



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ OLAN YENİDOĞANLARDA ÇEKİRDEKLİ KIRMIZI HÜCRE SAYIMI VE YENİDOĞAN PROGNOZUNA ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Selda ÜMİT ATALAY

Tez Danışmanı: Yard. Doç. Dr. Sinan KURŞUN

“Tezimden, kaynak gösterilerek yararlanılabilir”

Antalya, 2005

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, her konuda değerli katkılarını esirgemeyen, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr. Ömür Taşkın' a en içten şükranlarımı sunarım. Ayrıca her zaman destek ve yardımlarını gördüğüm sayın Hocalarım Prof. Dr. Mine Üner, Prof. Dr. Bilal Trak, Doç.Dr. Tayyup Şimşek, Doç. Dr.İnanç Mendilcioğlu, Yard.Doç.Dr.M. Şimşek, Yard. Doç.Dr.Münire Akar, Yard.Doç.Dr.Sinan Kurşun' a ve birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, ayrıca tez çalışmamda yardımını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalından Uzm. Dr. Halide Akbaş ve Uzm. Dr. Mahiye Can'a, her zaman yanımda olan eşim Ender Atalay'a ve değerli aileme, teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	I
ÇİZELGELER DİZİNİ	II
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Çekirdekli Kırmızı Kan Hücreleri	4
2.2.Terminoloji	5
2.3. Çekirdekli Kırmızı Kan Hücreleri ve Plasenta	6
2.4.Normal Yenidoğan ÇKKH Değerleri	7
2.5.Yenidoğanda Artmış ÇKKH' lerinin Ayırıcı Tanısı	8
2.6.İntrauterin Gelişme Geriliği	9
2.7.Preeklampsi	9
3.GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. Bireyler	15
3.2. Çalışmaya Alınma ve Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	15
3.3. Laboratuar İşlemleri	16
3.4. Çalışmanın Tipi.....	18
3.5. İstatistiksel Analiz	18
4.BULGULAR	19
5.TARTIŞMA	22
SONUÇ	28
ÖZET	30
KAYNAKLAR.....	31

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Ç.K.K.H.	Çekirdekli kırmızı kan hücreleri
İ.U.G.G.	İntrauterin gelişme geriliği
TORCH	Toxoplazmozis, Rubella, Sitomegalavirüs, Herpes Simplex
CMV	Sitomegalovirüs
PRE	Preeklampsi
İUGR	İntrauterin gelişme geriliği

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge		Sayfa
2.4.	Normal Çekirdekli Kırmızı Hücre Sayısı	8
2.5.	Yenidoğanda Çekirdekli Eritrositlerin Ayırıcı Tanısı	11
3.2a.	Çalışmaya Alınma Kriterleri	17
3.2b.	Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	17
4.1.	Grupların Demografik Özellikleri	20
4.2.	ÇKKH ve pH Değerleri	21

1.GİRİŞ

Uzun yıllardan beri yenidoğanların kanlarında çekirdekli kırmızı kan hücrelerinin olduğu bilinmektedir ve çekirdekli kırmızı kan hücrelerinin klinik önemleri ve fonksiyonu hakkında araştırmalar yapılmaktadır.

İlk kez 1941’ de Anderson bu hücreleri intrauterin asfiksiye maruz kalmış yenidoğanların plasentasında saptamıştır (1). Phelan ve arkadaşları da yaptıkları çalışmalar ile fetal asfiktik yenidoğanlardan alınmış periferik kan örneklerinde çekirdekli kırmızı kan hücrelerinin artmış olduğunu göstermişlerdir (2).

Preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden ciddi gebelik komplikasyonlarıdır. Bilindiği gibi preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliğinin ortak noktaları her iki hastalığın da etyolojisinin kesin olarak aydınlatılamamış olmakla beraber kronik fetal hipoksi ve asidoza yol açan plasental yetmezlik zemininde geliştikleri bilinmektedir. Her iki durumda da hematopoetik sistem dokulara sağlanan oksijen kapasitesinin yükselmesi için eritrosit kitlesini arttırarak hipoksik ortama uyum sağlamaya çalışıp periferik dolaşımda eritrosit serisinin olgunlaşmamış formlarında; çekirdekli eritrositlerin sayılarında artış saptanır.

Kronik hipoksinin hematolojik etkileri eritrosit kitlesinde ve kırmızı hücre serisinde prekürsörlerinde artışa neden olarak oksijen taşıma kapasitesini arttırmaya yöneliktir (3).

Yenidoğanlarda yüksek sayıda çekirdekli kırmızı kan hücresi bulunması intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi, maternal diyabet, yenidoğanın hemolitik hastalığı ve perinatal beyin hasarı ile yakından ilişkilidir.

Soothill ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada intrauterin gelişme geriliği saptanan (abdomen çevresi ölçümü gestasyonel yaşa göre beşinci persentilin altında olan) fetuslardan kordosentez yoluyla venöz kan örneği almışlardır ve bu örneklerde çekirdekli kırmızı kan hücrelerinin sayısında artış ile asidoz, hiperkapni ve fetal hipoksi arasında doğru orantı olduğunu belirtmişlerdir(4).

Baschat ve arkadaşlarının intrauterin gelişme geriliği olan 298 yenidoğanda yaptığı gözlemsel çalışmada, çekirdekli kırmızı kan hücre değerlerinin yükselmesinin artmış perinatal komplikasyonlarla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir(5).

Kathleen M. ve arkadaşları ise, otuzyedinci gebelik haftası ve üzerinde doğan 1561 olgu üzerinde çalışmışlar ve kord kanı pH değerlerinin 7.20 den düşük olan yenidoğanlarda çekirdekli kırmızı kan hücrelerinde yükselme olduğunu saptamışlar ve yüksek çekirdekli kırmızı kan hücre sayılarının fetal asidemi ve artmış neonatal yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkili olduğunu belirtmişler(6).

Bu alışmalar ile akut ve kronik hipoksiye yanıt olarak periferik dolaşımda çekirdekli kırmızı kan hücrelerinin sayılarının arttığı saptanmıştır ve bu bilgiler çekirdekli kırmızı kan hücrelerinin hipoksi belirteci olarak kullanılabileceğini gündeme getirmiştir.

Bu çalışmanın amacı intrauterin gelişme geriliği olan yenidoğanlar ile vaktinde ve sağlıklı yenidoğanların çekirdekli kırmızı kan hücreleri, ph değerleri ve fetal komplikasyon ve fetal yoğun bakım ihtiyaçlarının karşılaştırılmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

İlk kez 1871 de yenidoğanların kanlarında saptanan (7) çekirdekli kırmızı kan hücrelerinin yenidoğanlardaki insidansi ve önemi başlıbaşına bir tartışma konusu olmuştur.

2.1.Çekirdekli Kırmızı Kan Hücreleri

Çekirdekli kırmızı kan hücreleri immatür eritrositlerdir. Bu olgunlaşmamış hücreler değişik şekil ve boyutta olabilirler ve normal yetişkin eritrositlerine göre çok daha kısa yarı ömüre sahiplerdir (8). Yenidoğanların periferik kanlarında bu olgunlaşmamış formların varlığı fetal hipoksik ortamın göstergesi olarak kabul edilir (9).

Gebeliğin altıncı ve yedinci haftalarına kadar bütün fetal kırmızı kan hücreleri çekirdekli(10). Gebeliğin onikinci haftasından itibaren gebeliğin sonuna doğru yaklaşıldıkça çekirdekli kırmızı kan hücrelerinin sayılarında azalma olur (11). Çekirdekli kırmızı kan hücreleri primer eritropoetine yanıt olarak fetal kemik iliğinde üretilirler ve olgun eritrosit ve retikülosit öncüleri olarak fetal kemik iliğinde depolanır (12). Kırmızı kan hücrelerinin yapımını eritropoetin regüle eder(13). Eritropoetini ise dolaşımdaki oksijen seviyesi düzenlemektedir. Eritropoetin plasentayı geçemez ancak fetal asidemi saptanan vakalarda göbek kordonu eritropoetin seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur (13) . Birçok akut ve kronik stimulus eritropoetik aktivite artışına neden olarak ya da kemik iliği depolarından hızlı bir şekilde olgunlaşmamış eritrosit formlarının

salınımına neden olarak kan dolaşımındaki çekirdekli kırmızı kan hücrelerinin artırır (14).

2.2 Terminoloji

Çekirdekli kırmızı kan hücreleri , eritroblast , normoblast ya da normosit olarak da isimlendirilebilirler.Genellikle normoblast terimi kemik iliğindeki çekirdekli kırmızı kan hücreleri için kullanılır, normosit terimi de dolaşımdaki çekirdekli kırmızı kan hücreleri için kullanılır (15). Bu çalışmada da çekirdekli kırmızı kan hücreleri için ÇKKH kısaltması kullanılacaktır.

Yapılan çalışmalarda, eritroblastosis fetalis, konjenital kalp hastalığı, uzamış doğum eylemi, doğum asfiksisi, doğum travması, ölü doğum, gestasyonel yaşa göre küçük yenidoğanlarda, maternal diabet ya da preeklampsi ile komplike olan yenidoğanlar ile prematürelerde yüksek normosit değerleri bulunmuştur (17,18). Normositlerde artış saptanan fetusların yoğun bakım ihtiyaçlarının daha fazla olduğu da belirtilmiştir. Bu vakaların her birinin ortak özelliği etyolojilerinde intrauterin hipoksinin olmasıdır. Bu bulgular biz normosit sayılarının intrauterin hipoksinin zamanının ve derecesinin tahmininde faydalı olduğunu düşündürmektedir (19). Yine yapılan çalışmalarda yüksek normosit değerlerinin perinatal beyin hasarı ve uzun süreli nörolojik patolojilerle ilgili olduğu gösterilmiştir (19).

Sağlıklı yenidoğanlarda ÇKKH lerinin normal değerlerinin geniş bir değer aralığında olduğu bulunmuştur. Klinikte çekirdekli kırmızı kan hücrelerinin en iyi ifade şekli birim hacime düşen absolute

hücre sayısıdır.(Çekirdekli kırmızı hücre sayısı / mm ³ya da çekirdekli kırmızı hücre sayısı/L gibi). Ancak birçok laboratuvar ve araştırmacı ÇKKH sayısını 100 beyaz kan hücresine göre belirtmenin daha uygun olacağı görüşündedirler; çekirdekli kırmızı kan hücreleri / 100 lökosit gibi. Ancak ÇKKH lerinin 100 lökosit başına belirtilmesini total lökosit sayısını etkileyen birçok faktörün olması sınırlar. ÇKKH sayıları bu şekilde belirtildiğinde (ÇKKH / 100 lökosit) total lökosit sayısını arttıran patolojiler ÇKKH sayısının düşük bulunmasına yol açarken, lökosit sayısını azaltan patolojiler de ÇKKH sayılarının daha yüksek bulunmasına neden olur (20).

2.3.Çekirdekli Kırmızı Kan Hücreleri ve Placenta

Placental damarlarda ÇKKH leri gebeliğin ilk yarısında sık görülürken, gebeliğin geç dönemlerinde nadiren görülürler ve sıklıkla termde bulunmazlar ya da çok düşük oranda bulunurlar. Term placenta da yüksek miktarda ÇKKH saptanması non-spesifiktir ve mutlaka patolojik bir olayla ilgilidir. Bu patolojiler; akut veya kronik olan fetal hipoksi, maternal diabetes, fetal anemi, kongenital TORCH grubu enfeksiyonlar (toxoplazma, diğer virüsler, rubella, CMV, herpes) olabilir (21). Fox ‘ un çalışmasında, yüksek ÇKKH saptanan yirmi beş placenta'nın 17 sinde (%68) akut asfiksi bulguları varken, normal ÇKKH saptanan 549 placenta'nın 16 (%3) sında akut asfiksi bulguları saptanmış (16).

2.4.Normal Yenidoğan ÇKKH Değerleri

1924 te Lippman, hayatlarının ilk gününde 42 yenidoğanın 41' inin kanında ÇKKH lerinin olduğunu tespit etmiştir.Bu hücrelerin yaklaşık mm^3 te 500 ÇKKH ($500 \text{ ÇKKH} / \text{mm}^3$) ya da yenidoğandaki eritrositlerin yüzde biri olduğunu saptamıştır(12). Daha sonra birçok araştırmacı da doğumda ve doğumdan hemen sonra benzer değerleri bildirmiştir. Bu araştırmalara göre, sağlıklı, vaktinde doğmuş yeni doğanda hayatının ilk birkaç saatinde saptanabilecek ÇKKH değeri ortalama $500 \text{ ÇKKH} / \text{mm}^3$ tür. $1000 \text{ ÇKKH} / \text{mm}^3$ ü aşan değerler patolojik olarak kabul edilebilir. Başka bir ifadeyle, 0-10 ÇKKH / 100 lökosit normal kabul edilirken, 10-20 ÇKKH /100 lökosit yükselmiş olarak kabul edilir. (Her ne kadar bu değerler total lökosit sayısına yüksek ölçüde bağımlıysa da)

Gestasyonel yaş arttıkça çekirdekli kırmızı kan hücrelerinde düşüş görülür. Postterm infantlarda ise termlere göre daha fazla sayıda ÇKKH' si saptanır (23,24,25,26,27). Prematüre yenidoğanlarda ise normal olarak $10.000 \text{ ÇKKH} / \text{mm}^3$ saptanabilir.

Normal yenidoğanda, ÇKKH' leri doğumdan sonra hızla kan dolaşımından temizlenirler. Yaşamın onikinci saatinde sayıları % 50 ye düşer ve kırksekiz saat sonra sadece 20-30 normosit / mm^3 bulunur. Sağlıklı ve vaktinde doğmuş yenidoğanlarda hayatın üçüncü ya da gününde ÇKKH'si saptanamazken, prematüre yenidoğanlarda birinci hafta sonuna kadar düşük oranlarda saptanabilirler (28,29).

Çizelge 2.4 ‘te günümüze kadar yapılmış olan çalışmalar baz alınarak yenidoğanda normal normosit değerleri gösterilmiştir.

Çizelge 2.4.Normal ÇKKH sayıları (M.C.Hermansen)

Referans	Örnek sayısı	ÇKKH	Yaş	Doğ.Ağ./Ges.yaş
Naeye	84	919 (1425)a	1.saat	Term
		560 (771) a	6.saat	
Gren	102	400(1300) a	12-24 sa.	37-41 hf.
Sinha	84	2.3 (0.7) b	kord kanı	2500-3500 gr
Shivhare	33	4.1(2.4) b	kord kanı	term
Phelan	83	3.4 (3.0) b	kord kanı	>37hf
Hanlon-Lundberg	1112	8.5(10.3)b	kord kanı	37-41 hf
Green	26	2900(3600)a	1.gün	23-26 hf
	37	1200(1800)	1.gün	27-29 hf
	86	1000(900)a	1.gün	30-32 hf
Buonocore	47	8521(1620)a	kord kanı	24-27 hf
	185	4548(473)a	kord kanı	28-36 hf
	105	689(290)a	kord kanı	37-41 hf
Axt	304	3.7(median)b	kord kanı	261-289g
		6.5(median)b	kord kanı	>290 gün

a: ÇKKH / mm³

g:gün

b: ÇKKH /100 Lökosit

hf:hafta

2.5.Yenidoğanda artmış ÇKKH ‘lerinde ayırıcı tanı

Yüksek normosit değerleri akut veya kronik hipoksik olaylara yanıt olarak eritropoetinin stimüle ettiği eritropoezis, kemik iliğinde depolanmış normoblastların salınımı, ve idiopatik artışlara bağlı olabilir. Çizelge 2.5 ‘te ÇKKH lerinde ayırıcı tanı özetlenmiştir.

Artmış çekirdekli kırmızı kan hücrelerinin başlıca nedenleri: prematürite, kronik hipoksiye bağlı artmış eritropoez, anemi, maternal diabetes, kemik iliğinden akut strese bağlı salınımın artışı ve postnatal hipoksidir. Ekstrem artışlar idiyopatik olabilir (30). Doku hipoksisi epo seviyelerinde artışa neden olarak eritropoezin stümilasyonu yoluyla çekirdekli kan hücrelerinin artışına neden olur. Yapılan çalışmalarda umbilikal kord eritropoetin seviyelerindeki artış intrauterin gelişme geriliği (31,32), maternal hipertansiyon (33), preeklampsi (34, 35) annede sigara içimi (36), Rh uygunsuzluğu (37) ve maternal diabet (38, 39,40) ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

2.6. İntrauterin Gelişme Geriliği

İntrauterin gelişme geriliği bilindiği gibi kronik hipoksinin bir göstergesidir. İntrauterin gelişme geriliği, vücut ağırlığı veya kitlesinin normalin altında olması olarak tanımlanır. Gestasyonel ölçümleri % 3 veya % 10 persentilin altında olan fetuslarda gelişme geriliği olduğu kabul edilmektedir. Yine, yapılan çalışmalarda gelişme geriliği olan preterm ve term infantlardaki çekirdekli kırmızı hücreleri değerlerinin sağlıklı term bebeklerin yaklaşık iki katı kadar yüksek olduğunu göstermiştir (41, 42). Bu değerler kötü arteriyel ve venöz doppler flow ölçümleriyle artış gösterirler (43).

2.7.Preeklampsi

Preeklampsi, endotelyal hasar, trombosit aktivasyonu ve intravasküler koagülasyonla karakterizedir. Bu patolojiler

neticesinde plasental perfüzyonda azalma olur ve bunun sonucu olarak da fetal gelişme geriliği ve fetal asfiksi gelişir (43, 44).

Preeklemtik anne bebeklerinde beraberinde gelişme geriliği olsa da olmasa da yüksek normosit değerleri bulunmuştur(45).

Annede sigara içiciliğinin de kronik hipoksiye neden olduğu biliniyor. Yeruchimovic ve arkadaşları, annesi sigara içen, gelişme geriliği olmayan term infantlarla normal kontrol grubunu karşılaştırmış ve annesi sigara içen yenidoğanlarda daha yüksek sayıda normosit değerleri bulmuş. Günde içilen sigara sayısı arttıkça normosit değeri de artıyormuş (46). Annede pasif içicilik ise normosit değerlerinde hafif artışa yol açmış (47). Bütün bu çalışmalardan da görüldüğü gibi fetal hipoksi eritropoezi artırarak çekirdekli eritrositleri artırır.

Kan kaybı ve hemoliz eritropoetinin potent stimülatörleridir ve bu yolla çekirdekli eritrositlerin artışına neden olurlar. Aynı şekilde herhangi bir nedene bağlı hemoliz de normosit değerlerinde artışa yol açar.

Çekirdekli eritrosit sayısını arttıran diğer daha az görülen nedenler arasında lösemi , down sendromu ve TORCH enfeksiyonları gelir (48). Kongenital toxoplazmozis, sifiliz, rubella, CMV ve parvo virüs enfeksiyonlarında da artmış çekirdekli eritrosit değerleri artar. Kongenital sfilizli bebeklerde normosit sayısı 500ÇKKH/100 lökosite kadar artabilir. Bu da muhtemelen aktif hemolizin ve ekstramedüller hematopoezisin sonucudur (49).

Çizelge 2.5. Yenidoğanda çekirdekli eritrositlerin ayırıcı tanısı

1.Fizyolojik

- a.Doğum eylemi
- b.Preterm yenidoğanlar
- c.Postterm yenidoğanlar

2-Artmış eritropoez

- a.Kronik hipoksi
 - aa. Gelişme geriliği
 - ab.Preeklempsi
 - ac. Annede sigara içiciliği
- b. Anemi
 - ba. Kan kaybı
 - bc.Hemoliz (ABO uyumsuzluğu)
- c.Maternal diabetes
- d. Diğerleri
 - da. Lösemi
 - db. Down sendromu
 - dc.Torch infeksiyonları

3.Akut stres

- a. akut hipoksi
- b.subakut hipoksi
- c.koryoamniyonitis

4.Postnatal hipoksi

- a.siyanotik kalp hastalığı
- b.pulmoner yetmezlik

5.İdiopatik

1944 'te ilk kez Miller et all diabetik anne bebeklerinde ekstamedüller hematopoezise bağlı artmış çekirdekli eritrositleri göstermişlerdir (50). Daha yeni olarak Gren ve Mimouni de yaptıkları çalışmalarda diabetik anne bebeklerinde çekirdekli eritrositlerde artış olduğunu göstermişlerdir(51). Hanlon-Lundberg et all diabetik anne bebeklerinde ortalama çekirdekli eritrosit sayısını 14.6 (ÇKKH / 100 lökosit), anneleri diabetik olmayan kontrol grubunda ise 8.3 olarak bulmuşlardır (52). Aynı zamanda yapılan çalışmalarda, diabetik anne bebeklerinde ve gestasyonel yaşa göre büyük olan bebeklerde daha yüksek çekirdekli eritrosit değerlerine rastlanılmış(53). Artmış epo seviyeleri eritropoez artışına neden olur(54).

Yaygın olarak sadece kronik olayların çekirdekli eritrosit artışına neden olduğu kabul edilir ancak akutve subakut hipoksida de normositlerde artış gözlenir. 1970'te Merenstein et all. akut asfiksiye maruz kalan üç infantta çekirdekli eritrositlerin yükseldiğini buldular (55). Bunu takip eden diğer çalışmalarda da akut asfiksiden sonra kordon kanında çekirdekli eritrositlerin arttığı gösterilmiştir(56, 57, 58). Akut asfiksiyi takiben çekirdekli eritrosit sayılarında artış, asfiksi şiddetine ve süresine bağlıdır. Hanlon-lundberg ve arkadaşları kordon kanı çekirdekli eritrosit sayılarının, ph değerleri ve apgar skorlarını karşılaştırarak asfiksinin ciddiyeti ile çekirdekli eritrositlerde artış arasındaki doğru ilişkiyi ortaya koydular. Yüksek çekirdekli eritrosit değerleri asidoz ve düşük apgar skorlarıyla ilişkiliydi(59). Akut asfiksiyi takiben çekirdekli eritrositlerin hızlı salınımını tetikleyen mekanizmada muhtemelen eritropoetinin çok önemli bir rol üstlendiği düşünülmektedir. Hayvan ve insan deneylerinde elde edinilen bilgilere

göre hipokside bir ila dört -saat içinde eritropoetin seviyesi yükselir (60,61). Akut asfiksiyi takiben kordon kanında eritropoetin seviyesi yükselir (62).

Akut asfikside dolaşımda saptanan çekirdekli eritrositlerin kaynağı eritropoetine bağlı kemik iliği depolarından normoblastların salınımıdır. Eritropoetin artışı normoblastların mitotik bölünüşünü artırır, kemik iliğinden dolaşıma kan geçişini artırır, ve kemik iliğinin intrastrüktürel yapısını genişleterek büyük ve rijid normoblastların salınımını kolaylaştırır (63, 64, 65). Fanaroff ‘un yaptığı çalışmada, normoblastların ciddi hipoksik olaylardan sonra 30 dakika içinde dolaşımda saptandığını gösterilmiştir (66). Naeye et al da neonatal hipoksinin başlangıcından 20 dakika sonra dolaşımda çekirdekli eritrositlerin yükseldiğini belirtmiştir. Kongenital diyafragma hernili infantlarda da muhtemelen, postnatal kemik iliğinden salınımın sonucu olarak artmış çekirdekli eritrositler bulunmuştur (67).

Doğum sırasındaki akut hipoksi dakikalar içinde çekirdekli eritrositlerde artışa neden olurken, postnatal hipokside çekirdekli eritrositlerde hızlı bir yükselme olur. Ciddi pulmoner hastalık ve siyanotik kalp hastalığı olan yenidoğanlarda hayatlarının 1. haftasında yüksek eritropoetin seviyeleri saptanır (68). Naeye ve Localio’ nın çalışmasında pnömoni ya da siyanotik kalp hastalığında bağlı ciddi hipoksemik infantlarda mm³’ te 2000 in üzerinde çekirdekli eritrosit bildirmişlerdir(69).

Akut koryoamniyonit de yüksek eritropoetin seviyeleri ve artmış çekirdekli eritrosit sayısı ile ilişkilidir. Maier in çalışmasında

plasentalarında koryoamniyonit bulguları olan yenidoğanlarda anlamlı olarak yüksek çekirdekli eritrosit saptamıştır (70). Leikin'in yaptığı çalışmada klinik bulguları olmasa bile histolojik koryoamniyonitin bulguları varlığında da çekirdekli eritrosit sayısının yükseldiğini belirtmişlerdir (71). Salafia et al., yüksek çekirdekli eritrosit sayısının fetal hipoksiye değil de inflamasyona sekonder geliştiğini belirttiler (72).

Normal yenidoğanların yaklaşık %1-2 sinde çekirdekli eritrositlerde idiyopatik artışlar saptanmaktadır. Hanlon-Lundberg et al. yaptığı çalışmada 1112 term yenidoğan kord kanında çekirdekli eritrosit sayısı çalışılmış ve bunlardan dokuzunda yüksek çekirdekli eritrosit sayısında artış saptanmış (100 normosit / 100 lökosit) ve bu yenidoğanlarda çekirdekli eritrosit sayısında artışa neden olabilecek nedenler bulunamamış(73). Naeye ve Localio' nun çalışmasında ise seksen dört normal term yenidoğandan iki tanesinde yüksek ÇKKH değerleri bulunmuş(74). Gren et al. çalışmasında ise yüz iki normal yenidoğanın %5 'inde yüksek ÇKKH değerleri varmış(75).

Bu çalışmanın amacı, intrauterin gelişme geriliği olan yeni doğanlarla, sağlıklı ve 37-40. gebelik haftasında doğan yenidoğanlarda çekirdekli kırmızı hücre sayıları, ph değerleri ve neonatal yoğun bakım ihtiyaçlarını karşılaştırmaktır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Bireyler

Mayıs 2004 ve Mayıs 2005 tarihine kadar olan dönemde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. obstetri polikliniğine başvuran ve yapılan tetkiklerinde intrauterin gelişme geriliği saptanan olgular dahil edilmiştir. Kontrol grubu ise 37-40. gebelik haftaları arasında doğan, sağlıklı, doğum ağırlığı 2500 gr ve üzerinde olan olgulardan oluşturuldu. Her iki grupta doğumda hemen sonra alınan kordon kanında ÇKKH ve ph çalışıldı ve her iki grup da fetal komplikasyon oranları ve fetal yoğun bakım ihtiyacı açısından takip edildi.

3.2.Çalışmaya alınma ve çalışma dışı bırakılma

Toplam 75 yenidoğan çalışmaya alındı. Hasta grubunu 35 yenidoğan, kontrol grubunu ise 40 yenidoğan oluşturdu. Hasta grubunu oluşturan 35 yenidoğanın 25 ‘ inde intrauterin gelişme geriliğiyle beraber maternal preeklampsi mevcuttu. Kontrol grubunu ise 37-40. gebelik haftaları arasında doğan, sağlıklı, doğum ağırlığı 2500 gr ve üzerinde olan yenidoğanlar dahil edildi. 40. gebelik haftasından sonra doğan ve intrauterin asfiksiye neden olabilecek intrauterin gelişme geriliği ve preeklampsi dışındaki risk faktörleri olan bebekler

(maternal diabetes, fetal anomaliler, anormal fetal karyotip, çoğul gebelikler, koryoamniyonit bulguları) çalışmaya dahil edilmedi.

Gestasyonel yaş, son adet tarihine göre ve yirminci gebelik haftasından önce yapılmış ultrasonografik ölçümlere göre belirlendi. Yirminci gebelik haftasından önceki ultrasonografik ölçümleri olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yapılan ultrasonografik ölçümlerde, karın çevresi ölçüsü gestasyonel yaşa göre beşinci persentilin altında olan yenidoğanlara intrauterin gelişme geriliği tanısı konuldu.

Maternal kan basıncı $> 140/90$ mmHg olan (iki ve daha fazla ölçümlerde) ve beraberinde idrar analizinde bir yada daha fazla pozitif proteinüri olan veya 24 saatlik idrarda 300 miligramın üzerinde protein olan gebelere preeklampsi tanısı konuldu. Çalışmaya dahil edilme kriterleri çizelge 3 te ve çalışma dışı bırakılma kriterleri çizelge 4 te gösterilmiştir.

3.3.Laboratuvar İşlemleri

Çalışmaya dahil edilen tüm yenidoğanlardan doğumdan hemen sonra göbek kordonu çift klemlendikten sonra umbilikal ven den etilendiaminotetraasetik asit içeren tübe ÇKKH sayımı için ve umbilikal arterden kan gazı analizi için heparin içeren enjektöre kan alındı. Numuneler bekletilmeden çalışılması için hemen laboratuvara gönderildi. Kan gazı, kan gazı analizatöründe çalışıldı. ÇKKH sayımı otomatik olarak çalışıldı.

Çizelge 3.2a. Çalışmaya alınma kriterleri

3.2a.Çalışmaya alınma kriterleri:
1.Preeklemtik anne bebekleri
2.İntrauterin gelişme geriliği saptanan yenidoğanlar

Çizelge 3.2b. Çalışma dışı bırakılma kriterleri

3.2b.Çalışma dışı bırakılma kriterleri:
1.Postmatüre yenidoğanlar
2.Maternal diabetes mellitus
3.Fetal anomaliler
4.Anormal fetal karyotip
5.Koryoamniyonit bulguları
6.Çoğul gebelikler

Her iki grupta da karşılaştırmalar için anne yaşı, parite, doğum yaşı, doğum ağırlığı, doğum şekli, birinci ve beşinci dakika APGAR skorları kaydedildi. Her iki grup da neonatal yoğun gereksinimleri ve neonatal komplikasyonlar açısından takip edildi.

7-10 arasındaki APGAR skorları referans aralığı olarak alındı.Umbilikal kord arterial ph değeri için referans olarak 7.35-7.39 alındı.Umbilikal vende ÇKKH sayısı otomatik analizatör ile yapıldı ve ÇKKH / 100 lökosit olarak belirtildi.Daha önce yapılan çalışmalar baz

alınarak, 10 ÇKKH / 100 lökositin üzerindeki değerler yüksek olarak kabul edildi.

3.4.Çalışmanın Tipi

Bu çalışma prospektif, gözlemsel bir çalışmadır.Mayıs 2004 ile Mayıs 2005 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. obstetri polikliniğine başvuran 75 yenidoğan çalışmaya dahil edildi. Bu yenidoğanların 35'i intrauterin gelişme geriliği olan olgulardı.Kontrol grubu ise 40 sağlıklı, vaktinde ve 2500 gramın üzerinde doğmuş olgular oluşturdu.

3.5.İstatistiksel analiz

Bu çalışmanın istatistiksel analizinde SPSS for Windows, versiyon 13 kullanıldı. İki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda nonparametrik testlerden Mann-Whitney testi (doğum yaşı, doğum ağırlığı, ÇKKH sayısı), T-Test (APGAR skorlarının karşılaştırılması), Chi-square test (doğum şekillerinin karşılaştırılması, parite, neonatal yoğun bakım riskinin karşılaştırılması) kullanıldı.

4.BULGULAR

Kontrol grubunun ve hasta grubunun demografik özellikleri benzer nitelikteydi. Her iki grubun demografik ve obstetrik özellikleri çizelge 5 de gösterilmiştir.

Hasta grubunda ortalama anne yaşı 28.31 ± 0.86 (21-42) iken kontrol grubunda 27.82 ± 0.76 (19-39) olarak bulundu. Her iki grup arasında maternal yaş açısından anlamlı fark yoktu. ($p > 0.005$)

Parite açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Hasta grubunda ortalama doğum sayısı 1.7 (1-4), kontrol grubunda ise ortalama doğum sayısı 1.6 (1-4) olarak bulundu ($p > 0.005$).

Doğum haftaları açısından karşılaştırma yapıldığında, hasta grubunda ortalama doğum haftası 35.2 ± 03 (30.0-40.0) bulunurken, kontrol grubunda ise ortalama 38.0 ± 0.19 (35.0- 40.0) olarak bulundu. Hasta grubunda anlamlı olarak ($p < 0.05$) doğum haftası daha düşüktü.

Doğum ağırlıkları karşılaştırıldığında, hasta grubunda ortalama doğum ağırlığı 2095 ± 113.8 (890-3675), kontrol grubunda ortalama 3395 (2660 -4415) bulundu. Hasta grubunda doğum kilosu anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.005$).

İki grup arasında doğum şekilleri karşılaştırıldı. ASS oranı hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Hasta grubunda ASS

oranı % 97.1 iken kontrol grubunda % 40 dı(p<0.005).

Hasta grubunda çekirdekli eritrosit sayıları anlamlı olarak yüksekti (p<0.05). Hasta grubunda ortalama ÇKKH /100 lökosit 14.5 ± 1.9 olarak bulundu (0.0-42.10). Kontrol grubunda ise ortalama ÇKKH /100 lökosit 2.5±0.4 (0.0-9.20) bulundu.

Çizelge 4.1. Grupların demografik özellikleri

	Pre/iugr	Kontrol
Anne Yaşı	28.31±0.86 (21-42)	27.82±0.76(19-39)
Parite	1.7 (1-4)	1.6 (1-4)
Doğum haftası	35.2 ± 03 (30.0-40.0)	38.0±0.19 (35.0- 40.0)
Doğum Ağırlığı	2095±113.8(890-3675)	38.0±0.19 (35.0- 40.0)
ASS Oranı	% 97.1	% 40

Hasta grubunda kordon kan ph sı ortalama 7.2±0.013 (7.10-7.39), kontrol grubunda 7.35±0.006 (7.25-7.42) bulundu. ph değerleri hasta grubunda anlamlı olarak daha düşüktü.(p<0.005)

Birinci dakika Apgar skorları hasta grubunda 5.31 ± 0.30 (3-8) iken kontrol grubunda 8.1 ± 0.19 (7-10) olarak bulundu. Hasta grubunda anlamlı olarak 1. dakika Apgar skorları düşüktü ($p < 0.005$). Beşinci dakika Apgar skoru hasta grubunda ortalama 7.2 ± 0.34 (4-10), kontrol grubunda 9.9 ± 0.48 (9-10) bulundu. Beşinci dakika Apgar skorları anlamlı olarak hasta grubunda daha düşük bulundu ($p < 0.005$).

Fetal komplikasyonlar açısından iki grup arasında anlamlı derecede fark bulundu ($p < 0.005$). Fetal yoğun bakım ihtiyacı da yine anlamlı olarak hasta grubunda daha yüksek bulundu ($p < 0.005$). Hasta grubunda 20 yenidoğanın neonatal yoğun bakım gereksinimi olurken, kontrol grubundan hiçbir infant neonatal yoğun bakıma yatırılmadı.

Çizelge 4.2. ÇKKH ve pH değerleri

	Pre / İUGR	Kontrol
ÇKKH (ÇKKH/ 100 lökosit)	14.5 ± 1.9 (0.0-42.10)	2.5 ± 0.4 (0.0-9.20)
pH	7.2 ± 0.013 (7.10-7.39)	7.35 ± 0.006 (7.25-7.42)

5.TARTIşMA

Fetal hipoksi ile çekirdekli eritrositlerde artış olduğunu gösteren ilk çalışmalar 1930 ve 1940 'larda yapılmış. Bu çalışmalarda, fetal hipoksi ve diğer anormal koşullar ile çekirdekli eritrositlerin yükseldiğı plasentanın histopatolojik kesitlerinde ve kord kanında gösterilmiş. Daha sonra yapılan küçük, vaka kontrollü birçok başka çalışmada yüksek ÇKKH değerleri ile kötü gebelik sonuçları, özellikle hipoksi arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Bilindiğı gibi hem, intrauterin gelişme geriliğı hem de pre eklempsi kronik fetal yetersizliğe neden olarak fetusta hipoksemiye ve kronik hipoksinin sonucu olarak çeşitli patolojilere yol açarlar. Bu bebeklerde aynı zamanda sıklıkla erken doğum ve çeşitli postpartum komplikasyonlar gelişir(76,77).

Hipoksinin indüklediğı eritropoetin seviyesinin artışına yanıt olarak ÇKKH' lerinde artış olur (78). Ancak fetal hipoksinin ne kadar sürede ÇKKH artışına neden olduğu bilinmemektedir. Bu konuda yapılan hayvan deneylerinde hipoksinin başlangıcından sonra 24 - 48 saat içinde ÇKKH' lerinde artış olduğu bildirilmiştir. Yine fetal koyunlarda yapılan bir çalışmada hipoksiya bağı eritropoetin üretiminin artışından en erken 48 saat sonra kemik iliğinde ÇKKH üretiminde artış olduğu gösterilmiştir (74).

Çekirdekli kırmızı kan hücrelerinin sağlıklı yenidoğanların periferik kanlarındaki konsantrasyonları nadiren 10 ÇKKH / 100 lökositin üzerine çıkar. Daha önce yapılan çalışmalar yenidoğanların periferik kanında saptanan artmış eritrosit prekürsörleri ile intrauterin hipoksemi arasında ilişki olduğu belirtilmişti. Gelişme geriliği olan yenidoğanların kordon kanında yapılan incelemelerde de benzer sonuç bulunmuştur.

Preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği gibi kronik hipoksiye yol açan olaylar fetal plasma eritropoetin konsantrasyonlarında artışa neden olur. Eritropoetin düzeylerindeki bu artışa yanıt olarak da hematopoezde artış görülür veya hematopoetik hücrelerin immatur formlarının periferik dolaşıma salınımı gerçekleşir. Periferik kanda immatur eritrosit formlarının görülmesi özellikle fetal karaciğerde başlayan ekstramedüller hematopoezi destekler. Çünkü fetal kemik iliği bu yüksek miktarlardaki büyük, immatür hücreleri hızlı bir şekilde periferik dolaşıma geçirecek geçirgenliğe sahip değildir. Artan meduller hematopoez ile birlikte ekstrameduller hematopoezin de görülmesi çekirdekli kırmızı kan hücrelerinin kronik hipoksinin belirteçleri olduğunu gösterir (78).

Bu çalışmada intrauterin gelişme geriliği olan bebeklerle, zamanında ve 2500 gr' ın üzerinde doğmuş sağlıklı bebeklerin çekirdekli kırmızı kan hücreleri, ph değerleri ve neonatal prognozları karşılaştırıldı.

Bizim sonuçlarımız daha önce intrauterin gelişme geriliği ve preeklempitik anne bebeklerinde ÇKKH' lerinin arttığını ve kordon

kanında asidoz bulgularının geliştiğini gösteren çalışmaları destekler niteliktedir.

Term infantların dolaşımında yüksek sayıda normosit saptanması, preeklempsi, intrauterin gelişme geriliği, maternal diabet yenidoğanın hemolitik hastalığı, ve perinatal beyin hasarı ile ilgilidir.

Baschat ve arkadaşlarının yaptığı 298 intrauterin gelişme geriliği olan yenidoğanla yaptıkları çalışmada, intrauterin gelişme geriliği olan yenidoğanlarda ÇKKH sayısı arttıkça respiratuar distress sendromu, bronkopulmoner displazi, intraventriküler hemoraji, nekrotizan enterokolit gibi perinatal komplikasyonların arttığı belirtilmiştir (79). ÇKKH sayısı doğum anındaki gestasyonel yaşa ve hipoksinin ciddiyetine bağlıdır (79).

ÇKKH' leri nadiren neonatal dolaşımda bulunurlar. Sağlıklı term yenidoğanların periferik kanlarında 10 / 100 lökositin üzerinde ÇKKH bulunması sıklıkla kronik hipoksik olaylarla ilişkilidir. Daha önce yapılan çalışmalarda yenidoğanların periferik kanlarında ve kord kanında yüksek ÇKKH değerlerinin bulunmasının intrauterin hipoksi işareti olduğu gösterilmiştir. Artmış ÇKKH değerleri prematürite, kronik nedenlere bağlı artmış eritropoez, akut strese bağlı kemik iliği depolarından salınım ve postnatal hipoksidir (80). Ekstrem artışlar ise idiopatik olabilir (80). Akut ve subakut asfikside ÇKKH artışı asfiksinin şiddetine ve süresine bağlıdır. Ancak, asfiksi her zaman ÇKKH artışına yol açmayabilir. İdiopatik ÇKKH artışı da olabildiği için ÇKKH artışı kronik hipoksnn önemli bir göstergesidir ancak tek belirleyicisi değildir .

Bizim çalışmamızda intrauterin gelişme geriliği olan yenidoğanlardan alınan kordon kanlarında (ort: 14.5 ± 1.9) sağlıklı gruba göre daha yüksek seviyelerde (ort: 2.5 ± 0.4) çekirdekli kırmızı kan hücreleri bulundu. ÇKKH' lerinin geniş bir değer aralığına sahip olması ve bazen idiyopatik artışların da görülmesi hangi değer normal hangi değer ise patolojik kabul edileceği konusunda tartışmalara neden olmuştur. Ancak bu konuya ÇKKH' lerinin sağlıklı yenidoğan değerlerinin bulunmasıyla son nokta konulmuştur. Bu çalışmalara göre 0 - 10 ÇKKH / 100 lökosit normal kabul edilirken, 10-20 ÇKKH /100 lökosit yükselmiş olarak kabul edilir. Kathleen M. Hanlon - Lundberg 'in çalışmasında 1112 term, sağlıklı yenidoğanda doğumdan hemen sonra umbilikal venden ÇKKH çalışılmış. Ortalama ÇKKH değeri (ÇKKH/ 100 lökosit) 8.55, (SD;10.27, range 0-89) bulunmuş. Bu değer, maternal sigara ya da madde bağımlılığıyla, anemi, fetal prezentasyon ve doğum şekli ile değişmemiş. Maternal diabet öyküsü ve mekonyum yüksek ÇKKH değerleri ile birlikteymiş, $p < 0.01$ (69).

Soothill ve arkadaşlarının çalışmasında gelişme geriliği olan fetuslardan kordosentez ile venöz kan örneği alınmış ve fetal hipoksemi, asidoz ve hiperkapni ile doğru orantılı olarak ÇKKH' lerinin arttığı gösterilmiş(80).

Bizim çalışmamızda, ÇKKH değerleri anlamlı olarak intrauterin gelişme geriliği olan fetuslarla preeklemtik anne bebeklerinde normal yenidoğanlara göre yüksek bulundu. Aynı zamanda intrauterin gelişme geriliği olan bebeklerde ve preeklemtik anne bebeklerinde sağlıklı yenidoğanlara göre daha düşük pH, düşük po_2 , yüksek pco_2

değerleri saptandı. Bütün bu bulgular bize preekleptik anne bebeklerinin ve intrauterin gelişme geriliği olan bebeklerin kronik hipoksiye maruz kaldığını gösterir. Bu risk faktörlerini taşıyan bebekler dikkatlice monitörize edilmeli ve doğum için en uygun zaman ve en uygun doğum şekli planlanmalıdır. Yine intrauterin gelişme geriliği olan yenidoğanlarda 1. ve 5. dakika APGAR skorları düşüktür ve bu değerler yoğun bakım gereksinimi ile doğru orantılıdır. Daha önce yapılan çalışmalarda doğum şeklinin ÇKKH' lerinde değişikliğe neden olmadığı belirtilmişti. Bizim çalışmamızda da sağlıklı yeni doğanlarda ASS ve normal vaginal yolla doğan bebekler arasında ÇKKH' leri açısından anlamlı bir fark bulunamadı.

İntrauterin gelişme geriliği olan grupta doğum yaşı (35.2 ± 03 , range 30.0 - 40.0), kontrol grubuna göre (38.0 ± 0.19 , range 35.0 - 40.0) anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.005$). Doğum haftası ile doğru orantılı olarak hasta grubunda doğum ağırlıkları da anlamlı olarak daha düşüktü. Daha önce yapılan çalışmalarda düşük doğum ağırlıklı ve prematüre bebeklerde de ÇKKH' lerinin arttığı gösterilmiştir. F. Akercan ve arkadaşlarının çalışmasında, 25 prematüre bebekten ve 21 preekleptik bebek ve 50 sağlıklı bebekte kordon kanında ÇKKH çalışılmış, prematüre ve preekleptik grupta sağlıklı gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek ÇKKH sayısı bulunurken prematüre ve preekleptik bebekler arasındaki ÇKKH sayılarında istatistiksel fark bulunmamış (81).

Hipoksi varlığında fetal eritropoetin salınımı artar ve kemik iliğinden eritrositlerin erken salınımına neden olur , böylelikle

hemotokrit değerleri dolayısıyla da kanın oksijen taşıma kapasitesi artar.

Hematopoetik sistem hipoksiye eritropoetini arttırarak cevap verir bu da eritroid serinin artmasına ve dolaşıma daha az olgun formların geğmesine neden olur. Georgief ve arkadaşlarının hayvan modelinde, akut veya kronik hipoksiden sonra ve eritropoietinin verilmesinden sonra anlamlı retikülositozis bulunmuştur (82). Bu çalışmada retikülositozis stimilusun başlamasından sonra 4. günde pik yapmış. İntrapartum fetal hipoksi eritropoezi stimile ederek dolaşıma hem immatür lökositlerin hem de immatür ÇKKH' lerinin salınımına neden olur (83). Hipoksi bağımlı eritropoetin salınımına retikülosit yanıtı hipoksiden sonraki ikinci ya da üçüncü güne kadar görülmez (84). Doğumdaki akut hipoksi kord kanı ÇKKH değerlerini yükseltmez ancak neonatal dönemde ÇKKH artışına neden olur. Akut ve subakut asfiksiyle beraber yüksek ÇKKH saptandığında, bu artışın seviyesi asfiksinin şiddetine ve süresine bağlıdır. Ancak, asfiksi her zaman ÇKKH yükselmesiyle sonuçlanmayabilir, ve asfiksi olmadan da ekstrem artışlar olabilir.

SONUÇ

Çalışmamız, prospektif gözlemsel bir çalışmaydı. Ancak bu konuda daha geniş hasta sayısı olan ve daha fazla risk faktörünün bir arada karşılaştırıldığı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Çalışmamıza, etyolojilerinde kesin olarak kronik hipoksinin olduğu ve fetusun kronik hipoksemik çevreye maruz kaldığı bilinen preeklemtik ve intrauterin gelişme geriliği yenidoğanlar alındı. Bu yüzden bu yenidoğanlarda yüksek bulunan ÇKKH değerleri kesin olarak fetal hipoksinin belirteci olarak kabul edildi. Bu bebeklerde aynı zamanda fetal asidoz bulgularının varlığı da kronik hipoksinin bir bulgusudur.

Sonuç olarak, intrauterin gelişme geriliği veya preeklemtik anne bebeklerinde çekirdekli kırmızı kan hücrelerinde artış olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda ÇKKH' lerindeki yükselme perinatal komplikasyonlarda artış ile yakından ilişkilidir. Çekirdekli kırmızı kan hücreleri sağlıklı ancak doğum ağırlığı düşük bebeklerin intrauterin gelişme geriliği olan bebeklerden klinik olarak ayrılmasında önem kazanabilir. Yine ciddi gelişme geriliğinde ve preeklempsida plasental hasar gelişmekte ve böylelikle fetal hücreler annenin kan dolaşımına geçebilmektedir, ÇKKH 'lerinin erken dönemde maternal dolaşımda tespiti bize ileriki dönemlerde gerçekleşebilecek intrauterin gelişme geriliği veya preeklempsi hakkında bilgi verebilir. Ancak tabii ki, bu hücrelerin maternal serumdaki normal seviyeleri ve fetusta kronik

hipoksinin hangi aşamasından sonra KKH' lerinin artmaya başladığı hakkında geniş çalışmaların yapılması gereklidir.

ekirdekli kırmızı kan hücreleri kronik hipoksi belirteçler ve yüksek KKH sayıları yüksek bulunan yenidoğanlarda, neonatal komplikasyonlar ve neonatal yoğun bakım ihtiyacı artar. ekirdekli kırmızı kan hücreleri neonatal prognozla da yakından ilişkilidirler.

KKH' lerinin pratik olarak klinik kullanımdaki yerinin belirlenmesi için daha geniş kapsamlı ve fazla sayıda çalışmalara gereksinim vardır.

ÖZET

Çalışmamızda intrauterin gelişme gerilikli ve preeklempitik yenidoğanlarla term ve sağlıklı yenidoğanlar arasında çekirdekli eritrositler, ph, fetal komplikasyon oranı ve fetal yoğun bakım ihtiyacı karşılaştırıldı. Çalışmaya 35 hasta ve 40 kontrol olmak üzere toplam 75 yenidoğan dahil edildi. Her iki grup arasındaki maternal demografik özellikler benzerdi. Yenidoğanlardan, göbek kordonu klemplendikten sonra alınan venöz kanda çekirdekli eritrosit, arteriyel kanda pH çalışıldı. İstatistiksel incelemeler SPSS for Windows, versiyon 13 ile çalışıldı. Hasta grubunda ortalama çekirdekli eritrosit sayısı ortalama 13.8 (0-42), ortalama ph 7.2, kontrol grubunda ise ortalama çekirdekli eritrosit sayısı 2.4, ortalama ph 7.34 tü. Çekirdekli eritrosit sayısı, ortalama ph değeri, fetal komplikasyon sıklığı ve fetal yoğun bakım ihtiyacı hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Sonuç olarak, ÇKKH' leri kronik hipoksik olaylarda artmaktadır ve intrauterin gelişme geriliği ve preeklampsisi gibi yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan hastalıkların erken teşhisinde kullanılması için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Çekirdekli kırmızı kan hücreleri, intrauterin gelişme geriliği, preeklampsisi

KAYNAKLAR

1. Anderson GW. Studies on the nucleated red cell count in the chorionic capillaries and the cord blood of various ages of pregnancy. *AmJ Obstet Gynecol* 1941;42:1-12.
2. JP Phelan , M Ock Ahn, Nucleated red blood cells: a marker for fetal asphyxia? *Am J Obstet Gynecol* 173(1995) pp.1380-1384
3. Weiner CP, RA Williamson: valuation of severe growth retardation using cordocentesis - hematologic and metabolic alterations by etiology. *Obstet Gynecol* 73 (1989) 225
4. PW Soothill prenatal asphyxia, hypertacticaemia, hypoglycaemia and erythroblastosis in growth retarded fetuses. *Br Med J* 294(1987)
5. Ahmet A. Baschat, Ulrich Gembruch, Neonatal nucleated red blood cell count and postpartum complications in growth restricted fetuses. *J. Perinat. Med.* 31 (2003) 323-329
6. Kathleen M.Hanlon –Lundberg, MD,and Russel S.Kirby,Nucleated red blood cells as a marker of acidemia in term neonatas *Am J Obstet Gynecol.* Volume 181, number 1(July 1999)
7. Sinha HB, Mukherjee AK, Bala D. Cord blood haemoglobin (including fetal hemoglobin), and nucleated red cells in normaland toxaeimic pregnancies. *Indian Pediatr* 1972;9:540-3.
8. Shurin SB. Hematologic problems in the fetus and neonate.In: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. *Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant.* 5th ed. Chicago:Mosby-Year Book; 1992. p. 953-8.
9. Anderson GW. Studies on the nucleated red cell count in the chorionic capilleries and the cord blood of various ages of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1941;42:1-14
10. Kathleen M.Hanlon –Lundberg, MD,and Russel S.Kirby Nucleated redblood cells in cord blood of singleton term neonatas, *Am J Obstet Gynecol*, June 1997, Volume 176, Number 6
11. Javert CT. The occurrence and significance of nucleated erythrocytes in the fetal vessels of the placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1939;37:184-94.
12. Lippman HS. Morphologic and quantitative study of blood corpuscles in the newborn period. *American Journal of Diseases in Children* 1924; 27: 473-515.

13. Maier RF, Bohmek, Dudenhausen JW, Obladen M. Cord blood erythropoietin in relation to different markers of fetal hypoxia. *Obstet Gynecol* 1993;81:575-80.
14. Sills RH, Hadley RAR. The significance of nucleated red blood cells in the peripheral blood of children. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1983 ;5:173-7
15. M.C. Hermansen. Nucleated red blood cells in the and newborn Arch Dis. Child Fetal Ed 2001;84:F211-F215
16. Fox H. The incidence and significance of nucleated erythrocytes in the foetal vessels of the mature human placenta. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1967;74:40-3
17. Shivhare K, Chawla K, Khan MA, Mathur PS. Effect of maternal toxemia on total haemoglobin, foetal haemoglobin and nucleated red blood cells in cord blood. *Indian J Pediatr* 1976;43: 349-56.
18. AGS Philip and AM Tito , increased nucleated red blood cell counts in small for gestational age infants with very low birthweight. *Am J Dis Child* 143(1989) pp.164-169
19. JP Phelan, M Ock Ahn, Nucleated red blood cells: a marker for fetal asphyxia? *Am J Obstet Gynecol* 173(1995) pp.1380-1384
20. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, et al. The neonatal blood count in health and disease. 1. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr* 1979;95:
21. Enid Leikin, David Garry, Correlation of neonatal nucleated red blood cell counts in preterm infants with histologic chorioamnionitis, *Am J Obstet Gynecol*, Volume 177, Number 1 (July 1997)
22. Green DW, Hendon B, Mimouni FB. Nucleated erythrocytes and intraventricular hemorrhage in preterm neonates, *Pediatrics* 1995;96:475-8
23. Buonocore G, Perrane S, Gioia D, et al. Nucleated red blood cell count at birth as an index of perinatal brain damage. *Am J Obstet Gynecol*, 1999;181: 1500
24. Axt R, Ertan K, Hendrife J, Fetal Nucleated red blood cells in cord blood of singleton term and post-term neonates. *J Perinat Med* 1999;27:376-18.
25. Simpson JL, Elias S. Isolating fetal cells from maternal blood. *JAMA* 1993; 270:2357-61.
26. De Waele M, Foulon W, Renmans W, et al. Hematologic values and lymphocyte subsets in fetal blood. *Am J Clin Pathol* 1988;89:742-6.
27. Forestier F, Daffos F, Catherine N, et al. Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. *Blood* 1991;77:2360-3.

29. Forestier F, Daffos F, Catherine N, et al. Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. *Blood* 1991;77:2360-3
30. Sills RH, Hadley RAR. The significance of nucleated red blood cells in the peripheral blood of children. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1983 ;5:173-7
31. Ruth V, Fyhrquist F, Demons G, et al. Cord plasma vasopressin, erythropoietin, and hypoxanthine as indices of asphyxia at birth. *Pediatr Res* 1988;24:490-4.
32. Maier RF, Bohme K, Dudenhausen JW, et al. Cord blood erythropoietin in relation to different markers of fetal hypoxia. *Obstet Gynecol* 1993;81:575-80.
33. Teramo KA, Widness JA, Clemons GK, et al. Amniotic fluid erythropoietin correlates with umbilical plasma erythropoietin in normal and abnormal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987;69:710-16
34. Ruth V, Widness JA, Clemons G, et al. Postnatal changes in serum immunoreactive erythropoietin in relation to hypoxia before and after birth. *J Pediatr* 1990;116:950-4.
35. Mamopoulos M, Bill H, Tsantali C, et al. Erythropoietin umbilical serum levels during labor in women with pre-eclampsia, diabetes, and preterm labor. *Am J Perinatal* 1994;11:427-9.
36. Varvarigou A, Beratis NG, Makri M, et al. Increased levels and positive correlation between erythropoietin and hemoglobin concentrations in newborn children of mothers who are smokers. *J Pediatr* 1994;124:480-2.
37. Voutiailen PE, Widness JA, Clemons GK, et al. Amniotic fluid erythropoietin predicts fetal distress in Rh-immunized pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:429-34.
38. Salvesen DR, Brudenell JM, Snijders RJM, et al. Fetal plasma erythropoietin in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:88-94.
39. Leikin E, Verma IT, Klein S, et al. Relationship between neonatal nucleated red blood cell counts and hypoxic-ischemic injury. *Obstet Gynecol* 1996;87:439-41
40. Soomill PW, Nicolaides KH, Campbell S. Prenatal asphyxia, hyperuricemia, hypoglycemia, and erythroblastosis in growth retarded fetuses. *BMJ* 1987;294: 1051-3.
41. Bernstein PS, Minior VK, D'vion MY. Neonatal nucleated red blood cell counts in small-for gestational-age fetuses with abnormal umbilical artery Doppler studies. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1079-84.

42. Philip GS, Tito AM. Nucleated red blood cell counts in small for gestational age infants with very low birthweight. *American Journal of Diseases in Children* 1989;143:164-
43. LM Korst, JP Phelan, Nucleated red blood cells: an update on the marker for fetal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 175 (1996), pp.843-846
44. AGS Philip and AM Tito, Increased nucleated red blood cell counts in small for gestational age infants with very low birth weight. *Am J Dis Child* 143 (1989), pp. 164-169
45. M.C. Hermansen. Nucleated red blood cells in the fetus and newborn. *Arc Dis. Child Fetal Ed* 2001;84:F211-F215
46. Yeruchimovich M, Dollberg S, Green DW, et al. Nucleated red blood cells In infants of smoking mothers. *Obstet Gynecol* 1999;93:403-
47. Dollberg S, Fainaru O, Mimouni FB, et al. Effect of passive smoking in pregnancy on neonatal nucleated red blood cells. *Pediatrics* 2000;106:592.
48. Mori T, Kaneko H, Kumagai M, et al. Congenital leukaemia with a mixed phenotype of megakaryoblasts and erythroblasts: a case report and characterisation of the blasts. *Br. J Haematol* 1997;96:740-2
49. Ingall D, Sanchez PJ. Syphilis. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious disease of the fetus and newborn infant*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001:654
50. Miller HC, Johnson RD, Durlacher SH. A comparison of newborn infants with erythroblastosis fetalis with those born of diabetic mothers. *J Pediatr* 1944;24:603-15
51. Green DW, Mimouni F. Nucleated erythrocytes in healthy infants and in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1990;116: 129-31.
52. Hanlon-Lundberg KM, Kirby RS, Gandhi S, Broekhuizen FF. Nucleated red blood cells in cord blood of singleton term neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1149-56.
53. Yeruchimovich M, Mimouni FB, Green DW et al. Nucleated red blood cells in healthy infants of women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2000;95:84-6
54. Salvesen DR, Brudenell JM, Snijders RJM, et al. Fetal plasma erythropoietin in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:88-94.
55. Axt R, Ertan K, Hendrick J, et al. Nucleated red blood cells in cord blood of singleton term and post-term neonates. *J Perinat Med* 1999;27:376-18.

56. Thilaganathan B, Athanasiou S, Ozmen S, Creighton S, Watson NR, Nicolaides KH. Umbilical cord blood erythroblast count as an index of intrauterine hypoxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994;70:F192-4.
57. Korst LM, Phelan JP, Ahn MO, et al. Nucleated red blood cells: An update on the marker of fetal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:853-6
58. Phelan JP, Korst LM, Ahn MO, et al. Neonatal nucleated red blood cell and lymphocyte counts in fetal brain injury. *Obstet Gynecol* 1998;91:485-9
59. Hanlon-Lundberg KM, Kirby RS. Nucleated red blood cells as a marker of acidemia in term neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:196-201.
60. Widness JA, Tearmo KA, Clemons GK, et al. Temporal response of immuno reactive erythropoietin to acute hypoxemia in fetal sheep. *Pediatr Res* 1986 :2015-19
61. Mc Mullin MF, Lappin TRJ, Elder GE, et al. Erythropoietic response to hypobaric hypoxia in rabbits. *Biomed Biochem Acta* 1988;47:523-7
62. Eckardt KU, Hartmann W, Vetter U, ET AL. Serum immunoreactive erythropoietin of children in health and disease. *Eur J Pediatr* 1990;149:459-64
63. Finch CA, Deubelbeiss K, Cook JD, et al. Ferrokinetics in man. *Medicine* 1970;49:17-53
64. Erslev AJ, Beutler E., Action of erythropoietin. *Williams hematology*. 5th edition. New York:McGraw-Hill 1995:435-6
65. Iverson PO. Blood flow to the haematopoietic bone marrow. *Acta Physiol Scand* 1997;159:269-76
66. Fanaroff AA. In: Fanaroff AA, Maisels MJ, Stevenson DK, eds; *Year book of Neonatal and Perinatal Medicine* 1997. St. Louis: Mosby, 1997:331
67. Naeye RL. How to time when hypoxic-ischemic fetal brain damage took place. In : Maulik D, ed. *Asphyxia and fetal brain damage* New York: Willey-Liss 1998:153-8
68. Miller DR. Neonatal and postnatal erythropoiesis. In: Miller DR, Bachner RL, eds. *Blood diseases of infancy and childhood*. 7th ed. St. Louis: CV Mosby, 1995:153
69. Naeye RL, Localio AR. Determining The Time before birth when ischemia and hypoxemia initiated cerebral palsy. *Obster Gynecol* 1995;86:713-19.
70. Maier RF, Gunther A, Vogel M, et al. Umbilical venous erythropoietin and umbilical arterial pH in relation to morphologic placental abnormalities. *Obstet Gynecol* 1994;84:81-7

71. Leiken E, Garry D, Visintainer P, ET AL. Correlation of neonatal nucleated red blood cell counts in preterm infants with histologic chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:27-30
72. Salafia CM, Ghidini A, Pezzullo JC, et al. Early neonatal nucleated red blood cell counts in preterm deliveries; clinical and pathologic correlations. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 1997;4:138-43
73. Hanlon-Lundberg KM, Kirby RS, Gandhi S, Broekhuizen FF. Nucleated red blood cells in cord blood of singleton term neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1149-56.
74. Naeye RL, Localio AR. Determining the time before birth when ischemia and hypoxemia initiated cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 1995;86:713-19.
75. Green DW, Mimouni F. Nucleated erythrocytes in healthy infants and in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1990;116:129-31.
76. Bernstein PS, Minior VK, Divon MY. Nucleated red blood cell counts in small for gestational age fetuses with abnormal umbilical artery Doppler studies. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1079-84.
77. Snijders RJM, Abbas A, Melby O, Ireland RM, Nikolaides KH. Fetal plasma erythropoietin concentration in severe growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:615-9.
78. Snijders RJM, Abbas A, Melby O, Ireland RM, Nikolaides KH. Fetal plasma erythropoietin concentration in severe growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:615-9.
79. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, et al. Neonatal nucleated red blood cell counts in growth-restricted fetuses: Relationship to arterial and venous Doppler studies. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:190-5.
80. Soothill PW, Nicolaides KH, Campbell S. Prenatal asphyxia, hyperlactaemia, hypoglycaemia, and erythroblastosis in growth retarded fetuses. *BMJ* 1987;294:1051-3.
82. Georgieff MK, Schmidt RL, Mills MM, Radmer WJ, Widness JA. Fetal iron and cytochrome c status after intrauterine hypoxemia and erythropoietin administration. *Am J Physiol* 1992;262:R485-91
83. D' Souza SW, Black P, MacFarlane T, Jennison RF. Haematologic values in cord blood in relation to fetal hypoxia. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:129-32.
84. Merenstein GB, Blackmon LR, Kushner J. Nucleated cells in the newborn. *Lancet* 1970;1:1293-4.