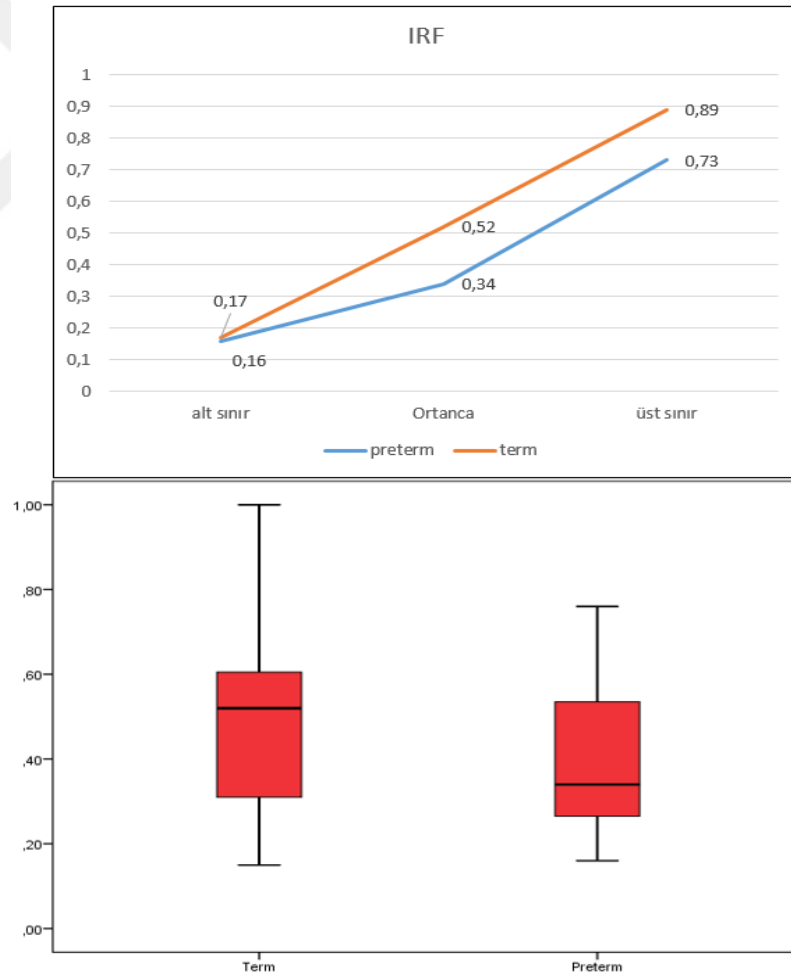


Tablo 45: Grup genelinde ve gestasyonel haftaya göre IRF referans değerleri

IRF	Ortanca	2,5 Persantil	97,5 Persantil
Grup geneli	0,51	0,16	0,85
Preterm	0,34	0,16	0,73
Term	0,52	0,17	0,89

Cinsiyete göre IRF değerlerinin referans değerleri incelendiğinde; Grup genelinde alt sınır 0.16, üst sınır 0.85, ortanca değer ise 0.51 bulunmuştur. Gestasyonel haftaya göre IRF değerlerinin referans değerleri incelendiğinde ise preterm bebekler için alt sınır 0.16, üst sınır 0.73, ortanca değer ise 0.34, term bebekler için alt sınır 0.17, üst sınır 0.89, ortanca değer ise 0.52 bulunmuştur. (Tablo 45)

Şekil 8: Term ve preterm gruplarda IRF değerleri



5.TARTIŞMA

Yenidoğanda hematopoez yetişkin bireylerden farklılık göstermektedir. Yetişkin bireylerde kemik iliği önemli bir rol üstlenirken, bebeklerde gebelik haftasına göre özellikle eritroid seride farklılık gözlenir. Antenatal dönemde yolk sac, aortanın ventral yüzü, karaciğer ve kemik iliği eritrosit üretiminde rol alırken, gebeliğin ilerleyen zamanlarında eritrosit üretimi kemik iliğine kaymaktadır. Eritroid serinin klinikte sık kullanılan formları, retikülositler ve olgunlaşmış eritrositlerdir. Retikülosit ölçümleri içerisinde de olgunlaşmamış retikülositlerin ölçümü gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır. Bu çalışma ile yenidoğanlarda IRF'nin klinikte kullanımı için anne ve bebeklerin klinik ve demografik özelliklerine göre kullanılabilir referans aralıklarının oluşturulması amaçlanmıştır.

Yenidoğan ve çocuklarda parametre belirlemek ve referans değeri oluşturmak için uygun birey seçimi yapmak, erişkinlere göre daha güç olmaktadır. Yenidoğan ve çocuklarda yaş kavramı oldukça büyük önem taşır. Hızla değişen metabolizma, hızla gerçekleşen organ gelişimleri ve değişen organ fonksiyonları, strese verilen farklı vücut yanıtları nedeniyle, yetişkinlerde yıllar ile ölçülen yaş kavramı, yenidoğanlarda günler ile ifade edilebilmektedir. Ayrıca, yenidoğanlarda veri toplamak da yetişkinlere göre daha güçtür. Bu güçlük, pediatrik yaş grubunda veri toplamanın etik, hukuki ve biyolojik açıdan daha zor olmasından kaynaklanmaktadır. Doğum yapılan yer ile yaşam alanının her zaman aynı olmaması, ailelerin bebeklerini hasta olmadıkça sağlık kuruluşlarına götürme konusunda istekli olmaması, ailelerin çocuklara yönelik araştırmalara sıcak bakmaması, herhangi bir girişime ya da kan örneği alınmasına izin vermemesi bu konuda yapılacak çalışmalarını güçleştirmektedir.

Referans değerlerin oluşturulması için, çalışmaya sağlıklı bireylerin alınması gereklidir. Bu nedenle, çalışma grubunu doğum sırasında herhangi bir problemi olmayan ve anne yanında izlenen term bebekler ve prematüritesi nedeniyle yoğun bakım 1. basamakta izlenen preterm bebekler oluşturmuştur. Bebeklerin uzun süreli izlemi yukarıda değinilen nedenlerden ötürü yapılamamıştır. Fakat çalışmanın yapıldığı şehirdeki referans hastanesi ve yenidoğanların izlenebildiği tek hastane olmamız nedeniyle sağlık problemi olan bebeklerin hastanemize başvurusu ve

kayıtlara geçmesi beklenmektedir. Bu nedenle çalışmaya alınan bebeklerin sonrasında da çalışmayı etkileyecek sağlık problemlerinin olmadığı varsayılabilir.

Retikülosit sayısı kemik iliğinin eritropoetik aktivitesi hakkında fikir verir ve klinik yönlendirme açısından önemlidir. Düşük hemoglobin değeri saptanan çocuklarda, eritrosit üretiminin normal veya anormal olduğunun bilinmesinde, ayrıca hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, orak hücreli anemi ve G6PD eksikliği gibi hastalıkların tanı ve seyrinin izleminde kullanılmaktadır. Ayrıca hemolitik hastalık durumunda, kemik iliğinin anemiye olan akut cevabının değerlendirilmesinde de retikülositler büyük önem taşımaktadır (49-55).

Son yıllarda retikülositin yanı sıra yeni bir parametre olan IRF de laboratuvar tetkikleri arasına girmiştir. Ulusal ve uluslararası yayınlara bakıldığında IRF ile ilgili çok az sayıda bilimsel çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar, daha çok belirli hematolojik hastalıklarda retikülosit parametrelerinin de değerlendirilmesi şeklindedir. Bunun dışında gelişen teknolojiye uygun olarak yeni otomatize sistemler piyasaya sürülmekte olup bu cihazların referans değerlerini belirten çalışmalar bulunmaktadır (56-58). İmmatür retikülosit fraksiyonu, eritropoez konusunda klinisyene bilgi vermektedir. Genel olarak anemilerin sınıflanması, tanı ve tedavi izleminde, kemik iliği yanıtının değerlendirilmesinde, kemik iliği transplantasyonu ya da kemoterapi sonrasında kemik iliği ve kök hücre rejenerasyonu izleminde, aplastik anemilerde kriz tayininde ve böbrek transplantasyonu olan hastaların greft fonksiyonlarının izleminde rol almaktadır. (49-55).

Çalışmamızda 32-42 haftalar arasında sağlıklı yenidoğanların kord kanı IRF değerlerine ve bu değerleri etkileyebilecek olan parametrelerle ilişkisine bakıldı. Preterm term olarak ayırmaksızın tüm bebeklerde ortanca değer ve (aralık), 0.51 (0.15-1.00) iken, 2.5 ve 97.5 persantil değerleri sırasıyla 0.16 ve 0.85 olarak bulundu. Ayrıca 2.5 ve 97.5 persantil değerleri sırasıyla term bebekler için 0.17 ve 0.89 preterm bebekler için 0.16 ve 0.73 idi.

Daha önce de belirttiğimiz gibi ulusal ve uluslararası yayınlara bakıldığında retikülosit parametreleri üzerine yapılan çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ayrıca ölçüm için farklı cihazlar kullanılmakta ve bu cihazlara ait farklı kalibrasyon

ve ölçüm değerleri verilmektedir. Bazı sistemler değerleri yüzde cinsinden verirken, bazı sistemler ise oran olarak belirtmektedir. Bu nedenle az sayıda çalışma olması yanında, bazılarında da ölçüm tekniği ve birimlerinin farklı olması, karşılaştırma yapılabilmesini güçleştirmektedir

Bu çalışmalardan ilki İtalya'da Maconi ve ark. (59) tarafından yapılmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde bu çalışmada, 34-42 haftalar arasında doğan 98 yenidoğanın kord kanı retikülosit sayıları, gelişim basamaklarındaki retikülosit sayısı ve yüzdeleri cinsiyet ve gebelik haftasına göre incelenmiş ve IRF için ortanca değer 27.45 olarak bulunmuş, 2.5 ve 97.5 persantil değerleri ise 7.64 ve 41.21 olarak bildirilmiştir. Ancak çalışma farklı bir cihazla yapılmış olup, elde edilen ölçüm değerleri yüzde olarak verilmektedir. Çalışmamızda değerler oran olarak verildiği için 0 ile 1 arasında değişirken, belirtilen çalışmadaki değerler yüzde türünden verilmiştir ve ölçümler 0 ile 100 arasında değişmektedir. Farklı birimler kullanıldığından sonuçları karşılaştırmak mümkün olamamıştır.

Finlandiya'dan Ervasti ve ark. (60) yaptığı bir çalışmada 199 term sağlıklı yenidoğandan alınan kord kanında, kırmızı kan hücreleri ve retikülosit parametreleri ile serum demir, transferrin, transferrin saturasyonu, transferrin reseptör ve ferritin değerleri incelenmiştir. Çalışmada IRF değeri grup genelinde ortalama \pm SD olarak 24.1 ± 7.8 olarak bulunmuştur ve referans aralığı ise 10.2 ile 40.0 arasında değişmektedir. Ölçümler için farklı bir yöntem kullanılması yanı sıra 2.5 ve 97.5 persantil değerlerinin verilmemesi nedeniyle sonuçların karşılaştırılması mümkün olamamaktadır. Ayrıca, çalışmamızdan farklı olarak sadece term bebekler alınmış preterm bebekler dahil edilmemiştir.

Finlandiya'da Makela ve ark. (61) tarafından yapılan bir başka çalışmada, preterm bebeklerin doğumdan 16. haftaya kadar demir durumu ve hematolojik parametreleri incelenmiştir. Çalışmaya 34 haftadan küçük veya 2000 gramın altında doğan bebekler dahil edilmiştir. Bebeklerden 16 haftalık olana kadar haftada iki kez venöz kan alınmış ve demir eksikliği göstergesi olan biyokimyasal değerlere ve hematolojik parametrelere bakılmıştır. İmmatür Retikülosit Fraksiyonu ile ilişkili analizler için farklı haftalarda alınan kan örneklerinin tamamı incelenmiş ve haftalık referans aralıkları oluşturulmuştur. Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamız ile oldukça fazla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda preterm grupta ortanca IRF

değeri 0.34, referans değerleri ise 0.16 ve 0.73'dür, bu çalışmada ise doğumdan sonraki ilk analizde ortanca değer 0.36, referans değerleri ise 0.13 ve 0.59 olarak bulunmuştur. Her iki çalışmanın sonuçlarının yakın olması preterm gruplarda ki gebelik haftalarının benzer olması ile açıklanabilir.

Yunanistan'da Schiza ve ark. (62) tarafından yapılan bir çalışmada "büyük" preterm bebeklerin hayatlarının ilk yılındaki serum transferrin reseptörü, ferritin ve retikülosit indeksleri incelenmiş, IRF'nin eritropoezdeki rolü araştırılmıştır. Çalışmaya 32-36 hafta arası bebekler alınmış ve çalışma grubu kendi içinde 32-34 hafta ve 34-36 hafta olarak ikiye ayrılmıştır. Doğumdan sonra ki ilk ölçüm 2. haftada yapılmış bunu 6. hafta, 3, 6, 9 ve 12. aylarda yapılan ölçümler izlemiştir. Her iki grupta da IRF'nin en yüksek değerleri ilk ölçümde saptanmış, ayrıca daha büyük pretermelerin oluşturduğu grupta ki düzeyler diğer gruptan daha yüksek bulunmuştur. Özetle, çalışmada ki IRF değerleri gebelik yaşı ile doğru postnatal yaşla ise ters orantılı olarak değişiklik göstermektedir. Ancak bu çalışma sonucunda elde edilen IRF için referans değerleri belirtilmediği için çalışmamızla karşılaştırma yapılamamıştır.

Polonya' da Redzko ve ark. (63) yaptığı bir başka çalışmada ise 26-42 haftalar arası gebelik haftasına sahip intrauterin hipoksiye yol açan gebelik sorunlarına sahip olan (komplike) ve olmayan (nonkomplike) gebelerin bebeklerinde umbilikal kord kanındaki retikülosit sayıları ve retikülosit alttipleri incelenmiştir. Bizim çalışmamızdaki sonuçların aksine, çalışmaya alınan gebelerin gebelik süreleri arttıkça kord kanındaki retikülosit sayıları azalırken, IRF de dahil olmak üzere retikülosit alttiplerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise retikülosit sayılarında gebelik haftasına göre anlamlı bir fark bulunmazken IRF değerleri gebelik haftası ile doğrusal bir ilişki göstermektedir. Belirtilen çalışmada, çok erken haftadaki ve komplikasyonlu gebelerin de çalışmaya dahil edilmiş olması sonuçlarda farklılığa neden olmuş olabilir. Bu çalışmada da referans değerleri verilmediği için çalışmamızla referans değerleri açısından karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmamızda daha önce de belirtildiği gibi, IRF için referans değerleri oluşturulurken sonuçlar gebelik haftalarına göre de karşılaştırılmış term bebeklerdeki

ortanca değerin (0.52) preterm bebeklerden (0.34) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlıdır. Daha önce de belirttiğimiz gibi çalışmamızla benzer bir çalışma olan, İtalya'da Maconi ve ark.'nın (59) yaptığı çalışmada 34-42 haftalar arasında doğan 98 yenidoğanın kord kanı retikülosit parametreleri, retikülosit sayı ve yüzdeleri, cinsiyet ve gebelik haftasına göre incelenmiştir. Ana hatları ile çalışmamızla benzer olan bu çalışma ile çalışmamız arasında bazı farklılıklar mevcuttur. Bunlardan ilki kullanılan cihaz ve bu nedenle de ölçüm değerlerinin farklılığıdır. Ayrıca çalışmada retikülositi etkileyebilecek farklı maternal ve neonatal değişkenlere de bakılmamıştır. İki çalışmanın sonuçları arasında da fark bulunmakta olup, Maconi'nin çalışmasında preterm ve term bebekler arasında fark bulunmazken, çalışmamızda, daha önce de belirtildiği gibi term bebeklerdeki IRF değerleri preterm bebeklere göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Yenidoğanlarda, hematolojik parametreler özellikle de hemoglobin/hematokrit düzeyleri ile eritrosit indeksleri, gebelik yaşına göre değişiklik göstermektedir. Gebelik süresince artış gösteren hemoglobin/hematokrit değerlerinin aksine, ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobin içeriği (MCH) gebelik haftası arttıkça azalır. Bu değişiklikler hematolojik parametrelerin matürasyonla ilişkili olarak değişebildiğini göstermektedir. Ancak çalışmamızda hemoglobin/hematokrit değerleri ile MCV açısından preterm ve term bebekler arasında fark bulunmamıştır. Bu durum preterm grubumuzun büyük pretermlerden oluşması ile ilişkili olabilir. Çok küçük pretermelerde bu farkın daha belirgin olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda term ve preterm bebeklerde retikülosit sayıları arasında fark olmamasına rağmen, IRF değerleri pretermelerde daha düşüktür. Retikülosit sayısı 24. gebelik haftasından sonra gebelik haftası ile ilişkili olarak değişiklik göstermemektedir. Bu nedenle çalışmamızda immatür retikülosit sayısının term bebeklerde daha yüksek bulunması ilginç bir bulgudur. Bunu açıklayabilmek için preterm ve term grupta bu sonucu etkileyebilecek klinik ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında iki grup arasında sadece canlandırma oranı farklı bulunmuştur. Tahmin edileceği gibi preterm grupta canlandırma oranı daha yüksektir. Kord kanında artmış olarak bulunan çekirdekli eritrositlerin, düşük Apgar skoru, neonatal asidemi, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı gibi hem akut hem

de kronik hipoksi belirteci olarak kullanımı önerilmekte ve immatür eritrosit sayısındaki artışın hipokseminin indirekt bir göstergesi olduğu bildirilmektedir (64-66). Buna dayanarak canlandırma uygulanan grupta (preterm bebeklerde) IRF değerlerinin daha yüksek olması beklenirken daha düşük bulunması, bu değişikliğin hipoksiden kaynaklanabileceği hipotezine ters düşmektedir. Ayrıca iki grupta Apgar skorları ve kan gazları açısından da anlamlı bir fark bulunmaması bu değişikliğin hipoksi ile ilişkili olmadığı sonucunu desteklemektedir.

İmmatür retikülosit fraksiyonu, eritropoez konusunda klinisyene bilgi vermektedir. Genel olarak anemilerin sınıflandırılması ile tanı ve tedavi izleminde kullanılan IRF'nin, anemiye yanıt ve kemik iliği aktivasyonunu değerlendirmede önemli bir belirteç olduğu bildirilmektedir. Term bebeklerde doğumdan sonra hemoglobin hematokrit konsantrasyonları haftalar içinde azalarak anemi tablosu gelişir ve fizyolojik anemi olarak adlandırılır. Prematüre bebeklerde ise anemi daha erken dönemde ortaya çıkar ve daha ciddi bir tablodur. Prematüre bebeklerde anemi gelişiminden, birçok faktör sorumludur. Eritrosit ömrünün kısa oluşu, doğumda düşük hemoglobin düzeyleri, vücut kitlesinde hızlı artışa bağlı hemodilüsyon, doğum sonrası oksijen basıncında yükselme, serum eritropoetin düzeyi azlığı, karaciğer kaynaklı eritropoetin hipoksik uyarıya yanıtının az olması, eritrosit 2,3-DPG düzeyinde artış ve buna bağlı sağa şift başlıca nedenleri oluşturur. Ayrıca, laboratuvar incelemeleri için alınan kanlar da anemiye katkıda bulunur. Ancak, serum EPO düzeyinde ki düşüklük ve EPO'nun hipoksik uyarıya yanıtının az olması önemli bir nedeni oluşturmaktadır. Çalışmamızda preterm bebeklerdeki IRF değerlerinin term bebeklere göre düşük olmasının preterm bebeklerdeki düşük EPO düzeyleri ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bu varsayımımızı destekleyecek bir çalışma Japonya'da Butthep ve ark. (67) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada α ve β talasemi hastaları, taşıyıcı ve sağlıklı olgularla karşılaştırılmış ve EPO düzeylerinin immatür retikülosit fraksiyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Amerika'da Warwood ve ark. (68) tarafından yapılan bir başka çalışmada da yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen 32 haftadan küçük ve 1500 gramın altında doğan, anemili bebeklerde, darbepoetin uygulama sonrası immatür retikülosit fraksiyonuna bakılmış ve darbepoetin uygulama sonrası IRF değerinin arttığı, yüksek dozlarda daha fazla artış olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle

çalışmamızda IRF değerlerinin term bebeklerde daha yüksek olmasının EPO ile ilişkili olabileceği speküle edilebilir. Retikülosit değerleri arasında bu farkın gözlenmemesi ise, IRF değerinin retikülositten çok daha hassas bir belirteç olduğunu düşündürmektedir. Ancak çalışmamızda EPO düzeylerinin çalışılmamış olması kısıtlayıcı faktörlerden birisidir. Daha sonra yapılacak çalışmalarda EPO düzeylerinin de değerlendirmeye alınması bu ilişkiyi göstermek açısından yararlı olacaktır.

Çalışmamızda dikkati çeken bir diğer bulgu da hem preterm hem de termlerde IRF değerlerinin, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) ile güçlü bir korelasyon göstermesidir. Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), eritrosit içindeki hemoglobin yüzdesini gösterir. Demir eksikliği anemisi ve talasemide olduğu gibi hemoglobinin eritrositler içinde azaldığı hastalıklarda MCHC azalırken, hemoglobinin arttığı durumlarda örneğin yanık hastaları ve kalıtsal sferositozda MCHC değerlerinin artmış olduğu görülür (69). Çalışmamızda pretermelerde ortalama MCHC değeri, termlere göre çok hafif düşük olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bu da çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı olan, preterm sayısının az olması ve çok küçük pretermelerin çalışmada temsil edilmemesi nedeni ile olabilir. Ayrıca IRF ile MCHC değerleri arasında termlerde güçlü pretermelerde ise daha güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Çalışmamıza benzer şekilde Finlandiya’da yapılan çalışmada da kord kanında MCHC ve MCV ile IRF arasında çalışmamızla aynı anlamlılık düzeyinde ve benzer güçte korelasyon gösterilmiştir (60). Urrechaga ve ark. (70) tarafından İspanya’da yapılan bir başka çalışmada ise MCHC ve LHD (Low Hemoglobin Density- MCHC kullanılarak hesaplanan bir parametredir) değerlerinin, 90-120 gündenden daha uzun bir süre demir düzeyini ve bu değerlerdeki yükselmenin, matür eritrositlerdeki hemoglobin sentezinin arttığını göstermede etkin olduğu gösterilmiş ve preterm bebeklerde hemoglobin sentezinin daha düşük olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızın sonuçları yanısıra diğer çalışmalar da göz önüne alındığında pretermelerde düşük IRF düzeyleri ve MCHC ve IRF ilişkisinin pretermlerdeki düşük EPO konsantrasyonu ve yetersiz hemoglobin sentezi ile ilişkili olabileceği varsayılmıştır.

Literatürde IRF konusunda yapılan ulusal ve uluslararası bilimsel yayın sayısı oldukça azdır. Bunun nedenleri IRF'nin yeni sayılabilecek bir parametre olması, ölçüm yapan otomatize sistemlerin ve manuel ölçümlerin sonuçlarının diğer tam kan parametreleri gibi uluslararası standartlarının olmaması olarak sıralanabilir. Bulunan yayınların da genel itibarı ile yenidoğanda kord kanı yerine periferik venöz kan örnekleri ile çalışılmış olması ve IRF'ye özgü olmayışı çalışmamızı değerli kılmaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmada kord kanı IRF değerleri ve bu değeri etkileyebilecek faktörler incelenmiştir. Bu çalışmada IRF değerlerinin term yenidoğanlarda preterm gruba göre anlamlı şekilde arttığı bulunmuş ve kord kanında bakılan IRF değerleri için term ve preterm yenidoğana ait referans değerleri oluşturulmuştur. Gelecekte biyokimyasal ve hematolojik yeni parametrelerle ilgili çalışmaların sayısı arttıkça, bu yeni parametrelerin birçok hastalığın tanı ve tedavisindeki önemi ve yeri daha iyi anlaşılacaktır. Bu tür çalışmaların preterm ve term yenidoğanlarda, farklı bölgelerde ve çok daha fazla yenidoğani dahil ederek yapılması Türkiye'nin kendi referans aralıklarını oluşturmasına ve bu değerleri kullanmasına olanak sağlayacaktır.

6.SONUÇ

Araştırmamızın sonuçları maddeler halinde aşağıda belirtilmiştir.

- Klinik özellikler açısından, annesinde preeklampsi öyküsü olmayan, annesine antenatal steroid uygulaması yapılmayan, normal yolla doğan, canlandırma uygulaması yapılmayan, hastane yatışı olmayan, doğum persantili AGA olan ve primer yatış tanısı sarılık olanlar diğer gruplardan daha iyi bulunmuştur. Bu farklılıklar istatistiksel olarak da anlamlıdır.
- Annelerin laboratuvar özellikleri ile preeklampsi / diyabet varlığı, antenatal steroid uygulanması, sigara öyküsü, bebeğin doğum şekli, cinsiyeti, büyüme durumu hastaneye yatış tanısı arasında ilişki gösterilememiş olup, canlandırma uygulanmış bebeklerin annelerinin RDW değerleri daha yüksek, hastane yatışı olan bebeklerin annelerinin WBC değerleri daha yüksek ve çoğul gebelik yaşan gebelerin PLT değerleri daha düşük bulunmuştur. Bu farklılıklar istatistiksel olarak da anlamlıdır.
- Bebeklerin cinsiyeti ile bebeklerin laboratuvar özellikleri arasında anlamlı bir fark yoktur. Normal yolla doğan bebeklerin RBC ve Plt değerleri daha yüksek, canlandırma uygulanan bebeklerin Hct değerleri daha yüksek, WBC değerleri daha düşük, hastane yatışı olan bebeklerin MCV değerleri daha yüksektir. Annesinde preeklampsi öyküsü olan bebeklerin Hct ve MCV değerleri daha yüksek, annesinde diyabet öyküsü olan bebeklerin RDW, Rtc ve pO₂ değerleri daha yüksek, çoğul gebelik olan annelerin bebeklerinde MCV ve CRP değerleri daha yüksektir. Antenatal steroid uygulaması olan annelerin bebeklerinde Hct ve MCV değerleri yüksek, sigara öyküsü olan annelerin bebeklerinde bikarbonat düzeyleri daha düşüktür. SGA olan bebeklerin ise MCV düzeyleri yüksektir. Bu farklılıklar istatistiksel olarak da anlamlıdır
- Kord kanı IRF değerleri term bebeklerde preterm bebeklerden daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıdır. İki grup arasında sadece pretermelerde canlandırma uygulaması termlerden daha yüksek oranda bulunmuştur. Diğer özellikler olan; doğum şekli, cinsiyet, büyüme durumu,

hastane yatışı, preeklampsi öyküsü, çoğul gebelik varlığı, antenatal steroid uygulanması ve sigara öyküsü açısından anlamlı fark yoktur.

- IRF düzeyi ile kord kanı MCHC arasında güçlü düzeyde, RDW arasında orta düzeyde korelasyon bulunmuştur. Gruplar term ve preterm olarak ayrıldığında IRF ile MCHC değerleri arasında termlerde güçlü pretermlerde ise daha güçlü bir korelasyon gözlenmektedir. Ayrıca sadece term bebeklerde RDW ile IRF arasında korelasyon bulunmuştur.



7.KAYNAKLAR

1. Qaiser DH, Sandila MP, Ahmed ST, Kazmi T. Haematological reference values for full-term, healthy, newborns of Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 2009;59(9):618-22.
2. Abdurrahman MB, Adekoje MA. Haematological values in Northern Nigerian neonates. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1983;77(6):786-8.
3. İrken G, Elmas SA, Çetin M. Temel Pediatri. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A, editors. Ankara: Günes Tıp Kitapevleri; 2010. 967-74 p.
4. Kliegman RM BR, Jenson HB, Stanton BF. Nelson Textbook of Pediatrics. 18 ed. Philadelphia: Saunders; 2007 2007. 1997-2003 p.
5. İrken G, Yılmaz Ş. Hematopez. In: Anak S, Aydoğan G, Çetin M, İrken G, Kemahlı S, Öztürk G, et al., editors. *Pediyatrik Hematoloji*. 1 ed. İstanbul: İstanbul tıp kitabevi; 2011. p. 17-49.
6. Öztürk G, Akçay A. Yenidoğanda normal ertiropoez ve anemiye tanısal yaklaşım. In: Anak S, Aydoğan G, Çetin M, İrken G, Kemahlı S, Öztürk G, et al., editors. *Pediyatrik Hematoloji*. 1 ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2011. p. 55-62.
7. Li Z, Li L. Understanding hematopoietic stem-cell microenvironments. *Trends Biochem Sci.* 2006;31(10):589-95.
8. Hann IM. Development of blood in fetus. In: Hann IM, Gibson BES, Letsky E, editors. *Fetal and Neonatal Haematology*. London: Bailliere Tindall; 1991. p. 1-28.
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;183(4):1029-34.
10. Nathan DG. Regulation of hematopoiesis. *Pediatr Res.* 1990;27(5):423-31.
11. Fey MF. Normal and malignant hematopoiesis. *Ann Oncol.* 2007;18 Suppl 1:i9-i13.
12. Dame C, Juul SE. The switch from fetal to adult erythropoiesis. *Clin Perinatol.* 2000;27(3):507-26.

13. Iyer NV, Kotch LE, Agani F, Leung SW, Laughner E, Wenger RH, et al. Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 alpha. *Genes Dev.* 1998;12(2):149-62.
14. Moritz KM, Lim GB, Wintour EM. Developmental regulation of erythropoietin and erythropoiesis. *Am J Physiol.* 1997;273(6 Pt 2):R1829-44.
15. Halvorsen S. Plasma erythropoietin levels following hypothalamic stimulation in the rabbit. *Scand J Clin Lab Invest.* 1961;13:564-75.
16. Lim GB, Dodic M, Earnest L, Jeyaseelan K, Wintour EM. Regulation of erythropoietin gene expression in fetal sheep by glucocorticoids. *Endocrinology.* 1996;137(5):1658-63.
17. 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;263(3 Pt 2):F474-81.
18. Luo HY, Liang XL, Frye C, Wonio M, Hankins GD, Chui DH, et al. Embryonic hemoglobins are expressed in definitive cells. *Blood.* 1999;94(1):359-61.
19. 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;83(1):59-67.
20. Tavassoli M. Embryonic and fetal hemopoiesis: an overview. *Blood Cells.* 1991;17(2):269-81; discussion 82-6.
21. Lacombe C, Mayeux P. The molecular biology of erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14 Suppl 2:22-8.
22. Enders A, King B. Development of the human yolk sac and yolk sac tumors. Berlin: Springer; 1993, . 33 p.
23. Zon LI. Developmental biology of hematopoiesis. *Blood.* 1995;86(8):2876-91.
24. Enzan H. Electron microscopic studies of macrophages in early human yolk sacs. *Acta Pathol Jpn.* 1986;36(1):49-64.
25. Huyhn A, Dommergues M, Izac B, Croisille L, Katz A, Vainchenker W, et al. Characterization of hematopoietic progenitors from human yolk sacs and embryos. *Blood.* 1995;86(12):4474-85.

26. Kelemen E, Calvo W, Fliedner TM. Atlas of human hemopoietic development: Springer Science & Business Media; 2013.
27. Thomas DB, Yoffey JM. Human foetal haemopoiesis. I. The cellular composition of foetal blood. *Br J Haematol.* 1962;8:290-5.
28. Kutlar A, Huisman T, Hommes F. Detection of hemoglobinopathies. *Techniques in Diagnostic Human Biochemical Genetics: A Laboratory Manual* New York: Wiley Liss Inc. 1991:519-60.
29. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux IV S. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood: Elsevier Health Sciences; 2008.
30. Huisman TH. The structure and function of normal and abnormal haemoglobins. *Baillieres Clin Haematol.* 1993;6(1):1-30.
31. Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N. Neonatoloji. 2 ed. İstanbul: Nobel Tıp kitabevi; 2007. 569-78 p.
32. Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion of red blood cells. *Blood Transfus.* 2009;7(1):49-64.
33. Rattrisawadi V, Plubrukarn R, Trakulchang K, Puapondh Y. Developmental outcome of infants with neonatal polycythemia. *J Med Assoc Thai.* 1994;77(2):76-80.
34. Singh M, Singhal PK, Paul VK, Deorari AK, Sundaram KR. Polycythemia in the newborn: do asymptomatic babies need exchange transfusion? *Indian Pediatr.* 1990;27(1):61-5.
35. Chalmers EA. Neonatal coagulation problems. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(6):F475-8.
36. Maureen A, Bosco P, Ruth M, Marilyn J, Lesley M, Douglas M, Tollefsen., et al. Development of the Human Coagulation System in the Full-Term Infant 1987.
37. Gibson B. Neonatal haemostasis. *Arch Dis Child.* 1989;64(4 Spec No):503-6.
38. Milcic TL. The complete blood count. *Neonatal Netw.* 2010;29(2):109-15.
39. Christensen RD, Henry E, Jopling J, Wiedmeier SE. The CBC: reference ranges for neonates. *Semin Perinatol.* 2009;33(1):3-11.
40. Piva E, Brugnara C, Spolaore F, Plebani M. Clinical utility of reticulocyte parameters. *Clin Lab Med.* 2015;35(1):133-63.

41. Davis BH, Ornvold K, Bigelow NC. Flow cytometric reticulocyte maturity index: a useful laboratory parameter of erythropoietic activity in anemia. *Cytometry*. 1995;22(1):35-9.
42. Cappelletti P, Biasioli B, Buttarello M, editors. Mean reticulocyte volume (MCVr): reference intervals and the need for standardization. *Proceeding of the XIXth International Symposium on Technological Innovation in Laboratory Hematology*, ISLH Amsterdam, NL; 2006.
43. Costongs GM, Janson PC, Bas BM, Hermans J, Brombacher PJ, van Wersch JW. Short-term and long-term intra-individual variations and critical differences of haematological laboratory parameters. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1985;23(2):69-76.
44. Buttarello M, Temporin V, Ceravolo R, Farina G, Bulian P. The New Reticulocyte Parameter (RET-Y) of the Sysmex XE 2100 Its Use in the Diagnosis and Monitoring of Posttreatment Sideropenic Anemia. *American journal of clinical pathology*. 2004;121(4):489-95.
45. Davis B. Immature reticulocyte fraction (IRF): by any name, a useful clinical parameter of erythropoietic activity. *Lab hematol*. 1996;2(2).
46. Davis BH, Bigelow NC. Automated reticulocyte analysis. Clinical practice and associated new parameters. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1994;8(4):617-30.
47. Davis B. Report on the ISLH-sponsored immature reticulocyte fraction (IRF) workshop. *Lab Hematol*. 1997;3:261-163.
48. Davis BH, Bigelow NC. Flow cytometric reticulocyte analysis and the reticulocyte maturity index. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;677:281-92.
49. Koepke J. Current limitations in reticulocyte counting: implications for clinical laboratories. Tarrytown: Miles, Inc. Diagnostic Division; 1993. 18-22 p.
50. Lazarova E, Pradier O, Cotton F, Gulbis B. Automated reticulocyte parameters for hereditary spherocytosis screening. *Ann Hematol*. 2014;93(11):1809-18.
51. Remacha AF. Flow cytometric reticulocyte quantification in the evaluation of hematologic recover. *European Journal of Haematology*. 1994;53(5):293-7.
52. Luczynski W, Ratomski K, Wysocka J, Krawczuk-Rybak M, Jankiewicz P. Immature reticulocyte fraction (IRF)--an universal marker of hemopoiesis in children with cancer? *Adv Med Sci*. 2006;51:188-90.

53. Grotto HZ, Vigoritto AC, Noronha JF, Lima GA. Immature reticulocyte fraction as a criterion for marrow engraftment. Evaluation of a semi-automated reticulocyte counting method. *Clin Lab Haematol.* 1999;21(4):285-7.
54. Graziutti ML, Dong L, Miceli MH, Cottler-Fox M, Krishna SG, Fassas A, et al. Recovery from neutropenia can be predicted by the immature reticulocyte fraction several days before neutrophil recovery in autologous stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37(4):403-9.
55. Torres Gomez A, Casano J, Sanchez J, Madrigal E, Blanco F, Alvarez MA. Utility of reticulocyte maturation parameters in the differential diagnosis of macrocytic anemias. *Clin Lab Haematol.* 2003;25(5):283-8.
56. Yu PH, So CC, Wong KF, Lee KC, Chow CS, Yip LK, et al. Automated reticulocyte counting--an evaluation of GEN-S, Cell-Dyn 3500 and Cell-Dyn 4000. *Clin Lab Haematol.* 1999;21(2):145-7.
57. Buttarello M, Bulian P, Farina G, Petris MG, Temporin V, Toffolo L. Five fully automated methods for performing immature reticulocyte fraction: comparison in diagnosis of bone marrow aplasia. *Am J Clin Pathol.* 2002;117(6):871-9.
58. Buttarello M, Plebani M. Automated blood cell counts: state of the art. *Am J Clin Pathol.* 2008;130(1):104-16.
59. Maconi M, Formisano D, Cavalca L, Rolfo A, Cardaropoli S, Danise P. Reticulocyte count and reticulocyte maturation profile in human umbilical cord blood from healthy newborns. *Lab Hematol.* 2010;16(1):3-7.
60. Ervasti M, Kotisaari S, Sankilampi U, Heinonen S, Punnonen K. The relationship between red blood cell and reticulocyte indices and serum markers of iron status in the cord blood of newborns. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(8):1000-3.
61. Makela E, Takala TI, Suominen P, Matomaki J, Salmi TT, Rajamaki A, et al. Hematological parameters in preterm infants from birth to 16 weeks of age with reference to iron balance. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(4):551-7.
62. Schiza V, Giapros V, Pantou K, Theocharis P, Challa A, Andronikou S. Serum transferrin receptor, ferritin, and reticulocyte maturity indices during the first year of life in 'large' preterm infants. *European Journal of Haematology.* 2007;79(5):439-46.

63. Redzko S, Przepiesc J, Zak J, Turowski D, Urban J, Wysocka J. [Cord blood reticulocytes and reticulocyte subtypes in normal and complicated pregnancy]. *Med Wieku Rozwoj.* 2002;6(2):145-53.
64. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. Prolonged pregnancy. High risk pregnancy: management options: Elsevier Health Sciences; 2005. p. 1376-82.
65. Ferber A, Fridel Z, Weissmann-Brenner A, Minior VK, Divon MY. Are elevated fetal nucleated red blood cell counts an indirect reflection of enhanced erythropoietin activity? *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(5):1473-5.
66. Ferber A, Grassi A, Akyol D, O'Reilly-Green C, Divon MY. The association of fetal heart rate patterns with nucleated red blood cell counts at birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(5):1228-30.
67. Butthep P, Wisedpanichkij R, Jindadamrongwech S, Fucharoen S. Elevated erythropoietin and cytokines levels are related to impaired reticulocyte maturation in thalassemic patients. *Blood cells, molecules & diseases.* 2015;54(2):170-6.
68. Warwood TL, Ohls RK, Wiedmeier SE, Lambert DK, Jones C, Scoffield SH, et al. Single-dose darbepoetin administration to anemic preterm neonates. *J Perinatol.* 2005;25(11):725-30.
69. Burhan F. Anemide Çevresel Kanın İncelenmesi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; 19-20 April; İstanbul2001. p. 17-22.
70. Urrechaga E. The new mature red cell parameter, low haemoglobin density of the Beckman-Coulter LH750: clinical utility in the diagnosis of iron deficiency. *Int J Lab Hematol.* 2010;32(1 Pt 1):e144-50.