



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRETERM VE TERM BEBEKLERDE ANNE
VE KORD KANI HEPsİDİN DÜZEYLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Songül YILDIRIM

KAYSERİ-2012



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PRETERM VE TERM BEBEKLERDE ANNE
VE KORD KANI HEPsİDİN DÜZEYLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman
Prof. Dr. Tamer GÜNEŞ

Dr. Songül YILDIRIM

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından
TSU-11-3485 nolu proje ile desteklenmiştir.**

KAYSERİ-2012

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince yetiŐmemde emeği geçen, engin bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, birlikte çalıŐmaktan onur ve mutluluk duyduğum, uzun tıp eğitimi ve zorlu asistanlık yıllarından sonra, çocuk doktoru olma yolumda destek ve emeklerini bizlerden esirgemeyen sayın Anabilimdalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa K. Öztürk, sevgili tez hocam Prof. Dr. Tamer GÜNEŞ, yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr.Hüseyin PER, Doç. Dr.Hakan GÜMÜŐ başta olmak üzere tüm hocalarıma, saygı ve Őükranlarımı sunarım.

Birlikte çalıŐmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum, kliniğimizin değerli uzmanlarına, 5 yıl boyunca her türlü sevincimde ve üzüntümdede her zaman desteklerini esirgemeyen başta Dr. Alper-Serdal ÖZCAN olmak üzere tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

YetiŐmemde ve bugünlere gelmemde katkısı olan sevgili anneme, babama, kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ANEMİ.....	3
2.1.1. Prematüre Anemisi	4
2.1.1.1. Faz I.....	5
2.1.1.2. Faz II	6
2.1.1.3. Faz III.....	6
2.1.2. Yenidoğan Döneminde Hemoglobin	7
2.1.3. Yenidoğan Döneminde Hematokrit.....	7
2.1.4. Yenidoğan Döneminde Eritrosit.....	8
2.1.5. Yenidoğan Döneminde Retikülosit sayısı.....	8
2.2. DEMİR METABOLİZMASI.....	8
2.2.1. Demir Emilimi	9
2.3. FETAL DEMİR REGULASYONUNDA PLASENTANIN ROLÜ.....	11
2.4. HEPSİDİNİN KEŞFİ	15
2.4.1. Hepsidin Yapısı	16
2.5. HEPSİDİNİN BİYOLOJİK İŞLEVLERİ	16
2.5.1. Demir- Düzenleyici İşlev	17
2.5.2. Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi	17
2.5.2.1. Demir ile Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi	17
2.5.2.2. Anemi ve Hipoksi ile Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi	18

2.5.2.3. İnflamasyon ile Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi.....	18
2.5.3. Hepsidin Etki Mekanizmaları	19
2.5.3.1. Ferroportin	19
2.5.3.2. Hepsidinle Demirin Hücre Dışına Taşınmasının Düzenlenmesi	19
2.5.3.3. Hepsidin Hipoferrinemi Oluşturması.....	20
2.5.3.4. Hemojuvelin.....	20
2.5.4. Hepsidin Klinik Kullanımı	21
2.5.4.1. İnsanlarda İdrar ve Serumda Hepsidin Ölçümü.....	21
2.5.4.2. Antikora Dayalı Hepsidin Ölçümü.....	21
2.5.4.3. Kütle Spektrometrik Hepsidin Ölçümü.....	22
2.5.4.4. Hepsidin Tedavi Amaçlı Kullanımı	22
3. MATERYAL METOT.....	23
3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	25
4. BULGULAR.....	26
4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER İLE DEMİR METABOLİZMASI ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	32
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR	43
7. KAYNAKLAR	44
EKLER.....	54

KISALTMALAR

Hb	: Hemoglobin
EPO	: Eritropoetin
Htc	: Hematokrit
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
RNA	: Ribonükleik Asit
HO-1	: Heme Oksijenaz 1
Fe	: Demir
DMT-1	: Divalan Metal Transporter
FPN	: Ferroportin
Tf	: Transferrin
Ireg 1	: Demir düzenleyici element
HFE	: Hemakromatozis geni
Dcytb	: Duodenal fırçamsı kenar Sitokrom B558
HCP	: Heme Carrier Protein 1
TfR-1	: Transferrin Reseptörü 1
mg	: Miligram
gr	: Gram
mg/dl	: Miligram/ desilitre
ng/ml	: Nanogram/ mililitre
IRP 1,2	: Demir Düzenleyici Protein 1,2
HJV	: Hemojuvelin
HIF	: Hipoksi ile İndüklenen Faktör
RGM	: İtici Rehber Molekül
GPI	: Glikozil Fosfoditil İnositol
CRP	: C- Reaktif Protein

TABLO LİSTESİ

Tablo I.	Gebelik Süresince Normal Eritrosit Değerleri	3
Tablo II.	Gebelik Haftasına Göre Demografik Özellikler	26
Tablo III.	Gebelik Haftasına Göre Anne ve Kord Kanında Fe, FeBK, MCV Değerleri ve Aralarındaki İlişki.....	27
Tablo IV.	Gebelik Haftasına Göre Anne ve Kord Kanında Hepsidin, Ferritin, Transferrin Saturasyonu, ve Doğum Ağırlığı Değerleri ve Arasındaki İlişki.	28

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Doğumdan yaşamın ilk 10 gününe kadar hemoglobin sentez hızı.....	5
Şekil 2.	Plazma hepsidin düzeyinin demir düzeyi, anemi ve hipoksi ile düzenlenmesi .	10
Şekil 3.	Plasentaya demir transfer mekanizması.....	12
Şekil 4.	Anne ve kord kanında hepsidin düzeyinin karşılaştırılması	29
Şekil 5.	Gestasyonel haftaya göre anne hepsidin düzeyi.....	29
Şekil 6.	Gestasyonel haftaya göre kord hepsidin düzeyi.....	30
Şekil 7.	Kord kanı hepsidin düzeyi ile doğum ağırlığının karşılaştırılması	30
Şekil 8.	Anne hepsidin düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında negatif korelasyon saptandı($p<0.05$).	31
Şekil 9.	Gebelik haftalarına göre anne ve kord kanı hepsidin düzeyleri.....	31
Şekil 10.	Anne ferritin düzeyleri ile anne hepsidini arasında pozitif korelasyon saptandı($p<0.05$).	32
Şekil 11.	Kord kanı ferritin düzeyi ile kord kanı hepsidin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı($p<0.05$).	32
Şekil 12.	Anne ferritini ile anne demiri arasında pozitif korelasyon saptandı($p<0.05$). ...	33
Şekil 13.	Gestasyonel hafta arttıkça anne ferritin düzeyi azalmaktadır. Aralarında negatif korelasyon tespit edildi($p<0.05$).	33
Şekil 14.	Kord kanı hepsidin düzeyi ve kord kanı hemoglobin düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı($p<0.05$).	34
Şekil 15.	Kord kanı hemoglobin değerlerinin gestasyonel haftalara göre karşılaştırılması($p>0.05$).	34

PRETERM VE TERM BEBEKLERDE ANNE VE KORD KANI HEPSİDİN DÜZEYLERİ

ÖZET

Amaç: Yenidoğanlarda hepsidin düzeyi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Preterm bebeklerde hepsidin düzeyi hiç çalışılmamıştır. Çalışmamızda anne ve kord kanındaki hepsidin düzeyinin gestasyonel haftalara göre belirlenmesi ve demir metabolizmasındaki diğer parametrelerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Metod: Bu çalışmaya Gevher Nesibe Hastanesi Perinatoloji servisinde Mayıs 2011- Temmuz 2011 tarihleri arasında takip edilen 102 gebe ve bebekleri dahil edildi. 33 haftanın altı 23 hasta, 33-37 hafta arası 35 hasta ve 37 haftanın üstü 44 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya erken membran rüptürü, koryoamnioniti olan ve konjenital anomalisi olan hastalar dahil edilmedi. Anne ve kord kanında hepsidin, Fe, Fe bağlama kapasitesi, ferritin düzeyi, transferrin saturasyonu ve enfeksiyonu ekarte etmek amacıyla C-reaktif protein düzeyi belirlendi. Hepsidin düzeyi ELİSA yöntemiyle çalışıldı

Bulgular: Çalışmaya alınan gebeler gebelik haftalarına göre 3 gruba ayrıldı. 33 haftanın altında 23 gebe, 33-37 haftalar arası 35 gebe ve 37 haftanın üstü 44 gebe çalışmaya dahil edildi. 33 gebelik haftasının altındaki 23 annenin median hepsidin düzeyi 121 (min.6.4-max.2846) ng/ml, kordonundan alınan serumda hepsidin düzeyi median değeri 262 (min.90-max.536) ng/ml olarak ölçüldü. 33-37 gebelik haftası arasındaki 35 annenin median hepsidin düzeyi, 92(min.11-max.3936) ng/ml, kordonundan alınan serumda hepsidin düzeyi median değeri 477(min.10-max.1867.7) ng/ml olarak ölçüldü. 37 gebelik haftası ve üstündeki 44 annenin median hepsidin düzeyi 44.5(min.2.8-max.513.7) ng/ml, kordonundan alınan serumda ortalama hepsidin düzeyi median değeri 480 (min.5-max.2261.0) ng/ml olarak ölçüldü.

Sonuç: Anne hepsidin düzeyi gebelik yaşı arttıkça azalmakta, kord kanında bu düzey artmaktadır. Anne hepsidin düzeyleri kord kanı hepsidin düzeylerinden daha düşüktür.

Anahtar Kelimeler: Hepsidin, prematüre, demir metabolizması

**MATERNAL AND CORD BLOOD HEPCIDIN
LEVELS AT PRETERM AND TERM NEWBORNS**

ABSTRACT

Purpose: There is not sufficient data regarding Hecpidin level of newborns. There is no study on hepcidin level on preterm infants. The purpose is to determine the hepcidin level of mother and cord blood according to gestational weeks and its comparison with other parameters in iron metabolism.

Patients and Method: The patients participating in the study have been selected among 102 pregnant women applying to Erciyes University Medical Faculty according to their gestational weeks. 23 patients under 33 weeks, 35 patients between 33-37 weeks and 44 patients over 37 weeks have to the study. The patients with premature rupture of membrane, chorioamnionitis and congenital anomaly were not included in the study. In the mother and cord blood; hepcidin, Fe, Fe binding capacity, ferritine level, transferrin saturation as well as C-reactive protein level for eliminating the infection have been determined. Hecpidin level have been studied with ELISA method.

Findings: 102 pregnant women and their babies who are followed in Gevher Nesibe Hospital Perinatology service between May 2011- July 2011 have been included in this study. They have been divided into 3 groups according to their pregnancy weeks. 23 pregnant women under 33 weeks, 35 pregnant women between 33-37 weeks and 44 pregnant women over 37 weeks have been included in the study. Median hepcidin level of 23 mothers under 33 pregnancy weeks have been measured as 121(min.6.4-max.2846) ng/ml and hepcidin level median value in the serum taken from the cord as 262(min.90-max.536) ng/ml. median hepcidin level of 35 mothers between 33-37 pregnancy weeks have been measured as 92(min.11-max.3936) ng/ml and hepcidin level median value in the serum taken from the cord as 477 (min.10-max.1867.7) ng/ml. median hepcidin level of 44 mothers over 35 pregnancy weeks have been measured 44.5(min.2.8-max.513.7) ng/ml and hepcidin level median value in the serum taken from the cord as 480(min.5-max.2261.0) ng/ml.

Result: Hecpidin level of mother decreases as the pregnancy weeks increases and this level increases in cord blood. Hecpidin levels of mother are lower than hepcidin levels of cord blood.

Key Words: Hecpidin, premature, iron metabolism

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hepsidin esas olarak karaciğerden sentezlenen, dolaşımında bulunan idrarla atılan bir peptid hormon olup sistemik demir düzenleyicisidir. Hepsidin temel olarak vücutta demir ve konak savunmasını yaparken, antimikrobiyal olarak da işlev görmektedir(1).

Hepsidin demir metabolizmasında demir düzeyini azaltıcı etkisi vardır. Hemoglobin(Hb) yapımını sınırlandırarak inflamasyon anemisine neden olur(2). Fare hepsidin düzeyinin, barsakta demir emiliminin, plasentadan demir taşınmasının ve makrofajlardan demir salınımının negatif düzenleyicisi olduğunu gösterilmiştir(3). Plazmada demir düzeyi ve dokulardaki demir depolarının azalmasıyla hepsidin sentezi uyarılarak, makrofajlardan ve duodenal enterositlerden plazmaya demir salınımı azalır(2). Diyetle alınan ve hemoglobinden açığa çıkan demir; kan kaybı veya hipoksi gibi eritropoetik uyarıcıların ardından üretimi artan eritrositlere yönelir(3). Eritropoetik uyarılar hepsidin üretimini azaltır. Hepsidin üretiminin azalması demir emilimi ve makrofajlardan demir salınımı üzerine olan inhibitör etkisini de ortadan kaldırarak, daha fazla demirin eritropoez için kullanılmasını sağlar(3).

İnflamasyon sırasında hepsidin düzeyi artarak makrofajlar, hepatositler ve duodenal enterositlerde ferroportinin hücre içine alınımını ve yıkımını uyararak demirin bu hücrelerde tutulmasına ve plazmaya demir geçişinin azalmasına neden olur(4).

Doğumda bebeğin vücudunda toplam 1 gr demir vardır. Bunun tamamı anneden bebeğe plasenta yoluyla geçer. 600 mg civarı maternal diyetle ve menstruasyonun kesilmesi ile gelir. 400 mg'ı da maternal depolardan gelir(5). Yapılan birçok çalışmada demir suplementasyonunun prematüriteyi ve doğum komplikasyonlarını önlediği

gösterilmiştir(6,7,8). Demir düzeyinin düşmesi mental gerilik ve adolesan çağda mental problemlere yol açmaktadır(9,10).

İnsanlarda gebeliğin erken dönemlerinde düşük demir düzeyi ile doğumda bebeğin daha düşük olduğu ilişkilendirilmiştir. Demirin aşırı yüksek olması yani anemik olmayan bir gebeye demir suplemantasyonu, düşük doğum ağırlığı ve gestasyonel diyabet gelişimi gibi negatif sonuçlar doğurabilir(11).

Demir fetal karaciğerde hepsidin salgınımıyla regule edilir. Demir düzeylerinin azalmasıyla hepsidin üretilir. Hepsidin fetal dolaşıma salındığında bilinmeyen bir mekanizmayla plasentayla etkileşir.(12)

Bu sebeple demir metabolizmasını etkileyen hepsidin hormonu anne ve yenidoğanlar için önem arz etmektedir.

Bu çalışmada hem vücutta demir ve konak savunmasını yapan, hem de antimikrobiyal olarak da işlev gördüğü göz önünde bulundurulan hepsidin hormonunun anne ve yenidoğanlarda gestasyonel haftalarına göre düzeyleri belirlenerek, demir metabolizması ve anne yenidoğan arasında ilişkiyi tespit etmek amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANEMİ

Periferik kandaki hemoglobin miktarının, hastanın yaş ve cins için bildirilen normal değerlerin altına inmesi haline “anemi” denir(13). Hemoglobin değerinin 2 standart deviasyon altında olması şeklinde de tanımlanabilir(14).

Normal hemoglobin yenidoğan infantların kord kanındaki düzeylerin ölçümüyle tespit edilmiştir. Oski ve Naiman’ a göre yenidoğanlarda normal hemoglobin değeri 13.7 ila 20.1 gr/dl, ortalama 16.8 g/dl dir(15). Blanchette ve Zipursky(16)’ ın sağlıklı yenidoğanlarda yaptığı çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiş, kord kanı hemoglobin düzeyleri term infantlarda 16.9 ± 1.6 g/dl, preterm infantlarda 15.9 ± 2.4 g/dl olarak tespit edilmiş. Prematurler için kesin değerler kordosentezle alınan örneklemelerin sonuçları bilinmektedir. Forestier ve Collegues(17)’ den alınan veriler fetal hayatın 18 ila 29 haftaları için ve 36 haftadan daha büyük fetusların verilerine göre tablo yapılmıştır(TabloI).

Tablo I. Gebelik süresince fetus normal eritrosit değerleri

Gebelik haftası	Eritrosit ($\times 10^{12}/L$)	Hemoglobin (g/dl)	Hematokrit (%)	Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV) (fL)
18-21	2.85 ± 0.36	11.7 ± 1.3	37.3 ± 4.3	131.11 ± 10.97
22-25	3.09 ± 0.34	12.2 ± 1.6	38.6 ± 3.9	125.1 ± 7.84
26-29	3.46 ± 0.41	12.9 ± 1.4	40.9 ± 4.4	118.5 ± 7.96
>36	4.7 ± 0.4	16.5 ± 1.5	51.0 ± 4.5	108 ± 5

Bu verilerin ışığında kord kanı hemoglobin düzeylerinin 13.0 g/dl den daha düşük olması 36 gebelik haftasının altındaki preterm ve term infantlar için anormal olduğunu düşündürür. 26 gebelik haftasının altındaki çok küçük preterm infantlar için hemoglobin düzeyinin 12.0 g/dl' nin altında olması anormal olarak kabul edilir. Eğer anemi gelişmişse aneminin nedenlerine yönelik dikkatli araştırma yapılmalıdır.

Yenidoğan infantların hemoglobin düzeylerindeki değişikliğin bir nedeni de plasental transfüzyondur. Doğumda, kan hızla plasentadan infanta doğru geçer ve plasental transfüzyonun dörtte biri doğumun 15. saniyesi içinde oluşur ve 1. dakikanın sonunda transfüzyonun yarısı gerçekleşir(18). Plasental damarlar doğumda 75 ila 125 ml kanı ihtiva eder(19). Usher ve ark.(20)' nin yaptığı çalışmada kordonun geç kleplenmesiyle bir infantın kan volümü % 61' e kadar artış gösterir. Bu çalışmada kordonun doğumda hemen kleplendiği gruba, kordonun geç kleplendiği grup karşılaştırıldığında; zamanında kleplenen grubun ilk 72 saatte eritrosit kütlesi 31 ml/kg iken geç kleplenen grubun eritrosit kütlesi 49 ml/kg idi. Kordonun geç kleplenmesine rağmen infantların yüksek hemoglobin değerine sahip olması plasental transfüzyona bağlı artabileceği gibi doğum sırasında infantın plasentadan yüksekte tutulmasıyla bu değerler önlenebilir. Bu durumda plasentanın içine kan kaybı olabilir ve böylece anemi oluşabilir(21).

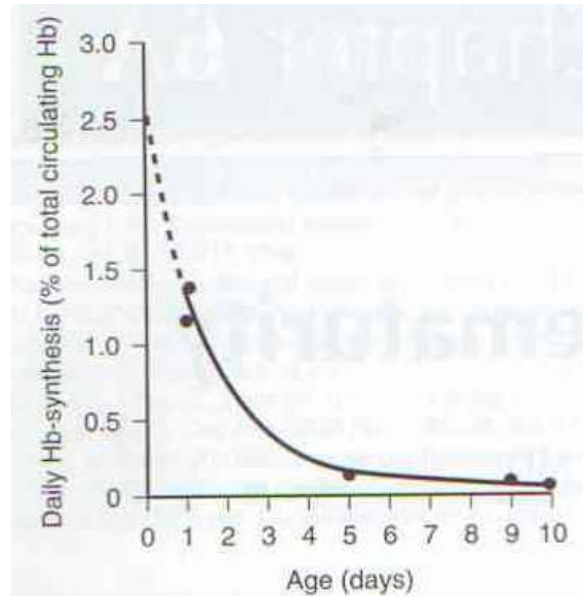
2.1.1. Prematüre Anemisi

Doğumdan sonra plasental transfüzyon nedeniyle ekstravasküler alandan plazmanın geçişine bağlı geçici olarak hemoglobin konsantrasyonunda artış olur(22). Doğumdan sonra term yenidoğanlarda hemoglobin konsantrasyonu giderek azalır. 8-12. haftalarda en düşük değerlere term infantlarda 11.4-±0.9 g/dl' ye preterm infantlarda 7.0-10.0 g/dl'ye ulaşır.

Hemoglobindeki düşüşün çeşitli sebepleri vardır. Prematüre anemisinin 3 fazı tanımlanmıştır.

2.1.1.1. Faz I

İlk faz doğumdan sonraki ilk 2 ay boyunca görülür ve birçok faktöre bağlıdır. Uterusta fetus hipoksemiktir ve buna bağlı olarak eritropoetin(EPO) uyarılır. Doğumdan sonra PaO₂ deki artışla birlikte EPO üretimi baskılanır. Plazma EPO doğumdan sonraki 3. haftada ölçülemeyecek düzeye kadar düşer. Sonuçta eritrosit üretimi hayatın ilk haftasında birçok faktör tarafından azalır. EPO üretimi ve hemoglobin sentezlenmesi hayatın ilk 2 haftasında en alt düzeydedir(23)(Şekil1).



Şekil 1. Doğumdan yaşamın ilk 10 gününe kadar hemoglobin sentez hızı(24).

Düşük EPO düzeylerine ek olarak, eritrosit yaşam süresi premature infantlarda, term infantlara ve yetişkinlere göre daha kısadır. Eritrositin yaşam süresi premature infantlarda 35- 40 gün iken term infantlarda 60-70 gün, erişkinlerde 120 gündür(23, 25).

EPO üretiminin doğumdan hemen sonra sonlanması ve eritrosit ömrünün kısa olması nedeniyle hemoglobin en düşük değerlerine ulaşır. Prematurelerde en düşük Hb değeri yaşamın 5-8. haftalarında olup ortalama 8 g/dl'dir. Ancak term infant en düşük değerine 8-12. haftalarda ulaşır, ortalama Hb düzeyi 11 g/dl'ye kadar düşer(23, 25). Prematurelerin en düşük Hb değeri term infantlarınkinden daha düşüktür. Örneğin, doğum ağırlığı 1000-1500 g olan infant için Hb değeri 8 g/dl, 1500-2000g olan infant için Hb değeri 8.5 g/dl, 2000-2500 g olan infant için Hb değeri 9 g/dl dir(26).

Bu aneminin ilk fazı boyunca vücuttan demir çıkarılmaz. Eritrositlerin yaşam sürelerinin daha kısa süre olması nedeniyle demir birikir, demir kaybı olmaz. Böylece demir ölçümü normaldir bu nedenle yaşamın ilk birkaç haftasında demir desteği önerilmez. Buna bağlı olarak aneminin ilk aşaması demir eksikliği anemisi değildir, normokrom bir anemidir(26).

2.1.1.2. Faz II

İlk fazı takiben EPO üretimi ve eritropoez kaldığı yerden devam eder ve aneminin ikinci fazı başlar. Bu orta faza kadar hemoglobinin hacmi artmaya başlar. Çünkü infantların kilo almaya başlamasıyla eş zamanlı volüm ekspansiyonu olur ve hematokrit artar. Hematokrit değerindeki düşüş ve sonraki yükselişe rağmen başlangıçtaki Hb konsantrasyonuna bağlı olarak infantların çoğunda ilk 3 ayında aynı düzeyde anemi görülür(26).

Hemoglobinin erken artışındaki demirin kaynağı aneminin erken fazında serbest kalan ve depolanan demirdir. Bu 2. fazın uzunluğu direk olarak Hb hacmine ve doğumdaki demir deposuna bağlıdır. Genellikle bu faz yaklaşık 6-8 haftada demirin tükenmesiyle sonlanır(26).

2.1.1.3. Faz III

Eğer dışardan demir sağlanamazsa yaklaşık olarak yaşamın 3- 4. ayında aneminin geç fazı oluşur. Bu hipokrom mikrositik anemi hemoglobin konsantrasyonundaki derin düşüşle ilişkilidir(26). Demir eksikliği hayatın 2. yılına kadar devam edebilir. Bu fazı durdurmak için demir tedavisi tüm premature infantlarda önerilir. Demir tedavisi Hb konsantrasyonunun artmasını ve aneminin düzelmesini sağlar(27).

Hiçbir nutrisyonel ilaveyle düzelmeyen ve sorun yaratmayan duruma süt çocuğunun fizyolojik anemisi denir. Preterm yenidoğanda hemoglobindeki düşüş daha hızlı ve erken olur. Preterm bebeğin doğum tartısı ne kadar azsa hemoglobindeki düşüş de o kadar fazla olur. Doğum tartısı 1200 gramın altında olanlarda alt değer 7.8 ± 1.4 g/dl' ye kadar iner. Bu tabloya prematüre anemisi denir(28).

Prematüre bebeklerde uterus dışı çevreye adaptasyon mekanizmaları tam değildir. Anemik prematüre bebeklerdeki EPO düzeyi; verilen anemi derecesinde erişkinlerdekiyle kıyaslandığında hala önemli derecede düşüktür(28).

Prematüre anemisi olarak adlandırılan bu normositik, normokromik anemi sıklıkla gebelik yaşları 32 hafta ve daha küçük bebekleri etkiler ve yenidoğan döneminde görülen en sık anemidir. Prematüre anemisi demir, folat veya vitamin E ilavesine cevap vermez. Eritropoetin prematüre bebeklerde eritropoezi uyarma ve transfüzyon ihtiyacını azaltmada başarılıdır. Ancak demir ilavesi yapılmadan verilen eritropoetin tedavide başarısızdır. Prematüre anemisinin tedavisinde rekombinant eritropoetin, demir, E vitamini desteğinden başka folik asit, protein, çinko ve bakır içeren diyetle beslenmenin de önemi vardır. Tedaviye bakmaksızın, prematürite anemisi altıncı ayla birlikte ortadan kalkar ve uzun dönemli izlem gerektirmez(29).

2.1.2. Yenidoğan Döneminde Hemoglobin

Doğumda kan volümünün yaklaşık 1/3'ü plasenta içindedir. Göbek bağının kesilme zamanı, yenidoğan bebeğin kan değerleri üzerinde belirgin derecede etkili olur. Plasenta damarlarında, bebektekinin 1/4-1/3' ü kadar kan bulunur. Normalde doğumdan sonraki ilk 15 saniye içinde plasentadaki kanın ¼' ü, birinci dakikada ½' si bebeğe geçer. Doğumdan sonra umbilikal arterlerde hemen büzülme olur ve bebeğin kanı plasentaya geçmez. Buna karşılık umbilikal ven açık olduğundan plasentadan bebeğe kan akımı devam eder. Kordon kanında hemoglobin konsantrasyonu ortalama 16.8 g/dl olup 14-20 g/dl arasında değişir(28).

Erkek çocuklarda bu konsantrasyon daha yüksektir ve gebelik haftası arttıkça artar. Gebeliğin 38- 40. haftalarında yaklaşık 1.3 g/dl artar.

2.1.3. Yenidoğan Döneminde Hematokrit

Kordon kanında normal hematokrit değeri ortalama % 51.3-56 arasındadır. İlk haftalarda hematokrit hemoglobine paralel artış ve azalış gösterir.

2.1.4. Yenidoğan Döneminde Eritrosit

Doğum sırasında hemoglobin ve hematokrit değerleriyle paralellik gösterir. Erişkinde 120 gün olan ortalama yaşam süresi neonatal eritrositler için 45-70 gündür(28); pretermelerde bu süre daha da kısadır. Eritrosit zar yapısında da bir takım farklılıklar vardır. Örneğin kan grup antijenleri daha az belirgindir. Zarın geçirgenliği ve eritrosit metabolizmasında da eriskine göre farklılıklar görülür.

2.1.5. Yenidoğan Döneminde Retikülosit sayısı

Doğumda retikülosit sayısı aktif eritropoez nedeniyle yüksektir (ortalama %5). Postnatal 3. günden sonra hızla düşer. Pretermelerde ortalama değeri % 7.3' tür(28).

2.2. DEMİR METABOLİZMASI

Demir doğada en yaygın bulunan element olup tüm canlı organizmaların ihtiyaç duyduğu bir metaldir. Yaklaşık üçte ikisi hemoglobinin yapısında, kalanı miyoglobinde, solunum zinciri enzimlerinde ve hepatik ferritin olarak depo halinde bulunur. Elektron transfer reaksiyonu, gen düzenlenmesi, oksijenin bağlanması ve transferi, dokularda depolanması, hücre büyüme ve farklılaşması ve oksidatif enerji metabolizması gibi biyokimyasal reaksiyonların gelişmesi için zorunludur.

Elektron alıcısı vericisi olabilme özelliği, fazla miktardaki serbest reaktif demirin neden toksik olduğunu da açıklayabilir. İnsan vücudu birçok metabolik süreçte oksijene gereksinim duymaktadır. Normal hücresel işlevler sırasında serbest oksijen radikalleri olan süperoksit ve hidrojen peroksit oluşur. Serbest oksijen radikallerinin artması durumunda sitoplazmada indirgenmiş halde bulunan iki değerlikli demir hidrojen peroksit, süperoksit veya lipid peroksitle Fenton ve Haber-Weis tipi reaksiyona girer, oluşan radikaller lipid membranı, protein ve DNA' ya hasar verir. Bu nedenle demirin proteinlere doğrudan veya heme formunda bağlanarak reaktif olması engellenir (30-33).

Demir eksikliğinin veya fazlalığının değişik mekanizmalarla hücre ölümüne yol açması nedeniyle demirin homeostazı yani organizmada ihtiyacı karşılayacak ancak zarar vermeyecek düzeyde tutulması zorunludur.

Demir homeostazının, barsaklarda demir emiliminin sıkı bir şekilde düzenlenmesi ile sağlandığı yıllardır bilinmektedir(34). Diyetle demir emiliminden başka makrofajlar tarafından fagosite edilen yaşlanmış eritrositlerin demiri geri kullanıma tekrar kazandırılır.

Bu işlemde sitozoldeki heme demirinin dışarıya çıkarılmasında Heme Oksijenaz-1 (HO-1) enzimi önemli rol oynamaktadır. 1997' de duodenal fırçamsı kenardan metallerin taşınmasını sağlayan divalın metal transporter (DMT1)'in keşfinden sonra bu alanda hızlı gelişmeler oldu(35). Bazolateral transmembran demir aktarıcı Ferroportin; Iregl ve Tf'nin transferrin liganda bağlanmasını azaltıcı hemakromatozis geni (HFE) 1998 yılında, duodenal fırçamsı kenarda yerleşik sitokrom B 558 (Dcytb) ve transmembran bağlı ferrokسيدaz olan hephaestin 1999 yılında, vücutta demir metabolizmasının ana düzenleyicisi olduğu düşünülen hepsidin 2001 yılında ve hem' in emiliminden sorumlu hem carrier protein 1 (HCP) 2005 yılında demir metabolizmasındaki yerini almışlardır(36).

2.2.1. Demir Emilimi

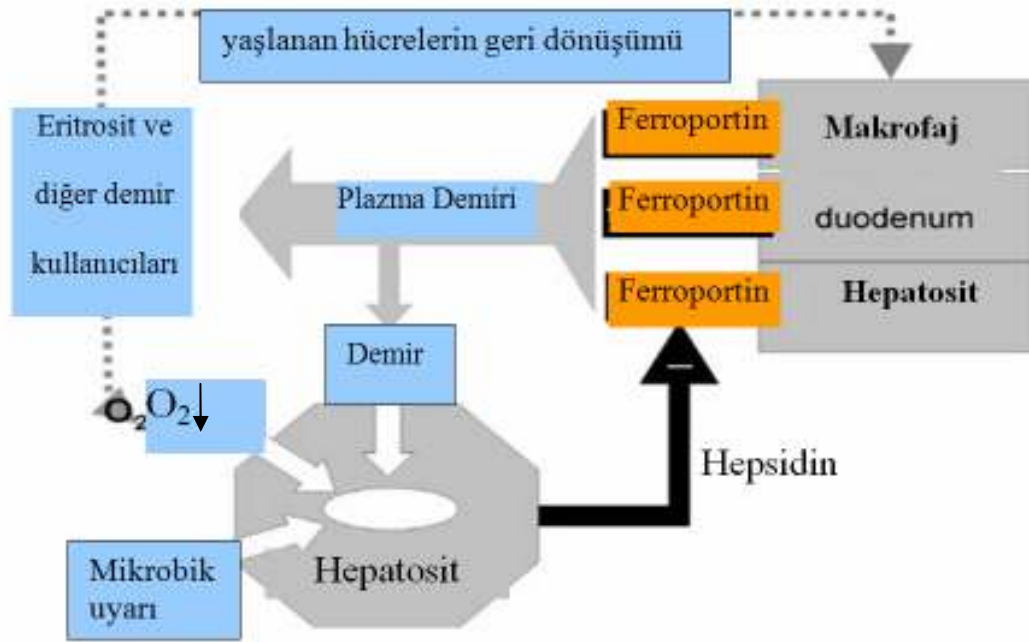
Diyetle alınan demir duodenumdan emilir. Organizmanın dökülen barsak mukoza hücreleriyle ve diğer yollarla kayıplarını karşılamak için diyetle alınan demirin, 1-2 mg/gün emilimi yeterlidir. Vücut demirinin büyük bölümü eritrosit hemoglobininde, karaciğer, kas, retiküloendotelyal sistem makrofajlarında bulunmaktadır.

Ferrik demir (Fe^3), ferröz (Fe^2) demire indirgenir. Bu reaksiyon duodenum epitelinin apikalinden alınır, hücre içi depolanma veya hücreler arası etkileşim ve basolateral salınım gibi çeşitli basamaklar sonucu oluşur.

Diyetle alınan Fe^3 , duodenum kenarındaki Dcytb ile Fe^{2+} 'ye indirgenmekte, DMT1 ve HCP-1 taşıyıcılar aracılığıyla fırçamsı kenar membranından enterositlere alınmaktadır. Hemin içindeki demir ise HCP-1 tarafından enterosite kazandırılan hem' in HO-1 ile parçalanmasıyla ayrılır. Fe^2 hücrede ferritin olarak depolanıp, dökülen enterositlerle birlikte atılmakta veya ferroportin aracılığıyla basolateral membrandan plazmaya transfer olmaktadır.

En yoğun olarak karaciğer tarafından üretilen hepsidin enterositlerden ve makrofajlardan demir çıkışını ferroportin üzerinden inhibe ederek plazma demirini kontrol eder. Artmış hepsidin üretiminin, plazma demir düzeyini azaltacağı anlamına gelir. Fe^{2+} hephaestin aracılığıyla Fe^{3+} olarak dolaşıma salınmaktadır. Demirin, demir transfer eden hücreler olan enterosit, hepatosit ve makrofajlardan çıkışını sağlayan tek protein olan ferroportin aracılığıyla salınımı, demir homeostazının önemli bir belirteçidir. Plazmaya aktarılan ferroz demirin dolaşımında Tf'e bağlanabilmesi için önce barsak hücrelerindeki ferrokسيداز enzim hephaestin ile tekrar Fe^{3+} haline okside edilmesi gerekir. Oksidasyon sonrası demir transferrine bağlanmakta, demir ihtiyacı olan hücrelerin yüzeyinde bulunan transferrin reseptörü 1 (TfR1) aracılığıyla hücelere alınmaktadır (36- 38).

Demirin plazmaya salınması ise yaşlı eritrositlerdeki Hb' inin makrofajlar tarafından geri dönüşümü, hepatositlerden demirin salınımı, duodenal enterositler tarafından diyetten demirin absorpsiyonu, fetal gelişim sırasında plasenta yoluyla anneden bebeğe demir transportu sayesinde gerçekleşir. Hepsidin, FPN düzeyinin azalmasına ve demirin plazmaya akışının inhibe olmasına neden olur. Plazma hepsidin düzeyi ise demir düzeyi, anemi ve hipoksi ile düzenlenir. Böylece bir döngü tamamlanmıştır(2) (şekil2).



Şekil 2. Plazma hepsidin düzeyinin demir düzeyi, anemi ve hipoksi ile düzenlenmesi(2).

2.3. FETAL DEMİR REGULASYONUNDA PLASENTANIN ROLÜ

Doğumda bebeğin vücudunda toplam 1 gr demir vardır. Bunun tamamı anneden bebeğe plasenta yoluyla geçer. Bu demirin 600 mg civarı maternal diyetle ve menstruasyonun kesilmesi ile gelir. 400 mg' ı da maternal depolardan gelir(5). Yapılan birçok çalışmada demir suplemantasyonunun prematüriteyi ve doğum komplikasyonlarını önlediği gösterilmiştir(6-8).

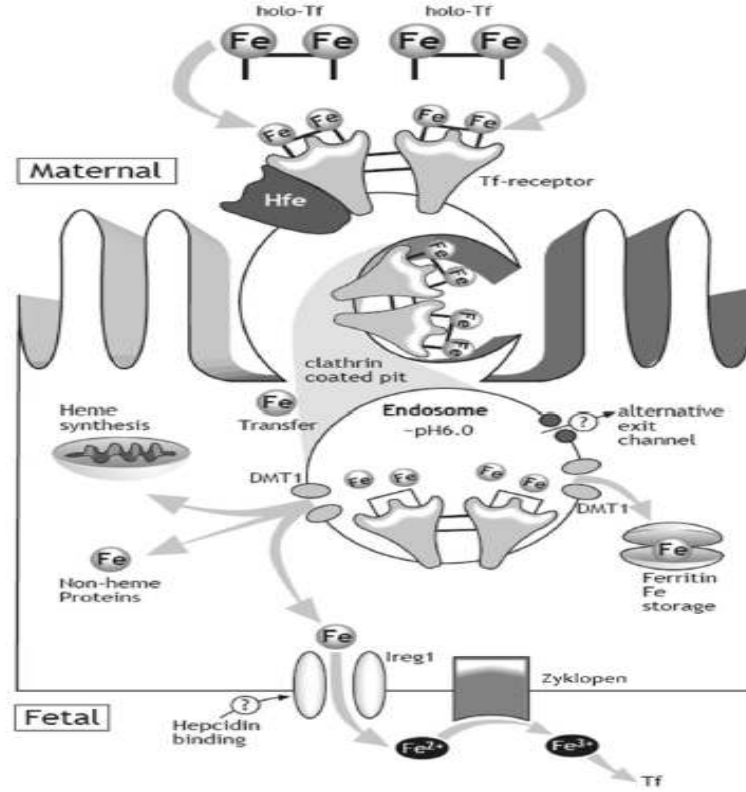
Demir düzeyinin düşmesi mental gerilik ve adolesan çağda mental problemlere yol açmaktadır(9,10).

Sıçanlar üzerinde yapılan deneyler göstermiştir ki annelerin demir eksikliği fetal gelişimde geriliğe ve organ ve şekil bozukluğuna yol açmaktadır(39, 40).

İnsanlarda gebeliğin erken dönemlerinde düşük demir düzeyi ile doğumda bebeğin daha düşük ağırlıkta olduğu ilişkilendirilmiştir. Demirin aşırı yüksek olması yani anemik olmayan bir gebeye demir suplemantasyonu, gestasyonel diyabet gelişimi gibi negatif sonuçlar doğurabilir(11).

İnsanlarda hemomonokoryal tip plasenta vardır. Bu tipte sinsityal hücreler ve sinsityotrofoblastlar tek çizgi üzerindedir. Maternal yüzdeki sinsityumun membranı mikrovillus olarak katlanarak plasentanın yüzey alanını genişletir(41).

Besleyici madde sinsityumu geçer fetal kapiller yüzeyin bariyerinden transfer edilir. Demirin plasentadan geçişi ve regulasyonu şekilde gösterilmiştir(Şekil 3).



Şekil 3. Plasentaya demir transfer mekanizması(12)

Serumda demirin büyük kısmı transferrine bağlı olarak taşınır. Transferrin her moleküle demirin 2 atomuyla bağlanır ve normal hali %30 civarındadır. Bu sayı gebelikte değişiklik gösterir. Transferrin bir glikoproteindir, fakat şeker kısmının fonksiyonu henüz tam bilinmemektedir. İlginç olarak gebelikte bunların durumu değişmektedir(42,43).

Demirin plasentaya transferinde ilk adım transferrinin kendi reseptörüne bağlanmasıyla başlar. TfR, membranın apikal yüzeyindedir. Ph 7.4 iken, diferrik transferrin reseptöre yüksek afinite gösterir(44). Apo-transferrin, karşıt olarak reseptöre düşük afiniteye sahiptir, serumda apo-transferrinin yüksek olduğu durumlarda diferrik form bağlanacaktır.

Bağlanma sonrasında kompleks tabakanın çekirdeğine internalize olur ve endozomlarda asit salınır. Muhtemelen H-ATPase' in aktivasyonu ile bu durum gerçekleşir. Düşük pH' da bağlanma afinitesi geriye döner; apotransferrin diferrik transferrine yüksek afinite gösterir. Ayrıca demirin transferrine bağlanması önemli ölçüde azalır. Sonuç olarak protein kalıntıları reseptöre bağlı kalırken, demir transferrinden ayrılarak vezikül içinde serbest kalır. Daha sonra demir vezikülden sitozol içine geçer. Çoğu durumda ve çoğu hücre tipinde DMT1(divalen metal kanal) denilen kanal sayesinde bu geçiş sağlanır.

DMT1 olmayan farelerde anneden yavruya demir geçişiyle ilgili bir çalışma yapılmış. Bu çalışmada demir geçişinin devam ettiği görülmüş. Buna göre plasentada ek olarak başka bir mekanizma daha olmalı ki DMT1 olmayan farelerde anneden fetusa demir geçişi sağlanmaktadır(12).

Demirin sitozolden hücrenin bazolateral yüzeyine geçişinin nasıl sağlandığı tam olarak bilinmemektedir. Bakır metabolizmasında, kendi oksidoreduksiyon kapasitesini azaltarak metal bağlayan ve serbest radikal oluşumunu sağlayan proteinler vardır(45).

Bazolateral membran demirden zengin hale gelince demir fetal sirkülasyonun içine ferroportine doğru ayrılır(46). 2 değerlikli demir bu kanal yoluyla geçer ancak fetal transferrine Fe^{3+} olarak bağlanır. Barsaklarda bu hephaestin denilen bakır bağımlı ferrokسيداز tarafından taşınılır. Plasentada hephaestin görevini zyklopen sağlamaktadır(47). Zyklopen seruloplazmin benzeri protein olup seruloplazminle benzer şekilde oksidaz aktivitesine sahiptir. Fakat anti-seruloplazmin antikolar tarafından farklı etkilere sahiptir(48). Zyklopen seruloplazminden daha büyüktür, hem demir hem de bakır tarafından düzenlenir. Plasentada ferrokسيداز aktivitesi gösterir ve aktiviteyi down regule edebilecek siRNA' ya sahiptir. Şu anki hipotez zyklopenin fetal transfere dahil olmadan önce plasentada Fe^{2+} yi Fe^{3+} e okside etmesidir(47).

Ferroportin görevini yapan protein HFE geni tarafından düzenlenir. Bu hemakromatozis geninin ürünüdür ve ferroportinle beraber hücreden demirin dışarı alınmasının düzenlenmesinde rol oynar(49). Ek olarak transferrin reseptörünün ikinci formu olan TfR2; demir' in dışarı salınımında görevlidir(50). Fakat plasentadaki rolü kesin bilinmemektedir. TfR ve ferritin düzeyleri hücre içinde demir regülatör protein 1 ve 2 tarafından regüle edilmektedir(IRP1,2). Bunların rolü demirin yeterli olup demir bağlanmasının gerekli olduğu kompleksi oluşturmaktır. Bunu TfR ve ferritin mRNA'sının 3' veya 5' koluna bağlanarak gerçekleştirirler. Demir yokluğunda bu olaylar tersine işler; mRNA' ya IRP' ye bağlanır, TfR mRNA' sı stabil hale geçer, ferritin mRNA' sının translasyonu önlenir(51).

Sıçanlarda maternal demir eksikliği, yavrularında daha büyük kalp, daha düşük doğum ağırlığı, yüksek kan basıncıyla sonuçlanmıştır. Bu durum yavruların demir durumu normal olmasına rağmen yetişkinliklerinde de devam etmiştir(52).

Bu çalışmalar diyetle demir alımının plasentaya demirin transferinde önemli olduğunu göstermiştir(53). Bu çalışmada süttten kesilen anne sıçanlara 2 hafta boyunca normal diyet verilmiş. Bir gruba gebeliğin ilk yarısında ikinci gruba gebeliğin ikinci yarısında demir suplementasyonu verilmiş. İlk grup anne hematokrit düzeylerinde değişiklik görülmezken, ikinci grup anne hematokrit düzeylerinde azalma görülmüş. Maternal demir düzeyleri ölçüldüğünde gebeliğin yarısında yapılan demir suplementasyonu karaciğer depolarını karşılamadığı fakat gebelik sonrasında demir eksikliği olan hayvanlarda demir depolarının korunduğu görülmüştür. Anne ve yavru demir düzeyleri karşılaştırıldığında anne demir düzeyleri % 30 iken yavrularda %70 civarında ölçülmüştür. Bu durum fetus ile anne arasında bir hiyerarşinin olduğunu göstermektedir. Bu çalışmaların sonunda; fetal hematokrit ve demir düzeyleri kontrol grupla karşılaştırıldığında demir eksikliği olan hayvanlarda azaldığı, gebeliğin 2. yarısında suplementasyon fetal demir ve hematokrit düzeylerini düzelttiği, gebeliğin ilk yarısında suplementasyon aynı etkiyi göstermediği anlaşılmıştır(12).

Bu sonuçlar maternal karaciğerde gebeliğin ilk yarısında demirin biriktirildiği ve fetal demir düzeyleri yüksek olacak şekilde bağışlandığını gösterir. Demir akışı öncelik sırasına göre sıralanırsa fetus, maternal hematokrit, maternal demir deposu olur.

Demir metabolizması fetal karaciğer ve hepsidin tarafından düzenlenir. Demir eksikliği olan fetusta hepsidin düzeyleri daha düşüktür. Hepsidin salınımı plasentada TfR düzeylerine bağlı değişir. Bu nedenle fetusa demir transferinde düzenleyici basamağı gösterir.

Demir fetal karaciğerde hepsidin salınımıyla düzenlenir. Demir düzeylerinin azalmasıyla hepsidin üretilir. Hepsidin fetal dolaşıma salındığında bilinmeyen bir mekanizmayla plasentayla etkileşir. Bazolateral yüzeyle arasındaki iletişim, hepsidin lokalize olduğu yere, mikrovillus yüzeyine, TfR'lerin bulunduğu yere göre reseptör düzeylerinde değişiklik ve demir birikimiyle sonuçlanır. Bu sürecin nasıl olduğu henüz tam bilinmemektedir(12).

Fetal karaciğer kuru ağırlığı ve demir düzeyleri hesaplanmış, fetal kuru karaciğer demir düzeyleri düşükken maternal hepsidin düzeyleri çok düşük ölçülmüş, ancak fetal karaciğer demir düzeyi 1200 mcg/g'ın üstünde olan sıçanların annelerinde hepsidin düzeyinin arttığı tespit edilmiştir(12).

2.4. HEPSİDİNİN KEŞFİ

2001 yılında Park ve ark.(54) çeşitli insan vücut sıvılarının antimikrobiyal özelliklerini incelerken, idrarda karaciğer kaynaklı (hep-) ve in vitro antibakteriyel özelliklere (-cidin) sahip yeni bir peptid bulmuş ve onu hepsidin (hepatik bactericidal protein) olarak adlandırmıştır.

Krause ve ark.(55) 2000' de aynı peptidi plazma ultrafiltratından izole etmiş ve karaciğerde çalışan antimikrobiyal peptid (liver-expressed antimicrobial peptide-LEAP-1) olarak adlandırmıştır. Sistemik demir homeostazındaki rolü diyetle demir yüklenen farelerin karaciğerlerinde hepsidin mRNA' sının aşırı salınımının gözlenmesi ile fark edilmiştir(56). Günümüzde hepsidin, demir metabolizmasının düzenlenmesindeki temel hormon olarak kabul edilmektedir(36).

2.4.1. Hepsidin Yapısı

19q13.1 kromozomunda yer alan insan hepsidin geni, 84 aminoasitlik (aa) öncü protein pre-prohepsidini kodlar. Pre-prohepsidin, 64 aminoasitlik pro-hepsidin peptidi olarak endoplazmik retikulum lümenine aktarılır. 39 aminoasitlik öncü peptidin ayrılması sonucu, 25 aminoasitlik olgun biyoaktif hepsidin-25 oluşur(1). Karaciğerde sentezlenen, plazmada bulunan ve idrarla atılan hepsidinin 25 aminoasitlik formun yanı sıra idrarda, muhtemelen 25 aminoasitlik formun yıkım ürünleri olan 20 ve 22 aminoasitlik formları da bulunur(1,32).

2.5. HEPSİDİNİN BİYOLOJİK İŞLEVLERİ

Hepsidinin vücutta bilinen en az iki farklı işlevi vardır. Bunlar anti mikrobiyal işlevi ve konak savunmasıdır.

İnfeksiyon sırasında infeksiyöz ajanlar solunumsal sitokrom gibi esansiyel molekülleri sentez etmek için demiri kullanırlar. Bazı durumlarda özelleşmiş homolog moleküller, infeksiyöz ajanların demiri kullanmalarını önlemek amacıyla demir transportunda ve dağılımında kullanılırlar.

Beyaz küre ve epitelden üretilen laktoferrin plazma demir taşıyıcısı olan transferrinin homoloğu olarak görev yapar. Makrofajların fagositik vakuelleri bir divalent metal taşıyıcısı içerir. Nramp1 adı verilen bu taşıyıcı duodenal demir taşıyıcısı olan DMT1 (Nramp2) homoloğudur. Nramp1' in fagositik vakuollerde bulunan sindirilmiş veya parazitik mikropların demirini boşalttığı düşünülmektedir. Son zamanlarda bazı bakterilerde bulunan ve demir alımını sağlayan siderofor adı verilen küçük organik moleküllerin nötrofiller ve bazı epitelyum hücreleri tarafından üretilen lipokalin (siderokalin) tarafından bağlandığı gösterilmiştir(20). Bütün bu lokal mekanizmalara ek olarak omurgalılar sistemik olarak da plazma demir konsantrasyonunu düşürerek de enfeksiyona yanıt verirler (İnflamasyona bağlı hipoferrinemi). Hemokromatozisli hastaların bazı tür enfeksiyonlara daha yatkın olduğu bilinmektedir. En son bulgular inflamatuvar hipoferrineminin sitokin bağımlı olarak hepsidin üretiminin azalması ile olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak makrofajlar tarafından geri dönüştürülen ve duodenal enterositler tarafından absorbe edilen demirin plazmaya salınımı bloke edilmiş olur. Böylece demir makrofajların ve enterositlerin sitoplazmasında kalır. Plazma demirinin Hb üretiminde kullanılmasına devam etmesi kandaki transferrine bağlı demirin hızla düşmesine neden olur. Bu durum uzun sürerse plazma demirinin belli aralıkta tutulması amacıyla Hb yapımı sınırlandırılır ve sonuçta inflamasyon anemisi gelişir(2,57).

2.5.1. Demir- Düzenleyici İşlev

Diyetsel demir ile hepsidin sentezinin arttığı gözlenmesi, hepsidin demir metabolizmasında yer aldığını düşündürmüş ve transgenik fare modellerinde hepsidin eksikliği ve fazlalığının etkileri incelendiğinde, yapılan çalışmaların sonucunda; fare hepsidin düzeyinin, barsakta demir emiliminin, plasentadan demir taşınmasının ve makrofajlardan demir salınımının negatif düzenleyicisi olduğunu göstermiştir(3).

2.5.2. Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi

2.5.2.1. Demir ile Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi

Hepsidin plazmadada demir düzeyi ve dokulardaki demir depolarının azalmasıyla sentezi uyarılarak, makrofajlardan ve duodenal enterositlerden plazmaya demir salınımı azalır.

Farelerde oral veya parenteral demir yüklemesi sonrasında hepatik hepsidin mRNA salınımının arttığı, insanlarda tek doz oral demir verilmesiyle birkaç saat içinde üriner hepsidin düzeyinin arttığı belirlenmiştir. Bu homeostatik döngü sayesinde dokularda aşırı demir birikimini önlerken, plazmadaki demir düzeyinin de sabit kalmasını sağlamaktadır.

İn vitro primer fare veya insan hepatositlerine veya insan hepatik hücre serilerine demir yüklemesi, hepatositlerin Fe-transferrin veya demirin diğer formlarıyla yüklenmiş olması farketmeksizin hepsidin mRNA' sını arttırmaz. Hepsidin mRNA' sını Fe-regülatör proteinleri bağlamak için gerekli IRE içeren kök-döngü yapısından yoksundur. Hepsidin demirle regülasyonu ile ilgili en iyi fikir herediter hemokromatozis gen çalışmalarından elde edilir. Demir aşırı yüklenmesine rağmen homozigot HFE transferin reseptör-2 ve hemojuvelin (HJV) mutasyonu olan hastalarda veya farelerde hepsidin oranı düşük bulunur. Sonuç olarak bu moleküllerin demir bağımlı olarak hepsidin sentezini düzenlediği gösterilmiştir(2,56).

2.5.2.2. Anemi ve Hipoksi ile Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi

Diyetle alınan ve hemoglobinden açığa çıkan demir; kan kaybı veya hipoksi gibi eritropoetik uyarıcıların ardından üretimi artan eritrositlere yönelir(3). Eritropoetik uyarılar hepsidin üretimini azaltır. Hepsidin üretiminin azalması demir emilimi ve makrofajlardan demir salınımı üzerine olan inhibitör etkisini de ortadan kaldırarak, daha fazla demirin eritropoez için kullanılmasını sağlar

Anemi ve hipoksinin hepsidin üretimindeki rolü iki şekilde açıklanabilir. Hipoksi ile indüklenen faktörün (HIF) hepsidin gen ekspresyonunu düzenlemesidir. HIF doku hipoksisi ve eritropoezi uyararak hepsidin sentezini indirek olarak baskılayan transferrin saturasyonunu azaltır. Bu durum hepsidin üretiminin anemi ile baskılanmasının, hepsidin sentezinin demir yüklenmesi ile uyarılmasına kıyasla daha güçlü bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir(58).

Bu hastalardaki düşük hepsidin düzeyleri, demirin aşırı emilimine ve organ hasarı ile sonuçlanan sistemik demir yüklenmesine sebep olmaktadır. Talassemının ciddi formlarında, tekrarlanan kan transfüzyonları demir yükünü arttırır. Bu hastalarda göreceli hepsidin eksikliği, demiri toksik olmayan makrofaj havuzundan, demir toksisitesine karşı savunmanın daha az etkin olduğu diğer hücre tiplerine ve dokulara dağıtarak, demir toksisitesini arttırır(4).

2.5.2.3. İnflamasyon ile Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi

İnfeksiyon ve inflamasyonla hepsidin sentezinin belirgin olarak arttığı ve IL-6' nın bu artıştan sorumlu uyarıcı olduğu çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir. IL-6 infüzyonu yapılan gönüllü kişilerde saatler içerisinde idrarda hepsidin atılımının 7.5 kat arttığı, bu artışa serum demiri ve transferrin saturasyonunda %30 azalmanın eşlik ettiği görülmüştür(31,32).

Nemeth ve ark.(31) 'nın 2003 yılında yaptığı bir çalışmada, transfüzyona bağlı demir yüklenmesi, infeksiyonu ve inflamatuvar hastalığı olan hastalarda idrarda hepsidin atılımının belirgin olarak arttığı, in vitro IL- 6 ile hepsidin mRNA' sının belirgin olarak indüklendiği gözlenmiştir.

İnflamasyon sırasında hepsidin düzeyi artarak makrofajlar, hepatositler ve duodenal enterositlerde ferroportinin hücre içine alınımını ve yıkımını uyararak demirin bu hücrelerde tutulmasına ve plazmaya demir geçişinin azalmasına neden olur(4).

2.5.3. Hepsidin Etki Mekanizmaları

2.5.3.1. Ferroportin

Ferroportin ilk kez 2000 yılında tanımlanmıştır. Transmembran yapıda bir proteindir(59). Ferroportin hepsidin reseptörüdür. Total kaybının yapılan çalışmalarda anneden embriyoya demir transferinin yapılamamasına bağlı olarak embriyonik öldürücü olduğu gösterilmiştir. Plasental trofoblastlara ek olarak duodenal enterositler, makrofajlar ve hepatositlerde de ferroportin mevcuttur ve demirin bu hücrelerden atılımını sağlar. Hepsidin, ferroportin ile etkileşime geçerek hücrel demir salınımını düzenlemektedir. Nemeth ve ark(60). yaptıkları çalışma ile, hepsidin direkt olarak ferroportine bağlandığını, bu bağlanmanın etkisiyle ferroportinin internalize olarak yıkıldığını ve ferroportinin hücre membranından kaybının hücrel demir atılımını durdurduğunu göstermişlerdir. Demir depoları yeterli veya yüksek olduğunda, karaciğer hepsidin üretimini arttırır. Hepsidin, ince barsakta FNP' i internalize ederek demiri enterositlerden plazmaya taşıyan tek yolu bloke eder. Demir depoları düşük olduğunda ise, hepsidin üretimi azalır, FNP molekülleri demiri enterosit sitoplazmasından plazma transferrinine aktarır. Benzer şekilde hepsidin FNP etkileşimi makrofajlardaki demir döngüsünün nasıl düzenlendiğine açıklık getirir. Hepsidin varlığında ferroportin internalize olur ve demir makrofajlar içerisinde hapis olur(3,31).

Maternal-fetal yüzeyde ferroportinin korunduğu selektif ferroportin eksikliğinde, yenidoğan fare diyetle demir emilimi yapamadığı için hızla demir eksikliği gelişir. Bu çalışmaya göre ferroportin, dokulardan demir salınımı sağlayan tek yapıdır(2,59).

2.5.3.2. Hepsidinle Demirin Hücre Dışına Taşınmasının Düzenlenmesi

Hepsidin ferroportine bağlanarak demirin lizozomlarda yıkılmasına neden olur. Ferroportinin doku dağılımı göz önüne alınırsa hepsidin- ferroportin etkileşimi demir homeostazının efferent kolunu açıklar. Çünkü demirin duodenumdan emilimini kontrol etmesinin yanında, makrofajlardan ve hepatositlerden demir salımını da kontrol eder.

Enterositlerin basolateral membranında yer alan ferroportini hedef alan hepsidin, demirin diyetten alınıp plazma transferrinine aktarılmasını engeller. Bir veya iki gün içinde kısa ömürlü enterositler ince barsağa dökülür ve demir vücuttan atılır.

Demir depoları azaldığında hepsidin üretimi baskılanır ve ferroportin tarafından demir plazma transferrinine aktarılır. İnflamasyonda hepsidin düzeyinin yükselmesine bağlı olarak plazma demir düzeyinin düşük olmasına rağmen demir içeren makrofajların bulunması karakteristik olarak kabul edilmektedir. Ayrıca hem demir hem de inflamasyonun hepsidinden bağımsız olarak da ferroportin mRNA ekspresyonunu baskıladığı rapor edilmiştir(2,30).

Hepsidin hücre içi demirin artmasına neden olur. Bu da ferroportinin kendisiyle beraber demir düzenleyici element(IRE) içeren divalent metal transporter-1(DMT) ve transferin reseptor geri alım mekanizmalarını etkiler. Ancak hepsidin-ferroportin ve IRE/IRP sistemleri arasındaki bağlantının ayrıntısı halen tam olarak anlaşılamamıştır.

2.5.3.3. Hepsidin Hipoferrinemi Oluşturması

Hepsidin mRNA ekspresyonuna bağlı olarak terebentin enjeksiyonu da farelerde belirgin hipoferrinemiye (demir eksikliği) neden olur. Hepsidin eksikliği olan farelerde yanıt ortadan kalkmıştır(61,62). İnsanlarda IL-6 infüzyonu sonrası hepsidin artışı, infüzyondan sonra birkaç saat içinde serum demir ve transferrin saturasyonunda % 30 düşüşe neden olur(61). Bu nedenle inflamasyona bağlı hipoferrinemi en azından akut olarak hepsidin temel aracıdır ve IL-6-hepsidin aksı da bu yanıtta kritik öneme sahiptir(63).

2.5.3.4. Hemojuvelin

HJV son zamanlarda bulunan nöronal farklılaşma, göç ve apoptozis ile ilişkili olan İtici Rehber Moleküller (Repulsive Guidance Moleküller –RGM-) ailesine ait glikosil fosfatidil inositol (GPI) bağlı bir proteindir(64). İn vitro hepsidin salımını düzenler. Hep3B hücrelerindeki RNA' sını tarafından HJV salımının baskılanması sonucu hepsidin mRNA' sının salımı azalır(65). Nöronal dokuda sentezlenen diğer RGM' lerden farklı olarak HJV esas olarak iskelet kaslarında, karaciğerde ve kalpte sentezlenir. HJV' nin membrana bağlı bir GPI-bağımlı (bağlı) formu vardır. Bu hücre ilişkili formun hücre

bölünmesinde etkili olduğu ve hücre bölünmesi sonrasında çözünabilir HJV' nin ortama salındığı gösterilmiştir(66).

Rekombinant çözünabilir HJV doz bağımlı ve lineer bir şekilde primer insan hepatositlerinde hepsidin mRNA' sını baskılar. In vitro şartlarda HJV bölünmesi demir tarafından inhibe edilir. Şöyle ki Fe²⁺- Tf veya ferrik amonyum sitrat düzeylerinin artması tedrici olarak çözünabilir HJV' nin hücreden ortama salınımını baskılar. Bu da HJV' nin demir reseptör kompleksinin bir parçası olabileceğini gösterir(65).

2.5.4. Hepsidin Klinik Kullanımı

2.5.4.1. İnsanlarda İdrar ve Serumda Hepsidin Ölçümü

Plazma ve idrarda hepsidin düzeylerinin ölçümü, inflamasyon ve demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısına ya da hemokromatozisin tanısına katkı sağlamasına rağmen henüz yaygın olarak kullanılan bir yöntem bulunmamaktadır. Hayvan ve hücre kültür çalışmalarında en çok tercih edilen yöntem ola hepsidin mRNA salınımı, invazif örnekleme gerektirdiğinden insan çalışmalarında çok nadir olarak kullanılmaktadır. Spesifik anti-hepsidin antikor kullanımına dayalı immunu-histokimyasal doku boyama, SDS-PAGE ve Western Blot (67) gibi histokimyasal yöntemler, uygun antikorların elde edilmesindeki zorluk nedeniyle problemlidir.

2.5.4.2. Antikora Dayalı Hepsidin Ölçümü

Günümüzde klinik çalışmalarda kullanılan, idrarda hepsidin kantitasyonunu başarılı bir şekilde yapan ve dünyada sadece tek bir laboratuarda uygulanlanan tek bir histokimyasal yöntem bulunmaktadır(68). Protein ekstraksiyonu gibi analiz öncesi fazlarda hepsidin kaybının kontrol edilemesinden dolayı bu yöntem semikantitatif bir yöntem olarak değerlendirilmektedir.

Hepsidin pro-peptid bölgesine karşı antikorlar kullanarak, hepsidin öncülü olan prohepsidin ölçümü yapan bir ELİSA kiti rapor edilmiştir(69). Ancak yapılan çalışmalarda hepsidin ve demirle ilişkili bir bağıntı bulunmadığında, bu yöntemin tanısal amaçlı kullanımı tartışmalıdır.

2.5.4.3. Kütle Spektrometrik Hepsidin Ölçümü

Son yıllarda surface- enhanced laser-desorption/ ionization time-of-flight mass spectrometry (SELDI-TOF-MS) gibi kütle spektrometrik ölçüm yöntemlerinin (70,71) geliştirilmesi ile serum ve idrarda hepsidin ölçümü daha hızlı, basit ve erişilebilir olmuş, antikor ve antijen üretiminde karşılaşılan zorlukların da önüne geçilmeye çalışılmıştır. SELDI teknolojisi, ön işlem gerektirmeksizin minimal miktarda biyolojik sıvı ile klasik sıvı ile klasik solid-faz ekstraksiyon kromatografisinin direkt laser desorpsiyon/iyonizasyon kütle spektrometrik ölçümü ile kombine edilmesi esasına dayanmaktadır(72).

Serum hepsidin analizi üzerine likid kromatografi tandem mass spektrometri (LC-MS/MS) yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen bir başka rapor da Murphy ve ark. (73) tarafından bildirilmiştir.

Ancak bu yöntemler dünyada sadece birkaç laboratuarda gerçekleştirilebilmektedir.

2.5.4.4. Hepsidin Tedavi Amaçlı Kullanımı

Tanısal amaçlı kullanımının yanı sıra hepsidin gelecekte demir metabolizması ile ilişkili çeşitli hastalıkların tedavisinde yer alacağı düşünülmektedir. Örneğin talesemi gibi hipoksik anemik bir uyarana ikincil olarak artan ya da demir yükünün arttığı diğer hastalıklarda hepsidin agonistinin kullanımıyla demir yükü azaltılabilir(74).

İnflamasyon anemisinde hepsidin antagonistleri kullanılarak demir biyoyararlanımı sınırlandırılıp aneminin geriye dönmesi sağlanabilir (51,75). Eritropoetin (EPO) üretiminin bozulduğu ve özellikle rekombinan EPO'ya cevabı düşük olan kronik böbrek yetmezlikli anemik hastalarda, hepsidin antagonistleri EPO tedavisini desteklemek amacıyla kullanılabilir(76).

3. MATERYAL METOT

Çalışmaya Gevher Nesibe Hastanesi Perinatoloji servisinde Mayıs 2011- Temmuz 2011 tarihleri arasında takip edilen 102 gebe ve bebekleri alındı. 33 haftanın altında 23 gebe, 33-37 haftalar arası 35 gebe ve 37 haftanın üstü 44 gebe gebelik haftalarına göre 3 gruba ayrıldı. Anamnezde annenin demografik özellikleri belirlenerek, EMR ve koryoamnionitin olup olmadığı sorgulandı. Farklı gebelik haftalarındaki gebeler rastgele seçildi. Daha önce fetal USG' de ya da doğumda tespit edilmiş konjenital anomalisi olan bebekler ve EMR ya da koryoamnioniti olan gebeler çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınacak gönüllüler belirlendikten sonra adres ve telefonları alındı. Gebelik komplikasyonları diyabet, hipertansiyon, preeklampsi, karaciğer disfonksiyonu ve diğer komplikasyonlar olarak gruplandırıldı. Doğum şekli; normal spontan vaginal doğum, elektif sezaryen ve acil sezaryen olarak 3 gruba ayrıldı. Doğan bebeğin cinsiyeti kız ve erkek olarak belirlendi. Annenin yaşı sorgulandı. Gestasyonel hafta son adet tarihine göre belirlendi. Bebeğin doğum kilosu tartıldı. Doğum esnasında 1. dakika ve 5 dakika APGAR skoru hesaplandı. Anne ve kord kanındaki demir metabolizmasının göstergesi olan hemoglobin, demir, FeBK, ferritin, transferrin saturasyonu ve enfeksiyonu ekarte etmek için serum CRP düzeyleri belirlenerek arasındaki ilişki incelendi. Annelerden doğumdan önceki son 24 saat içinde kan alındı. Tek seferde annelerden toplamda 7cc, kordondan 5cc kan alındı. Hepsidin düzeyini ölçmek için Human Hepsidin Elisa kiti kullanıldı. Kitin çalışılması için gerekli makine teçhizatı üniversitemiz Seroloji Laboratuvarında mevcuttu, ELİSA yöntemiyle çalışıldı. Diğer demir parametreleri Üniversitemiz Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 21.12.2010 tarihinde aldığı 2010/22 no' lu kararla onaylandı, TSU-11-3485 proje kodu ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi BAP Kurulu tarafından desteklendi.

Hepsidin için anne ve kordondan 2cc olarak alınan kanlar 10 dk. boyunca 3000 devirde santrifüj edilerek plazma serumu ayrıldı. Serumlar -80 °C’de 2 aydan uzun olmayacak şekilde saklandı. Kanların alınmasından santrifüjle muamele edilmesi için geçen 1 saatlik sürede soğuk zincire dikkatle uyuldu. Kitin raf ömrü 6 ay olup -80 °C’ de en fazla 2 ay saklanmış serumlar çalışılabiliriyordu. Log No: L 110523499, Catalog: E 91979 Hu, Barkod No: 6952610716014, Usen Life Science Inc marka kit kullanıldı.

Hepsidin numuneleri çalışılmadan 15 dakika önce standart solüsyon hazırlandı. 8000 pg/ml’ lik solüsyondan 4000 pg/ml hazırlandı. Hazırlanan dilüent A ve B olmak üzere iki adetti. Her ikisine 6 ml distile veya deiyonize su eklendi. 12 ml solüsyon elde edildi. Diluent A ve B 15 dk santrifüj edildi ve 1/100 dilüsyon yapıldı. 20 ml yıkama solüsyonu konsantrisine 580 ml distile su eklendi. Standartlar ve çalışma solüsyonları kristaller eriyinceye kadar karıştırıldı. Bir seferde 10 mcl’ den fazla miktar pipetlenmedi.

Örnekler 10 mcl örneğe 990 mcl PBS eklenerek hazırlandı. 7 kuyucuk standart ve örnekler 100 mcl kuyucuklara eklendi, 2 saat 37 °C’ de üzeri kapatılarak bekletildi. Sıvı kuyucuklardan alındı yıkanmadı. Diluent A çalışma solüsyonuna 100 ml eklenerek üzeri kapatıldı ve 1 saat 37 °C’ de bekledi. Solüsyon aspire edildi 350 mcl yıkama solüsyonu ile 1-2 dk. beklenecek yıkandı. Kurutma kağıdına kondu. 3 kez tekrarlandı. 3 yıkamadan sonra hiç yıkama solüsyonu kalmamasına dikkat edildi. Kurutma kağıdına ters olarak kondu. 100 mcl dilüent B çalışma solüsyonu eklendi. 30 dakika 37 °C’ de üzeri kapalı olarak bekledi. Karanlık ortamda 15- 25 dk 37 °C’ de bekletildi. Renk maviye döndüğünde 50 mcl stop solüsyon eklendi. Renk sarıya döndüğünde bütün su ve kabarcıklar uzaklaştırıldı. 450 nm’ de okundu.

Hepsidin değerlerinin yanı sıra doğumdan 24 saat öncesinde anneden ve doğum esnasında kordondan alınmış olan tam kan sayımı, demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, ferritin ve CRP değerleri belirlendi.

3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testiyle yapıldı. Hepsidin değerlerinin çok aşırı çarpıklığı nedeniyle logaritmik dönüşüm uygulandı. Veriler ortalama \pm standart sapma, median 25- 75 persentil ve frekans ve yüzdeler olarak ifade edildi. Kategorik karşılaştırmalar için Ki-kare analizleri, nicel değişkenlerin karşılaştırılmaları için Mann-Whitney U, tek yönlü varyans analizi ve Kruskals Vallis H testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırma için Tukey ve Dans testleri kullanıldı. Korelasyon analizleri için Spearman Rank testi kullanıldı. Verilerin analizi SPSS for Windows, Version15.0, SPSS Inc, U.S.A' ve Sigmastat 3.5 programları ile yapıldı. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Gevher Nesibe Hastanesi Perinatoloji servisinde Mayıs 2011- Temmuz 2011 tarihleri arasında takip edilen 102 gebe ve bebekleri çalışmaya alındı. 33 haftanın altında 23 gebe, 33-37 haftalar arası 35 gebe ve 37 haftanın üstü 44 gebe gebelik haftalarına göre 3 gruba ayrıldı.

Tablo II. Gebelik haftasına göre demografik özellikler

	<33gebelikhaftası (n = 23)	33-37gebelik haft.(n = 35)	37>gebelikhaftası (n = 44)	p
Gebelik komplikasyonları				p<0.001*
Doğum Şekli				p<0.001
Vaginal Doğum	2	7	4	-
Elektif Sezaryen	2	10	38	-
Acil Sezaryen	19	18	2	-
Yenidoğanın Cinsiyeti				p>0.05
Erkek n=59	9	19	26	-
Kız n=43	14	16	18	-
Anne Yaşı	25,6±6,1	27,3±5,69	29,8±6	p>0.05
1.dk APGAR Skoru	3,86±2,07	7,1±1,4	7,5±1,08	p<0.001
5.dk APGAR Skoru	5,8±2,5	9,3±0,9	9,7±0,6	p<0.001

p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

*: Negatif korelasyon saptandı.

Toplam 102 doğumun 37' sinde(%36.3) hipertansiyon, diyabetes mellitus, preeklampsi, karaciğer disfonksiyonu gibi gebelik komplikasyonu varken, 65' inde(%63.7) gebelik komplikasyonu yoktu.

Tablo III. Gebelik haftasına göre anne ve kord kanında Hb, Fe, FeBK, MCV değerleri ve aralarındaki ilişki

	<33 gebelik haftası (n = 23)	33-37 gebelik haftası (n = 35)	>37 gebelik haftası (n = 44)	p
AnneHb g/dl	11.1±1,3**	12,1±1,7**	11,3±1,6	p=0.016(<0.05)
Kordkanı Hb g/dl	15,4±1,5	15,2±2,5	15,7±1,8	p>0.05
Anne Fe mcg/dl	69±50,3	80,1±61,8	73,6±55,28	p>0.05
Kord Fe mcg/dl	123,4±79,2	136,7±54	146±33	p>0.05
Anne FeBK	419,6±81,9	420,1±78,6	429,5±103	p>0.05
Kord FeBK	189,1±102,7	210,9±65,7	208,2±68,6	p>0.05
Anne MCV fl	88,8±7,9	88,9±8,5	86,6±6,3	p>0.05
Kord MCV fl	116,3±8,9	112,5±9,1	110,4±5,3	*p<0.05

Hb: Hemoglobin, Fe: Demir, FeBK: Demir bağlama kapasitesi, MCV: Mean Korpuskuler Volum

p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

*: Negatif korelasyon saptandı.

**<33 hafta ve 33-37 haftalarda anne Hb düzeyi karşılaştırıldığında p<0.05.

Tablo IV. Gebelik haftasına göre anne ve kord kanında hepsidin, ferritin, transferrin saturasyonu ve doğum ağırlığı değerleri ve aralarındaki ilişki

	<33 gebelik haftası (n = 23)	33-37 gebelik haftası (n = 35)	>37 gebelik haftası (n = 44)	p
Hepsidin Anne ng/ml	121(median) (min.6.4-max.2846)	92(median) (min.11-max.3936)	44.5(median) (min.2.8-max.513.7)	p<0.001*
Hepsidin kord Ng/ml	262(median) (min.90-max.536)	477(median) (min.10-max.1867.7)	480(median) (min.5-max.2261.0)	p<0.001
Ferritin anne mcg/ml	57,9±85,2	78,3±121,7	27,8±34,4	p<0.001
Ferritin kord mcg/ml	101,5±61,2	136,7±114,6	134±84,9	p>0.05
TransferrinSat. Anne %	0,17±0,15	0,20±0,18	0,19±0,17	p>0.05
TransferrinSat. Kord %	0,85±0,8	0,68±0,29	0,77±0,25	p>0.05
Doğum ağırlık g	1316,5±448,0	2107±472,4	3238,1±580,4	P<0.001

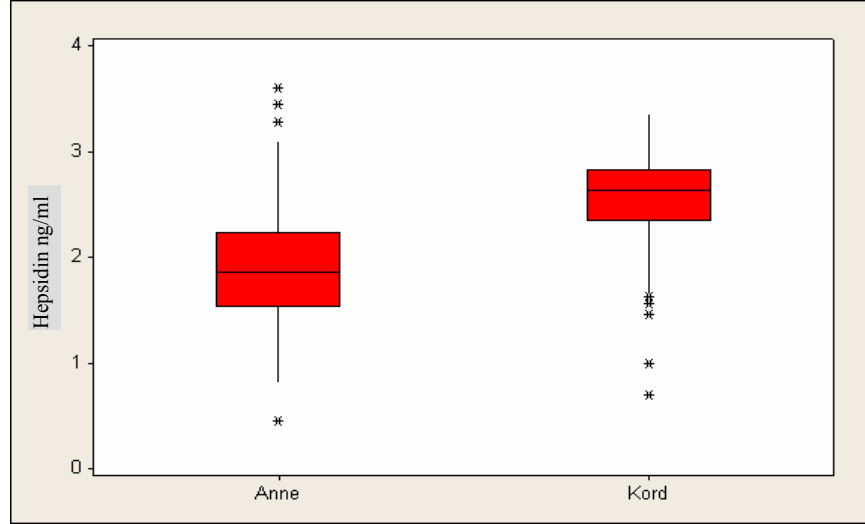
P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

*: Negatif korelasyon saptandı.

Anne hepsidini gebelik arttıkça azalmakta, kord hepsidin düzeyi artmaktadır. Anne hepsidin düzeyleri kord hepsidin düzeylerinden daha düşüktür.

Anne ferritin düzeyleri gebelik haftası arttıkça azalmaktadır. Kord ferritin düzeyleri gebelik haftası arttıkça artmakta, anne ferritini düşük de olsa yüksek de olsa düzeyi düşmemektedir.

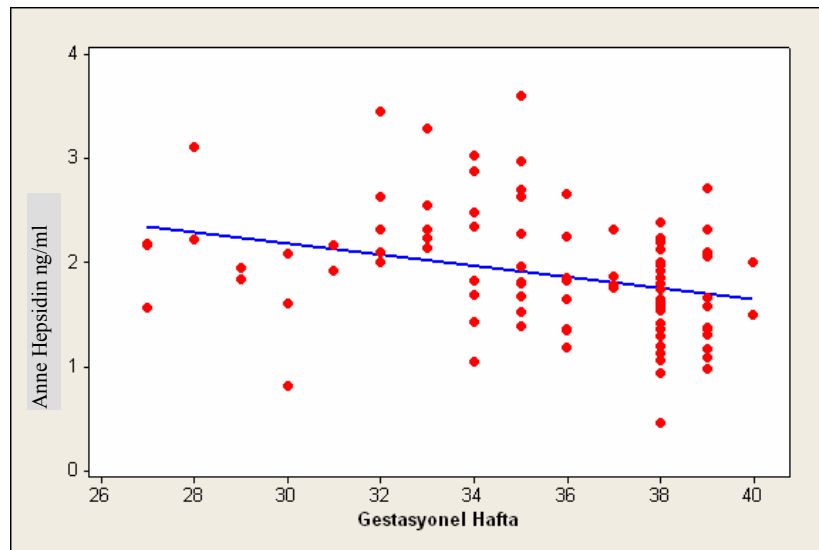
Anne ve kord kanında hepsidin düzeyleri karşılaştırıldığında annelerin hepsidin düzeyinin kord hepsidin düzeyinden daha düşük olduğu tespit edildi(Şekil4).



Şekil 4. Anne ve kord kanında hepsidin düzeyinin karşılaştırılması

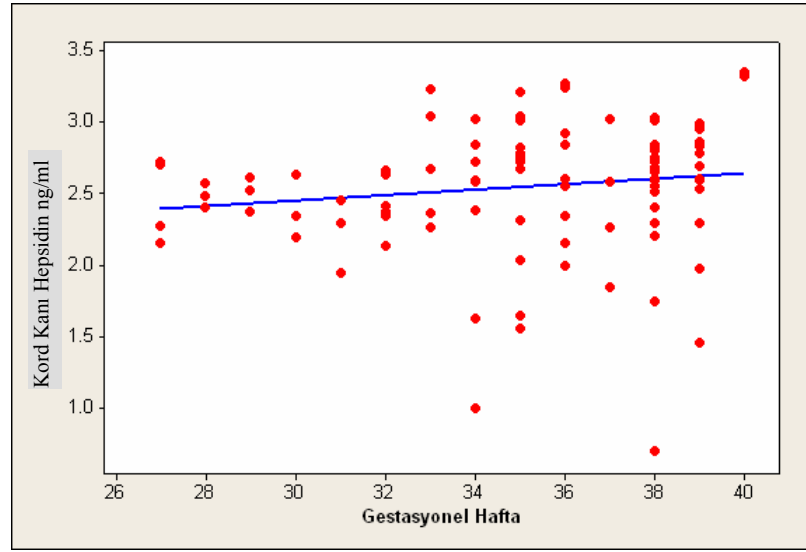
Anne hepsidin düzeyi ile kordon hepsidin düzeyi arasında ilişki saptanmadı. Prematur ve matur annelerin hepsidin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı($p<0.001$).

Anne hepsidin düzeyleri ile gebelik haftası arasında anlamlı farklılık saptandı. Gebelik haftası arttıkça, anne hepsidin düzeyleri azalmaktadır. 33.gebelik haftasının altındaki anne hepsidiniyle 37.gebelik haftasının üstündeki anne hepsidini arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ($p<0.05$). 33-37 gebelik haftasındaki anne hepsidiniyle 37.gebelik haftasının üstündeki anne hepsidini arasında anlamlı farklılık tespit edildi. ($p<0.05$)



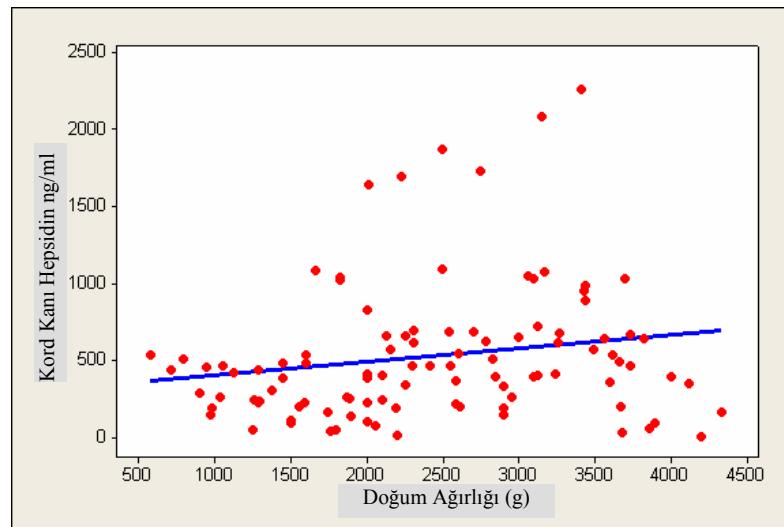
Şekil 5. Gestasyonel haftaya göre anne hepsidin düzeyi

Kord hepsidin düzeyleri ile gebelik haftası arasında anlamlı farklılık saptandı. Gebelik haftası arttıkça, kord hepsidin düzeyleri artmaktadır(Şekil 6). 33.gebelik haftasının altındaki kord hepsidiniyle 37.gebelik haftasının üstündeki kord hepsidini arasında anlamlı farklılık tespit edildi($p<0.05$). 33-37 gebelik haftasındaki kord hepsidiniyle 37.gebelik haftasının üstündeki kord hepsidini arasında anlamlı farklılık tespit edildi($p<0.05$).

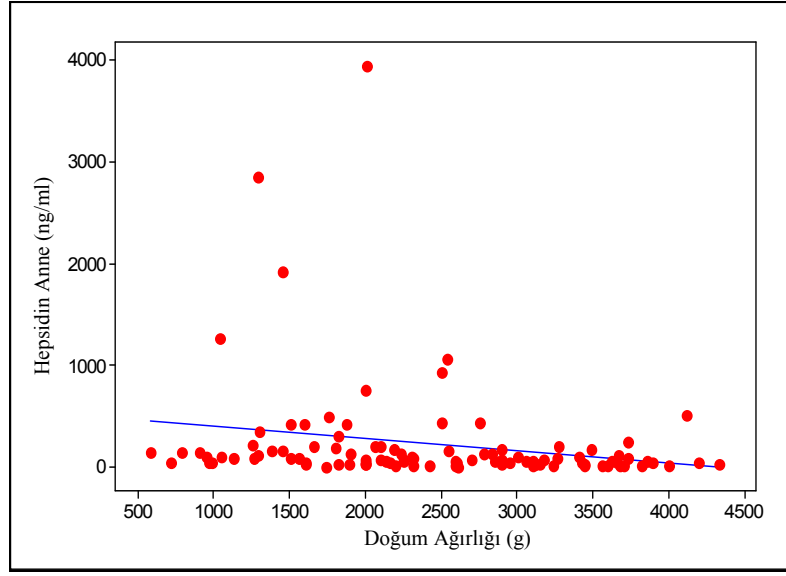


Şekil 6. Gestasyonel haftaya göre kord hepsidin düzeyi

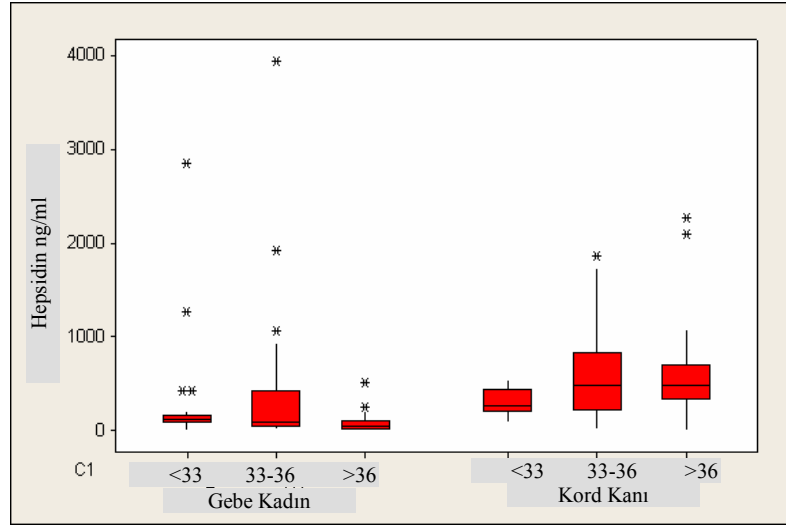
Anne hepsidin düzeyi ile doğum ağırlığı arasında negatif korelasyon saptandı. Kord hepsidin düzeyi ile doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon saptandı($p<0.05$)(Şekil7).



Şekil 7. Kord kanı hepsidin düzeyi ile doğum ağırlığının karşılaştırılması



Şekil 8. Anne hepsidin düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında negatif korelasyon saptandı($p<0.05$).

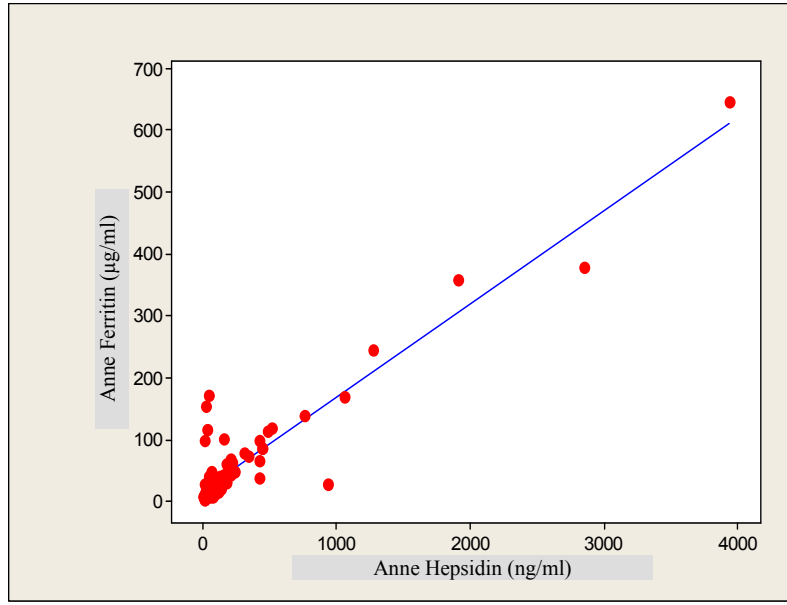


Şekil 9. Gebelik haftalarına göre anne ve kord kanı hepsidin düzeyleri

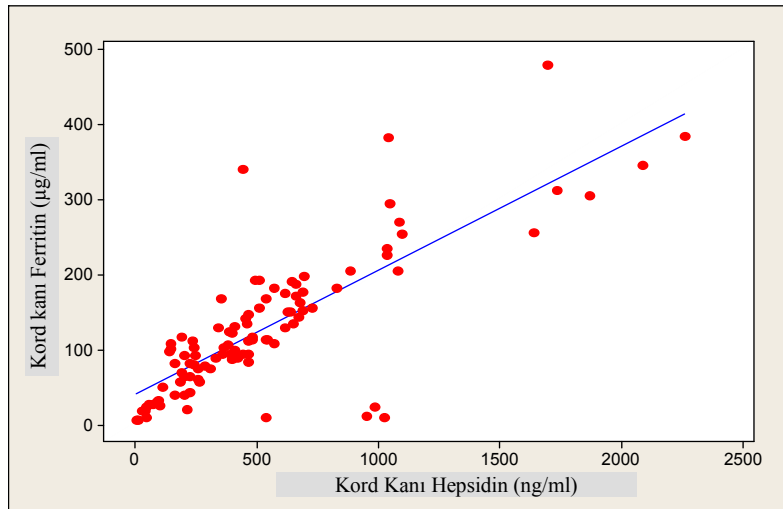
33 haftanın altında gebeliklerde kordon hepsidin düzeyi anne hepsidin düzeyinden daha yüksek tespit edildi. 33-37 haftalık gebeliklerde kordon hepsidin düzeyi anne hepsidin düzeyinden daha yüksek tespit edildi. 37 haftanın üstünde gebeliklerde kordon hepsidin düzeyi anne hepsidin düzeyinden daha yüksek tespit edildi(Şekil 9).

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER İLE DEMİR METABOLİZMASI ARASINDAKİ İLİŞKİ

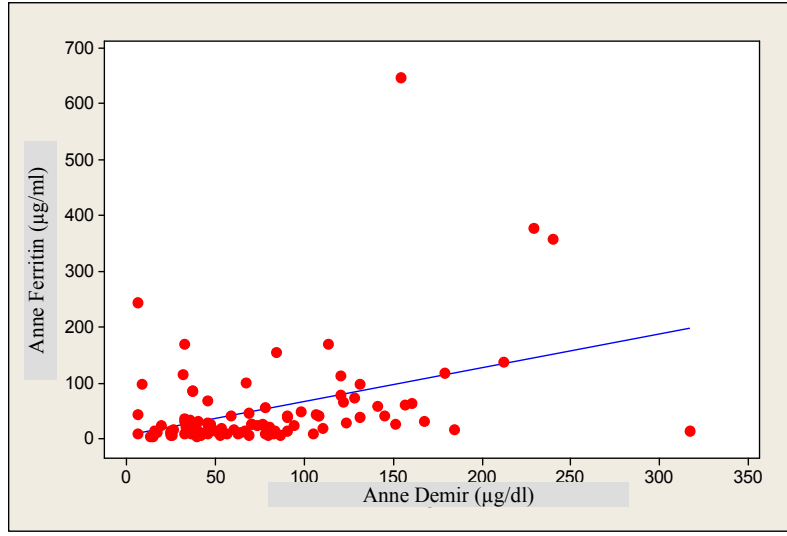
Gebelik haftasıyla doğum şekli arasında anlamlı farklılık saptandı($p<0.001$). Gebelik haftası azaldıkça acil C/S da artış olurken, haftalar arttıkça NSVY ile doğum ve elektif C/S da artış tespit edildi. Doğum şekliyle anne ve bebek hepsidini arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.



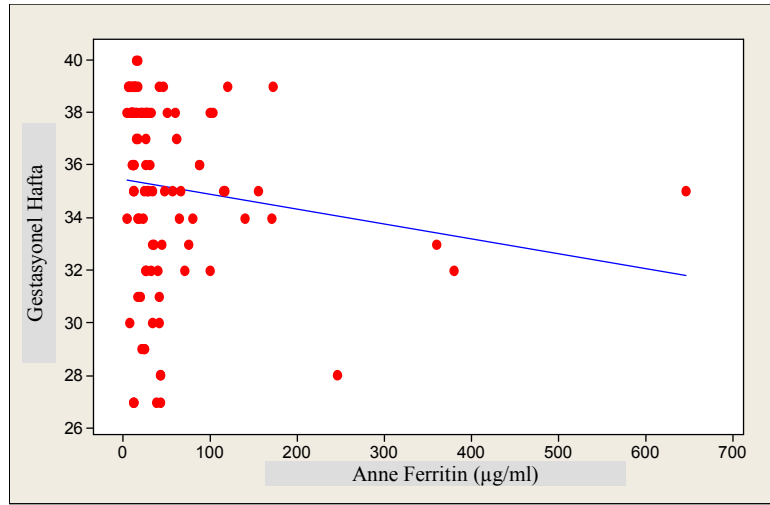
Şekil 10. Anne ferritin düzeyleri ile anne hepsidini arasında pozitif korelasyon saptandı($p<0.05$).



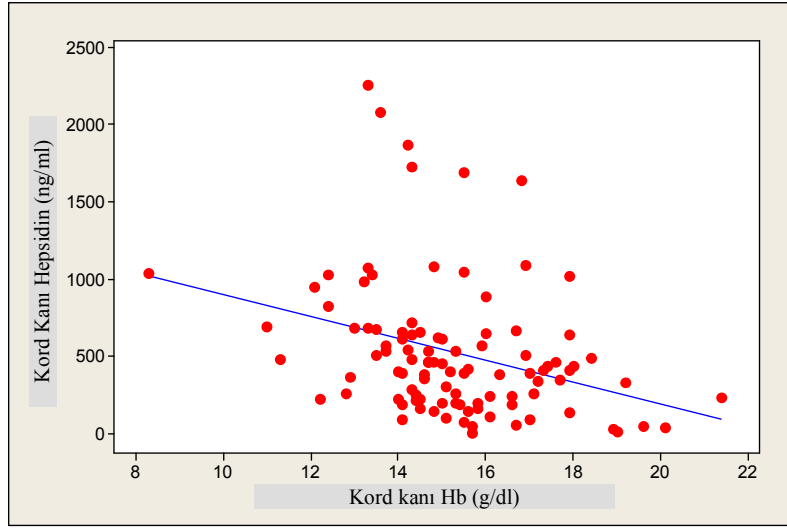
Şekil 11. Kord kanı ferritin düzeyi ile kord kanı hepsidin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı($p<0.05$).



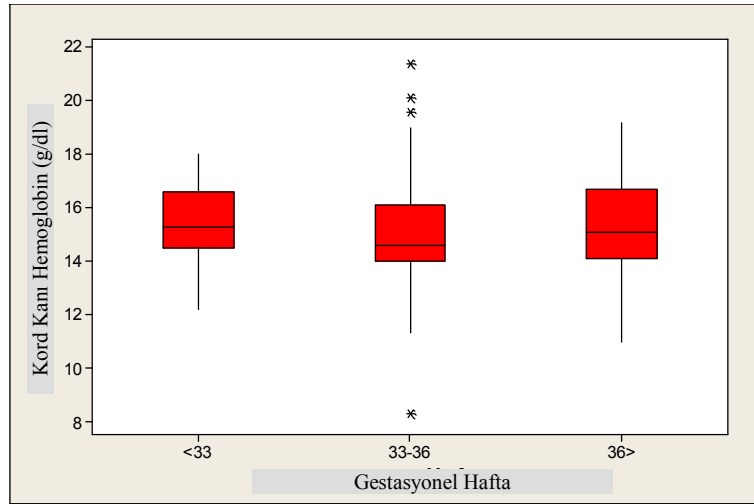
Şekil 12. Anne ferritini ile anne demiri arasında pozitif korelasyon saptandı($p<0.05$).



Şekil 13. Gestasyonel hafta arttıkça anne ferritin düzeyi azalmaktadır. Aralarında negatif korelasyon tespit edildi($p<0.05$).



Şekil 14. Kord kanı hepsidin düzeyi ve kord kanı hemoglobin düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı($p<0.05$).



Şekil 15. Kord kanı hemoglobin değerlerinin gestasyonel haftalara göre karşılaştırılması($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisi muhtemelen dünyada en sık görülen anemi şeklidir. Her yaşta ve bütün sosyoekonomik gruplarda görülmekle birlikte çocuklarda ve gençlerde, fakir diyetle beslenenlerde ve doğurganlık çağındaki kadınlarda daha sıktır(77). Dünya Sağlık Örgütü' nün 1988 yılı sağlık raporuna göre dünya üzerinde bir milyar sekiz yüz bin kişi demir eksikliği anemisinden etkilenmiştir. Bu rakamlar bilinen en yaygın beslenme sorunu olan demir eksikliğinin son derece önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır.

Bu nedenle, demir metabolizma basamaklarının tam anlaşılması, demir eksikliğine yol açabilecek durumların bilinmesi önemlidir. Bu çalışmada, demir metabolizmasına negatif feedback etki gösteren, karaciğerden salınan bir peptit olan hepsidin hormonunun gebeliğin sonunda anne ve bebekteki demir metabolizmasındaki diğer parametreler üzerine etkisi değerlendirildi.

Karaciğer tarafından üretilen hepsidin enterositlerden ve makrofajlardan demir çıkışını ferroportin üzerinden inhibe ederek plazma demirini kontrol eder. Artmış hepsidin üretiminin, plazma demir düzeyini azaltacağı anlamına gelir(36). İnfeksiyon ve inflamasyonla hepsidin sentezinin belirgin olarak arttığı ve IL-6'nın bu artıştan sorumlu uyarıcı olduğu çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir(31). Hepsidin düzeyinin inflamasyonla arttığı bilindiğinden, bu çalışmada CRP düzeyi ile enfeksiyon dışlandı.

Rehu ve ark.(78)' nin 191 gebe ve onların matur bebeklerinin kord kanından yaptığı çalışmada, serum hepsidin konsantrasyonlarıyla CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Kord kanı hepsidin konsantrasyonu ile CRP arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Tek bir CRP düzeyinin erken sepsisteki sensitivitesi % 39 olarak bildirilmiştir. Ardı ardına alınan 3 CRP düzeyinin ise sepsis için sensitivitesi % 98' dir(79). Biz çalışmamızda tek bir CRP düzeyi aldığımız için enfeksiyonu tam olarak dışlayamadık. Hepsidin ve enfeksiyon arasındaki ilişki kord kanında bu nedenle saptanamamış olabilir.

Ferritin de akut faz reaktanı olup inflamasyonda artar. Bu çalışmada da CRP ile ferritin arasında pozitif korelasyon saptandı. Kord kanı CRP düzeyleri normal olduğundan ferritin ile kıyaslama yapılamadı.

Rehu ve ark.(78)' nin yaptığı çalışmada gestasyonel hafta ile maternal ve kord kanı hepsidin düzeyleri karşılaştırıldığında, gebelik haftası artıkça maternal hepsidin konsantrasyonunda artma tespit edilirken, kord kanı hepsidin düzeyinde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda gebelik haftası artıkça maternal hepsidin düzeyinde azalma tespit edilirken, kord kanı hepsidin düzeyinde artma tespit edildi. Rehu ve ark.'ı sadece term yenidoğan bebekleri(37-42 haftalar) aldıkları çalışmalarında gebelik haftası ile maternal serum hepsidin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada kord kanı hepsidin düzeyi ile gestasyonel hafta arasında ilişki bulunmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise maternal serum hepsidin düzeyleri ile gebelik haftası arasında negatif korelasyon saptandı.

Ervasti ve ark(80). aktif hepsidinin öncülü olan inaktif Pro-hepsidin düzeylerine yine term bebeklerin kordon kanında ve annelerinin serumunda bakmışlardır. Anne Pro-hepsidin düzeylerinin kord kanından daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada maternal ve kord kanı Pro-hepsidin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda maternal ve kord kanı hepsidin düzeyleri arasında ilişki saptamadık. Öte yandan Pro-hepsidin düzeyleri ile gerek maternal gerekse yenidoğan bebeklerin demir düzeyleri arasında ilişki saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda maternal hepsidin düzeyi ile maternal demir düzeyi arasında pozitif

korelasyon saptadık. Ancak kord hepsidini ve maternal hepsidin düzeyi ile kord demir düzeyi arasında benzer şekilde ilişki saptanmadı.

Tiker ve ark.(81)' ı 26 preterm ve 16 term bebeği aldıkları küçük bir çalışmada serum Pro-hepsidin düzeylerini incelemişlerdir. Serum Pro-hepsidin düzeyleri ile serum demir, ferritin ve transferini arasında bir ilişki bulmamışlardır.

Yakın zamanda Müller ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada ise 32 haftadan küçük 31 preterm bebeğin serum hepsidin düzeylerine bakılmış; bizim çalışmamızda da olduğu gibi serum hepsidin düzeylerinin gestasyonel hafta ile azaldığı tespit edilmiştir(82).

Bizim çalışmamız litatürde en fazla preterm bebeğin(n=58) dahil edildiği bir çalışmadır. Çalışmamızda da gestasyonel hafta ile hepsidin düzeyleri arasında negatif ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda pretrm bebeklerde kord hepsidin düzeyinin düşük bulunması muhtemeldir ki preterm bebeklerde total demir depolarının term bebeklere göre daha az olmasından kaynaklanmaktadır. Bu bebekler termlere göre 8-14 hafta daha az anne karnında kalmakta dolayısıyla da esas demir geçişinin olduğu son trimesteri yeterince yaşayamamaktadırlar. Bu durum erişkinlerdeki hepsidin düzeyi ve demir metabolizması arasındaki ilişkiyle de uyumludur.

Çalışmamızda anne hepsidin düzeylerinin de kord hepsidin düzeylerinden düşük bulunması şaşırtıcı değildir.

Rehu ve ark.(78)' nın term bebeklerde yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Gebelikte anne demir depolarının azaldığı bir gerçektir. Ancak hepsidin sadece anne karaciğerinden yapılmamakta, plasenta başta olmak üzere fetus karaciğerinden de yapılmaktadır.

Rehu ve ark.(78) larının 191 gebede maternal ve kort kanında hepsidin ve diğer demir parametreleri ile ilişkisinin tespit edildiği çalışmada anne hepsidin düzeyi 10.7 ng/ml (8.5-13.4), kord hepsidin düzeyi 69.3 ng/ml (55.3-86.8) tespit edilmiştir. Bu bebeklerin hepsi matur bebeklerdi. Bizim çalışmamızda matur bebeklerin kord kanı ve maternal serum hepsidin düzeyleri kıyaslandığında benzer şekilde kord kanında hepsidin düzeyi daha yüksek tespit edildi. Tüm gebelik haftaları göz önüne alındığında anne ve kord kanı hepsidin konsantrasyonu arasında bir korelasyon tespit edilmedi. Ancak prematur

ve matur bebeklerin annelerinin hepsidin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı($p<0.001$). Çünkü fetal karaciğer ve plasentadan da hepsidin üretimi devam etmekte ve fetal dolaşıma geçmektedir.

Rehu ve ark.(78)' nin yaptığı çalışmada doğum şekli ile hepsidin düzeylerini karşılaştırdıklarında, vajinal yolla doğum yapanlarda hepsidin konsantrasyonunun daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda doğum şekli ile hepsidin arasında ilişki saptanmadı. Bunda term gebeliklerde elektif sezaryenlerin çoğunlukta olması, tam tersi çok küçük pretermelerde ise acil sezaryenlerin fazla olması etkili olmuş olabilir.

Hepsidinin hipoksiye bağlı olarak baskılandığı ilk olarak 2002 yılında Nicolas ve ark.(83) tarafından gösterilmiştir. Bu çalışmada kültüre edilmiş HepG2 hücreleri % 0.1 ve % 20 oksijen ortamında bırakılmış. Standart % 20 ortamına göre hepsidinin belirgin düştüğü görülmüştür. Aynı şekilde hipoksiye maruz bırakılan farelerde 48 saat içinde hepsidin salınımının düştüğü görülmüştür(84). Hepsidinin dimetillaksologlisin(DMOG) gibi hipoksimimetik ilaçlarla azaldığı gösterilmiştir(85). Moleküler mekanizması tam bilinmemekle beraber bunda HIF(hipoksi indukleyici faktör)' ün rol oynadığı düşünülmektedir.

Peyssonnaud ve ark.(86) hepatosite spesifik HIF-1 α ' dan yoksun farelerde demir eksikliği durumunda hepsidin düzeyinde beklenen düşmenin gözlenmediğini göstermişlerdir.

Literatürde doğumda hipoksi ve hepsidin düzeyi arasında ilişki olduğuna dair bir veri yoktur. Bizim çalışmamızda ise APGAR skorları ile hepsidin arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Bu da literatürdeki hipoksi ile hepsidin arasındaki ilişkiyi araştıran erişkin ve hayvanlarda yapılmış diğer çalışmaları desteklemektedir. Çalışmamızda kordon kanındaki demir ve hepsidin düzeyi ile 1. ve 5. APGAR skoru arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

Yenidoğanın demir deposu annenin demir durumuna bağlı olabilir(87). Birçok çalışmada annenin hafif ya da orta derecede anemisi olması durumunda fetusun demir ihtiyacını anneden karşılayabildiği görülmüştür(88). Buna karşın diğer birçok çalışmada ise gebelikte maternal demir eksikliğinin fetal demir depolarını etkilediği

bulunmuştur(89). Bizim çalışmamızda annenin demir durumuyla kord demiri arasında ilişki tespit edilmedi.

Mc Ardle ve ark.(90)' nın yaptığı çalışmada gebelik devam ettikçe anneden demir transferinin devam ettiğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde anne demir depoları azalmış ya da demir düzeyi düşmüş olsa dahi her gebelik haftasında kordon kanında demir düzeyi normal olarak ölçüldü. Bu da fetusun önem arz ettiği fetus ile anne arasında bir hiyerarşinin olduğunu gösterir. Benzer şekilde Gambling ve ark.(91)' nın yaptığı çalışmada fetus demiri belli bir düzeye kadar alabilmektedir. Buna rağmen demirin 1200 mcg/g' ı altında olduğu durumda maternal karaciğerin demir eksikliğine cevap verdiği ve kendi demir konsantrasyonlarını restore etmeye çalıştığı gösterilmiştir.

McArdle ve ark.(12) sıçanlarda yaptığı çalışmada annede demir düzeyi artıkça hepsidin sentezinin arttığı tespit edilmiştir. Maternal karaciğer hepsidin düzeyleri ile fetal karaciğerde ölçülen kuru demir ağırlığı 1200 mcg/g'ın üzerinde pozitif korelasyon saptanmıştır. Gambling ve ark.(92)' ı sıçanlarda yaptıkları çalışmada maternal karaciğer demir düzeyi ile maternal karaciğer hepsidin düzeyi arasında ilişki bulmamışlardır. Ancak ilginçtir ki tam tersi olarak fetal karaciğer demir düzeyi ile maternal hepsidin düzeyi arasında ilişki bulunmuştur. Maternal karaciğer hepsidin salınımı fetal kuru karaciğer demir düzeyi 1200 mcg/g' dan düşük fetuslar ile daha yüksek demire sahip fetusların 1200 mcg/g' ın altında minimal hepsidin salınımı olurken, bu değer üzerinde dramatik bir artış olmaktadır. Annelerindeki karaciğer hepsidin salınımı ile fetus arasında önemli farklılık vardır. Bizim çalışmamızda kord kanı demir düzeyi ile anne hepsidin düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı. Bunun sebebi çalışmaya aldığımız bebeklerin demir depolarının belli bir değer altında olmamasına bağlanabilir. Öte yandan çalışmadaki çok düşük ferritin düzeyine sahip 2 bebekteki(7ng/ml) anne hepsidin düzeyleri de düşük saptanmıştır. Rehu ve ark.(78) da aynı bizim gibi maternal hepsidin düzeyleri ile bebek demir metabolizması arasında ilişki saptamamışlardır.

Demir yokluğunda ferritin mRNA'sının translasyonu önlenir(51). Böylece demirin azaldığı durumlarda ferritin düzeyi de azalır. Feng Q ve ark.(93)' nın farelerde yaptığı çalışmada ferritin hepsidin salınımının artırdığı tespit edilmiştir. Anne hepsidin düzeyi

ile anne ferritini arasında pozitif korelasyon saptanırken anne hepsidini ile kord kanı ferritin ve demir düzeyleri arasında ilişki tespit edilmedi.

Rehu ve ark.(78)' nin yaptığı çalışmada anne kord kanı transferrin saturasyonları hepsidinin konsantrasyonuyla karşılaştırıldığında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da anne hepsidin konsantrasyonuyla anne transferrin saturasyonu, kord kanı hepsidin konsantrasyonuyla kord kanı transferrin saturasyonu karşılaştırıldığında pozitif korelasyon saptandı. Buna göre demir eksikliğinde transferrin saturasyonunun azalmasıyla hepsidin de azalmaktadır. Bizim çalışmamızda anne transferrin saturasyonları tüm gebelik haftalarında kord kanı transferrin saturasyonlarından daha düşük tespit edildi. Buna göre anne demir durumu ne olursa olsun fetusun kendi demir durumunu koruduğu söylenebilir.

2009 yılından beri gebelik boyunca yapılan suplementasyonun hematolojik parametrelere yarar sağladığı gösterilmiştir(94,95). Bizim çalışmamızda demir suplementasyonu yapılmış olmasına rağmen 33-37 gebelik haftasındaki anne ferritiniyle 37.gebelik haftasının üstündeki anne ferritini arasında anlamlı farklılık tespit edildi(**p<0.05**).

Gebeliğin fizyolojik değişikliklerine bağlı olarak anemi ve demir eksikliği anemisi riskinde artış görülebilir(96). Hemoglobin ve hematokrit düzeyleri birinci ve ikinci trimesterde azalır, en alt seviyesine ikinci trimester sonu ile üçüncü trimester başında ulaşır, terme yakın zamanda artar(97). Barrett FR. ve ark.(98)' nin 12 gebe kadında serum ferritin ve demir emilimi arasındaki ilişkiyi belirlemek için yaptığı çalışmada 12. ve 24. gebelik haftalarında demir emilimi ve maternal serum ferritin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Demir emiliminin 20. gebelik haftasından sonra belirgin arttığı tespit edilmiştir. Bu çalışma gösteriyor ki gebelik haftası arttıkça demir emilimi artmaktadır. O'Brien ve ark.(99)' nin yaptığı çalışmada üçüncü trimesterde, günlük 60 mg demir suplementasyonu yapılan gebeler çalışmaya dahil edilmiş. Yaklaşık demirin % 12' si emilmiş. Serum ferritin düzeyi <30 mcg/l olan kadınlarda bu emilim % 12.2 iken, serum ferritin düzeyi >30 mcg/L olan kadınlarda demir emilimi % 6.8 olarak ölçülmüş. Benzer şekilde demir emilimi ve ferritin düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmış. Milman N ve ark.(100) ilk antenatal kontrole gelen gebe kadınların ferritin düzeyine bakmış, 14- 18. haftalarda kadınların sadece yaklaşık % 18'

inde ferritin düzeyini >70 mcg/l olarak tespit etmiş. Gebelik süresince ferritin düzeyi azalmakta, en alt düzeye 35- 38 haftalarda inmektedir(101). Serum ferritinde dalgalanmalar demir dengesinden bağımsız olacak fizyolojik nedenlerle de olabilir. Buna rağmen serum ferritin hala gebelikte demir durumunu gösteren en iyi biyomarkerdir(102, 103). Doğumda yenidoğanın serum ferritini ile annenin serum ferritini arasında korelasyon mevcuttur. Demir tedavisi olan annelerden doğan çocukların plasebo alan annelerden doğan çocuklardan daha yüksek serum ferritin düzeyleri vardır. Demir tedavisi olan kadınların yüksek ferritin seviyeli yenidoğanlarının yaşamın ilk yılında demir eksikliği ile karşılaşma riskinin düşük olduğu öngörülmektedir(88). Bizim çalışmamızda anne ferritin düzeyi ile anne demir ve hemoglobin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı. Diğer çalışmalarla benzer şekilde anne ferritin düzeyi ile gebelik haftası arasında negatif korelasyon saptandı. Gebelik haftası ilerledikçe hepsidin seviyesi de ferritin seviyesi de azalmaktadır. Bu durum demir düzeyinin azalması nedeniyle açıklanabilir.

Vazirinejad R ve ark.(104)' nın 120 gebede yaptığı çalışmada doğumdan önceki ilk 24 saatte bakılan ferritin düzeyi ile doğum ağırlıkları karşılaştırılmış. Anne serum ferritin düzeyi ile doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon saptanmış(104). Tam tersi Soubasi V ve ark.(105)' nın 63 anne onların 90 preterm yenidoğan bebeğinde yaptığı çalışmada anne yüksek ferritin düzeyleri ile gestasyonel diyabet ve intra uterin büyüme geriliği arasında ilişki bulmuştur. Bizim çalışmamızda anne ferritin düzeyi ile doğum ağırlığı arasında ilişki tespit edilmedi.

Kronik hastalık anemisinin nasıl geliştiğine dair yapılan çalışmalarda inflamatuvar sitokinlerin ve proteinlerin demir metabolizmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Bu sitokinler gebelikte de benzer etki göstermektedir(106). Biz de çalışmamızda kronik hastalığı olmayan ve inflamatuvar etkili parametreleri de göz önünde bulundurarak enfeksiyonu olmayan gebeler çalışmaya dahil edildi.

Geç gebelik döneminde fizyolojik anemi ile demir eksikliği anemisini ayırmak zordur (96,107). Maternal aneminin tespit edilmesi için en iyi zaman erken gebelik dönemidir. Erken gebelikte demir eksikliği olan ve olmayan kadınlarda MCV de belirgin farklılık saptanırken, üçüncü trimesterde bu farklılık kendini göstermez (96).

Bizim çalışmamızda da üçüncü trimesterde gebelerin demir düzeyinde ve MCV değerinde düşüklük tespit edildi. Gebelik haftası arttıkça kord kanı MCV düzeylerinde azalma tespit edildi(p:0.045). Bu durum fizyolojik olarak değerlendirildi. Çünkü gebelik haftasına göre örneğin 12. haftada MCV değeri 180 iken, 34. haftada 118' e gerilemektedir. Gebelik haftası arttıkça kord kanı MCV değeri azalmaktadır(28).

Sonuç olarak; Feto-plasental demir regülasyonunda birçok protein ve element rol oynamaktadır. Bütün bunlara rağmen anneden fetusa demir geçişini sağlayan bilinmeyen mekanizmalar vardır. Demirin azlığı ya da fazlalığının annenin ve fetusun sağlığını etkilediği, çeşitli komplikasyonlara yol açtığı bilinmektedir. Bu sebeple demir metabolizmasında anahtar rol oynayan hepsidin hormonunun bilinmesi önemlidir. Biz bu çalışmada tüm gebelik haftalarına ait hepsidin hormon düzeyini belirledik. Kord kanı hepsidin düzeyi ile gestasyonel hafta arasında bir ilişki olduğu; gestasyonel hafta arttıkça demir depolarının azalmasıyla birlikte hepsidin düzeyini de azalttığını tespit ettik. Hepsidin hormonuyla ilgili gelecekte tedavi aşamasında da kullanılabilmesi açısından daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- 1) Anne hepsidini gebelik arttıkça azalmakta, kord hepsidin düzeyi artmaktadır.
- 2) Anne hepsidin düzeyleri kord hepsidin düzeylerinden daha düşüktür.
- 3) Anne ferritin düzeyleri gebelik haftası arttıkça azalmakta kord ferritin düzeyleri gebelik haftası arttıkça artmakta, anne ferritini düşük de olsa yüksek de olsa kord ferritin düzeyi düşmemektedir. Bu da anne ve fetus arasında bir hiyerarşinin olduğunu göstermektedir.
- 4) Anne hepsidin düzeyi ile kord hepsidin düzeyi arasında ilişki saptanmadı.
- 5) Kord hepsidin düzeyi ile doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0.05$).
- 6) Annenin demir durumuyla kord demiri arasında ilişki tespit edilmedi.

7. KAYNAKLAR

1. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, et al. antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nature Genet* 2003; 33:21-22.
2. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu Rev Nutr* 2006; 26:323–42.
3. Ganz T. Hepcidin-a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2005; 18 (2):171-82.
4. Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1763(7):690-9.
5. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000;72:S257–S264.
6. Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L, et al. Iron supplementation during pregnancy, anemia and birth weight: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:773–781.
7. Scholl TO. Iron status during pregnancy: Setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005;81(Suppl):S1218– S1222.
8. Siega-Riz AM, Hartzema AG, Turnbull C, et al. The effects of prophylactic iron given in prenatal supplements on iron status and birth outcomes: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:512–519.
9. Yager JY, Hartfield DS. Neurologic manifestations of iron deficiency in childhood. *Pediatr Neurol* 2002;27:85–92.
10. Insel BJ, Schaefer CA, McKeague IW, et al. Maternal iron deficiency and the risk of schizophrenia in offspring. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1136–1144.
11. Casanueva E, Viteri FE. Iron and oxidative stress in pregnancy. *J Nutr* 2003;133(Suppl):S1700–S1708.

12. McArdle HJ, Lang C, Hayes H, and Gambling L. Role of the placenta in regulation of fetal iron status, *Nutrition Reviews*® 2011; Vol. 69(Suppl. 1):S17–S22
13. Tunalı A. Kan Hastalıkları. İç Hastalıkları, Bursa: Güneş Kitabevi. 1990;7:699–716
14. Kaleli B, Yıldırım B. Gebelik ve Hemotolojik Hastalıklar Obstetrik; Maternal-Fetal tıp ve perinatoloji. Ankara: Medikal Network, 2001;682–696
15. Oski FA, Naiman JL. Normal blood values in the newborn period. In: Oski FA, Naiman JL(eds). *Hematologic problems in the Newborn*, (3rd ed). Philadelphia: WB Saunders, 1982:11.
16. Blanchette VS, Zipursky A. Neonatal hematology. In: Avery GB, (ed). *Neonatology: Pathophysiology and management*, (3rd ed). Philadelphia: JB Lippincott, 1987:638-686.
17. Forestier F, Daffos F, Catherine N, et al. Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. *Blood* 1991;77:2360-2363
18. Yao AC, Moinian M, Lind J. Distribution of blood between infant and placenta after birth. *Lancet* 1969;2:871-873.
19. Colozzi AE. Clamping of the umbilical cord: its effect on the placental transfusion. *N Eng J Med* 1954;250:629-632.
20. Usher R, Shephard M, Lind J. The blood volume of the newborn infant and placental transfusion. *Acta Paediatr* 1963;52:497-512.
21. Guthrie M. The transfer of blood between baby and placenta in the minutes after birth. *Lancet* 1957;1:1277-1280
22. Gairdner D, Marks J, Roscoe JD. Blood formation in infancy. Part II. Normal erythro poiesis. *Arch Dis Child* 1952; 27:214-221.

23. Brugnara CP, Orah S. The neonatal erythrocyte and its disorders. In Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, Oski FA, (eds): Hemmatology of infancy and childhood. Philedelphia, 2003, WB Saunders.
24. Dara Brodsky, MD, Mary Ann Ouellette, MS, Primary Care of Premature İnfant. Chapter 6A. Anemia of Prematurity. Boston. 2008;1:185-187
25. Salsbury DC. Anemia of prematurity. Neonatal Netw 20:13-20, 2001.
26. Schulman I. The anemia of prematurity. J Pediatr 54:663-672,1959.
27. Lundstrom U, Siimes MA, Dallman PR. At what age does iron supplementation become necessary in low-birth-weight infants? J Pediatr 91:878-883, 1977.
28. Ağaoğlu T, Ovalı F, Samancı N, Neonatoloji. Hematoloji, Ağaoğlu N; Yenidoğan Anemileri. Nobel Tıp Kitabevi. 2000;1:491-501
29. Robin Ohls. Yenidoğan döneminde anemi: Güneş Kitabevi.2007;1320-1321
30. Ganz T. Heparidin in iron metabolism. Curr Op in Hem 2004; 11: 251-4
31. Ganz T. Heparidin and Its Role in Regulating Systemic Iron Metabolism. Hematology 2006; 29-35
32. Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW Heparidin: from discovery to differential diagnosis. Haematoloica 2008; 93(1): 90-7.
33. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med 1999;334:1986-1995
34. Atanasiu V, Manolescu B, Stonian I. Heparidin- central regülatör of iron metabolism. E J of Haem 2007; 78:1-10
35. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV. Et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-iron transporter. Nature 1997; 388:482-8.
36. Fleming RE, Bacon BR, Orchestration of Iron Homeostasis, N Eng J of Med 2005; 352(17): 174-4.

37. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell* 2005; 122:789-801.
38. Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, et al. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla Mouse. *Nature Genet* 1999;21:195-9
39. Gambling L, Charania Z, Hannah L, et al. Effect of iron deficiency on placental cytokine expression and fetal growth in the pregnant rat. *Biol Reprod.* 2002;66:516–523.
40. Gambling L, Dunford S, Wallace DI, et al. Iron deficiency during pregnancy affects post-natal blood pressure in the rat. *J Physiol* 2003;552:603–610.
41. Jones CJ, Fox H. Ultrastructure of the normal human placenta. *Electron Microsc Rev.* 1991;4:129–178.
42. De Jong G, van Eijk HG. Microheterogeneity of human serum transferrin: A biological phenomenon studied by isoelectric focusing in immobilized pH gradients. *Electrophoresis* 1988;9:589–598.
43. Kenan N, Larsson A, Axelsson O, et al. Changes in transferrin glycosylation during pregnancy may lead to false-positive carbohydrate-deficient transferrin (cdt) results in testing for riskful alcohol consumption. *Clin Chim Acta* 2011;412:129– 133.
44. McArdle HJ, Douglas AJ, Morgan EH. Transferrin binding by microvillar vesicles isolated from rat placenta. *Placenta* 1984;5:131–138.
45. Markossian KA, Kurganov BI. Copper chaperones, intracellular copper trafficking proteins. Function, structure, and mechanism of action. *Biochemistry (Mosc)* 2003;68:827– 837.
46. Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature.* 2000;403:776–781.

47. Chen H, Attieh ZK, Syed BA, et al. Zyklopen, a new member of the vertebrate multicopper ferroxidase family. *J Nutr* 2010;140:1728–1735.
48. Danzeisen R, Fosset C, Page K, et al. Placental ceruloplasmin homologue is regulated by iron and copper and is implicated in iron metabolism. *AmJ Physiol Cell Physiol* 2002;282:C472– C478.
49. Morgan EH, Oates PS. Mechanisms and regulation of intestinal iron absorption. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29:384– 399.
50. Robb AD, Ericsson M, Wessling-Resnick M. Transferrin receptor 2 mediates a biphasic pattern of transferrin uptake associated with ligand delivery to multivesicular bodies. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004;287:C1769–C1775.
51. Eisenstein RS. Iron regulatory proteins and the molecular control of mammalian iron metabolism. *Annu Rev Nutr* 2000;20:627–662.
52. Gambling L, Dunford S, Wallace DI, et al. Iron deficiency during pregnancy affects post-natal blood pressure in the rat. *J Physiol* 2003;552:603–610.
53. Gambling L, Czopek A, Andersen HS, et al. Fetal iron status regulates maternal iron metabolism during pregnancy in the rat. *Am J Physiol* 2009;296:R1063–R1070.
54. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *The J of Biol Chem* 2001; 276(11):7806-10.
55. Krause A, Neitz S, Magert HJ et al. LEAP-1; a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Letters* 2000; 480:147-50.
56. Anderson GJ, Darshan D, Wilkins SJ, Frazer DM. Regulation of systemic iron homeostasis: how the body responds to changes in iron demand. *Biometals* 2007; 20:665-74.
57. Roy CN, Andrews NC. Anemia of inflammation: the hepcidin link. *Curr Op Haem* 2005; 12:107-11.

58. Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102(3):783-8.
59. Rossi E. Heparin-the iron regulatory hormone. *Clin Biochem Rev* 2005; 26(3):47-9.
60. 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.
61. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory. *J Clin Invest* 2004; May;113(9):1271-6.
62. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide heparin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002; 110:1037-44.
63. Peng H, Gelbart T, Wang L, Beutler E. Regulation of heparin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005;102:1906-10.
64. Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald ML, Franchini PL. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2004; 36:77-82.
65. Lin L, Goldberg YP, Ganz T. Competitive regulation of heparin mRNA by soluble and cell associated hemojuvelin. *Blood* 2005; 106:2884-89.
66. Zhang AS, West APJ, Wyman AE, Bjorkman PJ, Enns CA. Interaction of HJV with neogenin results in iron accumulation in HEK293 cells. *J Biol Chem* 2005; 280:33885-94. 67.
67. Dallalio G, Fleury T, Means RT, Serum heparin in clinical specimens. *Br J Haematol* 2003; 122(6): 996-1000.
68. 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.

69. Kulkisz H, Gehrke SG, Janetzko A, et al. Pro-hepcidin: expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anemia. *Gut* 2004; 53: 735-43.
70. Kemma E, Tjalsma H, Laarakkers C, Nemeth E, Willems H, Swimkeşls D. Novel urine hepcidin assay by mass spectrometry. *Blood* 2005; 106(9): 3268-70
71. Kemma E, Tjalsma H, Podust VN, Swimkeşls DW. Mass spectrometry-based hepcidin measurements in serum and urine: analytical aspects and cilinical implications. *Clin Chem* 2007; 53(4): 620-8.
72. Tomosugi N, Kawabata H, Wakabata R, et al. Detection of serum hepcidin in renal failure and inflammation by usying Protein Chip System, *Blood* 2006; 108(4): 138-7.
73. Murphy AT, Witcher DR, Luan P, Wroblewski VJ. Quantitation of hepcidin from human and Mouse serum usying liquid chromaography tandem mass spectrometry. *Blood* 2007; 110(3): 1048-54.
74. Hugman A. Hepcidin: an important new regulator of iron homeostasis. *Clin Lab Haem* 2006; 28: 75-83.
75. Loreal O, Haziza-Pigeon C, Troadec MB, et al. Hepcidin in iron metabolism. *Curr Protein Pept Sci* 2005; 6(3): 279-91.
76. Vyoral D, Petrak J. Hepcidin: A direct link between iron metabolism and immunity. *J Biochem and Cell Biol* 2005; 37: 1768-73.
77. Foirbanks VF, Beutler E. Iron Defiency. *Williams Hematology* 5th edition USA Mc Grow-Hill. 1995;46:490–506
78. M. Rehu, K. Punnoen, V. Ostland,et al: Maternal serum hepcidin is olw at term and independent of cord blood iron status. *E J of Haem* 2010; 85:345-352.
79. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics* 1998 Oct;102(4):E41.

80. Ervasti M, Sankilampi U, Luukkonen S, Heinonen S, Punnonen K. Maternal pro-hepcidin at term correlates with cord blood pro-hepcidin at birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009 Dec;147(2):161-5. Epub 2009 Sep 8.
81. Tiker F, Celik B, Tarcan A, Kilicdag H, Ozbek N, Gurakan B. Serum pro-hepcidin levels and relationships with iron parameters in healthy preterm and term newborns. *Pediatr Hematol Oncol* 2006 Jun;23(4):293-7.
82. Müller KF, Lorenz L, Poets CF, Westerman M, Franz AR. Heparin concentrations in serum and urine correlate with iron homeostasis in preterm infants. *J Pediatr* 2012 ;160(6):949-953.e2. Epub 2012 Jan 28.
83. Nicolas G 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.
84. Hintze KJ, McClung JP. Heparin: A Critical Regulator of Iron Metabolism during Hypoxia. *Adv Hematol* 2011;2011:510304. Epub 2011 Sep 6.
85. Choi SO, Cho YS, Kim HL, Park JW. ROS mediate the hypoxic repression of the hepcidin gene by inhibiting C/EBP α and STAT-3. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2007;356(1):312–317.
86. Peyssonnaud C et al. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J Clin Invest* 2007 ;117(7):1926-32.
87. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KS, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Hematological Disorders-Anemias. *Williams Obstetrics* 8th Edition. USA. The McGraw-Hill Companies. 2001;47:1308–1310.
88. Milman N, Bergholt T, Byg KE, Eriksen L, Gnaudal N. Iron status and iron balance during pregnancy. A critical reappraisal of supplementation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 749-757.
89. Souminen P, Punnonen K, Rajamaki A, Irjala K. Evaluation of new immunoenzymometric assay for measuring soluble transferrin receptor to detect iron deficiency in anemic patients. *Clinical Chemistry* 1997; 43(9): 1641–1646.

90. McArdle HJ, Douglas AJ, Bowen BJ, Morgan EH. The mechanism of iron uptake by the rat placenta. *J Cell Physiol* 1985;124:446–50.
91. Lorraine Gambling, Christine Lang, and Harry J McArdle: Fetal regulation of iron transport during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2011;94(suppl):1903S–7S.
92. Gambling L, et al. Fetal iron status regulates maternal iron metabolism during pregnancy in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009 Apr;296(4):R1063-70. Epub 2009 Jan 28.
93. Feng Q, Migas MC, Waheed A, Britton RS, Fleming RE.: Ferritin Upregulates Hepatic Expression of Bone Morphogenetic Protein 6 and Hhepcidin in Mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012 Apr 19.
94. Shrimpton R, Huffman SL, Zehner ER, Darnton-Hill I, Dalmiya N. Multiple micronutrient supplementation during pregnancy in developing- country settings: policy and program implications of the results of a meta-analysis. *Food Nutr Bull* 2009;30:S556–73.
95. Chan KKL, Chan BCP, Lam KF, Tam S, Lao TT. Iron supplement in pregnancy and development of gestational diabetes—a randomised placebo-controlled trial. *BJOG* 2009;116:789–98.
96. Scholl TO, Hediger ML. Anemia and iron-deficiency anemia: compilation of data on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1994;59(suppl): 492S–501S.
97. Institute of Medicine, Subcommittee on Nutritional Status and Weight Gain during Pregnancy. *Nutrition during pregnancy*. Washington DC: National Academy Press, 1990.
98. Barrett FR, Whittaker PG, Williams JG, Lind T Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy. *Br Med J* (1994) 309:79–82
99. O’Brien KO, Zavaleta N, Caulfield LE, Yang D-X, Abrams SA Influence of prenatal iron and zinc supplements on supplemental iron absorption, red blood cell iron incorporation, and iron status in pregnant Peruvian women. *Am J Clin Nutr* (1999) 69:509–515

100. Milman N, et al. Iron prophylaxis during pregnancy—how much iron is needed? A randomised, controlled study of 20 to 80 mg ferrous iron daily to pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* (2005):84238–247.
101. Milman N, Agger OA, Nielsen OJ Iron supplementation during pregnancy. Effect on iron status markers, serum erythropoietin and human placental lactogen. A placebo controlled study in 207 Danish women. *Dan Med Bull* (1991) 38:471–476
102. Thompson WG Comparison of tests for diagnosis of iron depletion in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*(1988) 5:1132–1134
103. Van den Broek NR, Letsky EA, White SA, Shenkin A Iron status in pregnant women: which measurements are valid? *Br J Haematol* (1998)103:817–824
104. Vazirinejad R, Esmaeili A, Vazirinejad H, Hassanshahi G. Ferritin concentration and pregnancy outcome: linear models for predicting birthweight and birth length. *Food Nutr Bull* 2007;28(4):419-25.
105. Soubasi V, Petridou S, Sarafidis K, et al. Association of increased maternal ferritin levels with gestational diabetes and intra-uterine growth retardation. *Diabetes Metab* 2010 Feb;36(1):58-63. Epub 2010 Jan 13.
106. Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:682–93.
107. Anonymous. Iron deficiency—United States, 1999–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:897–9.

EKLER

ÇALIŞMAYA ALINAN ANNE VE KORD KAN NUMUNELERİNİN ÖRNEK NUMARALARI

	Anne CRP, Ferritin	Anne Hb, Fe, FeB	Kord CRP, Ferritin	Kord Hb, Fe, FeB	Gebelik Haftası	Anne dosya numaraları
1	8106924	8213239	8106925	8213241	>36 hafta	1931404
2	8106678	8213242	8106926	8212993	>36 hafta	1852183
3	8106923	8213238	8106679	8213240	>36 hafta	1716208
4	8106905	8213236	8106906	8213237	>36 hafta	1610100
5	8106902	8213232	8106898	8213233	>36 hafta	1445949
6	8106903	8213234	8106904	8213235	>36 hafta	1605193
7	8106897	8213227	8106900	8213229	>36 hafta	1457428
8	8106895	8213220	8106896	8213221	>36 hafta	1972492
9	8106910	8213224	8106697	8213225	>36 hafta	1721251
10	8106858	8213211	8106887	8213212	>36 hafta	1742620
11	8106889	8213214	8106890	8213215	>36 hafta	1972480
12	8106892	8213217	8106893	8213218	>36 hafta	1908738
13	8106857	8213173	8106888	8213213	>36 hafta	1564464
14	8106912	8213222	8106908	8213226	>36 hafta	1899887
15	8106861	8213206	8106856	8213207	>36 hafta	1779972
16	8106881	8213202	8106884	8213205	>36 hafta	1632201
17	8106681	8213199	8106680	8213200	>36 hafta	1954578
18	8106688	8213194	8106685	8213196	>36 hafta	1936880
19	8106686	8213195	8106684	8213197	>36 hafta	1725150
20	8106880	8213201	8106882	8213203	>36 hafta	1946085
21	8106691	8213190	8106690	8213191	>36 hafta	1452952
22	8106694	8213186	8106698	8213192	>36 hafta	1970343
23	8106852	8213179	8106853	8213180	>36 hafta	1970443
24	8106851	8213178	8106854	8213181	>36 hafta	1978821
25	8106843	8213130	8106844	8213131	>36 hafta	1646593
26	8106842	8213168	8106845	8213132	>36 hafta	1489321
27	8106846	8213169	8106794	8213068	>36 hafta	1664840
28	8106922	8213164	8106914	8213163	>36 hafta	1918829
29	8106919	8213159	8106921	8213162	>36 hafta	1723651
30	8106698	8213141	8106920	8213160	>36 hafta	1933651
31	8106913	8213165	8106862	8213166	>36 hafta	1531284
32	8106701	8213138	8106699	8213140	>36 hafta	1909535
33	8106703	8213136	8106700	8213139	>36 hafta	1979422
34	8106708	8213128	8106702	8213137	>36 hafta	1438356
35	8106709	8213172	8106706	8213133	>36 hafta	1989190
36	8106711	8213125	8106710	8213126	>36 hafta	1936853
37	8106819	8213112	8106721	8213115	>36 hafta	1748696
38	8106817	8213110	8106820	8213113	>36 hafta	1781778

39	8106815	8213104	8106816	8213106	>36 hafta	1607505
40	8106727	8213997	8106724	8213105	>36 hafta	1979445
41	8106731	8213001	8106730	8213000	>36 hafta	1612090
42	8106729	8213999	8106728	8213998	>36 hafta	1613533
43	8106739	8213008	8106738	8213007	>36 hafta	1979489
44	8106734	8213003	8106733	8213004	>36 hafta	1586214
45	8106737	8213006	8106735	8213005	>36 hafta	1989877
46	8106911	8213223	8106899	8213228	32- 36 hafta	1981271
47	8106891	8213216	8106894	8213219	32- 36 hafta	1914621
48	8106859	8213210	8106860	8213174	32- 36 hafta	1983517
49	8106883	8213204	8106885	8213209	32- 36 hafta	1511299
50	8106693	8213187	8106692	8213189	32- 36 hafta	1975562
51	8106841	8213167	8106847	8213170	32- 36 hafta	1711290
52	8106848	8213172	8106855	8213183	32- 36 hafta	1812040
53	8106918	8213158	8106823	8213156	32- 36 hafta	1982035
54	8106918	8213158	8106822	8213157	32- 36 hafta	1982035
55	8106825	8213144	8106877	8213143	32- 36 hafta	1659536
56	8106712	8213124	8106713	8213123	32- 36 hafta	1989113
57	8106717	8213119	8106718	8213117	32- 36 hafta	1985652
58	8106818	8213111	8106821	8213114	32- 36 hafta	1991442
59	8106874	8213147	8106873	8213148	32- 36 hafta	1372391
60	8106872	8213151	8106916	8213149	32- 36 hafta	1398433
61	8106872	8213151	8106915	8213150	32- 36 hafta	1398433
62	8106723	8213107	8106722	8213108	32- 36 hafta	1840183
63	8106744	8213015	8106743	8213014	32- 36 hafta	1984431
64	8106741	8213012	8106742	8213013	32- 36 hafta	1961644
65	8106740	8213009	8106826	8213153	32- 36 hafta	1954598
66	8106749	8213011	8106750	8213010	32- 36 hafta	1983901
67	8106753	8213022	8106752	8213021	32- 36 hafta	1726502
68	8106768	8213044	8106767	8213045	32- 36 hafta	1893118
69	8106766	8213035	8106765	8213034	32- 36 hafta	1532725
70	8106759	8213028	8106757	8213026	32- 36 hafta	1994093
71	8106758	8213027	8106764	8213033	32- 36 hafta	1563366
72	8106754	8213023	8106760	8213029	32- 36 hafta	1898714
73	8106909	8213230	8106901	8213231	32- 36 hafta	1974723
74	8106779	8213055	8106778	8213054	32- 36 hafta	1972814
75	8106782	8213058	8106783	8213059	32- 36 hafta	1836906
76	8106781	8213057	8106780	8213056	32- 36 hafta	1983929
77	8106726	8213995	8106725	8213994	32- 36 hafta	1989139
78	8106687	8213193	8106683	8213198	<32 hafta	1984154
79	8106696	8213184	8106695	8213185	<32 hafta	1948993
80	8106849	8213171	8106850	8213177	<32 hafta	1986775
81	8106878	8213142	8106824	8213155	<32 hafta	1481341
82	8106715	8213121	8106793	8213069	<32 hafta	1782614
83	8106716	8213118	8106714	8213122	<32 hafta	1932426
84	8106875	8213146	8106876	8213145	<32 hafta	1999947
85	8106747	8213018	8106751	8213020	<32 hafta	1491327

86	8106747	8213018	8106748	8213019	<32 hafta	1491327
87	8106756	8213025	8106755	8213024	<32 hafta	1791321
88	8106761	8213030	8106762	8213031	<32 hafta	1997535
89	8106761	8213030	8106763	8213032	<32 hafta	1997535
90	8106719	8213116	8106720	8213154	<32 hafta	1684990
91	8106771	8213047	8106769	8213046	<32 hafta	1995549
92	8106776	8213052	8106777	8213053	<32 hafta	1997531
93	8106827	8213038	8106839	8213037	<32 hafta	1829367
94	8106827	8213038	8106840	8213036	<32 hafta	1829367
95	8106772	8213048	8106773	8213049	<32 hafta	1983945
96	8106784	8213060	8106792	8213061	<32 hafta	2003214
97	8106784	8213060	8106797	8213062	<32 hafta	2003214
98	8106707	8213129	8106704	8213135	<32 hafta	1931830
99	8106707	8213129	8106705	8213134	<32 hafta	1931830
100	8106917	8213176	8106871	8213152	<32 hafta	1782614
101	81067045	8213017	8106746	8213016	<32 hafta	1993656
102	8106774	8213050	8106775	8213051	<32 hafta	2004756

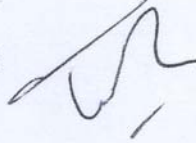
T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Songül Yıldırım'a ait 'Preterm ve Term Bebeklerde Anne ve Kord Kanı Hepsidin Düzeyleri' adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:03.07.2012

İmza

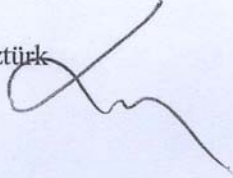
Başkan: Prof. Dr. Tamer Güneş



Üye: Prof Dr. Ruhan Düşünsel



Üye: Prof. Dr. Adnan Öztürk



: