

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**HİPERTANSİF ANNE YENİDOĞANLARINDA KAN
PARAMETRELERİNDE MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER**

**Ahmet BOLAT
Tbp. Yzb.**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Dalı
Tıpta Uzmanlık Tezi**

**ANKARA
2010**

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

HİPERTANSİF ANNE YENİDOĞANLARINDA KAN
PARAMETRELERİNDE MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER

Ahmet BOLAT
Tbp. Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi'nin
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlığı Programı
İçin Öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıŐtır.

TEZ DANIŐMANI
A. Emin KÜREKÇİ
Prof. Tbp. Kd. Alb.

Ankara
2010

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına

“Hipertansif anne yenidoğanlarında kan parametrelerinde meydana gelen değişiklikler” konulu bu çalışma jürimiz tarafından ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof. Tbp. Kd. Alb. A. Emin KÜREKÇİ

( nvanı, Adı Soyadı)

 ye :

( nvanı, Adı Soyadı)

 ye :

( nvanı, Adı Soyadı)

 ye :

( nvanı, Adı Soyadı)

 ye :

( nvanı, Adı Soyadı)

ONAY :

Tbp. Yzb. Ahmet BOLAT’ın...../...../.....tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri  yeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

M.Zeki BAYRAKTAR
Prof.Tbp.Tümgeneral
Gülhane Akeri Tıp Fakültesi Dekanı
Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanlığı'nın 19.12.2007 gün ve 530–131–07/1800 1549-811 sayılı kararı gereği Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanlığı'nda yapılmıştır.

Bu çalışmada “Hipertansif anne yenidoğanlarında kan parametrelerinde meydana gelen değişiklikler” araştırılmıştır.

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği olan Anabilim Dalı Başkanım ve kıymetli hocam Sayın Prof. Tbp. Tuğamiral Okan ÖZCAN'a, çalışmamda bana her türlü yardım ve desteği sağlayan danışman hocam Sayın Prof. Tbp. Kd. Alb. A. Emin KÜREKÇİ'ye teşekkürü borç bilirim.

Çocuk hekimi olarak yetişmemde büyük katkıları olan, bilgi ve deneyimlerini bana aktaran kliniğimiz öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan zevk duyduğum uzman doktorlara, uzmanlık öğrencilerine ve klinik personeline, tezimin istatistiksel analizlerinin yapılmasındaki katkılarından dolayı Sayın Dr. Serdar ULUS'a teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emek sahibi olan sevgili aileme ve ihtisasım süresince hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan sevgili eşim Çiğdem BOLAT'a teşekkür ederim.

Tbp. Yzb. Ahmet BOLAT

ÖZET

“Hipertansif anne yenidoğanlarında kan parametrelerinde meydana gelen değişiklikler”

Bu çalışmada hipertansif gebe yenidoğanlarında kan parametre değişiklikleri kan hücreleri morfolojileri de dahil olmak üzere araştırıldı. Bu amaçla merkezimizde en az 3 aydır hipertansif olarak takip edilen 31 gebe ile 32 sağlıklı gebenin bebeklerinin kordon kanları alınarak prospektif olarak incelendi. Tüm olgularda tam kan sayımı, periferik yayma, retikülosit sayımı, vitamin B₁₂, folat ve ferritin düzeyleri ile hemoglobin elektroforezi çalışıldı. Çalışma ve kontrol grubu arasında folik asit, vitamin B₁₂ ve ferritin düzeyleri açısından fark yoktu. Çalışma grubunda Hb F düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve Hb A düzeylerinin ise düşük olduğu saptandı. Her iki grup arasında Hb A₂ düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Hipertansif anne bebeklerinde eritrosit sayısı, hemoglobin değeri, retikülosit yüzdesi, normoblast sayısı kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Her iki grup arasında MCV, MCH, MCHC değerleri açısından farklılık saptanmadı. Çalışma grubunda lökosit indekslerinden lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit ve eozinofil sayıları düşük saptanırken bazofil sayılarında anlamlı farklılık bulunmadı. Hipertansif grupta trombosit sayısı düşük saptanırken MPV ve PDW değerleri ise yüksek tespit edildi. Dev trombosit yüzdeleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Sitopeni durumları incelendiğinde çalışma grubunda nötropenik ve trombositopenik olgu sayısı kontrol grubuna göre daha fazlaydı. Lenfopenik olgular açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Her iki grupta sitopenik olguların çoğunluğunun prematüre olduğu tespit edildi. Periferik yayma incelemesinde çalışma grubunda nötrofil ve eritrositlerde displastik değişikliklerin kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gözlemlendi. Her iki grup olguları 1 yıl boyunca geçirilen enfeksiyonlar bakımından değerlendirildiğinde çalışma grubunun geçirdiği enfeksiyon sayısının kontrol grubuna göre yüksek olduğu görüldü. Sık enfeksiyon geçirenlerin başlangıçta çoğunun nötropenik olduğu, periferik yaymalarında lökositlerde nükleer yapı bozukluğu, sitoplazmik granül bozukluğu ve sitoplazmik membran anormalliği bulunduğu, kontrollerde tam kan değerlerinin normal olmasına rağmen periferik yaymalarında sitoplazmik granül bozukluğunun devam ettiği görüldü. Sonuç olarak, hipertansif anne yenidoğanları söz konusu hematolojik değişiklikler yönünden dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli ve izlenmelidir. Tam kan sayımı ve periferik yayma incelemesi olası komplikasyonların erken tanısında önemli bir parametre olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler : Hipertansif gebelik, yenidoğan, kan değerleri

Yazar adı : Tbp. Yzb. Ahmet BOLAT
Danışman : Prof. Tbp. Kd. Alb. A. Emin KÜREKÇİ

SUMMARY

The changes in hematologic parameters of newborns of hypertensive mothers

In this study, we investigated the changes in blood parameters including blood cell morphology in hypertensive pregnant women. For this aim, cord bloods of the infants from 31 hypertensive pregnant women that followed-up at least 3 months and 32 healthy pregnant women were examined prospectively. Complete blood count, peripheral blood smear, reticulocyte count, vitamin B₁₂, folate and ferritin levels and hemoglobin electrophoresis tests were studied. Folic acid, vitamin B₁₂ and ferritin levels did not differ between study and control groups. In the study group, Hb F levels were higher and Hb A levels were lower than control group. Both groups showed no significant differences in Hb A₂ levels. In the study group, the erythrocyte counts, hemoglobin values, reticulocyte percentages and normoblast counts were higher than the control group. There were no differences in MCV, MCH and MCHC levels between groups. Leukocyte, neutrophil, lymphocyte, monocyte and eosinophil counts were low in the study group. Significant differences were not found in the number of basophils. Although the platelet counts were low, MPV and PDW values were high in hypertensive group. Significant differences were not detected in terms of giant platelet percentages between the two groups. The number of cases with neutropenia and thrombocytopenia in the study group were higher than the control group. The two groups did not differ significantly in terms of the number of cases with lymphopenia. In both groups, the great percentage of the cytopenic cases was premature. The dysplastic changes in neutrophils and erythrocytes in peripheral blood smears of the study group were more than the control. The number of infections in the study group was higher than control group. Increased percentage of the patients with frequent infections initially had neutropenia and also showed disorders of nuclear structure, cytoplasmic granules and cytoplasmic membran abnormalities in leukocytes in peripheral blood smears. Although the blood counts were normal in controls, there were disorders of cytoplasmic granules in peripheral blood smears. Neonates of hypertensive mothers might be evaluated for the hematological changes closely and carefully. Complete blood count and peripheral blood smear examination can be used for the early diagnosis of possible hematologic complications.

Key words : Hypertensive pregnancy, newborn, hematologic values

Author : Ahmet BOLAT, MD

Counselor : A. Emin KÜREKÇİ, MD, Professor of Pediatrics

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇ KAPAK SAYFASI	ii
ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. İnsidans	4
2.3. Sınıflandırma.....	4
2.4. Preeklampi-Eklampsi	5
2.5. Şiddetli Preeklampsi	6
2.6. Kronik Hipertansiyon	7
2.7. Gebelikte Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişmiş Akut Hipertansiyon.....	7
2.8. Gebeliğin İndüklediği Geçici Hipertansiyon	7
2.9. HELLP Sendromu	7
2.10. Patoloji ve Patofizyoloji	8
2.11. Maternal ve Fetal Maternal Komplikasyonlar	10
2.12. Tam Kan Parametreleri.....	12
2.12.1. Eritrosit.....	12
2.12.2. Lökosit	18
2.12.3. Trombosit.....	20
2.13. Folik Asit ve Vitamin B ₁₂	21
2.14. Ferritin	24
GEREÇ VE YÖNTEM	28

3.1. Hastalar.....	28
3.2. Biyokimyasal Ölçüm Yöntemleri.....	29
BULGULAR.....	33
4.1. Demografik Bulgular	33
4.2. Tam Kan Sayımı Bulguları	38
4.2.1. Eritrosit İndeksleri	38
4.2.2. Lökositler	38
4.2.3. Trombosit İndeksleri	39
4.3. Periferik Yayma Bulguları.....	43
4.3.1. Eritrosit.....	43
4.3.2. Lökosit	43
4.3.3. Trombosit.....	44
4.4. Biyokimyasal Analiz Sonuçları	45
4.4.1. Vitamin B ₁₂ , Folat, Ferritin.....	45
4.4.2. Hemoglobin Elektroforezi.....	46
4.5. Olguların Takibi.....	46
TARTIŞMA.....	49
SONUÇ VE ÖNERİLER	59
6.1. Sonuçlar.....	59
6.2. Öneriler	61
KAYNAKLAR	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
UPY	: Uteroplasental Yetmezlik
IUGG	: İntrauterin Gelişme Geriliği
SPSS	: “Statistical Package for the Social Sciences”
HELLP	: Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets (Hemoliz, Karaciğer Enzim Yüksekliği, Trombosit Düşüklüğü)
ACOG	: American Collage of Obstetricians and Gynecologist
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
RDS	: Respiratuar Distres Sendromu
nRBC	: Nükleuslu Eritrositler
BUN	: Kan Üre Azotu
SGOT	: Serum Glutamik Oksaloasetik Transaminaz
SGPT	: Serum Glutamik Pirüvik Transaminaz
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
CO ₂	: Karbondioksit
Hb	: Hemoglobin
Hb F	: Fetal Hemoglobin
MCV	: Mean Corpuscular Volume (Ortalama Eritrosit Hacmi)
MCH	: Mean Corpuscular Hemoglobine (Eritrosit İçi Ortalama Hemoglobin Miktarı)
MCHC	: Mean Corpuscular Hemoglobine Consantration (Ortalama Eritrosit İçi Hemoglobin Konsantrasyonu)
RDW	: Red Cell Distribution Width (Eritrosit Hacmi Dağılımı)
ATP	: Adenozin Trifosfat
MPV	: Mean Platelet Volume (Ortalama Trombosit Hacmi)
PDW	: Platelet Distribution Width (Trombosit Hacmi Dağılımı)
SAM	: S-adenozil Metiyonine
SAH	: S-adenozil Homosisteine
CBS	: Sistatyonin Beta Sentaz
BHMT	: Betain-Homosistein Metil Transferaz
MS	: Metiyonin Sentaz
mRNA	: Messenger Ribonükleik Asit
A/S	: Amniyosentez
CVS	: Coryonic Villus Sampling (Koryonik Villus Örneklemesi)
SS	: Standart Sapma
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
OR	: “Odds Ratio” (Olasılık Oranı)
%95 CI	: “95% Confidence Interval” (%95 Güven Aralığı)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa No:
2.1. Hemoglobin molekülünün yapısı.....	13
2.2. Hemin yapısı	14
2.3. Homosistein Metabolizması	23
2.4. Ferritin molekülünün yapısı	24
3.1. Nükleer projeksiyon.....	31
3.2. Membran protrüzyonu	31
3.3. Membran bütünlük kaybı.....	31
3.4. Granül dağılım anormalliği.	31
3.5. Dev trombosit.....	32
3.6. Nötrofil hipersegmentasyonu.	32
3.7. Pseudo Pelger-Huet anomalisi.....	32
3.8. Eritrositlerde displastik değişiklikler.....	32

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa No:
2.1. Gebelikte Hipertansiyon Sınıflandırılması	4
2.2. Preeklampsia etyolojisi ile ilgili teoriler	9
2.3. Preeklampsinin anne ve fetusta neden olabileceği komplikasyonlar	11
2.4. Embriyonik, fetal ve erişkin dönemde sentezlenen insan hemoglobinleri.....	16
2.5. Miadında sağlıklı bir yenidoğanda kordon kanı normal hematolojik değerleri	17
2.6. Yaşa göre lökosit sayılarının normal değerleri	19
3.1. Segmentasyon indeksi formülü	31
4.1. Olguların prenatal-neonatal özellikleri	33
4.2. Grup 1’de hipertansiyon sınıflamasına göre dağılım	35
4.3. Hipertansif annelerin hipertansiyon süreleri	35
4.4. Hipertansif annelerin son 3 aylık ortalama kan basıncı değerleri	36
4.5. Antihipertansif ilaç kullanım durumu.....	37
4.6. Antihipertansif ilaç kullanım süreleri	37
4.7. Grup 1’de antihipertansif ilaç kullanımının apgar skoru ve doğum ağırlığı ile ilişkisi	37
4.8. Grup 1 ve grup 2 olgularının tam kan parametreleri	40
4.9. Grup 1 ve grup 2’nin sitopenik olgu durumu	40

4.10.	Grup 1 ve grup 2'deki sitopenik olgularda prematürite durumu.....	42
4.11.	Grup 1 ve grup 2'deki prematüre olguların sitopeni durumu	42
4.12.	Grup 1 ve grup 2'de nötrofillerin periferik yayma bulgularının karşılaştırması.....	45
4.13.	Grup 1 ve grup 2'nin vitamin B ₁₂ , folat, ferritin düzeyleri	46
4.14.	Grup 1 ve grup 2'nin hemoglobin elektroforezi.....	46
4.15.	Grup 1 ve grup 2 olgularının bir yıl içerisinde geçirdiği enfeksiyon sayılarının karşılaştırması.	48
4.16.	Kontrol kan tetkiki alınan grup 1 olgularının kan parametreleri	48

1. GİRİŞ

Gebelikte yüksek tansiyon tehlikeli bir durumdur. Yüksek tansiyon gebelikten önce var olabileceği gibi gebeliğe bağlı olarak da ortaya çıkabilir ve gebelik sonlandıktan sonra kaybolabilir (1).

Gebeliğin hipertansif hastalıkları preeklampsi-eklampsi, kronik hipertansiyon, kronik hipertansiyon zemininde gelişmiş preeklampsi-eklampsi ve geçici hipertansiyon olarak sınıflanır. Kan basıncının 140/90 mmHg veya üzerinde olması hipertansiyon olarak adlandırılır (2).

Preeklampsi gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan ve idrarda protein atımı ve/veya ödem ile birlikte görülen hipertansiyondur. Preeklampsi de kendi içinde hafif, orta, şiddetli preeklampsi ve eklampsi olarak 4 sınıfa ayrılır (2).

Kapiller damarlarda henüz tam olarak aydınlatılamayan bir nedenle ortaya çıkan direnç artışı kapillerin gerisinde bulunan atardamar sisteminde basıncı artırır ve bu durum klinik olarak kendini hipertansiyon şeklinde gösterir (3). Uteroplasental ünite (bebeğe besin maddelerini götüren yapıların tümü) bu kapiller hasardan etkilenen diğer bir organdır. Bebeğe giden yaşamsal maddeler azaldığında uteroplasental yetmezlik (UPY) adı verilen klinik tablo oluşur. UPY bebek için ciddi bir tehlikedir. Preeklampsinin erken başlaması ve uzun sürmesi bebeğe giden besin maddelerinin azalmasına ve intrauterin gelişme geriliği (İUGG) oluşmasına yol açabilir. Bebeğe giden oksijen azlığı bebekte fetal distres gelişmesine yol açabilir. Uteroplasental üniteye basıncın artmış olması ablatio placenta (plasentanın erken ayrılması) oluşumuna neden olabilir (4, 5). Bebekte ise en sık karşılaşılan sorun gelişme geriliğidir. Şiddetli preeklampsisi olan kadınlardan doğan bebeklerin yaklaşık %55'inde gelişme geriliği saptanır. Yine bu tür annelerde erken doğum daha sık görülür. Plasentanın zamansız ayrılması neticesinde bebek ölümleri nadir değildir (6).

Hipertansif anne bebeklerinde fetal hipoksi ya da eritropoetin üretimi regülasyonundaki değişiklik nedeniyle eritropoetin yüksektir. Kurlat ve ark.'nın yaptıkları çalışmada (7) hipertansif annelerin bebeklerinde polisitemi riskinin genel popülasyondan 12.6 kat fazla olduğu gösterilmiş ve maternal

hipertansiyonun fetal büyümeden bağımsız olarak anlamlı bir polisitemi riski oluşturduğu kanıtlanmıştır. Bu araştırmacılar erken tanı ve tedavi için tüm hipertansif anne bebeklerinin rutin olarak polisitemi açısından taranmasını önermektedirler. Preeklampitik anne bebeğinde nükleuslu eritrositlerin (nRBC) yükseldiği ve bunun uteroplental hipoperfüzyona sekonder olduğu belirtilmektedir (8). Bunlarla birlikte fetal hipoksida fetal eritrosit protoporfirin düzeylerinin arttığı görülmüştür (9).

Bir çalışmada preeklampitik anne bebeğinde platelet aktivasyonun normotansif anne bebeklerine göre artmış olduğu gösterilmiştir (10). Preeklampitik annelerde uteroplental yetmezlik nedeniyle bebekte intrauterin gelişme geriliği olmakta ve düşük doğum ağırlığı olan yenidoğanlarda trombositopeni insidansının genel popülasyona oranla 2 kat yüksek olduğu belirtilmektedir (11). Başka bir çalışmada normotansif annelere göre hipertansif ve özellikle trombositopenisi olan preeklampitik annelerin yenidoğanlarının trombositopenik olma olasılığının daha fazla olduğu gösterilmiştir (12).

Bunlarla birlikte preeklampsinin neonatal nötropeni ve prematür yenidoğanlarda enfeksiyonlar için risk faktörü olduğu, bu nedenle erken tespit ile yüksek riskli yenidoğanlarda profilaktik tedavi uygulaması yapılabileceği önerilmektedir (13).

Yapılan çalışmalar hipertansif anne yenidoğanlarının polistemik komplikasyonlar için, nötropeni nedeniyle enfeksiyonlar için ve trombositopeni nedeniyle kanamalar için risk taşıdığını göstermektedir. Gebelerdeki hipertansiyonun yenidoğanda neden olabileceği kan parametrelerindeki değişiklikleri geniş kapsamlı olarak içeren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada hipertansif gebe yenidoğanlarında söz konusu kan parametre değişiklikleri kan hücreleri morfolojileri de dahil olmak üzere araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Hipertansiyon gebelik sırasında görülen en yaygın sistemik rahatsızlıktır. Tüm gebeliklerin % 5–10'unda görülen hipertansiyon, dünyadaki hem maternal, hem de perinatal mortalitenin en sık rastlanan sebeplerinden biridir (1). Gestasyonel hipertansiyon-preeklampsi terimi geniş spektrumda kullanılan bir tanımdır. Bu spektrum kan basıncında orta düzeyde yükselmeden, çeşitli organ bozukluklarına sebep olan akut gestasyonel hipertansiyon; preeklampsi; eklampsi; ve hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği, trombosit düşüklüğü (HELLP) ile seyreden tabloları da kapsayacak derecede ciddi seviyelere varan yükseklikleri kapsamaktadır (1).

Hipertansiyon tanısı, kan basıncının 140/90 mmHg ya da daha yüksek bulunması ya da ortalama arterial basıncının 105 mmHg ve üzerinde saptanması ile konur. Kan basıncındaki yükseklik, altı saat ara ile alınan iki ölçümde saptanmalıdır. Ödemin tanısal kriter olarak kullanılması terkedilmiştir; zira pek çok normal gebede bulunduğundan ayırt edici özelliği yoktur. Geçmişte sistolik basınçta 30 mmHg; diastolik basınçta ise 15 mmHg'lık artış mutlak kan basıncı değeri 140/90 mmHg'nın altında olsa da tanısal kriter olarak kullanılmakta idi. Bu kriter de artık önerilmemektedir; çünkü bu gruptaki olgularda kötü gebelik sonuçlarının artmadığı yönünde kanıtlar bulunmaktadır (14).

Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkmaktadır. Nadiren trofoblastik hastalık ve çoğul gebelik durumunda 20. gebelik haftasından önce ortaya çıkar. Gebelikte görülen hipertansiyon gebelik öncesinde var olan bir hadise olabileceği gibi gebeliğe sekonder gelişen bir durum da olabilir veya geçici bir olay olarak karşımıza çıkabilir. Gebelikte ortaya çıkan hipertansiyona, proteinüri ve/veya ödem eklenirse bu duruma "preeklampsi" adı verilir. Tabloya konvülziyonların eklenmesi ile "eklampsi" adını alır.

2.2. İnsidans

Gebelerde hipertansiyon insidansı tüm dünyada farklı toplumlarda farklı oranlarda görülmektedir. Genel insidans %6-20'dir. Ağır preeklampsiye %1'den az, eklampsiye ise %0.1 oranında rastlanmaktadır. Eklampsi insidansı gelişmiş ülkelerde 1:2000, gelişmekte olan ülkelerde 1:100-1:1700 olarak bildirilmiştir (15-18). Ülkemizde ise hipertansif gebelik insidansının %7.48 olduğu bildirilmiştir (19).

2.3. Sınıflandırma

Gebelikte görülen hipertansif hastalıkları tanımlamada kullanılan terminoloji ve sınıflandırma zaman içinde değişiklikler göstermiştir. Günümüzde kabul edilen sınıflandırma ortaya çıkan klinik tablolara göre yapılmaktadır ve bu sınıflandırma Tablo 2.1'de gösterilmiştir (2).

Tablo 2.1 . Gebelikte hipertansiyon sınıflandırılması

1. Gebeliğin Neden Olduğu Hipertansiyon
a) Preeklampsi
• Hafif
• Şiddetli
b) Eklampsi
2. Kronik Hipertansiyon
3. Gebelikte Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişmiş Akut Hipertansiyon
a) Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişmiş Preeklampsi
b) Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişmiş Eklampsi
4. Gebeliğin İndüklediği Geçici Hipertansiyon

2.4. Preeklampsi- Eklampsi

Preeklampsi genel olarak hipertansiyon, proteinüri ve ödem triadı olarak tanımlanır. Preeklampsi tanısı için, yüksek kan basıncının proteinüri, ödem ya da her ikisi ile birlikte olması gerekmektedir. Daha önce normotansif olup, 20. gebelik haftasından sonra en az 4-6 saatlik aralarla bakılan iki kan basıncı değerinin 140 mmHg (sistolik) ve 90 mmHg (diastolik)'ya eşit veya üzerinde tanımlanan hipertansiyon ve 24 saatlik idrarda 300 mg'ın üzerinde protein atılımı şeklinde tanımlanan proteinüri tespit edilen hamile kadınlar preeklampsik kabul edilmektedir (2, 20). Gebelerde preeklampsi görülme sıklığı primigravidlerde %10-14, multigravidlerde ise %5.7 – 7.3 arasında değişmektedir (2). Tanı kriterleri ve araştırma yapılan popülasyonlara bağlı olmak üzere insidansı %2-35 gibi çok geniş sınırlarda değişmekle beraber gebeliklerin ortalama %5-10'unda görülür. Olguların % 1'inden azında şiddetli preeklampsi, %0.1'inde eklampsi vardır (2, 15-18).

Başlıca genç primigravidlerin hastalığıdır. Olguların 2/3'si nullipar olup, birlikte olan risk faktörleri şunlardır;

- 15 yaş altı ve 35 yaş üstü,
- Siyah ırk,
- Düşük sosyo-ekonomik durum,
- Birinci dereceden yakın akrabalarda preeklampsi öyküsü,
- Çoğul gebelik,
- Mol hidatiform,
- Daha önceki gebeliklerde preeklampsi oluşu,
- Daha önceki kronik hipertansiyon veya renal hastalık oluşu,
- Hidrops oluşu,
- Anormal uterin doppler akımı,
- Daha önceki gebeliklerde intrauterin ölüm veya büyüme geriliği oluşu (21).

Ani ortaya çıkan bir kilo artışı; yüzüklerin dar gelmesi; yüzde şişme; halsizlik; bilinç bulanıklığı; unutkanlık; uykuya eğilim; bebek hareketlerinin azalması; karın ağrısı, gözlerde sinek uçuşması; ani görme bozuklukları; az

görme ya da ani körlük; karaciğer bölgesinde ağrı; ani başlayan bulantı ve kusma; skleralarda veya vücutta sararma; oligüri gibi belirtiler preeklampsisi habercisi olabilir. Kısa zamanda fazla kilo alınması, ellerde ve yüzde şişme olması preeklampsisi düşündürür ancak tanı koydurmaz. Bacaklardaki şişme ise gebelerde özellikle akşama doğru ortaya çıkan ve sık rastlanan bir bulgudur. Preeklampsisi tanıyı koymak için hipertansiyon ve idrarda normalden fazla albümin varlığı esastır.

Preeklampsisi farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilen bir hastalıktır. Bu yüzden klinik bulguların şiddetine göre hafif veya şiddetli preeklampsisi olarak; bulguların başladığı gebelik haftasına göre ise erken veya geç başlangıçlı preeklampsisi olarak değerlendirilebilir. Orta derecede preeklampsisi kan basıncının 150/100 mmHg ile 160/110 mmHg arasında oluşudur. Bu kan basıncı artışı proteinüri ile birlikte. Genellikle alt ekstremitelerde ödem de vardır (2, 22). Eklampsisi ise preeklampsisi bulgularına başka bir nedenle bağlanamayan konvülsiyon ve/veya komanın eklenmesi durumudur.

Eklampside birbirini izleyen 3 dönem mevcuttur;

1. Prodromal dönem
2. Tonik-klonik kasılmaların başlaması
3. Koma

Eklampsik nöbetlerin %50'si doğumdan önce, %30'u doğum sırasında; %20'si doğumdan sonra görülür (2).

2.5. Şiddetli Preeklampsisi

American Collage of Obstetricians and Gynecologist (ACOG)'e göre aşağıdaki kriterlerden bir tanesi olduğu takdirde olgu şiddetli preeklampsisi olarak tanımlanır.

- Kan basıncının 160/110 mmHg'dan büyük oluşu
- Proteinürinin 24 saatte en az 5 gramın üzerinde oluşu
- Oligüri (idrar volümü <400 ml/24 saat)
- Trombositopeni (<100000/ μ l)
- Pulmoner ödem, siyanoz
- Dirençli serebral veya görme ile ilgili bozukluklar

- Dirençli epigastrik veya sağ üst kadr an ağrısı

2.6. Kronik Hipertansiyon

Gebelikte kronik hipertansiyon insidansının %1 olduğu tahmin edilmektedir (2). Kronik hipertansiyon gebelikten önce de bulunan veya gebeliğin 20. haftasında önce sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzeri, diastolik kan basıncının ise 90 mmHg veya üzeri olduğu durumdur. Ayrıca doğum sonrası 42. günden itibaren kan basıncı yüksekliğinin devam ettiği durumlar da kronik hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (2, 23). Kronik hipertansiyonu olan gebelerde preeklampsi gelişsin veya gelişmesin intrauterin gelişme geriliği ve fetal ölüm görülme oranı oldukça yüksektir (24). Hipertansiyon postpartum 6. haftaya kadar sürdüğü takdirde, retrospektif olarak tanı konulur. Genellikle beraberinde proteinüri yoktur.

2.7. Gebelikte Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişmiş Akut Hipertansiyon

Önceden hipertansif olduğu bilinen gebelerde sistolik kan basıncında 30 mmHg veya üzerinde, diastolik kan basıncında 15 mmHg veya üzerinde artış olması ile birlikte proteinüri ya da yaygın ödemin eşlik etmesi durumudur. Kronik hipertansiyon için tedavi gören olguların yaklaşık %13'ünde görülen bir klinik tablodur (2).

2.8. Gebeliğin İndüklediği Geçici Hipertansiyon

Gebelik esnasında veya doğum sonrasında ilk 24 saat içinde ortaya çıkan kan basıncı yüksekliği olarak tanımlanmaktadır (23). Preeklampsinin diğer bulguları yoktur. Bu durumun ileride kronik hipertansiyon gelişmesi açısından belirleyici değeri olduğu ileri sürülmektedir (2).

2.9. HELLP Sendromu

İlk kez 1982 yılında Dr.Weinstein tarafından yayınlanan ve şiddetli preeklampsi-eklampsi olgularında hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği ve trombositopeni ile kendini gösteren bir sendromdur (13).

Gebelikte hipertansif hastalıkların en ileri formudur ve neredeyse tüm vücut sistemlerini etkiler. İsmi görülen 3 temel bulgunun isimlerinin baş harflerinden alınmıştır.

- Hemolysis (Hemoliz)
- Elevated Liver Enzymes (Karaciğer enzimlerinde artma)
- Low Platelets (Trombosit sayısında azalma)

HELLP sendromu gebeliklerin yaklaşık % 0.2-0.6'sında görülür. Preeklampitik hastaların %12'sinde ortaya çıkar. Hastaların %11'i 27 haftadan küçük gebelerdir. Olguların %31'inde ise doğumdan sonraki ilk 7 gün ortaya çıkar. Postpartum HELLP adı verilen bu tablo en sık doğumdan sonraki ilk 48 saatte gelişir. Anne kaybı oranı %1.1'dir. Bebeklerin ise %40-60'ı ya anne karnında ya da doğumdan sonra kaybedilir. Bebeklerdeki en sık ölüm nedeni plasentanın erken ayrılması, bebeğin oksijensiz kalması ve prematüredir (2, 13).

HELLP sendromu çok tehlikeli bir durum olan dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) adı verilen bir tabloya da yol açabilir. Bu tabloda kişinin kanama pıhtılaşma sistemi tamamen bozulmuştur. Kan damar içinde önce pıhtılaşır sonra çözülür ve bu kısır döngü hasta kaybedilene kadar devam eder.

Bazı HELLP sendromu olgularında ise yüksek tansiyon olmayabilir ya da var olsa bile çok sınırdaki bir yükseklik izlenir. Bu nedenle HELLP sendromu tanısında hipertansiyon şart değildir. Bebek ölümü genelde erken doğuma ve plasenta kazalarına bağlı gelişirken anne ölümlerinin en sık sebebi DİK ve karaciğer yırtılmasıdır (2).

2.10. Patoloji ve Patofizyoloji

Preeklampsi insan gebeliğine özgü bir hastalıktır ve implantasyonla birlikte başladığına inanılmaktadır (25). Preeklampsi tanımlanmasının üzerinden yaklaşık 100 yıl geçmesine ve patofizyolojisinin açıklığa kavuşturabilmesi için çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, etyopatolojisi halen tam olarak belirlenebilmiş değildir. Bu konuda birçok teori öne sürülmüş olup, bu teoriler Tablo 2.2'de gösterilmiştir (2, 26, 27).

Preeklampsi patogenezinde vazopresörlere artmış hassasiyet, azalmış plazma volümü ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu mevcuttur. Patofizyolojide trofoblastların maternal desidua ve miyometriyumdaki arteriyollere invazyonunda yetersizlik olduğu ve bu invazyon yetersizliğinde

immünolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (27).

Tablo 2.2. Preeklampsi etyolojisi ile ilgili teoriler

-
1. Anormal trofoblastik invazyon
 2. Koagülasyon anormallikleri
 3. Vasküler endotelyal hasar
 4. Kötü kardiyovasküler adaptasyon
 5. İmmünolojik fenomen
 6. Genetik predispozisyon
 7. Diyet özellikleri
 8. Prostaglandin dengesizliği
-

Sağlıklı gebelerde ekstrasillöz sitotrofoblastlar, gebeliğin 6-18. haftalarında plasental yatağa invaze olur (28). Plasental yataktaki spiral arteriyolları infiltre ederek vazokonstriksiyon yapamayan dilate damarların oluşmasını sağlar (27).

Etkilenen damarlar, spiral arterlerin terminal segmentleri olup dilate olamamaları sebebiyle plasental kan akımında azalmaya yol açarlar (3). Yetersiz trofoblastik invazyon sonucu meydana gelen spiral arter patolojisi, plasental perfüzyonda azalmaya neden olur. Uteroplasental kan akımındaki azalma çeşitli yönlerde gösterilmektedir.

Bunlardan ilki uteroplasental doppler çalışmalarıdır. Uterin arter dopler ölçümlerinde artmış rezistans indeksi (uterin arterdeki akıma karşı direnç) preeklampsi veya intrauterin gelişme geriliğinin bulguları çıkmadan önce tespit edilebilmektedir (4, 5).

Preeklampside maternal ve fetal dokular arasındaki immünolojik uyumsuzluk sonucu trofoblastik invazyonun yetersiz olduğu ileri

sürülmektedir (3). Plasental kan akımındaki yetersizliğin en yaygın aşikar bir diğer bulgusu ise, birçok preeklampitik-eklampitik gebe plasentasında tespit edilebilen infarktlardır (29). Plasental infarktlardan maternal spiral arterlerdeki oklüzyonun sorumlu olduğu düşünülmektedir (30, 31).

Plasental invazyon yetersizliğine bağlı kronik uteroplasental iskeminin preeklampsi patofizyolojisindeki önemi hayvan deneyleriyle de gösterilmiştir. Gebe ratlarda uteroplasental kan akımındaki azalma arteryel kan basıncı ve proteinüride anlamlı artışlara neden olmuştur (4). Yine uteroplasental kan akımı kısıtlanan gebe ratlarda intraüterin gelişme geriliği kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir (32). Preeklampitik kadınlardan doğan fetusların da yaklaşık %30'unda gelişme geriliği saptanmıştır (6).

2.11. Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

Preeklampsi ve eklampsi, perinatal morbidite ve mortalitede belirgin derecede artışa neden olan obstetrik bir olgudur. Preeklamptiklerde %5-14 arasında olan perinatal mortalite, eklamptiklerde %13-38 arasında değişmektedir (33). Preeklampside karşılaşılabilecek başlıca komplikasyonlar hem anneyi hem de bebeği etkileyebilir (Tablo 2.3). Komplikasyonların sıklığı; hastalığın şiddeti, hastalığın başladığı gebelik haftası ve beraberindeki diğer medikal problemlerin varlığı ile ilgilidir. Preeklampside maternal mortalite çok nadir olmasına karşın (34) eklampside bu oran %0-17.5 arasında değişmektedir (33, 34).

Preeklampside artmış fetal morbiditeye rağmen tansiyondaki yükseklik ile perinatal sonuç arasında doğru orantı yoktur. İUGG oranı, erken ortaya çıkan preeklampside artmaktadır. Antihipertansif kullanımında ise perfüzyon basıncındaki düşme nedeniyle fetusa yetersiz kan akımı riski söz konusudur. Preeklampsi kendisi yüksek perinatal mortaliteye sebep olurken aynı zamanda prematüriteye ve ablasyo plasentaya yol açarak da bu oranı arttırır (35).

Tablo 2.3. Preeklampsinin anne ve fetusta neden olabileceği komplikasyonlar

Anne	Bebek
Serebral kanama	İUGG
Kortikal körlük	Fetal asfiksi
Retinal ayrılma	Perinatal ölüm
Hepatik rüptür	İyatrojenik prematürite
DİK	Oligohidroamniyos
Pulmoner ödem	Respiratuar Distres Sendromu (RDS)
Akut renal kortikal ya da tübüler nekroz	Nekrotizan enterokolit
Ablasyo plasenta	Bronkopulmoner displazi
Maternal ölüm	

HELLP sendromlu annelerden doğan bebeklerde görülebilecek sorunlar şunlardır :

- Gelişme geriliği
- Doğum sonrası solunum desteği ihtiyacı
- Düşük kan şekeri
- Düşük trombosit sayısı
- Yüksek eritrosit sayısı
- Düşük lökosit sayısı
- Kalp ve dolaşım sisteminde anormallikler
- Kas tonusunda azalma
- Düşük kalsiyum seviyesi
- Düşük kan basıncı

Hipertansif anne bebeklerinde fetal hipoksi ya da eritropoetin üretimi regülasyonundaki değişiklik nedeniyle eritropoetin yüksektir. Kurlat ve ark.'nın yaptıkları çalışmada (7) hipertansif annelerin bebeklerinde polisitemi riskinin genel popülasyondan 12.6 kat fazla olduğu gösterilmiş ve maternal hipertansiyonun fetal büyümeden bağımsız olarak anlamlı bir polisitemi riski oluşturduğu kanıtlanmıştır. Bu araştırmacılar erken tanı ve tedavi için tüm hipertansif anne bebeklerinin rutin olarak polisitemi açısından taranmasını

önermektedirler. Preeklampitik anne bebeğinde nükleuslu eritrositlerin (nRBC) yükseldiği ve bunun uteroplental hipoperfüzyona sekonder olduğu belirtilmektedir (8). Bunlarla birlikte fetal hipokside fetal eritrosit protoporfirin düzeylerinin arttığı görülmüştür (9).

Bir çalışmada preeklampitik anne bebeğinde platelet aktivasyonun normotansif anne bebeklerine göre artmış olduğu gösterilmiştir (10). Preeklampitik annelerde UPY nedeniyle bebekte intrauterin gelişme geriliği olmakta ve düşük doğum ağırlığı olan yenidoğanlarda trombositopeni insidansı genel popülasyona oranla 2 kat yüksek olduğu belirtilmektedir (11). Başka bir çalışmada normotansif annelere göre hipertansif ve özellikle trombositopenisi olan preeklampitik annelerin yenidoğanlarının trombositopenik olma olasılığının daha fazla olduğu gösterilmiştir (12).

Bunlarla birlikte preeklampsinin neonatal nötropeni ve prematür yenidoğanlarda enfeksiyonlar için risk faktörü olduğu, bu nedenle erken tespit ile yüksek riskli yenidoğanlarda profilaktik tedavi uygulaması yapılabileceği önerilmektedir (13)

2.12. Tam Kan Parametreleri

2.12.1. Eritrosit

Kanın şekilli elemanlarının %99'nı oluştururlar. Şekilleri bikonkav disk şeklinde olup, çapları 6-8 mikronmetredir, çekirdekleri yoktur, oksijeni akciğerlerden dokulara götüren hemoglobini taşıyan hücrelerdir.

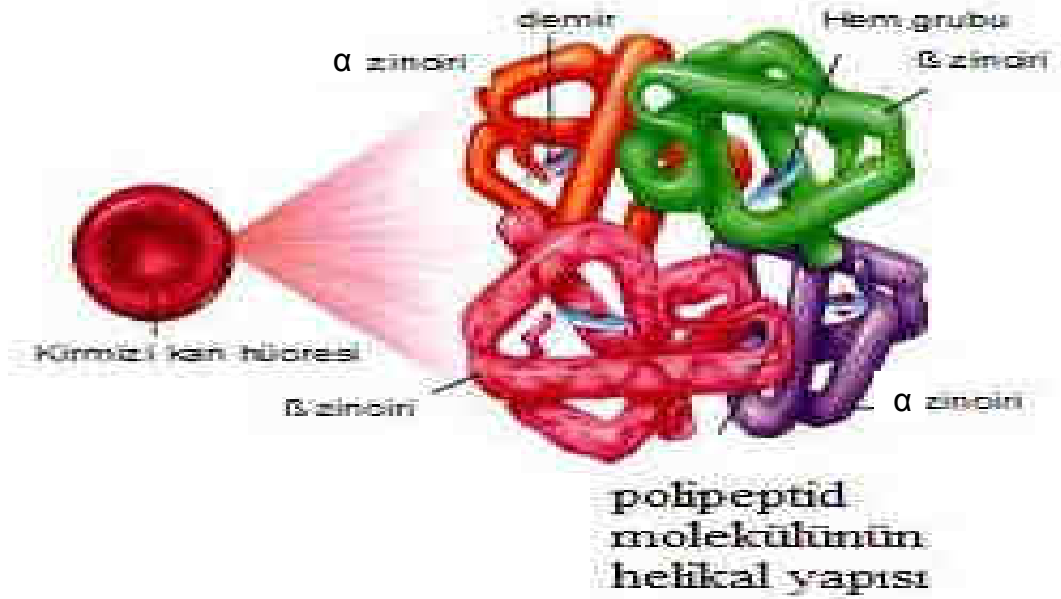
Hemoglobin (Hb)

Eritrositlerin yapısında yer alan ve oksijen bağlama kapasitesi yüksek olan hemoglobin, oksijeni akciğerden dokulara, CO₂ ve protonları dokulardan akciğere taşır. Hemoglobinin bu özelliği organ ve dokuların işlevlerini yapabilmeleri için hayati öneme sahiptir (36).

Tetramer yapıda olan hemoglobin molekülünün “globin” adı verilen protein parçası ile “hem” halkasından oluşmaktadır. Hemoglobin molekülünde bulunan hem halkası bütün hemoglobinlerde aynıdır. Buna karşılık globin zincirleri, aminoasitlerin cins, sıra ve sayısı açısından farklılık gösterir (37).

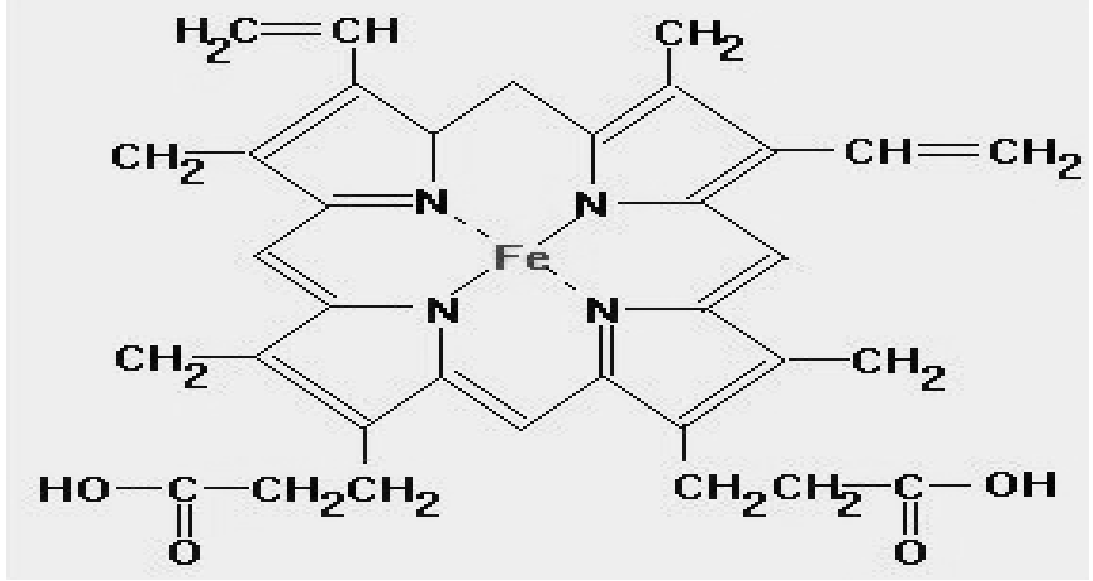
Molekülün globin kısmında 4 adet polipeptid zinciri bulunur, bu

polipeptidlerin her biri, bir hem grubuna bağlıdır (37) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Hemoglobin molekülünün yapısı.

Hem grubu, 4 pirol halkasından meydana gelen protoporfirin IX halka sistemi ile bir demir atomundan oluşmaktadır. Metinil köprüleriyle birbirine bağlanan dört pirol halkasından meydana gelen tetrapirrol halkasına yan zincir olarak iki vinil, iki propiyonat ve dört metil bağlanmıştır (38). Fe atomu porfirin halkasının dört N'i ile bağlanarak hem halkasının ortasında tutunur. Hemin Fe^{+2} 'i her biri düzlemsel porfirin halkasının ayrı tarafında olan iki bağ daha yapar. Bunlardan biri globin molekülünün bir histidin kalıntısının yan zincirine bağlanırken diğeri ise oksijen bağlamaya uygundur. Böylelikle hemoglobin oksijen taşıma pozisyonuna sahip olur (39) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Hemin Yapısı

Globin zincirlerinin aminoasit bilgileri iki farklı gen ailesinden oluşur. α globin genler 16. kromozomun kısa kolunun p13 bölgesinde bulunmaktadır ve genomda yaklaşık 30 kb'lık bir yer tutar. β globin genler 11. kromozomun kısa kolu üzerinde p14 bölgesinde bulunur ve genomda yaklaşık 50 kb'lık yer tutar. Globin zincirini şifreleyen dizilerin olduğu gen bölgelerine ekson, proteine dönüşmeyen dizileri içeren bölgelere ise intron denilmektedir.

Normal hemoglobin 4 hem halkası 2 farklı globin zincirinden oluşur. Erişkinde normalde üç tip hemoglobin bulunur. Bu hemoglobinlerde hem halkası aynı olup, globin yapısı farklıdır (40).

Hb A: Normal bir erişkinde hemoglobin molekülünün yaklaşık %97'si Hb A'dır. Hb A, 2 α ve 2 β globin zincirinden oluşur. $\alpha_2\beta_2$ şeklinde gösterilir. α zincirleri 141, β zincirleri ise 146 aminoasitten oluşur. Erişkinlerde Hb A dışında iki minör hemoglobin grubu daha bulunur (40).

Hb A₂: 2 α ve 2 δ globin zincirinden oluşur ve $\alpha_2\delta_2$ şeklinde gösterilir. Normal erişkinde %2–3 oranında bulunur. Hb A₂ oranı β talasemi taşıyıcılarında yükselir. Unstable hemoglobinopatilerde ve megaloblastik anemilerde de bazen yükselir. Buna karşın demir eksikliği anemisinde ve sideroblastik anemilerde azalır (40).

Fetal Hemoglobin (Hb F): Fetus ve yenidoğanın temel hemoglobini olan Hb F ise ikinci minör hemoglobin olup 2 α ve 2 γ zincirinden oluşur, $\alpha_2\gamma_2$

şeklinde gösterilir. Erişkinde ortalama Hb F düzeyi %1'in altındadır (40). Yeni doğan çocuklarda hemoglobinin % 70- 90'nını oluşturur. Doğumdan sonra hızla düşerek 6. ayda % 5'e düşer. Hb F'in başlıca yükseldiği hastalıklar, hemoglobinopatiler ve talasemik sendromlardır. Bununla beraber ara sıra diğer hastalıklarda da Hb F düzeyinde artma olduğu bildirilmiştir. Bu hastalıklar arasında, konjenital ve akkiz aplastik anemiler, bazı lösemi çeşitleri, sideroblastik anemiler, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri ve megaloblastik anemiler sayılabilir.

Hemoglobin Dönüşümleri

Hemoglobin sentezi prenatal ve postnatal yaşam süresince belirgin gelişimsel değişim gösterir. Tüm evrelerde değişmeyen α ve β globin zincirler arasındaki dengedir. α ve β globin genlerinin her ikisi de gelişim evrelerinin farklı dönemlerinde (embriyo, fetüs, yenidoğan ve erişkin) aktive olurlar. Bu genlerin ardışık aktivasyonu sonucu ise farklı gelişim evrelerinde farklı hemoglobinler üretilir (41).

Antenatal yaşamda kan yapımı mezodermal, hepatik ve medüller olmak üzere üç evre gösterir. Konsepsiyonun 2-3. haftasında embriyonun mezodermal hücrelerinde kan yapımı başlar. Kan hücrelerinin yapımı 2. aydan sonra karaciğerde, 6. aydan sonra kemik iliğinde olur (42, 43).

Kemik iliğinde myeloid ve eritroid seri hücrelerinin oranı da doğumdan sonraki günlerde ayrıcalık gösterir. Doğumda 1,2:1 olan myeloid/eritroid seri oranı 7. günde 2,1:1, 6 ay-2 yaş arasında 2:1'dir. 6 yaşta 2,7:1'e yükselir. Erişkinde ise bu oran 3,4:1'dir (42).

Embriyonal, fetal ve neonatal dönemde niceliği ve oranları değişen, yapısı farklı beş hemoglobin tipi mevcuttur. Embriyonal dönemde GowerI, GowerII ve Portland hemoglobini olarak bilinen hemoglobin tipleri yapılır. Gestasyonun 3. ayından itibaren Hb F vücutta ana hemoglobin tipini oluşturur. Fetal dönemin son aylarında Hb A yapımı da başlar. Fetal hemoglobin, gestasyonun 6. ayından sonra hemoglobinin %90'ını, doğumda %70'ini oluşturur. Normal çocuk ve erişkinde ise %2'den azdır (42, 43) (Tablo 2.4).

Hb F invivo olarak Hb A'ya göre daha fazla oksijen affinitesi gösterir.

Bunun nedeni Hb F'in 2,3 difosfogliserat ile önemli bir etkileşime girmemesidir. Bunun sonucunda Hb F kapsayan hücreler daha yüksek oksijen affinitesi göstererek plasenta yoluyla daha fazla oksijen ekstraksiyonu yapabilme avantajı taşımaktadır (43).

Gebeliğin son günlerinde fetusta kan yapımı erişkine kıyasla üç veya beş kez daha hızlıdır. Kemik iliği tümüyle kırmızı ilik ile doludur. Doğumu izleyen ilk birkaç gün içinde hemoglobin ve eritrosit yapım hızı süratle düşer. Yapım hızının düşük ve eritrosit yaşam süresinin nispeten kısa olması sonucu yaklaşık iki ayda hemoglobin değerleri en düşük seviyeye ulaşır (ortalama 11g/dl). Bundan sonra yapım hızı artarak üçüncü ayda maksimal değerlere yükselir (44).

Tablo 2.4. Embriyonik, fetal ve erişkin dönemde sentezlenen insan hemoglobinleri.

İsim	Formül	Erişkin Değeri
Embriyonik Hemoglobin		
Hemoglobin GowerI	$\zeta_2\epsilon_2$	
Hemoglobin PortlandI	$\zeta_2\gamma_2$	
Hemoglobin PortlandII	$\zeta_2\beta_2$	
Hemoglobin GowerII	$\alpha_2\epsilon_2$	
Fetal Hemoglobin		
Hemoglobin F	$\alpha_2\gamma_2$	%1'den az
Erişkin Hemoglobin		
Hemoglobin A	$\alpha_2\beta_2$	%96
Hemoglobin A ₂	$\alpha_2\delta_2$	%2,5-3,5

Doğum sırasında bildirilen kan değerleri, gebelik yaşı, doğum şekli, göbek kordonunun klampe edilme zamanı, kanın alındığı yer ve kanın alınma zamanı ile yakın ilişki gösterir (44).

Miadında sağlıklı bir yenidoğanda kordon kanındaki normal değerler Tablo 2.5'te gösterilmiştir (44-46).

Eritrosit indeksleri

MCV: Ortalama eritrosit hacmidir.

MCH: Eritrosit içi ortalama hemoglobin miktarını gösterir.

MCHC: Ortalama eritrosit içi hemoglobin konsantrasyonudur.

RDW: Eritrosit hacmi dağılımlarının llmesi. Otomatik cihazlarda "Red cell Distribution Width" olarak tanımlanan bu veri eritrosit hacminde değişimin göstergesi olarak % halinde verilmektedir. Anizositozun kantitatif göstergesidir. Normal değerin 13.4 ± 1.2 'dir. Demir eksikliği anemisinde, megaloblastik anemilerde ve kronik hastalık anemilerinde artmıştır.

Tablo 2.5. Miadında sağlıklı bir yenidoğanda kordon kanı normal hematolojik değerleri

Hemoglobin (g/dl)	14-20
Hematokrit (%)	43-63
Eritrosit ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	4.2-5.8
Retikülosit (%)	3-7
Normoblast ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	200-600
MCV (fl)	100-120
MCH (pg)	32-40
MCHC (g/dl)	30-34
RDW (%)	13.4 ± 1.2
Serum Ferritini (ng/ml)	25-250

Normoblast (Eritroblast)

Hücre ekirdeği barındıran bir eritrosit tipidir. Normal bir eritrositin anlık öncülüdür. 4 tipi vardır:

Pronormoblast (proeritroblast): Pronormoblastın apı 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 dizilişi 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 büzülmüş, mavimsi-siyah renktedir.

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

Retikülosit

Normal eritrositten biraz daha büyük olup çekirdek dışa atılmıştır. Retikulum değişik miktar ve düzenlemeye sahip 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.

2.12.2. Lökosit

Tüm kanın şekilli elemanlarının % 1'ini oluştururlar. Yaşa göre lökosit sayılarının normal değerleri Tablo 2.6.'da 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. Dolaşımda 4-8 saat kadar bulunurlar, dokularda bulunanlar ise 4-5 gün kadar yaşarlar.

Tablo 2.6. Yaşa göre lökosit sayılarının normal değerleri

Yaş	Total Lökositler ($\times 10^3/\mu\text{l}$)
	Ortalama (Dağılım)
Doğum	18.1 (9.0-30.0)
12. saat	22.8 (13.0-38.0)
24. saat	18.9 (9.4-34.0)
1 hafta	12.2 (5.0-21.0)
2 hafta	11.4 (5.0-20.0)
1 ay	10.8 (5.0-19.5)
1 yaş	11.4 (6.0-17.5)
2 yaş	10.6 (6.0-17.0)
6 yaş	9.1 (5.5-14.5)
8 yaş	8.3 (4.5-13.5)
10 yaş	8.1 (4.5-13.5)
16 yaş	7.8 (4.5-13.0)
21 yaş	7.4 (4.5-11.0)

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.

Eozinofiller; lökositlerin % 2,3'ünü 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'ünü oluştururlar. Heparin, histamin, serotonin içerirler, allerjik reaksiyonlarda rol alırlar.

Agranülositler monosit ve lenfositlerdir. Monositler; lökositlerin % 5.3'ünü oluştururlar, dolaşımdaki fagositlerdir ve en büyük kan hücreleridir. Çapı 12-18 mikrondur. Hücre hareketsiz pseudopoda 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.

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 ovaldır. Granüler kromatin kırmızı-mora boyanır. Bazen çekirdek yarıklıdır. Çekirdek membranı bariz, 1-2 mikron çapında, sitoplazma koyu bazofilik ve granülsüzdür. Kromatin iplikleri arasında açık sahalar vardır ve nükleolüs 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, hümorale bağışıklıktan sorumludurlar. T hücreleri ise timus bezinden köken alırlar ve hücresele bağışıklıktan sorumludurlar.

2.12.3. Trombosit

Multifonksiyonel hücre olan trombositler 2 mikron çapında, dolaşımda 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. Trombosit sayısının $150.000/\text{mm}^3$ altında olması trombositopeni, $450.000/\text{mm}^3$ 'nin üzerinde olması trombositoz olarak değerlendirilir (48).

2.13. Folik Asit ve Vitamin B₁₂

Gebelikte demir eksikliği anemisinden sonra en yaygın görülen nutrisyonel anemi tipi megaloblastik anemidir. Çoğunlukla folik asit eksikliğine, nadiren de vitamin B₁₂ eksikliğine bağlı gelişir (49).

Folik Asit

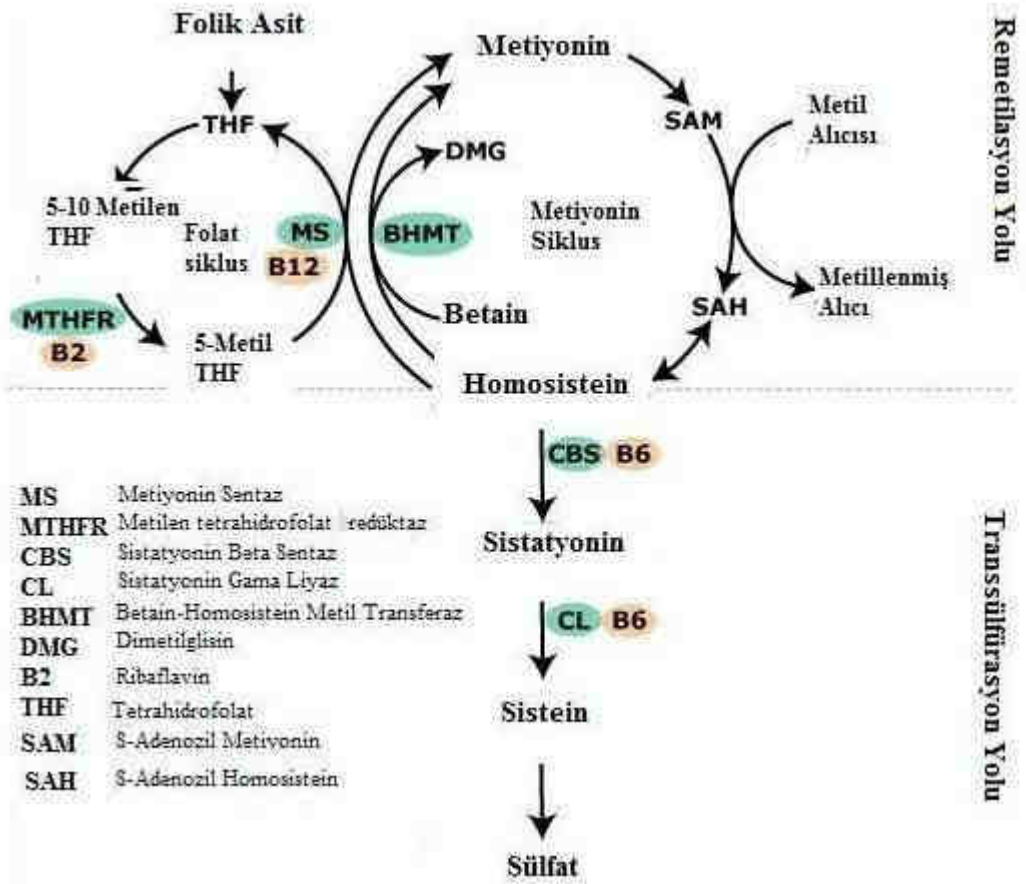
Maternal eritropoez ve fetusun büyümesi nedeniyle normal gebelikte folik asit ihtiyacı 100-150 µg/gün'den, 200-450 µg/gün'e çıkar. Folik asit, aktif transport ile plasentadan fetusa geçer (50). Folik asit, birçok besinde özellikle yeşil yapraklı sebzelerde bulunmaktadır. Proksimal jejunumdan emilir, aktif transport ile hücre içine alınır ve enterohepatik sirkülasyona katılır. Folik asitin aktif formu, monoglutamat formudur. Bu forma gelebilmesinde pankreas enzimleri rol oynar. Antikonvülzan ilaçlar, oral kontraseptifler, alkol ve sülfonamid grubu ilaçlar, pankreas enzimlerinin sağladığı bu reaksiyonun hızını azaltır. Bu gibi ilaçların kullanımında, çoğul gebelik ve hemolitik anemi gibi folik asit ihtiyacının arttığı durumlarda veya diyetle yetersiz folik asit alındığında, folik asit eksikliği ortaya çıkabilmektedir (51).

Folik asit, homosistein metabolizmasında çok önemli bir yere sahip olup, homosisteinin metiyonine dönüşümünde vitamin B₁₂ ile birlikte remetilasyon basamağında görev almaktadır. Metiyonin memeli diyetlerindeki sülfür içeren tek aminoasittir. Diyetle alınan hayvansal kökenli proteinde bulunan metiyonin, metiyonin adenzil transferaz enzimi aracılığı ile demetile olarak metil vericisi olan S-adenozilmetiyonine (SAM), SAM ise yapısında bulunan metil grubunu, glisin gibi metil alıcılara vererek çoklu transferaz enzimleriyle S- adenzil homosisteine (SAH) dönüşmektedir. SAH'ın, hidrolaz enzimi ile katabolize olmasıyla homosistein ve adenzin oluşmaktadır. Homosistein metabolizmasında remetilasyon ve transsülfürasyon olmak üzere başlıca iki yol vardır (52) (Şekil 2.3). Transsülfürasyon yolunda, homosistein serin aminoasidi ile sistatyonin beta sentaz (CBS) enzimi vasıtası ile birleşerek sistatyonini oluşturur. Daha sonra sistatyonin, gama sistatyonaz enzimi tarafından sisteine dönüşmektedir. Sistein de sülfata dönüşerek idrarla atılmaktadır. CBS, bu metabolik yolun regülatör enzimidir ve kofaktörü vitamin B₆'nın aktif formu pridoksal 5 fosfattır. Remetilasyon yolunda, homosistein metiyonine dönüşür. Bu yolda görevli olan enzimler; betain-

homosistein metil transferaz (BHMT) enzimi ve metiyonin sentaz (MS) (5-metiltetrahidrofolat-homosistein metiltransferaz) enzimidir. BHMT enzimi böbrekte az miktarda olmak üzere temel olarak karaciğerde bulunur, metil vericisi olarak betaini kullanır ve çinko içerir. MS enzimi ise hayvan dokularında yaygın olarak bulunmakta, 5-metiltetrahidrofolatı metil vericisi, vitamin B₁₂'yi (kobalamin) ise kofaktör olarak kullanmaktadır. 5-10 metilen tetrahidrofolat, metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi aracılığıyla 5-metil tetrahidrofolata (5-metil THF) dönüşür. MTHFR folik asiti kofaktör olarak kullanmaktadır. 5-metil THF'nin bir metil grubu, vitamin B₁₂ bağımlı enzim olan MS aracılığı ile homosisteine aktarılarak metiyonin oluşurken, diğer taraftan da THF meydana gelir. Daha sonra THF, tekrar 5-10 metilen THF'ye dönüşür (53).

Hiperhomosisteinemi etyolojisinde rastlanılan en sık etken vitamin eksiklikleridir. Homosistein metabolik siklusunda kofaktör olan folik asit, B₁₂ ve B₆ vitaminlerinin diyetteki eksikliklerinin, homosisteinin plazma düzeylerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir (54).

Folik asit ve vitamin B₁₂ eksikliğinde ise homosistein düzeylerinin yükselmesi neticesinde vasküler patolojiler ve son yıllarda önemle üzerinde durulan doğumsal nörolojik bozukluklar (nöral tüp defekti) meydana gelmektedir (55). 400 µg/gün folik asit alınması ile nöral tüp defekti görülme oranının azaltıldığı gösterilmiştir. Gebelikte folik asit eksikliğine bağlı anemi tedavisinde oral folik asit 1 mg/gün verilmektedir. Düşük serum folik asit düzeyleri olan gebelerde artmış erken spontan abortus riski saptanmıştır (56).



Şekil 2.3. Homosistein Metabolizması

Vitamin B₁₂

Vitamin B₁₂, kobalt içeren organometalik bir komplekstir. Hayvansal proteinlerin çoğunda vardır. Mide asiditesi ve barsaklardaki tripsin aktivitesi vitamin B₁₂'nin serbest hale geçmesine yol açar. R proteinine bağlanarak barsaklara geçen vitamin B₁₂ daha sonra midenin pariyetal hücrelerinden salgılanan intrinsek faktöre bağlanır, ileuma taşınır ve buradan absorbe edilir. Dolaşımda transkobalamin I, II, III'e bağlanarak taşınır (57).

Metil malonil- CoA mutaz enziminin kofaktörüdür. Homosisteinin metiyonine dönüşüm reaksiyonunda görev yapan SAM sentezinde rol alır. Propiyonil CoA'nın süksinil CoA'ya dönüşümünü katalizleyen kofaktörü 5-deoksiadenozilkobalamindir.

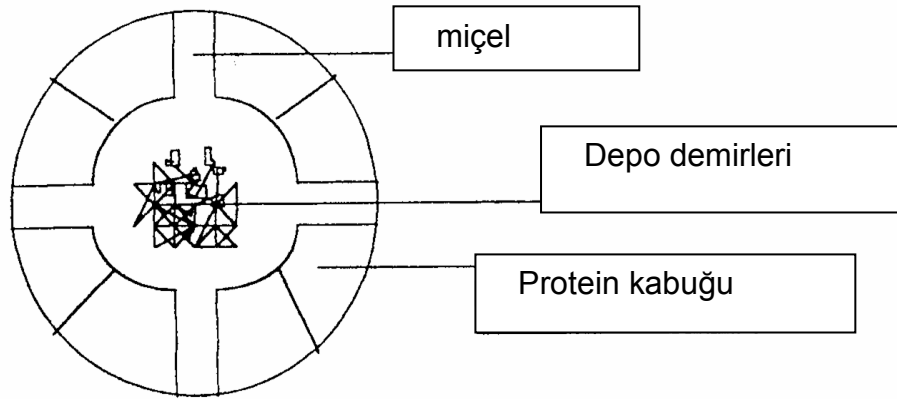
Vitamin B₁₂ eksikliğinin nedenleri arasında, pernisiyöz anemi, gastrektomi, malabsorbsiyon sendromu ve hayvansal proteinden yetersiz beslenme yer almaktadır.

Vitamin B₁₂ eksikliğinde en sık karşılaşılan klinik tablo megaloblastik

anemidir. Megaloblastik anemisi olanların üçte ikisinde sinir sistemi komplikasyonları mevcuttur. Vitamin B₁₂ eksikliğinde periferik nöropati, spinal kord hasarı, otonomik disfonksiyonlar, optik atrofi, duygu ve duygulanım değişikliği, psikoz ve kognitif fonksiyonlarda gerileme olur (58). Tedavide 1000 µg/gün vitamin B₁₂ 6 hafta süreyle parenteral olarak verilmekte ve takiben idame tedavisine geçilmektedir (59).

2.14. Ferritin

Depo demiri miktarı vücuda demir alımı ve vücuttan demir kaybı ile değişen bir denge içindedir. Depo demiri ferritin ve hemosiderinden oluşur (60-63). Ferritin, demiri depolama ve işlev dışı demiri toksik olmayan halde tutma görevi olan bir proteindir. Ortasında depo halinde demir atomları olan bir kor içeren ve etrafı protein kabuğu ile çevrili demirin geçişini sağlayan miçel çözelti ile dolu kanallardan oluşan ferritin molekülünün yapısı Şekil 2.4'te görülmektedir (64).



Şekil 2.4. Ferritin molekülünün yapısı

Ferritin vücuttaki bütün hücrelerde bulunabilir. Özellikle karaciğer, dalak ve kemik iliğinde bol miktarda bulunur. Bir ferritin molekülü 4500 demir atomu içeren ferik hidroksifosfat yapısında bir çekirdek ve onun etrafını saran apoprotein kabuktan oluşur, suda eriyebilir (64, 65). Apoferritin kabuğun molekül ağırlığı 450000'dir ve her birinin molekül ağırlığı 18500 olan, 24 subunitten oluşmuştur (62, 66-68).

Ferritin demir depo proteini olmak için bütün özelliklere sahiptir. Öncelikle apoferritin Fe^{++} 'yi alır ve oksitler. Böylece Fe^{+++} çekirdekte depolanır. İkinci olarak Fe^{+++} 'ün Fe^{++} 'ye indirgenmesi ile demir salınır. Üçüncü olarak demir apoferritin sentezini stimüle eder (66). Demir ferritin messenger ribonükleik asitin (mRNA) translasyona uğramamış 5' bölümüne bağlanarak mRNA'yı daha aktif hale getirir ve böylece apoferritin sentezini stimüle eder. Bu olay translasyon düzeyinde gözlenen düzenlemelerin az sayıdaki örneklerinden birini gösterir (60).

Ferritinin H ve L alt tipleri vardır. H (ağır) alt tipi başlıca demir metabolizması aktif dokularda bulunur (kalp, beyin, plasenta, eritrositler, lenfositler, monositler vs). L (hafif) alt tipi daha stabil olduğundan demirin uzun süreli depolanmasında görevli bir moleküldür. Başlıca karaciğer ve dalakta bulunur (62).

Ferritin elektron mikroskopunda kolayca görülebilir. Fagositoz ve bununla ilgili olaylarda izlenici (*tracer*) olarak kullanılır (60).

Ferritin tüm hücrelerde ve ayrıca tüm doku sıvılarında bulunur. En fazla bulunduğu yer demir içeren bileşiklerin sentezinin olduğu eritroid ana hücreler ile demir metabolizması ve depolanmasında rol oynayan makrofaj ve hepatositlerdir. İntrasellüler ferritin, düz endoplazmik retikulumda intrasellüler demir azlığı veya yüksekliği durumlarına göre sentez edilir.

Ancak ferritin aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır ve demirden bağımsız olarak enflamatuvar sitokin ve oksidatif stres ile de sentezi ilişkilidir. Hücre içi ferritinin aksine plazma ferritini glikozillenmiştir. Ferritin suda erir. Askorbik asit lizozomal otofajiyi geciktirerek ferritinin yıkılmasını önler (67).

Ferritin yıkılınca ya protein ve demir açığa çıkar ya da hemosiderin oluşur (62). Lizozomal zarlarda ferritin molekülleri %50 oranında demir içeren agregatlar şeklinde bir araya gelebilirler, bunlara hemosiderin adı verilir (60). Hemosiderin suda erimez, normalde monosit ve makrofajlar içerisinde oluşturulur. Ama patolojik durumlarda her dokuda fazla miktarda birikir. Hemosiderinin içerdiği demir ferritinden daha fazladır (62). Genellikle apoferritin sentezinin ve demir tarafından tutulmasının maksimal olduğu aşırı demir yüklenmesi durumlarında görülür. Hemosiderinin içindeki demir

hemoglobin yapımı için kullanılabilirse de demirin hemosiderinden mobilizasyonu ferritine göre çok daha yavaştır (63).

Normalde plazmadaki ferritin düzeyi selüler ferritin miktarı ile orantılıdır. Yani plazma ferritin konsantrasyonu vücut demir depolarını yansıtmaktadır (60, 61, 63, 64). Ferritin karaciğerden toplam vücut demiriyle orantılı olarak sentezlenir. Düzeyinin 12 ng/ml'den az olması demir eksikliği tanısını akla getirmelidir. Maalesef ferritin bir akut faz reaktanı olduğundan ateş, enflamatuar hastalık, enfeksiyon ve diğer stres hallerinde düzeyi yükselmektedir (67-69). Ancak demir eksikliği durumunda ferritin düzeyleri strese cevaben 50-100 ng/ml'den yukarı çıkmaz, bu nedenle ferritin düzeylerinin 100 ng/ml üzerinde olması demir eksikliği tanısını dışlar. Serum ferritin konsantrasyonunda azalmaya yol açan başlıca üç durum vardır. Bunlar demir eksikliği, hipotiroidi ve askorbik asit eksikliğidir. Bu nedenle ferritin düzeyinde azalma kesinlikle anlamlıdır (60-63). Serum ferritin düzeyinin 10 ng/ml'nin altında olması demir eksikliği anemisi için karakteristiktir (68).

Yenidoğanın demir deposu annenin demir durumuna bağlı olabilir (70, 71). Birçok çalışmada annenin hafif ya da orta derecede anemisi olması durumunda fetusun demir ihtiyacını anneden karşılayabildiği görülmüştür. Buna karşın diğer birçok çalışmada ise gebelikte maternal demir eksikliğinin fetal demir depolarını etkilediği bulunmuştur (72). Doğumda yenidoğanın serum ferritini ile annenin serum ferritini arasında korelasyon mevcuttur. Demir tedavisi olan annelerden doğan çocukların plasebo alan annelerden doğan çocuklardan daha yüksek serum ferritin düzeyleri vardır. Demir tedavisi olan kadınların yüksek ferritin seviyeli yenidoğanlarının yaşamın ilk yılında demir eksikliği ile karşılaşma riskinin düşük olduğu öngörülmektedir (71).

Bazı çalışmalarda maternal anemi ile düşük infant apgar skoru arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (72).

Georgieff ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada doğumda ferritin düzeyi düşük olan (< 5. persantil) yenidoğanlar ile ferritin düzeyi normal olan yenidoğanların doğumdaki ve doğum sonrası 9. aydaki ferritin düzeyleri

karşılaştırılmış ve düşük ferritin düzeyi ile doğan bebeklerin 9. ayda da serum ferritin düzeylerinin düşük olduğu tespit edilmiştir (73).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışmaya Temmuz 2007 ile Mayıs 2009 tarihleri arasında GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde en az 3 aydır hipertansif olarak takip edilen (en az 3 farklı zamanda kan basıncı ölçümü yapılan ve kan basıncı 140/90 mmHg'nın üstünde olan gebeler) 31 gebenin yenidoğanlarının kordon kanı alınarak prospektif olarak incelendi (Grup 1, çalışma grubu). Gebelik haftası 24 haftadan küçük olan ve doğum salonunda eksitus olan olgular çalışma dışında tutuldu. İncelemeler başlamadan önce hastalardan yazılı katılım belgesi alınarak çalışmaya başlandı. Yenidoğan kan parametrelerindeki değişikliklerin gösterilebilmesi için 32 sağlıklı olan gebenin bebeği çalışmaya alındı (Grup 2, kontrol grubu). Anamnez ve fizik inceleme bulgularına göre sendromik veya endokrinolojik hastalık şüphesi olmayan yenidoğanlar değerlendirildi. Olguların anamnezi değerlendirildikten sonra fizik inceleme yapıldı. 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, anestezi uygulaması, doğum indüksiyonu, mekonyum varlığı, fetal deselerasyon ve nukal kord varlığı), neonatal resüsitasyon durumu, 1. ve 5. dk apgar skorları, doğum ağırlığı, cinsiyeti kaydedildi.

Hipertansif gebe grubunda eklamptik ve gebelikte kronik hipertansiyon zemininde gelişmiş akut hipertansif anne bulunmadığından hipertansif anneler 3 gruba ayrılarak incelendi (preeklampsi, kronik hipertansiyon ve gebeliğin indüklediği geçici hipertansiyon).

Daha önce normotansif olup, 20. gebelik haftasından (nadiren de olsa 20. gebelik haftasından önce) sonra en az 4-6 saatlik aralarla bakılan iki kan basıncı değerinin 140 mmHg (sistolik) ve 90 mmHg (diastolik)'ya eşit veya üzerinde tanımlanan hipertansiyon ve 24 saatlik idrarda 300 mg'ın üzerinde protein atılımı şeklinde tanımlanan proteinüri tespit edilen hamile kadınlar preeklamptik olarak kabul edildi (2).

Kronik hipertansiyon gebelikten önce de bulunan veya gebeliğin 20. haftasından önce sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzeri, diastolik kan basıncının ise 90 mmHg veya üzeri olduğu durumdur. Ayrıca doğum sonrası 42. günden itibaren kan basıncı yüksekliğinin devam ettiği durumlar da kronik hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (2, 23).

Gebeliğin indüklediği geçici hipertansiyon gebelik esnasında veya doğum sonrasında ilk 24 saat içinde ortaya çıkan kan basıncı yüksekliği olarak tanımlanmaktadır. Preeklampsinin diğer bulguları yoktur (23).

Araştırmaya alınmama kriterleri

- Annelerin antihipertansif dışında ilaç kullanıyor olması
- Annelerde başka kronik hastalık bulunması
- Kromozomal anomali
- Konjenital metabolik hastalık
- Konjenital malformasyon
- Erken membran rüptürü olması
- Perinatal enfeksiyon
- Hematolojik bir hastalık

3.2. Biyokimyasal Ölçüm Yöntemleri

Hasta ve kontrol grubundan doğum sonrası göbek kordonu klempe edildikten sonra kordondan kan parametreleri tespiti için örnek alındı. Kan örnekleri vakumlu katkısız düz tüplere (*BD Vacutainer® Plymouth PL67BP, UK*) ve K₃ EDTA'lı tüplere (*Vacutest® Kima srl Arzergrande, Italy*) alındı. Örnekler GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ile GATA Biyokimya ve Klinik Biyokimya AD'de bekletilmeden çalışıldı. Tüm olgulardan tam kan sayımı, periferik yayma, retikülosit sayımı, vitamin B₁₂, folat ve ferritin düzeyleri ile hemoglobin elektroforezi tetkikleri çalışıldı. Tam kan örneği *Coulter Otomatik Yükleycili HmX Hematoloji Analizörü (Beckman Coulter PN 72377817, 2004 Fullerton, California, USA)*'ünde, hemoglobin elektroforezi *Sebia Hydrasys (Model 3187, 02/49, France)* cihazında (yarı otomatik agaroz jel elektroforez sistemi), biyokimyasal parametreler olan vitamin B₁₂, folat ve ferritin düzeyleri ise *Modular Analytics E170 (Hitachi Automatic Analyzer 1679-01*

Tokyo, Japan) cihazında (elektrokemilüminesans immünolojik test sistemi) çalışıldı. Referans aralıkları vitamin B₁₂ için 193-982 pg/ml, folik asit için 3-17 ng/ml, ferritin için 13-150 ng/ml olarak belirlendi.

Hemoglobin değerinin <13.5 g/dl olması anemi (48), venöz hematokrit değerinin >%65 olması ise polistemi olarak değerlendirildi (74).

Nötropeni; nötrofil sayısının <1500/mm³ (hafif derecede nötropeni; nötrofil sayısı 1000-1500/mm³, orta derecede nötropeni; nötrofil sayısı 500-1000/mm³, ağır nötropeni; nötrofil sayısı < 500/mm³), lenfopeni; lenfosit sayısının <3000/mm³ ve trombositopeni; trombosit sayısının <150000/mm³ olarak kabul edildi (47, 75-77).

Hematolojik morfoloji değerlendirmesi ise *Wright* boyası ile boyanmış periferik yaymalar incelenerek yapıldı. Nötrofillerdeki nükleer ve sitoplazmik displastik değişikliklerin yüzdesi 100 nötrofil sayılarak tespit edildi.

Nötrofiller, hipersegmentasyon (100 nötrofil içerisinde 5 adet 5 loblu veya 1 adet 6 lob ve fazlası), segmentasyon indeksi (Tablo 3.1), bozulmuş nükleus (kanca, yumru, etiket gibi projeksiyonlu nükleus veya mikroloblar ve psödo Pelger-Huet anormalliği), sitoplazmik bulgular (hipogranülasyon veya agranülasyon ve granül dağılım anormalliği), membran anormalliği (protrüzyon, bütünlük kaybı) açısından incelenmiştir. %2 ve daha fazla saptanan bozulmuş nükleusu bulunan yaymalar nükleer yapı bozukluğu, %2 ve daha fazla saptanan hipogranülasyon, agranülasyon, granül dağılım anormalliği bulunan yaymalar sitoplazmik granül bozukluğu, %2 ve daha fazla saptanan membran protrüzyonu, membran bütünlük kaybı bulunan yaymalar ise membran anormalliği olarak kabul edildi.

Dev trombosit (trombositlerin >%20'sinin çaplarının >4 µm ve >%3'ünün ise >8 µm olması) varlığı ise 100 trombosit incelenerek araştırıldı.

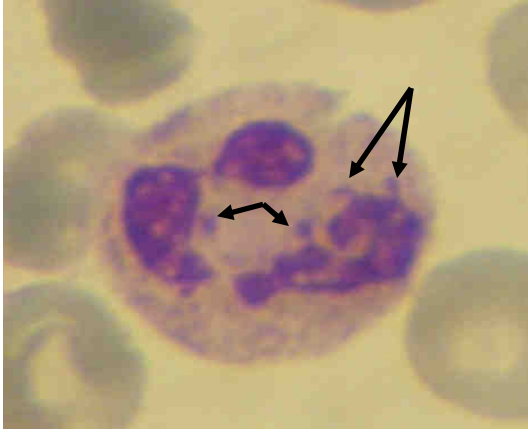
Eritrosit anormallikleri (sferositler, polikilositoz, polikromazi, anizositoz vb) için eritrosit morfolojileri de kayıt altına alındı.

Olguların periferik yaymalarında bulunan displastik değişiklikler Şekil 3.1-3.8'de özetlenmiştir.

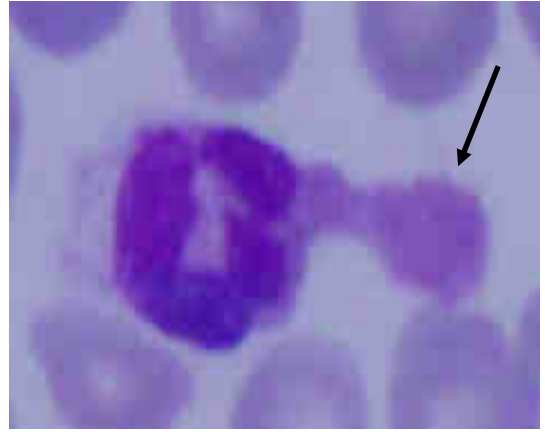
Tablo 3.1. Segmentasyon indeksi formülü.

Segmentasyon İndeksi:	$\frac{5 \text{ veya daha fazla loblu nötrofil sayısı}}{4 \text{ loblu nötrofil sayısı}} \times 100$
-----------------------	--

İndeks >16.9 ise sonuç anormaldir.



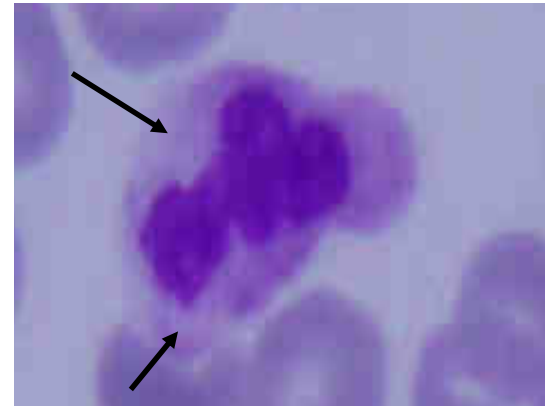
Şekil 3.1. Nükleer projeksiyon.



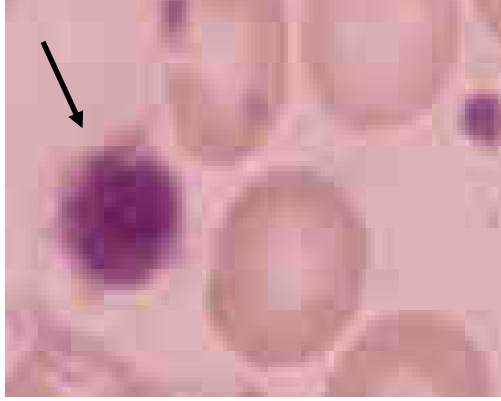
Şekil 3.2. Membran protrüzyonu



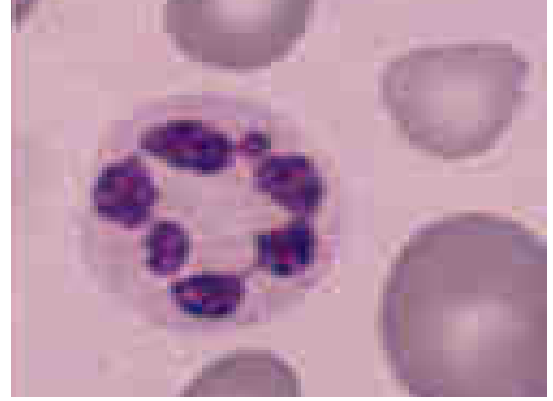
Şekil 3.3. Membran bütünlük kaybı.



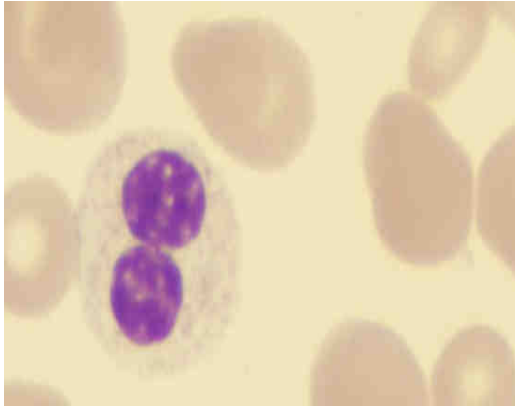
Şekil 3.4. Granül dağılım anormalliği.



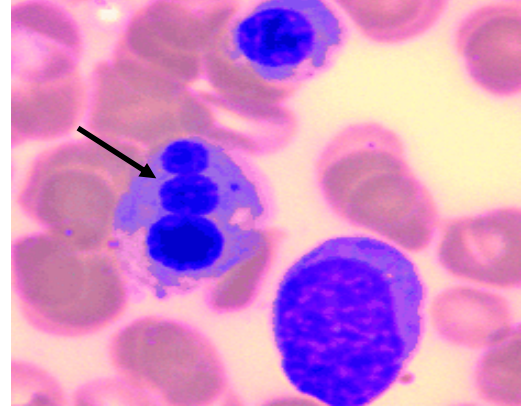
Şekil 3.5. Dev trombosit.



Şekil 3.6. Nötrofil hipersegmentasyonu.



Şekil 3.7. Pseudo Pelger-Huet anomali



Şekil 3.8. Eritrositlerde displastik değişiklikler (normoblastta anormal çekirdek yapısı)

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS for Windows 11.0 paket programı ile bilgisayara işlenerek analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiklerde kesikli değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma, minimum ve maksimum değerleri kullanıldı. Kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında ki kare (χ^2) kullanıldı. Gruplar arası farklılıklardan normal dağılımda olanlar T testi ile, normal dağılımda olmayanlar Mann-Whitney testi ile karşılaştırıldı. Bağımsız değişkenlere ait risk tespiti için lojistik regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık seviyesi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışma süresince merkezimizde doğan ve gebelik yaşı 27 ile 39 hafta arasında olan 63 olgunun 31'i çalışma grubu (Grup 1) ve 32'si ise kontrol grubu (Grup 2) olguları olarak değerlendirilmeye alındı. Kontrol grubu ve çalışma grubunu oluşturan toplam 63 olgunun perinatal ve neonatal özellikleri Tablo 4.1'de görülmektedir.

Tablo 4.1. Olguların prenatal-neonatal özellikleri

Parametreler		Grup 1 (n=31)	Grup 2 (n=32)	p
Anne yaşı (yıl)*		28.83±4.56 (21-38)	29.81±4.77 (19-41)	0.41
Anne kan grubu**	A Rh pozitif	16 (51.6)	15 (46.9)	
	B Rh pozitif	6 (19.4)	2 (6.3)	
	O Rh pozitif	4 (12.9)	12 (37.5)	
	AB Rh pozitif	1 (3.2)	2 (6.3)	
	A Rh negatif	1 (3.2)	0 (0)	
	O Rh negatif	3 (9.7)	1 (3.1)	
Kaçınıcı gebelik** 1. 2. 3. 4. 5.		19 (61.3) 9 (29.0) 1 (3.2) 2 (6.5) 0 (0)	19 (59.4) 6 (18.8) 3 (9.4) 3 (9.4) 1 (3.1)	0.36
Gebelik sayısı*		1.54±0.85 (1-4)	1.78±1.15 (1-5)	0.36
Gebelik yaşı (hafta)*		34.19±2.78 (27-39)	35.00±2.75 (27-39)	0.25
Prematüre (≤37 hafta) **		25 (80.6)	22 (68.8)	0.27
Matür (>37 hafta) **		6 (19.4)	10 (31.2)	
Doğum şekli (normal doğum/sezaryen)		2/29	5/27	0.25
Doğum anestezi işlemi**	Genel	23 (74.2)	10 (31.3)	0.002
	Spinal	6 (19.4)	17 (53.1)	0.002
	Yok	2 (6.5)	5 (15.6)	0.25
Girişimsel işlemler (A/S, CVS, kordosentez)		1/31	0/32	0.36
Mekonyum		0/31	2/32	0.15
Nukal kord		1/31	1/32	0.98
Deselerasyon		2/31	7/32	0.08
Neonatal resüstasyon		6/31	3/32	0.25
Apgar 1.dk skoru*		7.77±1.76 (2-10)	8.40±0.94 (4-9)	0.08
Apgar 5.dk skoru*		9.32±1.42 (3-10)	9.81±0.47 (8-10)	0.07
Doğum ağırlığı (gram)*		2046.12±727.35 (820-3500)	2595.31±845.89 (1000-4400)	0.008
Cinsiyet (erkek/kız)		14/17	11/21	0.39
Neonatal ölüm		1/31	0/32	0.3

*: Değerler ortalama±SS (Standart sapma) (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

** : Değerler sayı (%) olarak verilmiştir.

Gebelik yaşı ortalama 34.19 ± 2.78 hafta (27-39 hafta) olan grup 1 olgularının ortalama doğum ağırlıkları 2046.12 ± 727.35 gr (820-3500 gr) olup, 14'ü erkek, 17'si kız idi. Gebelik yaşı ortalama 35.00 ± 2.75 hafta (27-39 hafta) olan grup 2 olgularının ortalama doğum ağırlıkları 2595.31 ± 845.89 gr (1000-4400 gr) olup, 11'i erkek, 21'i kız idi. Grup 1'de 25 (%80.6), grup 2'de ise 22 (%68.8) prematüre (≤ 37 gebelik haftası) olgu mevcuttu. Anne yaşı ortalaması grup 1'de 28.83 ± 4.56 yıl, grup 2'de 29.81 ± 4.77 yıl idi.

Her iki grubun prenatal-neonatal özellikleri incelendiğinde gruplar arasında anne yaşı, gebelik sayısı, gebelik yaşı, prematürite durumu, doğum şekli, gebelikteki girişimsel işlemler, mekonyum, nukal kord, deselerasyon, neonatal resüstasyon, 1. ve 5. dk apgar skorları, cinsiyet, neonatal ölüm açısından fark yoktu ($p > 0.05$). Doğumda uygulanan anestezi işlemleri değerlendirildiğinde grup 1'de genel anestezi işlemi, grup 2'de ise spinal anestezi işlemi sayısının daha fazla olduğu tespit edildi. Anestezi işlemi açısından iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu ($p = 0.002$). Doğum ağırlıkları incelendiğinde ise grup 1'de doğum ağırlıkları grup 2'ye göre anlamlı derecede düşüktü ($p = 0.008$). Her iki grupta gebelere doğum indüksiyonu yapılmamış idi.

Grup 1'de 1 olgu doğum sonrası prematürite ve sepsis nedeniyle 3 günlükken ölmüş olup, yine aynı şekilde her iki grup arasında neonatal ölüm açısından fark yoktu ($p = 0.3$). Bu olgu preeklampitik anneden 27 haftalık 820 gram doğan ağır nötroopenisi ve trombositopenisi bulunan yenidoğandı.

Hipertansif gebe grubunun tanısal dağılımı Tablo 4.2.'de görülmektedir. Buna göre grup 1'de 20 (%64.5) preeklampitik, 8 (%25.8) gebeliğin indüklediği geçici hipertansif ve 3 (%9.7) kronik hipertansif gebe bulunmaktaydı.

Tablo 4.2. Grup 1’de hipertansiyon sınıflamasına göre dağılım

Tanı	Sayı	(Yüzde) (%)
Preeklampsi	20	64.5
Gebeliğin indüklediği geçici hipertansiyon	8	25.8
Kronik hipertansiyon	3	9.7
Toplam	31	100

24 saatlik proteinüri miktarı 5 gramdan fazla olan preeklampitik anne bulunmamaktaydı. Preeklampitik annelerin %85’inde 300 mg-3 g arasında, %15’inde ise 3-5 g arasında proteinüri mevcuttu.

Hipertansif annelerin hipertansiyon süreleri Tablo 4.3’te belirtilmektedir. 6 aydan uzun hipertansif olan 3 anne kronik hipertansiyon grubunda olarak değerlendirildi. Hipertansiyon süresi 3-6 ay arası olan 28 annenin 20’si preeklampitik anne idi ve preeklampitik annelerin 3’ünün tanısı 20. gebelik haftasından önce kondu. 8 hipertansif anne gebeliğin indüklediği geçici hipertansiyon tanısı aldı ve bunların kan basıncı yüksekliği 20. gebelik haftasından sonra başladı ve doğum sonrası 6. haftadan önce kan basınçları normale döndü.

Tablo 4.3. Hipertansif annelerin hipertansiyon süreleri

Hipertansiyon süresi	Sayı	(Yüzde) (%)
3 ay- 6 ay	28	90.4
6 ay- 1yıl	1	3.2
>1 yıl	2	6.4
Toplam	31	100

Preeklampitik grup içerisinde şiddetli preeklampsi tanısı almasını sağlayacak kan basıncının 160/110 mmHg’dan büyük oluşu, proteinürinin 24 saatte en az 5 gramın üzerinde oluşu, oligüri (idrar volümü <400 ml/24 saat),

trombositopeni ($<100000/\text{mm}^3$), pulmoner ödem-siyanoz, dirençli serebral veya görme ile ilgili bozukluklar, dirençli epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı bulgularından hiçbirisi mevcut değildi. Hafif derecede preeklampsi (kan basıncının 140/90 mmHg ile 150/100 mmHg arasında oluşu) preeklampsik annelerin 14'ünde (%70), orta derecede preeklampsi (kan basıncının 150/100 mmHg ile 160/110 mmHg arasında oluşu) preeklampsik annelerin 6'sında (%30) mevcuttu. Hipertansif annelerin 11'inde (%35.5) kan basınçları 150/100 mmHg ile 160/110 mmHg arasında saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hipertansif annelerin son 3 aylık ortalama kan basıncı değerleri

Kan basıncı (mm/Hg)	Tanı			Sayı	Yüzde (%)
	Preeklampsi	Gebeliğin indüklediği geçici hipertansiyon	Kronik hipertansiyon		
140-144/90-94	4	2	0	6	19.3
145-149/95-99	10	3	1	14	45.2
150-160/100-110	6	3	2	11	35.5
Toplam	20	8	3	31	100

Toplam 20 preeklampsik anneden 7'si antihipertansif ilaç almaktaydı, antihipertansif ilaç kullanan bu 7 preeklampsik annenin 6'sının kan basıncı 150/100 mmHg ile 160/110 mmHg arasında, 1'inin kan basıncı 145/95 mmHg ile 149/99 mmHg arasında idi. Gebeliğin indüklediği geçici hipertansif annelerin 3'ünün kan basıncı 150/100 mmHg ile 160/110 mmHg arasındaydı ve bunların 1'i antihipertansif ilaç almaktaydı. Kronik hipertansiyonu olan annelerin hepsi antihipertansif ilaç almaktaydı. Hipertansif annelerin antihipertansif ilaç kullanım durumu Tablo 4.5'te ve antihipertansif ilaç kullanım süreleri Tablo 4.6'da görülmektedir.

Metoprolol kronik hipertansif gebeler (3 gebe), nifedipin ve α metil-dopa ise diğer hipertansif grup gebeler (8 gebe) tarafından kullanılmış olan ilaçlardı. Söz konusu ilaçlara bağlı ciddi yan etkiler gözlenmedi. Annesi ilaç

kullanan olguların ilaç kullanmayanlarla karşılaştırması yapıldığında literatüre benzer şekilde (78) doğum ağırlıkları (1781 ± 788.3 'e karşın 2172.3 ± 679.7 g), 1. dk apgar skorları (7.7 ± 2.45 'e karşın 7.8 ± 1.4) ve 5. dk apgar skorları (8.8 ± 2.2 'ye karşın 9.6 ± 0.8) açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.5. Antihipertansif ilaç kullanım durumu

Tanı	Antihipertansif ilaç kullanımı		Toplam
	Evet	Hayır	
Preeklampsi	7	13	20
Gebeliğin indüklediği geçici hipertansiyon	1	7	8
Kronik hipertansiyon	3	0	3
Toplam	11	20	31

Tablo 4.6. Antihipertansif ilaç kullanım süreleri

Parametreler		Antihipertansif ilaç kullanım süresi						Toplam	Kullanmayan	Genel Toplam
		<1 ay	1-2 ay	2-3 ay	3-6 ay	6 ay-1 yıl	>1 yıl			
Anne tanı	Preeklampsi	4	1	1	1	0	0	7	13	20
	Gebeliğin indüklediği geçici hipertansiyon	0	0	1	0	0	0	1	7	8
	Kronik hipertansiyon	0	0	0	0	1	2	3	0	3
Toplam		4	1	2	1	1	2	11	20	31

Tablo 4.7. Grup 1'de antihipertansif ilaç kullanımının apgar skoru ve doğum ağırlığı ile ilişkisi.

Parametreler	Antihipertansif ilaç kullanan (n=11)	Antihipertansif ilaç kullanmayan (n=20)	p
Apgar 1.dk skoru*	7.77 ± 2.45 (2-10)	7.8 ± 1.4 (5-9)	0.87
Apgar 5.dk skoru*	8.8 ± 2.2 (3-10)	9.6 ± 0.8 (7-10)	0.16
Doğum ağırlığı (gram)*	1781 ± 788.3 (820-3200)	2172.3 ± 679.7 (1050-3500)	0.16

*: Değerler ortalama $\pm$ SS (Standart sapma) (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

4.2. Tam Kan Bulguları

4.2.1. Eritrosit İndeksleri

Her iki grup eritrosit indeksleri yönünden karşılaştırıldığında MCV, MCH, MCHC açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

RBC, hemoglobin miktarı, RDW yüzdesi, retikülosit yüzdesi, normoblast sayısı grup 1’de grup 2’ye oranla anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$) (Tablo 4.8).

Her iki grup anemi açısından değerlendirildiğinde grup 1’de 1, grup 2’de 3 anemik olgu mevcuttu ve anemi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.31$). Her iki grupta polistemik olgu bulunmamaktaydı.

4.2.2. Lökositler

Lökosit indekslerinden lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit ve eozinofil sayıları grup 1’de grup 2’ye oranla düşük saptandı ($p<0.05$). Bazofil sayısı açısından iki grup arasında fark saptanmadı ($p=0.1$) (Tablo 4.8).

İki grup sitopeni açısından değerlendirildiğinde grup 1’de 18 nötroopenik (4 ağır nötroopenik, 6 orta derecede nötroopenik, 8 hafif derecede nötroopenik), 11 lenfopenik, 4 nötroopenik+lenfopenik (1 ağır nötroopenik, 3 hafif derecede nötroopenik) olgu saptandı. Grup 2’de ise 2 nötroopenik (ikisi de hafif derecede nötroopenik) ve 6 lenfopenik olgu saptandı.

Söz konusu sitopenik olgular incelendiğinde grup 1’de toplam nötroopenik olguların sayısının kontrol grubuna göre daha olduğu tespit edildi ($OR=20.7$, $p<0.001$). Nötroopenik olgular içinde hafif, orta ve ağır derecede nötroopenik olguların sayısı grup 1’de fazla saptandı ($p<0.05$). Her iki grup arasında lenfopenik olgu sayıları (11’e karşın 6) açısından farklılık bulunmadı ($p=0.13$) (Tablo 4.9).

4.2.3. Trombosit İndeksleri

Trombosit indekslerinden MPV ve PDW değerleri grup 1'de anlamlı yüksek tespit edildi ($p<0.05$). Grup 1 olgularının trombosit sayıları ise grup 2'ye oranla düşük saptandı ($p<0.001$) (Tablo 4.8).

İki grup sitopeni açısından değerlendirildiğinde grup 1'de 10 trombositopenik olgu saptandı. Trombositopenik olgularda nötropeni ve/veya lenfopeni bulunmaktaydı. Yani izole trombositopenisi olan olgu yoktu. Grup 2'de trombositopenik olgu saptanmadı. Grup 1'de trombositopenik olgu sayısı grup 2'ye göre yüksek tespit edildi ($p<0.001$) (Tablo 4.9).

Grup 1'deki 10 trombositopenik olgulardan trombosit sayısı $<20000/\text{mm}^3$ olan olgu sayısı 1 (%10), trombosit sayısı $20000-50000/\text{mm}^3$ olan olgu sayısı 1 (%10) ve trombosit sayısı $50000-150000/\text{mm}^3$ olan olgu sayısı ise 8 (%80) olarak saptandı.

Sonuç olarak; grup 1'deki 31 olgunun 25'si (%80.6) sitopenikti, grup 2'de ise 32 olgunun 8'i (%25) sitopenikti. Her iki grup arasında sitopenik olgu sayılarının grup 1'de daha yüksek olduğu saptandı ($\text{OR}=12.5$, $\text{CI}=3.774-41.4$, $p<0.001$).

Grup 1 olguları tam kan parametreleri yönünden kendi aralarında değerlendirildiklerinde hipertansif gruplar (preeklampsi, kronik hipertansiyon ve gebeliğin indüklediği geçici hipertansiyon) arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Her iki grubun tam kan parametreleri Tablo 4.8'de ve sitopenik olgu durumu Tablo 4.9'de görülmektedir.

Tablo 4.8. Grup 1 ve grup 2 olgularının tam kan parametreleri

	Grup 1(n=31)	Grup 2 (n=32)	P
RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)*	4.4 $\pm$ 0.3 (3.8-5.4)	4.1 $\pm$ 0.4 (3.3-4.9)	0.02
Hb(g/dl)*	16.1 $\pm$ 1.4 (14.4-19.3)	15.2 $\pm$ 1.1 (12.9-17.7)	0.004
MCV (fl)*	111.1 $\pm$ 5.3 (101-125)	107.8 $\pm$ 7.8 (88-122)	0.11
MCH (pg) *	37.4 $\pm$ 2 (34.9-42.2)	36.3 $\pm$ 2.9 (29.5-40.7)	0.24
MCHC (g/dl) *	34 $\pm$ 1.3 (30.9-37.6)	33.6 $\pm$ 1.1 (31.5-35.6)	0.36
RDW (%)*	12.8 $\pm$ 2.7 (9.8-18.6)	11 $\pm$ 2 (9.7-17.2)	0.02
Retikülosit (%)*	5.7 $\pm$ 2.7 (3.6-15)	3.3 $\pm$ 1.6 (1-8)	<0.001
Normoblast (%)*	10.2 $\pm$ 17.1 (2-78)	3.6 $\pm$ 2.8 (0-12)	0.014
Lökosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$) *	6.9 $\pm$ 3.6 (1.6-14.6)	10.7 $\pm$ 3.5 (3.7-17)	<0.001
Nötrofil($\times 10^3/\text{mm}^3$) *	2.1 $\pm$ 2 (0.2-9.6)	4.8 $\pm$ 2.4 (1.3-10.4)	<0.001
Lenfosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$) *	3.4 $\pm$ 1.9 (0.2-8.8)	4.2 $\pm$ 1.9 (0.7-9.6)	0.04
Monosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$) *	0.8 $\pm$ 0.6 (0.1-2.1)	1.2 $\pm$ 0.6 (0.3-2.7)	0.01
Eozinofil ($\times 10^3/\text{mm}^3$) *	0.2 $\pm$ 0.2 (0.01-0.9)	0.3 $\pm$ 0.2 (0.01-0.8)	0.009
Bazofil ($\times 10^3/\text{mm}^3$) *	0.1 $\pm$ 0.1 (0.09-0.5)	0.1 $\pm$ 0.1 (0.04-0.4)	0.1
Trombosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$) *	168.2 $\pm$ 81.7 (16-359)	256 $\pm$ 602.4 (121-415)	<0.001
MPV (fl)*	8.9 $\pm$ 1.4 (7.4-13.4)	8.1 $\pm$ 0.9 (6.8-10)	0.01
PDW (%)*	17.1 $\pm$ 6.6 (8.1-33.8)	12.6 $\pm$ 3 (8.5-21)	0.02

*: Değerler ortalama $\pm$ SS (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Tablo 4.9. Grup 1 ve grup 2'nin sitopenik olgu durumu

Parametreler	Grup 1 (n=31)	Grup 2 (n=32)	Tek değişkenli lojistik regresyon analizi		
			OR	%95 CI	p
Nötropeni (%)	18 (58.1)	2 (6.2)	20.7	4.196-102.796	<0.001
Hafif derecede nötropeni	8 (25.8)	2 (6.2)	5.2	1.010-26.949	0.034
Orta derecede nötropeni	6 (19.3)	0 (0)	-	-	0.009
Ağır derecede nötropeni	4 (12.9)	0 (0)	-	-	0.036
Lenfopeni (%)	11 (35.5)	6 (18.7)	2.3	0.752-7.549	0.13
Nötropeni + Lenfopeni (%)*	4 (12.9)	0 (0)	-	-	<0.001
Trombositopeni (%)**	10 (32.2)	0 (0)	-	-	<0.001
Toplam	25 (80.6)	8 (25)	12.5	3.774-41.400	0.001

*: Nötropenik+Lenfopenik olgular nötropenik ve lenfopenik olgular içinde de sayılmıştır.

** : İzole trombositopenik olgu bulunmadığından toplam sayıya trombositopenik olgular eklenmemiştir.

Prematürite ve prematüre olgular

Sitopenik olguların prematürite durumları incelendiğinde grup 1'deki 18 nötroopenik olgunun 15'i, 11 lenfopenik olgunun 8'i, 4 nötroopenik+lenfopenik olgunun 3'ü ve 10 trombositopenik olgunun 9'u prematüre idi. Grup 2'de ise 2 nötroopenik olgunun her ikisi ve 6 lenfopenik olgunun 5'i prematüre idi. Grup 1'deki 25 sitopenik olgunun 20'si (%80) prematüre iken, grup 2'deki 8 sitopenik olgunun 7'si (%87.5) prematüre idi (Tablo 4.10).

Prematüre olgular incelendiğinde grup 1'in grup 2 ile karşılaştırılmasında toplam nötroopenik olgu sayısı (15'e karşı 2) (OR=15, $p<0.001$), orta derecede nötroopenik olgu sayısı (5'e karşı 0) ($p=0.026$), ağır derecede nötroopenik olgu sayısı (4'e karşı 0) ($p=0.05$) ve trombositopenik olgu sayısı (9'a karşı 0) ($p=0.004$) grup 1'de yüksek saptandı. Her iki grup arasında hafif derecede nötroopenik olgu sayısı (6'e karşı 2), lenfopenik olgu sayısı (8'e karşı 5) ve nötroopenik+lenfopenik olgu sayısı (3'e karşı 0) açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Grup 1'deki 9 trombositopenik olgulardan trombosit sayısı $<20000/\text{mm}^3$ olan olgu sayısı 1 (%11.1), trombosit sayısı $20000-50000/\text{mm}^3$ olan olgu sayısı 1 (%11.1) ve trombosit sayısı $50000-150000/\text{mm}^3$ olan olgu sayısı ise 7 (%77.7) olarak saptandı.

Grup 1'deki 25 prematüre olgunun 20'sinde (%80) sitopeni mevcuttu, grup 2'de ise 22 prematüre olgunun 7'sinde (%31.8) sitopeni mevcuttu. Prematüre olguların sitopeni oranları karşılaştırıldığında ise sitopenik olgu sayısı yine grup 1'de grup 2'ye göre yüksek saptandı (OR=8.57, CI=1.274-24.481, $p=0.002$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.10. Grup 1 ve grup 2'deki sitopenik olgularda prematürite durumu

Parametreler	Grup 1 (n=25)		Grup 2 (n=8)	
	Prematürite		Prematürite	
	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Nötropeni (%)	15 (60)	3 (12)	2 (25)	0 (0)
Hafif derecede nötropeni	6 (24)	2 (8)	2 (25)	0 (0)
Orta derecede nötropeni	5 (20)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Ağır derecede nötropeni	4 (16)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lenfopeni (%)	8 (32)	3 (12)	5 (62.5)	1 (12.5)
Nötropeni + Lenfopeni (%)*	3 (12)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Trombositopeni (%)**	9 (36)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Toplam	20 (80)	5 (20)	7(87.5)	1 (12.5)

*: Nötropenik+Lenfopenik olgular nötropenik ve lenfopenik olgular içinde de sayılmıştır.

** : İzole trombositopenik olgu bulunmadığından toplam sayıya trombositopenik olgular eklenmedi.

Tablo 4.11. Grup 1 ve grup 2'deki prematüre olguların sitopeni durumu

Parametreler	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=22)	Tek değişkenli lojistik regresyon analizi		
			OR	%95 CI	p
Nötropeni (%)	15 (60)	2 (9)	15	2.854-78.829	<0.001
Hafif derecede nötropeni	6 (24)	2 (9)	3.1	0.566-17.619	0.17
Orta derecede nötropeni	5 (10)	0 (0)	-	-	0.026
Ağır derecede nötropeni	4 (16)	0 (0)	-	-	0.05
Lenfopeni (%)	8 (32)	5 (22.7)	1.5	0.332-7.558	0.56
Nötropeni + Lenfopeni (%)*	3 (12)	0 (0)	-	-	0.09
Trombositopeni (%)**	9 (32)	0 (0)	-	-	0.004
Toplam	20 (80)	7 (31.8)	8.57	1.274-24.481	0.002

*: Nötropenik+Lenfopenik olgular nötropenik ve lenfopenik olgular içinde de sayılmıştır.

** : İzole trombositopenik olgu bulunmadığından toplam sayıya trombositopenik olgular eklenmedi.

Her iki grubun demografik bulgularında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanan anestezi işlemi ve doğum ağırlıklarının olgulardaki sitopeni ile ilişkileri incelendi. Farklı anestezi uygulamalarında olguların sitopeni durumları arasında her iki grup arasında ve grup içinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Grup 1’de nötroopenik olguların doğum ağırlıklarının nötroopenik olmayanlara göre daha düşük olduğu saptandı ($p=0.029$). Grup 1’in lenfopenik ve trombositopenik olgularında, grup 2’nin nötroopenik ve lenfopenik olgularında doğum ağırlıkları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

4.3. Periferik Yayma Bulguları

Grup 2’deki 2 olgunun periferik yaymasında parçalanmış nötrofil bulguları olması nedeniyle bu olgular nötrofiller açısından değerlendirme dışında tutuldu. Bu nedenle grup 2’nin periferik yayma bulguları nötrofiller açısından 30 olgu üzerinden, eritrosit ve dev trombositler yönünden ise 32 olgu üzerinden değerlendirildi.

4.3.1. Eritrosit

Eritrosit anormalliklerinin (sferositler, anizositoz, poikilositoz, polikromazi) grup 1’deki 31 olgunun 16’sında (%51.6), grup 2’deki 32 olgunun 7’sinde (%21.9) saptanması anlamlı farklı kabul edildi ($p=0.014$).

4.3.2. Lökosit

Nötrofil hipersegmentasyonu yönünden her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.1$), ortalama lob sayıları ve segmentasyon indeksi anormalliği grup 1’de grup 2’ye göre yüksek saptandı ($p<0.05$). Nükleer yapı bozukluğu grup 1’in %96.7’sinde, grup 2’nin ise %56.6’sında saptandı, bu farklılık anlamlı olarak değerlendirildi ($p<0.001$). Bozulmuş nükleus görüntüsüne yol açan kanca, yumru, etiket gibi projeksiyonlu nükleuslardı (Tablo 4.12).

Nötrofil sitoplazmik anormalliklerden sitoplazmik granül bozukluğu grup 1’in %61.3’ünde, grup 2’nin %31.2’inde saptandı, bu farklılık anlamlıydı ($p=0.017$). Benzer şekilde nötrofil sitoplazmik anormalliklerden membran

anormalliği grup 1’de grup 2’ye göre anlamlı yüksek saptandı (%35.5’e karşın %6.3) ($p=0.004$).

Displastik bulguların 100 nötrofil sayımı ile yapılan değerlendirilmesinde grup 1’in grup 2 ile karşılaştırılmasında bozulmuş nükleus (7.4 ± 2.9 ’a karşın 1.8 ± 1.6), sitoplazmik bozukluklardan granül dağılım anormalliği (2.7 ± 4 ’e karşın 0.9 ± 1.3) ve sitoplazmik membran protrüzyonu (0.8 ± 0.7 ’ye karşın 0.03 ± 0.2) bulguları grup 1’de yüksek bulundu ($p<0.05$). Sitoplazmik bozukluklardan hipogranülasyon (0.06 ± 0.2 ’ye karşın 0.09 ± 0.4), agranülasyon (0.03 ± 0.2 ’ye karşın 0), sitoplazmik membran bütünlük kaybı (0.7 ± 1.4 ’e karşın 0.3 ± 1.1) açısından her iki grup arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.12).

Bu durumda nötrofillerin periferik yayma bulgularından elde edilen veriler incelendiğinde sitoplazmik granül bozukluğu ve sitoplazmik membran anormalliği açısından her iki grup arasında anlamlı farklılığa yol açan bulguların grup 1’deki sitoplazmik granül dağılım anormallikleri ve membran protrüzyonları olduğu görülmektedir (Tablo 4.12).

4.3.3. Trombosit

Grup 1’de trombosit sayısının düşük saptanmasına, MPV ve PDW değerlerinin yüksek tespit edilmesine rağmen periferik yayma ile yapılan incelemede dev trombosit varlığı açısından karşılaştırıldığında grup 1’de sadece 3 olguda dev trombositler saptandı, bu 3 olguda da dev trombosit yüzdesi %1’di ve bu olgularda trombosit sayıları $<100000/\text{mm}^3$ idi. Dev trombosit yüzdeleri (0.1 ± 0.3 ’e karşın 0) ve dev trombosit bulunan olgu sayıları (3’e karşın 0) açısından karşılaştırma yapıldığında iki grup arasında farklılık saptanmadı ($p=0.07$).

Grup 1 olguları periferik yayma bulguları yönünden kendi aralarında değerlendirildiklerinde hipertansif gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.12. Grup 1 ve grup 2’de nötrofillerin periferik yayma bulgularının karşılaştırması

Parametreler	Grup 1 (n=31)	Grup 2 (n=30)***	P
Nükleus bulguları			
Nötrofil hipersegmentasyonu bulunan olgu sayısı (%)	2 (6.4)	0 (0)	0.1
Ortalama lob sayısı*	2.32±0.2 (1.87-2.62)	2.03±0.2 (1.2-2.48)	<0.001
Segmentasyon indeksi anormalliği(%)**	7 (22)	1 (3.3)	0.03
Nükleer yapı bozukluğu (%)	30 (96.7)	17 (56.6)	<0.001
Bozulmuş nükleus (100 nötrofilde) *	7.4±2.9 (3-14)	1.8±1.6 (0-5)	<0.001
Sitoplazmik bulgular			
Sitoplazmik granül bozukluğu (%)	19 (61.3)	10 (33.3)	0.017
Hipogranülasyon*	0.06±0.2 (0-1)	0.09±0.4 (0-2)	1
Agranülasyon*	0.03±0.2 (0-1)	0 (0)	0.3
Granül dağılım anormalliği*	2.7±4 (0-22)	0.9±1.3 (0-5)	0.02
Sitoplazmik membran anormalliği (%)	11 (35.5)	2 (6.6)	0.004
Membran protrüzyonu*	0.8±0.7 (0-2)	0.03±0.2(0-1)	0.006
Membran bütünlük kaybı*	0.7±1.4 (0-7)	0.3±1.1 (0-6)	0.06

*: Değerler ortalama±SS (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

** :İndeks >16.9 ise sonuç anormaldir

***: Grup 2’deki 2 olgunun periferik yaymasında parçalanmış nötrofil bulguları olması nedeniyle bu olgular nötrofiller açısından değerlendirme dışında tutuldu. Bu nedenle grup 2’nin periferik yayma bulguları nötrofiller açısından 30 olgu üzerinden değerlendirilmiştir.

4.4. Biyokimyasal Analiz Sonuçları

4.4.1. Vitamin B₁₂, Folat, Ferritin

Her iki grubun serum vitamin B₁₂, folat, ferritin düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Grup 1 ve grup 2'nin vitamin B₁₂, folat, ferritin düzeyleri

Parametreler	Grup 1 (n=31)	Grup 2 (n=32)	p
Vitamin B ₁₂ (pg/ml)*	420.5±255.1 (166.1-1058)	307.6±131.5 (122-653)	0.11
Folat (ng/ml)*	17.7±3.3 (9.2-20)	17.7±3.2 (10.1-20)	0.89
Ferritin (ng/ml)*	164.7±143.8 (23.7-848)	198.7±107.4 (102-635)	0.09

*: Değerler ortalama±SS (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

4.4.2. Hemoglobin Elektroforezi

Her iki grup hemoglobin elektroforezi açısından karşılaştırıldığında grup 1'de grup 2'ye göre Hb F düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu ($p<0.001$) ve Hb A düzeylerinin ise anlamlı düşük olduğu saptandı ($p<0.001$). Her iki grup Hb A₂ açısından anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 4.14).

Grup 1 olguları biyokimyasal analiz sonuçları yönünden kendi aralarında değerlendirildiklerinde hipertansif gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.14. Grup 1 ve grup 2'nin hemoglobin elektroforezi

Parametreler	Grup 1 (n=31)	Grup 2 (n=32)	p
Hb A*	28.2±7.9 (17-50.9)	36.8±6.9 (20-50.2)	<0.001
Hb A ₂ *	0.14±0.54 (0-2.2)	0	0.14
Hb F*	71.5±8.4 (48.5-82)	63.1±6.8 (49.8-80)	<0.001

*: Değerler ortalama±SS (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Olguların Takibi

Her iki grup olgular doğum sonrası 1 yıl boyunca geçirilen enfeksiyonlar bakımından değerlendirildiğinde grup 1 olgularının geçirdiği doktor tarafından tanı konulmuş enfeksiyon sayısının grup 2'ye göre yüksek olduğu görüldü (6.7 ± 4.6 'ya karşın 0.9 ± 1.1) ($p < 0.001$). Geçirilen enfeksiyonlar sınıflandırıldığında grup 1'de üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu ve akut bronşiolit sayıları grup 2'ye göre yüksek saptandı ($p < 0.05$), her iki grupta akut gastroenterit sayıları arasında anlamlı fark yoktu ($p = 0.2$) (Tablo 4.15).

1 yıl içerisinde 8'den fazla üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme sık enfeksiyon olarak tanımlanmaktadır (79). Buna göre grup 1 olgularında sık enfeksiyon sayısının grup 2'ye göre yüksek olduğu görüldü (9'a karşın 0) ($p < 0.001$). Sık enfeksiyon geçiren 9 olgunun 6'sının (%66.6) doğumda nötroopenik (3'ü hafif nötroopenik, 2'si orta derecede nötroopenik, 1'i ağır nötroopenik), 3'ünün (%33.3) nötroopenik+lenfopenik olduğu, periferik yaymalarında lökosit morfolojisi incelemesinde hepsinde nükleer yapı bozukluğu, 6'sında (%66.6) sitoplazmik anormalliklerden sitoplazmik granül bozukluğu ve 4'ünde (%44.4) ise membran anormalliği bulunduğu tespit edildi.

Çalışma grubunda bulunan 22 sitopenik olgunun 6'sında kontrol kan değerleri incelendi. Bu 6 olgunun tamamı doğumda nötroopenikti (3'ü nötroopenik+trombositopenik, 1'i ise nötroopenik+trombositopenik+lenfopenik) Bu olgulardan 2'sinden 1 aylıkken, 2'sinden 2 aylıkken, 1'inden 10 aylıkken ve 1'inden 1 yaşında kan örneği alındı. Bu olguların alınan kontrol kan örneklerinin hiçbirinde sitopeni yoktu. Bu olguların 2'sine periferik yayma incelemesi yapıldı. Yapılan bu periferik yaymalarında ise başlangıçta her ikisinde de olan lökositlerde nükleer yapı bozukluğu, sitoplazmik anormalliklerden sitoplazmik granül bozukluğu ve membran anormalliği bulgularından sadece sitoplazmik granül bozukluğunun devam ettiği tespit edildi (Tablo 4.16).

Tablo 4.15. Grup 1 ve grup 2 olgularının bir yıl içerisinde geçirdiği enfeksiyon sayılarının karşılaştırması.

Parametreler	Grup 1 (n=31)	Grup 2 (n=32)	p
Bir yıl içerisinde geçirilen			
Toplam enfeksiyon sayısı*	6.7±4.6 (2-19)	0.9±1.1 (0-3)	<0.001
Üst solunum yolu enfeksiyonu*	4.7±3.4 (0-14)	0.7±1 (0-3)	<0.001
İdrar yolu enfeksiyonu*	0.9±1.3 (0-5)	0.1±0.2 (0-1)	<0.001
Akut bronşiolit*	0.7±1.9 (0-10)	0.1±0.2 (0-1)	0.005
Akut gastroenterit*	0.2±0.6 (0-2)	0.1±0.4 (0-2)	0.2

*: Değerler ortalama±SS (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Tablo 4.16. Kontrol kan tetkiki alınan grup 1 olgularının (n=6) kan parametreleri

S. NO	Doğumda sitopeni durumu			Doğumda displastik değişiklikler			Kontrol kan alım zamanı	Kontrol kan sitopeni durumu	Kontrolde displastik değişiklikler*		
	Nötropeni	Lenfopeni	Trombositopeni	Nükleer yapı bozukluğu	Granül bozukluğu	Membran bozukluğu			Nükleer yapı bozukluğu	Granül bozukluğu	Membran bozukluğu
1	+	+	+	+	+	+	1 ay	-	-	+	-
2	+	-	+	+	-	-	2 ay	-	-	-	-
3	+	-	-	+	-	-	1 ay	-	-	-	-
4	+	-	-	+	-	-	10 ay	-	-	-	-
5	+	-	-	+	+	+	1 yaş	-	-	+	-
6	+	-	+	+	-	-	2 ay	-	-	-	-

*: Kontrol kan tetkiki yapılan olgulardan 2'sine periferik yayma incelemesi yapıldı

5. TARTIŞMA

Hipertansiyon gebelik sırasında görülen en yaygın sistemik rahatsızlıktır. Preeklampsi ve eklampsi, perinatal morbidite ve mortalitede belirgin derecede artışa neden olan obstetrik bir durumdur. Preeklampsi'de %5-14 arasında olan perinatal mortalite, eklampsi'de %13-38 arasında değişmektedir (33). Karşılaşılabilecek başlıca komplikasyonlar hem anneyi hem de bebeği etkileyebilir.

Gebelerde preeklampsi görülme sıklığı primigravidlerde %10-14, multigravidlerde ise %5.7-7.3 arasında değişmektedir. Başlıca genç annelerin ilk gebeliklerinde görülür (2). Çalışmamızda hipertansif gebeler genç popülasyon grubu içerisindeydi. Bununla birlikte hipertansif annelerin çoğunun ilk gebelikleri olduğu tespit edildi.

Her iki grubun söz konusu prenatal-neonatal özellikleri incelendiğinde gruplar arasında anne yaşı, gebelik sayısı, gebelik yaşı, gebelikteki girişimsel işlemler, mekonyum açısından fark yoktu ($p>0.05$). Grup 1'de uteroplazental yetersizlik ve hipoksi sonucu olduğu düşünülen nüks kord, deselerasyon, neonatal resüstasyon uygulama sayısının daha fazla, 1. ve 5. dk apgar skorlarının daha düşük olmasına rağmen bu fark anlamlı değildi ($p>0.05$).

İki grup arasında doğum şekli açısından anlamlı fark olmamasına rağmen doğumda uygulanan anestezi işlemi açısından grup 1'de genel anestezi uygulamasının daha fazla olması anlamlıydı. Bu anlamlı bulunan farklılığın grup 1 hastalarında oluşabilecek komplikasyonların daha çok olmasının beklenmesi üzerine bu grup hastalara genel anestezi işleminin grup 2'ye göre daha fazla yapılmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Preeklampsinin erken başlaması ve uzun sürmesi bebeğe giden besin maddelerinin azalmasına ve İUGG oluşmasına yol açabildiği belirtilmektedir (4, 5). Bebeğe ise en sık karşılaşılan sorun gelişme geriliğidir. Şiddetli preeklampsi olan kadınlardan doğan bebeklerin yaklaşık %55'inde gelişme geriliği saptanmıştır (6). Kronik hipertansiyonu olan gebelerde preeklampsi gelişsin veya gelişmesin intrauterin gelişme geriliği ve fetal ölüm görülme oranı oldukça yüksektir (24). Çalışmamızda doğum ağırlıkları incelendiğinde grup 1'de doğum ağırlıklarının grup 2'ye göre anlamlı

derecede düşük olduğu saptandı ($p=0.008$). Bu bulgu hipertansiyonun gebelerde uteroplental yetmezlik oluşturduğunu ve bunun da düşük doğum ağırlığına yol açtığını düşündürmüştür.

Hipertansif olguların % 1'inden azında şiddetli preeklampsi, %0.1'inde eklampsi vardır (2). Çalışmamızda preeklampitik grup içerisinde şiddetli preeklampsi tanısı almasını sağlayacak kan basıncının 160/110 mmHg'dan büyük oluşu, proteinürinin 24 saatte en az 5 gramın üzerinde oluşu, oligüri, trombositopeni, pulmoner ödem-siyanoz, dirençli serebral veya görme ile ilgili bozukluklar, dirençli epigastrik veya sağ üst kadran ağrısı bulgularından hiçbirisi mevcut değildi.

Grup 1'deki olguların %35.5'inin antihipertansif ilaç kullandığı tespit edildi. Karşılaştırılacak olgu sayısının az olması nedeniyle ilaç kullananların kendi aralarında karşılaştırılmasının sağlıklı yapılamamasına rağmen doğum ağırlığı, 1. ve 5. dk apgar skorlarının antihipertansif ilaç kullanma süresi ve kullanılan ilaç cinsinden etkilendiği sonucuna varılmıştır ($p>0.05$).

Kurlat ve ark.'nın yaptıkları çalışmada hipertansif annelerin bebeklerinde polisitemi riskinin genel popülasyondan 12.6 kat fazla olduğu gösterilmiş ve maternal hipertansiyonun fetal büyümeden bağımsız olarak anlamlı bir polisitemi riski oluşturduğu kanıtlanmıştır (7). Preeklampitik anne bebeğinde normoblastların arttığı ve bunun uteroplental hipoperfüzyona sekonder olduğu belirtilmektedir (8). Heilmann ve ark.'nın yaptıkları çalışmada preeklampitik anne yenidoğanları ile sağlıklı anne yenidoğanları kordon kanı değerleri karşılaştırıldığında hemoglobin ve MCV değerlerinin preeklampitik anne yenidoğanlarında daha yüksek olduğu, MCHC değerlerinin farklı olmadığı saptanmıştır (80). Preeklampitik anne yenidoğanlarında; bir çalışmada (81) hemoglobin miktarının, MCV, MCHC, RDW değerlerinin ve retikülosit sayılarının daha yüksek olduğu gösterilmiş olup, başka bir çalışmada (82) ise eritrositer seri parametrelerinde eritrosit sayısı, hemoglobin miktarı ve RDW artışı sonucu anizositozun olduğu normokromik, normositik eritrositemi gösterilmiştir. Bu araştırmacılar erken tanı ve tedavi için tüm hipertansif anne bebeklerinin rutin olarak polisitemi açısından taranmasını önermektedirler. Çalışmamızda doğum anında

hipertansif anne bebeklerinde eritrosit sayısı, hemoglobin değeri, retikülosit yüzdesi, normoblast sayısının kontrol grubuna göre anlamlı yüksek çıkması, uteroplental yetersizlik ve hipoksi nedeni ile gelişen eritropoez artışı ile açıklanabilir (83). Bununla birlikte çalışmamızda MCV, MCH, MCHC değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Preeklampsinin neonatal nötropeni için ve dolayısıyla prematüre yenidoğanlarda enfeksiyonlar için risk faktörü olduğu, bu nedenle erken tespit ile yüksek riskli yenidoğanlarda profilaktik tedavi uygulaması yapılabileceği önerilmektedir (13). Fakat bir çalışmada preeklampitik anne yenidoğanlarında lökosit sayılarında belirgin değişiklikler saptanmamıştır (82). Çalışmamızda ise lökosit indekslerinden lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit ve eozinofil sayıları, hipertansif grupta düşük saptandı ($p<0.05$). Bazofil sayılarında anlamlı değişiklik saptanmadı ($p=0.1$).

Söz konusu sitopenik olgu durumları incelendiğinde grup 1’de toplam nötropenik olgular grup 2’ye göre daha fazlaydı ($p<0.001$). Nötropenik olgular içinde hafif, orta ve ağır derecede nötropenik olgular çalışma grubunda fazla saptandı ($p<0.05$). Lenfopenik olgular açısından iki grup karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.13$). Lökositlerde bulduğumuz bu bulgular bize hipertansif anne yenidoğanlarının daha çok nötropenik olması ile enfeksiyonlara yatkın olabileceğini düşündürmektedir.

Nötrofillerin üretiminin azalmasına bağlı olarak nötropeni olduğu düşünülmekte, fakat altta yatan patofizyolojik mekanizma henüz bilinmemektedir (76). Koenig ve Christensen’in in vitro plasental çalışmasında plasenta ve kordon kanında nötrofil üretim inhibitörü tespit edilmiştir (84). Yine aynı araştırmacılar tarafından yapılan başka bir çalışmada nötropeni nedenini açıklayabilecek 3 hipotez olarak; nötrofil üretimini artıran büyüme faktörlerinin azalması, progenitör hücrelerin büyüme faktörlerine cevabının azalması ve nötrofil üretimini engelleyen inhibitör madde varlığı ortaya atılmıştır. Bu hipotezlerden büyüme faktörlerinin azalmasını açıklamak maksadıyla; hipertansif anne plasentasında koloni uyarıcı faktör (CSF) aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir.

Aynı zamanda plasentada nötrofil üretimini engelleyen inhibitör madde varlığı saptanmıştır. Fakat progenitör hücrelerin büyüme faktörlerine cevabının azalması gösterilememiştir (85). Başka bir çalışmada ise preeklampside Fas-Fas ligand etkileşiminin lökopenide rol oynayabileceği belirtilmiştir (86). Yakın bir zamanda yapılan bir çalışmada ise normal hematopoez regülasyonunda eritropoez ve granülopoez dengesinin oluşan hipoksi ve buna bağlı olarak gelişen retikülopoez artışı nedeniyle eritropoez yönüne kaydığı bildirilmiştir. Bu yüzden granülopoez için yeterli stem hücre kalmadığı, bunun sonucunda yetersiz granülopoez olduğu ve disgranülopoez geliştiği belirtilmiştir (87). Çalışmamızda hipertansif anne yenidoğanlarında saptanan nötropeninin söz konusu mekanizmaların bir veya birkaçı sonucu oluştuğu düşünülmektedir.

Bir çalışmada preeklampitik anne bebeğinde platelet aktivasyonun normotansif anne bebeklerine göre artmış olduğu gösterilmiştir (10). Preeklampitik annelerde uteroplental yetmezlik nedeniyle bebekte intrauterin gelişme geriliği olmakta ve düşük doğum ağırlığı olan yenidoğanlarda trombositopeni insidansı genel popülasyona oranla 2 kat yüksek olduğu belirtilmektedir (11). Benzer şekilde başka bir çalışmada normotansif annelere göre hipertansif annelerin yenidoğanlarının trombositopenik olma olasılığının daha fazla olduğu gösterilmiştir (12, 78). Çalışmamızda trombosit sayısı hipertansif grupta istatistiksel olarak düşük saptandı, trombosit indekslerinden MPV ve PDW değerleri çalışma grubunda anlamlı yüksek tespit edildi ($p<0.05$). Her iki grup trombositopenik olgu açısından karşılaştırıldığında ise grup 1'de trombositopenik olgu sayısının anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Bu bulgu hipertansif gebeliğin yenidoğanda trombositopeni için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Trombositopeninin altında yatan patofizyolojik mekanizma henüz bilinmemesine rağmen, plasenta düzeyindeki patolojiden kaynaklandığını belirten çalışmalar mevcuttur (88, 89). Bu çalışmalarda hipertansif anne plasentadaki segmental vazospazm ve vazodilatasyon sonucu oluşan hasarlı endotel bölümüne trombosit adheransı sonucu trombositopeni

meydana gelebileceği belirtilmiştir. Bu çalışmalara benzer şekilde Kleckner ve ark.'nın çalışmasında (90) anormal plasental endotel yüzeyinin trombosit yıkımına sebep olduğu, bunun sonucunda yenidoğanda oluşan trombositopeninin de doğum sonrası kısa sürede düzeldiği belirtilmiştir. Hipertansif annede DİK'e yol açan tanımlanmayan bir faktörün plasenta ile fetuse geçerek yenidoğanda trombositopeniye yol açtığı da rapor edilmiştir. Bunun kanıtı olarak söz konusu trombositopenik yenidoğanlarda fibrin yıkım ürünlerinin arttığı gösterilmiştir (88). Çalışmamızda hipertansif anne yenidoğanlarında saptanan trombositopeniye söz konusu çalışmalarda belirtilen anormal endotel yüzeyinin neden olabileceği düşünülmüştür.

Her iki grup arasında sitopenik olguların sayısının grup 1'de daha yüksek saptanması hipertansif anne yenidoğanlarının sitopeni açısından diğer yenidoğanlara göre daha büyük risk taşıdıklarını göstermektedir (OR=12.5, %95 CI=3.774-41.400). Grup 1 olgularının hipertansif grupları arasında tam kan parametreleri yönünden farklılık saptanmaması, farklı gebelik hipertansif hastalıklarının sitopeni geliştirme açısından benzer etkileri olduğunu düşündürmektedir.

Doğum esnasında farklı anestezi uygulamaları ile olguların sitopeni durumları arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Grup 1'de nötropenik olguların doğum ağırlıklarının nötropenik olmayanlara göre daha düşük olduğunun saptanması, doğum ağırlıkları düşük olan yenidoğanlarda nötropeni riskinin daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte sitopenik olguların da çoğunluğunun prematüre olduğu görülmüştür.

Prematüre olgular incelendiğinde toplam nötropenik olgu sayısı, trombositopenik olgu sayısı grup 1'de fazla saptanmış olup ($p<0.05$), Her iki lenfopenik olgu sayısı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Bu bulgu hipertansif gebeden doğan prematüre bebeklerin sitopeni açısından diğer prematürelere göre daha büyük risk taşıdıklarına işaret etmektedir (OR=8.57, %95 CI=1.274-24.481).

Sonuçta hipertansif gebeliğin sitopenilere yol açtığı görülmektedir. Hipertansif gebeliğin yenidoğanda lenfosit sayılarının belirgin düşmesine yol açtığı görülmekle birlikte hipertansif gebelikte lenfopenik yenidoğan sayısının

normal gebeliklere göre arttığı, fakat bu artışın anlamlı olmadığı saptandı. Bununla birlikte hipertansif gebelikte nötropeni ve trombositopeni bulgularının belirgin olduğu, nötropenik ve trombositopenik yenidoğanların sayısının anlamlı arttığı görüldü. Aynı şekilde hipertansif gebeliğin prematürite durumunu artırdığı ve prematüritenin de lenfopenide artışa sebep olmakla birlikte daha çok nötropeni ve trombositopeni bulgularında artışa neden olduğu saptandı.

Periferik yayma bulguları değerlendirildiğinde uteroplazental yetersizlik ve hipoksi nedeni ile gelişen eritropoez artışı ile açıklanabilen ve literatürde (82, 83) belirtilen eritrosit anormalliklerinin (sferositler, anizositoz, poikilositoz, polikromazi) grup 1'deki 31 olgunun 16'sında (%51.6), grup 2'deki 32 olgunun 7'sinde (%21.9) saptanması anlamlıydı ($p=0.014$). Bu bulgular bizi eritrositlerde displastik değişikliklerin hipertansif anne yenidoğanlarında daha fazla olduğu sonucuna ulaştırdı.

Periferik yaymada nötrofiller değerlendirildiğinde hipertansif anne yenidoğanlarında nötrofillerde displastik değişikliklerin daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu displastik değişikliklerin nedenleri olarak; vitamin B₁₂, folat ve demir eksiklikleri, toksik faktörler, kullanılan biyolojik ajanlar ve ilaçlar (ko-trimoksazol, kemoterapötikler, granülosit koloni stimüle edici faktör vb.) olabileceği bildirilmekle birlikte (91, 98, 99); çalışmamızda her iki grup olgularında vitamin ve demir eksiklikleri ile belirtilen diğer faktörler bulunmamaktaydı. Bunların yanında plasental yetmezlik ve buna bağlı oluşan hipoksinin disgranülopoeze neden olabileceği bildirilmiştir (87). Çalışmamızda displastik değişikliklerin hipoksiye sekonder gelişmiş olabileceği değerlendirilmiştir.

Grup 1'de trombosit sayısının düşük, MPV ve PDW değerlerinin yüksek tespit edilmesine rağmen, periferik yayma ile yapılan incelemede dev trombosit yüzdeleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmaması mevcut trombositopeniye kemik iliğinin aşırı olmayan cevabının olduğunu düşündürmektedir.

Grup 1 olgularının hipertansif grupları arasında periferik yayma bulguları yönünden farklılık saptanmaması, farklı gebelik hipertansif

hastalıklarının hücresel displazi geliştirme açısından benzer etkileri olduğunu düşündürmektedir.

Nötrofillerde görülen hipersegmentasyon genellikle folik asit ve vitamin B₁₂ eksikliği nedeniyle oluşmaktadır. Hücrelerdeki megaloblastik değişiklikler Deoksiribonükleik Asit (DNA) sentez azalması sonucu oluşmaktadır (91). Makedos ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, 28 preeklampitik gebe ile aynı yaştaki 26 sağlıklı gebeden alınan serumlarda homosistein, folik asit ve vitamin B₁₂ düzeyleri karşılaştırılmış ve preeklampitik grupta homosistein düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, fakat her iki grup arasında folik asit ve vitamin B₁₂ düzeylerinde fark bulunmamıştır (92). Rajkoviç ve ark.'nın yaptıkları çalışmada benzer şekilde preeklampsi ile plazma homosistein yüksekliği arasında ilişki saptanmış, fakat folik asit ve vitamin B₁₂ düzeyleri bakımından fark bulunmamıştır (93). Braekke ve ark.'nın (94), homosistein ve ilişkili metabolitlerinin (sisteini, kolin ve betain) maternal ve fetal plazma konsantrasyonlarını araştırmak için, 47 preeklampitik ve 51 sağlıklı gebeden oluşan çalışmalarında hem maternal hem fetal serumda folik asit ve vitamin B₁₂ konsantrasyonları açısından fark saptanmamıştır. Preeklampside homosistein düzeyleri ile ilgili makalelerin sistematik olarak gözden geçirildiği araştırmada, preeklampitik gebelerde folik asit ve vitamin B₁₂ konsantrasyonlarının, normotansif gebelere göre düşük olduğu gözlenmiş, fakat bu fark anlamlı bulunmamıştır (folik asit p=0.75; vitamin B₁₂ p=0.64) (95). Çalışmamızda hipertansif gebeliğin folik asit ve vitamin B₁₂ eksikliği ile ilişkisini araştırmak ve periferik yaymada hücrelerde görülmesi olası displastik değişiklikleri açıklamak için her iki grupta folik asit ve vitamin B₁₂ düzeyleri karşılaştırıldı. Çalışma ve kontrol grubu folik asit ve vitamin B₁₂ düzeyleri arasında fark bulunmadı (p>0.05).

Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi dünyada yaygın bir sorundur. Demir eksikliği bulunan infantlarda görsel ve işitsel potansiyellerde tedaviye rağmen sebat eden yavaşlama tespit edilmiş ve beyin gelişiminin halen devam etmekte olduğu bir dönemde ortaya çıkan demir eksikliğinin kalıcı hasara yol açabileceği belirtilmiştir (96). Bu nedenle de beyin gelişiminin halen devam ettiği erken neonatal ve perinatal dönem ayrı bir önem kazanmaktadır. Annede preeklampsi, eklampsi perinatal dönemde demir

eksikliğine yol açabilecek durumlardır (97). Vitamin B₁₂ ve folat eksikliği dışında demir eksikliğinin de nötrofillerde hipersegmentasyona yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur (98). Bir çalışmada ise demir eksikliğinde eritrositlerde anizositoz, poikilositoz ve sferositik hücrelerin yanında nötrofillerde hipersegmentasyon, membran bozuklukları, sitoplazmik anormallikler, bozulmuş nükleer yapılar, dev trombositler ve trombositozun artmış olduğu bildirilmiştir (99). Çalışmamızda hipertansif gebeliğin demir eksikliği ile ilişkisini araştırmak ve periferik yaymada hücrelerde görülmesi olası displastik değişiklikleri açıklamak için her iki grupta ferritin düzeyleri karşılaştırıldı. Çalışma ve kontrol grubu ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$).

Gestasyonun 3. ayından itibaren Hb F vücutta ana hemoglobin tipini oluşturur. Fetal dönemin son aylarında Hb A yapımı da başlar. Fetal hemoglobin, gestasyonun 6. ayından sonra hemoglobinin %90'ını, doğumda %70'ini oluşturur. Normal çocuk ve erişkinde ise %2'den azdır (43, 44). Hb F *invivo* olarak Hb A'ya göre daha fazla oksijen affinitesi gösterir. Bunun nedeni Hb F 2,3 difosfogliserat ile önemli bir etkileşime girmez ve bunun sonucunda Hb F içeren hücreler daha yüksek oksijen affinitesi göstererek anne kanında plasenta yoluyla daha fazla oksijen ekstraksiyonu yapabilme avantajı taşırlar (44). Uteroplasental yetmezliğe ve dolayısıyla hipoksiye yol açan hastalıklardan preeklampside Hb F düzeylerinin umbilikal kordda yükseldiğini gösteren çalışmalar (100, 101) yanında maternal serumda da yükseldiğini gösteren çalışmalar (102, 103) mevcuttur. Bizim çalışmamızda her iki grup hemoglobin elektroforezi açısından karşılaştırıldığında hipertansif grupta Hb F düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu ($p<0.001$) ve Hb A düzeylerinin ise istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptandı ($p<0.001$). Bu bulgunun uteroplasental yetmezlik ve hipoksinin fetuste geliştirdiği stresten kaynaklandığı düşünülmüştür. Her iki grup Hb A₂ açısından anlamlı fark göstermedi ($p>0.05$).

Grup 1 olguları biyokimyasal analiz sonuçları yönünden kendi aralarında değerlendirildiklerinde hipertansif gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Her iki grup olguları takibe alınarak 1 yıl boyunca hastaneye başvuru nedenleri, geçirdikleri enfeksiyonlar kayıt altına alındı. Her iki grup olguları 1 yıl boyunca geçirilen enfeksiyonlar bakımından değerlendirildiğinde grup 1 olgularının geçirdiği doktor tanılı enfeksiyon sayısının grup 2'ye göre anlamlı yüksek olduğu görüldü.

Daha sık enfeksiyon geçiren bebeklerin çoğunun (%72.2) doğumda nötroopenik olduğu, daha az oranda (%22.2) lenfopenik olduğu, periferik yaymalarında lökosit morfolojisi incelemesinde hepsinde nükleer yapı bozukluğu, çoğunda (%66.6) sitoplazmik granül bozukluğu ve daha az oranda ise (%38.8) membran anormalliği bulunduğu tespit edildi. Bu bize sık enfeksiyon geçirme ile doğumda nötroopeni ve nötrofillerde nükleer ve sitoplazmik displastik değişikliklerin pozitif ilişkisi olduğunu düşündürmektedir.

Çalışma grubunda bulunan sitopenik olgulardan düşük bir oranının kontrol kan değerleri incelenmesi nedeniyle tam sağlıklı bir değerlendirme yapılamamasına rağmen, bu olguların değişik aylarında alınan kontrol kan örneklerinin hiçbirinde sitopeni olmaması, yine bu olgulardan 2'sinde doğumda yapılan periferik yayma incelemesinde lökositlerde görülen nükleer yapı bozukluğu, sitoplazmik granül bozukluğu ve membran anormalliği bulgularından, kontrol periferik yayma incelemesinde sadece sitoplazmik granül bozukluğu tespit edilmesi, hipertansif gebeliğin yol açtığı hematolojik değişikliklerden sitopeniler dahil bir çoğunun kısa sürede düzeldiğini, fakat nötrofil granül bozukluğunun devam ettiğini göstermektedir. Bu bulgunun ise sık enfeksiyon geçirme için bir risk oluşturabileceği değerlendirilmektedir.

Kleckner ve ark.'nın çalışmasında hipertansif gebelikteki anormal plasental endotel yüzeyinin sebep olduğu neonatal trombositopeninin doğum sonrası kısa sürede düzeldiği belirtilmiştir (90). Başka bir çalışmada ise yenidoğanda oluşan nötroopeninin ortalama bir haftada düzeldiği gösterilmiştir (76). Fakat yapılan literatür taramasında oluşan displazilerin takibi konusunda çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden hipertansif olguların takibinde devam eden nötrofil granül bozukluğunun açıklaması için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, uteroplental yetmezliğe ve dolayısıyla hipoksiye yol açması nedeniyle hipertansif annelerin yenidoğanlarında doğum ağırlıklarının kontrol grubuna göre düşük olduğu, umbilikal kordda Hb F düzeylerinin, eritrosit sayılarının ve Hb düzeylerinin daha yüksek olduğu saptandı. Bununla birlikte hipertansif anne yenidoğanlarında nötropeni ve trombositopeninin daha fazla olduğu, periferik yaymalarında nötrofiller ve eritrositlerde displastik değişikliklerin daha fazla olduğu gözlemlendi. Hipertansif anne yenidoğanları enfeksiyon ve kanama riski başta olmak üzere birçok komplikasyona açıktırlar. Bu nedenle bu yenidoğanlar hematolojik açıdan dikkatle takip edilmelidir. Tam kan ve periferik yayma incelemesi, hipertansif gebeliklerin yenidoğanda neden olabileceği hematolojik komplikasyonların erken tanısında kullanılabilecek önemli bir laboratuvar yöntemidir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

1. Çalışmamızda genel bilgilere uygun olarak hipertansif anneler genç populasyon grubu içerisinde olduğu ve hipertansif annelerin çoğunun ilk gebelikleri olduğu tespit edilmiştir.
2. Gebelik yaşları (haftaları) arasında anlamlı fark bulunmayan her iki grubun prenatal-neonatal özellikleri incelendiğinde gruplar arasında anne yaşı, gebelik sayısı, gebelikteki girişimsel işlemler, mekonyum, nukal kord, deselerasyon, neonatal resüstasyon uygulama sayısı, 1. ve 5. dk apgar skorları, neonatal ölüm açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
3. İki grup arasında doğum şekli açısından anlamlı fark olmamasına rağmen doğumda uygulanan anestezi işlemi açısından grup 1'de genel anestezi uygulamasının daha fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
4. Doğum ağırlıkları incelendiğinde ise grup 1'de doğum ağırlıklarının grup 2'ye göre düşük olduğu saptanmıştır.
5. Hipertansif gebeler tarafından kullanılan ilaçlara bağlı ciddi yan etkiler gözlenmemiştir ve ilaç kullanmayanlarla karşılaştırması yapıldığında doğum ağırlıkları, 1. ve 5. dk apgar skorları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. İlaç kullananların kendi aralarında karşılaştırılmasında da, doğum ağırlıkları, 1. ve 5. dk apgar skorlarının antihipertansif ilaç kullanma süresi ve kullanılan ilaç cinsinden etkilenmediği sonucuna varılmıştır.
6. Grup 1'de eritrosit sayısı, hemoglobin değeri, retikülosit yüzdesi, normoblast sayısı grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Her iki grup arasında MCV, MCH, MCHC değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.
7. Lökosit indekslerinden lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit ve eozinofil sayıları, grup 1'de istatistiksel olarak düşük saptanmıştır. Bazofil sayılarında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

8. Grup 1'de trombosit sayısı istatistiksel olarak düşük saptanmıştır ve trombosit indekslerinden MPV ve PDW değerleri ise yüksek tespit edilmiştir.
9. Dev trombositler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
10. Sitopeni durumları incelendiğinde grup 1'de toplam nötropenik olgular grup 2'ye göre istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur. Benzer şekilde nötropenik olgular içinde hafif, orta ve ağır derecede nötropenik olgular grup 1'de istatistiksel olarak fazla saptanmıştır. Lenfopenik olgular açısından iki grup karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Grup 1'de trombositopenik olgu sayısı anlamlı yüksek tespit edilmiştir.
11. Grup 1'deki 31 olgunun 25'inin (%80.6) sitopenik, grup 2'de ise 32 olgunun 8'inin (%25) sitopenik olduğu belirlenmiştir. Her iki grup arasında sitopenik olgular grup 1'de istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur.
12. Sitopenik olguların prematürite durumları incelendiğinde grup 1'de 25 sitopenik olgunun 20'sinin (%80) prematüre, grup 2'de ise 8 sitopenik olgunun 7'inin (%87.5) prematüre olduğu belirlenmiştir. Bu bize sitopenik olguların çoğunluğunun prematüre olduğunu göstermektedir.
13. Prematüre olgular incelendiğinde toplam nötropenik olgu sayısı, orta ve ağır derecede nötropenik olgu sayısı, trombositopenik olgu sayısı grup 1'de istatistiksel olarak fazla saptanmıştır. Her iki grup arasında hafif derecede nötropenik olgu sayısı, lenfopenik olgu sayısı ve nötropenik+lenfopenik olgu sayısı açısından anlamlı fark bulunmamıştır.
14. Eritrositlerde displastik değişikliklerin grup 1'de daha fazla olduğu görülmüştür.
15. Nötrofil hipersegmentasyonu yönünden her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ortalama lob sayıları ve segmentasyon indeksi anormalliği grup 1'de grup 2'ye göre yüksek saptanmıştır.

16. Lökositlerde nükleer yapı bozukluğu, sitoplazmik anormalliklerden sitoplazmik granül bozukluğu ve membran anormalliği grup 1'de grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlar hipertansif anne yenidoğanlarında nötrofillerde displastik değişikliklerin daha fazla olduğunu göstermektedir.
17. Her iki grup arasında folik asit, vitamin B₁₂ ve ferritin düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.
18. Her iki grup hemoglobin elektroforezi açısından karşılaştırıldığında grup 1'de Hb F düzeylerinin grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu ve Hb A düzeylerinin ise istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptanmıştır. Her iki grup Hb A₂ açısından anlamlı fark göstermemiştir.
19. Her iki grup olguları 1 yıl boyunca geçirilen enfeksiyonlar bakımından değerlendirildiğinde grup 1 olgularının geçirdiği doktor tanılı enfeksiyon sayısının grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür.
20. Sitopenik yenidoğanların sitopenilerinin doğum sonrası kısa süre içerisinde düzeldiği saptanmıştır.
21. Sık enfeksiyon geçirenlerin doğumda çoğunun nötroopenik olduğu, periferik yaymalarında lökositlerde tüm olgularda nükleer yapı bozukluğu, çoğunda sitoplazmik anormalliklerden sitoplazmik granül bozukluğu ve daha az oranda membran anormalliği bulunduğu, kontrollerde tam kan değerlerinin normale dönmesine rağmen morfolojik incelemede nötrofillerde sitoplazmik granül bozukluğunun devam ettiği görülmüştür.

6.2. Öneriler

Hipertansif anne yenidoğanları enfeksiyon ve kanama riski başta olmak üzere birçok komplikasyona açıktırlar. Bu nedenle bu yenidoğanlar hematolojik açıdan dikkatle takip edilmelidir. Tam kan ve periferik yayma incelemesi, hipertansif gebeliklerin yenidoğanda neden olabileceği hematolojik komplikasyonların erken tanısında kullanılabilecek önemli bir laboratuvar yöntemidir.

Erken tanı ve tedavi için tüm hipertansif anne bebeklerinin rutin olarak polisitemi veya anemi, nötropeni, trombositopeni gibi sitopeniler açısından taramaları ve doğum sonrası büyüme ve gelişme parametrelerinin izleniminin yanısıra hematolojik parametreler açısından da izlenmeleri gereklidir.

7. KAYNAKLAR

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183: 1–22.
2. Sibai BM. Hypertension in pregnancy in: Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL (eds). *Obstetrics Normal & Problem Pregnancies* (3rd Ed). Churchill Livingstone pp. 1996; 935–987.
3. Khong TY, Sawyer JH, Heryet AR. An immunohistologic study of endothelialization of uteroplacental vessels in a human pregnancy—evidence that endothelium is focally disrupted by trophoblast in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167: 751–756.
4. Barden A, Beilin LJ, Ritchie J, Croft KD, Walters BN, Michael CA. Plasma and urinary 8-iso-prostane as an indicator of lipid peroxidation in preeclampsia and normal pregnancies. *Clin Sci.* 1996; 91: 711–718.
5. Ghabour MS, Eis ALW, Brockman DE, Pollock JS, Myatt L. Immunohistochemical characterization of placental nitric oxide synthase expression in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173: 687–694.
6. Campbell S, Pearce JM, Cohen–Overbeek T. Hernandez C. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1986; 68: 649–653.
7. Kurlat I, Sola A. Neonatal polycythemia in appropriately grown infants of hypertensive mothers. *Acta Paediatr.* 1992; 81: 662–664.
8. Salafia CM, Ghidini A, Pezzullo JC, Rosenkrantz TS. Early neonatal nucleated erythrocyte counts in preterm deliveries: clinical and pathologic correlations. *J Soc Gynecol Investig.* 1997 May-Jun; 4(3): 138–143.
9. Lott DG, Zimmerman MB, Labbé RF, Kling PJ, Widness JA. Erythrocyte zinc protoporphyrin is elevated with prematurity and fetal hypoxemia. *Pediatrics.* 2005 Aug; 116(2): 414–422.

10. Klein B, Faridi A, Amo-Takyi BK, Heilmann L, Von Tempelhoff GF, Rath W. Neonatal platelet activation in preeclampsia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2001 Jan; 7(1): 29-32.
11. Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Stoddard RA, Sola-Visner MC, Lambert DK, Kiehn TI, Ainsworth S. Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital healthcare system. *J Perinatol*. 2006 Jun; 26(6): 348-353.
12. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA, Mason RA. How often does maternal preeclampsia-eclampsia incite thrombocytopenia in the fetus? *Obstet Gynecol*. 1987 Mar; 69(3 Pt 1): 292-295.
13. Greco P, Manzionna M, Vimercati A, Loverro G, Mautone A, Selvaggi L. Neutropenia in neonates delivered of women with pre-eclampsia. *Acta Biomed Ateneo Parmense*. 1997; 68 Suppl 1: 91-94.
14. Cunningham G, Gant N, Leveno K, Gilstrap L, Hauth J, Wenstrom K. *Williams Obstetrics*, 21 st ed. 2001; 568-618.
15. Douglas KA, Redman CWG. Eclampsia in the United Kingdom. *Br Med J*. 1994; 309: 1395.
16. Saito S, Takeda Y, Sakai M, Nakabayahi M, Hayakawa S. The incidence of pre-eclampsia among couples consisting of Japanese women and Caucasian men. *J Reprod Immun*. 2006; (70): 93-98.
17. Dahlstrom BL, Ellstrom EM, Bukholm G, Loian A. Changes in the prevalence of pre-eclampsia in Akershus Country and the rest of Norway during the past 35 years. *Acta Obstet Gynecol*. 2006; 85: 916-921.
18. Jenny EM, Baker PN. Hypertensive diseases and eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2002; 14: 119-125.

19. Gül A, Şimşek Y. Preeklampsi-eklampsi insidansımız ve mevsimlere göre dağılımı. *Perinatoloji Dergisi*. 2000; 8(1): 30-32.
20. Özkınay E, Kazandı M. Preeklampsi. Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A (ed). *Obstetrik Maternal–Fetal Tıp & Perinatoloji*. MN Medikal & Nobel Basın Yayın Ticaret. 2001; 625–652.
21. Kaya E. Gebelik hipertansiyonu, Preeklampsi–eklampsi: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A (ed). *Obstetrik Maternal–Fetal Tıp & Perinatoloji*. MN Medikal & Nobel Basın Yayın Ticaret. 2001; 661 – 675.
22. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1982; 142: 159–167.
23. Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of pregnancy–induced hypertension. *Am J Hypertens*; 14 Suppl. 2001; 178-185.
24. Scoot JR. Hypertensive disorders of pregnancy. In: Scoot JR Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN (eds) *Danforth's Obstetrics and Gynecology* Lippincott–Raven, Philadelphia. 1997; 351–365.
25. Redman CW, Sargent IL. The pathogenesis of pre–eclampsia. *Gynecol Obstet Fertil*. 2001; 29: 518–522.
26. Sibai BM, Ewel M, Levine RJ et al. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177: 1003–1010.
27. Mires GJ, Willams FL, Leslie J, Howie PW. Assessment of uterine arterial notching as a screening test for adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179: 1317–1323.
28. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype.

One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? J Clin Invest. 1997; 99: 2152–2164.

29. Brenner B, Blumenfeld Z. Thrombophilia and fetal loss. Blood Rev. 1997; 11: 72–79.
30. Brenner B, Mandel H, Lanir N et al. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. Br J Haematol. 1997; 97: 551–554.
31. Kalter H: Decreased maternal serum magnesium concentration and adverse fetal outcome in insulin dependent diabetic women. Obstet Gynecol. 1988; Vol 71, No 1, Jön: 143–144.
32. Peters JH, Ginsberg MH, Bohl BP, Sklar La, Cochrane CG. Intravascular release of intact cellular fibronectin during oxidant-induced injury of the invitro perfused rabbit lung. J Clin Invest. 1986; 78: 1596–1603.
33. Pritchard JA, Mc Donald PC, Gant NF. Hypertensive diseases and HELLP Syndrome. Williams Obstetrics (21th ed) Appleton Century-Crofts, Norwalk. 1985; 51: 21-31.
34. Dennis EJ, Mc Farland KF, Hester LL. The Preeclampsia-eclampsia Syndrome. Obstet Gynecol (4th ed). Harper and Row, Philadelphia. 1982; 455-474.
35. Roering TP, Haller NA, Montgomery MA, Freeman EJ, Hopkins MP. The role of ATI angiotension receptor activation in the pathogenesis of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1998; 178: 1307–1312.
36. Thomson M, Mcinnes RR, Willard HF: Genetics in Medicine. 5th ed, Philadelphia, B. Saunders Company. 1991; 12: 202-229.
37. Huisman THJ. The structure and function of normal and abnormal hemoglobins. Br Clin Haematol 1993; 6: 1-7.

38. Şişli N. Hemoglobin varyantları. İnsan Biyokimyası. Palme Yayıncılık, Ankara. 2002; 134-144.
39. Champe PC, Harvey RA. Globuler ve Fibroz Proteinler. Lippincott Biyokimya Nobel Kitabevleri, Ankara. 1997; 401-419.
40. Clarke GM, Higgins TN. Laboratory Investigation of hemoglobinopathies and thalassemias. Clin Chem. 2000; 46(8B): 1284-1290.
41. Çürük MA, Dimovski AJ, Baysal E, Gu LH, Kutlar F, Molchanova TP, Webber BB, Altay Ç, Gürgey A, Huisman TH. Hb Adana or alpha 2 (59)(E8)Gly>Asp beta 2,a severely unstable alpha 1-globin variant, observed in combination with the (alpha) 20.5 Kb alpha-thal-1 deletion in two Turkish patients. Am J Hematol. 1993; 44: 270-275.
42. Çoban A. Yenidoğan ve hastalıkları-perinatoloji. Pediatri. 1993; 1(6): 177–185.
43. Toppare FM. Genel Obstetrik-Fetal fizyoloji, erken neonatal fizyoloji. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Ankara. 1996; 2: 233–237.
44. Gedikoğlu G. Yenidoğanda hemopoetik adaptasyon. Pediatri cilt II Nobel Tıp Kitapevleri İstanbul.1993; 16: 347-349.
45. Buchanan GR. Hematopoetik Diseases. Oskis Pediatrics 3rd Edition. Lippincott Williams and Wilkins. 1999; 62: 358–368.
46. Büyükyazı C. Annelerde ve bebeklerde ferritin ve hemoglobin düzeyleri. Uzmanlık Tezi. 1997; 1–10.
47. Wintrobe MM. Wintrobe's Clinical Hematology. 9th ed. Philadelphia, Lea & Febiger. 1993: 944-964.
48. Bithell TC. Platelets and megakaryocytes In: Clinical Hematology, 9th edition, (Eds) Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. Lea

and Febirger. 1993; 511-539.

49. Massawe SN, Urassa EN, Mmari M, Ronquist G, Lindmark G, Nystrom L. The complexity of pregnancy anemia in Dar-es-Salaam. *Gynecol Obstet Invest.* 1999; 47: 76-82.
50. Williams MD, Wheby MS. Anemia in pregnancy. *Med Clin North Am.* 1992; 76: 631-647.
51. Wilson RD, Davies G, Desilets V, Reid GJ, Summers A, Wyatt P, Young D. Genetics Committee and Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynecol Can.* 2003; 25: 959-973.
52. Aubard Y, Darodes N, Cantaloube M. Hyperhomocysteinemia and pregnancy: review of our present understanding and therapeutic implications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000; 93: 157–165.
53. Dikmen M. Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enziminin moleküler biyolojisi ve hastalıklarla ilişkisi. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 2004; 5: 9-16.
54. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA.* 1993; 270: 2693-2698.
55. Ashfield-Watt PAL, Moat SJ, Doshi SN, McDowell IFW. Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease. What is the link? *Biomed Pharmacoter.* 2001; 55: 425-433.
56. De La Calle M, Usandizaga R, Sancha M, Magdaleno F, Herranz A, Cabrillo E. Homocysteine, folic acid and B-group vitamins in obstetrics and gynecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003; 107: 125-134.

57. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate and homocysteine. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2003; 1: 62-81.
58. Stabler SB, Allen RH. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. Annu Rev Nutr. 2004; 24: 299-326.
59. Refsum H. Folate, vitamin B12 and homocysteine in relation to birth defects and pregnancy outcome. Br J Nutr. 2001; 85: 109-113.
60. Ülkü B. Anemiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri; Anemiler Sempozyumu. 2001; 25: 23–32.
61. Eritrositlerin Bozuklukları. Cecil Essentials of Medicine (Türkçe baskı), 5. Edisyon, Nobel Tıp Kitabevleri. 2002; 48: 421–422.
62. Beşışık SK. Demir Eksikliği Anemisi, Klinik Hematoloji Nobel Tıp Kitabevleri. 2003; 4: 47–62.
63. Soner G, Kurdoğlu G. Beslenme ve Beslenme Bozuklukları-Mineraller. Pediatri Cilti. Nobel Tıp Kitabevi. 1993; 7: 369–376.
64. Ganong WF, Digestion and Absorption. Review of Medical Physiology. 15th Edition. Appleton and Lange. 1991; 25: 437–447.
65. Plazma Proteins, Immunoglobulins and Clotting factors. Harpers Biochemistry. 22th Edition. 1991; 58: 613-614.
66. Foirbanks VF, Beutler E. Iron Deficiency. Williams Hematology 5th edition USA Mc Grow-Hill. 1995; 46: 490–506.
67. Bozdağ H, Ertekin K, Kutlu T, Öztürk G, Eren S. Akut faz reaktanı olarak ferritin ve erken doğum doğum tehdidinde kullanımı. Zeynep Kamil Tıp Bülteni. 2003; 1: 13–18.
68. Choi WJ, Pai SH, Im MW, Kim SK. Change in transferrin receptor concentrations with age. Clin Chemistry. 1999; 45(9): 1562-1563.

69. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KS, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Hematological Disorders-Anemia. Williams Obstetrics Hot Edition. USA. The Mc Grow-Hill Companies. 2001; 47: 1308–1310.
70. Milman N, Bergholt T, Byg KE, Eriksen L, Gnaudal N. Iron status and iron balance during pregnancy. A critical reappraisal of supplementation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999; 78: 749-757.
71. Brugnara C, Zurokowski D, Dicanzio J, Boyd T, Plato. Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. *JAMA*. 1999; 281: 225–230.
72. Allen HL. Anemia and iron deficiency; effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71: 1280-1284.
73. Georgieff MK, Wewerka SW, Nelson CA, deRegnier RA. Iron Status at 9 months of infants with low iron stores at birth. *J. Pediatr*. 2002; 141: 405–409.
74. Rosenkrantz TS. Polycythemia and hyperviscosity in the newborn. *Semin Tromb Hemost*. 2003; 29: 515-527.
75. Robert DC, Maheshwari A. Neutropenia in the neonatal intensive care unit. *Neoreviews*. 2004; 5: 431-443.
76. Sharma G, Nesin M, Feuerstein M, Bussel JB. Maternal and neonatal characteristics associated with neonatal neutropenia in hypertensive pregnancies. *Am J Perinatol*. 2009; 26: 683-690.
77. Fraser SH, Tudehope DI. Neonatal neutropenia and thrombocytopenia following maternal hypertension. *J Paediatr Child Health*. 1996; 32: 31-34.
78. Özgür D, Pınar Y, Levent T, Ali RE, Vedat A, Ercüment M. Preeklampsinin Konservatif Tedavisinde Metoprolol ve Nifedipin Kullanımının Karşılaştırılması. *Perinatoloji Dergisi*. 2008; 16(1): 19–25.

79. Stiehm ER. Immunologic Disorders in infant and children. 5th edition Elsevier Saunders Company, Pennsylvania. 2004; 427-446.
80. Heilmann L, Rath W, Pollow K. Fetal hemorheology in normal pregnancy and severe preeclampsia. Clin Hemorheol Microcirc. 2005; 32(3): 183-190.
81. Catarino C, Rebelo I, Belo L, Rocha-Pereira P, Rocha S, Bayer Castro E, Patrício B, Quintanilha A, Santos-Silva A. Erythrocyte changes in preeclampsia: relationship between maternal and cord blood erythrocyte damage. J Perinat Med. 2009; 37(1): 19-27.
82. Huang SC, Chang FM. The adverse effect on fetal hemogram by preeclampsia: marked anisocytosis with normocytic, normochromic erythrocythemia as well as thrombocytopenia. Early Hum Dev. 1994 May; 37(2): 91-98.
83. Gordon EA. Polycythemia and hyperviscosity of the newborn. J Perinat Neonatal Nursing. 2003; 17: 209-219.
84. Koenig JM, Christensen RD. Incidence, neutrophil kinetics and natural history of neonatal neutropenia associated with maternal hypertension. N Engl J Med. 1989; 321: 557-562.
85. Koenig JM, Christensen RD. The mechanism responsible for diminished neutrophil production in neonates delivered of women with pregnancy induced hypertension. Am J Obstet Gynecol. 1991: 165-167.
86. Kuntz TB, Christensen RD, Stegner R, Duff P, Koenig JM. Fas and Fas ligand expression in maternal blood and umbilical cord blood in preeclampsia. Pediatr Res. 2001; 50: 743-749.
87. Moallem M, Koenig JM. Preeclampsia and neonatal neutropenia. Neoreviews. 2009; 10: 454-459.

88. Moodley J, Naidu S, Chetty D, Adhikari M, Gouws E. Neonatal thrombocytopenia in preeclamptic women with low platelet counts. Hypertension in pregnancy. 1996; 15(3): 297-304.
89. Pritchard JA, Cunningham FC, Mason MA. Coagulation change in eclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1975; 124: 855-864.
90. Kleckner HB, Giles HR, Corrigan JJ. The association of maternal and neonatal thrombocytopenia in high risk pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 1977; 128: 235-238.
91. Westerman DA, Evans D, Metz J, Neutrophil hypersegmentation in iron deficiency anaemia: a case-control study. Br J Haematol. 1999; 107: 512-515.
92. Makedos G, Papanicolaou A, Hitoglou A. Homocysteine, folic acid and B₁₂ serum levels in pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2007; 275: 121–124.
93. Rajkovic A, Catalano PM, Malinow MR. Elevated homocysteine levels with preeclampsia. Obstet Gynecol. 1997; 90: 168-71.
94. Braekke K, Ueland PM, Harsem NK, Karlsen A, Blomhoff R, Staff AC. Homocysteine, cysteine, and related metabolites in maternal and fetal plasma in preeclampsia. Pediatr Res. 2007; 62: 39-324.
95. Mignini LE, Latthe PM, Villar J, Kilby MD. Mapping the theories of preeclampsia: the role of homocysteine. Obstet Gynecol. 2005; 105: 411-425.
96. Algarin C, Peirano P, Garrido M, Pizarro F, et al. Iron deficiency anemia in infancy: long lasting effects on auditory and visual system functioning. Pediatr Res. 2003; 53: 217-223.
97. Chockalingam UM, Murphy E, Ophoven JC, Weisdorf SA, et al. Cord transferrin and ferritin values in newborn infants at risk for prenatal uteroplacental insufficiency and chronic hypoxia. J Pediatr. 1987; 111: 283-286.

98. Düzgün S, Yıldırım Y, Çetinkaya F. Neutrophil hypersegmentation and thrombocytosis in children with iron deficiency anemia. *Turk J Pediatr.* 2005; 47: 251-254.
99. Yetgin S, Aslan D, Ünal S, Taviş B, Kuşkonmaz B, Elmas SA, Olcay L, Çetinkaya DU. Dysplasia and disorder of cell membrane integrity in iron deficiency anemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2008; 25: 492-501.
100. Sinha HB, Mukherjee AK, Bala D. Cord blood haemoglobin (including fetal hemoglobin), and nucleated red cells in normal and toxemic pregnancies. *Indian Pediatr.* 1972; 9 (9): 540-543.
101. Neumayer E. The fetal Hb content in umbilical venous blood in newborn infants of mothers with late pregnancy toxemia. *Zentralbl Gynecol.* 1966; 88(40): 1348-1350.
102. Castren O, Salmi A. Fetal hemoglobin. Its significance in assessing the duration of pregnancy and the effect of late toxemia on fetal hemoglobin. *Ann Chir Gynaecol Fenn.* 1959; 48: 542-551.
103. Olsson MG, Centlow M, Rutardóttir S, Stenfors I, Larsson J, Hosseini-Maaf B, Olsson ML, Hansson SR, Akerström B. Increased levels of cell-free hemoglobin, oxidation markers, and the antioxidative heme scavenger alpha(1)-microglobulin in preeclampsia. *Free Radic Biol Med.* 2009 Oct 30. [Epub ahead of print]