



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM
ANABİLİM DALI

PREEKLAMPTİK GEBELERDE UMBİLİKAL KORD KANINDAKİ
ERİTROBLAST DÜZEYİNİN FETAL ASFİKSİ VE PERİNATAL
SONUÇLARLA İLİŞKİSİ

Dr. Feyza BAYRAM

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2008



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM
ANABİLİM DALI

PREEKLAMPTİK GEBELERDE UMBİLİKAL KORD KANINDAKİ
ERİTROBLAST DÜZEYİNİN FETAL ASFİKSİ VE PERİNATAL
SONUÇLARLA İLİŞKİSİ

Dr. Feyza BAYRAM

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Candan CENGİZ

BURSA – 2008

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET	i
İNGİLİZCE ÖZET	ii
GİRİŞ	1
GEREÇ VE YÖNTEM	19
BULGULAR	22
TARTIŞMA VE SONUÇ	31
KAYNAKLAR	38
TEŞEKKÜR	47
ÖZGEÇMİŞ	48

ÖZET

Amaç: Preeklampitik gebelerde doğum esnasında umbilikal kord kanında bakılan eritroblast (NRBC) sayısının fetal asfiksiyi saptamada prediktif etkinliğini ve güvenilirliğini belirlemek ve bunun perinatal sonuçlar ile ilişkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2007 ile Ocak 2008 tarihleri arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvuran 28-41 gebelik haftaları arası, 21 preeklampitik (Grup I), 22 preeklampitik ve fetal gelişme geriliği olan (Grup II) ve 25 herhangi bir obstetrik problemi olmayan sağlıklı (Grup III) olmak üzere 68 gebe çalışma kapsamına alınmıştır. Doğumda umbilikal kord kanından alınan örneklerde periferik yaymada NRBC sayısı, hemogram ve kan gazı çalışıldı. İstatistiksel değerlendirme de; Ki-kare, Mann-Whitney U ve ANOVA testi, çoklu ve lojistik regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Gruplar arasında demografik özellikler açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Ortalama NRBC sayısı, preeklampitik grupta (17.1 ± 6.8 NRBC / 100 wbc) kontrol grubundan (9.9 ± 2.7 NRBC / 100 wbc) anlamlı olarak yüksek bulundu. Preeklampitik ve fetal gelişme geriliği olan grubun (Grup II) NRBC sayısı ise, diğer iki gruptan belirgin olarak yüksekti (26.3 ± 7.5 NRBC / 100 wbc). ROC analizinde, fetal asidoz için NRBC'nin eşik değeri 18.5 NRBC / 100 wbc olarak hesaplandı (sensitivite %94.4, spesifite %80).

Sonuç: NRBC sayısı, preeklampitik gebelerde perinatal asfiksiyi öngörmeye etkin bulunmuştur ve erken neonatal sonuçları değerlendirirken güvenilir bir parametre olarak kullanılabilir. Ayrıca NRBC değerinin, fetal asfiksisinin süresini ve derecesini belirlerken yararlı bir parametre olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Preeklampsi, eritroblast sayısı, fetal asfiksi

SUMMARY

THE RELATION OF UMBILICAL CORD ERYTHROBLAST LEVEL WITH FETAL ASPHYXIA AND PERINATAL OUTCOMES IN PREECLAMPTIC PREGNANCIES

Objective: Our objective is to investigate the predictive value and confidentiality of umbilical cord blood erythroblast count at birth in defining fetal asphyxia in preeclamptic pregnant and its relation with perinatal outcomes.

Material and method: Totally 68 pregnant women at 28-41 gestational age; 21 preeclamptic (group I), 22 preeclamptic with intrauterine growth retarded fetus (group II) and 25 women without any obstetric problem; referred to Uludag University Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology between Jan. 2007-Jan. 2008, were included in our study. The umbilical cord blood at birth is analyzed for NRBC count in peripheral sample, hemogram, and blood gas. For statistical analysis; Chi-square, Mann-Whitney U and ANOVA tests, multiple and logistic regression analysis is used.

Results: The demographic characteristics between groups were insignificant ($p > 0.05$). The mean NRBC count in preeclamptic pregnant (17.1 ± 6.8 NRBC / 100 wbc) was significantly higher than the control group (9.9 ± 2.7 NRBC / 100 wbc). In preeclamptic pregnant with intrauterine growth retarded fetus (group II), the NRBC count was significantly higher than the other two groups (26.3 ± 7.5 NRBC / 100 wbc). In ROC analysis, NRBC threshold value for fetal asidosis was calculated as 18.5 NRBC /100 wbc (sensitivity %94.4, specificity %80).

Conclusion: NRBC count in preeclamptic pregnant is found to be effective in predicting perinatal asphyxia and it can be used as a confident parameter

for evaluation of early neonatal outcome. Additionally, NRBC can be considered as a useful parameter for detecting the duration and severity of fetal asphyxia.

Key words: Preeclampsia, eritroblast count, fetal asphyxia

GİRİŞ

Preeklampsi insidansı ırk, bölge ve ülkelere göre değişmekle beraber, gebeliklerin yaklaşık %3-14'ünde görülür (1). Preeklampsi, ülkemizde ve dünyanın birçok yerinde maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir (2,3). Preeklampsi; gebeliğin 20. haftasından sonra proteinüri, ödem ve hipertansiyonun eşlik ettiği, gebeliğe özgü bir çok sistemi tutan organ bozukluğudur. Hastalığın etyolojisi henüz kesin olarak bilinmemektedir. Ancak öne sürülen temel faktör; uteroplazental yatakta, maternal ve fetal dokuların birleşim anormallüğinden kaynaklanan immünolojik olaylar dizisi olduğu yönündedir (4,5).

Preeklampsi ile maternal morbidite, perinatal mortalite ve morbidite arasında yakın bir ilişki olduğu için bu klinik tablonun çok iyi tanınması ve klinik yönetimi gereklidir. Maternal komplikasyonlar; intrakraniyal kanama, ablasyo plasenta, karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliğinden, ölüme kadar değişebilir. Özellikle ağır preeklampsi, uteroplazental kan akımındaki azalmaya bağlı olarak perinatal mortalite ve prematür doğum, IUGG (intrauterin gelişme geriliği) ve intrauterin asfiksi gibi morbidite artışıyla birlikte (6).

Fetal asfiksi; umbilikal arter pH'ının < 7.00 , 5. dakika Apgar skorunun ≤ 3 , orta ve ağır neonatal ensefalopatinin ve multi-organ disfonksiyonunun (Santral sinir sistemi (SSS), pulmoner, renal) olmasıyla açıklanmıştır (7). Perinatal mortalitede artış dışında, yenidoğanda kalıcı beyin hasarı, yenidoğan havaleleri, böbrek ve kalp disfonksiyonuna yol açar. Perinatal asfiksi hipoksik-iskemik beyin hasarı nedeniyle, hem preterm hem de term yenidoğanlarda uzun süreli morbidite nedenidir (8).

Fetal asfiksini standart tanısı yoktur. Sykes ve ark. Apgar skoru ve mekonyumlu amnios sıvısının, fetal asfiksi derecesini her zaman doğru yansıtmadığına dikkat çekmiştir (9).

Fetal kan yüksek konsantrasyonda hemopoetik kök hücre içerir. Doğumdan hemen sonra hemopoetik progenitor hücrelerin sayısı sağlıklı neonatal bebeklerde hızla düşüş gösterir. Eritroblastlar (NRBC); immatür eritrositler olup sağlıklı yenidoğan infantların periferel kanında bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda kötü perinatal sonuçlar ile (intrauterin asidemi, düşük apgar skoru, yoğun bakım gereksinimi, kalıcı nörolojik hasar gibi) umbilikal kord kanında artan eritroblast sayısı arasında ilişki saptanmıştır. Artan eritroblast sayısı hem akut hem de kronik intrauterin fetal hipoksinin bir göstergesi olabileceği ifade edilmiştir. Ayrıca sorunsuz doğumlarda, doğum şeklinin fetal hipoksiyi ve dolayısıyla umbilikal kordda eritroblast sayısını etkilemediği görülmüştür. Akut ve kronik fetal hipoksi ve buna bağlı IUGG, maternal hipertansiyon, preeklampsi, maternal diabet, maternal sigara kullanımı, Rh izoimmünizasyonu, fetal anemi ve konjenital TORCH enfeksiyonları gibi etkenler eritroblast sayısı artışı ile ilişkilidir.

Umbilikal kord kanındaki eritroblast sayısının fetal asfiksiyi saptamada etkinliği ve güvenilirliği halen güncel ve araştırılan bir konudur ve özellikle preeklampsili hastalarda bunu değerlendiren yeterli veri yoktur. Bu çalışmada; normal sağlıklı gebelerle preeklampitik gebelerde umbilikal kord kanında bakılan eritroblast sayısının, fetal asfiksi ve perinatal sonuçlarla ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

GEBELİK VE HİPERTANSİYON

Hipertansiyon, tüm gebeliklerde %6-8 (Working group 2000), %5-10 (Sibai 2002) veya %12-22 (American College of Obstetricians and Gynecologists[ACOG] 2002) insidansında görülür. Hipertansif bozukluklar gebelikte en sık görülen komplikasyon olup, maternal ve perinatal morbidite ve mortaliteyi anlamlı olarak artırır (10-12).

Gebeliğin hipertansif hastalıkları üzerine yapılan çalışmaların yorumlanmasında terminolojideki uyumsuzluk ve karmaşadan dolayı, ACOG tarafından yapılan ve National Institutes of Health (NIH) çalışma grubu tarafından tekrarlanan sınıflama geniş çapta kabul görmüştür (13,14). Buna göre hipertansif hastalıklar 4 gruba ayrılmıştır;

1. Gestasyonel hipertansiyon
2. Preeklampsi – Eklampsi
3. Kronik hipertansiyon
4. Süperempoze preeklampsi

PREEKLAMPSİ

Tanım ve Sınıflama

Preeklampsi obstetrik alanındaki gelişmelere rağmen hala maternal-fetal mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerinden biridir. Tüm gebeliklerin %3-14'ünde görülür. Perinatal ölümlerin yaklaşık %20-25'i preeklampsi nedeniyle olmaktadır (15). Bütün bu olumsuzluklara rağmen doğru takip ve tedavi ile bu komplikasyonlar sıklıkla önlenmektedir. Bu nedenle, preeklampsinin erken tanısı ve fetus üzerindeki etkilerinin özellikle fetal hipoksi ve hipoksi düzeyinin belirlenmesi önem kazanmaktadır (16,17).

Preeklampsi gebeliğe spesifik, endotel disfonksiyonu ve vazospazma sekonder azalmış organ perfüzyonu ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. Klasik tanı triadı; 20. gebelik haftasından sonra oluşan hipertansiyon, proteinüri ve ödemdir (18). Renal hastalık, kronik hipertansiyon, trofoblastik hastalık gibi durumlarda daha erken de ortaya çıkabilir. Ödem, normal gebeliklerde de görülebildiğinden son yıllarda tanı kriteri olarak sayılmamaktadır (19). Preeklampsi için tanı kriterleri; hipertansiyon ve proteinüridir.

Hipertansiyon; gebeliğin başlangıcında kan basıncı normal iken, 20. gebelik haftasından sonra sistolik kan basıncının 140 mm Hg ve diastolik kan basıncının 90 mm Hg veya üzerinde olması durumudur.

Proteinüri; en az 6 saat ara ile alınan idrar örneğinde iki veya daha fazla kez 1+ ya da 2+ proteinin çıkması durumunda ya da 24 saatlik idrarda 300 mg/L'den fazla protein bulunması durumunda proteinürinin varlığından bahsedilir. Artmış proteinüri miktarı perinatal mortalite hızı ve intrauterin gelişme geriliği (IUGG) olan bebek sayısı ile yakından ilişkilidir.

Ödem; ekstremiteler ve yüzde sıvı toplanması ile karakterizedir. 12 saatlik yatak istirahatinden sonra sadece pretibial ödem olması (+), tüm alt ekstremitelerde ödem olması (++) , karın cildinde ve yüzde ödem olması (+++) ve anazarka tarzında ödem olması (++++) ödem olarak adlandırılır.

Eklampsi, preeklampsi semptom ve bulguları olan gebelerde antepartum ve postpartum dönemde epilepsi veya diğer konvulsiyon nedenlerine bağlı olmaksızın gelişen konvulsiyon olarak tanımlanır (20). Kronik hipertansiyon ise önceden varolan ve gebelikle beraber devam eden hipertansiyondur. Kronik hipertansif bir gebenin, 20. gebelik haftasından sonra kan basıncının birden yükselmesi ve proteinüri gelişmesi durumunda "süperempoze preeklampsi" olarak tanımlanır. Kronik hipertansif gebelerin %25'inde süperempoze preeklampsi görülür. HELLP Sendromu ise hemoliz (H), yükselmiş karaciğer enzimleri (EL) ve düşük trombosit sayısı (LP) ile karakterize, ilk defa Weinstein tarafından tanımlanmış bir sendromdur (21,22).

Preeklampsi; klinik seyrine göre, hafif ve ağır olarak ikiye ayrılır. Preeklampsinin yaklaşık %15 kadarı ağır preeklampsi olarak görülür. Ağır preeklampsi tanı kriterleri Tablo-1'de görülmektedir (23).

Tablo-1: Ağır preeklampsi tanı kriterleri

-
1. Sistolik kan basıncının 160 mmHg ve üzeri, diastolik kan basıncının 110 mmHg ve üzeri olması
 2. Proteinürinin 24 saatlik idrarda 2 gr ve üzerinde veya rastgele alınmış idrar örneğinde 2+ veya 3+ üzerinde proteinüri olması
 3. Artmış serum kreatinin değeri (>1.2 mg/l olması)
 4. Trombositopeninin varlığı (<100.000/m³) ve/veya mikroanjiyopatik hemolitik anemi varlığı (LDH değerinin artması)
 5. Tekrarlayan baş ağrısı veya serebral yada görsel rahatsızlıklar
 6. Kalıcı epigastrik ağrı
-

LDH: Laktik asit dehidrogenaz

Epidemiyoloji

Gebelerde hipertansiyon insidansı tüm dünyada farklı toplumlarda, farklı oranlarda görülmektedir. Genel insidansı %6-20'dir. Her ne kadar insidansta coğrafi ve ırksal farklılıklar bildirilse de, farklı populasyonlardaki preeklampsinin gelişiminde pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. Preeklampsi için predispozan faktörler tablo-2'de görülmektedir (24-26).

Preeklampsi genel olarak genç ve primigravidlerin hastalığıdır. ABD'de, ilk gebeliklerde insidansı %6-7'dir (27). Bununla birlikte bimodal yaş dağılımı gösterir ve ikinci pikini 35 yaş üzeri multipar kadınlarda yapar. Ailede preeklampsi hikayesi riski 6 kat artırdığı ifade edilmektedir. Bir gebeliğinde preeklampsi geçiren kadının sonraki gebeliklerinde tekrarlama riski %3,4 olarak bildirilmiştir. Ayrıca bu kadınların kronik hipertansiyon riski %25 olarak bildirilmiştir. İlk gebelikte görülen preeklampsi ikinci trimester gibi erken dönemlerde görülmüşse sonraki gebelikte görülme riski %60'tır (16,28,29).

Tablo 2: Preeklampsi için predispozan faktörler

- İlk gebelik
- Siyah ırk
- Anne yaşının 20'nin altı, 35'in üzerinde olması
- Düşük sosyo-ekonomik düzey
- Çoğul gebelikler
- Gestasyonel trofoblastik hastalıklar
- Birinci derece akrabalarda preeklampsi öyküsünün varlığı
- Geçirilmiş preeklampsi varlığı
- Kronik hipertansiyon, diyabet, renal hastalık, kollojen doku hastalıkları
- Molar gebelik
- Artmış vücut kitle indeksi
- Herediter trombofili

Etyoloji ve Patofizyolojisi

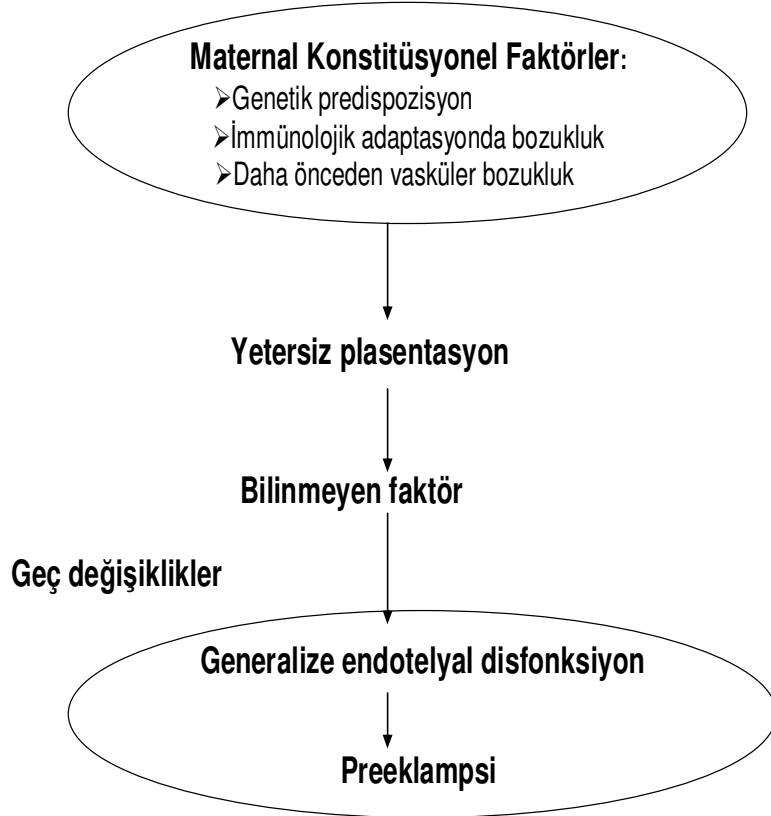
Günümüzde preeklampsinin etyolojisi hala tam olarak bilinmemektedir. Ancak etiopatogeneizde; bozulmuş prostaglandin I2 (PGI2) / tromboksan (TXA2) dengesi, oksijen serbest radikalleri, nitrik oksit (NO) metabolizması, homosistein ve trombofilinin muhtemel tetikleyici etkisi ve kalsiyum metabolizmasındaki dengesizliklerin bir sonucu olan maternal vasküler endotelial disfonksiyon suçlanmaktadır (24,30). Endotel disfonksiyonu ile preeklampsideki multisistemik tutulumu açıklamak mümkün olabilmektedir. Bu görüş, ilk olarak Valhard tarafından 1918'de öne sürülmüş ve günümüze kadar bir çok araştırmacı tarafından desteklenmiştir (31,32).

Preeklampsi etyolojisinde gittikçe önem kazanan iki görüş immünolojik ve genetik teoridir. Hastalığın ilk eşinden olan ilk gebeliğinde ve HLA-A ve HLA-B antijenleri için homozigot olan gebelerde daha sık görülmesi immünolojik teoriyi, bazı ailelerde preeklampsiye daha sık rastlanması ise genetik teoriyi desteklemektedir (33,34). Chesley ve ark.(35) hastalığın genetik temelini öne sürmüşler ve resesif bir gen den bahsetmişlerdir.

Bununla birlikte; multifaktöryel kalıtımın göz ardı edilmemesi gerektiği belirtilmektedir.

Hastalığın doğumdan sonra dramatik olarak düzelmesi tüm dikkatleri plasenta, membranlar ve fetüs üzerine çekmiştir. Plasentasyona maternal vasküler cevapta yetersizlikte suçlanmaktadır. Plasentasyona maternal vasküler cevap, spiral arterlerin trofoblastik dokular tarafından endovasküler invazyonu ile oluşur. Böylece spiral arterler utero-plasental arterlere dönüşür. Bu dönüşüm iki evrede gerçekleşir. Birinci evre ilk trimesterde görülür ve spiral arterlerin desidual segmentteki 1/3'lük kısmı, ikinci trimesterde olan ikinci evrede ise iç miyometrial segmentteki spiral arterlerde trofoblastik invazyon gelişir. Bu durum vasküler direncin düşmesine ve yüksek kan akımına neden olur. Normal gebelikte görülen bu durum preeklampside yetersizdir. Bir çok morfoloji çalışmasında, preeklampitik hastalarda plasentasyonun yetersiz olduğu gösterilmiştir. Bu yetersizliğin trofoblastların spiral arter invazyonunu engelleyen bir immünolojik problemin neden olduğu düşünülmektedir (36,37). Bu yetersizlik hem miyometrial invazyonda hem de spiral arterlerin modifikasyonunda kendini gösterir. Tüm bunlara bağlı olarak utero-plasental arterlerin lümeni daralır, intimadaki aterosiz ve vazospazmın bir sonucu olarak da intervillöz perfüzyon azalır. Trofoblast invazyonunda ve damar transformasyonundaki yetersizlikler, preeklampsi ve plasental kaynaklı İUGG'nin patofizyolojisinin altında yatan gerçektir (38).

Erken değişiklikler



Şekil-1: Preeklampsinin patofizyolojisi

Hastalık, plasental ve spiral arterlerin bozulmuş ekstravillöz trofoblast invazyonu ile başlar ve vasküler dilatasyonun olmaması, plasental perfüzyonun yeniden düzenlenmesinde başarısızlıkla sonuçlanır. Utero-plasental iskemi, preeklampsi gelişiminde temel noktadır ve fizyopatolojik değişikliklerin bu iskemi tarafından başlatıldığı ileri sürülmektedir. Utero-plasental iskemi, sistemik dolaşıma toksinlerin salınmasına, bu toksinlerde yaygın endotel disfonksiyonuna neden olur. Toksinlerin kaynağı tam olarak bilinmemekle beraber, serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksidler sorumlu tutulmaktadır. Spiral arterlerdeki yetersiz endovasküler sitotrofoblast invazyonu ve endotelyal hücre disfonksiyonu, etyolojisinin hala bilinmemesinin yanında preeklampsinin iki anahtar mekanizması olarak belirtilmektedir. Tüm bu değişikliklerin net etkisi; plasental iskemi, hipoksik-iskemik harabiyet, arteriyel konstriksiyon ve neticede gelişen hipertansiyon ve fetal gelişme geriliğidir (31, 39, 40).

MATERNAL VE FETAL KOMPLİKASYONLAR

Preeklampsi, birçok sistem ve organı etkilemektedir. Komplikasyonlar genelde akut dönemde ortaya çıkar. Kronik dönemde ise kalıcı hipertansiyon, böbrek yetmezliği, yenidoğanlarda ise prematürite sorunları görülür.

Gebeliğin hipertansif hastalığında perinatal prognoz iyi değildir. Preeklampside %5-14 arasında olan perinatal mortalite, eklampside %13-37.9 ve HELLP sendromunda %7.7-60 arasında değişmektedir. Perinatal mortalitenin başlıca nedenleri; İUGG, prematürite, ablasyo plasenta, intrauterin asfiksi olarak sıralanabilir (6, 41).

Preeklampside karşılaşılabilecek komplikasyonlar hem anneyi hem de fetusu etkileyebilir (Tablo-3). Komplikasyonların sıklığı; hastalığın şiddeti, hastalığın başladığı gebelik haftası ve beraberinde diğer medikal problemlerin varlığı ile ilgilidir. Preeklampside maternal mortalite çok nadir olmasına karşın, bu oran eklampside %0-17.5, HELLP sendromunda ise %0-24 arasında değişmektedir (28,41).

Tablo 3: Preeklampside maternal ve fetal komplikasyonlar

<u>Maternal komplikasyonlar</u>	<u>Fetal komplikasyonlar</u>
* Eklamptik konvülsiyonlar	* IUGG
* HELLP Sendromu	* Fetal asfiksi
* Dissemine intravasküler koagülopati	* Prematür doğum
* İntraserebral hemoraji	* Fetal ölüm
* Ablasyo plasenta	
* Kortikal körlük	
* Hepatik rüptür	
* Akut tübüler ve kortikal nekroz	
* Pulmoner ödem	
* Maternal ölüm	

Steeegers ve ark. (42) diastolik kan basıncının ≥ 95 mm Hg olması durumunda fetal mortalitenin 4 kat arttığını saptamıştır. Hipertansiyonun belirgin proteinüri ile birlikte olması ise bu oranı 7 kat arttırmaktadır. IUGG ise şiddetli preeklampside sık rastlanılan bir komplikasyon olup, bir çalışmada fetusların %56'sında olduğu gözlenmiştir (43). Ağır preeklampside doğumun bir an önce yaptırılma zorunluluğu %40'luk bir prematürite oranına neden olmaktadır (44). Ancak kontrol altına alınamayan preeklampsinin tek tedavisi gebelik haftasına bakılmaksızın gebeliğin sonlandırılmasıdır (45).

Preeklampsinin Fetus Üzerine Etkileri

Maternal hipertansiyona bağlı fetal-neonatal mortalitenin 2-5 kat arttığı bildirilmektedir. Ağır preeklampside plasental perfüzyonun ileri derecede yetersizliğine bağlı olarak perinatal asfiksi ve buna bağlı morbidite de artma söz konusudur. IUGG ile beraber olan belirgin morbidite gebeliğin 28'inci haftasından sonra genellikle ağır preeklampsi vakalarında meydana gelir. Kronik hipoksiye maruz kalan bu bebekler doğumu oldukça zor tolere ederler. Glikojen depolarının azalmasına bağlı olarak da hipoglisemi önemli bir metabolik sorun teşkil eder. Aynı zamanda polisitemi, hipervizkozite, trombositopeni, ve nötropeni gibi hematolojik bozukluklar preeklampside anne bebeklerinde sık görülmektedir (46).

Dünya genelinde perinatal asfiksi, perinatal morbidite ve mortaliteyi başlıca arttıran sebeptir ve tüm doğumların %5-10'unu komplike eder (46). ACOG tarafından fetal asfiksi; umbilikal arter pH'ının < 7.00 ve baz defisitinin > 12 mmol/L, 5. dakika Apgar skorunun ≤ 3 , orta ve ağır neonatal ensefalopati ve multi-organ disfonksiyonu (SSS, renal, pulmoner) olarak tanımlanmıştır (7).

Fetal dokuların oksijenizasyonu yetersiz ise fetal dolaşımda biriken asit; hipoksi, hiperkarbi ve asidoz kombinasyonunu oluşturarak fetal asfiksiye

neden olabilmektedir. Uteroplasental-fetal metabolizmayı ve fetal asit-baz durumunu en iyi umbilikal arter kan gazı göstermektedir ve fetusün biyokimyasal durumunu anlamada altın standart kabul edilmektedir. Fetal hipoksi varsa fetal serebral oksijen metabolizması zarar görebilir ve nöropatolojik lezyonların oluşmasıyla bu bebeklerde minör (kognitif bozukluklar, konuşma güçlüğü vb) veya majör (serebral palsi, mental gerilik, epilepsi vb) problemler gelişebilir (46,47).

Fetal Hematopoezis

Fetal hematopoezin üç majör bölgesi yolk kesesi, karaciğer ve kemik iliğidir. Eritropoez ilk olarak yolk kesesinde 19 günlük embriyoda başlar. İlk hematopoetik hücreler yolk kesesi damarlarının değişmesinden meydana gelen ve stem hücreleri olarak adlandırılan hücrelerdir. Eritropoez primer olarak intravasküler olup megaloblastiktir. Yolk kesesinde eritropoez gestasyonun 11. haftasında biter (48).

Karaciğerde eritropoetik aktivite 6 haftalık embriyoda mevcuttur. Bu organ gestasyonun 9-24. haftaları arasında kırmızı hücrelerin esas kaynağıdır. Hepatik eritropoez ekstravaskülerdir ve matür hücreler vasküler aralığa geçer. Eritropoez az miktarda lenf nodlarında, timus, dalak, böbrek ve bağ dokusunda da mevcuttur (48).

Kemik iliğinde eritropoez ilk olarak 10-11 haftalık embriyoda görülür ve eritropoetik aktivite hızla artarak 24. haftadan sonra kemik iliği major bölge haline gelir. Fetal eritropoez gestasyonun ilk 11 haftasında tamamen megaloblastiktir ve postnatal beşinci güne kadar kısmi olarak böyle devam eder. Dolaşımdaki çekirdekli kırmızı hücrelerin sayısı 8 haftalık embriyoda %50 iken 19 haftalık embriyoda yalnızca %0.6'dır (48).

Granülopoez 7 haftalık embriyoda karaciğer parankiminde ve bazı bağ dokusu bölgelerinde görülür. Kemik iliğinde ise granülopoez gestasyonun 10-11. haftalarında başlayarak hızla artar (48).

Lenfopoez yolk kesesinde gözlenmemiştir. Fakat lenf pleksusunda 9. haftada ve lenf nodlarında 11. haftada lenfopoez mevcuttur. Lenfositler ilk olarak 9 haftalık embriyoda dolaşımında görülürler

Megakaryositler ilk olarak gestasyonun 6.haftasında karaciğer ve yolk kesesinde, 10. haftada dalakta, 13. haftadan itibaren kemik iliğinde görülürler (48).

Doğumda kord kanında ortalama hemoglobin (Hb) seviyesi 16.8 g/dl (13.7-20.1 g/dl)'dir. Bu farklı değerler asfiksi, kordonun geç klempe edilmesi gibi perinatal olaylarla ilişkili olabilir (48). Doğumda Hb düzeyi pretermelerde term yenidoğanlara göre daha düşüktür. Gestasyonun 37-38.haftalarında Hb düzeyi 1-2 g / dl artmaktadır. Retikülosit ve normoblast sayısı ise preterm bebekte daha fazladır.

Tablo-5'de term ve preterm yenidoğan bebeklerde hayatın ilk haftasında eritrositlere ait değerler görülmektedir (49).

Tablo 5: Term / Preterm yenidoğanlarda eritrositlere ait değerler

	Hb (g/dl)	Hct (%)	Retikülosit (%)	Çekirdekli eritrosit (Eritrosit/1000)
Term				
Kordon kanı	17.0	53	<7	<1.00
	(14-20)	(45-61)		
1. gün	18.4	58	<7	<0.40
3. gün	17.8	55.0	<3	<0.01
7. gün	17.0	54.0	<1	0
Preterm(<1500 gr)				
Kordon kanı	16.0	49	<10	<3.00
	(13.0- 18.5)			
7. gün	14.8	45	<3	<0.01

Hb: hemoglobin, Hct:hematokrit, gr: gram

Doğumdan sonraki ilk 24 saatte hem preterm hem de term bebeklerde mutlak polimorf nüveli lökosit (PNL) sayısı yükselir. Term bebekte ortalama değer 8000/mm³, maksimum değer 13000/mm³'tür. Preterm bebeklerde ise PNL ortalama değeri doğumda 5000/mm³ olarak saptanmıştır (48). Yaşamın ilk günlerinde PNL hakimiyeti mevcut olup dördüncü günden sonra lenfositlerin oranında artma görülür (48).

Tablo-6'da term ve preterm yenidoğanda doğumda ve doğum sonrası hayatın ilk üç günündeki lökosit sayıları ve ayrımı görülmektedir (49).

Tablo 6: Term / Preterm yenidoğanlarda lökosit değerleri (10³ hücre/μl)

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

Term ve preterm bebeklerde normal trombosit sayısı 150.000-400.000/mm³ arasındadır ve bu değer erişkinlerden farklı değildir. Trombositopeni (<150.000/mm³); respiratuar distres sendromu, sepsis, gestasyonel yaşına göre düşük doğum ağırlığı olan bebekler ve trizomi sendromlarında meydana gelmektedir (48).

Asfiksiye Fetal Cevap

Fetal asfiksi, daha çok dolaşımdaki değişikliklere bağlı olarak oluşan doku seviyesindeki patolojiyi yansıtmak için kullanılan bir terimdir. Fetal asidemi arter pH'ının <7.20 olduğu durum olarak kabul edilir (50).

Hipoksemiye fetusün ilk cevabı artmış sistemik vasküler rezistans ile birlikte pulmoner, renal ve gastrointestinal dolaşıma azalmış, fakat beyin, kalp ve adrenal bezlere artmış kan akımının sebep olduğu arteriyel basınçta bir artıştır. Fetal hipoksi varlığında düşük plasental kan akımı söz konusudur. Fetus bu düşüşü, kan akımını duktus venozusa yönlendirip karaciğer kan akımının büyük ölçüde düşürerek kompanse eder. Anatomik sinir sistemi, alfa adrenerjik reseptörlerle hipoksi sırasında kardiyak outputun yeniden dağıtılmasını sağlar. Alfa adrenerjik blok, hipoksi sırasında sistemik vasküler rezistansı kaldırır, arteriyel basınç düşer.

Eğer hipoksemi belli bir periyotta çözülürse mikrosirkülasyonda bir bozukluk olmadan normal serebral kan akımı 24 saat içinde sağlanabilir. Hipoksemi devam ederse kardiyovasküler fonksiyonun dekompanasyonu söz konusudur. Arteriyel basınç düşmeye başlar, uzamış hipoksemi ve asidoz oluşur. Bu arteriyel basınçtaki düşüş kardiyak outputta düşüşe sebep olur. Progresif asidoz ile ($\text{pH} < 7.0$) serebral kan akımı basınç karşısında pasif kalır ve serebral iskemi kaçınılmaz olur. Böylece; uzamış hipoksemide, arteriyel ortalama basınç, serebral kan akımı, serebral oksijen tüketimi düşer. Bu yüzden hipoksinin erken dönemde yakalanması, fetal durumun iyileştirilmesi açısından büyük önem taşır (51).

Fetal Asfiksinin Tanımlamasında Kullanılan Yöntemler

Günümüzde fetal asfiksinin standart tanısı yoktur. Perinatal asfiksiyi tanımlamada kullanılan parametreler arasında; Apgar skoru, umbilikal arteriyel asit-baz durumu, intrapartum fetal monitorizasyon, fetal skalp pH ölçümü ve amniyotik sıvıda mekonyum varlığı sayılabilir. Bununla birlikte; perinatal asfiksiyi belirlemede iyi prediktif etkinliği bulunan tek bir parametre yoktur. Ancak çeşitli kombine indeksler perinatal asfiksiyi erken tanımlamada yardımcı olabilmektedir (52).

I. Apgar Skoru

Yenidoğan durumunu değerlendirmede Apgar skorunun kullanımından bu yana 40 yıl geçmiştir. Apgar skoru; ilk olarak resüsitasyon ihtiyacı olan bebeklerin durumunu anlamak için kullanılmıştır. Doğumdan sonra 1. ve 5. dakikalarda skor tayini yapılır.

Primer olarak bu amaç için tanımlanmamış olmasına rağmen skor, perinatal asfiksini indikatörü olarak en sık kullanılan metottur. Bununla birlikte; fetal hipoksinin varlığını, süresini ve derecesini saptaması zordur (9). Apgar skoru subjektif kriterlere dayanmaktadır ve hipoksi dışında çeşitli faktörlerde skoru etkileyebilmektedir (Narkotik analjezikler, magnezyum sülfat tedavisi, prematürite, sepsis, SSS hastalıkları, periferik nöromüsküler bozukluklar vb). Günümüzdeki çalışmalarda; apgar skorunun fetusun biyokimyasal durumu ile direkt ilgili olmadığı ve perinatal asfiksiyi tek başına teşhis etmede yeterli olmadığı vurgulanmaktadır (53).

II. Amnios Sıvısında Mekonyum Varlığı

Amnios sıvısında mekonyum varlığının klinik önemi tartışma konusu olmuştur. Mekonyumun bir fetal hipoksi, asidoz ve intrapartum asfiksi göstergesi mi yoksa gestasyonel yaş ile ilgili normal fizyolojik bir olay mı olduğu konusu hala tartışmalıdır. Yapılan çalışmalar; mekonyum varlığının fetal asit-baz durumu ve yenidoğanın ilk andaki klinik durumu ile zayıf korelasyon gösterdiğini bildirmektedir (54).

III. Fetal Skalp pH'ı

Fetal skalp pH ölçümü, fetusun biyokimyasal durumunun değerlendirilmesinde önemlidir. Fetal biyofizik değerlendirme veya fetal kalp trasesi ciddi fetal sıkıntıyı gösteriyorsa bu yöntemle başvurulabilir. Işık

kaynaklı huni şeklinde endoskop fetal skalp görüntüleri. Bölge temizlendikten sonra fetal kan 2 mm boyunda skalp insizyonundan alınır. Doğum sırasında alınan fetal skalp kanında $pH > 7.25$ değeri normal olarak kabul edilir. pH 7.2 ve 7.25 arası sınırdaki asidemi ve $pH < 7.2$ olması ise obstetrik girişim gerekliliğini gösterir. Sıklıkla skalp pH 'ı doğum sırasında ağır hipoksinin ve operatif doğum gerekliliğinin son belirleyicisidir (55,56).

IV. Umbilikal kan gazı

Antenel, intrapartum ve neonatal dönemlerde fetal kan değerlendirmesi, 20 yıldan fazla süredir yapılmaktadır ve fetüsün biyokimyasal durumunu belirlemede altın standart olarak kabul edilmektedir (57). Doğumda alınan umbilikal kord kan gazı, doğumdan hemen önceki fetal asit-baz durumunu ve oksijenizasyon yeterliliğini gösterir. Umbilikal kord kanında pH ölçümü objektif bir kriterdir ve fetal asfiksini tanımlanmasında, Apgar skorundan daha güvenilir bir parametredir (57,58).

Umbilikal arteriyel kan gazı değerleri, fetal durumu değerlendirmede en güvenilir ve doğru yöntemdir. Uteroplasental-fetal metabolizmayı yansıtır ve Apgar skoru ile en iyi korele olan parametredir. Umbilikal venedeki kan gazı ise utero-plasental metabolizmayı gösterir. Eğer fetal dolaşım umbilikal kanda kord basısı ile yavaşlıyorsa, fetus hipoksemik ve asidotik olacaktır. Umbilikal arterde ciddi asidoz saptanırken ven değerleri normal bulunabilir. Fetal pH , normalde anneden ortalama 0.1 ünite daha düşüktür. Normal kord kan gazı değerleri arter ve venede farklıdır. Doğum sırasında asidemi umbilikal arterde $pH < 7.15$ veya umbilikal venede $pH < 7.2$ olarak tanımlanmıştır (58).

Phelan ve ark. (59) $pH < 7.2$ olan yenidoğan infantların çoğunun doğumda deprese olduğunu gözlemlemiştir. Tam tersine; $pH \geq 7.2$ olan asfiktik olmayan fetuslarda iyi neonatal sonuçlar elde edilmiştir (60). Umbilikal kord kan gazı uzun dönem nörolojik sekelleri tanımlamada elde edilen verilerden

anlaşıldığı kadarıyla etkin değildir. Kirkendall ve ark.(61) şiddetli fetal asidoz saptanan 314 neonatal bebeğin uzun dönem takibinde sadece 27 (%8.6) çocukta nörolojik sekel tanımlamışlardır.

Umbilikal kord kan akımının yavaşlamasına neden olan kord basısı, vazospazm, kord dolanması veya düğümü, fetal kardiyak hastalık, fetal hemoraji veya hemolitik anemiler, fetal metabolik hastalıklar ve diğer fetal anomaliler fetal asit-baz dengesine etki eden önemli patolojilerdir. Bu gibi çeşitli faktörlerden etkilenen umbilikal kan gazı fetal asfiksiyi saptamada indirekt parametrelerden kabul edilebilir (60).

V. Umbilikal Kord Kanında Fetal Eritroblast (NRBC) Sayısı

Fetal eritroblast, immatür eritrosit olup sağlıklı yenidoğan bebeklerin kord kanında bulunmaktadır ve doğum sonrası periferik kanda hızla azalır. 12. saatte sayı %50'ye düşerken, 48. saatte sadece 20-30 NRBC/mm³ saptanabilir. Sağlıklı neonatal bebeklerde 3. veya 4. gün fetal eritroblastlar kandan tamamen kaybolur. Preterm bebeklerde ise bu süre 1 haftaya kadar uzayabilir (62). Baschat ve ark. 298 IUGG olan fetusda yaptıkları çalışmada; kord kanındaki NRBC sayısının ve neonatal dönemde NRBC değerindeki günlük artışın [>10 NRBC / 100 lökosit (wbc)], kötü perinatal sonuçlar ile ilişkili olduğunu göstermiştir (63).

İlk kez 1970 yılında Merenstein ve ark.(64) üç yenidoğan bebekte NRBC sayısının intrauterin asfikside arttığını saptamışlardır. Asfiktik olmayan term bebeklerde NRBC sayısı nadiren 10'un üzerindedir (65,66). Utero-plasental hipoperfüzyon sonucu gelişen hipokside fetus olayı kompanse etmek için eritropoezi uyararak fetal sirkülasyondaki immatür eritrositlerin artmasına yol açar. Saraçoğlu ve ark.(67) artan eritroblast sayısının hem akut hemde kronik intrauterin fetal asfiksinin bir göstergesi olduğunu bildirmişlerdir ve fetal asfiksi için 14 NRBC / 100 wbc değerini cut-off kabul etmişlerdir. Bugünkü çalışmalar; artan eritroblast sayısı ile kötü perinatal sonuçlar

(intrauterin asidemi, düşük apgar skoru, yoğun bakım gereksinimi, gelişme geriliği, nörolojik sekel gibi) arasındaki ilişkiyi göstermektedir (68-71).

Yaklaşık %1-2 oranında eritroblast sayısındaki artış idiyopatiktir. Hanlon-Lundberg ve ark.(66) 1112 term bebeğin 9 (%0.8)'unda eritroblast sayısını 100 NRBC / 100 wbc'nin üzerinde saptamış olup nedenini açıklayamamıştır. Aynı şekilde Naeye ve ark.(72) 84 term bebekte %2.4, Green ve ark.(73) ise 102 term bebekte %5 oranında eritroblast artışının nedenini bulamamışlardır. Ayrıca çalışmalar; maternal diabetes mellitus (74,75), çoğul gebelik (76,77), fetal anemi ve maternal izoimmünizasyon (78), gelişme geriliği (79,80), konjenital TORCH enfeksiyonları, sigara kullanımı (81), preterm doğum (82) ve koriyoamniyonit (83) gibi faktörlerin eritroblast sayısını etkilediğini bildirmektedir.

Hipertansif gebelerde, artmış vasküler rezistans; kronik utero-plasental dolaşım yetersizliğine ve fetusun yetersiz beslenmesine bağlı olarak gelişme geriliği ve intrauterin hipoksiye neden olmaktadır. Fetusun, antepartum ve intrapartum dönemdeki hipoksik durumunu tanımlamak obstetrik araştırmalarda kritik öneme sahiptir. Umbilikal kord kanında artan eritroblast sayısının, fetal hipoksiyi tanımlamasındaki önemi ve klinik pratikte uygulanabilirliği günümüzde halen tartışılan bir durumdur.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, prospektif kontrollü bir çalışma olarak planlandı. Çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Komite onayı alındıktan sonra başlatıldı. Ocak 2007 ile Ocak 2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvuran 28-41 haftaları arası tüm preeklampsi tanısı almış gebeler çalışmaya dahil edildi.

Çalışma; 21 preeklampsi (Grup I), 22 preeklampsi ve fetal IUGG olan (Grup II) ve 25 obstetrik problemi olmayan sağlıklı (Grup III) olmak üzere üç grupta ve 68 gebe üzerinde yapılmıştır.

Preeklampsi kapsamına hafif ve ağır preeklampsi, eklampsi ve HELLP Sendromu olguları dahil edildi. Preeklampsi hasta grubu olarak en az 6 saat aralıklarla iki kez veya daha çok ölçülen kan basıncı 140 / 90 mm Hg veya üzerinde bulunan, proteinürisi >30 mg/dl ve disptik ile 1(+) veya daha yüksek olan gebeler çalışmaya dahil edildi. Preeklampsi olgularının hafif ve ağır olarak sınıflandırılması International Society of the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) kriterlerine göre yapıldı(23). Ağır preeklampsi bulgularına ek olarak; konvülsiyon geçirmiş gebeler eklampsik kabul edildi. Bu grupta 9 hasta vardı. Ağır preeklampsiye ek olarak; hemoliz bulguları (İndirek bilirübin ≥ 1.2 mg/dl), karaciğer enzimlerinde yükseklik (SGOT ≥ 70 IU/lit, SGPT ≥ 70 IU/lit ve LDH ≥ 600 IU/lit) ve trombositopeni ($< 100.000/mm^3$) saptanan gebeler ise HELLP Sendromu kabul edildi. Bu grupta ise 7 hasta vardı.

IUGG tanısı; erken gebelik haftası ultrasonografi ile hesaplanan gebelik haftasına göre ultrasonda abdominal çevresi -2SD altında veya doğum kilosu 10. persentilin altında olan fetuslara konuldu.

Şu durumlardan herhangi biri bulunan gebeler çalışma dışı bırakıldı:

- Maternal diabetes mellitus,
- Maternal izoimmünizasyon (Rh veya ABO uygunsuzluğu),
- Çoğul gebelikler,
- Erken membran rüptürü,
- Maternal veya fetal enfeksiyon (Koriyoamnionit, konjenital TORCH enfeksiyonu),
- Konjenital anomaliler,
- Maternal sigara kullanımı

Tüm gebelerden önceki gebelik anamnezi, sistemik hastalık, kullanmakta olduğu ilaçlar, ilaç alerjisi, geçirilmiş operasyon varlığını içeren gebelik ve özgeçmiş anamnezi alındı. Genel fizik muayene ve fetal kalp monitorizasyonunu takiben ultrasonografik olarak fetal ölçümler, plasenta lokalizasyonu, prezentasyon bakıldı. Gebelik yaş tayininde; son adet tarihi, obstetrik muayene ve ultrasonografik bulgular esas alındı. Tüm gebelerden hemogram, biyokimyasal parametreler ve tam idrar analizi çalışıldı. Gebeliğin sonlandırılmasına karar verilen gebeler; eylem süresi boyunca sürekli elektronik monitorizasyon ve kontraksiyon takibinde izlendi.

Doğumdan sonraki 1. dakikada, umbilikal kordon çift olarak klemlenerek, oda sıcaklığında umbilikal venöz kandan iki adet EDTA(Etilen Diamin tetra-asetik asit)'lı tüpe yaklaşık 5'er ml'lik kan örneği ve umbilikal arteriyel kandan ise önceden hazırlanmış 1 cc'lik heparinize enjektöre, 0.5 ml kan alındı. Alınan venöz kan örneğinden Cell-DyN 3700 cihazında hemogram çalışıldı. Bir kısmı ise giemsa metodu ile boyanarak periferik yayma hazırlandı ve mikroskopta 100 lökosit düşen eritroblast sayısı hesaplandı. Arteriyel kan örneğinden ise en geç 30 dakika içerisinde Roche OMNI-56 veya OMNI-C cihazlarında kan gazı çalışıldı.

Her iki protokol grubunda yer alan olgular aşağıdaki parametreler ağısından karşılaştırıldı:

- Gestasyonel yaş ve demografik özellikler
- Doğum şekli,
- Sezaryen doğum endikasyonu (akut fetal distres, ilerlemeyen eylem..)
- Umbilikal kord eritroblast sayısı ve hemogram değerleri,
- Umbilikal kord kan gazı,
- Fetal doğum ağırlığı,
- Mekonyumlu amnios varlığı,
- Apgar skoru,
- Neonatal sonuçlar (Hipoksik iskemik ensefalopati(HIE), RDS, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı (YDYB), neonatal ölüm)

İstatistiksel İncelemeler: Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, İstatistiksel analizler için SPSS (Statistics Package for Social Sciences) 13.0 paket programı kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede parametrik ve non-parametrik testlerden Ki-kare, Mann-Whitney U ve ANOVA testleri kullanıldı. Çeşitli bağımsız değişkenlerin kategorik bir bağımlı değişkeni tanımlamaktaki değerlerinin belirlenmesinde ROC eğrileri ile belirlenen AUC ('area under curve' = 'eğrinin altındaki alan'; SE [standard error]), bu değişkenlerden bağımsız olanlarının belirlenmesinde ise çoklu ve lojistik regresyon analizleri kullanıldı. Anlamlılık değeri olarak $p < 0.05$ alındı. Veriler ortalama \pm SD (standart deviasyon) olarak bildirildi.

BULGULAR

Grup I, Grup II ve Grup III'ün demografik özellikleri Tablo-7'de görülmektedir. Yaş, parite, abortus, yaşayan çocuk sayısı ortalamalarına göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 7. Grupların demografik özellikleri

	GRUP I (n=21) Ort. \pm SD	GRUP II (n=22) Ort. \pm SD	GRUP III (n=25) Ort. \pm SD	P*
Yaş	29.3 \pm 5.9	28.4 \pm 5.5	30.1 \pm 4.3	0.57
Gravida	2.6 \pm 1.2	2.4 \pm 1.8	2.1 \pm 1.2	0.50
Parite	0.8 \pm 0.9	1.1 \pm 1.5	0.7 \pm 0.9	0.39
Abortus	0.8 \pm 0.8	0.3 \pm 0.5	0.4 \pm 0.7	0.68
Yaşayan	0.8 \pm 0.8	0.9 \pm 1.5	0.5 \pm 0,6	0.45

Ort: ortalama, SD: standart deviasyon

* ANOVA testi

Grup III'ün ortalama arteriyel sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, Grup I ve Grup II'nin ortalama arteriyel sistolik ve diastolik kan basıncı değerleriyle karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktü (Grup I – III: $p<0.001$; Grup II – III: $p<0.001$). Grup I ve Grup II'nin ortalama arteriyel sistolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$), ancak diastolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel fark anlamlılığa yakındı ($p>0.06$) (Tablo 8).

Tablo-8: Grupların ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri (KB)

	GRUP I (n=21) Ort. \pm SD	GRUP II (n=22) Ort. \pm SD	GRUP III (n=25) Ort. \pm SD	P*
Sistolik KB** (mmHg)	149.5 \pm 25.3	154 \pm 15.9	114,4 \pm 9,6	< 0.001
Diastolik KB*** (mmHg)	95.5 \pm 11.4	104.1 \pm 12.6	75 \pm 7,4	< 0.001

* ANOVA testi

** Grup I-Grup II: p = 0.86

*** Grup I-Grup II: p = 0.06

Ortalama esbach değeri Grup I'de 1.4 ± 1.5 gr/gün iken, Grup II'de 2.5 ± 1.7 gr/gün olup bu fark anlamlılığa yakın idi (p=0.068). Grup I ve II arasında ödem varlığı ve seviyesi ağısından ise anlamlı fark yoktu (p=0,19). Beklenildiği üzere kontrol grubunda (Grup III) proteinüri ve ödem saptanmadı.

Preeklampsinin kliniği değerlendirildiğinde; Grup I'de ki hastalardan 4(%19)'ü hafif preeklampsi, 17(%81)'si ise ağır preeklampsi idi. Grup II'de ki hastaların ise 1(%4,5)'i hafif preeklampsi, 20(%90.9)'si ağır preeklampsi ve 1(%4,5)'i süperempoze preeklampsi olarak saptandı. Bu değerlere göre preeklampsinin dağılımının da istatistiksel anlamlı fark yoktu (Ki-kare; p =0.22).

Grup I hastaların 4(%19)'ü, Grup II hastaların ise 5(%22.7)'in de eklampsi tablosu mevcuttu (Ki-kare; p =0.77). HELLP Sendromu ise Grup I'de 2 (%9.5) ve Grup II'de 5 (%22.7) hastada görüldü (Ki-kare; p =0.24). Bu değerlerden de anlaşıldığı gibi, eklampsi ve HELLP Sendromu ağısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Grupların doğum bilgileri tablo-9'da gösterilmiştir. Doğum şekline göre gruplar karşılaştırıldığında, Grup I'de sezaryen ile doğum oranı %61.9 iken, bu oran Grup II'de %68.2 ve Grup III'de ise %56 oranında saptandı. Gruplar arasında doğum şekli ağısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p = 0,69).

Akut fetal distres (AFD) endikasyonu açısından Grup I ve Grup II arasında anlamlı fark saptanmazken, beklenildiği üzere Grup III hastalarda anlamlı olarak düşüktü ($p<0.001$). Gruplar arasında bebeğin cinsiyeti açısından ise anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo-9: Grupların doğum şekli, AFD endikasyonu ve bebek cinsiyet oranları

		GRUP I (n=21)		GRUP II (n=22)		GRUP III (n=25)		P*
		n	%	n	%	n	%	
DOĞUM ŞEKLİ	NVD	8	38.1	7	31.8	11	44	0.69
	C/S	13	61.9	15	68.2	14	56	
AFD		0	0	7	53.8	8	53.3	0.003
BEBEK CİNSİYETİ	Kız	10	47.6	12	54.5	13	52	0.90
	Erkek	11	52.4	10	45.5	12	48	

C/S: Sezaryen, NVD: Normal vajinal doğum

* Ki-kare testi

Preeklampatik gebeler (Grup I ve II) kontrol grubundakilerden (Grup III) istatistiksel anlamlı olarak daha erken doğum yaptılar ($p<0.001$). Ortalama gebelik haftası Grup I'de 34.3 ± 3.5 hafta iken, Grup II gebelerde 34.6 ± 2.7 hafta olup anlamlı fark yoktu (Anova; $p =0.98$)(Tablo-10).

Apgar skoru; preeklampatik bebeklerde (Grup I ve II) kontrol grubuna (Grup III) göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p <0.001$). Grup I ve Grup II arasında ise istatistiksel anlamlı fark yoktu (Apgar 1: $p=0.12$, Apgar 5: $p=0.3$). Ortalama fetal doğum ağırlığı; Grup I'de 2495 ± 1088 gram, Grup II'de 1688 ± 505 gram ve Grup III'de 3494 ± 315 gram olup, beklenildiği gibi IUGG nedeniyle Grup II'de anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$). Aynı şekilde; doğum kilosu, Grup I ve Grup III arasında da anlamlı farklı idi ($p<0.001$) (Tablo-10).

Tablo-10: Grupların gebelik haftası, apgar skoru ve doğum kilosu

	GRUP I (n=21) Ort. ± SD	GRUP II (n=22) Ort. ± SD	GRUP III (n=25) Ort. ± SD	P*
Gebelikhaftası	34.3 ± 3.5	34.6 ± 2.7	39.1 ± 0.8	< 0.001
Apgar 1. dk	6.9 ± 2.2	5.4 ± 2.3	8.7 ± 0.7	< 0.001
Apgar 5. dk	8.7 ± 1.7	7.8 ± 1.7	9.8 ± 0.6	< 0.001
Doğum kilosu (gram)	2495 ± 1088	1688 ± 505	3494 ± 315	< 0.001

Dk: Dakika

* ANOVA testi

Kliniğimizde erken doğum tehdidi altında olan 34. gebelik haftasından küçük fetuslara akciğer matürasyonu için kortikosteroid tedavisi uygulanmaktadır. Kortikosteroid tedavisi; Grup I'de 4 (%19) ve Grup II'de 2 (%9.1) gebeye uygulanmış olup bu fark istatistiksel anlamlılığa yakındı (Ki-kare; p =0.07). Gruplar arasında gebelerin antihipertansif tedavi kullanımını açısından ise anlamlı fark yoktu (Ki-kare; p =0.18).

Umbilikal kord kanındaki NRBC / 100 lökosit(wbc) sayısı tablo-11'de görülmektedir. NRBC sayısı, Grup II'de diğer iki gruptan anlamlı olarak yüksek bulundu ve ayrıca her üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (Anova; p<0.001).

Tablo-11: Grupların umbilikal kord kanındaki NRBC /100 lökosit (wbc) sayısı

	GRUP I (n=21) Ort.± SD	GRUP II (n=22) Ort. ± SD	GRUP III (n=25) Ort. ± SD	P*
NRBC (100 lökosit)	17.1± 6.8	26.3 ± 7.5	9.9 ± 2.7	<0.001

* ANOVA testi

Labaratuvar değerleri açısından gruplar incelendiğinde, ortalama tam kan sayımı ve kan gazı değerleri tablo-12'de görülmektedir. Ortalama hemoglobin değeri Grup II'de diğer iki gruba göre yüksek olup anlamlılığa yakın idi ($p=0.09$). Ortalama hematokrit değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Ortalama lökosit değeri ise diğer iki grupta kontrol grubundan anlamlı olmamakla beraber düşüktü ($p=0.09$). Ortalama trombosit değerlerinde ise Grup I ve III arasında anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), Grup II'nin ortalama trombosit seviyesi diğer iki gruptan anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$).

pH değeri açısından Grup I ve II arasında anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), her iki grubun pH değeri kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü ($p<0.001$). PO₂ değeri ise her üç grup arasında anlamlı olarak farklı saptanmış olup, Grup II'de diğer iki gruptan istatistiksel anlamlı olarak düşüktü ($p<0.001$). Grup I ve II arasında PCO₂'de anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), bu değerler kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$). Baz eksisi (BE) açısından ise Grup I ve II arasında anlamlı fark yokken, bu seviye kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$).

Neonatal sonuçlar tablo-13'de sunulmuştur. Amnios mayiinde mekonyum varlığı değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Ancak hipoksik iskemik ensefalopati (HIE) saptanan ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı (YDYB) olan bebek sayısı Grup II'de anlamlı olarak Grup I'den daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Bu bebeklerden Grup I'de RDS (Respiratuvar distress) Tip 1 ve Tip 2 benzer oranlarda saptanırken, Grup II'de RDS Tip 2 anlamlı olarak daha fazla oranda idi ($p<0.001$). Kontrol grubunda neonatal ölüm yokken, Grup I'de 2 (%9.5), Grup II'de ise 3 (%13.6) neonatal ölüm mevcut olup bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo-12:Grupların umbilikal kord kanındaki hemogram ve kan gazı değerleri

	GRUP I (n=21) Ort. ± SD	GRUP II (n=22) Ort. ± SD	GRUP III (n=25) Ort. ± SD	P*
Hemoglobin (gr / dl)	15.9 ± 0.9	16.6 ± 1.3	16.0 ± 0.8	0.09
Hematokrit (% / dl)	47.7 ± 2.7	48.6 ± 4.0	47.2 ± 2.5	0.33
Lökosit (sayı / ml)	11525±4106	11018±3925	13402±3609	0.09
Trombosit (sayı / ml)	248.857±59948	209.977±66917	254.936±47930	0.02
pH	7.23 ± 0.06	7.18 ± 0.08	7.30 ± 0.04	<0.001
PO2(mmHg)	22.7 ± 3.7	18.3 ± 4.4	25.5 ± 3.4	<0.001
PCO2(mmHg)	49.2 ± 6.2	53.5 ± 9.5	42.6 ± 4.9	<0.001
BE	-7.5 ± 2.4	-8.6 ± 3.7	-4.8 ± 1.5	<0.001

* ANOVA testi

Tablo-13: Neonatal sonuçlar

	GRUP I (n=21)		GRUP II (n=22)		GRUP III (n=25)		P*
	n	%	n	%	n	%	
Mekonyum varlığı	2	9.5	3	13.6	0	0	0.18
Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı	12	57.1	20	90.9	0	0	< 0.001
Hipoksik iskemik ensefalopati	6	28.6	9	40.9	0	0	< 0.001
Neonatal ölüm	2	9.5	3	13.6	0	0	0.18

* Ki-kare testi

Grupların NRBC düzeyi ile demografik özellikler (yaş, parite, abortus, yaşayan çocuk sayısı) arasında korelasyon saptanmadı ($r = -0.04$; $p = 0.75$).

Preeklampsi kliniği ile NRBC düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ($p = 0.73$). Aynı şekilde grupların NRBC düzeyleri ile eklampsi ($p = 0.32$) ve HELLP Sendromu ($p = 0.29$) arasında korelasyon yoktu.

Grupların NRBC düzeyleri ile doğum şekli arasında da istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Sezaryen (C/S) : 16 ± 7.7 NRBC/100 wbc; Normal vajinal doğum (NVD): 18.4 ± 7.7 NRBC/100 wbc) ($p = 0.42$).

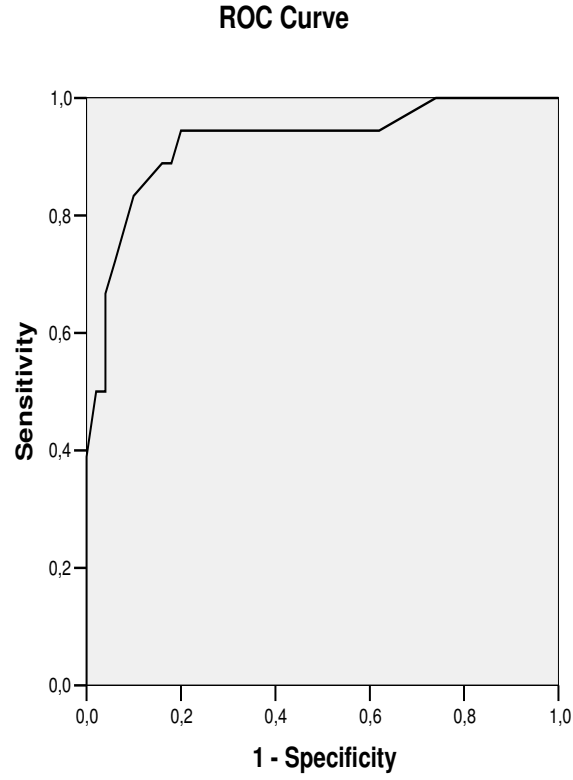
NRBC değeri neonatal ölüm gelişen olgularda anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0.001$). Neonatal ölüm varlığının bağımlı değişken olarak kabul edildiği lojistik regresyon analizinde ($R^2 = 0.750$; $p < 0.001$) NRBC düzeyi bağımsız anlamlı bir belirleyici olarak ortaya çıktı ($B = -0.60$; $p = 0.04$). HIE'nin bağımlı değişken olarak kabul edildiği lojistik regresyon analizinde ($R^2 = 0.762$; $p < 0.001$) NRBC düzeyi bağımsız anlamlı bir belirleyici olarak ortaya çıktı ($B = 0.45$; $p = 0.02$). Aynı şekilde YDYB ihtiyacının bağımlı değişken olarak kabul edildiği lojistik regresyon analizinde ($R^2 = 0.842$; $p < 0.001$) NRBC düzeyi bağımsız anlamlı bir belirleyici olarak ortaya çıktı ($B = 0.334$; $p = 0.004$). RDS varlığının bağımlı değişken olarak kabul edildiği lojistik regresyon analizinde ($R^2 = 0.774$; $p < 0.001$) NRBC düzeyi bağımsız anlamlı bir belirleyici olarak saptandı ($B = 0.267$; $p = 0.002$).

Grupların NRBC düzeyleri ile tam kan sayımı parametrelerinden hemoglobin ve hematokrit değerleri arasında korelasyon saptanmazken ($p > 0.05$), lökosit ($r = -0.21$; $p = 0.08$) ve trombosit ($r = -0.22$; $p = 0.07$) değerleri arasında negatif yönde anlamlılığa yakın korelasyon saptandı.

NRBC düzeyleri ile kan gazı parametrelerinden pH ($r = -0.79$; $p < 0.001$), PO₂ ($r = -0.68$; $p < 0.001$) ve BE ($r = -0.59$; $p < 0.001$) arasında negatif yönde korelasyon saptanırken, PCO₂ ($r = 0.60$; $p < 0.001$) arasında ise pozitif yönde

korelasyon mevcuttu. NRBC varlığının bağımlı değişken olarak kabul edildiği çoklu regresyon analizinde ($R^2=0.672$; $p<0.001$) pH bağımsız bir belirleyici olarak ortaya çıkıyordu ($B=-90.415$; $p<0.001$). Bu regresyon analizine ($R^2=0.67$; $p<0.001$) BE eklendiğinde, BE model dışında kalıyor ve pH bağımsız belirleyici olarak kalıyordu ($B=-92.919$; $p<0.001$). Aynı regresyon analizine PCO₂ ve PO₂ eklendiğinde ise, PCO₂ model dışında kalıyor ve pH ($B=-70.481$; $p<0.001$) ile PO₂ ($B=-0.525$; $p=0.004$) bağımsız belirleyiciler olarak ortaya çıkıyorlardı ($R^2=0.71$; $p<0.001$).

NRBC sayısı pH ile korele olarak saptanmıştı ($r=-0.79$; $p<0.001$). NRBC'nin fetal asidozu belirlemedeki etkinliğini saptamak için ROC eğrisi kullanıldı (Şekil-2). pH<7.2 değeri fetal asidoz olarak kabul edildiğinde NRBC'nin eşik değeri 18.5 NRBC / 100 wbc olarak hesaplandı. ROC analizine göre NRBC değeri fetal asidozu %92.5 doğrulukta tanımlayabiliyordu. Eşik değer; 18.5 NRBC / 100 wbc olarak kabul edildiğinde, NRBC'nin fetal asidozu tanımlamadaki sensitivitesi %94.4, spesifitesi %80 olarak belirlendi. Bu eşik değerinde NRBC 68 olgudan 57'sini doğru olarak tanımlayabiliyordu (%84.4) (Tablo14).



Şekil-2: Fetal asidozu belirlemede NRBC değeri [AUC (Area under curve)= 0.925]

Tablo-14: Eşik değerin 18.5 NRBC/100 wbc iken fetal asidozu öngörmedeki değeri

		pH				TOTAL	
		≥7.2		<7.2			
		n	%	n	%	n	%
NRBC	<18.5	40	%80	1	%5.6	41	%60.3
	>18.5	10	%20	17	%94.4	27	%39.7
TOTAL		50	%100	18	%100	68	%100

Sensitivite = %94.4 (17/18)

Spesifisite = %80 (40/50)

TARTIŞMA ve SONUÇ

Gebelikte görülen hipertansif bozukluklar maternal ve perinatal morbidite ve mortaliteyi artıran önemli komplikasyonlardan biridir. Günümüzde preeklampsinin etyolojisinde birçok faktör sorumlu tutulmaktadır. Bu tanımlamalar içinde en geçerli görüş; fetomaternal immünolojik reaksiyondaki bozukluğa bağlı olarak trofoblastik invazyonun yetersizliği ve bunun sonucunda ortaya çıkan faktörlerin, endotel hasarına neden olması sonucu geliştiği şeklindedir (31).

Hipertansif gebeliklerde utero-plasental kan akımının azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Preeklampside oluşan vazospazm, plasental perfüzyonu normalin %35-50'sine kadar azaltmaktadır. Artmış vasküler rezistans kronik utero-plasental dolaşım yetersizliğine neden olmaktadır. Bu durum, fetusun yetersiz beslenmesine bağlı olarak gelişme geriliği ve kronik hipoksi ile sonuçlanmaktadır. Kan akımının azalmasıyla fetusun maruz kaldığı hipoksi, intrauterin asfiksi ve fetal ölümlerin başlıca nedenidir (84).

Dünya genelinde fetal asfiksi, perinatal morbidite ve mortaliteyi başlıca artıran sebep olup tüm doğumların %5-10'un da görülmektedir (46). Perinatal asfiksi önemli bir klinik problemdir ve fetus ve yenidoğanda kalıcı hasar ve ölüm potansiyeline sahiptir. Bu yüzden asfiksiyi tanımlama ve teşhis etmede bir biyokimyasal parametrenin değeri, temel fizyopatolojiyi yansıtır ve yansıtmadığına bağlıdır. Problem, bu durumu tanımlayacak ve diğer potansiyel göstergeleri kıyaslayacak bir 'altın standart' olmayışıdır. Yenidoğanın antepartum ve intrapartum zaman dilimindeki hipoksik durumunu tanımlamak klinik araştırmalarda kritik öneme sahiptir. Bugünkü çalışmalar umbilikal kord kanında artan eritroblast sayısı ve anormal fetal kalp trasesi, intrauterin asidemi, kısa dönem kötü perinatal sonuçlar ve uzun dönem nörolojik problemler arasındaki ilişkiyi göstermektedir ve NRBC'nin akut ve kronik fetal asfiksiyi saptamada güvenilir bir parametre olduğunu ileri sürmektedir (67,70,71,85,86).

Bir çok çalışma sağlıklı bebeklerde umbilikal kord kanındaki normal NRBC değerini tanımlamıştır (Tablo-15). Bizim çalışmamızda kontrol grubunun NRBC değeri 9.9 ± 2.7 NRBC / 100 wbc olarak saptanmış olup, bu değer literatür ile benzer idi. Literatürde, NRBC değerindeki bu geniş dağılımın nedeni; doğum sonrası lökosit sayısındaki değişkenliğe bağlanmıştır (87).

Tablo-15: Umbilikal kord kanında NRBC'nin normal değeri (NRBC/100 wbc)

Çalışma	Olgu sayısı	Kaynak	Normal değeri (S.D)
Phelan 1995 (65)	83	Umbilikal arter	3.4 (3) nRBC / 100 wbc
Korst 1996 (88)	87	Umbilikal arter	3.4 (3) nRBC / 100 wbc
Hanlon-Lundberg 1999(66)	1112	Umbilikal ven	8.5 (10.3) nRBC / 100 wbc
Axt 1999 (89)	261	Mix kord kanı	3.7 ^a nRBC / 100 wbc
Saraçoğlu 2000 (67)	45	Umbilikal ven	7.56 (3.85) nRBC /100 wbc
Ghosh 2003 (86)	49	Umbilikal ven	8.6 (7.01) nRBC / 100 wbc
Akercaan 2005 (82)	50	Umbilikal ven	6.7 (5.8) nRBC / 100 wbc

S.D.: standart deviasyon

^a : medyan değeri; s.d. belirtilmemişir.

Çalışmamızda, preeklampitik gebelerin kord kanında NRBC sayısı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Sadece preeklampitik gruba (17.1 ± 6.8 NRBC/100wbc) göre preeklampsi ve fetal IUGG olan grubun (26.3 ± 7.5 NRBC/100wbc) NRBC değeri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$). Literatürdeki verilerde; intrauterin hipoksiye maruz kalan yenidoğan bebeklerde umbilikal kord kanındaki NRBC sayısının arttığını göstermektedir. Ghosh ve ark.(86) artan NRBC seviyesinin antepartum asfiksini kanıtı olduğuna ve NRBC sayısı ile preeklampsi ve IUGG varlığı arasında pozitif yönde korelasyona işaret etmişlerdir. Akercan ve ark.(82) 96 hastada yaptıkları çalışmada preeklampitik hastalarda umbilikal kord kanında NRBC değerinin arttığını bildirmişlerdir (23.1 ± 11.2 NRBC / 100 wbc). Aali ve ark.(90) 200 hastada yaptıkları çalışmada, preeklampitik hastalarda benzer sonuçlar bulmuşlardır (18.2 ± 31.8 NRBC / 100 wbc). Buna

karşın; Dulay ve ark.(91) fetal hipoksi olmasada, fetusun inflamatuvar mediyatörlere maruz kalması sonucu, erken neonatal dönemde NRBC değerinin arttığını saptamışlardır.

Çalışmamızda, NRBC'nin fetal asidozu belirlemedeki etkinliğini saptamak için ROC eğrisi kullanıldı. ROC analizine göre NRBC değeri fetal asidozu %92.5 doğrulukta tanımlayabiliyordu. pH<7.2 değeri fetal asidoz olarak kabul edildiğinde, NRBC'nin eşik değeri 18.5 NRBC / 100 wbc olarak hesaplandı. Eşik değeri; 18.5 NRBC / 100 wbc olarak kabul edildiğinde, NRBC'nin fetal asidozu tanımlamadaki sensitivitesi %94.4, spesifitesi %80 olarak belirlendi. Saraçoğlu ve ark.(67) artan NRBC değerinin akut ve kronik fetal asfiksini bir bulgusu olduğunu savunmuşlar ve 14 NRBC / 100wbc değerini fetal asidoz (pH<7.2) için eşik değeri olarak tanımlamışlardır (sensitivite %87, spesifite %81). Üstün ve ark.(92) ise 423 hastada yaptıkları çalışmada fetal asidozu tanımlamada eşik değeri olarak 13.5 NRBC / 100 wbc kabul etmişlerdir (sensitivite %77.8, spesifite %84). Çalışmamızda, eşik değeri oranının literatüre göre yüksek olması, IUGG içeren hasta grubumuzun olması ile açıklanabilir.

Literatürde preeklampsinin kliniğini, eklampsi ve HELLP Sendromu ile NRBC ilişkisini değerlendiren yeterli veri yoktur. Çalışmamızda, preeklampsinin kliniği ile NRBC düzeyleri arasında korelasyon saptamadık (p>0.05). Aynı şekilde, grupların NRBC düzeyleri ile eklampsi (p=0.32) ve HELLP Sendromu (p=0.29) arasında korelasyon yoktu. Buradaki ilişkiyi saptamak için daha fazla olguya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, preeklampitik gebelerde (Grup I ve II) ortalama doğum haftası ve yenidoğan doğum ağırlığı kontrol grubundakilerden (Grup III) anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.001). Bu durum, preeklampsi nedeniyle gebeliklerin erken sonlandırılmasına bağlıdır. Salafia ve ark.(93) deprese ve asidozu olmayan preterm bebeklerin NRBC düzeyinin gebelik haftasından etkilenmediğini bildirmişlerdir. Buna karşın, Axt-Fleidner ve ark.(79) artan

NRBC deęeri ile dūřuk doęum kilosu ve dūřuk gebelik haftası arasında iliřki saptamıřlardır. Hermansen ve ark.(62) ise doęum kilosu <2500 gram ve IUGG olan yenidoęanlarda sadece preeklampitik grupta artan NRBC deęeri ile belirgin iliřki saptarken kontrol grubunda saptamamıřlardır. Bununla birlikte; birçok çalıřma gōstermektedir ki, IUGG olsun veya olmasın preeklampsi sonucu geliřen kronik hipoksiye baęlı olarak NRBC deęeri artmaktadır (67,80,82,86,90). Bizim bulgularımız da literatūr ile uyumlu idi.

Doęum sırasında saęlıklı yenidoęanlarda kord kanında NRBC deęeri dūřuk dūzeylerde dir. Aktif travayda uterin kontraksiyonlara baęlı plasental kan akımı azalmaktadır. Arařtırmacıların ortak gōrūřū; doęum, fetusta relatif olarak hipoksik strese neden olmaktadır. Ancak, fetal hipoksi; NRBC artıřı ile iliřkili olmakla beraber, bir çok çalıřmada da bildirildięi gibi komplike olmayan doęum stresi NRBC dūzeyini etkilememektedir (66,86,88,94). Sadece bir çalıřmada; Thilaganathan ve ark.(95), NRBC dūzeyini elektif sezaryende daha dūřuk saptamıřlardır. Sheffer-Mimouni ve ark.(96) fizyolojik doęumun, NRBC dūzeyini etkileyecek kadar řiddetli bir fetal hipoksiye neden olmadıęını veya eritropoezi arttıran hematolojik olayları tetikleyecek kadar uzun olmadıęını ifade etmiřlerdir. Bizim bulgularımızda da literatūrle benzer olarak, NRBC dūzeyi ile doęum řekli arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmamıřtır (C/S : 16 ± 7.7 NRBC/100 Wbc; NVD: 18.4 ± 7.7 NRBC/100 Wbc) ($p > 0.05$).

Çalıřmamızda, grupların tam kan sayımı parametreleri ele alındıęında, ortalama hemoglobin deęeri Grup II'de dięer iki gruba gōre yūysek olup anlamlılıęa yakın idi ($p = 0.09$). Ortalama hematokrit deęerleri açısından ise gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Brazy ve ark.(97) preeklampitik annelerden doęan prematūr bebeklerde ortalama hematokrit dūzeyini %5 daha yūysek bulurken, Wilcox ve Trudinger (98)'de orta ve aęır plasental yetmezlięe sahip prematūr bebeklerde hemoglobin ve hematokrit deęerlerini kontrol grubuna gōre yūysek bulmuřlardır. Çalıřmamızda ortalama lōkosit deęeri ise preeklampitik hastalarda (Grup I ve II) kontrol grubundan (Grup III)

anlamli olmamakla beraber düşüktü ($p=0.09$). Hipertansif annelerden doğan bebeklerde nötrozeni meydana geldiği bir çok çalışma ile ortaya konmuştur. Brazy ve ark.(97) preeklampitik annelerden doğan bebeklerde nötrozeni oranını %43 olarak belirtirken, Koenig ve Christensen (99) bu oranı %49, Engle ve Rosenfeld (100) %50, Manroe ve ark.(101) %56.5, Doron ve ark.(102) ise %48 olarak belirtmişlerdir. Davies ve ark.(103) normalde fetal lökosit sayısının 18. gebelik haftasından terme kadar artış gösterdiğini, ancak gelişme geriliği olan fetuslarda lökosit sayısının azaldığını belirtmiştir. Preeklampside, umbilikal kord kanında lökosit sayısının düşük olması bu grupta daha sık preterm ve IUGG'lı bebeklerin olmasından kaynaklanmaktadır(103). Literatürde, preeklampitik annelerden doğan bebeklerde değişik oranlarda trombositopeni bildirilmiştir. Brazy ve ark.(97) preeklampitik anne bebeklerinde trombositopeni ($<100.000/mm^3$) oranını %36, Koenig ve Christensen (99) %15.2, Burrows ve ark.(104) %9.2, Weinstein (21) %24, Engle ve Rosenfeld (100) ise %15 olarak belirtmişlerdir. Koenig ve Christensen (99)'in çalışmasında, preeklampsinin klinik seyri ile fetal trombositopeni arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da, Grup II'nin ortalama trombosit seviyesi diğer iki gruptan anlamli olarak düşüktü ($p<0.05$). Bulgularımız literatür ile uyumlu idi.

Günümüzdeki bir çok çalışma, artan NRBC düzeyi ile umbilikal arteriyel pH arasındaki ters ilişkiyi göstermektedir (86,89,90). Bizim çalışmamızda da; fetal asidemi ve artan NRBC düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca NRBC düzeyi ile PO₂ ($r=-0.68$; $p<0.001$) ve BE ($r=-0.59$; $p<0.001$) arasında negatif yönde korelasyon saptanırken, PCO₂ ($r=0.60$; $p<0.001$) arasında ise pozitif yönde korelasyon mevcuttu. Bu bulgular Saraçoğlu ve ark.(67)'nin çalışması ile benzerdi. Bunun dışında literatürde yeterli veri yoktu.

Fetal pH, fetal hipoksiyi saptamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Fetal asfiksiyi belirlerken asit-baz durumunun değerlendirilerek belirgin metabolik asidozun tanımlanmasına ihtiyaç vardır. Fetus, hipoksiye

kardiyovaskuler adaptasyon sayesinde asfiktik durumu nörolojik problem oluşmadan tolere edebilir. Asfiktik durumun fetus üzerine etkilerini belirlemek için asfiksinin süresi ve derecesini bilmek gerekir. Saraçoğlu ve ark.(67) çalışmalarında, NRBC düzeyini akut ve kronik fetal asfikside anlamlı olarak farklı bulmuşlardır. Akut ve kronik asfiksideki bu fark, fetal asfiksinin süresi ile NRBC düzeyi arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Korst ve ark.(88) ve Phelan ve ark.(105)'da asfiksi süresi ile NRBC değeri arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Bu üç araştırma dışında, başka çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda da, NRBC düzeyi ile pH ($r=-0.79$; $p<0.001$) arasında negatif yönde korelasyon saptandı. Ayrıca NRBC düzeyinin, preeklampsi ve IUGG grubunda (Grup II)(26.3 ± 7.5 NRBC / 100 wbc) preeklampsi grubundan (Grup I)(17.1 ± 6.8 NRBC / 100 wbc) anlamlı olarak daha yüksek olması bu verileri desteklemektedir.

Bu çalışmada, neonatal sonuçları ele aldığımızda; Apgar skoru; preeklampsik bebeklerde (Grup I ve II) kontrol grubuna (Grup III) göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$). Amnios mayisinde mekonyum varlığını değerlendirdiğimizde ise gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Bulgularımız literatür ile uyumlu idi (66,71,106). Ayrıca çalışmamızda; HIE ($R^2=0.762$; $p<0.001$), YDYB ihtiyacı ($R^2=0.842$; $p<0.001$) ve RDS varlığının ($R^2=0.774$; $p<0.001$) bağımlı değişkenler olarak kabul edildiği lojistik regresyon analizlerinde NRBC düzeyi bağımsız anlamlı bir belirleyici olarak ortaya çıktı. Ek olarak; HIE gelişen ve YDYB ihtiyacı olan bebek sayısı Grup II'de anlamlı olarak Grup I'den daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Buonocore ve ark.(107) 337 yenidoğanda yaptıkları çalışmada, umbilikal kord kanında artan NRBC değerinin sadece perinatal hipoksiyi değil, aynı zamanda perinatal dönemde beyinde hasar oluşan bebekleri de belirlemede güvenilir bir parametre olduğunu bildirmiştir. Lubetzky ve ark.(108) prematür retinopati (ROP) gelişen bebeklerde gözlenen yüksek NRBC değerinin, ROP patogenezinde rolü olduğu düşünülen fetal hipoksinin bir göstergesi olabileceğini belirtmişlerdir. Günümüzdeki çalışmalarda; belirgin yüksek NRBC değerleri nörolojik problemlerin kanıtı olarak kabul

edilmektedir. Bu bebeklerde erken neonatal dönemde HIE tablosu geliştiği ve YDYB gereksiniminin daha fazla olduğu saptanmıştır (109-111). Çalışmamızda; NRBC değeri, neonatal ölüm gelişen olgularda da anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$). Minior ve ark.(70) 73 gelişme geriliği olan yenidoğanda artan NRBC düzeyinin neonatal yoğun bakım gereksinimi, yoğun bakımda kalma süresi, RDS varlığı, entübasyon gereksinimi, intraventriküler hemoraji ve neonatal ölüm gibi kötü perinatal sonuçları bağımsız olarak etkilediğini belirlemiştir. Son çalışmalar; doğumdaki anormal NRBC değerinin kısa dönem neonatal sonuçları saptamada doğum kilosu ve gebelik haftasından çok daha iyi bir belirleyici olduğunu göstermektedir (69-71).

Umbilikal kord kanındaki eritroblast sayısının fetal asfiksiyi saptamadaki etkinliği ve güvenilirliği halen güncel ve araştırılan bir konudur. Özellikle preeklampitik gebelerde bunu değerlendiren yeterli çalışma yoktur. Bu çalışmamızda; perinatal asfiksiyi tanımlamada, umbilikal venöz kandaki NRBC varlığının önemi ve bunun Apgar skoru, mekonyum varlığı, umbilikal arteriyel pH gibi neonatal durumun değerlendirmesinde kullanılan parametreler ile ilişkisi karşılaştırılarak, randomize kontrollü bir çalışma olarak literatüre katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Sonuç olarak; çalışmamızda, NRBC değeri preeklampitik gebelerde perinatal asfiksiyi öngörmeye etkin bulunmuştur ve erken neonatal sonuçları değerlendirirken güvenilir bir parametre olarak kullanılabilir. Ayrıca bu çalışmadan edinilen verilerin ışığında; kord kanındaki NRBC sayısının fetal asfiksini süresini ve derecesini belirlemede yararlı bir parametre olabileceği sonucuna varıldı. Kord kanında NRBC sayısının, invaziv olmayan yöntemlerle elde edilebilmesi ve komplike bir eğitim veya ekipman gerektirmeden personel tarafından analiz edilebilmesi de bir avantajdır. NRBC sayısının, klinik pratikteki rolünü belirlemek için uzun süreli takip içeren daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Williams Obstetrics, ed 20. Stamford, CT, Appleton and Lange 1997; 693-98.
2. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet. 2005 Feb 26-Mar 4; 365 (9461): 785-99.
3. David M, Harish M, Mark A. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? Am J Obstet Gynecol 2000; 182:589-4.
4. Dekker G. Prediction and prevention of pregnancy induced hypertensive disorders: a clinical pathophysiologic study (thesis). Rotterdam: Erasmus University, 1989.
5. Sibai BM. Hypertension in pregnancy. In: Gabbe SG, Niebly JN, Simpson L(eds), Normal and Problem Pregnancies. Churchill Livingstone, New York 1996, pp 935-987.
6. Tjoa ML, Oudejans CB, van Vugt JM, N-Blanckstein MA, van Wijk IJ. Markers for pre-symptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. Hypertens Pregnancy 2004 ; 23 (2) 171-89.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal and neonatal neurologic injury. Technical Bulletin #163. Washington DC: American College of Obstetricians and Gynecologists;1992.
8. Phelan JP, Martin GI, Korst LM. Birth Asphyxia and Cerebral Palsy. Clin Perinatol 32 (2005) 61-76.
9. Sykes GS, Molloy PM, Johnson P. Do Apgar Scores Indicate Asphyxia? Lancet; 494, 1982.
10. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 1-22.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Practice Bulletin No:33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Obstet. Gynecol. 2002; 99-159.
12. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol. 2002; 100(6); 1358-9.

13. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Hypertension in pregnancy. Technical Bulletin No:219. Washington DC, The college 1996.
14. National Institutes of Health Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy: Report of the National High Blood Pressure Education Program. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(1): S1-22.
15. Solomon JG, Seely EW. Preeclampsia-searching for the cause. *N Engl J Med* 2004; 350: 641-2. Epub 2004 Feb 05.
16. August P. Hypertensive disorders in pregnancy. In:Burrow GN, Duffy T (eds). *Medical complications during pregnancy*. Fifth edition. Philadelphia, WB Saunders Company, 1999: 53-79.
17. Miller DA. Hypertension in Pregnancy. In: Mishell DR, Goodwin M, Brenner PF, eds. *Management of common problems in obstetrics and gynecology*. Fourth edition. Blackwell Publishing, Los Angeles: 2002:112-119.
18. Stepan H, Faber R, Froster UG, Heinritz W, Dechend R, Walther T. Preeclampsia as a 'three stage problem'a workshop report. *Placenta* 2004; 25: 585-7.
19. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Clark SL. *Williams Obstetrics*. 21th edition Connecticut, the McGraw-Hill 2001; 567-609.
20. Sibai BM. Diagnosis, prevention and management of eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2004; 105 (2): 402-10. Review.
21. Weinstein L.: Preeclampsia / Eclampsia With Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 66: 657, 1985.
22. Haram K, Borge C, Guttu K. HELLP Syndrome. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000; 120:1433-36.
23. Brown MA, Lindheimer MD, de Sweit M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society of the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy*. 2001; 20(1): IX-XIV.
24. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Am. J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359--751.
25. Feinberg BB. Preeclampsia: the death of Goliath. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55(2):84-98.

26. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005 ; 330 (7491): 565.
27. Hauth JC, Ewll MG, Levine RJ, Esteritz JR, Sibai BM, Curet LB, Morris CD. Pregnancy outcomes in healthy nullipar who developed hypertension. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 24-28.
28. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am. J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1408-12.
29. Stone JL, Lockwood CJ, Berkowitz GS, Alvarez M, Berkowitz RL. Risk factors for severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1994; 83(3): 357-61.
30. Sibai BM. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2007; 109(4): 956-66. Review.
31. Redman CW, Sargent IL. The pathogenesis of preeclampsia. *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29(7-8): 518-22.
32. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69(1): 1-7.
33. Dekker G. The partner's role in the etiology in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2002; 57: 203-15.
34. Matthiesen L, Berg G, Ernerudh J, Jonsson Y, Sharma S. Immunology of preeclampsia. *Chem Immunol Allergy* 2005; 89:49-61.
35. Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93: 898.
36. Sargent IL, Germain SJ, Sacks GP, Kumar S, Readman CV. Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2003; 59: 153-60.
37. Readman CV, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005; 308: 1592-94.
38. Crocker IP, Cooper S, Ong SC, BakerPN. Differences in apoptotic susceptibility of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts in normal pregnancy to those complicated with preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Pathol* 2003; 162: 637- 43.

39. Van Wijk MJ, Kublickiene K, Boer K, Van Bavel E. Vascular function in preeclampsia. *Cardio Vasc Res.* 2000; 47:38-48.
40. Ong SS, Baker PN, Mayhev TM, Dunn WR. Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(2): 572-79.
41. Sibai BM, Taslimi MM, El-nazar A. Maternal –perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 155: 501-506.
42. Steegers EAP, van der Post JAM. Hypertension in pregnancy. *Textbook of Perinatal Medicine*, London, Parthenon, 1998; 1889.
43. Martin TR, Tupper WRC The management of severe toxemia in patients at less than 36 weeks gestation. *Obstet Gynecol* 1999; 54: 602.
44. Silver H. Hypertensive disorders. In: Niswander KR, Evans AT (eds.). *Manual of Obstetrics*. Boston: Little, Brown and Company, 1996;283.
45. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* 2001; 357(9251): 209-15.
46. Ballard RA, Robert JM. Preeclampsia. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, eds. *Diseases of the Newborn*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1991; 72-74.
47. Roberts JM. Pregnancy-related hypertension. In: Creasy RK, Resnik R, Eds. *Maternal Fetal Medicine: Principles and practice*. 2nd Edit. Philadelphia WB Saunders Company 1989; pp 777-824.
48. Segel GB, Oski FA. Hematology of the newborn. In: *Hematology International Edition*. 1991; pp 100-111.
49. Glader BE, Zwerdling T. Leukocyte Disorders in The Newborn. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, eds. *Diseases of the Newborn*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1991; 791-827.
50. Victory R, Penava D, Da Silvo O. Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 2021-8.
51. Carter BS, Haverkamp AD, Merestien GB. The definition of acute perinatal asphxia. *Clinics in perinatology* 1993, 20: 287-301.
52. Bracci R, Perrone S, Buonocore G. The Timing of neonatal brain damage. *Biol Neonat.* 2006; 90(3): 145-55.

53. Blackstone J, Young BK. Umbilical cord blood acid-base values and other descriptors of fetal conditions. In: Johnson JWC,;Clinical Obstetrics and Gynecology. Philadelphia: 1993; 36: 33-46.
54. Grignaffini A, Soncini E, Ronzoni E, Piazza E, Anfuso S, Vadora E. Meconium-stained amniotic fluid and fetal oxygen saturation measured by pulse oximetry during labour. 2004; 75: 45-52.
55. Silva AM, Cootauco AC, Aina-Mumuney A, Donohue PK, Graham EM. The association of hypotonia and depression in the term and near-term neonate with metabolic acidemia. J Perinat Med. 2008; 36(2): 151-6.
56. Ferber A, Akyol D, Kane LA, Grassi A, Divon MY. Nucleated red blood cells in human fetal scalp capillary blood samples: a feasibility study. J Matern Fetal Neonatal Med 2002;11:26 –9.
57. Armstrong L, Stenson BJ. Use of umbilical cord blood gas analysis in the assesment of the newborn. Fetal Neonat Ed. 2007; 92;430-434.
58. ACOG Committee Opinion No. 348, 2006: Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. Obstet Gynecol 2006; 108: 1319-22.
59. Phelan JP, Martin GI, Korst LM. Birth asphyxia and cerebral palsy. Clin Perinatol 2005; 32: 61-76.
60. Victory R, Penava D, Da Silva O, Natale R, Richardson B. Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. . Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 2021-8.
61. Kirkendall C, Phelan JP. Severe acidosis at birth and normal neurologic outcome. Prenat Neonatal Med. 2001; 6: 267-70.
62. Hermansen MC. Nucleated red blood cells in the fetus and newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001; 84: 211-5.
63. Baschat AA, Gungor S, Kush ML, Berg C, Gembruch U, Harman CR. Nucleated red blood cell counts in the first week of life: a critical appraisal of relationships with perinatal outcome in preterm growth-restricted neonates. Am J Obstet Gynecol 2007; 197 (3): 286.e1-8.
64. Merenstein GB, Blackmon LR, KushnerJ. Nucleated red-cells in the newborn. Lancet 1970; i:1293-4.
65. Phelan JP, Ahn MO, Korst LM, Martin GI. Nucleated red blood cells: a marker for fetal asphxia? Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 1380-4.

66. Hanlon-Lundberg KM, Kirby RS. Nucleated red blood cells a marker of acidemia in term neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 182(6); 1645-7.
67. Saraçoğlu F, Sahin I, Eser E, Göl K, Türkkani B. Nucleated red blood cells as a marker in acute and chronic fetal asphyxia. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 71: 113-118.
68. Ferber A, Grassi A, Akyol D, O'Reilly-Green C, Divon MY. The association of fetal heart rate patterns with nucleated red blood cell counts at birth. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1228-30.
69. Divon MY, Ferber A. *The role of nucleated red blood cells in obstetrics*. Boca Raton (FL): Parthenon 2002;248-54.
70. Minior VK, Bernstein PS, Divon MY. Nucleated red blood cells in growth restricted fetuses: association with short-term neonatal outcome. *Fetal Diagn Ther* 2000; 15: 165-9.
71. Ferns SJ, Bhat BV, Basu D. Value of nucleated red blood cells in predicting severity and outcome of perinatal asphyxia. *Indian J Pathol Microbiol.* 2004; 47(4): 503-5.
72. Naeye RL, Localio AR. Determining the time before birth when ischemia and hypoxemia initiated cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 1995; 86:713-19.
73. Green DW, Hendon B, Mimouni FB. Nucleated erythrocytes and intraventricular hemorrhage in preterm neonates. *Pediatrics* 1995; 96: 475-8.
74. Green DW, Mimouni F. Nucleated erythrocytes in healthy infants and in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 2001; 116: 129–131.
75. Yeruhimovich M, Green DW, Mimouni FB, Dollberg S. Nucleated red blood cells in healthy infants of women with gestational diabetic mothers. *Obstet Gynecol* 2000;95:84–86.
76. Mori H, Mori K, Kojima Y, Ohkuchi A, Funamoto H, Minakami H, Sato I, Nakano T. Neonatal nucleated red blood cell counts in twins. *J Perinat Med.* 2001;29(2):144-50.
77. Green DW, Elliott K, Mandel D, Dollberg S, Mimouni FB, Littner Y. Neonatal nucleated red blood cells in discordant twins. *Am J Perinatol.* 2004;21(6):341-5.
78. Kathleen M. Hanlon-Lundberg, MD, and Russell S. Kirby, PhD. Association of ABO incompatibility with elevation of nucleated red blood cell counts in term neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1532-6.

79. Axt-Fliedner R, Hendrik HJ, Schmidt W. Nucleated red blood cell counts in growth-restricted neonates with absent or reversed-end-diastolic umbilical artery velocity. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2002;29:242– 6.
80. Baschat AA, Gembruch U, Reis L, Gortner L, Harman CR. Neonatal nucleated red blood cell count and postpartum complications in growth restricted fetuses. *J Perinat Med*. 2003; 31(4): 323-9.
81. Yeruhimovich M, Dollberg S, Green DW, Mimouni FB. Nucleated red blood cell infants of smoking mothers. *Obstet Gynecol* 1999;93:403–406.
82. Akercan F, Cirpan T, Saydam G. Nucleated red blood cells in infants of women with preterm labor and pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 90: 138–139.
83. Mandel D, Oron T, Mimouni GS, Littner Y, Dollberg S, Mimouni FB. The effect of prolonged rupture of membranes on circulating neonatal nucleated red blood cells. *J Perinatol*. 2005; 25 (11): 690-3.
84. Cunningham FG, Leveno KJ, Blomm SL *et al*. Hypertensive disorders in pregnancy. In: *Williams Obstetrics*, 22nd edn. New York: McGraw-Hill, 2005; 761–800.
85. Blackwell SC, Refuerzo JS, Honor MW, Hassan SS, Berry SM, Sokol RJ, et al. The relationship between nucleated red blood cell counts and early-onset neonatal seizures. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1452-7.
86. Ghosh B, Mittal S, Kumar S, Dadhwal V. Prediction of perinatal asphyxia with nucleated red blood cells in cord blood of newborns. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 81 (2003) 267–271.
87. Blackwell SC, Hallak M, Hotra JW, Refuerzo J, Hassan SS, Sokol RJ, Sorokin Y. Timing of fetal nucleated red blood cell count elevation in response to acute hypoxia. *Biol Neonate* 2004; 85: 217-20.
88. Korst LM, Phelan JP, Ahn MO, Martin GI. Nucleated red blood cells: an update on the marker for fetal hypoxia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:843]846.
89. Axt R, Ertan K, Hendrik J, Wrobel M. Nucleated red blood cells in cord blood of singleton term and post-term neonates. *J Perinat Med* 1999; 27: 376-81.
90. Aali BS, Malekpour R, Sedig F, Safa A. Comparison of maternal and cord blood nucleated red blood cell count between pre-eclamptic and healthy women. *J. Obstet. Gynecol*. 2007; 33(3): 274–78.

91. Dulay AT, Buhimschi IA, Zhao G, Luo G, Rosenberg VA, Pettker CM, Thung SF, Buhimschi CS. Nucleated red blood cells are a direct response to mediators of inflammation in newborns with early-onset neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198(4): 426.e1-9.
92. Ustun Y, Engin-Ustun Y, Kaya E, Meydanli MM, Kulak N. Elevated nucleated red blood cell count: a population-based study. 2006; 51(1): 36-40.
93. Salafia CM, Ghidini A, Pezzullo JC, Rosenkrantz TS. Early neonatal nucleated erythrocyte counts in preterm deliveries: clinical and pathologic correlations. *J Soc Gynecol Invest* 1997; 4: 138–14.
94. McCarthy JM, Capullari T, Thompson Z, Zhu Y, Spellacy WN. Umbilical cord nucleated red blood cell counts: normal values and the effect of labor. *Journal of Perinatology* 2006; 26: 89-92.
95. Thilaganathan B, Athanasiou S, Ozmen S, Creighton S, Watson NR, Nicolaides KH. Umbilical cord blood erythroblasts counts as an index of intrauterine hypoxia. *Arch Dis Child Fetal Neonol Ed*. 1994; 70: F192–94.
96. Sheffer-Mimouni G, Mimouni FB, Lubetzky R, Kupferminc M, Deutsch V, Dollberg S. Labor Does Not Affect the Neonatal Absolute Nucleated Red Blood Cell Count. *American Journal of Perinatology*. 2003; 20(7): 367-71.
97. Brazy JE, Grimm JK, Little VA. Neonatal manifestations of severe maternal hypertension occurring before the thirty – sixth week of pregnancy. *The Journal of Pediatrics* 1982; 100: 265-71.
98. Wilcox GR, Trudinger BJ. Erythrocytes in fetuses with abnormal umbilical arteryflow velocity waveforms. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 379-83.
99. 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: 467-73.
100. Engle WD, Rosenfield CR. Neutropenia in high-risk neonates *J Pediatr* 1984; 105: 982-6.
101. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease.I. Reference values for neutrophilic cells. *The Journal of Pediatrics* 1999; 95(1): 89-98.
102. Doron MW, Makhlof RA, Katz VL, Lawson EE, Stiles AD. Increased incidence of sepsis at birth in neutropenic infants of mothers with preeclampsia. *J Pediatr* 1994; 125: 452-8.

103. Davies NP, Buggins AG, Snijders RJ, Jenkins E, Layton DM, Nicolaides KH. Blood leucocyte count in the human fetus. *Arch Dis Child* 1992; 7: 399–403.
104. Burrows RF, Kelton JG. Fetal Thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993; 329: 1463-6.
105. Phelan JP, Kirkendall C, Korst LM, Martin GI. Nucleated red blood cell and platelet counts in asphyxiated neonates sufficient to result in permanent neurologic impairment. 2007; 20(5): 377-80.
106. Perri T, Ferber T, Digli A, Rabizadeh E, Weissmann-Brenner A, Divon MY. Nucleated Red Blood Cells in Uncomplicated Prolonged Pregnancy. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. 2004; 104(2): 372-6.
107. Buonocore G, Perrone S, Gioia D, Gatti MG, Massafra C, Agosta R, Bracci R. Nucleated red blood cell count at birth as an index of perinatal brain damage. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(6): 1500-5.
108. Lubetzky R, Stolovitch C, Dollberg S, Mimouni FB, Salomon M, Mandel D. Nucleated red blood cells in preterm infants with retinopathy of prematurity. 2005; 116(5): 619-22.
109. Perrone S, Bracci R, Buonocore G. New biomarkers of fetal-neonatal hypoxic stress. *Acta Paediatr Suppl*. 2002; 91(438): 135-8.
110. Silva AM, Smith RN, Lehmann CU, Johnson EA, Holcroft CJ, Graham EM. Neonatal nucleated red blood cells and the prediction of cerebral white matter injury in preterm infants. *Obstet Gynecol* 2006; 107(3): 550-6.
111. Bracci R, Perrone S, Buonocore G. Red blood cell involvement in fetal/neonatal hypoxia. *Biol Neonate* 2001; 79(3-4): 210-2.

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Candan Cengiz olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Mehpere Tüfekçi, Prof. Dr. Şakir Küçükkömürcü, Prof. Dr. Ahmet Esmer, Prof. Dr. Yalçın Kimya, Prof. Dr. Gürkan Uncu, Prof. Dr. Osman Haldun Develioğlu, Doç. Dr. Hakan Ozan'a ve uzmanımız Dr. Kemal Özerkan'a, çalışmam sırasında bana yardımcı olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Nilgün Köksal ve Uzm. Dr. Merih Çetinkaya'ya, tüm çalışma arkadaşlarıma, rotasyonlarım sırasında emeği geçen tüm hocalarıma, gösterdikleri büyük fedakarlıklar için canım annem, babam ve kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Hollanda'nın Breda şehrinde doğdum. İlkokul eğitimimi Cumhuriyet ilkokulu'nda, ortaokul ve lise eğitimimi Hacı Fatma Erdemir Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1995 yılında Çukurova Üniversitesi'nde tıp eğitimime başladım ve 2001 yılında mezun oldum. Tıpta uzmanlık sınavı ile 2003 Nisan döneminde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. Bekarım.