

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

MATERNAL SERUM HEPsİDİN DÜZEYLERİNİN ERKEN
DOĞUM VE DİĞER KÖTÜ GEBELİK SONUÇLARINI
ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ

UZMANLIK TEZİ
DR. SERAP AYNUR SİMAVLI
ANKARA 2011

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

MATERNAL SERUM HEPsİDİN DÜZEYLERİNİN ERKEN
DOĞUM VE DİĞER KÖTÜ GEBELİK SONUÇLARINI
ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ

UZMANLIK TEZİ
DR. SERAP AYNUR SİMAVLI

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. NİLGÜN TURHAN

ANKARA-2011

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgisinden ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde büyük emeği olan değerli tez hocam Prof. Dr. Nilgün TURHAN'a,

Eğitimime büyük katkı sağlayan, yetişmemde emeği olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hasan KAFALI'ya ,

Tez konumun seçilmesi, çalışmalarımın yürütülmesinde ve istatistik aşamasında destek ve katkılarını esirgemeyen sevgili tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Aysel UYSAL'a,

Desteklerini esirgemeyen, her zaman teorik ve pratik bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmeye katkıda bulunan değerli öğretim görevlilerimize, uzmanlarımıza ve asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık eğitimim süresince desteklerinden dolayı ve tezime sağladıkları maddi kaynak için saygıdeğer Dekanımız Prof. Dr. Ramazan Yiğitoğlu ve Başhekimimiz Prof. Dr. Mikdat Bozer başta olmak üzere tüm fakülte yönetimine,

Rotasyonlarım süresince eğitimime katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Cenap DENER, Prof. Dr. Doğan ÜNAL, Yrd. Doç. Dr. Burhanettin USTA, Yrd. Doç. Dr. Sibel YENİDÜNYA nezdinde tüm hocalarıma,

Varlıklarını hiçbir şeye değişmeyeceğim, bu mesleği seçmemde en büyük etken olan, bugünlere gelmemde hiçbir fedakârlığı esirgemeyen, her şart ve koşulda yanımda olan canım anneme ve kardeşlerime,

Varlığını hiçbir şeye değişmeyeceğim beni dünyanın en şanslı insanı yapan, her şeyim sevgili eşime ve hayatımı renklendiren neşe kaynağım güzel kızıma, teşekkür ederim.

Dr Serap Aynur SİMAVLI

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı birinci, ikinci ve üçüncü trimester maternal serum hepsidin, IL-6, CRP ve ferritin konsantrasyonları ile kötü gebelik sonuçları ve neonatal komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Metod: Bu prospektif kohort çalışma Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Yüzelli nullipar gebe çalışmaya dahil edildi. Serum hepsidin, ferritin, IL-6, CRP değerleri 11-14, 24-28, ve 30-34. haftalarda ölçüldü. Bu parametreler ile kötü gebelik sonuçları ve neonatal sonuçlar arasındaki ilişki araştırıldı. Erken doğum (ED), gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), intrauterin gelişme geriliği (IUGR), preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon ve plasenta dekolmanı kötü gebelik sonuçları olarak belirlendi.

Bulgular: İkinci trimester IL-6 seviyesi yüksek olgularda kötü gebelik sonucu riski 3 kat artmaktadır (OR=3.1 %95 CI:1.2-7.6;P=0.011). İkinci trimester hepsidin düzeyi yüksekliği (OR=1.6 %95 CI:0.9-2.6;P=0.059) kötü gebelik sonucu riskini, sınırda istatistiksel anlamlı olmakla birlikte 1.6 kat artırmaktadır. Üçüncü trimesterde IL-6 seviyesi yüksek olan gebelerin bebeklerinde neonatal komplikasyon görülme riski 1.6 kat artmaktadır (OR=1.6 %95 CI:1.0-2.6;P=0.038). Üçüncü trimesterde ferritin düzeyi yüksek annelerin bebeklerinde de neonatal komplikasyon görülme riski minimal artmaktadır (OR=1.1 %95 CI:1.0-1.3;P=0.048).

Sonuçlar: Çalışmamızda ikinci trimester serum hepsidin ve IL-6 düzeyi kötü gebelik sonuçları ile ilişkili, ayrıcı üçüncü trimester ferritin ve IL-6 seviyesi neonatal komplikasyonlar ile ilişkili bulundu.

Abstract

Objectives: The aims of this study were to investigate the first, second and third trimester maternal serum hepcidin, IL-6, CRP and ferritin concentrations and to detect associations between adverse pregnancy and neonatal outcomes.

Methods: A prospective cohort study was performed in Fatih University Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology. One hundred and fifty nullipar pregnant women were included to the study. Serum hepcidin, ferritin, IL-6, CRP values were measured at 11-14, 24-28, and 30-34 weeks of gestation. The relation between these parameters and adverse pregnancy outcomes and neonatal outcomes were investigated. Preterm delivery, GDM, intrauterine growth restriction, preeclampsia, gestational hypertension and placental abruption were determined as adverse pregnancy outcomes.

Results: The risk of adverse pregnancy outcome increased three times in women with high IL-6 levels in the second trimester (OR=3.1 %95 CI:1.2-7.6;P=0.011). Women with high hepcidin levels in second trimester had an 1.6 times increased risk of adverse pregnancy outcome (OR=1.6 %95 CI:0.9-2.6; P=0.059). Newborns of women with high IL-6 levels in third trimester had an 1.6 increased risk of neonatal complications (OR=1.6 %95 CI:1.0-2.6;P=0.038). High ferritin levels in third trimester was associated with minimally increased risk of neonatal complication (OR=1.1 %95 CI:1.0-1.3;P=0.048).

Conclusions: This study found that elevated second trimester serum hepcidin and IL-6 levels associated with adverse pregnancy outcome also third trimester ferritin and IL-6 levels were associated with neonatal complications.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vii
TABLolar	ix
ŞEKİLLER.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Hepsidin	3
2.1.1. Demir metabolizması	3
2.1.2. Tarihçe.....	5
2.1.3. Hepsidin moleküler yapısı	5
2.1.4. Hepsidin etki mekanizması	7
2.1.5. Hepsidin kinetiği	7
2.1.6. Hepsidin sentezinin düzenlenmesi	8
2.1.7. Hepsidin hastalıklar ile ilişkisi.....	13
2.1.8. Hepsidin eksikliği veya yokluğu.....	14

2.1.9. Hepsidin fazlalığı.....	15
2.2. Erken Doğum.....	16
2.2.1. Erken doğum tanımı	16
2.2.2. Erken doğum insidansı	17
2.2.3. Erken doğumun önemi	17
2.2.4. Erken doğum etyolojisi.....	18
2.2.5. Erken doğumda klinik prezentasyon ve tanı.....	22
2.2.6. Erken doğum predikte edilebilir mi?.....	24
2.3. Gestasyonel Diyabet Mellitus.....	30
2.3.1. Tarama	31
2.3.2. Tanı.....	33
2.3.3. Anne ve fetus için oluşturduğu riskler.....	34
2.4. Preeklampsi	35
2.4.1.Preeklampsi patofizyolojisi.....	36
2.5. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı	39
2.5.1.Perinetal sonuçlar.....	42
2.5.2.Tanı.....	43
2.6. Plasenta Dekolmanı	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1. Laboratuvar Analizi.....	47

3.2. İstatiksel Analizler.....	47
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇLAR.....	67
7. KAYNAKLAR.....	68

KISALTMALAR

IL-6: İnterlökün-6

CRP: C Reaktif Protein

ED: Erken Doğum

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

IUGR: İnter Uterin Büyüme Kısıtlılığı

DMT-1: Diavalent Metal Transporter-1

Hcp-1: Hem taşıyıcı protein-1

Tf: Transferrin

TfR: Transferrin Reseptör

LEAP-1: Liver Expressed Antimicrobial Peptide-1

EPO: Eritropoetin

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

EDE: Erken Doğum Eylemi

ACOG: Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Cemiyeti

RDS: Respiratuvar Distress Sendromu

İVK: İntraventriküler Kanama

BPD: Bronkopulmoner Displazi

NEK: Nekrotizan Enterokolit

PDA: Patent Duktus Arteriozus

EMR: Erken Membran Rüptürü

BV: Bakteriyal Vajinozis

TNF α : Tümör Nekrotizan Faktör α

MMP: Matriks Metalloproteinaz

HHAA: Hipotalamo Hipofizer Adrenal Aks

CRH: Kortikotropin Releasing Hormon

PG: Prostaglandin

TVUSG: Transvajinal Ultrasonografi

fFN: Fetal Fibronektin

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TFA: Tahmini Fetal Ağrılık

KGS: Kötü Gebelik Sonucu

VD: Vajinal Doğum

SD: Sezeryan Doğum

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Hepsidin üretiminin pozitif ve negatif regülatörleri

Tablo 2: Erken doğum eylemi kriterleri

Tablo 3: Erken doğum belirtileri

Tablo 4: Risk skorlama sistemi

Tablo 5: GDM tanısında 100 gr OGTT için tanı kriterleri

Tablo 6: Preeklampsi gelişme riskini arttıran faktörler

Tablo 7: Preeklampsinin komplikasyonları

Tablo 8: IUGR nedenleri

Tablo 9: Plasenta Dekolmanı risk faktörleri

Tablo 10: Çalışmaya katılan gebelerin genel özellikleri

Tablo 11: 11-13.6 hafta sonuçlar

Tablo12: 16-18 hf sonuçlar

Tablo13: 23-28 hf sonuçlar

Tablo 14: 30-33 hf sonuçlar

Tablo 15: KGS ve normal grupların klinik ve lab bulgularının karşılaştırılması

Tablo 16: Üç trimester inflamasyon markırlarının birbirleri ile korelasyonu

Table 17: İlk trimester parametreleri ile sonuçların Spearman's korelasyon analizi

Tablo18: İkinci trimester parametreleri ile sonuçların Spearman's korelasyon analizi

Tablo19:Üçüncü trimester parametreleri ile sonuçların Spearman's korelasyon analizi

Tablo 20: : Lojistik regresyon analizi ile gebelik komplikasyonlarının öngörüsü

Table 21: Lojistik regresyon analizi ile neonatal sonuçların öngörüsü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hepsidin molekülünün aminoasit dizilimi

Şekil 2: Erken Doğum Mekanizması

Şekil 3: Ferritin ve hepsidinin 3 trimester boyunca değişimi.

1.GİRİŞ

Demir büyüyen ve gelişen bütün canlı organizmalar için esansiyel bir elementtir. Yapılan çalışmalarda, demir metabolizmasının ana düzenleyicisinin hepsidin olduğu anlaşılmıştır. Hepsidin hepatik akut faz proteindir, akut ve kronik inflamasyonda, inflamatuvar hastalıklarda, travma ve malignenside artar. Artmış hepsidin üretimi intestinal demir emilimini, plasental demir transportunu, makrofajlardan demir salınımını engelleyerek inflamasyona bağlı anemiye neden olmaktadır. Hepsidin üretimi vücut demir depoları, hipoksi, inflamasyon ve enfeksiyöz uyarılara bağlı olarak değişmektedir. İnflamasyonda IL-6 hepsidin üretimini aktive ederek demir eksikliğine neden olmaktadır. Hepsidin antibakteriyel ve antifungal etkiye de sahiptir.

Erken doğum (ED), gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), preeklampsi, intra uterin büyüme kısıtlılığı (IUGR), plasenta dekolmanı ciddi obstetrik komplikasyonlardır. Maternofetal morbidite ve mortalitenin temel nedenleridir.

ED insidansı giderek artmakta ve neonatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir. Multifaktöriyel etyolojisinden dolayı ED riski olan kadınları belirlemek zordur. ED çoğu vakada enfeksiyonla ilgili patolojik bir süreç iken, normalde termde olması gereken fizyolojik sürecin erken aktivasyonu ile de olabilir. ED'yi tetikleyen patofizyolojik olaylar net bilinmemekle beraber birçok risk faktörü tespit edilmiştir.

GDM ilk kez gebelikte ortaya çıkan ya da gebelik sırasında tanı konulan çeşitli derecelerdeki glukoz tolerans bozukluğudur. Hipergliseminin derecesine bağlı olarak

makrozomi, travmatik doğum, hipoglisemi, polisitemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi gibi neonatal metabolik sorunlar ve komplikasyonlarda artış olması nedeni ile önemli bir medikal komplikasyondur.

Preeklampsi maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerinden biridir ve gebeliğe özgü bir hastalıktır. Yakın takip ve tedaviden yararlanabilecek popülasyonu belirlemek için, hangi hastaların preeklampsi gelişimi için risk altında olduğunu tahmin etmek önemlidir.

Perinatal ve neonatal ölümleri engellemenin yanı sıra gelişebilecek morbiditeyi önlemek amacı ile de kötü gebelik sonuçlarını predikte edebilmek obstetrimin önde gelen hedeflerindedir.

Demir parametreleri ve ferritinin bahsedilen kötü gebelik sonuçları ile ilişkili olduğu literatürde bulunmaktadır. Bizde çalışmamızda hem demir regülatörü, hem de akut faz proteini olduğu düşünülen aktif serum hepsidin formu ile kötü gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

“Hepsidin erken doğum eylemini ve diğer kötü gebelik sonuçlarını predikte etmede yeni bir marker olabilir mi?” sorusuna cevap aradık. Gebelerde her üç trimesterde inflamatuvar belirteçler, ferritin ve hepsidin düzeyleri ile kötü gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi göstermeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Hepsidin

Hepsidin demir metabolizmasında orkestra şefi konumunda olmanın yanında demir metabolizması ile inflamasyon ve immün sistem arasındaki bağı sağlayan moleküldür. Hepsidin yapı ve fonksiyonlarını anlatmadan önce demir metabolizmasından bahsetmek gerekir.

2.1.1.Demir metabolizması

Demir bilindiği üzere dışarıdan almak zorunda olduğumuz, vücuttaki birçok protein ve enzimin yapısında yer alan eser bir elementtir. Demirin eksikliğinin yanında fazlalığı da ciddi hastalıklara sebep olmaktadır. Bu yüzden vücuttaki demirin miktarı çok hassas mekanizmalar ile ayarlanmaktadır.

2.1.1.1.Demirin duodenumdan emilimi

Diyetteki demirin %80-90'ı inorganik demir iken %10-20'si myoglobin, hemoglobin gibi organik demir olarak alınır (1, 2). Vücuda alınan inorganik demirin duodenumdan emilimi için Fe^{+3} 'e dönüşmesi gerekmektedir çünkü enterosit fırçası kenarındaki DMT-1 (Divalent metal transporter-1) taşıyıcısı Fe^{+3} 'ü hücre içine taşıyabilmektedir. Fe^{+3} 'ün Fe^{+2} 'ye dönüşümü ise yine fırçası kenardaki duodenal sitokrom b enzimi ile olmaktadır (3). Organik demir ise genellikle Heme formundadır ve Hcp-1 (Hem taşıyıcı proteini) ile lümeninden hücre içine alınır (4). Hücre içinde Heme Fe^{+2} 'ye dönüşür. Burada Fe^{+2} 'ye ferroportin ile bazolateral uçtan plazmaya taşınmak üzere sekrete edilir yada depolanmak üzere ferritine dönüşür.

Ferroportin ile hücre dışına taşınan Fe^{+2} 'yi Hephaestin isimli enzim Fe^{+3} 'e dönüştürür. Hephaestin bakır içeren seruloplazminin homologudur (5). Plazmada ise iki Fe^{+3} molekülü bir transferin tarafından taşınmaktadır. Diferrik Tf, holotransferrin veya Fe_2Tf ismi ile adlandırılır.

2.1.1.2. Demirin hücrelerde depolanması

Plazmadaki diferrik Tf (Fe_2-Tf), hücrenin membranında bulunan TfR'ne bağlanarak hücre içine geçmektedir. Oluşan Tf-TfR kompleksi hücre içine klatrin ile kaplı endozom ile alınır. Bu endozomun içindeki pH, proton pompası yardımıyla endozom içine alınan hidrojen (H^+) iyonları tarafından düşürülmektedir. Asidik etkiyle Tf demirden ayrılmakta ve ferrik (Fe^{+3}) demir tekrar ferröz (Fe^{+2}) şekline redükte edilmektedir. Demirin endozomal membrandan sitoplazmaya geçişi ise DMT1 yoluyla olur. Sitoplazmadaki demir ya mitokondride Hem sentezinde, ya da diğer metabolik işlerde kullanılır. Gereksinim fazlası demir ise ferritin şeklinde depolanır. Demirini hücre içine bırakmış apotransferrin (apoTf)-TfR kompleksi tekrar hücre yüzeyine gönderilir ve Tf yeniden kullanılmak üzere plazmaya salınır (6).

TfR1 ve TfR2 olmak üzere iki ayrı transferin reseptörü vardır. Bunlardan TfR1 duodenal kript bazolateral membranında ve demiri transferrinden alan tüm hücrelerde (özellikle de kemik iliği eritroid öncüllerinde) bulunurken, TfR2 ençok karaciğerde, kan hücrelerinde ve duodenal kript hücrelerinde bulunur (7).

2.1.1.3. Vücuttaki demir miktarları

Vücuttaki toplam demir miktarı 3000 mg civarındadır. Bunlardan 2000 mg'ı eritrositlerdeki hemoglobinin yapısına katılırken 1000 mg'ı karaciğerde

depolanmaktadır. Sirkülasyondaki transferin ile taşınan demir miktarı 3 mg'dır. Bu miktara makrofajlarda eritrosit yıkımı sonucu oluşan günlük 30 mg'lık miktar eklenirken kemik iliğinde eritrosit yapımı için günlük 30 mg'lık demir kullanılır. Günlük demir kaybı 1-2 mg iken günlük demir emilimi de 1-2 mg'dır. Kayıp, ciltten dökülen ve barsaklardan dökülen hücreler ile olan kaybın yanında kadınlarda menstrual siklusta kaybedilen miktardır.

2.1.2.Tarihçe

Hepsidin 2001 yılında Park ve ark (8) tarafından insan idrarından saflaştırılarak elde edilmiş, karaciğerde sentezlenmesi (Hep) ve antimikrobiyal özelliklerinden (-sidin) dolayı bu isim verilmiştir. Eş zamanlı olarak aynı molekül 2000 yılında Krause ve ark (9) tarafından da bulunmuştur ve LEAP-1(liver expressed antimicrobial peptid) ismi verilmiştir. Hepsidinin birçok ismi mevcuttur:

- HEPC
- HEPC-HUMAN
- Hepsidin
- HFE2B
- LEAP-1 (Liver-expressed antimicrobial peptide)
- PLTR (Putative liver tumor regressor)

2.1.3.Hepsidinin moleküler yapısı

Hepsidin 84 aa'lık öncü protein pre-prohepsidin şeklinde 19q13.1 kromozomundaki HAMP geni tarafından kodlanmıştır. Enzimatik olarak 64 aa'lık pro-hepsidine

dönüşür ve endoplazmik retikulum lümenine aktarılır. Daha sonra 39 aa'lık öncü peptidin post-translasyonel olarak ayrılması sonucu, 25 aa'lık biyoaktif hepsidin-25 oluşur (8-11). Bu aminoasit dizisinde 8 sistine 4 disülfid bağı ile bağılı bulunur (8) (şekil 1). İdrarda ve serumda yapılan incelemede 3 adet ana hepsidin molekülünden bahsedilmiştir: 20, 22, 25 aminoasitten oluşan Hepc20 ve Hepc22, Hepc25. Biyolojik aktif formu olan Hepc25, Hepc20 ile birlikte hem serumda hem de idrarda bulunabilirken, Hepc22 sadece idrarda bulunur (12). 25 aa'lık peptidin N-terminali biyolojik olarak aktif olan kısımdır (13).

Hepsidin molekülüne demir bağlandığı zaman molekülün üç boyutlu yapısı değişmektedir. Bu konformasyonel polimorfizm hepsidinin demir metabolizmasındaki düzenleyici rolü ile ilişkilidir (14).

Diğer antimikrobiyal ve antifungal peptidler gibi hepsidin amfipatik yapıdadır ve disülfid bağıları mevcuttur. Hepsidinin antibakteriyal aktivitesi için vücutta ölçülen konsantrasyonlarından 10 kat daha fazla olması gerekmektedir (8, 9). Hepsidinin kısmi eksikliğinden kaynaklanan herediter hemokromatoziste *Vibrio*, *Yersinia* ve *Listeria* gibi atipik mikroorganizmalar ile enfeksiyonlarda artış görülebilmektedir.



Şekil 1: 25 aa'ten oluşan hepsidin molekülünün primer yapısı ve sistin aminoasitleri arasındaki disülfid bağıları (8).

2.1.4.Hepsidin etki mekanizması

Hepsidin transmembran demir taşıyıcısı olan ferroportine bağlandığı bilinmektedir (15). Ferroportin enterositlerin bazolateral ucunda, makrofajlarda ve karaciğerde, plesantal trofoblastlarda ve eritrosit prokürselerinde bulunmaktadır (16). Ayrıca De domenico ve ark (17) hepsidin ferroportinin internalizasyonunda ve yıkımında rol oynadığını göstermişlerdir. Hepsidin makrofajların ve enterositlerin hücre membranlarındaki demir taşıyıcılarını azaltarak demir emilimini ve salınmasını baskılar (18).

Karaciğerden sentezlenen hepsidin sayesinde demir emilimi ve salınımı kontrol altında tutulurken makrofajlarda, yağ hücrelerinde ve kalp kası hücrelerinde hepsidin yapımını gösteren çalışmalar mevcuttur (19-21). Bu durum hepsidin demir mekanizmasını kontrol etmek için vücuttaki birçok mekanizma ile iç içe olduğunu göstermektedir.

2.1.5.Hepsidin kinetiği

Büyük bir kısmı karaciğerden salınan serumda α -2 makroglobuline bağlı olarak taşınan hepsidin atılım yolu idrardır (22). Farelere intraperitoneal hepsidin enjeksiyonu sonrasında serum demir seviyeleri 1. saatte % 80 azalma göstermekte ve bu durum 48 saatten uzun sürmektedir. Hepsidin de ferroportin yönünden zengin organlar olan karaciğer, dalak ve proksimal duodenumda biriktiği gözlenmiştir (23). IL-6 veya lipopolisakkarit enjeksiyonu sonrasında 6. saatte akut faz reaktanı benzeri maddeler idrarda pik değere ulaşırken, sonrasında düzenli bir azalma ile karşılaşılmaktadır (24, 25). Nemeth ve ark'nın (24) 2004'te yaptığı çalışmada 3

günlük oral demir alımının 24 saat sonrasında üriner hepsidin miktarında şiddetli bir artış olurken sonrasında demir alımının devamına rağmen normal değerlere düşmektedir. İdrardaki hepsidinin yüksek değerlere ulaşması kandan hepsidinin hızla uzaklaştırıldığını gösterirken, demir emilimindeki inhibitör etkisinin devam ettiği bulunmuştur.

2.1.6.Hepsidin sentezinin düzenlenmesi

Hepsidin hemostatik olarak demir, inflamasyon, anemi, hipoksi ve eritropoetik aktivite tarafından regüle edilmektedir. Demir fazlalığı durumunda hepsidin üretimi stimülasyonu sonucu diyetten demir emilimi azalmakta, demir eksikliği durumunda hepsidin ekspresyonu baskılanmakta ve diyetten demir emilimi artmaktadır. Artmış eritropoetik aktivite ise hepsidin üretimini baskılamaktadır. Bu durum demir emiliminden ziyade, hepatositlerde ve makrofajlarda bulunan depolanmış demirin hızlıca salınmasına yol açmaktadır. Hepsidin ayrıca inflamasyon ve infeksiyon varlığında artmaktadır. Bu artışın mikroorganizmaların demir gereksinimlerini engellemeye yardımcı olduğu düşünülmektedir.

2.1.6.1.Hepsidinin regülasyonunda demirin rolü

Hepsidin demir miktarının fazla olduğu durumlarda demiri azaltmak üzere harekete geçerken (24, 26), demir ihtiyacının olduğu demir eksikliği, hipoksi, eritroid hücrelerin ekspansiyonu gibi durumlarda demirin mobilizasyonuna ve emilimine izin vermek için azalmaktadır (27-29).

Hücrel ve hücre dışı demire duyarlı moleküller farklı gibi görünmelerine rağmen ikisinde de ortak olan yolak kemik morfogenezik proteindir (Bone morfogenezik

protein= BMP). Birçok BMP invitro (30-32) ve invivo (33) olarak hepsidini stimule ederken, BMP6 hepsidinin demir fazlalığı durumlarında stimule edilmesinde önemli rolü vardır. BMP'ler BMP reseptörüne (BMPR) bağlanarak etki gösterirler (34). Bu bağlanma sitoplazmik Smad1-5-8'in fosforilasyonuna o da Smad-4'ün fosforilasyonuna sebep olur. Smad-4 çekirdeğe geçerek transkripsiyon faktörü olarak rol oynar (33). Karaciğere spesifik Smad-4'ün farelerde ablasyonu hepsidin ekspresyonundaki azalmaya bağlı demir yüklenmesi ile sonuçlanmıştır (31). BMP sinyal iletimi klasik olarak ana reseptörler tarafından regüle edilmektedir. Hemojuvelin (HJV) demir regülasyonu için BMP'nin bağlandığı BMPR ile bir ko-reseptördür (30). HJV molekülü mutasyona uğramış veya HJV'si çıkarılmış farelerde hepsidinin yokluğuna bağlı olarak demir fazlalığı görülmektedir (35).

BMP ve HJV yolağına ek olarak hepsidinin demir tarafından regülasyonu için Tf'ye ihtiyaç vardır. Bu molekülü Tf reseptörü-2 (TfR2) ve HFE oluşturur. Bunların mutasyonunda herediter hemokromatozisin erişkin formları ortaya çıkar (36). TfR2'nin benzeri olan TfR1 eritrositlerin demir-Tf'yi uptake'i için gerekli bir reseptördür ve birçok başka hücrede de bulunur. TfR2 primer olarak karaciğerde sentezlenir ve bu proteinin mRNA ekspresyonu demir seviyelerinden bağımsızdır (37). Demirin TfR2 molekülüne bağlanması ile stabilize olduğu düşünülmektedir (38).

HFE demir bağlayan proteinlerle TfR1 ve TfR2 ile interaksiyona giren yapısal olarak MHC tip2 proteinlerine benzer. HFE TfR1 ve TfR2 reseptörleri arasında serum demir-Tf konsantrasyonuna bağlı olarak gel-git yapar (39). Demir-Tf az olduğunda HFE TfR1 ile ilişkiye girerken demir-Tf TfR1'e bağlandığında yani çok miktarda bulunduğu HFE ayrılır ve TfR2 ile ilişkiye girer. Demir-Tf'ye yanıt

olarak hepsidinin salgılanması için HFE ve TfR2 gereklidir (40). HFE/TfR2'nin hepsidini indüklediği net olmamakla birlikte iki hipotez öne sürülmüştür. Birinci hipotezde HFE-TfR2 kompleksinin BMP yolağını kullandığı düşünülmektedir. BMP inhibitörleri (noggin ve sHJV) hepsidin mRNA artışını invitro Fe-Tf tedavisi alan hepatositlerde engellemektedir (41). Demir-Tf'nin TfR1'den TfR2'ye kayması HFE, TfR2, HJV ve BMP reseptörlerinden oluşan bir süperkompleks ile oluştuğu düşünülmektedir. Bu süperkompleks ise SMAD'ları aktive etmesi sonucunda hepsidin ekspresyonu olmaktadır. İkinci hipotezde ise HFE/TfR2 MAPK/ERK yolağını kullanarak hepsidin ekspresyonuna sebep olmaktadır (42).

HJV GPI-çapalı bir proteindir ve çözünebilir formu olan sHJV'ye dönüşebilmektedir (43). sHJV salınımı demir (43, 44) ve hipoksi (45) tarafından regüle edilmektedir. Membrana bağlı HJV'nin aksine sHJV demire bağlı hepsidin üretimini inhibe etmekte, farelere enjekte edildiğinde Smad1,5,8 seviyelerini azaltıp, serum demir miktarını arttırdığı gösterilmiştir (33). sHJV'nin hepsidini inhibe etme mekanizması net olarak bilinmemektedir.

Demir-Tf'den başka hepsidin hücre içi demir tarafından da regüle edilmektedir. HFE ve TfR2 bu regülasyonda etkili değildir. HFE ve TfR2 mutasyonunda bile demir yoksunluğuna bağlı hepsidin azalması görülmektedir. Hücre içi demir düzenlenmesinde BMP6'nın rol aldığı düşünülmektedir (46). BMP6'nın mRNA ekspresyonu 3 hafta boyunca düşük (< 3 ppm), normal (200 ppm) ve yüksek demir (8300 ppm) diyeti alan farelerde incelendiğinde diyetdeki demir miktarı ile BMP6 arasında doğru orantı bulunmuş. Ayrıca BMP6'nın direkt olarak HJV ile interaksiyona girdiği de gösterilmiştir. Farelerde BMP6'nın yıkımı ise düşük hepsidin ekspresyonu, ağır demir yükü dışında bir patoloji göstermemektedir. Bu

durumlar BMP6'nın hepsidin regülasyonundaki rolünü göstermektedir. BMP6'nın demir tarafından nasıl regüle edildiği henüz bilinmemektedir.

HJV ile ilişkiye girip moleküler yapısını değiştiren başka moleküller mevcuttur. Örneğin bir proteaz olan TMPRSS6 (47) ve büyük multifonksiyonel transmembran proteini olan neogenin (48). Bu moleküllerin demir düzeyleri ile ilişkisi bilinmemektedir.

2.1.6.2.Eritropoetik aktivite ile Hepsidin regülasyonu

Hepsidin inefektif eritropoezin olduğu anemilerde (demir eksikliği anemisi, hemolitik anemi gibi) azalmıştır ancak hepsidin azalmasına yol açan mekanizmalar aynı olmayabilir. Yolakların moleküler detayları net olmamakla birlikte kemik iliğindeki gelişmekte olan eritroblastlar tarafından salınan çözünebilir proteinler, azalmış sirkülasyon veya depo demiri ve hipoksinin rol oynadığı düşünülmektedir (49). Kanama veya hemoliz ile oluşturulan fare anemi modelleri hepsidin supresyonu intact eritropoetik aktiviteye bağımlıdır. Eritropoezis sitotoksik ajanlar veya radyasyona bağlı inhibe edildiğinde ciddi anemiye rağmen hepsidin mRNA'da azalma görülmemektedir (49).

İnefektif eritropoezdeki hepsidin supresyonundan eritroid prekürsörleri tarafından oluşturulan growth differentiation factor 15 (GDF15) ve twisted gastrulation protein 1 (TWSG1) sorumlu tutulmaktadır (50). GDF15 TGF-B'nin ailesindedir. GDF15'i çıkarılmış farelerde herhangi bir demir anomalisi görülmemekte iken yüksek doz GDF15 invitro olarak hepsidin mRNA üretimini, suprese etmektedir. Bu dozlar β -talemide, konjenital diseritropoetik anemi tip 1 gibi yüksek doz GDF15 ile kıyaslanabilecek düzeydedir (50).

TWSG1 eritroblastların matürasyonu sırasında BMP-bağlayıcı protein olarak rol alır. Ayrıca in-vitro olarak hepsidini baskılar. Talesemi hastalarında TWSG1'in ekspresyonunun farelerde arttığını bilmekteyiz (51). İnsandaki durum hakkında net veriler elimizde henüz yoktur.

Hipokside hepsidin azalmaktadır (28). Hipoksi ile uyarılabilir faktör (HIF) yolağındaki değişiklikler hepsidin ekspresyonunu etkilemektedir. Farelerde HIF'in sadece karaciğerde stabilizasyonu, Von Hippal Lindau'nun engellenmesi ile başarılmıştır ve belirgin hepsidin mRNA ekspresyonu ile karakterizedir (52). Bu farelerde ek olarak HIF transkripsiyonel kompleksi inhibe eden gen çıkarıldığında hepsidin artık suprese olmaktan çıkmaktadır. HIF'in direkt hepsidin üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu konuda birbiri ile çelişen çalışmalar mevcuttur. Hipoksinin indirekt etkileri önemli olmaktadır. Hipoksi ile indüklenen EPO hepsidin üretimini suprese ederken, EPO tarafından sitümüle edilen eritroblastlardan salgılanan maddeler demirin hemoglobin sentezi için kullanımını sağlamaktadır.

2.1.6.3.Hepsidin'in inflamasyon tarafından regülasyonu

Hepsidin sentezi inflamasyon (24) ve infeksiyon (25) tarafından hızlıca artırılmaktadır. IL-6, STAT-3 bağımlı transkripsiyon mekanizması ile hepsidin'in kuvvetli bir indükleyicisidir (53). IL-6 infüzyonunu yapılan insanlarda üriner hepsidin eksreksiyonu infüzyondan sonra 2 saat içinde birkaç kat artmaktadır (54). IL-6 çıkartılmış farelerde yüksek hepsidin mRNA düzeyleri diğer sitokinlerin de hepsidin regülasyonunda rol oynadığını göstermektedir. IL-1 IL-6'dan bağımsız olarak fare karaciğerinde hepsidin mRNA'sında artışa neden olmaktadır (55).

Tablo 1: Hepsidin üretiminin pozitif ve negatif regülatörleri, sinyal yolları ve oluşturdukları hastalıklar.

Hepsidin'in Pozitif Regülatörleri	Sinyal Yolağı	Hastalık
İnflamasyon (IL-1, IL-6)	STAT-3	Kronik hastalık anemisi
Demir depoları fazlalığı (mHJV)	BMP'ler/SMAD4	Hemokromatozis
Demir depoları (HFE, TfR2)	BMP'ler/SMAD4	Hemokromatozis
Karaciğer metabolik aktivitesi	C/EBP α	-
Oksijenazlar	?	-
Hepsidin'in Negatif Regülatörleri	Sinyal yolağı	Hastalık
Hipoksi (HIF1, sHJV, ROS)	HIF-1 BMP'ler/SMAD Oksijenaz inhibiyonu	-
Demir depoları azlığı (matriptaz-2, sHJV, GDF15)	BMP'ler/SMAD inhibisyonu	DDDEA, demir eksikliği
Eritropoezis (GDF15 ve diğerleri?)	BMP'ler/SMAD inhibisyonu ve diğerleri	Talesemi, KDA1
Eritropoetin?	C/EBP α blokajı	
Oksidatif stres (ROS)	C/EBP α , STAT3 blokajı Oksijenaz inhibisyonu HDAC aktivasyonu	Hepatit C ve viral-alkolik karaciğer hastalığı

DDDEA: demire dirençli demir eksikliği anemisi, KDA1: konjenital diseritropoetik anemi tip1 (45, 49, 50, 56-67) nolu kaynaklardan uyarlanmıştır.

2.1.7. Hepsidin'in hastalıklar ile ilişkisi

Hepsidin'in eksikliği veya yokluğu demir yüklenmesi ile seyreden hastalıklar (herediter hemokromatozis, demir fazlalığı ile giden anemiler, hepatit C) ile ilişkili iken fazlalığı ise demir yoksunluğu ve anemi (inflamasyondaki anemi, kronik böbrek hastalıkları, demire dirençli demir eksikliği anemisi) ile ilişkilidir.

2.1.8.Hepsidin eksikliği veya yokluğu

Hepsidin yokluğu veya eksikliğinde yoğun demir emilimi ile seyreden hastalıklar görülür. Hepsidin yokluğunda enterositlerin bazolateral yüzlerindeki ferroportin molekülü artar, bu da diyetle alınan demirin plazmaya geçişi ile sonuçlanır. Ayrıca makrofajların yüzeylerindeki ferroportin artışına yol açar ki bu da demirin dışı transportuna yol açar. Artmış plazma demiri ise demir depolayan hücrelerde demir birikimine sebep olur. Özellikle karaciğere Tf ile bağlı olmayan serbest demiri plazmadan aldığı için demirin depolandığı başlıca organ olmaktadır. Juvenil hemokromatozis ve talesemi intermedia gibi hızlı demir birikimi görülen hastalıklarda kalpte ve bazı endokrin organlarda kalıcı demir depolanması görülmektedir.

Hereditör hemokromatoziste hepsidin yokluğu ya hepsidini kodlayan gendeki mutasyondan ya da hepsidin regülatörlerini kodlayan genlerdeki mutasyondan kaynaklanmaktadır. Hemokromatozisin çok nadir görülen bir formu ise hepsidin eksikliğinden değil de ferroportinin hepsidine rezistansından kaynaklanır. Hemokromatoziste hepsidin regülatörlerinin mutasyonları HFE, TfR2, ve HJV'dir. Hastalığın ağırlığı ile hepsidin yokluğu arasında korelasyon vardır TfR2 ve HFE mutasyonları daha hafif klinikle karşımıza çıkar.

Beta talesemi ve konjenital diseritropoetik anemiler gibi demir birikimi olan anemilerde sistemik demir birikimine rağmen serum ve idrar hepsidin seviyelerinde azalma mevcuttur (24). Hepsidin supresyonunun sebebi yüksek eritropoetik aktivitenin etkisinin demir yüksekliğinin etkisinden daha fazla olmasıdır. GDF15 ve TWSG1 hepsidin supresyonuna yol açtığı düşünülmektedir. Transfüzyonların

hepsidin seviyesinde düşüşe yol açmasının, eritropoezin azalması ve demir artışına bağlı olduğu düşünülmektedir. İlginç olarak talasemi intermedia hastalarının karaciğerlerindeki demir konsantrasyonu, düzenli transfüzyon yapılan talesemi major hastaları ile aynı düzeydedir ancak hücresel dağılım açısından farklılık gösterir. Talasemi intermedia hastalarında herediter hemokromatozis hastalarındaki gibi karaciğerde demir depolanması görülür ancak Talesemi majordaki yüksek hepsidin düzeylerine bağlı esas birikim makrofajlarda görülür. Bu hastalarda terapötik amaçlı hepsidin kullanımı makrofajlardan daha az toksik olan parankimde demir depolanmasını sağlayabilir.

Hepsidin seviyesi kronik hepatit C hastalarında düşüktür bu da karaciğerde demir depolanmasına yol açmaktadır ki bu hastalığın seyrini kötüleştirmektedir. Virüsün hepsidin sentezine etkisi net olarak belli olmasada virüse bağlı oksidatif stresin hepsidin sentezini inhibe ettiği düşünülmektedir.

2.1.9.Hepsidin fazlalığı

Hepsidin fazla üretimi fare deneylerinde hipoferrinemi ve anemi ile sonuçlanmıştır (68). İntraperitoneal hepsidin enjeksiyonu farelerde 1 saat içinde hipoferritinemi ile sonuçlanmış ve bu durum 3 gün sürmüştür (23). Gebelik dönemindeki farelerde yapılan çalışmada hepsidin fazla üretimi intrauterin ciddi hipokromik mikrositer anemi ile sonuçlanmıştır (69). Daha zayıf hepsidin ekspresyonu ise hafif-orta demir kısıtlılığı anemisi ile sonuçlanmıştır (68). Bu fenotip demir sirkülasyonunun ve absorpsiyonunun hepsidin tarafından inhibisyonuna bağlı ortaya çıkmaktadır. İnsanlarda hepsidin fazlalığı nedeni ile ortaya çıkan anemi kronik hastalık anemisine, kronik böbrek hastalığına, hepsidin üreten hepatik adenomlara, herediter

demire refraktör demir eksikliği anemisine yol açmaktadır.

İnflamatuvar hastalıklarda hepsidin üretimi sitokinler ile özellikle de IL-6 ile sağlanmaktadır. Hepsidin romatolojik hastalıklarda, inflamatuvar barsak hastalıklarında ve multiple myelomda yükselmektedir ancak hepsidin bu hastalıklarda ortaya çıkan anemide esas faktör olup olmadığı belli değildir. Farelerde yapılan deneylerde artmış hepsidin demir kısıtlılığının yanında eritropoetine karşı ortaya çıkan yanıtı köreltmektedir ki bu da kronik hastalık anemisinde karşımıza çıkar. Hepsidin inflamasyona bağlı ortaya çıkan anemide eritrosit ömrünü etkilememektedir. Hepsidin EPO supresyonundaki mekanizması açıklığa kavuşmuş değildir. İnflamasyon durumunda hepsidin etkisini açığa çıkarmak için hepsidine selektif bir inhibitörün kullanılması için ileri çalışmalar gereklidir.

2.2. Erken Doğum

2.2.1. Erken doğum tanımı

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tanımı ile ED, yenidoğanın kilosu ne olursa olsun, doğumun 37. gebelik haftasından önce gerçekleşmesidir (70). WHO yenidoğan için yaşam sınırının halen 28 hafta olarak alınmasını önermektedir. Birçok kaynakta olduğu gibi biz erken doğumu 20 ile 36 6/7 haftalar arasındaki doğumlar olarak tanımlayacağız (71, 72). EDE ise 20-37. gebelik haftaları arasında servikste silinme ve dilatasyona neden olacak etkinlikte sık ve güçlü uterus kasılmalarının olmasıdır. EDE tanı kriterleri net değildir, kaynaklara göre farklılık göstermektedir. Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Cemiyeti (ACOG) 20-37 hafta arasında 20 dakikada 4 veya 60 dakikada 8 defadan fazla kontraksiyonla beraber servikste ilerleyici

değişiklik olmasını veya 1 cm'den fazla servikal dilatasyon ile %80 ve daha fazla servikal silinmenin kriter olarak alınmasını önermektedir (73). EDE tehdidi ise servikal değişiklik olmadan uterin kontraksiyonların olmasıdır (74-76).

Tablo 2: Erken doğum eylemi kriterleri (76).

Her 10 dakikada en az 2 kontraksiyon olması
Kontraksiyonların en az 30 sn sürmesi
Progresif servikal değişiklik olması
Servikal dilatasyonun 2 cm'den fazla olması
Servikal silinmenin % 80'den fazla olması

2.2.2. Erken doğum insidansı

ED insidansı ırklara göre değişmektedir, siyah ırkta 2 kat daha fazla görülmektedir (77). Genel olarak tüm doğumların yaklaşık %10'unun ED olduğu tahmin edilmektedir (76). En yüksek oranlar Afrika (%11,9) ve Kuzey Amerika da (%10,6) görülmektedir. Birleşik devletlerde ED oranı son 25 yılda %9,5 den %12,7'ye yükselmiştir. Diğer gelişmiş ülkelerde bu oran % 5-9 arasında değişmektedir (71, 75, 78, 79).

2.2.3. Erken doğumun önemi

Tüm gebeliklerin yaklaşık %7-13'ünde görülen ED ölümcül doğumsal anomaliler dışında yenidoğan ölümlerinin %66-75'inden, perinatal ve uzun dönem

komplifikasyonların yarısından fazlasından sorumludur (72, 80, 81). Yaşayan yenidoğanlarda prematürüteye bağılı sekel riski oldukça yüksektir. Respiratuar distress sendromu (RDS), intraventriküler kanama (IVK), bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterokolit (NEC), patent duktus arteriozus (PDA), hiperbilirubinemi, yenidoğan retinopatisi ve neonatal sepsis gibi erken dönemde ortaya çıkan morbiditeler erken doğan bebeklerde termde doğan bebeklerden daha sık görülmektedir. Geç dönemde ise serebral palsi, görme bozuklukları ve işitme kayıpları gibi fiziksel ve mental sekeller erken doğumun sonuçları olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca yetişkin dönemde koroner kalp hastalığı, strok, hipertansiyon, tip II diyabet mellitus gibi kronik dejeneratif hastalıklar erken doğan bebeklerde daha sık görülmektedir. Komplifikasyonların giderilmesi veya rehabilite edilmesi sırasında oluşan tıbbi bakım masrafları oldukça yüklü miktarlara ulaşmaktadır (78, 82). Belirtilen nedenler yüzünden ED hızının azaltılması doğum hekimlerinin en önemli görevlerinin başında gelmektedir.

2.2.4. Erken doğumun etyolojisi

Uzun yıllar süren çabalara rağmen insanlarda doğum eylemini başlatan faktörler tam olarak bilinmemektedir. EDE'nin birden fazla sebebi olduğu ve birden fazla mekanizma ile başladığı kabul edilmektedir. Genetik, patofizyolojik, çevresel faktörlerin birlikte rol aldığı karmaşık multifaktöriyel bir olay olduğu düşünülmektedir. Vakaların çoğu enfeksiyonla ilgilidir ancak bazı vakalarda termde olması gereken fizyolojik doğum olayının erken matürasyonu gözlenmektedir. ED'yi başlattığı düşünülen başlıca durumlar şunlardır:

2.2.4.1.Enfeksiyon ve inflamasyon

Son yıllarda enfeksiyon ile erken doğum arasındaki ilişkiyi açıklayan pek çok çalışma yapılmıştır. Enfeksiyon ve inflamasyon erken doğumların yaklaşık %40'ından sorumludur (83-85). Periodontal hastalık, sepsis, pnömoni, pankreatit, pyelonefrit gibi sistemik inflamasyon ve desiduitis, koryoamniyonit, intraamniotik enfeksiyon gibi genital kanaldaki lokalize inflamasyon ED ile birliktelik gösterir (86-90). Genital kanal enfeksiyonları özellikle çok erken haftalardaki ED ile birliktelik gösterir (91). ED de gebelik yaşı ne kadar erkense, amniyotik kavitenin mikrobiyal invazyonu o kadar olasıdır (92). Goldenberg ve ark.(84) 30. gebelik haftasından önce doğum yapan kadınların %80'inde amniyon sıvısı ve/veya membranlarda enfeksiyon bulgusu olduğunu, 37. haftadan sonra doğuranlarda bu oranın %30 olduğunu bildirmişlerdir.

Koryoamniyonit fetal membranlar ve amniyon sıvısının enfeksiyonudur, genellikle ED'ye eşlik etmektedir. Uterusa ve amniyotik sıvıya yayılan bakteriyel enfeksiyonların inflamasyonu başlattığı, takiben ED veya erken membran rüptürüne (EMR) neden olduğu düşünülmektedir. Subklinik intrauterin enfeksiyonların ED ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (93). Bu enfeksiyonları sadece kültür yöntemi ile göstermek mümkün değildir. Uterus içi enfeksiyonu göstermek için invaziv yöntemler gerekmektedir (83).

Mikroorganizmalar en sık asendan yolla vajinadan, ayrıca kan yoluyla ve invazif işlemler sırasında uterusa ulaşmakta ve kolonize olmaktadır. İntrauterin enfeksiyonun daha ileri fazında fetal enfeksiyon gelişmektedir. Amniyon sıvısı kültürü pozitif olguların yaklaşık 1/3'ünde fetal enfeksiyon tespit edilmiştir, fetal

inflatuvar cevabın hem EDE'nin başlamasından hem de fetal hasar ve geç sekillerden sorumlu olduğu düşünölmektedir (94, 95). *Bakteriyel vajinozis* (BV)'in EDE ile ilgisi olduğunu gösteren birçok prospektif çalışma bulunmaktadır (91). Normal vajinal laktobasillerin yerini miks flora veya *Gardnerella vaginalis* ve *Mycoplasma hominis* gibi anaerobik bakterilerin alması ile seyreden bir durumdur. Tanısı homojen gri-beyaz akıntı, direkt yaymada %20'den fazla ipucu hücre (clue cell) görülmesi, Whiff testinin pozitif olması ve vajen ph'sının >4,5 olması ile konur. BV varlığında ED riski 2 kat artar (96). BV varlığında diğer mikroorganizmaların özellikle asemptomatik bakteriüri ve vajinal *E. Coli* olmak üzere genital kanalda kolonizasyon imkanı artmakta, buda ED riskini yaklaşık 2 kat artırmaktadır (96, 97). *Klamidya* gibi enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar da ED riskini artırırabilir (98, 99).

Bakteriler proteaz ve müsinazlar salgılayarak servikal mukusa penetre olmaktadır (100). Ayrıca fosfolipaz salgılayarak araşidonik asit üretimini başlatırlar, bu da prostaglandin (PG) yapımını artırmaktadır. Prostaglandinlerin myometriyumun kasılması ve servikal silinme ile ilgili değişikliklerde önemli rolleri vardır. Bakteriyel endotoksinler, proinflatuvar sitokinlerin salınımına da neden olmaktadır. İnterlökin1 β (IL-1 β) ve tümör nekrozis faktör α (TNF- α) gibi sitokinler prostaglandin yolağında bulunan enzimlerin ekspresyonunu uyarmaktadır (83). Ayrıca mikroorganizmalar matriks metalloproteinazların (MMPs) üretimini artırarak fetal membranların yırtılmasına, servikal silinme ve uterin kasılmalara neden olmaktadır. Fetal membranlar ve desiduanın inflamatuvar infiltrasyonu ile dokulardan aşırı PG salınımı olur ve doğumu tetikler (83, 101-103).

2.2.4.2. Maternal-Fetal stres

Maternal veya fetal strese cevaben hipotalamohipofizer-adrenal aksın (HHAA) aktivasyonu ED'nin %30'undan sorumludur. Annenin fiziksel, psikolojik stresi ve fetal stres sonucu kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) seviyesi artar, ayrıca plasental fonksiyon bozuklukları da uteroplental CRH seviyesini artırır. Artan CRH hipofizden adrenokortikotropik hormon ACTH sekresyonunu artırır. Sonuçta fetal ve maternal adrenallerde kortizol salgılanması artar. CRH ve kortizol PG ve estradiol (E2) yapımına neden olur. Myometriyumda oksitosin reseptörleri ve gap junction oluşumu artar myometriyum harekete geçer. Servikte IL-8, MMP, elastin üretimi artar ve servikal olgunlaşma gerçekleşir (104-106). Artan PG genital kanaldaki PR sayısını da azaltır (107).

CRH ayrıca fetal adrenal bezden DHEA-s yapımını uyarır. DHEA-s plasental estrogen yapımında substrattır, artan estrogen de myometriyumda oksitosin reseptörleri ve gap junction oluşumunu artırarak kasılmalara ve servikal değişikliklere yol açabilir (108).

2.2.4.3. Desidual kanama

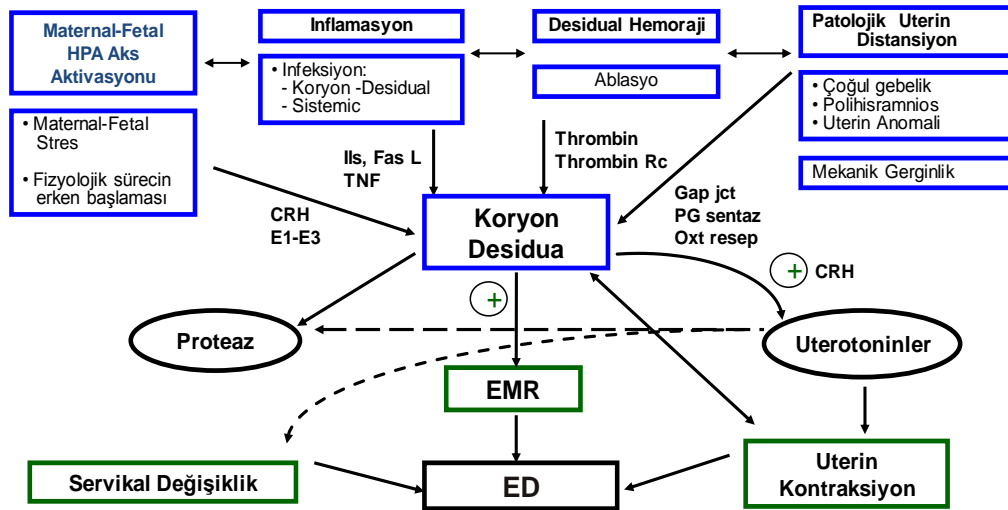
Desidual kanama, fetal membranlar ve plasental plakla temas halindeki desidual dokuda kanama olmasıdır. Vakaların çok azında vajinal kanama görülür. ED'lerin %20'sinden sorumludur. Annenin sigara , kokain kullanması, kronik hipertansiyon, preeklampsi, travma, herediter koagülopatiler desidual kanamaya neden olabilmektedir (83, 109). Bu durumların herbiri uterin spiral arterlerde hasar yapabilmektedir. Kanama sonucunda trombin açığa çıkar, trombin koagülasyon ve pıhtı oluşumu yanında MMP-1, MMP-3, MMP-9 ve IL-8 yapımını uyararak servikal

silinme ve membranlarda hasara yol açabilir (110, 111). Trombinin indirekt uterotonik etkisi de vardır (83, 110, 112).

2.2.4.4.Uterusun Gerilmesi

Uterusun aşırı büyüdüğü durumlar (çoğul gebelikler, polihidramnioz, myomlar) myometriyumda gerilme yapar, bu durum hücrelerde PG, IL-8, MMP, gap junction yapımını uyarır ve kasılmaları başlatır (112, 113). İkiz gebeliklerin %40'ı spontan, %20'si de fetal-maternal nedenlerle iyatrojenik olmak üzere %60'ı ED ile sonuçlanır.

Şekil 2:Erken Doğum Mekanizması (114).



2.2.5. Erken doğumda klinik prezentasyon ve tanı

Erken doğum eyleminde uterin kontraksiyonlar başlangıçta sıklıkla ağrısızdır, bel ağrısı ve pelvik bası hissi ise devamlı özelliktedir.

Brackston-Hicks kontraksiyonları olarak bildiğimiz düzensiz ve amplitüdlere 10-15 mmHg arasında değişen uterin kontraksiyonların doğuma yol açmadığı ancak

hatalı tanılara yol açabileceği unutulmamalı, ayırıcı tanıda düşünölmelidir.

Tablo 3: Erken doğum belirtileri (76) .

Uterus kontraksiyonları	%71
Pelvik bası hissi	%50
Bel ağrısı	%47
Artmış vajinal akıntı	%45
Menstrüel tarzda kramplar	%43

Gebelik sırasında tanıya yönelik pelvik muayene yapılabilir. Gebelik sırasında vajinal muayene bazı ölkelerde rutin iken diğerklerinde nadiren yapılmaktadır. Servikal açıklığı belirlemek amacı ile vajinal muayene yapılması potansiyel enfeksiyon riski taşır, EMR'ye neden olabilir. Muayeneler sonrası maternal kanda PG düzeyinin arttığı gösterilmiştir (76). Vajinal muayene ile servikte bulunan gros patolojiler değerlendirilebilir, internal ostaki hunileşme ancak ultrasonografik olarak değerlendirilebilir. Servikal uzunluk ölçümünde transabdominal ve transvajinal ultrason (TVUSG) kullanılabilir. TVUSG'de erken doğumu belirleme açısından değişik eşik değerler bildirilmiştir. Casey ve ark. (115) 1984 yılında yaptıkları çalışmalarında 30 mm'in altındaki serviks ölçümlerinde erken doğum riski artmış, 20 mm'in altındaki ölçümlerde ise doğum gerçekleşmiştir. Servikal uzunluk dışında "servikal hunileşme" olarak tanımlanan servikal efesmanın internal ostan başlayarak kaudal olarak ilerlemesinin ultrasonografik tespiti de ED için önemli bir ipucudur. Hunileşme TVUSG ile görünömlerine göre dörde ayrılır: T, Y, U, V harfleri ile

servikal kanal ile alt uterin segment arasındaki ilişki tanımlanmaktadır (116).

2.2.6. Erken doğum predikte edilebilir mi?

ED sık görülmesi, ciddi problemler yaratan sonuçları nedeni ile ciddi bir sorundur. Henüz ED'nin mekanizması tam olarak anlaşılamadığından uluslar arası kabul görmüş etkin bir tedavisi de bulunmamaktadır.

ED tahmini için risk skollama sistemi, TVUSG ve biyokimyasal belirteçler kullanılabilir.

2.2.6.1.Risk skollama sistemi

ED klinik olarak belirgin hale gelmeden önce EDE olarak adlandırdığımız uterin aktivitede bir artış dönemi olmaktadır. Servikte effasman ve dilatasyon ile sonuçlanan artmış uterin kontraksiyonların devamı EDE sürecini oluşturur. ED riskinin fazla olduğu hasta popülasyonunun belirlenmesi gerekir.

Bu riskin belirlenmesinde en sık kullanılan skollama sistemi Creasy risk skollama sistemidir (Tablo 4). Bu sistemde, sosyoekonomik durum, reproduktif anamnez, günlük alışkanlıklar ve güncel gebelik komplikasyonları gibi çeşitli gebelik faktörleri 1 ile 10 arasında skollandırılmaktadır. 10 ve daha yüksek puan alan kadınlar ED için risk altında olarak değerlendirilir. Bu riski belirlemek amacı ile bir çok risk skollama sistemleri geliştirilmekle beraber hiçbir prediktif açıdan çok değerli bulunmamıştır (83, 117, 118). ED'ların yaklaşık yarısı ilk gebelikte ve bilinen risk faktörü olmayan gebelerde görüldüğünden temel olarak gebenin önceki obstetrik öyküsüne dayanan risk skollama sistemi bu grup için tercih edilmemektedir.

Tablo 4: Risk skorlama sistemi (119).

Puan	Özellik	Parametreler
1	Demografik Eski Öykü Günlük alışkanlıklar Bu gebelik	Düşük sosyoekonomik durum Bir düşük Son doğumun üzerinden 1 yıldan az geçmiş olması Ev dışında çalışma Normal dışı yorgunluk
2	Demografik Eski Öykü Günlük alışkanlıklar Bu gebelik	Bekar anne 20yaş> veya 40 yaş< 2 düşük Günde 10< sigara 32. haftada 13 kilodan az artış Albuminüri Bakteriüri HT
3	Demografik Eski öykü Günlük alışkanlıklar Bu gebelik	Çok düşük sosyoekonomik durum 150cm> boy 45kg> kilo 3 düşük Ağrı iş Uzun yotucu yolculuk 32. haftada makat geliş 2 kg'dan fazla kilo kaybı Başın angaje olması Ateşli hastalık
4	Demografik Eski öykü Bu gebelik	18 yaş> Pyelonefrit 12.haftadan sonra vajinal kanama, servikal efasman ya da dilatasyon Uterin irritabilite
5	Eski öykü Bu gebelik	Uterin anomali 2. Trimester gebelik kaybı Plasenta previa polihidramniyos
10	Eski öykü Bu gebelik	Erken doğum 2.trimester gebelik kaybı Çoğul gebelik Abdominal operasyon

2.2.6.2.Sonografi

Serviksin ultrasonografi (USG) ile taranması kabul edilebilir, iyi standardize edilebilen, kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Yüksek riskli popülasyonda yüksek negatif prediktif değeri mevcut iken, düşük riskli popülasyonda, erken doğum eylemi sıklığının az olması nedeni ile, düşük sensitif, yüksek prediktif değeri mevcuttur.

Serviks ölçümünde iki teknik kullanılmaktadır. Transabdominal ölçümde mesane dolu olmalıdır. Ancak bu durumda serviks boyu uzar ve ölçüm bu nedenle hatalı olabilir. Transvajinal ölçümde ise mesane boş iken prob anterior fornikse yerleştirilerek sagittal kesit alınır. Görüntü ekranın %75'ini kaplamalıdır. Kıvrımlı serviks internal ve eksternal os arasındaki düz çizgi ile ölçülür (120).

TVUSG ile serviksin değerlendirilmesi objektif ve invazif olmayan bir yöntemdir. Serviksdeki hunileşme veya membran protrüzyonu gibi anatomik değişiklikleri gösterir. Eksternal os henüz kapalı iken internal osdaki açılmayı gösterir (78). İkinci trimesterde gebelik kaybı öyküsü olan gebelerde servikal uzunluk ölçümü en iyi ED belirteçidir. İkizlerde ve üçüzlerde 21-24. haftalarda serviksin <25 mm olması riskli grubu belirlemek için önemli bir bulgudur (83).

2.2.6.3.Biyokimyasal belirteçler

Klinik olarak belirlenen riskli hastalarda erken doğumun belirlenmesinde çeşitli kan testleri ve metodlar da kullanılmaktadır.

Serviko-vajinal sıvılarda fetal fibronektin(fFN) ED'nin önceden belirlenmesinde kullanılan, fetal membranlarla alttaki desidüayı birleştiren yapışkan görevi gören bir ekstraselüler matriks proteindir (121). Membranların intakt olduğu ED olgularında

servikal ve vaginal sıvılarda araştırılan fFN ED'yi belirlemede oldukça etkin bulunmuştur (81, 122). Fetal fibronektinin servikal ve vaginal sıvılarda 50 ng/ml'nin üzerinde olması (+) olarak kabul edilmiştir. ED semptomları ile gelen hastalarda bu eşik değerin üzerinde olması 34. haftadan önce 7-14 gün içinde doğumun gerçekleşeceğini göstergesidir. Fibronektin 24-36 hafta arası semptomatik hastalarda servikal açıklığı 3 cm'nin altında (intakt membran) olan hastalarda birkaç saat içinde sonuç alınırsa negatif sonuca dayanarak gereksiz tedavilerden kaçınılmış olur (123).

Estriol gebelikte dolaşımında bulunan ana estrogen formudur, diğerleri estron ve estradioldür. Gebeliğin 34. haftasından sonra, doğumun başlamasından 2-4 hafta önce estriolde aşırı bir yükselme olmaktadır. Tükürükteki estrogen anne serumundaki biyolojik aktif estriolü göstermektedir. Diurnal değişim göstererek salgılanmakta, geceleri seviyesi artmakta, gündüz en az olmaktadır. Diyetsel faktörlerden, aynı gün anneye kortikosteroid verilmesinden etkilenmektedir, bu nedenle yalancı pozitiflik oranı yüksektir. Gereksiz tedavilere neden olarak mali yükü artırmasından dolayı günümüzde tercih edilen bir test değildir. Tükürükte estriol bakılmasının pozitif prediktif değeri %20, negatif prediktif değeri %98'dir (78). McGregor ve ark. (124) prospektif olarak 241 kadında seri tükürük estriol düzeyine bakmışlar; hem term hem de erken doğumda doğumdan 3 hafta önce estriolün pik yaptığını, ED için 2,3 ng/ml ve üzerinin anlamlı olduğunu, sensitivitesinin % 71, spesifitesinin % 77, pozitif prediktif değerinin % 23 olduğunu belirtmişlerdir. Bu test geç ED'yi (34-37. hafta) tahmin etmektedir, 34. haftadan küçük ED'u göstermede faydalı bulunmamıştır (81, 83, 125).

CRH pitüiter adrenal aksın fonksiyonlarını düzenler, fizyolojik cevapta ve strese

rol alır. CRH'nin plazma kontraksiyonları gebeliğin ortalarından sonuna doğru artış göstermekte, 3. trimesterde pik yapmaktadır (81). CRH gebelik esnasında myometriyumun relaksasyonunu sağlar iken doğum esnasında prostaglandin ve oksitosinin de katkısı ile oluşan myometriyal kasılmaları artırır (126).

Doğum öncesi CRH'nın anne kanında arttığı ve erken doğumlardan hemen önce ani bir yükseliş gösterdiği bulunmuştur. Buna dayanarak erken doğum eylemini belirlemede, biyokimyasal testlerden biri olarak anne serumunda CRH düzeylerinin araştırılması önerilmiştir (127, 128).

Ferritin, yüksek moleküler ağırlıklı demir içeren bir proteindir ve dokudaki demiri bağlar. Demir depo proteini olan ferritin demir metabolizmasında anahtar rol oynar. Demirin detoksifikasyonu ve rezervi fonksiyonunu görür, aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır ve demirden bağımsız olarak enflamatuar sitokin ve oksidatif stres ile de sentezi ilişkilidir.

Plazma ferritin konsantrasyonu vücut demir depolarını yansıtmaktadır. Serum ferritin düzeyinin 10µg/l'nin altında olması demir eksikliği anemisi için karakteristiktir (129). İnsanlarda total demir deposu olarak görev yapan ferritin enflamasyon varlığında akut faz yanıtı olarak da artmaktadır. Ateş, enflamatuar hastalık, enfeksiyon ve diğer stres hallerinde düzeyi yükselmektedir. Ancak demir eksikliği durumunda ferritin düzeyleri strese cevaben 50-100ng/ml'den yukarı çıkmaz, bu nedenle ferritin düzeylerinin 100ng/ml üzerinde olması demir eksikliği tanısını dışlar (130). Akut ve kronik enfeksiyonlarda, preeklampside, erken doğumda , karaciğer hasarı ve malignitelerinde plazma seviyeleri yükselmektedir (131, 132).

Ferritin bir çok dokuda en fazla da karaciğerde sentez edilir. Plasental doku ise plasental izoferritin denilen bir tipini üretir. Bunun veya dolaşımdaki ferritinin

gebelik prognozu ile ilişkili olduğu son zamanlarda yayınlanmaktadır (133).

Tamura ve ark. (131) 94 gebede 24. gebelik haftasından sonra serum ferritinin yanında, akut faz reaktanları olan CRP, alfa 2 makroglobulin, beta 2 mikroglobulin ve seruloplazmini ölçmüşlerdir. Yüksek ferritin değerlerinin 2.trimesterde erken spontan doğumun belirleyicisi olduğunu, ferritinin erken doğumla yakın ilişkili ve subklinik enfeksiyonu gösteren bir akut faz reaktanı olduğunu bildirmişlerdir. Amniotik sıvıdaki IL- 6 ile serum ferritin seviyeleri arasında ilişki olduğu ve yüksek seviyelerinin aynı zamanda üst genital yol enfeksiyonlarını da gösterdiğini yayınlamışlardır.

Son yıllarda enfeksiyon ile erken doğum arasındaki ilişkiyi açıklayan pek çok çalışma yapılmıştır. Erken doğumların %20-50'si enfeksiyon sonucu oluşmaktadır. Trikomoniasis, BV ve Candidiazis en sık görülen enfeksiyonlardır. Lokalize alt genital sistem enfeksiyonlarının anormal PG üreterek veya alt genital sistem mikroorganizmalarının tırmanarak koryoamnionu invaze etmeleri olasıdır. BV ile amnion, amniotik sıvı ve korionunda dahil olduğu üst genital sistem enfeksiyonlarının artmış sıklığı ile birlikte (134, 135).

CRP, enfeksiyon ve doku hasarı durumlarında inflamatuvar yanıtı gösteren, doku yaralanması veya enfeksiyona yanıt olarak IL-6 uyarısı ile karaciğerden sentezlenen akut faz proteindir. CRP düzeyindeki artış inflamasyonun klasik bir bulgusudur. Enfeksiyon dışında cerrahi, travma, otoimmün hastalıklar, kanser ve kronik inflamatuvar hastalıklara bağlı olarak da düzeyi artar. Serum CRP düzey artışlarının erken doğum eyleminde özellikle etiolojisinde enfeksiyon olduğu düşünülen durumlarda kullanılabileceği düşünülmüştür (73).

Enfeksiyon bağımlı veya bağımsız erken doğum eyleminde IL-1 β , IL-6, TNF α ve diğer inflamatuvar sitokinler artarak prostaglandin sentezini arttırabilir, ekstraselüler matrix yıkımına yol açabilir ve nöroendokrin reaksiyonları başlatıp doğumu tetikleyebilir. Enfeksiyon halinde sitokinler, desidual ve fetal membranları infiltre eden maternal polimorfonükleer lökositler ve monositler tarafından oluşturulur ve konsantrasyonları amniotik sıvıda ve maternal serumda artar (136).

Sitokinlerle ilgili yapılan bir çalışmada travayın süresi ile alt uterin segmentte IL-1 β , IL-6,ve IL-8 konsantrasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. ED de proinflamatuvar sitokin ve buna bağlı proteinaz konsantrasyonunun artışı servikal silinme ve dilatasyonun erken basamağı gibi görünmektedir.(136, 137)

Anne serumunda, servikovajinal sıvı ve amniyon sıvısında artmış β HCG ve AFP seviyelerinin ED'nin de dahil olduğu kötü gebelik sonuçları ile ilişkisini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (138-140). Bu konudaki ilk çalışmalardan biri Önderoğlu ve Kabukçu'nun 16-18. gebelik haftasında açıklanamayan β HCG ve AFP yüksekliği olan ve fetal anomalisi olmayan gebelerde, takipte ED başta olmak üzere preeklampsi, IUGR gibi komplikasyonların önemli ölçüde arttığını gösteren çalışmasıdır. Bu çalışmada anormal plasentasyon ve koryodesidual integrasyonun bozuk olmasının bu hormonların seviyesini artırmış olabileceği ve bunun kötü gebelik sonuçlarını açıkladığı ileri sürülmüştür (83, 138).

2.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel diyabet mellitus (GDM) ilk kez gebelikte ortaya çıkan ya da gebelik sırasında tanı konulan çeşitli derecelerdeki glukoz tolerans bozukluğudur. Maternal ve perinatal kısa ve uzun dönem komplikasyonlara neden olmaktadır (141, 142).

Hiperglisemiye bağlı olarak makrozomi, travmatik doğum, hipoglisemi, polisitemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi gibi neonatal komplikasyonlarda artış olması nedeni ile önemli bir medikal komplikasyondur (75, 143).

GDM insidansı değişik ÷lke ve etnik gruplar için ayrıca test metodu ve diyagnostik kriterlere göre de farklılık gösterir. Zenci, İspanyol, yerli Amerikan, Asya toplumlarında beyaz kadınlara oranla daha yüksektir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) gebe kadınların %4'ünde GDM tespit edildiğini bildirmiştir. Ancak bu oran farklı toplumlarda %1 ile %14 arasında değişmektedir (143).

Gebeliğin ileri dönemlerinde karaciğerin glikojen depolaması azalır, mobilizasyonu artar. Maternal hiperglisemi fetüs pankreasını stimule ederek hiperplazi ve hiperinsülinemiye neden olur (144).

GDM'nin tanı ve tedavisi önemlidir. Çünkü yetersiz kontrol bir dizi hastalığın insidansını arttırmaktadır. Bunlar; preeklampsi, polihidramnios, fetal makrozomi, operatif doğum, doğum travması, neonatal metabolik komplikasyonlar (hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi, polisitemi), perinatal mortalite, ileri yaşılar da diyabet gelişme riski (%20–30), GDM'li anneden doğan çocuklarda obezite, glukoz intoleransı, geç adölan ve genç yaşılar da diyabet gelişme riskinde artış olmasıdır.

2.3.1. Tarama

Genellikle GDM için tanı ve tarama testleri gebeliğin diyabetojenik etkilerinin ortaya çıktığı 24–28. haftaları arasında yapılmaktadır (145).

Tüm dünyada GDM taraması için pek çok test kullanılmaktadır. Uzun zamandır kullanılanlardan birisi risk faktörlerine göre taramadır. Bu amaçla gebeliğin

başlangıcında risk faktörleri belirlenir ve ilerleyen dönemlerde gerekli olan hastalara tanı testleri yapılır. Gebe kadının GDM geliştirme riskinin düşük olduğuna dair ipuçları şunlardır (143) :

- 25 yaş altında olmak.
- Gebelikten önce normal kilo,
- Gestasyonel DM prevalansı düşük etnik grup
- Normal glukoz toleransı öyküsü
- Kötü obstetrik öykü ve diyabet öyküsünün olmaması

Gebe kadının GDM geliştirme riskinin yüksek olduğuna dair ipuçları şunlardır (146):

1. Yaş >25
2. Vücut Kitle indeksi (VKİ)>25/27
3. GDM'nin sık görüldüğü etnik köken
4. Birinci derece yakınlarında GDM ya da Tip 2 diyabet
5. Önceki gebeliklerde GDM öyküsü
6. Polikistik over sendromu
7. Hipertansiyon varlığı

Daha az kabul görmüş risk faktörleri arasında ise annenin kendi doğum ağırlığının 2500 gramdan daha düşük olması, önceki makrozomik bebek öyküsü ve gebelikte polihidroamnioz varlığı sayılabilir (147).

Çok sık kullanılan bir diğer tarama testi 50 gram oral glukoz yükleme (OGL) testidir (148). Bu test için gebeye günün herhangi bir saatinde 50 gram glukoz solüsyonu içirildikten 1 saat sonra kan şekeri ölçülür. Amerikan Diyabet Cemiyeti 1.saat kan şekeri için eşik değerini 130 mg/dL ya da 140 mg/dL olarak kabul

edilebileceğini belirtmektedir. Eşik değeri 130 mg/dL olarak kabul edildiğinde GDM vakalarının %90'ı, 140 olarak kabul edildiğinde ise %80'i yakalanabilmektedir.

2.3.2. Tanı

GDM tanısında altın standart 100 gram 3 saatlik Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)'dir. Testin yapılmasından önceki 3 gün boyunca hastanın günde en az 150 gram karbonhidrat alması, test öncesi 8–14 saat aç kalması, teste başlamadan önce 30 dakika dinlenmesi, 100 gram glukoz solüsyonunu 5 dakika içinde içmesi gerekmektedir. Üç saat boyunca saatlik kan şekeri bakılır. Test bittikten hemen sonra rebound hipoglisemiyi önlemek için hastanın bir şeyler yemesi önerilir.

Bu test için O'Sullivan ve Mahan (149) tarafından önerilen eşik değerleri venöz kan için hesaplanmıştır. Ancak günümüzde kan testleri genellikle plazmada çalışıldığı için bu kriterlerin plazmaya çevrilmesi gerekmiştir. Bu çevirmede; "Carpenter ve Coustan (C&C) kriterleri" ve "Ulusal Diyabet Bilgi Grubu" (National Diabetes Data Group) (NDDG) kriterleri olmak üzere iki farklı kriter ortaya çıkmıştır (150, 151) (Tablo 5).

GDM tanısı için bu kriterlerden en az 2 anormal değer gerekmektedir. Eğer bir değer anormalse 4 hafta sonra 100 gr OGTT ile test tekrarı önerilmektedir.

Tablo 5: GDM tanısında 100 gr OGTT için tanı kriterleri (mg/dl).

	Açlık	1 saat	2 saat	3 saat
C&C	95	180	155	140
NDDG	105	190	165	145

Günümüzde herhangi bir tanı testinde çıkan anormal sonuçlar Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) ve gerçek GDM olmak üzere 2 grup altında değerlendirilmektedir. Bu sınıflamanın nedeni kan glukozundaki hafif-orta derecede değişiklikler olan pek çok annenin gebeliklerinde herhangi bir istenmeyen etki ile karşılaşma ihtimallerinin çok düşük olmasıdır (152).

2.3.3. GDM'nin anne ve fetus için oluşturduğu riskler

GDM testlerinin amacı erken tanı koyarak kan şekerlerinde olabilecek yükselmelerin anne ya da bebekte yol açabileceği komplikasyonları önlemektir.

GDM komplikasyonları arasında en çok üzerinde durulan makrozomidir (148). Makrozominin genel kabul görmüş tanımı bebeğin doğum ağırlığının 4000 gramın üzerinde olmasıdır (153). Çalışmalarda makrozomi insidansı %16–29 olarak bildirilmekteyken, gestasyonel diyabeti olmayanlarda bu oran %10'dur (154). Elbette ki makrozomide anne yaşı, kilosu ve parite sayısı gibi diğer faktörlerin de etkili olduğu akılda tutulmalıdır.

Makrozominin ortaya çıkarttığı asıl problemler sezaryen ya da enstrümental doğum oranlarını arttırması, brakial pleksus zedelenmesi ya da klavikula kırığı gibi doğum travmalarına ve neonatal hipoglisemiye yol açabilmesidir (153).

GDM olan anne bebeklerinde neonatal dönemde hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi ve polisitemi oranlarında da artış tespit edilmiştir. Ancak bu bebekler uygun şekilde tedavi edildiklerinde bu metabolik bozukluklar uzun dönemli sekillere yol açmamaktadır (155).

GDM olanlarda bir diğer sık karşılaşılan problem de hipertansiyondur. Bir

çalışmada GDM'si olan gebelerde preeklampsi sıklığı %20, kontrol grubunda ise %11 olarak bulunmuştur (156). Bu hastalarda görülen artmış hipertansiyon sıklığı, GDM ve hipertansiyon için ortak risk faktörü olan artmış vücut kitle indeksi ya da artmış maternal yaşa bağlı olabilir.

2.4. Preeklampsi

Preeklampsi maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerinden biridir ve gebeliğe özgü bir hastalıktır. Yakın takip ve tedaviden yararlanabilecek popülasyonu belirlemek için, hangi hastaların preeklampsi gelişimi için risk altında olduğunu tahmin etmek önemlidir (157).

Preeklampsi, gebeliğin 2. yarısında ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri olarak tanımlanır. Proteinüri eşlik etmiyor ise gestasyonel hipertansiyon denir. Vücudun tüm sistemlerini ilgilendiren sistemik ve kompleks bir sendromdur (158). İnsidansı toplumlara göre % 2-10 arasında değişmektedir (159).

Tablo 6: Preeklampsi gelişme riskini arttıran faktörler (160, 161).

1. Koryon villusa ilk kez maruz kalanlar, nulliparite
2. Koron villusa ikiz gebelik veya mol hidatiformda olduğu gibi aşırı maruz kalanlar
3. Daha önce varolan bir vasküler hastalığı olanlar <ul style="list-style-type: none">• Kronik hipertansiyon, diyabet, konnektif doku hastalıkları, trombofili
4. Gebelikte hipertansiyon gelişmesi açısından genetik predispozisyonu olanlar
5. İleri yaş (>40)
6. Obesite (BMI>35), PKOS, insülin rezistansı
7. İnfertilite, yardımcı üreme teknikleri
8. Anormal maternal serum belirteçleri (AFP, HCG> 2 MoM)
9. Kendisinde veya ailesinde preeklampsi öyküsü

Gebeliğin başlangıcında kan basıncı normal olan bir hastada 20. gebelik haftasından sonra kan basıncının 140/90mmHg ve daha yüksek olması ve 24 saatlik idrar örneğinde 300 mg/dl ve daha fazla protein saptanmasıdır(162).

2.4.1 Preeklampsi patofizyolojisi

Temel problem, patofizyolojisinin net olarak anlaşılamamış olmasıdır. Plasenta ve plasenta oluşumuna bağlı olarak gelişen bir gebelik patolojisi olduğu düşünülmektedir. Çeşitli teoriler oluşturulmuştur;

2.4.1.1 Yetersiz trofoblastik invazyon ve plasental iskemi

Normal plasenta gelişiminde, ekstrasvillöz trofoblastlar maternal spiral arterlerin kas tabakasını invaze ederek spiral arterlerin düşük dirençli, yüksek kapasiteli, gelişen fetus ve plasenta için yeterli kan akımını sağlayan uteroplazental damarlara dönüşmesini sağlarlar (163).

Preeklampside spiral arter duvarında yetersiz trofoblastik invazyon, damar çevresinde invaze olamamış trofobastlarda artış, kalın duvarlı spiral arterler ve lümen içinde de tromboz ve aterom plakları gözlenir (164).

2.4.1.2. Oksidatif stres

Spiral arter yapılanmasındaki problemler nedeni ile oluşan hipoksi ve iskemi-reperfüzyon tipi hasar oksidatif stres artışına neden olur. Oksidatif stres sonucu oluşan serbest radikaller sistemik dolaşıma katılarak damar endotelinde lipid peroksidasyonuna ve yaygın oksidatif hasara yol açarlar. Yaygın endotel hasarı da preeklampsi oluşmasına neden olur (165).

2.4.1.3 Genetik predispozisyon

Bu teori preeklampsi olan olguların, annesi, kızı, kızkardeşi ve torunlarında preeklampsi riskinin arttığı gözlemine dayanır. Preeklampsi oluşumunda genetik faktörlerin etkili olduğu bilinmekle beraber, genetik geçiş paterni tartışmalıdır (160). Birden fazla maternal ve fetal gen, çevresel faktörler ve bunlar arasındaki ilişki preeklampsi oluşumunda etkili gibi gözükmektedir.

2.4.1.4 İmmunolojik faktörler

Preeklampsi riski, ilk gebeliklerde ve gebelik öncesi ilişki süresi kısaldıkça artmakta, multiparlarda eş değiştirildiğinde risk ilk gebelik düzeyine yükselmektedir (166).

Normal gebeliklerde T-helper 1 ve T-helper 2 dengesi, Th2 lehinedir. Preeklampside ise Th1 hücrelerin aktivasyonu daha fazladır, bağışıklık sisteminin aktivasyonu söz konusudur (167).

2.4.1.5. İnflamatuvar faktörler

Bu hipotezde preeklampsi, maternal dolaşımdaki aktif lökosit ve sitokinlerin ekstrem durumuna bağlı bir hastalık olarak değerlendirilmektedir.

Sitokinlerin endotel fonksiyonlarını, trofoblastların görevlerini doğru yapmalarını ve sağlıklı plasenta gelişimini düzenleyici etkileri vardır (168).

Proinflamatuvar sitokin düzeyleri (TNF-a, IL-6, IL-1, IL-2, vb.) preeklampitik gebelerin plasenta ve sistemik dolaşımlarında yüksek bulunmuştur (169).

Sitokin ortamındaki bozukluk plasenta oluşum sorunlarına yol açabileceği gibi, endotel disfonksiyonuna da yol açarak preeklampsi gelişmesine neden olabilir.

2.4.1.6. Endotel hücre aktivasyonu

Endotel hücre fonksiyonunda yaygın değişiklikler sonucu, preeklampsi klinik sendromu ortaya çıkar. Maternal vasküler yatakta immün maladaptasyon ve artmış inflamatuvar cevap, plasental vasküler yatakta iskemi- reperfüzyon hasarı ve oksidatif strese neden olarak endotel hasarı yapar.

İntakt endotel hücreleri PG, nitrik oksit, endotelin salgılayarak damar duvarının tonusunu, damar yüzeyinin antitrombotik özelliğini, lökosit ve trombositlerin adezyonunun düzenlenmesini ve permeabilitesini sağlar (170).

Hasarlı bir endotel, endotel hücrelerini aktive ederek ve vazopressör ajanlara karşı duyarlılığı artırarak koagülasyona yatkınlık oluşturur. Endotel bağımlı vasküler tonus kontrolünün kaybı ve vazokonstriksiyon hipertansiyona, glomerüler vasküler permeabilitenin artması proteinüriye, kapiller permeabilitenin artması üçüncü boşluğa sıvı kaybı, hemokonsantrasyon ve ödeme neden olur (160).

Tablo7: Preeklampsinin komplikasyonları (158).

1- Fetal komplikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">• Fetal gelişme geriliği• Perinatal ölüm(dekolman plasentaya bağlı)
<ul style="list-style-type: none">• Prematüre doğum• Oligohidroamnios
<ul style="list-style-type: none">• Fetal asfiksi
2- Maternal komplikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">• Konvülsiyonlar• Akut böbrek yetmezliği
<ul style="list-style-type: none">• Kalp yetmezliği• Pulmoner ödem
<ul style="list-style-type: none">• İntrakraniyel kanama• Serebral ödem
<ul style="list-style-type: none">• Körlük• Karaciğer subkapsüler hematomu ve rüptürü
<ul style="list-style-type: none">• Akut karaciğer yetmezliği• Abruptio plasenta-DIC

Preeklampsi, yaygın endotel hasarı sonucu ortaya çıkan sistemik, iskemik, trombotik bir sendromdur.

2.5. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı

İntrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR) fetusun kendisinden beklenen büyüme potansiyelini gösterememesi, genetik olarak belirlenmiş ideal boyutuna, büyüklüğüne ulaşamamasıdır (171).

IUGR ve gebelik yaşına göre küçük olma (SGA) sıklıkla birbiri yerine kullanılmaktadır. Birbiriyle ilişkili olmakla beraber aynı değildirler.

IUGR, optimum intrauterin büyümenin sağlanamaması iken, SGA populasyon normlarına göre düşük ağırlıkta olan bir bebeği tanımlar. SGA bebekler, doğum kilolarının gebelik haftasına göre 10. persantilin altında olması veya ortalamadan iki standart deviasyondan fazla düşük olması olarak tanımlanırlar. Tüm gebeliklerin %3-10'u IUGR ile ilişkilidir. IUGR olan bebekler SGA olabilir veya olmayabilir (172). Doğumdaki ağırlık parametreleri IUGR belirlemede duyarlı olmayabilir. Ponderal indeks (ağırlık/boyun kübü) ve diğer vücut oranı ölçümleri ek IUGR vakalarını belirlemede yararlı olabilir.

IUGR da gelişimde problem varken, SGA da büyüklük veya boyutta problem vardır. SGA; fiziksel ölçüme dayanan istatiki bir tanımlama ve yapısal bir değerlendirme iken, IUGR; fonksiyonel bir değerlendirmedir ve patolojik bir durumu tanımlar (172).

IUGR fetal biyometrik ölçümlerin birbirleri ile ilişkine göre simetrik ve asimetrik şeklinde iki gruba ayrılabilir. Simetrik küçüklük gebeliğin erken haftalarında, bütün organlarda hücresel proliferasyonun kısıtlanması sonucunda oluşur ve olguların %20-30'unda simetrik küçüklük görülmektedir (173).

Simetrik IUGR fetusa ait yapısal, kromozomal veya enfeksiyöz nedenlerle, nadiren çok erken başlayan plasental yetmezlikten dolayı oluşur. Konjenital viral enfeksiyonlar ilk trimesterde olduğunda en olumsuz etkileri görülür. Tek gen delesyonları ve kromozom bozuklukları da erken evrede intrauterin büyümeyi etkiler. Çok erken başlangıçlı büyüme geriliği diyabetik anne bebeklerinde

görülebilmektedir. Geç başlangıçlı asimetric IUGR sıklıkla üçüncü trimesterde uteroplasental fonksiyonun bozulması veya nutrisyonel eksiklik ile ilişkilidir. Bu bebeklerin antropometrik bulgularında göreceli olarak korunmuş baş çevresi ve daha ciddi etkilenmiş ağırlık ve somatik organ büyümesi görülür (174).

Anneye, fetusa ve plasentaya bağıli çeşitli faktörler gelişim kısıtlılığına neden olabilir.

Tablo 8: IUGR nedenleri (172).

1. Maternal Nedenler
<ul style="list-style-type: none">• Kronik Hipertansiyon, Preeklampsi• Böbrek Hastalıkları
<ul style="list-style-type: none">• Vasküler komplikasyonlu Diyabet• Antifosfolipit sendrom, kalıtsal trombofililer
<ul style="list-style-type: none">• Malnütrisyon, sigara, alkol kullanımı• Çevresel olumsuz etkiler
2. Fetal Nedenler
<ul style="list-style-type: none">• Kromozom anomalileri• Yapısal anomaliler, sendromlar• Enfeksiyonlar• Çoğul gebelik
3. Plasental Nedenler
<ul style="list-style-type: none">• Placenta yetmezliğı• Hemanjiom• Circumvallata placenta

Normal bir gebelik gelişimi için spiral arterlerin trofoblastik invazyon ile düşük dirençli, lümeni geniş, dış uyaranlardan etkilenmeyen uteroplasental

damarlar haline dönüşmesi gerekmektedir. Fetoplasental direnci oluşturan temel faktör terminal villuslardaki kapillerlerdir. Buradaki oluşum bozuklukları erken oluşan ağır IUGR’larda ortak bulgudur (175). Plasenta oluşum sorunları IUGR etyolojisinde en sık nedendir. Oksijen ve besin maddelerinin transferi plasentanın aynı yüzey alanından gerçekleştiğinden, fetus gelişimini belirleyen temel faktör plasenta yüzey alanıdır (176).

2.5.1. IUGR da perinatal sonuçlar

IUGR bebeklerde perinatal mortalite normal bebeklere oranla 10-20 kat fazladır. Perinatal mortalite ve morbidite üzerine etkili en önemli faktör doğum haftasıdır. IUGR’ın kendisi fetal distres nedeni ile önemli bir erken doğum nedenidir. Dolayısı ile IUGR’lı bebekler hem gelişim sorunu hemde prematüriteye bağlı sorunlarla karşılaşır (177). Doğum asfiksisi, asfiksiye bağlı multisistem bozukluklar (hipoksik-iskemik ensefalopati, persistan fetal dolaşım, kardiyomyopati) ve letal konjenital anomaliler yüksek mortalite hızına katkıda bulunan temel faktörlerdir. RDS gibi prematüre problemleri de IUGR’da daha sık görülür. Nörolojik ve diğer morbiditeler de 5-10 kat daha sıktır (172, 178)

Perinatal asfiksi ve sekelleri IUGR bebeklerin en önemli problemidir. Doğumda yeterli resusitasyon yapılmaz ise ve Apgar skorları düşükse intrapartum ve neonatal asfiksinin kombinasyonu santral sinir sistemi hasarlanmasını artırır. Perinatal asfiksinin sekelleri hipoksik-iskemik ensefalopati, iskemik kalp yetmezliği, mekonyum aspirasyon pnömonisi, persistan fetal dolaşım, gastrointestinal perforasyon ve akut tübüler nekrozdur. Bu sekellere hipoglisemi, hipokalsemi gibi metabolik bozukluklar eşlik eder (172, 179).

2.5.2. IUGR tanı

IUGR tanısında ön koşul gebelik haftasının doğru bilinmesidir. Gebelik haftasının belirlenmesinde en etkili metod, 1. trimestirde ultrasonografik olarak baş-makat (CRL) ölçümüdür. Ortalama 3-5 gün yanılma ile gebelik haftasını belirler (180).

Ultrasonografik olarak abdomen çevresi (AC) ve tahmini fetal ağırlık (TFA) ölçümleri SGA fetusların belirlenmesinde en etkili tanı metodlarıdır (181).

IUGR tanısı için fetal gelişim hızının değerlendirilmesi gerekmektedir. AC ve TFA seri ölçümleri gelişim grafiğinde değerlendirilerek tanı konabilir (182). Gelişim hızının değerlendirilmesi, ölçümleri normal persantiller içinde olan IUGR'ları ve ölçümleri alt sınırdan olmasına rağmen kendi persantilinde gelişen IUGR olmayan SGA fetusları belirlemede yararlı olur (172).

2.6. Plasenta dekolmanı

Bebeğin doğumundan önce plasantanın uterusu yapıştığı yerden ayrılmasına plasenta dekolmanı veya ablasyo plasenta denmektedir. Dekolman sıklığı %0.3-1.6 arasında değişmektedir (183).

Maternal ve perinatal mortalite ve morbiditeyi artıran, çoğu zaman acil bir obstetrik patolojidir. Maternal mortalite % 1 civarındadır ve hipovolemik şok, postpartum kanama, DIC ve akut böbrek yetmezliği başlıca ölüm nedenleridir (184). Perinatal mortalite oranları %4.4-67.3 arasında değişmektedir ve ölümlerin yaklaşık yarısı antenatal dönemde olmaktadır. Doğum haftası ve dekolmanın derecesi perinatal mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli iki faktördür.

Tablo 9: Plasenta Dekolmanı risk faktörleri (184).

Maternal yaş ve parite
Sigara, kokain kullanımı, maternal diyet
Çoğul gebelik
Kronik hipertansiyon, Preeklampsi
Erken membran rüptürü
Polihidramnios, oligohidramnios
Koryoamniyonit

Bulgular dekolmanın derecesine, kanama miktarına, ve kanamanın plasenta arkasında kalıp kalmamasına bağlıdır. Uterin hassasiyet ve kasılma, fetal kalp atımlarında değişkenlik, vajinal kanama görülebilir. Olguların %20-35'inde vajinal kanama gözlenmez.

Dekolman tanısı klinik bir tanıdır. Doğum sonrası retroplasental hemotomun gösterilmesi ile teyid edilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif kohort çalışma Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı polikliniğinde Kasım 2008-Nisan 2010 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışma için Üniversite etik kurulundan (15. Etik kurul/2008) izin alınmıştır. Çalışmaya katılan hastalara çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler anlatılıp onam formu imzalatılmıştır.

Çalışmaya, Ankara'da yaşayan, gebelik takipleri ve doğumlarını hastanemizde yapmayı planlayan, nullipar, kronik hastalığı olmayan, gebeliğin ilk 13 haftasında ilk başvurusunu yapan gebeler dahil edilmiştir.

Çalışmaya dışı bırakılma kriterleri: çoğul gebelik, konjenital anomalili fetus, ART gebelikleri, anemi, uterin anomali olması, çok zayıf veya aşırı obez olunması ($<18,5 \text{ kg/m}^2$, $>30 \text{ kg/m}^2$), sigara kullanma, tekrarlayan abortus öyküsü olması.

ED, IUGR, GDM, preeklampsi, ablasyo plasenta kötü gebelik sonucu olarak kabul edildi ve bu sonuçların yaklaşık % 15-20 sıklıkta olacağı hesaplandı (erken doğum % 7, IUGR % 5, preeklampsi % 3, gestasyonel hipertansiyon %2, ablasyo plasenta % 0,5, GDM % 3). Komplikasyon gelişen grupta hepsidin seviyesinin % 20 civarında farklılık gösterebileceği düşünülerek, % 80 güç ve $\alpha=0,05$ için 127 gebe içeren bir örneklem büyüklüğü hesaplandı. Çalışma sürecinde % 20 takip kaybı olacağını düşünülerek 150 primigravid gebe çalışmaya dahil edildi.

İlk vizitte ayrıntılı obstetrik, jinekolojik öykü alındı, gebelerin kilo ve boy ölçümlerine göre VKİ (kg/m^2) hesaplandı.

Gebelerden tam kan sayımı, CRP, IL-6, ferritin ve hepsidin düzeylerinin ölçümü

için periferik venöz kan örnekleri 1. trimesterde (11-14. hafta) ikili tarama testi için geldiğinde, 2. trimesterde (24-28. Hafta) OGL için kan örneği alınırken ve 3. trimesterde ön koldan alındı.

Gebelere 28. haftaya kadar 4 haftada bir, 36. haftaya kadar 2 haftada bir, 36-41. haftalar arasında haftalık kontrollere gelmeleri önerildi. Bu rutin muayeneler sırasında; 11-13,6 haftalarda; USG ölçümü, ikili tarama testi, tam kan sayımı, CRP, IL-6, ferritin, tam idrar tahlili (TİT), idrar kültürü(İK) ve vajen kültürü (VK) yapıldı. 16-18. haftalarda; USG ölçümü, üçlü tarama testi yapıldı. 24-28. haftalarda; USG ölçümü, tam kan sayımı, CRP, IL-6, ferritin, 50 gram OGL ve OGL> 130 mg/dl olanlara 100 gram 3 saatlik OGTT, TİT, İK, VK yapıldı. 30-34. haftalarda; USG ölçümü, tam kan sayımı, CRP, IL-6, ferritin, TİT, İK, VK yapıldı.

Bu muayenelerde hepsidin için birer düz tüp kan örneği alınıp biyokimya laboratuvarında -20 derecede dondurulup saklandı. Hastalarla ilgili tüm veriler çalışmaya katılan Kadın doğum uzmanları tarafından çalışma için tasarlanan veri formuna prospektif yazıldı. Tüm hastaların doğumu gerçekleştikten sonra doğum ve yenidoğan verileri hastane kayıtlarından bulunup yazıldı. Dış merkezde doğum yapmış 11 hastaya telefon ile ulaşıp doğum ve yenidoğan bilgileri öğrenildi, ve çalışmaya dahil edildiler.

Çalışmanın primer amacı ciddi gebelik komplikasyonları ile serum hepsidin seviyesi arasındaki ilişkiyi ve serum hepsidin seviyesinin kötü gebelik sonuçlarını öngörmede bir markır olarak yeri olup olmadığını belirlemektir. ED, GDM, Preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, IUGR, ablasyo plasenta, kötü gebelik sonucu olarak sınıflandırılmıştır.

3.1. Laboratuvar Analizi

Alınan kanlardan, tam kan sayımı, CRP ve ferritin aynı gün hastane merkez laboratuvarında otoanalizör cihazlarda ve standart yöntemler ile çalışıldı; hepsidin için 5 ml kan ayrıldı. Ayrılan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar -20° C'de saklandı.

Tam kan sayımı LH tam kan sayımı cihazında flow sitometri yöntemi ile, CRP (mg/l) ölçümü serumda kantitatif olarak BECKMANN-COULTER IMAGE cihazında nefelometrik yöntem ile çalışıldı. IL-6 (pg/ml) düzey ölçümleri BIO DPC-IMMULITE cihazında CMIA yöntemi ile gerçekleştirildi.

Hepsidin ölçümü için tüm serumlar aynı anda 'MİKROPLATE ENZYME IMMÜNOASSAY' yöntemi ile (DRG ELİSA KİTİ, GERMANY) çalışıldı.

3.2. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel Analizler SPSS programının 17.0 versiyonu ile (SPSS, Chicago, IL) yapıldı. Hastalardan elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktararak sayısallaştırıldı. Gerekli hata kontrolleri ve düzeltmeler yapıldı. Ölçüm değerlerinin normal dağılıma uygunlukları grafiksel olarak ve Shapiro-wilk testi ile incelendi. Anne yaşı, VKİ, fetal kilo, 1. ve 5. dakika Apgar değişkenlerinin normal dağılıma uyduğu; tüm biyokimyasal değişkenlerin uymadığı görüldü. Tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, verinin normal dağılıma uygunluğuna göre ortalama \pm SD veya median gösterimi kullanılmıştır.

4-BULGULAR

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Kasım 2008–Nisan 2010 tarihleri arasında yapılan bu klinik çalışmaya yaşları 19 ile 35 arasında değişen 150 nullipar gebe dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen 150 nullipar gebeden 30'u (% 25) kontrollerin en az birini yaptırmamış, takibinde en az bir kez olmak üzere hepsidin için kan örneği alınmamış veya Ankara dışına taşınmış olduğundan çalışmadan çıkarıldı. 2 hasta 20 hafta öncesi gebelik kaybı nedeni ile çalışma dışı kaldı, 18 hasta ise verileri eksik olduğu veya doğumunu başka merkezde yaptırmış ve telefonla ulaşılamadıkları için çalışma dışı bırakıldı. Gebelik takibi ve çalışma ile ilgili prosedürlerini hastanemizde tamamlamış olan, ancak doğumunu başka hastanelerde yaptıran 11 hastanın doğum ve yenidoğan bilgileri telefonla öğrenildi ve çalışmaya dahil edildiler. Böylece çalışmaya katılan 150 hastanın 100'ü çalışmayı tamamlamış kabul edildi.

ED, GDM, IUGR, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon ve dekolman plasenta gelişen 23 gebe kötü gebelik sonucu (KGS) olarak kabul edildi, major gebelik komplikasyonu gelişmeyen 77 gebe normal olarak değerlendirildi. Çalışma grubunun demografik özellikleri Tablo 10 da sunulmuştur.

Tablo 10: Çalışmaya katılan gebelerin genel özellikleri.

Özellik	Ortalama ± SS	En küçük	En büyük
	Ortanca (IQR)		
Anne yaşı (ortalama ± SS)	27,5 ± 3,9	19	35
Gravida	1 (0)	1	2
Abortus	0 (0)	0	1
VKİ (kg/m²)	22,8 ± 2,3	18,0	29,0
Doğum haftası	38,0 (1,0)	31,0	42,0
Gebelik komplikasyonu	23 (23 %)		
Doğum kilosu	3210 ± 423	2180	4470
Fetal cinsiyet			
Kız	48		
Erkek	52		
Doğum şekli			
VD	62		
SD	38		
Apgar 1. dakika	8,6 ± 0,7	4	9
Apgar5. dakika	9,7 ± 0,4	5	10
Doğum komplikasyonu	14 (14 %)		
Neonatal komplikasyon	29 (29 %)		
Yoğun bakım ihtiyacı	27 (27 %)		

Çalışmanın tamamlandığı 100 gebenin 23'ünde kötü gebelik sonucu ile karşılaşıldı; 9 ED, 7 IUGR, 2 GDM, 2 preeklampsi, 2 gestasyonel hipertansiyon, 2 dekolman plasenta (bir olgu erken doğum yapan gebelerden birinde) gelişti. 62 gebe vajinal doğum, 38 gebe sezaryan ile doğum yaptı. Yirmidokuz bebekte neonatal komplikasyon gelişti, 25 bebeğin yoğun bakım ihtiyacı oldu.

Tablo 11: 11-14 hafta sonuçlar.

	KGS (23)	Normal (77)	p
Gebelik haftası	12,2 (0,3)	12,2 (0,3)	0,886
PAPP-A(MoM)	1,14 (0,52)	0,96 (0,44)	0,562
Serbestβ-hCG(MoM)	1,13 (0,67)	1,12 (0,73)	0,588
Ferritin (ng/ml)	24,0 (33,0)	14,0 (15,1)	0,027
Hepsidin(ng/ml)	7,9 (2,8)	7,5 (3,9)	0,608
Hemoglobin (gr/dl)	12,9 (0,9)	12,6 (0,7)	0,112
Beyaz küre (x10⁶ /L)	8600 (2750)	8800 (2600)	0,277
CRP (mg/L)	5,0 (3,0)	5,7 (4,2)	0,127
IL-6 (pg/ml)	2,0 (2,0)	2,0 (1,6)	0,483
Üro-genital enfeksiyon	4	17	0,804

KGS: Kötü gebelik sonucu.

İlk trimesterde yapılan testlerden PAPP-A, serbest β -hCG, hepsidin, hemoglobin, beyaz küre, CRP, IL-6 ve ürogenital enfeksiyon her iki grupta benzer iken, ferritin KGS de istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,027).

Tablo 12: 16-18 hf sonuçlar.

	KGS (23)	Normal (77)	P
Gebelik haftası	16,3 (1,0)	16,2 (1,1)	0,276
AFP(MoM)	0,87 (0,39)	0,89 (0,36)	0,987
hCG(MoM)	1,24 (0,57)	0,97 (0,56)	0,050
uE3(MoM)	1,0 (0,4)	1,0 (0,3)	0,255
Servikal uzunluk (mm)	37,0 (7,0)	38,5 (3,0)	0,122

KGS: Kötü gebelik sonucu

16-18 hafta arası yapılan üçlü tarama testindeki hCG KGS de istatistiksel olarak anlamlı yüksek (p=0,050), servikal uzunluk ise her iki grupta benzer bulundu.

Tablo 13: 23-28 hf sonuçlar.

	KGS (23)	Normal (77)	P
Gebelik haftası	25,3 (2,0)	25,2 (2,0)	0,852
Hemoglobin (gr/dl)	12,0 (0,6)	11,5 (1,25)	0,066
Beyaz küre ($\times 10^6$ /L)	9600 (2325)	9800 (2625)	0,293
Ferritin (ng/ml)	12,3 (10,8)	9,2 (9,0)	0,113
Hepsidin (ng/ml)	8,7 (3,1)	8,7 (4,0)	0,893
CRP (mg/l)	6,0 (7,3)	5,2 (5,0)	0,061
IL-6 (pg/ml)	3,0 (3,0)	1,5 (2,0)	0,047
Üro-genital enfeksiyon	4	21	
OGL>130(mg/dl)	4	15	
Servikal uzunluk	33,0 (9,0)	36,0 (5,0)	0,163

KGS: Kötü gebelik sonucu,

İkinci trimesterde yapılan testlerden IL-6 normal sınırlarda (normal: 0-22) olmasına rağmen KGS de istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,027).

Tablo 14: 30-33 hafta sonuçları.

	KGS (23)	Normal (77)	p
Gebelik haftası	32,1 (1,3)	31, 2 (1,2)	0,290
Hemoglobin (gr/dl)	11,9 (1,8)	11,9 (1,1)	0,996
Beyaz küre(x10⁶/L)	9600 (3975)	9900 (2875)	0,468
CRP (mg/l)	10,5 (9,3)	5,0 (4,0)	0,005
Ferritin (ng/ml)	15,6 (16,3)	10,4 (9,8)	0,013
Hepsidin (ng/ml)	6,9 (2,6)	6,3 (2,6)	0,799
IL-6 (pg/ml)	4,0 (7,5)	2,0 (2,0)	0,002
Üro-genital enfeksiyon	7	22	

Üçüncü trimesterde yapılan testlerden hepsidin, hemoglobin, beyaz küre, ürogenital enfeksiyon her iki grupta benzer iken, CRP (p=0,005), ferritin (p=0,013), IL-6 (p=0,002) KGS de istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

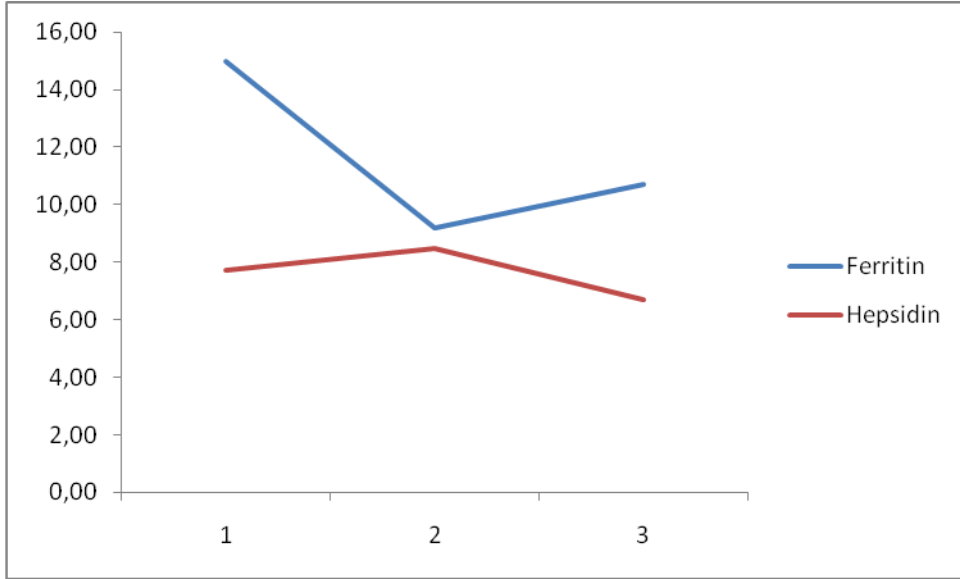
Tablo 15: KGS ve normal hastaların bulgularının karşılaştırılması.

	KGS (23)	Normal (77)	Z	p
Anne yaşı	27,6 ± 4,1	27,5 ± 3,9	0,004	0,997
VKİ(kg/m²)	23,0 ± 2,5	22,7 ± 2,2	0,550	0,582
Doğum haftası	37,0 (2,0)	39,0 (1,0)	2615	0,001
Doğum kilosu	3105 (615)	3298 (393)	2351	0,039
PAPP-A(MoM)	0,76 (0,52)	0,63 (0,46)	0,580	0,562
fβ-hCG(MoM)	1,13 (0,67)	1,12 (0,80)	0,542	0,584
AFP(MoM)	0,87 (0,39)	0,89 (0,36)	0,016	0,987
Hcg-2(MoM)	1,24 (0,57)	0,97 (0,56)	1,955	0,050
UE3(MoM)	1,00 (0,42)	1,00 (0,36)	1603	0,109
Hepsidin (1) (ng/ml)	7,9 (2,6)	7,4 (3,9)	0,513	0,608
Hepsidin(2) (ng/ml)	8,8(3,2)	8,4(3,7)	0,134	0,893
Hepsidin(3) (ng/ml)	6,8(2,8)	6,6(3,0)	0,254	0,799

Hepsidin (1): Birinci tirmesterdeki hepsidin değeri, Hepsidin (2): İkinci tirmesterdeki hepsidin değeri, Hepsidin (3): Üçüncü tirmesterdeki hepsidin değeri

KGS olan grupta 16-18. haftadaki hCG anlamlı yüksek bulundu. Her üç trimesterde bakılan hepsidin sonuçları iki grupta benzer iken, doğum haftası ve doğum kilosu KGS de istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.

Şekil 3: Ferritin ve hepsidin 3 trimester boyunca değişimi.



Çalışmaya dahil olan gebelerde serum ferritin seviyesi 1.trimesterde en yüksek seviyede iken, 2. trimesterde hızlı bir düşüş göstermiş, 3. trimesterde bir miktar artmakla birlikte başlangıç değerine göre düşük seviyelerde kalmıştır. Serum hepsidin seviyesi ise 2. trimesterde hafif bir artma göstermiş, 3. trimesterde ise başlangıçtaki seviyesine inmiştir.

Tablo 16: Üç trimester inflamasyon markırlarının birbirleri ile korelasyonu

		ferritin.1	crp.1	il_6.1	crp.2	il_6.2	ferritin.2	crp.3	il6.3	ferritin.3	hepsidin.1	hepsidin.2	hepsidin.3
ferritin.1	Rho	1,000	-,070	,004	,076	,051	,328	,017	,277	,316	-,092	-,027	-,149
	p		,501	,972	,464	,649	,002	,882	,030	,009	,390	,800	,212
crp.1		-,070	1,000	,260	,266	-,048	-,130	,095	-,140	-,076	-,132	,072	,017
		,501		,012	,009	,663	,216	,404	,266	,529	,215	,501	,882
il_6.1		,004	,260	1,000	,099	,193	,252	,121	,000	,154	-,076	-,119	-,050
		,972	,012		,352	,089	,019	,303	1,000	,213	,490	,279	,679
crp.2		,076	,266	,099	1,000	,404	-,102	,509	,138	,235	-,070	,076	,034
		,464	,009	,352		,000	,336	,000	,273	,048	,515	,476	,773
il_6.2		,051	-,048	,193	,404	1,000	,084	,333	,374	,285	-,096	-,132	,213
		,649	,663	,089	,000		,455	,006	,005	,029	,406	,249	,088
ferritin.2		,328	-,130	,252	-,102	,084	1,000	,130	-,039	,496	-,054	-,205	-,173
		,002	,216	,019	,336	,455		,266	,763	,000	,625	,062	,149
crp.3		,017	,095	,121	,509	,333	,130	1,000	,414	,236	-,036	-,117	-,022
		,882	,404	,303	,000	,006	,266		,001	,046	,768	,326	,862
il6.3		,277	-,140	,000	,138	,374	-,039	,414	1,000	,085	,023	-,078	,216
		,030	,266	1,000	,273	,005	,763	,001		,511	,863	,556	,107
ferritin.3		,316	-,076	,154	,235	,285	,496	,236	,085	1,000	-,010	,123	,042
		,009	,529	,213	,048	,029	,000	,046	,511		,936	,328	,747
hepsidin.1		-,092	-,132	-,076	-,070	-,096	-,054	-,036	,023	-,010	1,000	,459	,288
		,390	,215	,490	,515	,406	,625	,768	,863	,936		,000	,018
hepsidin.2		-,027	,072	-,119	,076	-,132	-,205	-,117	-,078	,123	,459	1,000	,411
		,800	,501	,279	,476	,249	,062	,326	,556	,328	,000		,001
hepsidin.3		-,149	,017	-,050	,034	,213	-,173	-,022	,216	,042	,288	,411	1,000
		,212	,882	,679	,773	,088	,149	,862	,107	,747	,018	,001	

Tablo 17: İlk trimester parametreleri ile gebelik sonuçlarının Spearman's korelasyon analizi.

Variables	Gebe. komp		Doğum hf		Doğum kilo		Neonat komp	
	Rho	<i>p</i>	Rho	<i>p</i>	Rho	<i>p</i>	Rho	<i>p</i>
VKİ	-,028	,783	,084	,403	,171	,089	,001	,991
PAPP-A	,057	,575	,060	,551	,130	,199	,180	,073
fβ-hCG	,307	,0520	,097	,335	,027	,793	,035	,732
CRP	,025	,806	,196	,050	,091	,368	,022	,829
IL-6	,134	201	,109	,300	,033	752	,027	,797
Ferritin	,060	,565	,090	,384	,026	,802	,132	,201
Hepcidin	,054	,611	,042	,692	,054	,610	,237	,024

Birinci trimester biyokimyasal sonuçlarla gebelik sonuçları arasındaki korelasyon testi sonuçlarına göre; gebelik komplikasyonu ile 1. trimester serbest β-hCG, CRP ve hepsidin seviyeleri arasında zayıf korelasyon bulundu. Birinci trimester CRP değeri ile doğum haftası arasında (Rho=0,196;p=0,050), serbest β-hCG ile gebelik komplikasyonu arasında (Rho=0,307;p=0,052) zayıf korelasyon, hepsidin ile neonatal komplikasyonlar arasında ise (Rho=0,237;p=0,024) güçlü korelasyon gösterildi.

Tablo18: İkinci trimester parametreleri ile gebelik sonuçların Spearman's korelasyon analizi.

Variables	Gebe. komp		Doğum hf		Doğum kilo		Neonat komp	
	Rho	<i>p</i>	Rho	<i>p</i>	Rho	<i>p</i>	Rho	<i>p</i>
AFP	,078	,486	,011	,922	,048	,668	,017	,876
hCG	,217	,050	,045	,688	,133	,233	,096	,392
U E3	,132	,239	,020	,335	,250	,024	,258	,019
CRP	,106	,300	,181	,075	,270	,007	,153	,133
IL-6	,218	,047	,155	,160	,205	,062	,116	,293
Ferritin	,118	,261	,020	,851	,029	,784	,031	,771
Hepcidin	,130	,219	,117	,267	,069	,519	,072	,495

İkinci trimester biyokimyasal sonuçları ile gebelik sonuçları arasındaki korelasyon testi sonuçlarına göre gebelik komplikasyonu ile 2. trimester IL-6 seviyesi arasında (Rho=0,218; p=0,047) zayıf korelasyon, doğum kilosu ile E3 seviyesi arasında (Rho=0,250; p=0,024) , neonatal komplikasyon ile E3 seviyesi arasında (Rho=0,258; p=0,019) korelasyon bulundu. Elli gram glikoz yükleme testinin sayısal değeri ile 2. trimesterde bakılan hepsidin değeri arasında (Rho=-0,286; p=0,007) ve 3. trimesterde bakılan hepsidin değeri arasında (Rho=-0,243; p=0,038) negatif yönde zayıf korelasyon bulundu.

Tablo 19: Üçüncü trimester parametreleri ile gebelik sonuçların Spearman's korelasyon analizi.

Variables	Gebe. komp		Doğum hf		Doğum kilo		Neonat komp	
	Rho	<i>p</i>	Rho	<i>p</i>	Rho	<i>p</i>	Rho	<i>p</i>
Beyaz küre	,123	,272	,007	,952	,200	,071	,048	,666
CRP	,314	,004	,228	,042	,113	,320	,234	,036
IL-6	,377	,002	,284	,021	,160	,201	,485	<,001
Ferritin	,296	,012	,046	,702	,163	,172	,228	,054
Hepcidin	,212	,801	,075	,520	,115	,323	,250	,029

Üçüncü trimester biyokimyasal sonuçlar ile gebelik sonuçları arasındaki korelasyon testi sonuçlarına göre 3. trimester CRP değeri ile gebelik komplikasyonları arasında (Rho=0,314; p=0,004), doğum haftası arasında (Rho=0,228; p=0,042) ve neonatal komplikasyonlar arasında (Rho=0,234; p=0,036), IL-6 ile gebelik komplikasyonu arasında (Rho=0,377; p=0,002), doğum haftası arasında (Rho=0,284; p=0,021), neonatal komplikasyonlar arasında (Rho=0,485; p=<0,001), ferritin ile gebelik komplikasyonları arasında (Rho=0,296; p=0,012) ve hepsidin ile neonatal komplikasyonlar arasında (Rho=0,250; p=0,029) korelasyon bulundu.

Tablo 20: Lojistik regresyon analizi ile gebelik komplikasyonlarının öngörüsü.

Parameters	Wald	p	OR	95% C.I.for OR	
				Lower	Upper
IL-6(2)	415	011	3,148	1,296	7,647
Hepsidin(2)	554	059	1,625	0,981	2,691
Hepsidin(3)	430	064	0,521	0,262	1,039
Constant	669	055	0,026		

Modele girilenler: CRP (3), IL-6 (3), hepsidin (1-2-3), seviks uzunluğu (2), fBHCG

Modelin Nagelkerke R² % 50,0 ve P=0,003

Basit korelasyon testinde gebelik sonuçları ile istatistiksel anlamlı korelasyon gösteren parametreler seçildi, bu parametrelerin kötü gebelik sonuçlarını tahmin etme gücüne multivaryant regresyon analizi ile bakıldı. IL-6 seviyesi yüksek olgularda KGS riski 3 kat artmaktadır (OR=3,1 % 95 CI:1,2-7,6; P=0,011). İkinci trimester hepsidin düzeyi yüksekliği sınırdaki istatistiksel anlamlı olmakla birlikte (OR=1,6 % 95 CI:0,9-2,6; P=0,059) kötü gebelik sonucu riskini 1,6 kat artırmaktadır.

Tablo 21: Lojistik regresyon analizi ile Neonatal sonuçların öngörüsü.

Parameter	Wald	P	OR	95% C.I.for OR	
				Lower	Upper
IL-6(3)	4283	0,038	1,649	1,027	2,647
Ferritin(3)	3,926	0,048	1,160	1,002	1,344
Constant	10,656	0,001	0,005		

* Variable(s) entered on step 1: unkonjuge E3, crp ve IL-6 nın 3. Trimester değeri, Hepsidin 1,2 ve 3 değerleri Modelin açıklayıcılığı %70.5, p<0.00

Basit korelasyon testinde neonatal komplikasyonlar ile istatistiksel anlamlı korelasyon gösteren parametreler seçilerek multivaryant regresyon analizi yapıldı ve bu parametrelerin neonatal komplikasyon sonuçlarını tahmin etme gücüne bakıldı. Üçüncü trimesterde IL-6 seviyesi yüksek olan gebelerin bebeklerinde neonatal komplikasyon görülme riski 1,6 kat artmış bulundu (OR=1,6 % 95 CI:1,0-2,6; P=0,038). Üçüncü trimesterde ferritin düzeyi yüksek annelerin bebeklerinde de neonatal komplikasyon görülme riski minimal artmış bulundu (OR=1,1 % 95 CI:1,0-1,3; P=0,048).

5-TARTIŞMA

ED, GDM, preeklampsi, IUGR, plasenta dekolmanı, altta yatan temel faktörlerin enfeksiyon ve uteroplasental yetmezlik olduğu düşünülen ciddi obstetrik komplikasyonlardır. Demir parametreleri ve ferritinin bahsedilen kötü gebelik sonuçları ile ilişkili olduğu literatürde bulunmaktadır. Biz de çalışmamızda hem demir regülatörü, hem de akut faz proteini olduğu düşünülen aktif serum hepsidin formu ile KGS arasındaki ilişkiyi gösterdik.

Erken gebelik haftalarında aneminin, gebeliğin 3. trimesterinde ise demir ve ferritin yüksekliğinin KGS ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (185). Hemoglobinin düşük olması da, yüksek olması da kötü gebelik sonuçları ile birliktelik gösterir (186).

Plazma ferritin düzeyi total vücut demirinin iyi bir göstergesidir. Düşük ferritin düzeyi demir eksikliği için diyagnostik iken, yüksek olması inflamasyon, infeksiyon ve KGS ile birliktelik gösterir (133). Gebeliğin 12.-16. haftalarında serum ferritin konsantrasyonu en yüksek düzeyde iken, ilerleyen haftalarda giderek düşer ve 3. trimesterde en düşük seviyesine iner (187). Artmış ferritin düzeyi inflamasyon göstergesidir (132). Bizde çalışmamızda 14. haftada ferritin düzeyini en yüksek olarak bulduk, daha sonra azaldı, fakat 2. trimesterden itibaren özellikle komplikasyonlu gebeliklerde tekrar artış gösterdi (şekil 3). Üçüncü trimester artmış ferritin düzeyi gebelik komplikasyonları ($p=0.012$), kötü gebelik sonuçları ($p=0.013$) ve neonatal komplikasyonlar ($p=0.048$) ile ilişkili bulunduğundan ve Hb ile Htc artmadığından bu artışın inflamasyona bağlı olabileceği düşünüldü.

Goldenberg ve ark. (132) 580 gebede 19, 26 ve 36. haftalarda ferritin

düzeylerinden özellikle 26. haftadaki olmak üzere yüksek ferritin düzeylerini, erken doğum ve doğum ağırlığı ile güçlü ilişkili bulmuşlar. Scholl ve ark.'da (188) 28. haftadaki artmış ferritin düzeyinin erken doğum riskini artırdığını göstermişler.

Schooll ve ark. (185) erken gebelik haftasındaki demir eksikliği anemisinin ED riskini 2 kat artırdığını, geç gebelik haftasındaki yüksek Hb, Htc ve ferritin seviyelerinin ise IUGR, ED, preeklampsi ve GDM risk artışına neden olduğunu bulmuşlar.

Bizim çalışmamızda da 1.trimester ($P=0.027$) ve 3. trimester ($p=0.013$) yüksek ferritin düzeyi kötü gebelik sonuçları ile ilişkili çıktı. Ayrıca 3. trimester ferritin düzeyinin gebelik komplikasyonlarını ve neonatal komplikasyonları artırdığı bulundu.

Lao ve ark. (189) anemisi olmayan 28.-30. haftalardaki 488 gebeyi ferritin düzeyine göre 4 gruba ayırdıkları çalışmalarında ferritinin en yüksek olduğu grupta (>44 pmol/L) ED ve neonatal asfiksiyi ($APGAR<7$ olması) artmış olarak bulmuşlar. Ferritinin düşük olduğu grupta (≤ 18 pmol/L) EMR, preeklampsi ve neonatal bakım ihtiyacını ise azalmış olarak bulmuşlar. Ferritinin yüksek olduğu grupta Hb ve Htc de yüksek bulunmuş ve ferritin yüksekliğinin inflamasyona bağlı olarak değilde demir fazlalığı nedeni ile kötü sonuçlara yol açtığını belirtmişler. Ayrıca ferritin yüksekliği ile doğum ağırlığı arasında ters korelasyon olduğunu bulmuşlar.

Erken haftalardaki anemi hipoksi nedeni ile, demir eksikliği de norepinefrin artışı ile maternal ve fetal strese neden olarak CRH sentezini aktive edebilir. Yüksek CRH konsantrasyonu ED, preeklampsi, EMR için major risk faktörüdür. Artmış CRH fetal kortizol üretimini de aktive ederek fetal longitudinal büyümeyi inhibe edebilir (190, 191). Geç gebelik haftasındaki demir yüksekliğinin; hemokonsantrasyon artışına neden olarak, plazma volüm artışını engelleyerek, oksidatif strese neden olarak kötü gebelik

sonuçlarına yol açtığı düşünülmektedir (189).

Hou ve ark. (192) 25. ve 36. gebelik haftalarındaki serum ferritin düzeyleri ile simetrik ve asimetrik IUGR ilişkisini incelemişler. Ferritin yüksekliğini ($38 \mu\text{g/L}$) asimetrik IUGR ile, düşüklüğünü ($< 3 \mu\text{g/L}$) simetrik IUGR ile ilişkili bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda basit korelasyon analizi ile 3. trimester ferritin değerlerinin gebelik komplikasyonları ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu ($p=0.012$), ancak multivaryans analiz ile diğer faktörlerin etkisi elimine edilince ferritin düzeyleri ile KGS arasında korelasyon gösterilemedi. Bizim çalışmamızda vaka sayısının az olması Tip 2 hataya yol açmış ve var olan bir bulgunun çalışmamızda gösterilememesine neden olmuş olabilir.

Rayman ve ark. (193) demir parametreleri ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında; serum demir konsantrasyonu, ferritin ve transferin saturasyonunu preeklampşik grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlar. Demir ve metabolitleri oksidatif stres artışına ve lipit peroksidasyonuna neden olarak endotelial zedelenme ile sonuçlanmaktadır. Endotel zedelenmesi plasental iskemi nedeni ile preeklampsiye neden olabilmektedir (194, 195).

Literatürde serum ferritin düzeyi ile hepsidin düzeyi arasında korelasyon olduğunu belirten çalışmalar (196, 197) olduğu gibi, korelasyon olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (198-200). Bizim çalışmamızda serum ferritin düzeyi ile hepsidin düzeyi arasında korelasyon bulunmadı.

Hepsidin ile ilgili yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda prohepsidin düzeyine bakılmış, demir parametreleri ve ferritin ile prohepsidin arasında anlamlı ilişki bulunmamıştı (198).

Yapakçı ve ark. (201) sepsisi olan term ve preterm yenidoğan bebeklerde serum prohepsidin, ferritin ve diğer demir parametrelerine bakmışlar. Sepsisi olan yenidoğanlarda, sepsisi olmayan term ve preterm bebeklere göre serum prohepsidin ve ferritin düzeylerini yüksek bulmuşlar. Serum prohepsidin değeri ile diğer demir parametreleri arasında ilişki olmadığını göstermişler. Çalışma gruplarında anemisi olan bebek olmadığı için veya serum hepsidin düzeyine bakamadıkları için demir parametreleri ile ilişki çıkmamış olabileceğini, prohepsidin akut faz antimikrobiyal özelliğinin, demir regülatör peptit olmasından daha ön planda olduğunu belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise hepsidin demir regülatör peptit özelliği ön planda gözükmektedir. İnflamasyona akut faz yanıtı olarak hepsidin ile ferritin korele olarak artması beklenirken bizim çalışmamızda üç trimesterde de korelasyon görülmedi.

Nemeth ve ark. (196) inflamasyona bağlı anemisi olanlarda serum ferritin ve üriner hepsidin düzeyini, demir eksikliği anemisi olanlara göre artmış olarak bulmuşlar, serum ferritin düzeyi ile üriner hepsidin düzeyinin inflamasyon durumunda korele olarak arttığını göstermişler.

Kemma ve ark.'ın (25) insan endotoksemi modelinde lipopolisakkarit enjeksiyonundan 3 saat sonra IL-6 dramatik olarak yükselmiş, 6 saat sonra üriner hepsidin pik yapmış ve sonrasında serum demiri azalmış olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada serum ferritin düzeyi 6 saat sonra yavaşça artmaya başlamış ve 22 saat normal referans aralığında kalmış. Hepsidin ile karşılaştırıldığında ferritin akut faz yanıtı gecikmiş olarak bulunmuş.

Bizim çalışmamızda 3. trimester artmış ferritin düzeyine Hb ile Htc artışı eşlik etmediğinden bu artışın inflamasyona bağlı olabileceği düşünüldü. Ferritin artışına

inflamasyon durumunda hepsidin artışının eşlik etmediği görüldü. İnflamasyona yanıt süreleri farklı olduğundan korelasyon olmamış olabilir.

Rehu ve ark. (202) term gebelerde serum hepsidin düzeyi ile demir parametrelerine ve kord kanında hepsidin ile demir parametrelerine bakmışlar. Serum hepsidin düzeyi ile demir parametrelerini, kord kanında da hepsidin düzeyi ile demir parametrelerini korele olarak bulmuşlar. Prohepsidin ile yapılan çalışmaların çoğunda korelasyon gösterilmemişti. Serum hepsidin düzeyi aralığı 5-58.6 ng/ml olarak bulunmuş, gebelerin %12'sinde etkisiz olarak (<5 ng/ml) değerlendirilmiş. Serum hepsidin düzeyi demir parametreleri azaldıkça azalmış, CRP düzeyi ile korele bulunmuş. Vajinal doğum yapanlarda ve acil sezaryan yapılanlarda, elektif sezaryan yapılanlara göre hepsidin düzeyi anlamlı yüksek bulunmuş. Vajinal doğum ve acil sezaryanda fizyolojik stresin kortizol sekresyonuna ve akut faz yanıtına bağlı olarak hepsidini artırmış olabileceğini belirtmişler. Ayrıca hepsidin düzeyi alt limitin altında olduğunda demir eksikliğinin erken bir belirteci olabileceğini, kimlere erken demir takviyesi yapılması gerektiğini gösterebileceğini çalışmalarında belirtmişler. Bu çalışma gebelerde serum hepsidin düzeyini araştıran ilk çalışmadır.

Bizim çalışmamız ise komplikasyonlu gebeliklerde serum hepsidin düzeyini araştıran ilk çalışmadır. Bizim çalışmamızda da Rehu ve ark. (202) ile benzer olarak 1. trimesterde %10, 2. trimesterde %13, 3. trimesterde %11 serum hepsidin düzeyi <5 ng/ml olarak bulundu.

Neonatal komplikasyonlar ile ilk trimester hepsidin düzeyi arasında ($p=0.024$) ve 3. trimester hepsidin düzeyi arasında ($p=0.029$) güçlü korelasyon bulundu. Demir eksikliği, anemi, hipoksi durumunda hepsidin üretimi inhibe oluyor, seviyesi azalıyordu

(203). Hepsidin düzeyinin düşük olduğu 1. ve 3. trimester ile neonatal komplikasyonların ilişkili olmasının altındaki neden demir eksikliği, anemi veya hipoksi olabilir.

İkinci trimester hepsidin düzeyi ile KGS ilişkili ($p=0.059$) bulundu. İnflamasyonda hepsidin artmakta ve anemiye neden olmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda ferritin düşüklüğünün ve demir eksikliğinin KGS ile ilişkisi gösterilmişti. Hepsidin üretimi inflamasyon ve demir fazlalığında artıyordu. 2. trimesterde demir fazlalığı olmadığından bu artışın inflamasyona bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Multivaryant analiz sonucunda artan 2. trimester IL-6 ($p=0.011$) ve hepsidin ($p=0.059$) düzeyinin KGS riskini anlamlı oranda artırdığı bulundu. İnflamasyon varlığında IL-6, STAT3 yolağını aktive ederek hepsidin üretimini artırmaktadır (53). İkinci trimesterde IL-6 ve hepsidin birliktede artmış olması daha önceki çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. İkinci trimesterde ferritin en düşük seviyesinde bulunduğundan hepsidin inflamasyona bağlı demir eksikliği anemisi yaptığını düşünmekteyiz.

Laskowska-Klita ve ark. (204) komplikasyonu olmayan gebelerde üç trimesterde de serum prohepsidin düzeyine bakmışlar. Prohepsidin düzeyini 2. ve 3. trimesterde ilk trimestere göre daha düşük bulmuşlar, fakat düşüklük istatistiksel olarak anlamlı çıkmamış. Serum prohepsidin düzeyi ile demir parametreleri arasında ilişki bulamamışlar. Bizim çalışmamızda da hepsidin ile ferritin ve demir parametreleri arasında ilişki bulunmadı.

6.SONUÇLAR

Bu çalışma kötü gebelik sonuçları ile serum hepsidin düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Daha önceki çalışmalarda olduğu gibi serum prohepsidin düzeyine değil, aktif form olan hepsidin düzeyine her üç trimesterde de baktık. Komplikasyon gelişen gebelerde serum hepsidin düzeyinin erken bir belirteç olup olmayacağını inceledik.

Çalışmamızda ikinci trimester serum hepsidin ve IL-6 düzeyi kötü gebelik sonuçları ile ilişkili, ayrıca üçüncü trimester ferritin ve IL-6 seviyesi neonatal komplikasyonlar ile ilişkili bulundu.

Serum hepsidin seviyesi;Demir eksikliğinin erken bir belirteci olabilir, kimlere erken demir desteğinde bulunulması gerektiğini belirleyebilir, demir fazlalığını göstererek, gereksiz demir desteğinin kesilmesine ve fazla demirin toksik etkilerinin önlenmesine yardımcı olabilir, kötü gebelik sonuçlarını ve neonatal sonuçları tahmin etmede faydalı olabilir.

Çalışmamızın limitasyonları; komplikasyon gelişen gebeleri grup olarak inceledik, ED, IUGR, preeklampsi, GDM sayıları yeterli olsa tek tek ilişki araştırılabilirdi. Serum hepsidin düzeyi bahsedilen tüm komplikasyonlar ile ilişkili olmayabilir, ilişkili olmayan grup belirlenip çıkarılabilse daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir. Biz çalışmamızda özellikle bozuk glukoz toleransı ile serum hepsidin düzeyi arasında ilişki bulduk. Geniş prospektif çalışmalar ile GDM de tarama amaçlı kullanımının yeri olup olmadığı araştırılabilir. Gelecekteki yapılacak geniş çalışmalar ile daha net bilgiler elde edilebilir, serum hepsidin düzeyi non-invazif bir tanı aracı olarak klinik kullanıma girebilir.

KAYNAKLAR

1. Carpenter CE, Mahoney AW. Contributions of heme and nonheme iron to human nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1992;31(4):333-67.
2. Anderson GJ, Frazer DM, McKie AT, Vulpe CD, Smith A. Mechanisms of haem and non-haem iron absorption: lessons from inherited disorders of iron metabolism. *Biometals.* 2005;18(4):339-48.
3. Li AC, Warley A, Thoree V, Simpson RJ, McKie AT, Kodjabashia K, et al. Immunolocalization of duodenal cytochrome B: a relationship with circulating markers of iron status. *Eur J Clin Invest.* 2006;36(12):890-8.
4. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell.* 2005;122(5):789-801.
5. Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, Cowley L, Askwith C, Libina N, et al. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nat Genet.* 1999;21(2):195-9.
6. Goralska M, Ferrell J, Harned J, Lall M, Nagar S, Fleisher LN, et al. Iron metabolism in the eye: A review. *Experimental Eye Research.* 2009;88(2):204-15.
7. Trinder D, Baker E. Transferrin receptor 2: a new molecule in iron metabolism. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* 2003;35(3):292-6.
8. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem.* 2001;276(11):7806-10.
9. Krause A, Neitz S, Mägert H-J, Schulz A, Forssmann W-G, Schulz-Knappe P, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Letters.* 2000;480(2-3):147-50.
10. Hunter HN, Fulton DB, Ganz T, Vogel HJ. The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J Biol Chem.* 2002;277(40):37597-603.
11. Wallace DF, Jones MD, Pedersen P, Rivas L, Sly LI, Subramaniam VN. Purification and partial characterisation of recombinant human hepcidin. *Biochimie.* 2006;88(1):31-7.
12. Kemna EH, Tjalsma H, Podust VN, Swinkels DW. Mass spectrometry-based hepcidin measurements in serum and urine: analytical aspects and clinical implications.

Clin Chem. 2007;53(4):620-8.

13. Nemeth E, Preza GC, Jung CL, Kaplan J, Waring AJ, Ganz T. The N-terminus of hepcidin is essential for its interaction with ferroportin: structure-function study. *Blood*. 2006;107(1):328-33. PMID: 1895343.
14. Farnaud S, Patel A, Evans RW. Modelling of a metal-containing hepcidin. *Biometals*. 2006;19(5):527-33.
15. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004;306(5704):2090-3.
16. Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab*. 2005;1(3):191-200.
17. De Domenico I, Ward DM, Langelier C, Vaughn MB, Nemeth E, Sundquist WI, et al. The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation. *Mol Biol Cell*. 2007;18(7):2569-78. PMID: 1924807.
18. Njajou OT, de Jong G, Berghuis B, Vaessen N, Snijders PJ, Goossens JP, et al. Dominant hemochromatosis due to N144H mutation of SLC11A3: clinical and biological characteristics. *Blood Cells Mol Dis*. 2002;29(3):439-43.
19. Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Datta V, Lauth X, Johnson RS, Nizet V. TLR4-dependent hepcidin expression by myeloid cells in response to bacterial pathogens. *Blood*. 2006;107(9):3727-32. PMID: 1895778.
20. Bekri S, Gual P, Anty R, Luciani N, Dahman M, Ramesh B, et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology*. 2006;131(3):788-96.
21. Merle U, Fein E, Gehrke SG, Stremmel W, Kulaksiz H. The iron regulatory peptide hepcidin is expressed in the heart and regulated by hypoxia and inflammation. *Endocrinology*. 2007;148(6):2663-8.
22. Peslova G, Petrak J, Kuzelova K, Hrdy I, Halada P, Kuchel PW, et al. Hepcidin, the hormone of iron metabolism, is bound specifically to alpha-2-macroglobulin in blood. *Blood*. 2009;113(24):6225-36.
23. Rivera S, Nemeth E, Gabayan V, Lopez MA, Farshidi D, Ganz T. Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferremia and is concentrated in ferroportin-

containing organs. *Blood*. 2005;106(6):2196-9. PMID: 1895137.

24. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1271-6. PMID: 398432.

25. Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, van der Hoeven H, Swinkels D. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood*. 2005;106(5):1864-6.

26. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem*. 2001;276(11):7811-9.

27. Frazer DM, Wilkins SJ, Becker EM, Vulpe CD, McKie AT, Trinder D, et al. Hepcidin expression inversely correlates with the expression of duodenal iron transporters and iron absorption in rats. *Gastroenterology*. 2002;123(3):835-44.

28. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest*. 2002;110(7):1037-44. PMID: 151151.

29. Nicolas G, Viatte L, Bennoun M, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. Hepcidin, a new iron regulatory peptide. *Blood Cells Mol Dis*. 2002;29(3):327-35.

30. Babitt JL, Huang FW, Wrighting DM, Xia Y, Sidis Y, Samad TA, et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nat Genet*. 2006;38(5):531-9.

31. Wang RH, Li C, Xu X, Zheng Y, Xiao C, Zerfas P, et al. A role of SMAD4 in iron metabolism through the positive regulation of hepcidin expression. *Cell Metab*. 2005;2(6):399-409.

32. Truksa J, Peng H, Lee P, Beutler E. Bone morphogenetic proteins 2, 4, and 9 stimulate murine hepcidin 1 expression independently of Hfe, transferrin receptor 2 (Tfr2), and IL-6. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(27):10289-93. PMID: 1502450.

33. Babitt JL, Huang FW, Xia Y, Sidis Y, Andrews NC, Lin HY. Modulation of bone morphogenetic protein signaling in vivo regulates systemic iron balance. *J Clin Invest*. 2007;117(7):1933-9. PMID: 1904317.

34. Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors*.

2004;22(4):233-41.

35. Niederkofler V, Salie R, Arber S. Hemojuvelin is essential for dietary iron sensing, and its mutation leads to severe iron overload. *J Clin Invest.* 2005;115(8):2180-6. PMID: 1180556.
36. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology.* 2010;139(2):393-408, e1-2.
37. Kawabata H, Yang R, Hiramata T, Vuong PT, Kawano S, Gombart AF, et al. Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family. *J Biol Chem.* 1999;274(30):20826-32.
38. Johnson MB, Chen J, Murchison N, Green FA, Enns CA. Transferrin receptor 2: evidence for ligand-induced stabilization and redirection to a recycling pathway. *Mol Biol Cell.* 2007;18(3):743-54. PMID: 1805103.
39. Goswami T, Andrews NC. Hereditary hemochromatosis protein, HFE, interaction with transferrin receptor 2 suggests a molecular mechanism for mammalian iron sensing. *J Biol Chem.* 2006;281(39):28494-8.
40. Gao J, Chen J, Kramer M, Tsukamoto H, Zhang AS, Enns CA. Interaction of the hereditary hemochromatosis protein HFE with transferrin receptor 2 is required for transferrin-induced hepcidin expression. *Cell Metab.* 2009;9(3):217-27. PMID: 2673483.
41. Lin L, Valore EV, Nemeth E, Goodnough JB, Gabayan V, Ganz T. Iron transferrin regulates hepcidin synthesis in primary hepatocyte culture through hemojuvelin and BMP2/4. *Blood.* 2007;110(6):2182-9. PMID: 1976373.
42. Ramey G, Deschemin JC, Vaulont S. Cross-talk between the mitogen activated protein kinase and bone morphogenetic protein/hemojuvelin pathways is required for the induction of hepcidin by holotransferrin in primary mouse hepatocytes. *Haematologica.* 2009;94(6):765-72. PMID: 2688567.
43. Lin L, Goldberg YP, Ganz T. Competitive regulation of hepcidin mRNA by soluble and cell-associated hemojuvelin. *Blood.* 2005;106(8):2884-9.
44. Silvestri L, Pagani A, Fazi C, Gerardi G, Levi S, Arosio P, et al. Defective targeting of hemojuvelin to plasma membrane is a common pathogenetic mechanism in juvenile hemochromatosis. *Blood.* 2007;109(10):4503-10.
45. Silvestri L, Pagani A, Camaschella C. Furin-mediated release of soluble

hemojuvelin: a new link between hypoxia and iron homeostasis. *Blood*. 2008;111(2):924-31.

46. Camaschella C. BMP6 orchestrates iron metabolism. *Nat Genet*. 2009;41(4):386-8.

47. Ramsay AJ, Reid JC, Velasco G, Quigley JP, Hooper JD. The type II transmembrane serine protease matriptase-2--identification, structural features, enzymology, expression pattern and potential roles. *Front Biosci*. 2008;13:569-79.

48. Lee DH, Zhou LJ, Zhou Z, Xie JX, Jung JU, Liu Y, et al. Neogenin inhibits HJV secretion and regulates BMP-induced hepcidin expression and iron homeostasis. *Blood*. 2010;115(15):3136-45. PMID: 2858467.

49. Pak M, Lopez MA, Gabayan V, Ganz T, Rivera S. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity. *Blood*. 2006;108(12):3730-5. PMID: 1895477.

50. Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, Goh SH, Staker P, Lee YT, et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med*. 2007;13(9):1096-101.

51. Tanno T, Porayette P, Sripichai O, Noh SJ, Byrnes C, Bhupatiraju A, et al. Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells. *Blood*. 2009;114(1):181-6. PMID: 2710947.

52. Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, Rankin E, Vaulont S, Haase VH, et al. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J Clin Invest*. 2007;117(7):1926-32. PMID: 1884690.

53. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*. 2006;108(9):3204-9. PMID: 1895528.

54. Lee P, Peng H, Gelbart T, Beutler E. The IL-6- and lipopolysaccharide-induced transcription of hepcidin in HFE-, transferrin receptor 2-, and beta 2-microglobulin-deficient hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(25):9263-5. PMID: 438964.

55. Lee P, Peng H, Gelbart T, Wang L, Beutler E. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(6):1906-10. PMID: 548537.

56. De Domenico I, McVey Ward D, Kaplan J. Regulation of iron acquisition and

- storage: consequences for iron-linked disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(1):72-81.
57. Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood.* 2008;112(2):219-30. PMID: 2442739.
58. Nemeth E. Iron regulation and erythropoiesis. *Curr Opin Hematol.* 2008;15(3):169-75.
59. Pinto JP, Ribeiro S, Pontes H, Thowfeequ S, Tosh D, Carvalho F, et al. Erythropoietin mediates hepcidin expression in hepatocytes through EPOR signaling and regulation of C/EBPalpha. *Blood.* 2008;111(12):5727-33. PMID: 2597200.
60. Braliou GG, Verga Falzacappa MV, Chachami G, Casanovas G, Muckenthaler MU, Simos G. 2-Oxoglutarate-dependent oxygenases control hepcidin gene expression. *J Hepatol.* 2008;48(5):801-10.
61. Choi SO, Cho YS, Kim HL, Park JW. ROS mediate the hypoxic repression of the hepcidin gene by inhibiting C/EBPalpha and STAT-3. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;356(1):312-7.
62. Lakhal S, Talbot NP, Crosby A, Stoepker C, Townsend AR, Robbins PA, et al. Regulation of growth differentiation factor 15 expression by intracellular iron. *Blood.* 2009;113(7):1555-63.
63. Tamary H, Shalev H, Perez-Avraham G, Zoldan M, Levi I, Swinkels DW, et al. Elevated growth differentiation factor 15 expression in patients with congenital dyserythropoietic anemia type I. *Blood.* 2008;112(13):5241-4.
64. Silvestri L, Pagani A, Nai A, De Domenico I, Kaplan J, Camaschella C. The serine protease matriptase-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvelin. *Cell Metab.* 2008;8(6):502-11. PMID: 2648389.
65. Miura K, Taura K, Kodama Y, Schnabl B, Brenner DA. Hepatitis C virus-induced oxidative stress suppresses hepcidin expression through increased histone deacetylase activity. *Hepatology.* 2008;48(5):1420-9.
66. Harrison-Findik DD. Role of alcohol in the regulation of iron metabolism. *World J Gastroenterol.* 2007;13(37):4925-30.
67. Piperno A, Mariani R, Trombini P, Girelli D. Hepcidin modulation in human diseases: from research to clinic. *World J Gastroenterol.* 2009;15(5):538-51. PMID: 2653344.

68. Nemeth E, Ganz T. Heparin and iron-loading anemias. *Haematologica*. 2006;91(6):727-32.
69. Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, Mativet S, Beaumont C, Grandchamp B, et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(7):4596-601. PMID: 123693.
70. Raju TN. Epidemiology of late preterm (near-term) births. *Clin Perinatol*. 2006;33(4):751-63; abstract vii.
71. Berghella V, editor. *Preterm Birth Prevention & Management*. 1 ed. Philadelphia: Wiley-Blackwell; 2010.
72. Berghella V, editor. *Preterm Birth Prevention & Management*. 1 ed. Philadelphia: Wiley-Blackwell; 2010.
73. ACOG Practice Bulletin. Assessment of risk factors for preterm birth. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 31, October 2001. (Replaces Technical Bulletin number 206, June 1995; Committee Opinion number 172, May 1996; Committee Opinion number 187, September 1997; Committee Opinion number 198, February 1998; and Committee Opinion number 251, January 2001). *Obstet Gynecol*. 2001;98(4):709-16.
74. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ, Sutton PD, Menacker F. Births: preliminary data for 2004. *Natl Vital Stat Rep*. 2005;54(8):1-17.
75. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Çeviri, Editörleri:, Tanır HM, et al., editors. *Obstetri: Normal ve sorunlu gebelikler*. 5 ed. İstanbul: Nobel-Güneş kitabevleri; 2009.
76. Ayhan A, Durukan T, Günalp S, Gürkan G, Önderoğlu LS, Yaralı H, et al. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Şener T, editor. Ankara: Güneş Kitabevleri; 2008.
77. Ahern J, Pickett KE, Selvin S, Abrams B. Preterm birth among African American and white women: a multilevel analysis of socioeconomic characteristics and cigarette smoking. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57(8):606-11. PMID: 1732558.
78. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
79. Martin JA, Kochanek KD, Strobino DM, Guyer B, MacDorman MF. Annual summary of vital statistics--2003. *Pediatrics*. 2005;115(3):619-34.
80. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and

childhood morbidity. *N Engl J Med.* 1985;312(2):82-90.

81. Yeast JD, Lu G. Biochemical markers for the prediction of preterm delivery. *Clin Perinatol.* 2007;34(4):573-86, vi.

82. Barker DJ. The fetal and infant origins of disease. *Eur J Clin Invest.* 1995;25(7):457-63.

83. Derbent A, Turhan N. Erken doğum riski ve tahmini. *The new journal of medicine.* 2009;26(3):139-44.

84. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1500-7.

85. Romero R, Salafia CM, Athanassiadis AP, Hanaoka S, Mazor M, Sepulveda W, et al. The relationship between acute inflammatory lesions of the preterm placenta and amniotic fluid microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(5):1382-8.

86. Locksmith G, Duff P. Infection, antibiotics, and preterm delivery. *Semin Perinatol.* 2001;25(5):295-309.

87. Fan YD, Pastorek JG, 2nd, Miller JM, Jr., Mulvey J. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Am J Perinatol.* 1987;4(4):324-6.

88. Madinger NE, Greenspoon JS, Ellrodt AG. Pneumonia during pregnancy: has modern technology improved maternal and fetal outcome? *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(3):657-62.

89. Romero R, Mazor M, Wu YK, Sirtori M, Oyarzun E, Mitchell MD, et al. Infection in the pathogenesis of preterm labor. *Semin Perinatol.* 1988;12(4):262-79.

90. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Avila C, Mazor M, Callahan R, et al. Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(3):817-24.

91. Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL, Gomez R, Romero R, Cassell GH. Amniotic fluid interleukin-6: correlation with upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(2):606-12.

92. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1992;79(3):351-7.

93. Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Munoz H, Tolosa JE, Rojas I. Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol.* 1995;22(2):281-342.
94. Romero R, Gomez R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Edwin SS, et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(1):186-93.
95. Carroll SG, Papaioannou S, Ntumazah IL, Philpott-Howard J, Nicolaides KH. Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour rupture of the membranes. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103(1):54-9.
96. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B, Moawad A, Das A, McNellis D, et al. The preterm prediction study: significance of vaginal infections. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(4):1231-5.
97. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol.* 1989;73(4):576-82.
98. Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, Iams J, Meis P, Moawad A, et al. The Preterm Prediction Study: association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(3):662-8.
99. Goldenberg RL, Andrews WW, Yuan AC, MacKay HT, St Louis ME. Sexually transmitted diseases and adverse outcomes of pregnancy. *Clin Perinatol.* 1997;24(1):23-41.
100. McGregor JA, French JI, Jones W, Milligan K, McKinney PJ, Patterson E, et al. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: results of a controlled trial of topical clindamycin cream. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(4):1048-59; discussion 59-60.
101. Clausson B, Lichtenstein P, Cnattingius S. Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins. *BJOG.* 2000;107(3):375-81.
102. Oner C, Schatz F, Kizilay G, Murk W, Buchwalder LF, Kayisli UA, et al. Progesterin-inflammatory cytokine interactions affect matrix metalloproteinase-1 and -3

expression in term decidual cells: implications for treatment of chorioamnionitis-induced preterm delivery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):252-9. PMID: 2190749.

103. Kim YM, Romero R, Chaiworapongsa T, Kim GJ, Kim MR, Kuivaniemi H, et al. Toll-like receptor-2 and -4 in the chorioamniotic membranes in spontaneous labor at term and in preterm parturition that are associated with chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1346-55.

104. Lockwood CJ, Radunovic N, Nastic D, Petkovic S, Aigner S, Berkowitz GS. Corticotropin-releasing hormone and related pituitary-adrenal axis hormones in fetal and maternal blood during the second half of pregnancy. *J Perinat Med.* 1996;24(3):243-51.

105. Zakar T, Hirst JJ, Mijovic JE, Olson DM. Glucocorticoids stimulate the expression of prostaglandin endoperoxide H synthase-2 in amnion cells. *Endocrinology.* 1995;136(4):1610-9.

106. Yoshida M, Sagawa N, Itoh H, Yura S, Takemura M, Wada Y, et al. Prostaglandin F(2alpha), cytokines and cyclic mechanical stretch augment matrix metalloproteinase-1 secretion from cultured human uterine cervical fibroblast cells. *Mol Hum Reprod.* 2002;8(7):681-7.

107. Madsen G, Zakar T, Ku CY, Sanborn BM, Smith R, Mesiano S. Prostaglandins differentially modulate progesterone receptor-A and -B expression in human myometrial cells: evidence for prostaglandin-induced functional progesterone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):1010-3.

108. Di WL, Lachelin GC, McGarrigle HH, Thomas NS, Becker DL. Oestriol and oestradiol increase cell to cell communication and connexin43 protein expression in human myometrium. *Mol Hum Reprod.* 2001;7(7):671-9.

109. Roque H, Paidas MJ, Funai EF, Kuczynski E, Lockwood CJ. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost.* 2004;91(2):290-5.

110. Rosen T, Schatz F, Kuczynski E, Lam H, Koo AB, Lockwood CJ. Thrombin-enhanced matrix metalloproteinase-1 expression: a mechanism linking placental abruption with premature rupture of the membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;11(1):11-7.

111. Lockwood CJ, Toti P, Arcuri F, Paidas M, Buchwalder L, Krikun G, et al. Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: thrombin-enhanced interleukin-8 expression in term decidua. *Am J Pathol.* 2005;167(5):1443-9. PMID: 1603775.
112. Berghella V, editor. *Preterm Birth Prevention & Management.* 1 ed. Philadelphia: Wiley-Blackwell; 2010.
113. Loudon JA, Sooranna SR, Bennett PR, Johnson MR. Mechanical stretch of human uterine smooth muscle cells increases IL-8 mRNA expression and peptide synthesis. *Mol Hum Reprod.* 2004;10(12):895-9.
114. Lockwood CJ, Kuczynski E. Risk stratification and pathological mechanisms in preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001;15 Suppl 2:78-89.
115. Casey ML, MacDonald PC. Endocrinology of preterm birth. *Clin Obstet Gynecol.* 1984;27(3):562-71.
116. Iams JD, Paraskos J, Landon MB, Teteris JN, Johnson FF. Cervical sonography in preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1994;84(1):40-6.
117. Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC. System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 1980;55(6):692-5.
118. Honest H, Bachmann LM, Sundaram R, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. The accuracy of risk scores in predicting preterm birth--a systematic review. *J Obstet Gynaecol.* 2004;24(4):343-59.
119. Creasy RK. Diagnosis of preterm labor. *Mead Johnson Symp Perinat Dev Med.* 1980(15):44-7.
120. Murakawa H, Utumi T, Hasegawa I, Tanaka K, Fuzimori R. Evaluation of threatened preterm delivery by transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Obstet Gynecol.* 1993;82(5):829-32.
121. Lockwood CJ, Wein R, Lapinski R, Casal D, Berkowitz G, Alvarez M, et al. The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts preterm delivery in an inner-city obstetric population. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(4):798-804.
122. Feinberg RF, Kliman HJ, Lockwood CJ. Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? *Am J Pathol.* 1991;138(3):537-43. PMID: 1886265.
123. Iams JD. Prediction and early detection of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2003;101(2):402-12.

124. McGregor JA, Jackson GM, Lachelin GC, Goodwin TM, Artal R, Hastings C, et al. Salivary estriol as risk assessment for preterm labor: a prospective trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(4):1337-42.
125. Ramsey PS, Andrews WW. Biochemical predictors of preterm labor: fetal fibronectin and salivary estriol. *Clin Perinatol.* 2003;30(4):701-33.
126. Korebrits C, Ramirez MM, Watson L, Brinkman E, Bocking AD, Challis JR. Maternal corticotropin-releasing hormone is increased with impending preterm birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(5):1585-91.
127. Sibai B, Meis PJ, Klebanoff M, Dombrowski MP, Weiner SJ, Moawad AH, et al. Plasma CRH measurement at 16 to 20 weeks' gestation does not predict preterm delivery in women at high-risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 2):1181-6.
128. Wadhwa PD, Garite TJ, Porto M, Glynn L, Chicz-DeMet A, Dunkel-Schetter C, et al. Placental corticotropin-releasing hormone (CRH), spontaneous preterm birth, and fetal growth restriction: a prospective investigation. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1063-9.
129. Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *British Society of Gastroenterology. Gut.* 2000;46 Suppl 3-4:IV1-IV5. PMID: 1766761.
130. 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):13-8.
131. Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, Cliver SP, Hickey CA. Serum ferritin: a predictor of early spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 1996;87(3):360-5.
132. Goldenberg RL, Tamura T, DuBard M, Johnston KE, Copper RL, Neggers Y. Plasma ferritin and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(5):1356-9.
133. Maymon R, Moroz C. Placental isoferritin: a new biomarker from conception to delivery. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103(4):301-5.
134. Honest H, Bachmann LM, Knox EM, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. The accuracy of various tests for bacterial vaginosis in predicting preterm birth: a systematic review. *BJOG.* 2004;111(5):409-22.
135. Berghella V, editor. *Preterm Birth Prevention & Manegement.* 1 ed.

Philadelphia: Wiley-Blackwell

2010.

136. Winkler M. Role of cytokines and other inflammatory mediators. *BJOG*. 2003;110 Suppl 20:118-23.

137. Keelan JA, Blumenstein M, Helliwell RJ, Sato TA, Marvin KW, Mitchell MD. Cytokines, prostaglandins and parturition--a review. *Placenta*. 2003;24 Suppl A:S33-46.

138. Onderoglu LS, Kabukcu A. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin level associated with adverse pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet*. 1997;56(3):245-9.

139. Sanchez-Ramos L, Mentel C, Bertholf R, Kaunitz AM, Delke I, Loge C. Human chorionic gonadotropin in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;83(2):151-7.

140. Wenstrom KD, Owen J, Davis RO, Brumfield CG. Prognostic significance of unexplained elevated amniotic fluid alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol*. 1996;87(2):213-6.

141. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9677):1773-9.

142. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2008;31(2):340-6.

143. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley EG. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician*. 2003;68(9):1767-72.

144. Reiher H, Fuhrmann K, Noack S, Woltanski KP, Jutzi E, Hahn von Dorsche H, et al. Age-dependent insulin secretion of the endocrine pancreas in vitro from fetuses of diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care*. 1983;6(5):446-51.

145. Benjamin F, Wilson SJ, Deutsch S, Seltzer VL, Droesch K, Droesch J. Effect of advancing pregnancy on the glucose tolerance test and on the 50-g oral glucose load screening test for gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. 1986;68(3):362-5.

146. Walker JD. NICE guidance on diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. NICE clinical

- guideline 63. London, March 2008. *Diabet Med.* 2008;25(9):1025-7.
147. Egeland GM, Skjaerven R, Irgens LM. Birth characteristics of women who develop gestational diabetes: population based study. *BMJ.* 2000;321(7260):546-7. PMID: 27469.
148. Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol.* 2003;101(2):380-92.
149. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy. *Diabetes.* 1964;13:278-85.
150. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes.* 1979;28(12):1039-57.
151. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144(7):768-73.
152. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-53.
153. Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;111(1):9-14.
154. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? Toronto Trihospital Gestational Diabetes Investigators. *JAMA.* 1996;275(15):1165-70.
155. Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D. [Gestational diabetes]. *Wien Med Wochenschr.* 2003;153(21-22):478-84.
156. O'Sullivan JB, Charles D, Mahan CM, Dandrow RV. Gestational diabetes and perinatal mortality rate. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;116(7):901-4.
157. Driul L, Damante G, D'Elia A, Ianni A, Springolo F, Marchesoni D. Genetic thrombophilias and uterine artery Doppler velocimetry and preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;88(3):265-70.
158. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: evidence from randomized trials. *Clin Obstet Gynecol.* 2005;48(2):478-88.
159. Saftlas AF, Olson DR, Franks AL, Atrash HK, Pokras R. Epidemiology of

preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(2):460-5.

160. Madazlı R. *Plasenta*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.

161. Dildy GA, 3rd, Belfort MA, Smulian JC. Preeclampsia recurrence and prevention. *Semin Perinatol.* 2007;31(3):135-41.

162. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77(1):67-75.

163. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation.* 2002;9(3):147-60.

164. Madazlı R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in pre-eclampsia. *BJOG.* 2000;107(4):514-8.

165. Poston L, Raijmakers MT. Trophoblast oxidative stress, antioxidants and pregnancy outcome--a review. *Placenta.* 2004;25 Suppl A:S72-8.

166. Robillard PY, Dekker G, Chaouat G, Hulsey TC. Etiology of preeclampsia: maternal vascular predisposition and couple disease--mutual exclusion or complementarity? *J Reprod Immunol.* 2007;76(1-2):1-7.

167. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med.* 2007;28(2):192-209.

168. Saito S. Cytokine network at the fetomaternal interface. *J Reprod Immunol.* 2000;47(2):87-103.

169. Munno I, Chiechi LM, Lacedra G, Putignano G, Patimo C, Lobascio A, et al. Spontaneous and induced release of prostaglandins, interleukin (IL)-1beta, IL-6, and tumor necrosis factor-alpha by placental tissue from normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Reprod Immunol.* 1999;42(6):369-74.

170. Poston L. Endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Pharmacol Rep.* 2006;58 Suppl:69-74.

171. Marsal K. Intrauterine growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002;14(2):127-35.

172. Madazlı R. *Plasenta*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.

173. Lin CC, Su SJ, River LP. Comparison of associated high-risk factors and perinatal outcome between symmetric and asymmetric fetal intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(6 Pt 1):1535-41; discussion 41-2.
174. Brodsky D, Christou H. Current concepts in intrauterine growth restriction. *J Intensive Care Med.* 2004;19(6):307-19.
175. Chaddha V, Viero S, Huppertz B, Kingdom J. Developmental biology of the placenta and the origins of placental insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004;9(5):357-69.
176. Salafia CM, Charles AK, Maas EM. Placenta and fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(2):236-56.
177. Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Willis DM, Usher RH. Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. *Pediatrics.* 1990;86(5):707-13.
178. Simchen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviathan N, Dulitzky M, Kuint J, Mashiach S, et al. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinatol.* 2000;17(4):187-92.
179. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(2):257-69.
180. Wisser J, Dirschedl P, Krone S. Estimation of gestational age by transvaginal sonographic measurement of greatest embryonic length in dated human embryos. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994;4(6):457-62.
181. Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer JA. Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? *Obstet Gynecol.* 1992;80(6):1030-8.
182. Owen P, Ogah J, Bachmann LM, Khan KS. Prediction of intrauterine growth restriction with customised estimated fetal weight centiles. *BJOG.* 2003;110(4):411-5.
183. Rasmussen S, Irgens LM, Bergsjø P, Dalaker K. The occurrence of placental abruption in Norway 1967-1991. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996;75(3):222-8.
184. Madazlı R. *Plasenta.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.
185. Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(5):1218S-22S.
186. Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, Cogswell ME. High and low hemoglobin levels

during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol.* 2000;96(5 Pt 1):741-8.

187. Milman N, Agger AO, Nielsen OJ. Iron status markers and serum erythropoietin in 120 mothers and newborn infants. Effect of iron supplementation in normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994;73(3):200-4.

188. Scholl TO. High third-trimester ferritin concentration: associations with very preterm delivery, infection, and maternal nutritional status. *Obstet Gynecol.* 1998;92(2):161-6.

189. Lao TT, Tam KF, Chan LY. Third trimester iron status and pregnancy outcome in non-anaemic women; pregnancy unfavourably affected by maternal iron excess. *Hum Reprod.* 2000;15(8):1843-8.

190. Rasmussen K. Is There a Causal Relationship between Iron Deficiency or Iron-Deficiency Anemia and Weight at Birth, Length of Gestation and Perinatal Mortality? *J Nutr.* 2001;131(2S-2):590S-601S; discussion S-3S.

191. Allen LH. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth. *J Nutr.* 2001;131(2S-2):581S-9S.

192. Hou J, Cliver SP, Tamura T, Johnston KE, Goldenberg R. Maternal serum ferritin and fetal growth. *Obstet Gynecol.* 2000;95(3):447-52.

193. Rayman MP, Barlis J, Evans RW, Redman CW, King LJ. Abnormal iron parameters in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(2):412-8.

194. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(5):1200-4.

195. Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rogers GM, McLaughlin MK. Lipid peroxidation in pregnancy: new perspectives on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(4):1025-34.

196. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood.* 2003;101(7):2461-3.

197. Dallaglio G, Fleury T, Means RT. Serum hepcidin in clinical specimens. *Br J Haematol.* 2003;122(6):996-1000.

198. Kulaksiz H, Gehrke SG, Janetzko A, Rost D, Bruckner T, Kallinowski B, et al.

Pro-hepcidin: expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia. *Gut*. 2004;53(5):735-43. PMID: 1774035.

199. Taes YE, Wuyts B, Boelaert JR, De Vriese AS, Delanghe JR. Prohepcidin accumulates in renal insufficiency. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42(4):387-9.

200. Ulukol B, Orhon FS, Hanoluk A, Akar N. Serum pro-hepcidin levels and relationship with ferritin in healthy non-anaemic infants. *Acta Haematol*. 2007;118(2):70-2.

201. Yapakci E, Tarcan A, Celik B, Ozbek N, Gurakan B. Serum pro-hepcidin levels in term and preterm newborns with sepsis. *Pediatr Int*. 2009;51(2):289-92.

202. Rehu M, Punnonen K, Ostland V, Heinonen S, Westerman M, Pulkki K, et al. Maternal serum hepcidin is low at term and independent of cord blood iron status. *Eur J Haematol*. 2010;85(4):345-52.

203. Camaschella C, Silvestri L. New and old players in the hepcidin pathway. *Haematologica*. 2008;93(10):1441-4.

204. Laskowska-Klita T, Chelchowska M, Ambroszkiewicz J, Swiatek E, Leibschang J. Serum pro-hepcidin and iron markers during uncomplicated pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;130(2):273-4.