

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

MATERNAL FERRİTİN DÜZEYİNİN FETAL GELİŞİME OLAN ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. MEHMET ÖZGÜR AKKURT

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2011

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

MATERNAL FERRİTİN DÜZEYİNİN FETAL GELİŞİME OLAN ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. MEHMET ÖZGÜR AKKURT

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANLARI
Op. Dr. METİN ALTAY
Doç. Dr. SALİM ERKAYA

ANKARA

2011

TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimim ve tez çalışmalarım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım her zaman saygı duyacağım başta tez hocam sayın Doç. Dr. Salim ERKAYA olmak üzere yetişmemde büyük katkıları olan klinik şeflerimiz Sayın Doç. Dr. İsmail DÖLEN'e, Sayın Doç. Dr. Serdar DİLBAZ'a, Sayın Doç. Dr. Berna DİLBAZ'a, Sayın Doç. Dr. Orhan GELİŞEN'e, Sayın Doç. Dr. Ömer KANDEMİR'e ve Sayın Doç. Dr. M. Faruk KÖSE'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi, beceri ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan ve desteğini her zaman hissettiğim; başhekimimiz Doç. Dr. Salim ERKAYA'ya, eski başhekimlerimiz Prof. Dr. Ali HABERAL'a ve Ümit GÖKTOLGA'ya

Eğitimime olan katkılarının yanı sıra tezimin hazırlanmasının her aşamasında desteğini benden esirgemeyen, deneyimlerini benimle paylaşan değerli tez danışmanım Op. Dr. Metin ALTAY'a,

Eğitimim süresince bilgi ve becerilerinden yararlandığım tüm klinik şef yardımcılarımıza, başasistanlarımıza ve uzman doktorlarımıza,

Tezime katkılarından dolayı başta biyokimya uzmanı Dr. Funda GÜÇEL ve hormon laboratuvarı çalışanlarına,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım başta Dr. Melih AKKUŞ ve Dr. Mahmut GÜDEN olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni bu günlere getiren ve her zaman destek olan sevgili aileme, anlayışı ve tüm katkıları için sevgili eşim İltaç AKKURT'a çok teşekkür ederim.

ÖZET

Akkurt Mehmet Özgür, Maternal ferritin düzeyinin fetal gelişime olan etkisinin değerlendirilmesi, T. C. Sağlık Bakanlığı Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Tezi, Ankara, 2011. Demir eksikliği anemisinde sadece eritrosit yapımı etkilenmemekte, genel hücre büyümesi ve çoğalması da etkilenmektedir. Demir eksikliği anemisi düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum riskini artırmaktadır. Fetal gelişim bozukluğu olan intrauterin gelişme kısıtlılığı perinatal mortalitede, kısa ve uzun dönem morbiditede artış ile ilişkilidir. İntrauterin gelişme kısıtlılığı, fetal ve neonatal ölümle en sık ilişkilendirilen sorunlardan olduğu için fetal büyümede azalmanın belirlenmesi perinatolojide çok önemli bir yer tutmaktadır.

Çalışmamıza hastanemiz riskli gebelik servisi ve doğum salonunda intrauterin gelişme kısıtlılığı, SGA ve AGA tanısı konulan 150 hasta ve onların yenidoğanı dahil edilmiştir. Çalışmamızda doğum ağırlığı 10. persantilin altında olan hastalar SGA olarak tanımlanmıştır. Doğum ağırlığı 5. persantilin altında olan, amniyotik sıvı indeksi azalan ve umbilikal kord doppler kan akımı azalanlar intrauterin gelişme kısıtlılığı olarak tanımlanmıştır. HC/ AC oranı %95 üzerinde olanlar asimetrik intrauterin gelişme kısıtlılığı olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda yenidoğanların doğum esnasında kord kanında ve maternal kanda bakılan hemoglobin ve hemotokrit değerleri, serum ferritin düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu değerler gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Her hastanın yaşı, gravidası, paritesi, gestasyonel haftası kaydedilmiştir. Her hastada intrauterin gelişme kısıtlılığına neden olabilecek sigara ve alkol kullanımı, gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığına neden olabilecek risk faktörlerinden düşük vücut kitle indeksi ve önceki gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı öyküsü kaydedilmiştir. Tüm hastalarda maternal eğitim düzeyi ve gebelikte demir desteği kullanımı sorgulanmıştır. Her hastada C-reaktif protein ve lökosit sayımı yapılarak ferritin yüksekliğine neden olabilecek enfeksiyon dışlanmıştır. Her yenidoğanın doğum ağırlığı, baş çevresi, doğum şekli kaydedilmiştir. Çalışmamızda maternal ve fetal ferritin fetal büyüme üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Literatürdeki çalışmaların çoğunda ferritin sınır değeri önceki çalışmalardan yola çıkılarak 12 µg/l veya 20 µg/l olarak kabul edilmiştir. Biz ise çalışmamızda hastaları SGA, asimetrik IUGK ve simetrik IUGK olarak 3 gruba ayırdık ve bunları AGA'lı hastalarla karşılaştırdık. İstatistiksel analizlerde her grupta hastaların ferritin değerlerini doğum ağırlığı normal olan hastaların ferritin değerleriyle(roc eğrileriyle) karşılaştırarak her grup için ferritin sınır değerleri saptadık ve analizleri bu değerlere göre yaptık. Bizim çalışmamızda maternal ferritin değerinin 32 µg/l altında olması düşük doğum ağırlığı ile 48 µg/l üstünde olması asimetrik IUGK ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda asimetrik intrauterin gelişme kısıtlılığında hem maternal hem de fetal ferritin düzeyleri daha yüksek saptanırken, simetrik intrauterin gelişme kısıtlılığı olanlarda daha düşük saptanmıştır. Çalışmamızda maternal hemoglobin ve ferritin düzeyleri yenidoğanın antropometrik ölçümleri ile pozitif korelasyon gözlenmiştir.

Çalışmamız bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Bu tür bir çalışma maternal ferritin değerleriyle fetal gelişim arasında ilişki bulunup bulunmadığından şüphe ettirir ancak neden-sonuç ilişkisini tam olarak göstermez. Bunu gösterebilmek için prospektif-kohort çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Demir eksikliği anemisi, İntrauterin gelişme kısıtlılığı, Ferritin

ABSTRACT

Akkurt Mehmet Özgür, Evaluation of maternal ferritin level' impact on fetal growth, Etlik Zübeyde Hanım Maternity and Women's Health Teaching and Research Hospital, Obstetrics and Gynecology Thesis. Ankara 2011. Iron deficiency anemia doesn't only impact erythrocyte production but also effects general cell growth. Iron deficiency anemia also associated with increased risk of small for gestational age and preterm births. Intrauterin growth retardation increases perinatal mortality, short and long term morbidity. Intrauterin growth retardation is one of the perinatal issues which usually causes fetal and neonatal morbidity. Because of that prediction of fetal growth restriction is very important.

Our study involved 150 mothers and their neonates with diagnoses of IUGR, SGA or AGA in our high risk pregnancy department and delivery department. SGA defined as birth weight below the 10th percentile for gestational age. IUGR defined as birth weight below 5th percentile with decreased amniotic fluid index and increased umbilical arter doppler. Asymmetric IUGR defined as elevated HC/AC ratio (≥ 95 th percentile).

Blood samples were obtained both neonates umbilical cord and their mothers at birth. Blood samples portioned for the measurement of hemoglobin, hematocrit and serum ferritin levels. These values were compared among groups.

Patients' age, weight, gravida, parity and gestational age were recorded. Alcohol and smoking history, low body mass index and previous low birth weight history were recorded. Maternal education status and iron supplementation usage during pregnancy were questioned. In order to exclude infection which can cause increased ferritin levels we measured all patients C reactive protein and leukocyte levels. Neonates birth weight, head circumference and mode of delivery were recorded. We intend to impact maternal and fetal ferritin levels on fetal growth.

Most of the studies in the literature cutoff levels for ferritin accepted as 12 $\mu\text{g/l}$ or 20 $\mu\text{g/l}$ based on previous studies. In our study we grouped patients as SGA, symmetric IUGR and asymmetric IUGR in 3 groups and compared these with AGA group. In statistical analysis ferritin levels of each group was compared with AGA group with roc curve and determined cutoff level for each group. We found a correlation maternal serum ferritin levels below 32 $\mu\text{g/l}$ between low birth weight and ferritin levels below above 48 $\mu\text{g/l}$ between asymmetric IUGR. In our study we determined both maternal and fetal high ferritin levels in asymmetric IUGR group but low ferritin levels in symmetric IUGR group. In our study we observed positive correlation between maternal hemoglobin and ferritin level and neonates anthropometric measurements.

Our study is a case control study. Such studies doubts whether there is a relationship between maternal ferritin levels and fetal growth but doesn't show cause and effect relationship. Therefore we need prospective cohort studies.

Key Words: Iron deficiency anemia, Intrauterin growth retardation, Ferritin

1.GİRİŞ

Gebelerde anemilerden en sık demir eksikliği anemisi görülmektedir. Demir eksikliği anemisinde sadece eritrosit yapımı etkilenmemekte, aynı zamanda genel hücre büyümesi ve çoğalması da etkilenmektedir. Demir eksikliği anemisi düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum riskini artırmaktadır (2).

Fetal gelişim bozukluğu olan intrauterin gelişme kısıtlılığı (İUGK) perinatal mortalitede, kısa ve uzun dönem morbiditede artış ile ilişkilidir. İUGK, fetal ve neonatal ölümlerle en sık ilişkilendirilen sorunlardan biri olduğu için fetal büyümede azalmanın belirlenmesi perinatolojide çok önemli bir yer tutmaktadır. İUGK'nin önemi sadece perinatal mortalitenin artışından kaynaklanmamaktadır. Konjenital anomaliler, asfiksi, mekonyum aspirasyonu, persistan fetal dolaşım, hipotermi, hipoglisemi, hipokalsemi ve polisitemi riskleri de artmaktadır (51).

Ferritin, demiri depolama ve işlev dışı demiri toksik olmayan halde tutma görevi olan bir proteindir. Plazma ferritin konsantrasyonu vücut demir depolarını yansıtmaktadır. Ferritin aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır ve demirden bağımsız olarak inflamatuvar sitokin ve oksidatif strestte sentezi artmaktadır.

Ferritin seviyesi hipoksiye bağlı olarak değişmektedir. Yapılan çalışmalarda maternal aneminin şiddetine bağlı olarak saptanan ferritin yüksekliğinin hipoksik ortama uyum sonucu olabileceği düşünülmektedir (139-142).

Demir eksikliği anemisi gebelik boyunca fetal gelişimi etkileyebilmektedir. Literatürde maternal serum ferritin ve fetal antropometrik ölçümler arasında bir ilişki saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda doğum ağırlığını, maternal faktörlerin fetal faktörlerden daha çok etkilediği saptanmıştır. Maternal aneminin intrauterin gelişime olan etkisinin, gelişmekte olan fetustaki kronik oksijen yetersizliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (152-153).

Çalışmamızda, maternal hemoglobin ve serum ferritin değerleri ile yenidoğan baş çevresi, doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi saptamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DEMİR METABOLİZMASI

Demir tüm hücreler için gerekli olan esansiyel bir elementtir. En önemli görevi hemoglobin aracılığı ile oksijen taşımaktır. Demir; ferröz (Fe^{++}) ve ferrik (Fe^{+++})

durumlar arasında birbirine dönüşme özelliği nedeni ile oksijenasyon, hidroksilasyon ve benzeri birçok metabolik olayı katabolize eder.

Normal erişkin bir insanda toplam vücut demiri yaklaşık olarak 4 g (3-5 g) civarındadır. Bunun %60–70 kadarı, yani 2.5 gramı hemoglobinde, 1.0–1.5 gramı ferritin ve hemosiderin halinde depo demiri olarak başlıca kemik iliği, karaciğer ve dalak olmak üzere retikuloendotelyal sistem organlarında bulunur. Demirin 0.3–0.5 gramı myoglobin ve hücre solunumu ile ilgili enzimlerde doku demiri halinde ve 3–4 mg kadarı da transport demiri şeklinde plazmada bulunur. Erişkin kadınlarda hemoglobin demiri ile depo demiri miktarı erkeklerden %15–30 kadar daha azdır (1-3).

Miadında doğan bebeklerde yaklaşık 75 mg/kg demir bulunur. Erişkinlerde bu miktar daha düşüktür (erkeklerde 50 mg/kg, kadınlarda 35–40 mg/kg) (4-6).

2.1.1. Demirin emilimi

Demir fizyolojik olaylarda kullanılmak üzere hergün belli miktarlarda alınması zorunlu bir mineraldir. Normal günlük bir diyetle 10–20 mg demir bulunur. Diyetle alınan bu demirin ancak %5–10'u barsaklardan emilir (1,2,7,8).

Vücuttaki demir dengesinin regülasyonunda emilimin atılımdan daha büyük bir rolü vardır (9). Gastrointestinal sistemin tamamında demir emilimi olur. Fakat en fazla emilim duodenumda ve jejunumun proksimal kısımlarında olur.

Demir ferro (Fe^{++}) halinde kolaylıkla emilir. Ancak besinlerle alınan demirin çoğu (%90) ferri (Fe^{+++}) şeklindedir. Ferri halindeki demir pH değerinin 2 ve üzerinde olduğu ortamlarda çözünemez ve biyoyararlanımı olmaz. Mideden demir emilimi çok az düzeydedir. Ancak mide sekresyonları demirin çözünmesine yardımcı olur. Askorbik asit ve diğer maddelerle Fe^{++} şekline indirgenmesini sağlar ve çözünebilen kompleksler haline getirir (7,8,10,11).

Emilebilecek demir miktarını etkileyen çeşitli faktörler vardır. Askorbik asit, sitrat ve diğer organik asitler Fe^{+++} ile çözünen şelatlar oluşturup emilime yardımcı olurken; fitat, tannat, oksalatlar ve antiasitler demir ile reaksiyona girerek ince barsakta suda çözünmeyen (dönüşümsüz) şelatlar oluştururlar ve böylece emilimi olumsuz etkilerler (7,8,11).

Demirin çoğu ince barsağın üst kısmından emilir. Diğer mukoza hücreleri de demir taşıyabilirler ancak emilime uygun hücrelerin büyük bölümü duodenum ve

jejunumun proksimal kısmındadır. Mukoza hücreleri hücre içi demir taşıyıcısı içerir. Demirin bir kısmı taşıyıcıdan mitokondrilere verilirken kalan kısım mukoza hücrelerindeki apoferritin ile plazmadaki demir taşıyan bir polipeptit olan transferine paylaşılır.

Apoferritin; molekül ağırlığı yaklaşık 500.000 dalton olan globuler bir proteindir. Molekül ağırlığı 18000 dalton olan 24 eş subunitten oluşmuştur. Demir bir ferrihidroksifosfat miçeli oluşturur ve ferritindeki bu alt birimler oluşan miçeli çevreler. Bir ferritin molekülü 4500 adet demir atomu içerebilir (11-13). Diğer birçok dokuda bulunan apoferritin demir ile birleşerek ferritini yapar. İnce barsak hücrelerinde ferritine bağlı demir bu hücrelerin yaşamları sona erdiğinde barsağa dökülmesi ile kaybedilir ve dışkı ile atılır (11).

Apotransferrin; molekül ağırlığı 90000 daltondur. İki demir atomu bağlayarak transferine dönüşür. Transferinin demir bağlama kapasitesi %22-33'tür (11).

Vücut demir depoları boşaldığında veya eritropoez arttığında demir Emilimi artar. Tersi durumlarda demir Emilimi azalır. Demir eksikliğinde plazma transferin miktarı artar ve transferrin saturasyonu azalır. Böylece hücre içi demir taşıyıcısından transferrine daha fazla demir geçer ve daha az demir apoferritine bağlanmış olur. Mukozadaki ferritin depoları azalır ve böylece mukoza hücreleri barsak lümenine döküldüklerinde daha az miktarda demir kaybedilmiş olur. Bunun tersine demir yüklendiği zaman dolaşımdaki transferin miktarı azalır, böylece daha fazla demir apoferritine yönelir. Ferritin depoları artar ve mukoza hücreleri barsak lümenine döküldüklerinde daha fazla demir kaybedilmiş olur (11).

2.1.2. Demirin duodenum lümeninden eritrosite geçişi

Duodenum lümeninde Fe^{+++} müesine bağlanır ve ortam nötralize olsa bile çözünür kalır. Demir, bu komplekste nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP) ile indirgenir. Emici özellikteki enterositlerin tepe kısmından ferriredüktaz ile Fe^{+++} 'ye indirgenerek alınır. Alınan demir boş natural resistance associated macrophage protein (NRAMP-2) ya da divalan katyon taşıyıcı protein-I (DMT-1) ile hücre içine taşınır. NRAMP-2'nin demiri taşıma kapasitesi barsak epitel hücresinin olgunlaşması ve demir içeriğine göre ayarlanır. Demir NRAMP-2 ile ya da NRAMP-2-integrin-flavin-monooksijenaz kompleksi ile ferritin olarak hücre içinde depolanır ya da plazmaya verilmek üzere bazolateral kısma taşınır.

Hefastin bakır içeren bir ferooksidazdır ($Fe^{++} \rightarrow Fe^{+++}$) ve bazolateral transferde görev alır. Hefastin eksikliğinde Fe^{++} hücrede toksik etki gösterir (8).

Eritropoetik aktivite, hipoksi ve demir Emilimi arasındaki ilişki tablo 1’de gösterilmiştir. Demir depolarındaki demir miktarı ile Emilimi arasındaki orantı terstir.

Tablo 1: Depo demiri, eritropoetik aktivite, hipoksi ile demir Emilimi ilişkisi

Eritropoetik aktivite	Eritropoetik aktivite arttıkça Emilim artar
Depo demir miktarı	Depo demiri azaldıkça Emilim artar
Hipoksi	Hipoksi varlığında demir Emilimi artar

Serum transferrin düzeyi ile Emilim arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Membran MHC I sınıf proteinlerinden human hemochromatosis(HFE) proteininin Emilim üzerinde etkisi olduğu belirtilmiştir. HFE nötral pH’da transferrin reseptörüne bağlanır. Bu durumda transferin reseptörünün transferrine ilgisi azalır. HFE geninde mutasyon varlığında emici yüzeye sahip epitelden bazolateral bölgeden demir geçişi artmaktadır (8).

2.1.3. Demirin plazmadan hücrelere geçişi

Transferrin demir metabolizmasında ana rol oynar. Çünkü nerede demire ihtiyaç varsa demiri oraya taşır. Hücrelerin çoğu demiri plazmadan transferrin aracılığı ile alır. Transferrin (Tf) molekül ağırlığı 80000 dalton olan $\beta 1$ globulindir. Karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. Çok az miktarda süt bezlerinde, testislerde, santral sinir sisteminde, lenfosit ve makrofajlarda üretilmektedir. Transferrinin 20’den fazla polimorfik formu bulunmuştur (13). Yarı ömrü 8 gündür. Demirin transferrine bağlanması pH ile ilişkilidir. PH’nın 4.5 ve altında olması durumunda bağlanma olmamaktadır. İki demir bağlama alanı vardır. Tek demir bağlanırsa monoferrik, iki demir bağlanırsa diferrik transferrinden bahsedilir. Diferrik transferrinin reseptöre ilgisi diğerinden daha fazladır.

Transferrin reseptörü eritroid öncü hücreler, plasenta ve karaciğerde çok sayıda olmak üzere bütün çekirdekli hücrelerde bulunur. Transferrin reseptörü sayısı bölünmeyen hücrelerde sabit iken, çoğalan hücrelerde artabilmektedir. Reseptör sayısındaki artış hücrenin demir gereksinimindeki artışı yansıtmaktadır. Bir reseptör iki transferrin bağlamaktadır. Reseptörün transferrine afinitesi ortamın pH’sı ve transferrinin demir yükü ile ilişkilidir. Transferrin kendi reseptörüne bağlanınca klattrin

kaplı membran içerisinde hücre içine alınır, burada ortam asidikleştirilir. Asit ortamda demir serbestleşir (8). Günde yaklaşık 20 ml kırmızı kan hücresi yıkılır. Bunun sonucu 25 mg demir açığa çıkar. Serbest demir toksiktir, fakat transferrine bağlanması toksisitesini azaltır (13).

2.1.4. Demirin eritroid öncü hücreye girişi

Transferrin seçici olarak kemik iliğine gider. Eritroblast yüzeyinde reseptörle birleşince demir ayrılır, hücre içine girer. Mitokondride protoporfirin halkasına bağlanır, hem oluşur. Hemoglobin yapımında kullanılır. Hem dışında demir apoferritinle birleşerek ferritin şeklinde depolanır (5,8).

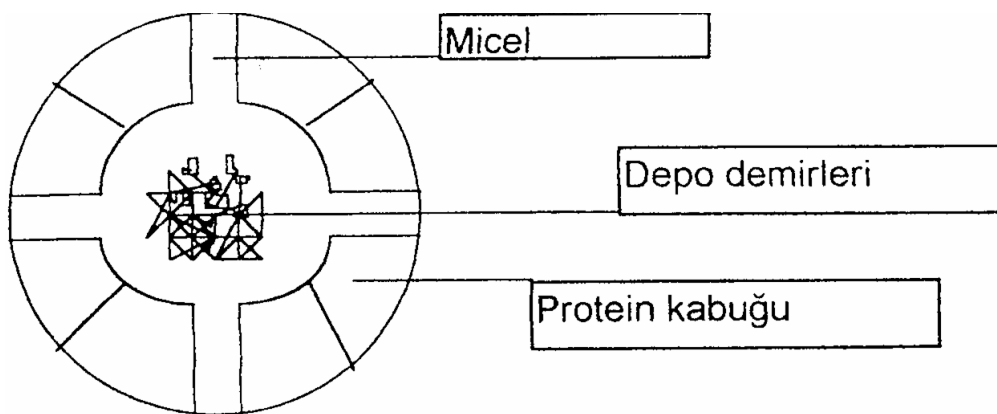
Depo demiri

Depo demiri miktarı demir alımı ve demir kaybı ile bir denge içindedir. Depo demiri ferritin ve hemosiderinden oluşur.

Ferritin

Ferritin, demiri depolama ve işlev dışı demiri toksik olmayan halde tutma görevi olan bir proteindir. Ortasında depo halinde demir atomları olan bir kor içeren ve etrafı protein kabuğu ile çevrili demirin geçişini sağlayan miçel çözelti ile dolu kanallardan oluşan ferritin molekülünün yapısı şekil 1’de görülmektedir (12).

Şekil 1: Ferritin molekülünün yapısı



Ferritin vücuttaki bütün hücrelerde bulunabilir. Özellikle karaciğer, dalak ve kemik iliğinde bol miktarda bulunur. Bir ferritin molekülü 4500 demir atomu içeren ferrik hidroksifosfat yapısında bir çekirdek ve bunun etrafını saran apoprotein

kabuktan oluşmaktadış (4,14,15). Apoferritin kabuğun moleköl ağırlığı 450000 daltondur ve her birinin moleköl ağırlığı 18500 dalton olan 24 ayrı paręadan oluşmuştur (7,13,15).

Ferritin, demir depo proteini olmak için bütün özelliklere sahiptir. Öncelikle apoferritin Fe^{++} 'yi alır ve oksitler. Böylece Fe^{+++} çekirdekte depolanır. İkinci olarak Fe^{+++} 'un Fe^{++} 'ye indirgenmesi ile demir salınır. Üçüncü olarak demir, apoferritin sentezini stimule eder (15). Demir, ferritin mRNA'sının translasyona uğramamış 5' bölümüne bağlanarak mRNA'yı daha aktif hale getirir ve böylece apoferritin sentezini stimule eder. Bu olay translasyon düzeyinde gözlenen düzenlemelerin az sayıdaki örneklerinden biridir (14).

Ferritinin H (ağır) ve L (hafif) alt tipleri vardır. H alt tipi başlıca demir metabolizması aktif dokularda bulunur (kalp, beyin, plasenta, eritrositler, lenfositler, monositler). L alt tipi daha stabil olduğundan demirin uzun süreli depolanmasında görev alan bir moleküldür. Başlıca karaciğer ve dalakta bulunur (8).

Ferritin tüm hücrelerde ve ayrıca tüm doku sıvılarında bulunur. En fazla bulunduğu yer demir içeren bileşiklerin sentezinin olduğu eritroid ana hücreler ile demir metabolizması ve depolanmasında rol oynayan makrofaj ve hepatositlerdir. Hücresel ferritin, düz endoplazmik retikulumda hücre içindeki demir düşüklüğü veya ykseklği durumlarına göre sentezlenir. Normalde plazmadaki ferritin düzeyi hücresel ferritin miktarı ile orantılıdır. Yani plazma ferritin konsantrasyonu vücut demir depolarını yansıtmaktadır (5,7,12,15).

Ferritin aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır ve demirden bağımsız olarak inflamatuar sitokin ve oksidatif stres ile sentezi ilişkilidir. Hücre içi ferritinin aksine plazma ferritini glikozillenmiştir. Askorbik asit, lizozomal otofajiyi geciktirerek ferritinin yıkılmasını önler (8). Ferritin yıkılınca ya protein ve demir açığa çıkar ya da hemosiderin oluşur (8). Lizozomal zarlarda ferritin moleküllerinin %50'si demir içeren agregatlar oluşturabilir, bunlara hemosiderin adı verilir (14). Hemosiderin suda çözünmez, normalde monosit ve makrofajlar içerisinde oluşturulur. Ama patolojik durumlarda her dokuda fazla miktarda birikir. Hemosiderinin içerdiği demir ferritinden daha fazladır (8). Genellikle apoferritin sentezinin ve demir tarafından tutulmasının fazla olduğu demir yüklenmesi durumlarında görülür. Hemosiderinin içindeki demir hemoglobin yapımı için kullanılabilir fakat demirin hemosiderinden mobilizasyonu ferritine göre çok daha yavaştır (12).

Demir eksikliği anemisi (DEA) tanısı koymak için tam kan sayımı, periferik yayma genelde klinisyen için yeterlidir. DEA tanısı konulan hastada oral demir tedavisi başladıktan sonra cevap alınamaması veya yetersiz cevap alınması durumunda klinisyen zayıf hasta toleransı, yetersiz demir emilimi, yanlış tanı, devam eden kanama veya kronik hastalık anemisi ayırımını yapamaz. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce serum demir, total demir bağlama seviyesi ve ferritin düzeyleri bakılması uygun maliyetlidir.

Kemik iliğindeki demir depolarını gösteren serum ve plazma ferritin düzeylerine bakılması DEA için altın standarttır. DEA tanısı için ferritin seviyesinin 15 µg/l altında olması uygun gibi görülse de bir çalışmada yeterli demir deposu olmayan hastaların %25'inde serum ferritin seviyelerinin 15 µg/l üstünde olduğu saptanmıştır (16). Bu nedenle DEA için ferritin seviyesinde daha yüksek bir eşik değer daha uygundur. Enfeksiyöz veya enflamatuvar bir hastalığı olmayan anemik hastalarda ferritin için 30-41 µg/l'nin eşik değer alınması durumunda sensitivite %92-98 spesifite %98-99 arasındadır (16).

Gebelerin dahil edildiği bir çalışmada serum ferritin düzeyinin 30 µg/l altında olmasının, depo demirinin yetersizliğini en uygun olarak gösterdiği saptanmıştır (17). DEA için tarama testi olarak kullanıldığında %90 sensitivite ve %85 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir.

2.1.5. Demirin vücuttan atılımı

Vücudun demir dengesini sağlayan faktörlerden biri olan fizyolojik kayıp daha sabit ve sınırlıdır. Bununla beraber normalde 1 mg/gün olan kaybın demir eksikliği anemisinde 0,5 mg/gün'e düştüğü, vücutta demir fazlalığı olduğu durumlarda ise kaybın 2 mg/gün'e kadar çıktığı saptanmıştır (9). Demirin başlıca atılım yerleri barsak hücreleri, safra, dışkı, tırnaklar, saç ve idrardır. Sağlıklı erişkin erkeğe göre kadınlardaki kaybın menstrüasyonla kaybedilen demirin eklenmesi ile daha fazla olduğu saptanmıştır (4,8).

2.2. GEBELİKTE HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Normal gebelik, fetoplasental ünite devamlılığı için neredeyse her organda değişikliklerle karakterizedir. Gebelik sırasında oluşan hematolojik değişikliklerin en göze çarpanı kan hacmi ve koagulasyon mekanizmasındaki değişikliklerdir (18).

2.2.1. Kan hacmi ve eritrosit kitlesi

Gebelik boyunca kan hacmi belirgin oranda artar. Miada yakın normal gebelerde kan hacminin gebelik öncesine göre %40-45 oranında arttığı gözlenmiştir. Kan hacmindeki artış her gebede değişiklik gösterebilir. Hipervoleminin gelişimi için fetusun bulunması şart değildir. Bazı mol hidatiform vakalarında da kan hacmi artışı gösterilmiştir (18-20). Plazma hacmindeki bu artış fetus ağırlığı ile orantılıdır ve çoğul gebeliklerde daha fazladır (2).

Gebeliğin indüklediği hipervoleminin birçok önemli fonksiyonu vardır:

1. Vasküler yapıları ile birlikte hipertrofiye uğramış gebe uterusun ihtiyaçlarını karşılar
2. Supin pozisyonda ve ayakta fetusu ve anneyi yetersiz venöz dönüşün etkilerine karşı korur
3. Anneyi doğum sırasında meydana gelen kan kaybının olası etkilerinden korur (19)

Maternal kan hacmi ilk trimesterde artmaya başlar, en fazla artış ikinci trimesterde olur. Üçüncü trimesterde daha yavaş artarak gebeliğin son haftalarında plato çizer (19-21).

Gebeliğin normal seyrinde kan hacmi %47 ve eritrosit miktarı %17 artar. Bunun sonucunda hemodilüsyon meydana gelir. Hemodilüsyon 22-34. haftalarda en üst seviyeye ulaşır (18,22). Bu dilüsyonel anemi gebeliğin fizyolojik anemisi olarak kabul edilir.

Hemoglobin, hematokrit ve eritrosit sayısı azalır. Ortalama eritrosit hacminde (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonunda (MCHC) değişiklik gözlenmez. Bu iki ölçüm dilüsyonel anemi ile demir eksikliği anemisinin ayırımı için kullanılır (2,22). Demir desteği yapılmayan miadındaki gebelerde eritrosit kütleindeki toplam artış ortalama %18 (250-450 ml)'dir. Yeterli demir desteği yapılan gebelerde eritrosit kitlesi daha fazla (%30) artar (18).

Normal bir gebelikte kemik iliğinde orta derecede eritroid hiperplazi vardır. Retikülosit miktarı ve genç eritrosit oranı artmıştır. Bunun esas nedeni 2 ile 3 kat artan maternal eritropoetin düzeyidir. Eritropoetin düzeyindeki bu artış 23. gebelik haftasından sonra gözlenir. Eritrosit ömrü değişmemiştir. Maternal eritrosit

difosfogliserat aktivitesi artmıştır. Bu durum, maternal fizyolojik alkalozu rağmen fetusa oksijen geçişini kolaylaştırır (18,23).

Gebelikte kan hacmindeki değişikliklerinin regülasyonunda renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ile birlikte çalışan atrial natriüretik peptit de rol oynar. Atrial miyositlerden salınan alfa, beta ve delta olmak üzere üç ayrı formu olan peptidinin önemli rol oynadığı saptanmıştır. Normal gebelerde termde atrial natriüretik peptit ortalama %40 artmaktadır. Doğumu izleyen ilk haftada ise artış %150 olmaktadır. Bu postpartum diürez artışını açıklamaktadır (18) .

2.2.2. Gebelikte anemi

Normal hemoglobin düzeyi 14.0 ± 2.0 g/dl'dir. Bazı merkezler gebelerde anemi tanımı için 10.5 g/dl veya 11.0 g/dl gibi daha düşük seviyeleri alırlar. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre gebelikte anemi; gebeliğin herhangi bir döneminde hemoglobin seviyesinin 11 g/dl'nin altında olmasıdır (2).

Gebelikte hemoglobin değeri değişkendir ve 2. trimesterde en düşük seviyelerine ulaşır. Bu yüzden Amerika Birleşik Devletleri hastalık kontrol merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 1980 yılında gebelerde anemiyi 1. ve 3. trimesterde 11.0 g/dl'nin altı ve 2. trimesterde 10.5 g/dl'nin altı olarak tanımlamıştır (19,21).

Gebelikte anemi sebepleri Tablo 2'de gösterilmektedir (2,19,21).

Tablo 2: Gebelikte anemi sebepleri

Edinilmiş anemiler

- Demir eksikliği anemisi
- Kan kaybına bağlı anemi
- Enflamasyon ve maligniteye bağlı anemi
- Megaloblastik anemi
- Edinsel hemolitik anemi
- Aplastik veya hipoplastik anemi

Kalıtsal anemiler

- Talassemiler
- Orak hücreli anemi
- Diğer hemoglobinopatiler
- Kalıtsal hemolitik anemiler

Gebelik ve lohusalıktaki en sık anemi nedenleri demir eksikliği ve akut kan kaybıdır. Demir eksikliği anemisinin en sık sebebi ise nutrisyonel eksikliklerdir (19). Gebeliğin başında anemik olmayan, gebeliğinde ve doğumdan sonra demir desteği verilmeyenlerde demir depolarının doğumdan iki yıl sonra normale döndüğü saptanmıştır. Diyet ile demir alamayanlarda bu süre daha uzun olacağından gebelikte ve emzirme döneminde demir desteği gerekmektedir (18).

1967 yılında Scott ve Pritchard “en sağlıklı kadında bile demir depoları sınırlıdır” demişlerdir. En temel sebep menstruel kayıplardır. Bir kadının yaklaşık 1.5-2.0 mg günlük demir ihtiyacı vardır. Gebelikte ihtiyaç daha da artar (20). Bu miktar gebelikte 3.5-4.4 mg/gün’dür. Gebelik süresi ilerledikçe ihtiyaç artar. Gebeliğin ikinci yarısında ortalama demir gereksinimi 6-7 mg/gün’dür (18,24). İlk 10 haftada günlük demir ihtiyacı 0.8 mg, 11-20. haftalar arasında 3.7 mg, 21-30. haftalar arasında 5.7 mg ve 31-40. haftalar arasında ise 7.5 mg’dır (24). Fetus toplam demir gereksiniminin hemen hemen tamamını gebeliğin son 12 haftasında alır (18).

2.2.3. Anneden fetusa demir transportu

Anneden fetusa demir geçişi konsantrasyon gradyentinin tersine gerçekleşir. Annenin ve fetusun demir metabolizmasının kontrolü birbirinden bağımsız sistemler tarafından yapılır. Fetusun demir kaynağı regülasyonunda plasenta anahtar rol oynar. Ferritin sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast tabakasında bulunmaktadır (25).

Demir anneden fetusa sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast hücre tabakasından birçok demir taşıyıcı aracılığı ile aktif transportla geçer. İki adet ferrik demir atomu maternal Tf’e bağlanır. Bu da sinsityotrofoblastik membranın apikalinde bulunan transferin reseptörüne (TfR) bağlanır. Bağlanma sonrası demir-Tf-TfR kompleksi bütün olarak endositozla alınır. DMT-1 sinsityotrofoblastın sitoplazmasında yerleşmiştir. ApoTf/TfR apikal hücre yüzeyine dönmeden ferrö demir endosomal membrandan sitoplazmaya geçer. Maternal Tf fetal dolaşıma geçemez. Demirin trofoblast sitoplazmasından fetal dolaşıma geçişi hala net değildir. Bununla birlikte sinsityotrofoblastın bazal membranında yerleşen ferroportin (membrana bağlı demir taşıyıcı) bu görevi yapıyor olabilir. Alternatif olarak bazal membranda yerleşmiş olan fetal apoTf/TfR sitoplazmik havuzdan demiri endositozla alıyor olabilir. Fetal dolaşıma geçen demir hemen kullanılır ya da depo edilir (26).

Üçüncü trimesterde doğan infantın toplam vücut demiri yaklaşık 75 mg/kg’dır. Term bir infant toplam vücut demirinin üçte ikisini üçüncü trimesterde alır. Toplam

vücut demirinin %65-80'ı kırmızı hücrelerdeki hemoglobinde bulunur. Kalanı demir içeren proteinler (miyoglobin, sitokrom) ve depo demiri arasında paylaşılır (26,27).

Gelişim sırasındaki demir eksikliği eritrositler, kalp, iskelet kasları ve gastrointestinal sistem gibi çoklu organ sistemlerine etki ederek büyümeyi engeller. Belki de demir eksikliğinden en çok etkilenen gelişmekte olan beyindir. Nörofizyolojik çalışmalarda erken demir eksikliğinin infantın kognitif fonksiyonlarını kötü etkilediği ve bunun uzun zaman sonra ortaya çıkabileceği saptanmıştır (26-28).

2.2.4. Gebelikte demir desteği

Gebelikte demir takviyesi için Cochrane veri tabanı incelenmiş; demir tedavisi ile ilgili tüm çalışmalarda; plasebo alan kadınların serum ferritin ve hemoglobin düzeyi demir alan kadınlardan belirgin olarak düşük saptanmıştır. Bu fark postpartum 24. haftaya kadar devam etmektedir. Çalışmalarda demir desteği almayan kadınların çoğunda demir eksikliği veya demir eksikliği anemisi olduğu saptanmıştır (24).

Gebelikte demir eksikliğini önlemek için demir desteği verilmelidir. Demir takviyesi genel veya seçici olarak uygulanabilir. Seçici yaklaşımda profilaktik demir almadan anemi ile başa çıkabilecek kadınları belirlemek amacıyla erken gebelik döneminde serum ferritin düzeylerine bakılmalıdır (24).

Amerika Birleşik Devletleri'nde düşük demir deposu veya anemisi olan kadınlara hemoglobin ve serum ferritin düzeylerine bakılarak farklı dozlarda demir replasmanı yapılmaktadır. Üçüncü trimesterde bütün kadınlara demir verilmektedir ancak doz hemoglobin konsantrasyonuna göre ayarlanmaktadır. CDC ve American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) gebelik boyunca demir eksikliği profilaksisi için 30 mg/gün demir desteği verilmesini önermektedir (29).

Norveç'te seçici yaklaşım benimsenmektedir. İsveç ulusal beslenme kurulu, gebeliğin 20. haftasından itibaren 100 mg/gün rutin demir desteğini önermektedir. Danimarka ulusal sağlık kurulu gebeliğin 20. haftasından itibaren 60-70 mg/gün profilaktik demir desteği kullanılmasını önermektedir (24).

Dünya sağlık örgütü (WHO) aneminin ve demir eksikliğinin yaygın olduğu ülkelerde 120 mg/gün demir desteği kullanılmasını önermektedir (30). Yapılan çalışmalarda 65mg/gün demir (Fe ++) desteği verilen gebelerin %80-90'ında demir eksikliğinin ve demir eksikliği anemisinin önlendiği gösterilmiştir. Günlük 40 mg demir (Fe ++) ile benzer sonuçlar bildirilmiştir. Demir eksikliğini önleyen minimum efektif doz netleşmemiştir (24).

Yapılan başka bir çalışmada günlük demir desteğinin demir eksikliğini ve demir eksikliği anemisini önlemede etkili olduğu saptanmıştır (31).

Ciddi aneminin önlenmesi gebelik sonuçlarını iyileştirilebilir. Çin’ de yapılan bir çalışmada demir ve folik asit desteği verilen gebelerde sadece folat desteği verilenlere kıyasla daha az erken neonatal ölüm ve 34. hafta altında doğum saptanmıştır. Nepal’de yapılan 4926 gebe kadın ve 4130 canlı yenidoğanı içeren bir çalışmada antenatal folik asit ve demir desteğinin düşük doğum ağırlığı riskini azalttığı gösterilmiştir (32).

Gebelikte her ne kadar demir Emilimi artsa da gebeliğin en geç 20. haftasında demir desteğine başlanmalıdır. Emilimi arttırmak için demir tabletleri iki öğün arasında alınmalıdır (24).

Son yıllarda günlük demir desteği kullanımı yerini haftada bir veya iki kez intermittan kullanıma bırakmıştır (30,33-36). Günlük kullanımda hasta uyumu zordur ve yüksek doz günlük demir kullanımında yan etkiler fazladır. Alternatif olarak geç salınımlı preparatlar ve intermittan oral demir desteği ile hasta uyumu artmakta ve yan etkiler azalmaktadır (30,33-35). Bazı çalışmalarda günlük ve haftalık demir desteğinin her ikisinin de etkili olduğu, ancak günlük demir desteğinin daha etkili olduğu ve demir depolarını da doldurduğu bildirilmiştir (33,36).

Bir diğer yöntem ise doğurganlık çağındaki tüm kadınlara demir eksikliğini önleyici intermittan demir desteği verilmesidir (30,35). Demir eksikliği ve anemi adet gören ve gebe kadınlarda gelişmiş ülkelerde bile yaygındır (35).

Gelişmekte olan ülkelerde kadınların %50’sinden fazlası demir eksikliği anemisinden olumsuz etkilenmektedir. Demir eksikliği anemisi ayrıca adölesan kızlarda da yaygındır. Ani büyüme ve menstruasyonun başlaması ile birlikte demir ihtiyacı artmaktadır (37). Bu genç kadınlardaki düşük depo demiri (gelişmekte olan ülkelerde 20 yaş civarında gebe kalındığı göz önüne alınırsa) gebelikte demir eksikliği anemisinin ortaya çıkmasına neden olacaktır. Bu nedenle 2. ve 3. trimesterdeki demir desteğine ek olarak adölesan kızlara gebe kalmadan önce demir desteği verilmelidir (37-39).

2.3. İNTRAUTERİN GELİŞME KISITLILIĞI

Prenatal bakımın en önemli amaçlarından biri fetusta gelişme kısıtlılığı riski olup olmadığını belirlemektir. Fetal gelişim önemlidir çünkü neonatal kilo persentilleri ile kötü perinatal sonuçlar ilişkilidir. Özellikle gestasyonel yaşa göre 3. persentilin altında olanlarda risk artar (40).

İntrauterin gelişme kısıtlılığının (IUGK) yetişkin hayatta hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı ve diyabet ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (41-43).

Genel toplumda IUGK için prenatal tarama, gelişme kısıtlılığı ve gebelik yaşına göre küçük fetuslar (SGA) için risk faktörlerini tanımlayarak başlar. Risk faktörlerine ve fizik muayeneye göre IUGK şüphesi olan hastalarda fetus, plasenta ve amniyotik sıvı detaylı olarak USG ile incelenmelidir. Prenatal taramadaki amaç gelişme kısıtlılığı nedeniyle artan mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır. Ancak eldeki veriler IUGK' nın antenatal taramasının perinatal sonuçları iyileştirmede göstermektedir (44).

2.3.1. Tanımlama

Fetal büyümenin bozulması doğumda anormal vücut ağırlığı ve orantısız vücut gelişimi ile sonuçlanabilir. Fetal gelişim bozukluğu olan IUGK ve makrozomi artmış perinatal mortalite, kısa ve uzun dönem artmış morbidite ile ilişkilidir. Son 4 dekada fetal gelişim bozukluklarının perinatal tanısı çok ilerlemiştir.

SGA terimi, genelde IUGK ile eşanlamlı olarak kullanılmakla beraber içerik olarak farklı durumları ifade eder. Doğum tartısı beklenenin altında olan term bir yenidoğanda IUGK olabilir, fakat yenidoğan SGA olmayabilir. SGA'ya sebep olan faktörler, IUGK'de olduğu gibi patolojik olabilir ya da sağlıklı ve ufak bebekte olduğu gibi patolojik olmayabilir. Gebelik haftası ve ağırlık gözönüne alınarak geliştirilmiş standart büyüme eğrilerine göre 10. persantilin altında doğan her bebekte gelişme kısıtlılığı tanımlanır (45). Bu tanımlama eksik olabilir çünkü yapısal olarak küçük olan fetusları, gelişme kısıtlılığı olan küçük fetusları ve gelişme kısıtlılığı olan ama küçük olmayan fetusları ayırt etmemize yardımcı olmamaktadır. Bazı çalışmalarda büyüme egrilerine göre 3. ve 5. persantilin altı gelişme kısıtlılığı olarak tanımlanmıştır (46,47).

SGA'sı olan bir fetusta gelişme kısıtlılığı olabilir veya yapısal olarak küçük olabilir. Gestasyonel yaşa göre tahmini fetal ağırlıkları 10. persentilin altında olanların %70' inde cinsiyet, ırk, parite ve vücut kitle indeksi (BMI) gibi çevresel faktörler rol

oynamaktadır. Bu fetuslarda perinatal mortalite ve morbidite artmamaktadır (48). SGA'lı fetus kendi büyüme potansiyelini tamamlamıştır. IUGK'si olan fetus ise kendi büyüme potansiyelini tamamlayamamıştır.

IUGK' lı fetusu sağlıklı fakat yapısal olarak küçük bir fetustan ayırmak için çok sayıda uygulama vardır. Bunların bir kısmı fetal değerlendirme için kullanılırken bir kısmı da yenidoğana uygulanabilir (ponderal index, cilt altı kalınlığı, çekirdekli kırmızı küre varlığı) (49).

Fetal gelişim üç fazdan oluşur. Birinci fazda hücresel hiperplazi olur ve 16. gebelik haftasına kadar devam eder. İkinci fazda hiperplazi ve hipertrofi bir arada olur. On altıncı ve 32. haftalar arasında olan bu fazda hücre sayı ve boyutunda artış izlenir. Hücresel hipertrofinin olduğu son faz ise 32. haftadan miada kadar devam eder ve hücre boyutunda hızlı bir artış ile karakterizedir. Normal tekiz gebelikte 14-15. haftaya kadar 5 g/gün olan fetal ağırlık artışı 20. haftaya kadar 10 g/gün' e çıkar. Otuz ikinci haftada fetal ağırlık 30-35 g/gün artarken bu haftadan sonra artış yavaşlar (50).

IUGK tanımında iki komponentin varlığından bahsebiliriz;

1. Doğum ağırlığının 10.persantilin altında olması
2. Fetusun normal intrinsek büyüme potansiyeline ulaşmasını engelleyen patolojilerin varlığı

SGA tanımında ise bu komponentler farklıdır;

1. Doğum ağırlığının 10.persantilin altında oluşu
2. Fetusun beklenen büyüme potansiyeline ulaşması ve patolojik nedenlerin yokluğu

Yenidoğanlar doğum ağırlığı ve yüzdeliklerine (persantil) göre şu şekilde sınıflanır:

- Gebelik yaşına göre çok ufak (<3.persantil)
- Gebelik yaşına göre ufak (SGA,10. persantil)
- Gebelik yaşına göre uygun (AGA,10-90.persantiller arası)
- Gebelik yaşına göre büyük(LGA, >90. persantil) (51)

Tablo-3: Tekil canlı doğuma dayalı gebelik yaşı için yaklaşık doğum ağırlığı persantilleri

HAFTA	3. per	10. per	50. per	90. per	97. per
20	248	275	331	387	414
21	299	331	399	467	499

22	359	398	478	559	598
23	426	471	568	665	710
24	503	556	670	784	838
25	589	652	785	918	981
26	685	758	913	1068	1141
27	791	876	1055	1234	1319
28	908	1004	1210	1416	1513
29	1034	1145	1379	1613	1724
30	1169	1294	1559	1824	1649
31	1313	1453	1751	2049	2189
32	1465	1621	1953	2285	2441
33	1622	1794	2162	2530	2703
34	1783	1973	2377	2781	2971
35	1946	2154	2595	3036	3244
36	2110	2335	2813	3291	3516
37	2271	2513	3028	3543	3785
38	2427	2686	3236	3786	4045
39	2576	2851	3435	4019	4294
40	2714	3004	3619	4234	4524

IUGK, fetal ve neonatal ölümle en sık karşılaşılan problemlerden biri olduğu için fetal büyümede azalmanın belirlenmesi perinatolojide çok önemli bir yer tutar. Bir çalışmaya gelişme kısıtlılığı olan 10135 fetus dahil edilmiş ve gebelikleri boyunca takip edilmiştir. Bu çalışmaya göre zamanında tanı konulamayan ve takip edilmeyen IUGK'lilerde mortalitede ve morbiditede %60 artış saptanmıştır (51). IUGK'nın önemi sadece perinatal mortalitenin artışından kaynaklanmamaktadır. Konjenital anomaliler, asfiksi, mekonyum aspirasyonu, persistan fetal dolaşım, hipotermi, hipoglisemi, hipokalsemi ve polisitemi risklerinde de artış olmaktadır.

IUGK insidansı coğrafi bölgeye, popülasyona ve kullanılan büyüme eğrisi tablolarına göre değişmektedir. Maternal yaş, ırk, sosyal statü, deniz seviyesinden yüksekte yaşama, fetal cinsiyet, parite gibi birçok patojen olmayan faktör insidansı etkilemektedir (52).

2.3.2. Sınıflama

Patolojinin ortaya çıkış zamanı ve ultrasonografi ölçümleri göz önüne alınarak IUGK iki sınıfa ayrılmaktadır.

1. Simetrik (% 20-30)
2. Asimetrik (% 70-80)

Campbell ve Thomps 1977 yılında IUGK'si olan bebekleri, orantılı olarak küçük anlamında simetrik ve orantısız olarak abdominal büyümede geri kalmış anlamında asimetrik olarak alt gruplara ayırmak için sonografik baş-abdomen çevresi oranı (HC/AC) kullanımını tanımlamışlardır. Bu yazarlar, yaklaşık 500 normal fetusu inceleyerek HC/AC oranı normlarını oluşturmuşlar ve uteroplasental yetmezlik riski altında olan 31 fetusta bu normların kullanımını değerlendirmişlerdir. HC/AC oranı %95'in üzerinde olan fetusların, %70'ini asimetrik olarak tanımlamışlardır (53). Yapılan başka bir çalışmada ise SGA'sı olmayan fetusların %79'unda HC/AC oranı normal bulunmuştur. IUGK'si olan hastaların %21'inde ise anormal bulunmuştur(54). Farklı etyolojilere bağlı IUGK'yi saptamada HC/AC oranlarının sensitivitesi, spesifitesi, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %36, %90, %67 ve % 72 olarak saptanmıştır (54). Başka bir tanı yöntemi olan FL/AC oranı da kullanılmıştır. Bir çalışmada IUGK'yi saptamada FL/AC oranının sensitivitesi, spesifitesi, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %30, %91, %14 ve % 96 olarak saptanmıştır. Bu nedenle genel popülasyonda FL/AC oranının IUGK taramasında kullanımı uygun değildir (55).

Genellikle ilk 16 haftada ortaya çıkan olumsuz etkiler hücre sayısı ve büyüklüğünde azalmaya yol açarak fetusta simetrik gelişme kısıtlılığına neden olmaktadır. Anöploidi, anöploidi olmayan sendromlar ve viral enfeksiyonlar hücrede hiperplazi aşamasında büyümeyi etkiler ve simetrik IUGK ile sonuçlanabilir (56). Asimetrik gelişme kısıtlılığında, karın çevresi ve vücudun alt bölgelerinin gelişiminde belirgin gerilik izlenirken baş gelişimi korunmaktadır. Asimetrik büyüme iki süreçten kaynaklanır. Bunlardan ilki kısıtlı besin desteği sonucunda glikojen depolarının tükenmesine bağlı olarak karaciğer hacminin azalması ve bunun sonucunda karın çevresinin azalmasıdır. Diğeri ise plasental kan akımı direncindeki artış sonucu sağ kalbin önündeki yükün artması, bunun sonucunda merkezi şantlar ve fetal dolaşımda paralel düzenlenmeye bağlı olarak kalp debisinin sol ventriküle doğru yönelmesidir.

Böylece vücudun üst kısmına kan ve besin desteği artarak beyinde rölatif korunma sağlanmaktadır (56).

Dashe ve arkadaşları 1364 IUGK'li hastayı dahil ettiği bir çalışmada simetrik IUGK'nin daha çok görüldüğü ve asimetrik olanlara göre daha iyi prognozlu olduğunu saptamıştır (56). Bu çalışmada gelişme kısıtlılığının simetrik veya asimetrik oluşunun klinik yönetimde çok da fazla önem taşımadığı da saptanmıştır.

Tablo 4: Simetrik ve Asimetrik IUGK'nın karşılaştırılması

	Simetrik	Asimetrik
Nedenler	Genetik, TORCH, alkol, malnutrisyon, ilaç, sigara	Uteroplasental yetmezlik
Etkilenme zamanı	28.haftadan önce	28.haftadan sonra
Hücre sayısı	Azalmış (hipoplazi)	Normal
Hücre büyüklüğü	Normal	Azalmış(hipotrofi)
Baş çevresi	Küçük	Normal
Karaciğer, timus boyutu	Azalmış	Azalmış
Beyin / KC ağırlık oranı	Normal	Artmış
Plasental büyüklük	Normal	Azalmış
Konjenital anomaliler	Sık	Nadir
Sonografik BPD ölçümü	Küçük	Normal
Sonografik AC ölçümü	Küçük	Küçük
Sonografik HC/AC oranı	Normal	Artmış
Doppler indeksleri	Artmış	Artmış
Gelişimi yakalama hızı	Kötü	İyi

2.3.3. Etiyoloji

Fetal büyüme ilk trimesterde hiperplazi, ikinci trimesterde hiperplazi ve hipertrofi ve üçüncü trimesterde esas olarak hipertrofi ile karakterizedir. Patolojinin başladığı trimesterde hakim olan büyüme şekline göre fetus simetrik veya asimetrik olarak etkilenmektedir (57).

Tablo 5: IUGK' ye neden olan faktörler

Plasental faktörler

- *plasenta dekolmanı
- *plasenta previa
- *tromboz ve infarkt
- *desuidit
- *plasentit ve vaskulit
- *koryoamnionit
- *plasental kist ve koranjiom

Fetal faktörler

- *enfeksiyon
- *kalp hastalığı
- *malformasyonlar
- *kromozomal anomaliler
- *morfolojik anomaliler

Uterin faktörler

- *azalmış uteroplasental akım
- *desidual spiral arterlerin aterosklerozu
- *preeklampsi
- *diabetes mellitus
- *fibromyom

Maternal faktörler

- *renal hastalıklar
- *asidoz
- *anemi
- * ateş
- *ilaçlar
- *sigara ve alkol
- *kardiorespiratuvar hastalıklar

2.3.3.1. Plasental faktörler

Plasental tümörler, mozaizm, lokalizasyon anomalileri (plasenta previa, plasenta accreata) büyüme kısıtlılığına neden olabilir. Plasental kitlenin rölatif olarak azalması da fetusun büyümesini etkiler. Bu yüzden plasenta circumvallata, parsiyel

plasenta dekolmanı, plasenta accreata, plasental enfarktüs ve hemanjioma da IUGK ile sonuçlanabilir.

Tek umbilikal arter varlığında, tüm kotiledonlardan fetusa doğru yetersiz kan akımı nedeniyle IUGK gelişmektedir. Hemanjiomlarda yeterli gaz ve metabolit değişimi için gerekli alanın azalmasına bağlı olarak IUGK gelişmektedir. Plasenta previada ise aşağı uterin segment gibi perfüzyonun az olduğu bir alana implantasyon sonucu IUGK gelişmektedir. Circumvallate plasenta ve plasenta previa da IUGK daha hafif sınırlardadır (58,59).

2.3.3.2. Uterin faktörler

Müllerian anomaliler, uterin myomlar gibi uterin patolojilerde IUGK gelişebilir. Bu durum plasental dolaşımın yeterli olmamasından kaynaklanmaktadır.

2.3.3.3 Fetal etyolojik faktörler

A) Anöplöidi

Fetal kromozomal anomaliler, IUGK ile yakından ilişkilidir. IUGK'si olanların yaklaşık %7'sinde anöplödiye rastlanır. Rochelson ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, otozomal trizomili fetusların plasentalarının tersiyer stem villuslarındaki musküler arterlerde azalma tespit etmişlerdir. Bunun plasental yetmezliğe ve ağır IUGK'ye yol açtığını göstermişlerdir (60). Trizomi 21'lerde %30 oranında büyüme kısıtlılığı görülürken bu oran trizomi 18'de %90'dır. Asimetrik IUGK'si olanların çoğunda yapısal anomaliye rastlanmamış ve 23. haftadan sonra kromozomal anomali izlenmemiştir. IUGK'li bir fetusa kromozomal anomalinin eşlik etmesinin %10'un altında olduğu saptanmıştır (61). Erken başlangıçlı büyüme kısıtlılığı olanlarda trizomi 13 ve 18 riski yüksek bulunmuştur (62).

B) Fetal malformasyonlar

CDC tarafından yapılan toplum bazlı bir çalışmada, konjenital malformasyonlu yenidoğanların %22'sinde IUGK saptanmıştır (63). Bunların çoğunda konjenital kalp defekti, anensefali ve batin ön duvar defekti olduğu görülmüştür. Herhangi bir malformasyon veya anöplöidi olmadan da tek umbilikal arter varlığında IUGK görülebilmektedir.

C) Perinatal enfeksiyonlar

IUGK'nin %5-10'u intrauterin viral veya protozoal enfeksiyonlara bağlanmaktadır. Viral ajanlar arasında Rubella, CMV, HIV ve Varisella Zoster virusu

da yer almaktadır. Büyüme kısıtlılığının mekanizması olarak da hücre sayısının enfeksiyona bağlı olarak azalması öne sürülmektedir. Protozoal enfeksiyonlardan malarya ve toksoplazma IUGK'ye neden olabilmektedir. Bakteriyel enfeksiyonlar IUGK'ye çok neden olmasa da subklinik bakteriyel enfeksiyon ve inflamasyonların koryoamnionite neden olarak fetal gelişimi etkileyebileceği gösterilmiştir. Ayrıca ekstragenital enfeksiyonlar da fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkili olabilir. Yapılan bir çalışmada annedeki periodontal enfeksiyonların preterm eyleme ve düşük doğum ağırlığına yol açtığı gösterilmiştir (64).

D) Preterm doğum

Prematürite ile fetal büyüme kısıtlılığı arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir (65). IUGK'si olan fetusun intrauterin ortamdaki stres faktörlerine cevap olarak preterm eylemi başlattığı düşünülmektedir (66).

E) Çoğul gebelikler

Çoğul gebelikler 30-32. haftaya kadar tekil gebeliklerdeki fetuslarla aynı büyüme eğrisine sahipken, sonradan ikizlerin büyümesi geri kalmaktadır. Fetus sayısı çoğaldıkça büyümedeki kısıtlılık daha erken başlamaktadır (67).

2.3.3.4. Maternal etyolojik faktörler

A) Maternal hipertansif hastalıklar

IUGK'si olan gebeliklerin %30-40'ında annede hipertansiyon görülmektedir. Preeklamps, otoimmün hastalıklar, kronik nefropati, pregestasyonel diyabet gibi maternal hastalıklar IUGK'ye neden olabilir.

-Preeklamps; Preeklamps hastalarında görülen IUGK'nin temel nedeni plasental vasküler yataktaki kan akımının azalmasıdır. Normal gebeliklerde damarlardaki musküloelastik dokunun kaybolması damarların genişlemesine ve intervillöz alanlara daha çok kan akımına neden olmaktadır. Hipertansiyonla seyreden gebeliklerde bu mekanizmada bozukluk meydana gelmektedir. İkinci trimesterde endovasküler trofoblast migrasyonu inhibe olmakta, uteroplazental arterlerin myometriyal segmentleri daralmakta ve uyarılara yanıt vermektedir. Preeklampside genelde asimetric IUGK görülmektedir. Fetal baş büyümesi normal olup karaciğer, kalp, timus, dalak, pankreas ve adrenal bezin boyutları küçüktür (68-70).

-Transient (geçici) HT;

-Kronik HT;

-Akut hipertansiyon ile süperempoze olmuş kronik hipertansiyon;

-Gestasyonel proteinüri;

B) Maternal otoimmün hastalıklar

Maternal otoimmün hastalıkların özellikle vasküler yapıları tutanları IUGK ile ilişkili bulunmuştur. Antifosfolipid antikor sendromu olan annelerde, fetal büyümenin etkilendiği görülmüştür. İki sınıf antifosfolipid antikor fetal büyüme kısıtlılığına sıklıkla eşlik etmektedir;

-Antikardiolipin antikor

-Lupus antikoagulanı

Yasuda ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada doğum kilosu 10. persantilin altında olan bebeklerin annelerinin %24'ünde antifosfolipid antikorlar pozitif saptanmıştır (71). Sistemik lupus eritromatozusta, kanda dolaşan otoantikorlar ve lupus antikoagulanına bağlı plasental infarktüs ve intervillöz trombüsler oluşmaktadır. Sonuçta bu trombüsler de plasental patolojilere yol açmaktadır. Ayrıca lupus antikoagulanı nedeniyle vasküler endotel hücrelerden prostasiklin salınımı inhibe olmakta ve trombositlerdeki hücre zarı lipidleri eriyerek tromboksan A2'nin serbestleşmesine neden olmaktadır. Bu da plasental vasküler yataktaki kan akımının azalmasına neden olmaktadır.

C) Maternal kronik sistemik hastalıklar

Maternal renal hastalıklar, renal disfonksiyon ve hipertansiyon nedeniyle plasental kan akımı azalmakta ve IUGK'ye sebep olmaktadır (72).

Özellikle orak hücreli anemi olmak üzere, tüm ciddi anemilerde (hemoglobin <10 g/dl) IUGK sıklığı belirgin olarak artmaktadır. Orak hücreli anemide arkuat arterlerdeki eritrositlerin oraklaşmanın buna neden olduğu düşünülmektedir (73).

D) Annenin yaşam tarzı

Maternal sigara kullanımı IUGK'nin %30-40'ından sorumlu tutulmaktadır. Gebelikte sigara kullanımı nikotin, karbon monoksit, siyanit gibi metabolitlerin hemodinamiğe etkisi ile IUGK'ye neden olmaktadır. Sigara içenlerde plazma volüm artışı yetersiz olmakta, maternal plazma karbonmonoksit seviyesi ve maternal kan vizkozitesi artmaktadır. Buna bağlı olarak fetal kan karbonmonoksit seviyesi ve fetal kan vizkozitesi artmaktadır. Sonuç olarak fetal gelişim etkilenmektedir. Gebelikte kan hacminin artması sonucu total oksijen kapasitesi artmaktadır. Sigara içen annelerde ise nikotinin vazokonstriktör etkisi ile uteroplazental perfüzyon bozulmaktadır.

Karbonmonoksit oksijen ile bağı olan hemoglobinle (hb) reaksiyona girerek oksijen taşıma kapasitesini azaltmaktadır. Pasif sigara maruziyetinde bile IUGK sıklığı artmaktadır (74-76).

Gebelikte alkol tüketimi fetal alkol sendromuna neden olabilmektedir (77). Alkolün özellikle ilk trimesterde kullanımı fetal alkol sendromuna yol açmakta, son trimesterde kullanımı ise fetal ağırlığı azaltmaktadır. Plasentanın alkol metabolitlerini yeterince hızlı yıkamaması ve fetal dokuların alkolü yıkma hızının maternal dokulara göre daha yavaş olması nedeniyle fetus maternal alkol kullanımından etkilenmektedir (78). Yapılan çalışmalarda intrauterin kokain maruziyetinin de fetal büyümeyi yavaşlattığı tespit edilmiştir (79).

E) Annenin kullandığı terapötik ajanlar

Birçok terapötik ajanın IUGK'ye neden olabildiği gösterilmiştir. Özellikle antineoplastik ajanlar, antikonvülzanlar, beta blokerler ve steroidlerin bu etkileri bilinmektedir

F) Maternal malnutrisyon

Yetersiz maternal kilo alımı malnutrisyon derecesine göre fetal büyümeyi etkilemektedir (80). Kırkıncı gebelik haftasına kadar 10 kg'ın altında kilo alımı belirgin IUGK riski oluşturmaktadır (81,82).

2.3.4. IUGK'nin tanısı

Perinatal mortalite, kısa ve uzun dönem morbiditeden dolayı IUGK tanısı ivedilikle konulmalıdır. IUGK tanısı objektif fetal parametreler ile koyulur.

Plasental gelişimi etkileyen maternal medikal hastalıklar'ilaç kullanımı ve obstetrik hikaye sorgulanmalıdır. Ailede tromboemboli, önceki gebeliğinde erken dönemde etkilenmiş IUGK ve fetal kayıp hikayesi sorgulanmalıdır. Böyle hikayesi olanlarda antifosfolipid antikor sendromu ve trombofili için maternal testler yapılmalıdır (83).

IUGK tanısında gestasyonel yaştan bilinmesi klinik bir öneme sahiptir. Bunun için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.

Simfizis-fundus ölçümü basit, ucuz ve her zaman uygulanabilirliği olan bir yöntemdir. Çok sayıda tanımı olsa da en sık kullanılan tanımı fundal yüksekliğin gebelik haftasından 3 cm daha küçük olmasıdır. Eğer ölçülen uzunluk ile beklenen uzunluk arasında fark varsa IUGK'den şüphelenilir (84). IUGK taramasında ve tanısında fundal yükseklik ile ilgili çalışmalar çelişkilidir. Yapılan çalışmalarda

antenatal bakım boyunca bu tekniğin kullanılmasının yetersiz olduğu gösterilmiştir (85). Özellikle küçük fetuslarda bu yöntemin sensitivitesi %28-86 arasında bulunmuştur (84-89). Bu yöntem tüm ölçümler aynı klinisyen tarafından yapıldığında daha başarılıdır (90). Maternal boyut, mesane hacmi, parite ve etnik grup sensitiviteyi etkilemektedir (91,92).

USG ile IUGK tanısı için öncelikle gestasyonel hafta doğru belirlenmelidir. Erken USG ölçümleri gebelik haftası hakkında en doğru bilgileri vermektedir (93). İlk trimesterde CRL ölçümü gestasyonel hafta tayininde en doğru yöntemdir. CRL 60 mm'nin üzerine çıkınca güvenilirliği azalmaktadır.

Gestasyonel hafta tahmininde kullanılan ilk parametre BPD'dir. BPD kesitiyle aynı düzlemde alınan HC kesiti BPD'ye göre daha az hata payına sahiptir. İkinci trimester ve sonrasında gestasyonel hafta tahmininde en önemli ve doğru sonucu FL ölçümü vermektedir. Birçok çalışmada IUGK tanısında en hassas tek morfometrik değerlendirmenin azalmış AC olduğu gösterilmiştir (94-99). Yirmi beş hafta üzeri 3616 gebenin dahil edildiği bir çalışmada hastalar doğumdan 2 hafta önce USG ile değerlendirilmiştir. AC ölçümü ile SGA'lı fetuslar %61 sensitivite, %98 spesifite, %86 pozitif prediktif ve %83 negatif prediktif değerle belirlenmiştir (98). IUGK tanısında tek başına AC ölçümü, tek başına HC ve BPD ölçümünden veya bu parametrelerin AC ile kombinasyonundan daha değerlidir. Yapılan başka bir çalışmada ise AC ölçümü asimetrik IUGK'yi saptamada simetrik IUGK'ye nazaran daha sensitif bulunmuştur (100). İlerleyen gebelik haftalarında AC ölçümü daha hassastır (101).

Gestasyonel yaşa göre AC 5. persantilin altında olduğunda hipoksi ve asidemi daha sık izlenmektedir (102). AC ölçümü normal gelişim gösteren ve düşük riskli fetuslarda tek başına fetal ağırlığı saptamada yeterli olurken preterm ve gelişme kısıtlılığı olan fetuslarda yetersiz olabilir (103-105). Bu yetersizliklerden ve pediatriklerin gelişme kısıtlılığı olan infantları tanımlamak için doğum ağırlığını kullandıklarından gelişme kısıtlılığı olanlarda tahmini fetal ağırlık en sık kullanılan yöntem olmuştur. İlk kez 1975 yılında Campbell AC ve HC'yi kullanarak TFA ölçümünü sağlayan bir denklem oluşturmuştur (106). AC, BPD ve FL kullanılarak ölçülen TFA, fetal ağırlığa en yakın sonuçları verir (107).

Altta yatan risk faktörleri veya fizik muayene ile bir kez IUGK'den şüphelenildiğinde tanıyı doğrulamak veya dışlamak için USG yapılmalıdır (103,108). Fetal büyümeyi değerlendirmede en iyi yöntem tahmini fetal ağırlığın, o gebelik haftasındaki olması gereken fetal ağırlıkla karşılaştırılmasıdır. İdeal olan seri ölçümler

yapılarak elde edilen bilgilerdir. Çünkü gebelik dinamik bir süreçtir, tek ölçüm yetersiz olabilmektedir. Önerilen izlem aralığı 3 haftadır, çünkü daha kısa aralıklarla yapılırsa yanlış pozitif tanı olasılığı artmaktadır (109,110). Yapılan bir çalışmada ölçümler arasındaki süre 1,2 ve 4 hafta olduğunda yanlış pozitiflik oranı sırasıyla %31, %17 ve %3 olarak tespit edilmiştir (111).

IUGK tanısının USG ile konulmasında amniyotik sıvı ölçümü de önem taşımaktadır. Gestasyonel yaşını tespit edemediğimiz, geç dönemde başvuran gebelerde AFI ölçümü ve FL/AC oranı ölçümü yardımcı olabilir. AFI bozulmuş renal perfüzyonu dolayısıyla patolojiyi göstermesi açısından önemlidir. SGA'lı fetusu IUGK'si olan fetustan ayırabilmemizi sağlar.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız hastanemiz Eğitim Planlama Kurulu ve Yerel Etik Komite tarafından onaylandı. Çalışmamız Haziran 2010 ile Temmuz 2011 tarihleri arasında T.C.S.B. Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Riskli Gebelik Servisi ve Doğum Salonunda IUGK, SGA ve AGA tanısı koyulan 150 hasta ve onların yenidoğanlarının dahil edildiği bir vaka kontrol çalışmasıdır. Çalışmamızda doğum ağırlığı 10. persantilin altında olan hastaları SGA olarak tanımladık. Doğum ağırlığı 5. persantilin altında olan ve bununla beraber azalmış amniyotik sıvı indeksine ve azalmış doppler kan akımına sahip olanlar IUGK olarak tanımlandı. HC/ AC oranı %95 üzerinde olan IUGK' li hastalar asimetrik IUGK olarak tanımlanmıştır.

Çalışmamızda, SGA'sı ve IUGK'si olan bebeklerin doğum esnasında kord kanında ve maternal kanda hemoglobin, hemotokrit değerleri ve serum ferritin düzeyleri bakılmıştır. Bu değerler AGA tanısı alan yenidoğanlar ve annelerinin hemoglobin, hemotokrit değerleri ve serum ferritin düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda ferritinin fetal büyüme üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza son adet tarihine (SAT) göre 37 hafta ve üstünde olan gebeler dahil edilmiştir. Gestasyonel yaş SAT'a göre hesaplanmış ve 20 haftanın altındaki USG'ler ile doğrulanmıştır. Eğer hasta SAT'ından emin değil ve USG ile SAT arasında 2 haftadan fazla fark varsa USG yaşı gestasyonel yaş olarak kabul edilmiştir.

IUGK'ye neden olan malnütrisyon ve anemi dışındaki sebeplerden preeklampsi, renovasküler hastalık, hipertansiyon, diabete bağlı vaskülopati, ilaç kullanımı, genetik veya konjenital anomalisi olanlar, metabolik hastalığı olanlar ve çoğul gebelikler çalışma dışı bırakılmıştır. Antepartum kanama, hepatit ve kalp hastalığı olanlar ve maternal enfeksiyonu olanlar da çalışma dışı bırakılmıştır. Preterm ve postterm gebelikler de çalışmaya dahil edilmemiştir.

Her hastanın yaşı, kilosu, gravidası, paritesi, gestasyonel haftası kaydedilmiştir. Her hastada IUGK'ye neden olabilecek sigara ve alkol kullanımı, SGA'ya neden olabilecek risk faktörlerinden düşük BMI ve önceki SGA'lı doğum öyküsü kaydedilmiştir. Tüm hastalarda maternal eğitim düzeyi ve gebelikte demir desteği kullanımı sorgulanmıştır. Her hastada C-reaktif protein ve lökosit sayımı yapılarak ferritin yüksekliğine neden olabilecek enfeksiyon dışlanmıştır. Gebelerin ön kol venlerinden doğumdan önceki bir saat içinde rutin laboratuvar tekniğine uygun olarak serum ferritin değerleri için demirden arındırılmış jelli tüplere 6-8 ml kan, tam kan sayımı için EDTA' lı tüplere 2 ml venöz kan örnekleri alınmıştır. Ferritin için alınmış tüpler 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra ayrışan serumlar -80 derecede buzdolabında saklanmıştır. Ferritinin çalışılmasından 4 saat önce serumlar buzdolabından çıkarılarak çözünmeye bırakılmıştır. Daha sonra Beckmann-Coulter firmasına ait olan ferritin kitleriyle kemiluminesan yöntemiyle Dxl-800 hormon otoanalizöründe serum numuneleri çalışılmıştır. Yenidoğanların kordon kanı doğum sonrası kordon klemplenmesinden hemen sonra plasenta tarafından alınmıştır. Yenidoğanların kordon kanında ve maternal kanda hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), serum ferritin değerlerine bakılmıştır.

Her yenidoğanın doğum ağırlığı, baş çevresi, doğum şekli kaydedilmiştir. Hb, Htc ve ferritin değerleri anne ve yenidoğan için ayrı ayrı kaydedilmiştir.

Verilerin analizi SPSS 17.0 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kantitatif değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, kalitatif değişkenler ise olgu sayısı ve yüzde olarak ifade edildi. IUGK, SGA ve AGA grupları arasındaki maternal yaş, gravida, BMI, maternal ferritin, maternal hematokrit, maternal hemoglobin, doğum ağırlığı, fetal ferritin, fetal hematokrit, fetal hemoglobin açısından farkları değerlendirmek için Varyans analizi kullanılmıştır. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni ileri analizi yapılmıştır. Gruplar arasındaki eğitim düzeyi, gebelikte

sigara içme durumu, demir kullanımı, öykülerinde düşük doğum ağırlığı olmalarına göre karşılaştırılmasında Kikare testi kullanılmıştır.

Hastalar, maternal hemoglobin düzeyi 11 g/dl'nin altı ve 11 g/dl ve üzeri olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bu gruplarda USG'ye ve SAT'a göre hafta, doğum ağırlığı ve baş çevresi arasındaki farkı değerlendirmede student-t testi kullanılmıştır. Çalışmamızda hastaları SGA, asimetrik IUGK ve simetrik IUGK olarak 3 gruba ayırdık ve bunları AGA'lı hastalarla karşılaştırdık. İstatistiksel analizlerde her grupta hastaların ferritin değerlerini doğum ağırlığı normal olan hastaların ferritin değerleriyle(roc eğrileriyle) karşılaştırarak her grup için ferritin sınır değerleri saptadık ve analizleri bu değerlere göre yaptık. Bu gruplarda USG'ye ve SAT'a göre hafta, doğum ağırlığı ve baş çevresi arasındaki farkı değerlendirmede varyans analizi kullanılmıştır. Maternal hemoglobin ve maternal hemoglobin ile doğum şekli arasındaki ilişki Ki kare testi ile analiz edilmiştir. IUGK grupları arasında maternal ve fetal ferritin düzeylerinin karşılaştırılması nonparametrik test olan Mann-Witney U testi ile karşılaştırılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 150 anne ve yenidoğanı dahil edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastalar IUGK, SGA, AGA olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. IUGK'si olan fetusların 19'unda simetrik IUGK saptanırken, 31'inde asimetrik IUGK saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri (maternal yaş, yenidoğanın doğum ağırlığı, gebelikte alınan kilo, USG ile saptanan gebelik haftası, SAT'a göre gebelik haftası, maternal ve fetal hemoglobin, hematokrit ve ferritin düzeyleri) tablo 6' da yer almaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastalarda ortalama maternal yaş 26.00 olarak saptanmıştır. Hastaların USG ile saptanan gebelik haftası ortalama 35.71 hafta, SAT'a göre haftası ortalama 39.07 hafta olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda ortalama maternal hemoglobin değeri 12.27 g/dl, hematokrit değeri % 36.25 ve ferritin düzeyi 39.75 µg/l olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ortalama doğum ağırlığı 2773.47 gram, ortalama fetal hemoglobin değeri 17.58 g/dl, hematokrit değeri % 54.79 ve ferritin düzeyi 155.58 µg/l olarak saptanmıştır.

Tablo 6: Olguların demografik özellikleri

	Ort. ± SS.	Min	Max
Maternal Yaş	26.00±5.55	17.00	40.00
Doğum ağırlığı (g)	2773.47±615.29	1260	4150
Gebelikte alınan kilo (kg)	11.29±3.14	5.00	18.50
USG'ye göre gebelik haftası	35.71±2.18	29.00	39.80
SAT'a göre haftası	39.07±1.02	36.70	41.20
Maternal Hct(%)	36.25±4.45	11.50	58.40
Maternal Hb(g/dl)	12.27±1.22	8.30	15.30
Maternal Ferritin (µg/l)	39.75±24.53	4.20	121.0
Fetal Hct(%)	54.79±4.55	39.50	68.60
Fetal Ferritin (µg/l)	155.58±74.64	12.00	421.00
Fetal Hb(g/dl)	17.58±1.53	12.90	21.60

Tablo 7: Gruplar arasındaki farkların varyans analizi ile karşılaştırılması

	AGA	SGA	IUGK	p
	n:50	n:50	n:50	
	Ort. SS	Ort. SS	Ort. SS	
Maternal yaş	27,6±5,74193	25,2±5,18747	25,1600±5,45991	0.049
Gravida	2,4800±1,18218	1,9600±1,04900	1,6800±,95704	0.001^a
BMI	29,0080±2,90516	28,2580±3,23653	28,1940±3,35075	0.363
Maternal ferritin	42,5860±18,5696	29,5500±13,2111	47,1160±33,7835	0.001^b
Maternal hemoglobin	12,5040±1,11702	12,1440±1,25538	12,1760±1,27015	0.264

Maternal hematokrit	36,9580 $\pm$ 3,09721	35,9920 $\pm$ 3,39091	35,8140 $\pm$ 6,21141	0.388
Doğum ağırlığı	3466,6000 $\pm$ 304,507	2727,4000 $\pm$ 132,230	2126,4000 $\pm$ 348,329	0.000^e
Fetal ferritin	166,4160 $\pm$ 68,1892	149,2660 $\pm$ 65,8853	151,0540 $\pm$ 88,1652	0.453
Fetal hemoglobin	17,5380 $\pm$ 1,35690	17,4440 $\pm$ 1,28954	17,7680 $\pm$ 1,89494	0.557
Fetal hematokrit	54,7340 $\pm$ 4,05919	54,1920 $\pm$ 3,64847	55,4160 $\pm$ 5,67549	0.405

- a. Bonferroni ileri analiz sonuçları= AGA -SGA p:0.048
AGA-IUGK p:0.001
SGA-IUGK p:0.58
- b. Bonferroni ileri analiz sonuçları= AGA-SGA p:0.019
AGA-IUGK p:1.00
SGA-IUGK p:0.001
- c. Bonferroni ileri analiz sonuçları= AGA-SGA p:0.000
AGA-IUGK p:0.000
SGA-IUGK p:0.000

Çalışmaya dahil edilen hastalardan doğum ağırlığı normal olanların gebelik sayıları SGA'sı ve IUGK'si olanlardan daha fazla saptanmıştır. Ancak SGA'lı grup ile IUGK'li grup arasında gebelik sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.58). Çalışmamızda doğum ağırlığı normal olanların maternal ferritin düzeyi SGA'sı olan hastalardan daha yüksektir. Doğum ağırlığı normal olanlar ile IUGK'li grup arasında maternal ferritin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:1.00). Maternal ferritin düzeyi IUGK olanlarda SGA olanlardan daha yüksek saptanmıştır. Asimetrik IUGK'si olan hastalarda, doğum ağırlığı normal olanlara göre maternal ferritin seviyesi daha

yüksek saptanmıştır. Doğum ağırlığı açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0.000).

Tablo 8: Hastaların eğitim düzeylerine göre dağılımı

Grup	SGA n: 50	IUGK n: 50	AGA n: 50	p
Okuma yazma yok-İlkokul n:58(%38.7)	17(%34)	12(%24)	29(%58)	
Ortaokul n:35(%23.3)	12(%24)	16(%32)	7(%14)	
Lise-Üniversite n:57(%38)	21(%42)	22(%44)	14(%28)	0.010

Kikare: 13,38

Çalışmamıza dahil edilen hastalar eğitim düzeyine göre değerlendirildiğinde 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0.010). Normal doğum ağırlığına sahip hastalarda maternal eğitim düzeyi en düşük seviyedeysen, IUGK'si olan hastalarda en yüksek seviyede bulunmuştur.

Tablo 9: Hastaların sigara kullanımlarına göre dağılımı

Grup	SGA n: 50	IUGK n: 50	AGA n: 50	P
Sigara kullanımı var n:36 (%24)	14(%28)	10(%20)	12(%24)	
Sigara kullanımı yok n:114 (%76)	36(%72)	40(%80)	38(%76)	0,645

Kikare:0,877

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda SGA' lı hastalarda sigara kullanımı diğerlerine göre daha sık izlenmiştir. Ancak tüm gruplar arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.645).

Tablo 10: Hastaların gebelikte demir kullanımı açısından dağılımı

Grup	SGA n: 50	IUGK n: 50	AGA n: 50	P
Demir kullanımı var n:81 (%54)	26(%52)	21(%42)	34(%68)	0,009
Demir kullanımı yok n:69 (%46)	24(%48)	29(%58)	16(%32)	

Yaptığımız çalışmada hastaların %54'ünün demir desteği aldığı saptanmıştır. Bu hastalara demir desteği ilk trimesterden itibaren başlanmıştır. Demir desteği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,009). IUGK'li hastalarda demir kullanımının diğerlerinden daha az olduğu saptanmıştır.

Tablo 11: Hastaların düşük doğum ağırlıklı doğum öyküsüne göre dağılımı

Grup	SGA n: 50	IUGK n: 50	AGA n: 50	P
Düşük doğum ağırlıklı doğum öyküsü olan n=31(%20.7)	17(%34)	8(%16)	6(%12)	0.015
Düşük doğum ağırlıklı doğum öyküsü olmayan n=119(%79.3)	33(%66)	42(%84)	44(%88)	

Yaptığımız çalışmada önceki gebeliğinde düşük ağırlıklı doğum öyküsü olanlar karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0.015). Düşük ağırlıklı doğum öyküsünün en fazla olduğu hasta grubu SGA'lılar olarak saptanmıştır.

Tablo 12: Hastaların maternal hemoglobin seviyelerine göre grupların ortalama değerleri

	Maternal hemoglobin					
	AGA		SGA		İUGK	
	<11gr/dl	≥11gr/dl	<11gr/dl	≥11gr/dl	<11g/dl	≥11g/dl
	n:7	n:43	n:6	n:44	n:9	n:41
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS
Sat haftası	39,4±0,73	39,7±0,61	38,7±0,64	39,1±0,89	38,1±1,05	38,5±1,12
Usg haftası	37,3±0,56	38,1±0,80	35,7±0,88	35,7±0,72	33,5±1,21	33,3±1,59
Doğum ağırlığı(gr)	3252±27	3501,3±29	2710±13	2729,7±13	2061,1±35	2140,7±34
Baş çevresi(cm)	34,5±0,53	34,9±0,66	33,5±0,44	33,4±0,65	32,1±1,88	32,1±2,37

Çalışmamızda 22 hastanın hemoglobin değeri 11 gr/dl altında saptanmış olup bunların 7'sinin doğum ağırlığı normaldir. Dokuzunda İUGK saptanırken, 6'sında SGA saptanmıştır. AGA olanlarda hemoglobin değeri 11 gr/dl ve üzerinde olanların USG haftası ve doğum ağırlığı daha fazladır (p:0,03 ve p:0,007). SGA ve İUGK olanlarda hemoglobin değerleri 11 gr/dl altındakilerin ve 11 gr/dl ve üstündekilerin ortalama doğum ağırlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p:0,475 ve 0,673)

Tablo 13: Hastaların maternal hemoglobin düzeylerine göre dağılımı

	Maternal hemoglobin		P
	<11g/dl	≥11g/dl	
	(n=22)	(n=128)	
	Ort. ± SS.	Ort. ± SS.	
USG haftası	35.36±1.86	35.77±2.22	0.409
SAT'a göre hafta	38.69±0.99	39.14±1.00	0.062
Doğum ağırlığı	2617.27±585.98	2800.31±618.40	0.198
Baş çevresi	33.31±1.61	33.54±1.84	0.559

*İki grup arasındaki farkı test etmek için student t testi kullanılmıştır.

Çalışmamızda hastalar maternal hemoglobin düzeylerine göre anemik olanlar ve olmayanlar şeklinde gruplanmıştır. Anemisi olan annelerin yenidoğanlarının doğum ağırlığı 2617.27 g, anemisi olmayan annelerin yenidoğanlarının doğum ağırlığı 2800.31 g olarak saptanmıştır. Maternal hemoglobin düzeyleri ile USG'de saptanan gebelik haftası, SAT' a göre gebelik haftası, doğum ağırlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.409, p:0.062, p:0.198).

Tablo 14: Hastaların maternal hemoglobin düzeylerine göre doğum şeklinin dağılımı

Maternal hemoglobin					
AGA		SGA		İUGK	
<11gr/dl	≥11gr/dl	<11gr/dl	≥11gr/dl	<11gr/dl	≥11gr/dl
N:7	N:43	N:6	N:44	N:9	N:41
Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS

NSD	32(%74,5)	3(%50)	34(%77,3)	4(%44,4)	26(%63,5)
	6(%85,8)				
C/S	1(%14,2)	11(%25,5)	3(%50)	10(%22,7)	5(%55,6)
				15(%36,5)	

Çalışmamıza dahil edilen 150 gebeden 45'i sezaryen doğum ile 105'i ise vajinal yolla doğum yapmıştır. Her 3 grupta da anemik olanlarla olmayanlar arasında doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (AGA p: 0,516, SGA p:0,157, IUGK p:0,616). Bunun nedeni gruplardaki hasta sayılarının az olması olabilir. En fazla sezaryen ile doğum simetrik IUGK'lılarda gözlenmiştir.

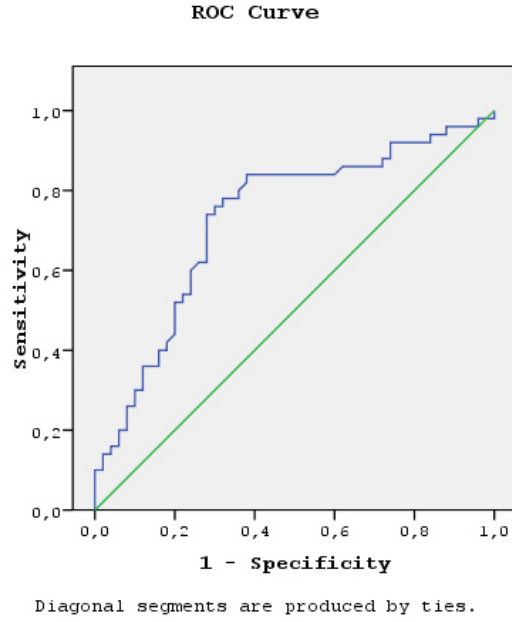
Tablo 14: Fetal ferritin düzeyi ile doğum ağırlığının karşılaştırılması

Fetal Ferritin		p
Ort. ± SS.		
Doğum ağırlığı	<2500 g n:44	146.3136± 90.43
	≥2500 g n:106	159.4245± 67.13
		0.368

*İki grup arasındaki farkı test etmek için student t testi kullanılmıştır.

Doğum ağırlıklarına göre 2500 gramın altı ve üstü olmak üzere iki grup oluşturduğumuzda (term doğumlarda 10. persantil değerine karşılık gelmektedir.) fetal ferritin düzeyi ile doğum ağırlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.368).

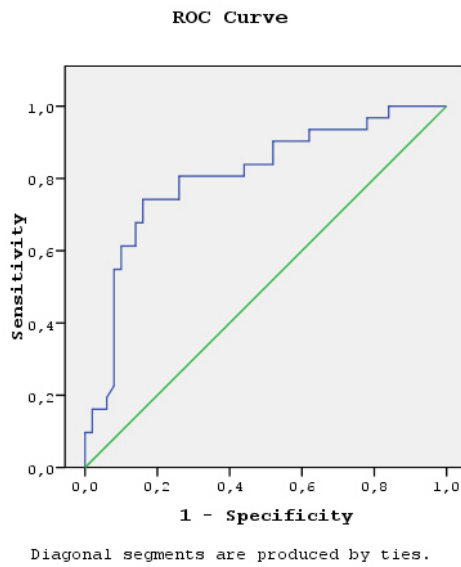
Tablo 15: SGA grubu için maternal ferritin düzeylerine göre ROC eğrisi



Eğri altındaki alan: 0,728 Ferritin eşik değeri: 32 µg/l

Çalışmamızdaki SGA'lı hastalar için 32 µg/l eşik değer alındığında, maternal ferritin değerinin 32 µg/l'nin altında olmasının tek başına düşük doğum ağırlığını öngörmeye %80 sensitif, %64 spesifik olduğu bulunmuştur.

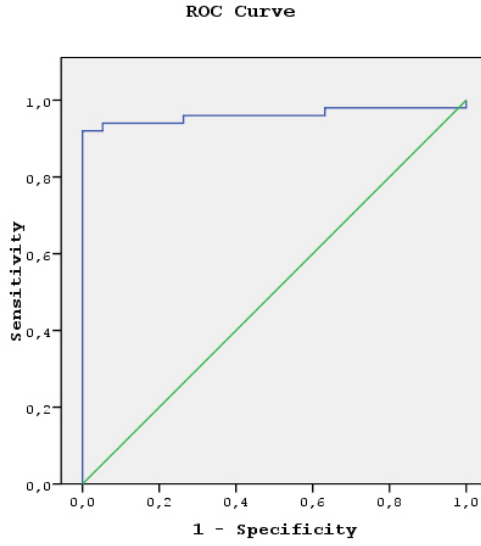
Tablo 16: Asimetrik IUGK grubu için maternal ferritin düzeylerine göre ROC eğrisi



Eğri altındaki alan: 0,806 Ferritin eşik değeri: 48 µg/l

Çalışmamızdaki asimetric IUGK'lı hastalar için 48 µg/l eşik değeri alındığında, maternal ferritin değerinin 48 µg/l'nin üstünde olmasının tek başına asimetric IUGK'ı öngörmede %80,2 sensitif, %72,8 spesifik olduğu bulunmuştur.

Tablo 17: Simetrik IUGK grubu için maternal ferritin düzeylerine göre ROC eğrisi



Eğri altındaki alan: 0,946 Ferritin eşik değeri: 16 µg/l

Çalışmamızdaki simetrik IUGK'lı hastalar için 16 µg/l eşik değeri alındığında, maternal ferritin değerinin 16 µg/l'nin altında olmasının tek başına asimetric IUGK'ı öngörmede %94 sensitif, %84,2 spesifik olduğu bulunmuştur.

Tablo 18: SGA'lı hastaların maternal ferritin değerine göre karşılaştırılması

	Maternal ferritin		P
	<32 µg/l	≥32 µg/l	
	N:31	N:19	
	Ort.± SS.	Ort.± SS.	
SAT' a göre hafta	38,99±0,76	39,22±1,04	0,960
USG haftası	35,73±0,78	35,75±0,76	0,477
Doğum ağırlığı(g)	2536,13±129,58	2813,16±138,81	0,0135
Baş çevresi(cm)	33,42±0,56	33,55±0,74	0,686

Çalışmamıza dahil edilen 50 SGA'lı hastanın 31'inde maternal ferritin değeri 32 µg/l altında saptanırken 19'unda 32 µg/l ve üstünde saptanmıştır. Her iki grup arasında SAT' a ve USG' ye göre hafta, baş çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Doğum ağırlığı ilk grupta 2536,13 gr ikinci grupta 2813 gr olarak saptanırken, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,0135).

Tablo 19: SGA'lı hastaların maternal ferritin değerine göre doğum şekli açısından karşılaştırılması

		Maternal ferritin		p
		<32 µg/l	≥32 µg/l	
		N:31	N:19	
		Ort.± SS.	Ort.± SS.	
Doğum şekli	NSD	24 (64,9%)	13(35,1%)	
	C/S	7 (%53,8)	6 (%46,2)	0,475

Çalışmamıza dahil edilen 50 SGA'lı hastanın maternal ferritin düzeylerine göre doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,475).

Tablo 20: Asimetrik IUGK'lı hastaların maternal ferritin değerine göre karşılaştırılması

		Maternal ferritin		p
		<48 µg/l	≥48 µg/l	
		N:10	N:21	
		Ort.± SS.	Ort.± SS.	

SAT' a göre hafta	38,98±0,65	38,93±1,03	0.981
USG haftası	34,41±0,49	33,97±1,12	0.291
Doğum ağırlığı(g)	2471,66±124,16	2248,40±184,40	0.014
Baş çevresi(cm)	33,58±0,37	33,44±1,20	0.641

Çalışmamıza dahil edilen 31 asimetrik IUGK'lı hastanın 10'unda maternal ferritin değeri 48 µg/l altında saptanırken 21'inde 48 µg/l ve üstünde saptanmıştır. Her iki grup arasında SAT' a ve USG' ye göre hafta, baş çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Doğum ağırlığı ilk grupta 2471,66 gr ikinci grupta 2248,40 gr olarak saptanırken, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,014).

Tablo 21: Asimetrik IUGK'lı hastaların maternal ferritin değerine göre doğum şekli açısından karşılaştırılması

		Maternal ferritin		p
		<48 µg/l	≥48 µg/l	
		N:10	N:21	
		Ort.± SS.	Ort.± SS.	
Doğum şekli	NSD	8(80%)	17(%81)	p:0.569
	C/S	2(20%)	4(%19)	

Çalışmamıza dahil edilen 31 asimetrik IUGK'lı hastanın maternal ferritin düzeylerine göre doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,405).

Tablo 22: Simetrik IUGK'lı hastaların maternal ferritin değerine göre karşılaştırılması

	Maternal ferritin		
	<16 µg/l	≥16 µg/l	p
	N:11	N:8	
	Ort.± SS.	Ort.± SS.	
SAT' a göre hafta	37,71±0,99	37,70±0,43	0,487
USG haftası	31,28±1,74	33,05±0,36	0,018
Doğum ağırlığı(g)	1643,12±288,09	2030,00±177,76	0,005
Baş çevresi(cm)	29,78±2,06	31,00±1,80	0,686

Çalışmamıza dahil edilen 19 simetrik IUGK'lı hastanın 11'inde maternal ferritin değeri 16 µg/l altında saptanırken, 8'inde 16 µg/l ve üstünde saptanmıştır. Her iki grup arasında SAT'a göre hafta, baş çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Doğum ağırlığı ilk grupta 1643,12 gr saptanırken ikinci grupta 2030 gr olarak saptanmıştır. Doğum ağırlığı ve USG haftası açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,018 ve p:0,005).

Tablo 23: Maternal ferritin değerine göre simetrik IUGK'lı hastaların doğum şekli açısından karşılaştırılması

	Maternal ferritin		
	<16 µg/l	≥16 µg/l	p
	N:13	N:6	
	Ort.± SS.	Ort.± SS.	
NSD	2(15,3%)	3(%50)	
Doğum şekli			
C/S	11(84,7%)	3(%50)	0,010

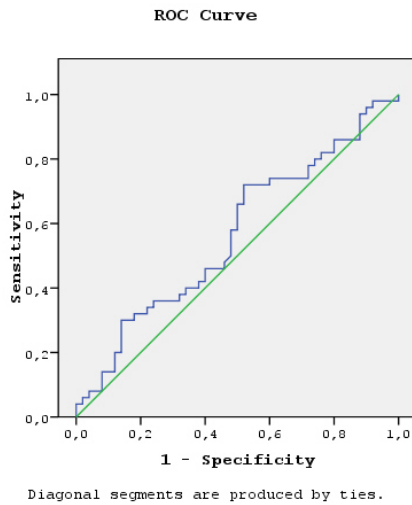
Çalışmamıza dahil edilen 19 simetrik IUGK'lı hastanın maternal ferritin düzeylerine göre doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,010). Maternal ferritin değeri 16 µg/l altında olanların 11'i (%84.7) sezaryen ile doğum yapmıştır. Bu hastaların çoğu şiddetli IUGK tanısıyla planlı olarak sezaryene alınmıştır.

Tablo 24: Sigara kullanımı ile maternal ferritin düzeyi karşılaştırılması

	Sigara kullanımı					
	AGA		SGA		IUGK	
	var	Yok	Var	yok	var	yok
	N:12	N:38	N:14	N:36	N:10	N:40
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±S	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS
Maternal ferritin	43,2±18,8	43,3±18,5	29,9±8,4	29,4±14,7	43,3±1,88	48,0±35,2

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan sigara kullananlarda ve kullanmayanlarda maternal ferritin sonuçları açısından 3 grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.885, p:0.925, p:0,695).

Tablo 25: SGA grubu için fetal ferritin düzeylerine göre ROC eğrisi



Eğri altındaki alan: 0,565 Ferritin eşik değeri: 138,5 µg/l

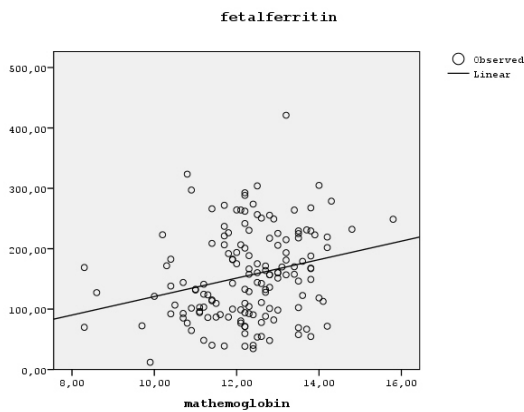
Çalışmamızdaki SGA'lı hastalar için 138.5 µg/l eşik değeri alındığında, fetal ferritin değerinin 138.5 µg/l'nin altında olmasının tek başına düşük doğum ağırlığı öngörmede %66 sensitif, %50 spesifik olduğu bulunmuştur.

Tablo 26: Gruplar arasında maternal ve fetal ferritin düzeylerinin Karşılaştırılması

	AGA	SGA	ASİMETRİK IUGK	SİMETRİK IUGK	p
	N:50	N:50	N:31	N:19	
	Ort.±SS.	Ort.±SS.	Ort.±SS.	Ort.±SS.	
Maternal ferritin	42,58±18,56	29,55±13,21	69,09±23,27	11,26±3,97	0,000
Fetal ferritin	166,41±68,18	149,26±65,88	185,55±71,51	94,76±85,09	0,000

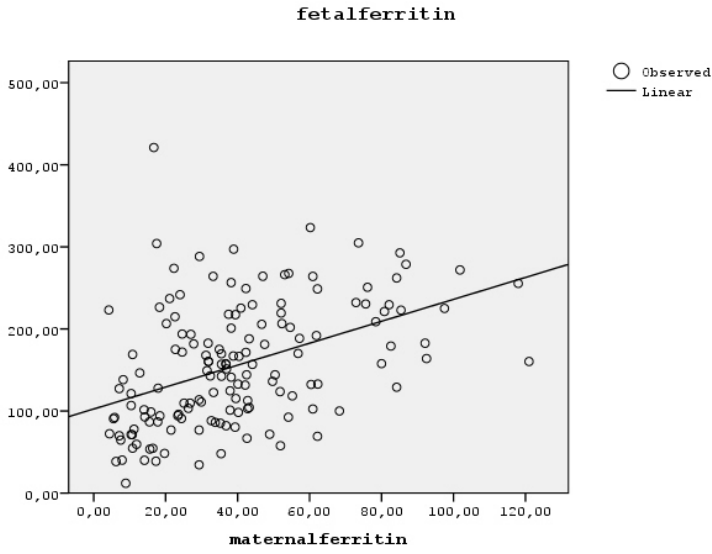
Çalışmamıza dahil edilen hastalardaki maternal ve fetal ferritin değerleri açısından 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0.000, p:0.000). Maternal ve fetal ferritin değerleri simetrik IUGK'li hasta grubunda en düşük seviyede, asimetrik IUGK'li hasta grubunda en yüksek seviyede bulunmuştur.

Tablo 27: Maternal hemoglobin ile fetal ferritin arasındaki ilişki



Çalışmamızdaki hastaların maternal hemoglobin ile fetal ferritin değerleri arasında korelasyon saptanmıştır ($R=0.25$ $p=0.002$). Yapılan regresyon analizinde de R Square=0,06 olarak bulunmuştur. Bu iki değer arasında doğrusal ilişki güçlü değildir ve maternal hemoglobin değeri değişimi fetal ferritin değişiminin ancak %6'sını açıklayabilmektedir. Ayrıca modelde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.002$). (Fetal ferritin = $32.2 + \text{maternal hemoglobin} \times 3.14$)

Tablo 27: Maternal ferritin ile fetal ferritin arasındaki ilişki



Çalışmamıza dahil edilen hastaların maternal ferritin ile fetal ferritin değerleri arasında korelasyon saptanmıştır ($R=0.439$ $p=0.000$). Yapılan regresyon analizinde de R Square=0.19 olarak bulunmuştur. Bu iki değer arasında doğrusal ilişki güçlü değildir ve maternal ferritin değeri değişimi fetal ferritin değişiminin ancak %19'unu açıklayabilmektedir. Ayrıca modelde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.000$). (Fetal ferritin = $102.5 + \text{maternal ferritin} \times 0.44$)

Tablo 28: Maternal sigara maruziyeti ile fetal ferritin arasındaki ilişki

	Fetal ferritin	P
	Ort.+SS.	
Sigara kullanan(n:36)	128,2+35,4	
Sigara kullanmayan(n:114)	159,4+62,1	0,194

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan sigara kullananlarda, sigara kullanmayanlara göre fetal ferritin ortalaması daha düşük bulunmuştur fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,194).

Tablo 28: Maternal ferritin değeri 16 µg/l altında ve 16 µg/l ve üzerindeki hastaların fetal ferritinlerinin karşılaştırılması

	Fetal ferritin	p
	Ort. + SS.	
Maternal ferritin	<16 µg/l (n:26)	89,24±45,49
	≥16 µg/l (N:134)	169,48 ±72,14
		0,000

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan maternal ferritin düzeyi 16 µg/l'nin altında olanlarla 16 µg/l ve üzerinde olanların fetal ferritin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,000).

5. TARTIŞMA

Gelişmekte olan ülkelerdeki gebelerde anemilerin çoğu demir eksikliği anemisidir. Demir eksikliğinde hem eritrosit yapımı etkilenir hem de genel hücre büyümesi ve çoğalması etkilenir (112).

Demir eksikliğinin en sık sebebi malnutrisyon olmasına rağmen hala gereken önem verilmemektedir. Nutrisyonel anemi altta yatan bir emilim bozukluğu olmamasına rağmen kandaki hb seviyesinin normale göre düşük olması olarak tanımlanır (113)

Fetusta doku gelişimi ve farklılaşmasında çok sayıda hormon ve büyüme faktörü rol oynamaktadır (114-115). Perinatal dönemde normal büyüme ve gelişme için çok önemli rolü olan metabolik ve endokrin olaylar gözlenmektedir (115-117). Fetusun büyümesi ve gelişmesi için esansiyel kaynak olan maternal besinler plasenta aracılığıyla fetusa geçmektedir. Beslenme kısıtlılığı fetal beslenmede

azalmaya yol açmakta, bunun sonucunda anabolik hormonlarda azalma ve katabolik hormonlarda artış görülmektedir (116-118). Gebelikteki anemi fetal gelişimi etkilemektedir. Maternal fetoplasental ünite de önemli endokrin değişikliklere yol açarak fetal gelişimi olumsuz etkilemektedir (119). Çalışmamızda IUGK grubunda demir kullanımının daha az olduğunu saptadık. Çalışmamızda önceki gebeliklerde düşük doğum ağırlığı öyküsünü en fazla SGA'lı grupta saptadık.

Gebelik boyunca 1. trimesterden 3. trimestere kadar anemi sıklığı yaklaşık 4 kat artmaktadır (120). Gebelikte maternal eritrosit hacmi ve plazma hacminin her ikisi de artmasına rağmen plazma hacmi artışı daha fazla olmaktadır. Hemogloblin ve hematokrit, 1. ve 2. trimester boyunca düşmekte ve en düşük seviyesine 2. trimesterin sonu ve 3. trimesterin başında ulaşmaktadır (121). Normal gebelik boyunca ilerleyen gebelik haftasıyla serum ferritin düzeyi düşmekte ve gebeliğin 3. trimesterinde en düşük seviyede ölçülmektedir (114). Bir çalışmada serum ferritin seviyeleri ile saptanan maternal depo demirinin yenidoğandaki demir seviyelerini belirlemede en önemli faktör olduğu saptanmıştır (122). Bir başka çalışmada ise demirin plasentadan aktif transportu nedeniyle fetusun demir depolarının, annenin anemisi ile ilişkili olmadığı savunulmuştur. Bu çalışmada maternal depo demirinin yenidoğan depo demiri üzerine hiçbir etkisinin olmadığı saptanmıştır (123). Aqrawal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada maternal anemisi olan fetusların kordon kanında Hb, demir, ferritin düzeylerini değerlendirilmiş ve maternal anemiye rağmen kordon kanında ferritin değerleri düşük bulunmamıştır (124). Başka bir çalışmada ise maternal aneminin ve demir eksikliğinin fetal eritropoeze etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ise maternal ferritin düzeylerinin fetal ferritin düzeyleri ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir (125). Chockalingam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 16 SGA, 21 preeklampsili anne bebeği, 13 diyabetik anne bebeğinden oluşan grup, gebeliğinde herhangi bir sorun yaşamayan grupla karşılaştırıldığında, sorunlu olan annelerin yenidoğanlarının kordon kanında serum ferritin düzeyi düşük saptanmıştır (126). Abbas ve arkadaşlarının 20 IUGK'li yenidoğanla yaptığı çalışmada fetal ferritin maternal ferritine oranı normal gebeliklere göre belirgin derecede düşük saptanmıştır (127). Bizim çalışmamızda ise maternal anemisi olanlarda ve maternal ferritin düzeyi 16 µg/l'in altında olanlarda fetal ferritin düzeylerini daha düşük saptadık. Ayrıca

sorunlu gebelerde (SGA, IUGK) normal gebelere göre fetal ferritin düzeylerini düşük saptadık.

Gebelik öncesi orta derecede anemisi olanlarda gebelik boyunca aneminin şiddeti artarak gelişme geriliğine neden olabilmektedir (128,129). Bir çalışmada 3. trimesterdeki demir desteğinin erken dönemdeki kadar etkili olmadığı gösterilmiştir (130). Biz çalışmamızda da demir desteği verilen gruptaki hastalarda IUGK'nin daha az görüldüğünü saptadık. Çalışmamıza dahil edilen hastalara demir tedavisi ilk trimesterde başladı.

Malhotna ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ciddi demir eksikliğine bağlı fetal gelişme kısıtlılığı gösterilmiştir (131). Bir çalışmada ise gebelikte demir desteğinin yeterli depo demiri olanlarda bile DEA'ne karşı koruyucu olduğu saptanmıştır (132). Scholl'un 275 gebeyi dahil ettiği prospektif çalışmasında gebeliğin başından itibaren hb değeri 11 gr/dl'nin ve ferritin değeri 20 $\mu\text{g/l}$ ve üzerinde olanların anemik olanlara göre gebelik süresinin ve doğum ağırlığının daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada demir eksikliği anemisi saptanan hastalarda düşük doğum ağırlığı riskinin 4 kat arttığı görülmüştür (133). Aynı çalışmada ilk trimesterdeki aneminin kötü gebelik sonuçlarına neden olduğu da saptanmıştır. Çalışmamızdaki AGA'lı hasta grubunda maternal anemisi ($\text{hb} < 11 \text{g/dl}$) olanlarda yenidoğan doğum ağırlığını maternal anemisi olmayanlara göre daha az saptadık. SGA ve IUGK'lı hasta grubunda ise maternal anemisi olanlar ve olmayanlar arasında yenidoğan doğum ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Çin'de yapılan bir çalışmada erken gebelikte anemisi olanlarda preterm doğum riski artarken, SGA'da artış olmadığı saptanmıştır (134). Biz ise çalışmamızda anemiyi 3. trimesterde değerlendirdik ve anemik olanların doğum ağırlığını, olmayanlara göre 183 g. daha az saptadık. Çalışmamızda anemik olmayanların gebelik süresini anemik olanlara göre daha uzun (0,45 hafta) saptadık. Hemogloblin düzeyi 9 g/l'nin altında olan 3 hastanın yenidoğanlarının doğum ağırlığını 2500 g altında saptadık. Bu hastaların ilk trimesterden beri anemik olduğunu saptadık.

2009 yılında İstanbul'da 81 gebenin dahil edildiği bir çalışmada AGA ve SGA bebeklerin kordon kanında fetal ferritin bakılmıştır. Bu çalışmada SGA bebeklerin fetal ferritin düzeyi AGA bebeklere nazaran daha düşük saptanmıştır. Aynı çalışmada doğum şekli açısından her 2 grup arasında fark saptanmamıştır (135).

Bizim çalışmamızda dahil edilen hastalar arasında en düşük maternal ve fetal ferritin düzeylerini simetrik IUGK grubunda saptadık. Çalışmamızda doğum şekli açısından 3 grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ama en fazla sezaryen ile doğumu simetrik IUGK'lı hastalarda saptadık. Bunun nedeni bu hastaların şiddetli IUGK tanısıyla planlı sezaryen ile doğurtulmasıdır.

Bir çalışmada doğumdaki fetal ferritini belirleyen faktörlerden gebelik süresi, fetal cinsiyet, maternal ferritin ve hb değerlendirilmiştir. Pretermelerde miadlara göre, erkek fetuslerde kızlara göre fetal ferritin daha düşük bulunmuştur (136). Anemik annelerin miadında doğan infantlarının kordon kanlarında fetal ferritin ve demir seviyeleri daha düşük bulunmuştur (137). Maternal ferritin seviyesi 10 µg/l'nin altında olanlarda fetal ferritin seviyeleri 98,5 µg/l olarak bulunurken, maternal ferritin seviyeleri normal olanların infantlarında fetal ferritin seviyeleri 147,2 µg/l olarak bulunmuştur (138). Bir başka çalışmada ise maternal aneminin şiddetine bağlı olarak saptanan ferritin yüksekliğinin hipoksi gibi gelişimi kısıtlayıcı çevreye adaptasyonun sonucu olabileceği düşünülmektedir (143). Bizim çalışmamızda ise maternal ferritin seviyeleri 16 µg/l'nin altında olanlarda fetal ferritin seviyeleri 89.24 µg/l saptanırken, maternal ferritin seviyeleri normal olanlarda fetal ferritin seviyelerini 169.48 µg/l olarak saptadık. Çalışmamızda maternal hemoglobin ve ferritin değerleri ile fetal ferritin değerleri arasında doğrusal fakat güçlü olmayan bir ilişki bulduk. Yapılan regresyon analizinde fetal ferritin değerlerindeki değişikliklerin ancak %6'sından maternal hemoglobin değerlerindeki değişikliklerin sorumlu olduğunu saptadık. Maternal ferritin değerlerindeki değişikliklerin, fetal ferritinde %19 oranında değişikliğe yol açtığını saptadık.

Yapılan çalışmalarda maternal sigara kullanımının uteroplental kan akımını azalttığı saptanmıştır. Bunun artmış katekolamin ve nikotine bağlı vazokontrüksiyonun sonucu olduğu düşünülmektedir. Azalmış uteroplental kan akımının kordon kanı ferritin düzeylerinde azalmaya yol açtığı düşünülmektedir (139-142). Diğer çalışmalarda ise sigara kullananlarda kullanmayanlara göre daha yüksek serum ferritin düzeyleri saptanmıştır (145-146). Çalışmamızda sigara kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda sigara kullanımında maternal ferritin seviyelerinde artış izlenmezken, fetal ferritin seviyelerinde ise azalma gözledik. Diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda

maternal serum ferritin seviyelerindeki beklenen artışın olmamasının günlük sigara içiminin az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bir çalışmada preeklampitik hastalar, IUGK olan hastalar ve normal gebeler karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada serum ferritin düzeyi preeklampitiklerde normal gebelerin yaklaşık 5 katı fazlayken, IUGK'li hastalarda 3 kat yüksek bulunmuştur (147). Bu çalışmada IUGK'li fetusu olanların %21'inde ferritin düzeyleri 12 µg/l'nin altında saptanmıştır. Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz 150 hastanın 26'sında (%17.3) maternal ferritin 16 µg/l ve altında saptanmıştır. Preeklampsisi ve IUGK'de azalmış plasental perfüzyon, plasental enfarkt ve diğer plasental patolojiler izlenmektedir. Preeklampsili veya IUGK'si olan hastaların ferritin düzeylerindeki yüksekliğin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak preeklampsisi ve asimetric IUGK'de plasental hasarın ferritin yüksekliğinin primer nedeni olduğu düşünülmektedir (147). Ayrıca preeklampsili ve asimetric IUGK'li gebelerdeki ferritin artışında inflamasyonun kısmi rolü olduğu düşünülmektedir. Çalışmamıza dahil edilen hastaları AGA, SGA, asimetric ve simetric IUGK olarak 4 gruba ayırdık. Gruplar arasında maternal ferritin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. En düşük maternal ferritin değeri simetric IUGK'lilerde, en yüksek maternal ferritin değeri asimetric IUGK'lilerde saptadık. Bu çalışmaya kıyasla bizim çalışmamızdaki maternal ferritin değerlerinin düşük saptanmasını enfeksiyonu ve preeklampsisi olan hastaların çalışma dışında bırakılmasına bağladık.

Bir çalışmada maternal aneminin fetal doğum kilosu ve orta kol çapına etkisinin diğer antropometrik ölçümlerden daha fazla olduğu saptanmıştır (148). Birçok çalışmada maternal serum ferritin ve fetal antropometrik ölçümler arasında ilişki saptanmıştır. Bu bulgular maternal serum ferritin düzeylerinin doğum ağırlığı üzerine etkisi olmadığını belirten diğer çalışmalarla ters düşmektedir (149-151). Çalışmamızda anemik olanların fetal ağırlığını, gebelik süresini ve baş çevresini anemik olmayanlara göre daha düşük saptadık.

Kemirgenlerde yapılan bir çalışmada neonatal demir seviyeleri ile doğum ağırlığı arasında bir ilişki saptanmamasına rağmen maternal demir ile doğum ağırlığı ilişkili bulunmuştur (130). Biz çalışmamızda fetal ferritin 138.5 µg/l'nin altında olmasının, SGA'yı %66 sensitivite ,%50 spesifite ile öngörebildiğini saptadık. Çalışmamızda doğum ağırlığı 2500 g. altındaki yenidoğanlarda fetal

ferritin seviyelerini (146,3 µg/l), 2500 g. ve üstündeki yenidoğanlara (159,4 µg/l) göre daha düşük saptamakla beraber istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Çalışmamızda maternal ferritin düzeyi ile doğum ağırlığı arasında doğrudan bir ilişki saptanmıştır. Bu da doğum ağırlığını maternal faktörlerin fetal faktörlerden daha çok etkilediğini göstermektedir. Maternal aneminin intrauterin gelişime olan etkisi gelişmekte olan fetustaki kronik oksijen yetersizliğinden kaynaklanmaktadır (152-153). Aynı zamanda gebeliğin erken döneminden beri devam eden aneminin azalmış plasental ağırlık ve plasental anomaliler ile ilişkili olduğunda düşünülmektedir (154). Plasental ağırlık ile periferal villüslerin yüzey alanı arasında yakın ilişki saptanmıştır (155). Bunun anneden fetusa besin transportunda belirgin rol oynadığı tespit edilmiştir (155). Bunlar maternal aneminin fetal etkisinin bir diğer mekanizması olarak düşünülmektedir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarda maternal hb değerleri ile doğum ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Ancak maternal ferritin düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık. Ferritin düzeyi 32 µg/l'nin altında olan hastalarda doğum ağırlığı düşük saptarken, 32 ila 48 µg/l arasında olanlarda doğum ağırlığı normal olarak saptadık.

Bir çalışmada serum ferritin yüksekliği sadece asimetrik IUGK ile ilişkilendirilmiştir (156). Bu çalışmada preeklampatik olmayıp maternal serum ferritin düzeyleri yüksek olan hastalarda gebeliğin sonuna doğru asimetrik IUGK saptanmıştır (156). Aynı çalışmada simetrik IUGK'lilerde AGA'lara göre 3. trimester maternal serum ferritin düzeyi daha düşük bulunmuştur (156). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer olarak maternal ferritin düzeyinin düşük olmasını simetrik IUGK ile; yüksek olmasını asimetrik IUGK ile ilişkili bulduk.

Çin'de yapılan 405 gebenin dahil edildiği prospektif bir çalışmada hastalar prekonsepsiyonel olarak değerlendirilmiştir. Hemogloblin değeri <12 g/dl veya ferritin değeri <12 µg/l olanlar anemik olarak sınıflandırılmış, prekonsepsiyonel anemisi olanlarda düşük doğum ağırlığı riskinin 6 kat, IUGK riskinin 5 kat arttığı saptanmıştır. Prekonsepsiyonel anemisi olanların yenidoğanlarının doğum ağırlığı 241g düşük saptanmıştır (157). Aynı çalışmada ferritin 12 µg/l altında olması düşük doğum ağırlığı ile, 60 µg/l üstünde olması asimetrik IUGK ile ilişkilendirilmiştir. Yunanistanda yapılan prospektif bir çalışmada maternal depo demirindeki artışın kan viskozitesinde artışa yol açarak uteroplental kan

akımında azalmaya yol açabileceği ve bunun da doğum ağırlığı üzerinde negatif etkiye yol açacağı saptanmıştır (158-159). Aynı çalışmada artmış serbest demir miktarındaki artışın, maternofetal üniteye oksidatif strese bağlı DNA hasarına yol açabileceği saptanmıştır. Bu çalışmada artmış maternal ferritin düzeylerinin GDM ve IUGK riskinde artışa yol açtığı saptanmıştır. Fransa'da yapılan bir başka çalışmada ise serum ferritin değerleri 20 µg/l altında veya 50 µg/l üstünde olan gebelerde, serum ferritin seviyeleri normal (20-50 µg/l) olanlara kıyasla daha kısa gebelik süresi saptanmıştır (160). Literatürdeki çalışmaların çoğunda ferritin sınır değeri önceki çalışmalardan yola çıkarak 12 µg/l veya 20 µg/l olarak kabul edilmiştir. Biz ise çalışmamızda hastaları SGA, asimetrik IUGK ve simetrik IUGK olarak 3 gruba ayırdık ve bunları AGA'lı hastalarla karşılaştırdık. İstatistiksel analizlerde her grupta hastaların ferritin değerlerini doğum ağırlığı normal olan hastaların ferritin değerleriyle (roc eğrileriyle) karşılaştırarak her grup için ferritin sınır değerleri saptadık ve analizleri bu değerlere göre yaptık. Bizim çalışmamızda maternal ferritin düzeyleri ile AGA, IUGK ve SGA arasında ilişki saptadık. Çalışmamızdaki simetrik IUGK'lı hastalar için 16 µg/l sınır alınarak maternal ferritin değerinin 16 µg/l altında olmasının tek başına asimetrik IUGK'yı öngörmeye %94 sensitivite, %84,2 spesifite saptadık. Çalışmamızdaki asimetrik IUGK'lı hastalar için 48 µg/l eşik değeri alınarak maternal ferritin değeri 48 µg/l üstünde olmasının tek başına asimetrik IUGK'yı öngörmeye %80,2 sensitivite, %72,8 spesifite saptadık. Çalışmamızdaki SGA'lı hastalar için 32 µg/l eşik değeri alınarak maternal ferritin değeri 32 µg/l altında olmasının tek başına düşük doğum ağırlığı öngörmeye %80 sensitivite, %64 spesifite saptadık.

6. SONUÇ

Yapılan çalışmaların bir kısmında gebelikte DEA'nın fetustaki demir depolarının düzeyini etkilediği ileri sürülmektedir. Diğer çalışmalarda ise demirin plasentadan aktif transportu ile fetusun demir depolarının, maternal anemi ile ilişkili olmadığı savunulmaktadır. Buna göre, demirin aktif transportu bozulmadığı ya da fetal demir ihtiyacında artış olmadığı sürece, her miadında yenidoğan depo demir seviyeleri normal düzeylerdedir. Biz çalışmamızda ilk görüşe benzer olarak anemik annelerin yenidoğanlarında daha düşük seviyede ferritin değerleri bulduk. Yapılan regresyon analizinde fetal ferritin değerlerindeki değişikliklerin ancak %6'sından

maternal hemoglobin değerlerindeki değişikliklerin sorumlu olduğunu, maternal ferritin değerlerindeki değişikliklerin, fetal ferritinde %16 oranında değişikliğe yol açtığını saptadık.

Çalışmamızda anemik olmayan hastalarda yenidoğan doğum ağırlığı, baş çevresi ve gebelik süresinin, anemik olanlara göre daha fazla olduğunu saptadık. Literatürdeki çalışmaların çoğunda ferritin sınır değeri önceki çalışmalardan yola çıkarak 12 µg/l veya 20 µg/l olarak kabul edilmiştir. Biz ise çalışmamızda hastaları SGA, asimetrik IUGK ve simetrik IUGK olarak 3 gruba ayırdık ve bunları AGA'lı hastalarla karşılaştırdık. İstatistiksel analizlerde her grupta hastaların ferritin değerlerini doğum ağırlığı normal olan hastaların ferritin değerleriyle (roc eğrileriyle) karşılaştırarak her grup için ferritin sınır değerleri saptadık ve analizleri bu değerlere göre yaptık. Bizim çalışmamızda maternal ferritin değerinin 32 µg/l altında olması düşük doğum ağırlığı ile 48 µg/l üstünde olması asimetrik IUGK ile ilişkili bulunmuştur.

Bu çalışma bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Bu tür bir çalışma maternal ferritin değerleriyle fetal gelişim arasında ilişki bulunup bulunmadığından şüphe ettirir ancak neden-sonuç ilişkisini tam olarak göstermez. Bunu gösterebilmek için prospektif-kohort çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Tunalı A. Kan Hastalıkları. İç Hastalıkları, Bursa: Güneş Kitabevi. 1990;7: 699-716
2. Kaleli B, Yıldırım B. Gebelik ve Hematolojik Hastalıklar Obstetrik; Maternal Fetal tıp ve perinatoloji. Ankara: Medikal Network, 2001;682–696
3. Foirbanks VF, Beutler E. Iron Deficiency. Williams Hematology 5th edition USA Mc Grow-Hill. 1995;46:490–506
4. Soner G, Kurdoğlu G, Beslenme ve Beslenme Bozuklukları-Mineraller. Pediatri Cilt I. Nobel Tıp Kitabevi. 1993;7:369–376
5. Eritrositlerin Bozuklukları. Cecil Essentials of Medicine (Türkçe baskı), 5. Edisyon, Nobel Tıp Kitabevi. 2002;48:421–422

6. Beşışık SK, demir eksikliği, anemisi, Klinik Hematoloji Nobel Tıp Kitabevi.2003;4:47–62
7. Ülkü B, Anemiler. İ.U. Cerrahpaşa Tıp fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri; Anemiler Sempozyumu. 2001;25:23–32
8. Beşışık SK, demir eksikliği, anemisi, Klinik Hematoloji Nobel Tıp Kitabevi.2003;6:52–69
9. Finch C. Regulators of iron balance in humans. Blood, vol 84, no 6 (sep 15), 1994:1697–1702
10. Torunoğlu M. Kan Hastalıkları fizyopatolojisi. Fizyopatoloji 2.Baskı, Ankara: Palme Yayınevi, 1990;225–263
11. Ganong WF, Digestion and Absorption. Review of Medical Physiology. 15th Edition. Appleton And Lange 1991;25:437–447
12. Büyükyazı C. Annelerde ve bebeklerde ferritin ve Hemoglobin düzeyleri. Uzmanlık Tezi. 1997;1–10
13. Plasma Proteins, Immunoglobulins and Clotting factors. Horpers Biochemistry.22th Edition 1991;58:613-614
14. Ganong WF, Digestion and Absorption. Review of Medical Physiology. 15th Edition. Appleton And Lange 1991;25:437–447
15. Worwood M, Serum ferritin-Iron metabolism. Iron Newyork. Churchill Livingstone.1980;4:59–60
16. Hallberg L, Bengtsson C, Lapidus L, et al. Screening for iron deficiency: an analysis based on bone-marrow examinations and serum ferritin determinations in a population sample of women. Br J Haematol 1993; 85:787-92.
17. Van den Broek NR, Letsky EA, White SA, Shenkin A. Iron status in pregnant women: which measurements are valid? Br J Haematol 1998; 103:817-25.
18. Kimya Y, Cengiz C. Gebeliğe Bağlı Annedeki Sistemik Değişiklikler. Obstetrik; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji, Ankara, Medikal Network, 2001:676–681
19. Cunningham FG, Bont NF, Leveno KS, Gilstrap LC, Houth JC, Wenstrom KD. Maternal Adaptations to Prepnancy. Williams Obstetries 21st edition. USA: The McGrow-Hill Companies. 2001;8:167–200
20. Aban M. Gebelik ve Anemi. Obstetrik; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji, Ankara, Medikal Network, 2001:702–710
21. Kurtay G, Ozpak E. Hemotolojik Hastalıklar ve Gebelik Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevi 2004;35:375–376
22. Yenicesu İ. Gebelik ve Anemi. Obstetrik; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji, Ankara, Medikal Network, 2001:697–701
23. Cengiz C, Kimya Y, Maternal fizyoloji. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Ankara: Güneş kitabevi. 1996;3:239–251
24. Milman N, Bergholt T, Byg KE, Eriken L, Gnaudal N. Iron status and iron balance during pregnancy. A critical reappraisal of supplementation. Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78:749-757.

25. Okuyama T, Tawoda T, Furuya H, Villec CA. The role of transferrin and ferritin in the fetal-maternal-placental unit. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 344–50
26. Rao R, Georgiëtt MK. Perinatal aspects of iron metabolism. *Acta Paediatr Suppl* 2002; 438:124–129
27. Rao R, Georgiëtt MK. Neonatal iron nutrition. *Semin Neonatal* 2001;6: 425–435
28. Allen HL. Anemia and iron deficiency; effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl):1280S-4S
29. Cogowell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM. Iron supplementation during pregnancy, anemia and birth weight; a randomised controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2003;78:773-81
30. Viteri FE, Ali F, Tujague J. Long term weekly iron supplementation improves and sustains nonpregnant women's iron status as well or better than currently recommended short-term daily supplementation. *J Nutr* 1999;129:2013–2020
31. Makrides M, Crawther CA, Gibson RA, Gibson RS, Skeoff CM. efficacy and tolerability of low-dose iron supplements during pregnancy; a randomised controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2003;78:145–53
32. Christian P, Khatry KS, Katz J, Prodhan EK, LeClerq SC. Effects of alternative maternal micronutrient supplements on low birth weight in rural Nepal; double blind randomised community trial. *BMJ* 2003;326: 571–4
33. Beard LJ. Effectiveness and strategies on iron supplementation during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl):1288S-94S
34. Beard JL. Weekly iron intervention; the case for intermittent iron supplementation. *Am J Clin Nutr* 1998;68:209–12
35. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000;72(suppl): 257S-64S
36. Muslimatun S, Schmidt MK, Shultink W, West CE. Weekly supplementation with iron and vitamin A during pregnancy increases hemoglobin concentration but decreases serum ferritin concentration in Indonesian pregnant women. *J Nutr* 2001;131:85–90
37. Lynch SR. The potential impact of iron supplementation during adolescence on iron status in pregnancy. *J Nutr* 2000; 130:448S-51S
38. Beard JL. Iron requirements in adolescent females. *J Nutr* 2000;130: 440S-442S
39. Kurz KM, Galloway R. Improving adolescent iron status before childbearing. *J Nutr* 2000;130:437S-439S
40. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999; 340:1234-9.
41. Barker DJ In utero programming of cardiovascular disease. *Theriogenology* 2000 Jan 15;53(2):555-74.
42. Rogers LK, Velten M. Maternal inflammation, growth retardation, and preterm birth: insights into adult cardiovascular disease. *Life Sci* 2011 Sep 26;89(13-14):417-21. Epub 2011 Jul 28.

43. Sebert S, Sharkey D, Budge H, Symonds ME. The early programming of metabolic health: is epigenetic setting the missing link? *J Nutr* 2011 May 4
44. Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25:258-66.
45. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967;71:159-65.
46. Seeds JW, Peng T. Impaired growth and risk of fetal death: is the tenth percentile the appropriate standard? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:658.
47. Zhang J, Mikolajczyk R, Grewal J, et al. Prenatal application of the individualized fetal growth reference. *Am J Epidemiol* 2011;173:539.
48. Manning FA. Intrauterine growth retardation. In, *Fetal Medicine. Principal and Practice*. Norwalk, CT, Appleton & Lange 1995 p. 317-21.
49. Minior VK, Shatzkin E, Divon MY. Nucleated red blood cell count in the differentiation of fetuses with pathologic growth restriction from healthy small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1107-15.
50. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002;99:490-6.
51. Manning F, Conway A, Doyle S. Differential reactivity of native and recombinant pi GST in various assay systems. *Biochem Soc Trans* 1995 May;23(2):360
52. Chauhan SP, Gupta LM, Hendrix NW, Berghella V. Intrauterine growth restriction: comparison of American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin with other national guidelines. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Apr;200(4):409.e1-6.
53. Campbell S, Thoms A. Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1977 Mar;84(3):165-74
54. Crane JP, Kopta MM. Prediction of intrauterine growth retardation via ultrasonically measured head/abdominal circumference ratios. *Obstet Gynecol* 1979;54:597.
55. Reece EA, Goldstein I, Pilu G, Hobbins JC. Fetal cerebellar growth unaffected by intrauterine growth retardation: a new parameter for prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:632.
56. Dashe JS, McIntire DD, Lucas MJ, Leveno KJ. Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2000 Sep;96(3):321-7.
57. Hobbins PG. "Outside the institute there is a desert": the tenuous trajectories of medical research in interwar Australia. *Med Hist*. 2010 Jan;54(1):1-28.
58. Laurini R, Laurin J, Marsal K. Placental histology and fetal blood flow in intrauterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1994 Aug;73(7):529-34
59. Pollack RN, Divon MY. Intrauterine growth retardation: definition, classification, and etiology. *Clin Obstet Gynecol*. 1992 Mar;35(1):99-107

60. Rochelson B, Kaplan C, Guzman E, Arato M, Hansen K, Trunca C. A quantitative analysis of placental vasculature in the third-trimester fetus with autosomal trisomy. *Obstet Gynecol.* 1990 Jan;75(1):59-63
61. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Feb;168(2):547-55
62. Bahado-Singh RO, Lynch L, Deren O, Morroti R, Copel JA, Mahoney MJ, et al. First-trimester growth restriction and fetal aneuploidy: the effect of type of aneuploidy and gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 May;176(5):976-80
63. Van Vugt JM, Karsdorp VH, van Zalen-Sprock RM, van Geijn HP. Fetal growth retardation and structural anomalies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991 Dec;42 Suppl:S79-83
64. Offenbacher S, Lieff S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol.* 2001 Dec;6(1):164-74
65. Tamura RK, Sabbagha RE, Depp R, Vaisrub N, Dooley SL, Socol ML. Diminished growth in fetuses born preterm after spontaneous labor or rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Apr 15;148(8):1105-10
66. Gardosi JO. Prematurity and fetal growth restriction. *Early Hum Dev.* 2005 Jan;81(1):43-9
67. Guenwald P. Mechanisms of abnormal development; embryonic development of malformations. *Arch Pathol (Chic).* 1947 Nov;44(5):495-559
68. Silver HM, Seebeck M, Carlson R. Comparison of total blood volume in normal, preeclamptic, and nonproteinuric gestational hypertensive pregnancy by simultaneous measurement of red blood cell and plasma volumes. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Jul;179(1):87-93
69. Bernstein IM, Ziegler W, Stirewalt WS, Brumsted J, Ward K. Angiotensinogen genotype and plasma volume in nulligravid women. *Obstet Gynecol.* 1998 Aug;92(2):171-3
70. Croall J, Sherref S, Matthews J. Non-pregnant maternal plasma volume and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1978 Feb;85(2):90-5
71. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1995 Oct;86(4 Pt 1):555-9
72. Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, Mason RA, Pritchard JA. Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Aug;163(2):453-9
73. Leborgne-Samuel Y, Kadhel P, Ryan C, Vendittelli F. [Sickle cell disease and pregnancy]. *Rev Prat.* 2004 Sep 30;54(14):1578-82
74. Windham GC, Hopkins B, Fenster L, Swan SH. Prenatal active or passive tobacco smoke exposure and the risk of preterm delivery or low birth weight. *Epidemiology.* 2000 Jul;11(4):427-33

75. England LJ, Kendrick JS, Wilson HG, Merritt RK, Gargiullo PM, Zahniser SC. Effects of smoking reduction during pregnancy on the birth weight of term infants. *Am J Epidemiol*. 2001 Oct 15;154(8):694-701
76. Berlin I, Radzius A, Henningfield JE, Moolchan ET. Correlates of expired air carbon monoxide: effect of ethnicity and relationship with saliva cotinine and nicotine. *Nicotine Tob Res*. 2001 Nov;3(4):325-31
77. Black V, Brooke S, Chersich MF. Effect of human immunodeficiency virus treatment on maternal mortality at a tertiary center in South Africa: a 5-year audit. *Obstet Gynecol*. 2009 Aug;114(2 Pt 1):292-9
78. Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP, Menuet JC. Children of alcoholic parents--observed anomalies: discussion of 127 cases. *Ther Drug Monit*. 2003 Apr;25(2):132-6
79. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester B, Wright LL, et al. Gestational cocaine exposure and intrauterine growth: maternal lifestyle study. *Obstet Gynecol*. 2002 Nov;100(5 Pt 1):916-24
80. Caruso A, Paradisi G, Ferrazzani S, Lucchese A, Moretti S, Fulghesu AM. Effect of maternal carbohydrate metabolism on fetal growth. *Obstet Gynecol*. 1998 Jul;92(1):8-12
81. Wen SW, Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Cliver SP. Intrauterine growth retardation and preterm delivery: prenatal risk factors in an indigent population. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Jan;162(1):213-8
82. Nilsen ST, Sagen N, Kim HC, Bergsjø P. Smoking, hemoglobin levels, and birth weights in normal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Mar 15;148(6):752-8
83. Westergaard HB, Langhoff-Roos J, Lingman G, Marsal K, Kreiner S. A critical appraisal of the use of umbilical artery Doppler ultrasound in high-risk pregnancies: use of meta-analyses in evidence-based obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Jun;17(6):466-76
84. Belizán JM, Villar J, Nardin JC, et al. Diagnosis of intrauterine growth retardation by a simple clinical method: measurement of uterine height. *Am J Obstet Gynecol* 1978;131:643.
85. Neilson JP. Symphysis-fundal height measurement in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD000944.
86. Rosenberg K, Grant JM, Tweedie I, et al. Measurement of fundal height as a screening test for fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89:447.
87. Walraven GE, Mkanje RJ, van Roosmalen J, et al. Single pre-delivery symphysis-fundal height measurement as a predictor of birthweight and multiple pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:525.
88. Rosenberg K, Grant JM, Hepburn M. Antenatal detection of growth retardation: actual practice in a large maternity hospital. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89:12.
89. Persson B, Stangenberg M, Lunell NO, et al. Prediction of size of infants at birth by measurement of symphysis fundus height. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:206.

90. Jelks A, Cifuentes R, Ross MG. Clinician bias in fundal height measurement. *Obstet Gynecol* 2007;110:892.
91. Mongelli M, Gardosi J. Symphysis-fundus height and pregnancy characteristics in ultrasound-dated pregnancies. *Obstet Gynecol* 1999; 94:591.
92. Engstrom JL, Ostrenga KG, Plass RV, Work BA. The effect of maternal bladder volume on fundal height measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:987.
93. Ott WJ. Sonographic diagnosis of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006 Jun;49(2):295-307.
94. Snijders RJ, Nicolaides KH. Fetal biometry at 14-40 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4:34.
95. Brown HL, Miller JM Jr, Gabert HA, Kissling G. Ultrasonic recognition of the small-for-gestational-age fetus. *Obstet Gynecol* 1987;69:631.
96. Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer JA. Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? *Obstet Gynecol* 1992; 80:1030.
97. Owen P, Khan KS, Howie P. Single and serial estimates of amniotic fluid volume and umbilical artery resistance in the prediction of intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:415.
98. Warsof SL, Cooper DJ, Little D, Campbell S. Routine ultrasound screening for antenatal detection of intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* 1986;67:33.
99. Chambers SE, Hoskins PR, Haddad NG, et al. A comparison of fetal abdominal circumference measurements and Doppler ultrasound in the prediction of small-for-dates babies and fetal compromise. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:803
100. Simon NV, O'Connor TJ 3rd, Shearer DM. Detection of intrauterine fetal growth retardation with abdominal circumference and estimated fetal weight using cross-sectional growth curves. *J Clin Ultrasound* 1990; 18:685.
101. Ferrazzi E, Nicolini U, Kustermann A, Pardi G. Routine obstetric ultrasound: effectiveness of cross-sectional screening for fetal growth retardation. *J Clin Ultrasound* 1986;14:17.
102. Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:10.
103. Duncan KR, Issa B, Moore R, et al. A comparison of fetal organ measurements by echo-planar magnetic resonance imaging and ultrasound. *BJOG* 2005;112:43.
104. Hadlock FP. Sonographic estimation of fetal age and weight. *Radiol Clin North Am* 1990;28:39.
105. David C, Tagliavini G, Pilu G, et al. Receiver-operator characteristic curves for the ultrasonographic prediction of small-for-gestational-age fetuses in low-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1037.
106. Campbell S, Wilkin D. Ultrasonic measurement of fetal abdomen circumference in the estimation of fetal weight. *Br J Obstet Gynaecol* 1975;82:689.

107. Guidetti DA, Divon MY, Braverman JJ, et al. Sonographic estimates of fetal weight in the intrauterine growth retardation population. *Am J Perinatol* 1990; 7:5.
108. Harding K, Evans S, Newnham J. Screening for the small fetus: a study of the relative efficacies of ultrasound biometry and symphysiofundal height. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995;35:160.
109. Mongelli M, Ek S, Tambyrajia R. Screening for fetal growth restriction: a mathematical model of the effect of time interval and ultrasound error. *Obstet Gynecol*. 1998 Dec;92(6):908-12.
110. Bobrow CS, Soothill PW. Fetal growth velocity: a cautionary tale. *Lancet*. 1999 May 1;353(9163):1460.
111. Mongelli M, Ek S, Tambyrajia R. Screening for fetal growth restriction: a mathematical model of the effect of time interval and ultrasound error. *Obstet Gynecol* 1998;92:908.
112. Dempster WS, Sive AA, Rosseau S, Malau H& Heese HV (1995) Misplaced iron in Kwashiorkor. *Eur J Clin Nutr* 49, 208–210.
113. Scholl TO (2005) Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 81, 1218S–1222S.
114. Lao TT, Tam K-F, Chan LY. Third trimester iron status and pregnancy outcome in non-anaemic women; pregnancy unfavourably affected by maternal iron excess. *Hum Reprod* 2000;15:1843-1848
115. Gluckman PD & Pinal CS (2003) Regulation of fetal growth by the somatotrophic axis. *J Nutr* 133, 1741S–1746S.
116. Nieto-Diaz A, Matorras R, Villar J & Serra M (1996) Intrauterine growth retardation at term: association between anthropometric and endocrine parameters. *Acta Obstet Gynecol Scand* 75, 127–131.
117. Godfrey KM & Barker DJ (1995) Maternal nutrition in relation to fetal and placental growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 61, 15–22.
118. Fowden AL & Forhead AJ (2004) Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction* 127, 515–526.
119. S. Mahajan, R. Aalinkeel. Nutritional anaemia dysregulates endocrine control of fetal growth. *British Journal of Nutrition* (2008), 100, 408–417
120. Perry GS, Yip R, Zyrkowski C. Nutritional risk factors among low-income pregnant US women: The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Pregnancy Nutrition Surveillance System, 1979–1993. *Sem Perinatol* 1995;19: 211–21.
121. Institute of Medicine, Subcommittee on Nutritional Status and Weight Gain during Pregnancy. *Nutrition during pregnancy*. Washington DC: National Academy Press, 1990.
122. Kimberly O O'Brien, Nelly Zavaleta, Steven A Abrams, and Laura E Caulfield. Maternal iron status influences iron transfer to the fetus during the third trimester of pregnancy *Am J Clin Nutr*. 2003 Apr;77(4):924-30.

123. Soubasi V, Petridou S, Sarafidis K, Tsantali Ch, Diamanti E, Buonocore G, Drossou-Agakidou V. Association of increased maternal ferritin levels with gestational diabetes and intra-uterine growth retardation. *Diabetes Metab.* 2010 Feb;36(1):58-63.
124. Aqrawal RM, Tripathi AM, Aqarwal KN. Cord blood haemoglobin, iron and ferritin status in maternal anaemia. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 545-8
125. Erdem A, Erden M, Arslan M, Yazıcı G, Eskanderi R, Himmetoğlu O. The effect maternal anemia and iron deficiency on fetal erythropoiesis: comparison between serum erythropoietin, hemoglobin and ferritin levels in mothers and newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11: 329–32.
126. Chockalingam UM, Murphy E, Ophoven JC, Weisdorf SA, Georgieff MK. Cord transferrin and ferritin values in newborn infants at risk for prenatal uteroplacental insufficiency and chronic hypoxia. *J Pediatr* 1987; 111: 283-6.
127. Abbas A, Nicolaides K. Fetal serum ferritin and cobalamin in red blood cell isoimmunisation. *Fetal Diagn Ther* 1995; 10: 297-300.
128. Ho, C. H., Yuan, C. C. & Yeh, S. H. (1987) Serum ferritin, folate and cobalamin levels and their correlation with anemia in normal full-term pregnant women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 26: 7–13.
129. Casanueva, E., Pfeffer, F., Drijanski, A., Fernandez-Gaxiola, A. C., Gutierrez-Valenzuela, V. & Rothenberg, S. J. (2003) Iron and folate status before pregnancy and anemia during pregnancy. *Ann. Nutr. Metab.* 47: 60–63.
130. L. Gambling, H S Andersen. Effect of iron supplementation on maternal and neonatal growth and iron status of iron-deficient pregnant rats. *J Physiol.* 2004 Nov 15;561(Pt 1):195-203
131. Malhotra M, Sharma JB, Batra S, Sharma S, Murthy NS, Arora R. Maternal and perinatal outcome in varying degrees of anaemia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;79:93–100.
132. Fomon SJ (1991) Requirements and recommended dietary intakes of protein during infancy. *Pediatr Res* 30, 391–395.
133. Theresa O Scholl. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 81, No. 5, 1218S-1222S, May 2005
134. Zhou LM, Yang WW, Hua JZ, Deng CQ, Tao X, Stolzhus RJ. Relation of hemoglobin measured at different times in pregnancy to preterm birth and low birth weight in Shanghai, China. *Am J Epidemiol* 1998;148:998–1006.
135. Rabia Gönül Sezer, Abdulkadir Bozaykut, Berat Yücel, İlke Özahi İpek, Lale Pulat Seren, Cem Paketçi. Normal ve düşük kilolu yenidoğanlarda kordon kan ferritin düzeylerinin karşılaştırılması. *Türk Ped Arşivi* 2010; 45: 339-42
136. Ashajyothi M. Siddappa, Raghavendra Rao, Jeffrey D. Long, John A. Widness, and Michael K. Georgieff The Assessment of Newborn Iron Stores at Birth: A Review of the Literature and Standards for Ferritin Concentrations
137. Kelly AM, MacDonald DJ, Mc Dougall AN. Observations on maternal and fetal ferritin concentrations at term. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:338–343.

138. Ilyes I, Jezerniczky J, Kovacs J, Dvoracsek E, Csorba S. Relationship of maternal and newborn serum ferritin concentrations measured by immunoradiometry. *Acta Paediatr Hung* 1985;26:317–321.
139. Sweet DG, Savage GA, Tubman R, Lappin TRJ, Halliday HL. Cord blood transferrin receptors to assess fetal iron status. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F46–F48.
140. Meberg A, Haga P, Sande H, Foss OP. Smoking during pregnancy – hematological observations in the newborn. *Acta Paediatr Scand* 1979;68:731–734.
141. Gruslin A, Perkins SL, Manchanda R, Fleming N, Clinch JJ. Maternal smoking and fetal erythropoietin. *Obstet Gynecol* 2000;95:561–564.
142. Torti FM & Torti SV (2002) Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 99, 3505–3516.
143. Jelkmann W (2003) Erythropoietin. *J Endocrinol Invest* 26, 832–837.
144. Ganz T (2006) Molecular pathogenesis of anemia of chronic disease. *Pediatr Blood Cancer* 46, 554–557.
145. Scholl TO. High third-trimester ferritin concentration: Associations with very preterm delivery, infection and maternal nutritional status. *Obstet Gynecol* 1998;92:161-6.
146. Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, Dubard MB. Effect of smoking on plasma ferritin concentrations in pregnant women. *Clin chem* 1995;41: 1190-1.
147. Carl A. Hubel, Lisa M. Bodnar. Nonglycosylated Ferritin Predominates in the Circulation of Women with Preeclampsia but Not Intrauterine Growth Restriction. *Clinical Chemistry*. 2004;50:948-951.
148. Singla PN, Tyagi M. Fetal growth in maternal anaemia. *J Trop Pediatr* 1997 Apr;43(2):89-92.
149. Kaneshige E. Serum ferritin as an assessment of iron stores and other hematologic parameters during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981;57: 238-42
150. Misra DP. The effect of the pregnancy- induced hypertension on fetal growth: A review of the literature. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1996;10: 244-63.
151. Molina M, Casaneuva V, Perez R. Impact of hypertensive disease of pregnancy on intrauterine growth retardation. *Rev Med Chil* 1998;126; 375-82
152. Kramer M. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull WHO* 1987;65: 663-737
153. Pollack RN, Divon MY. Intrauterine growth retardation: definition, classification and etiology. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35: 99-107
154. Luke B. Nutritional influences on fetal growth. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37: 538-49.
155. Lechtig A, Yarbrough C, Delgado H, Martorell R, Klein RE, Behar M. Effect of moderate maternal malnutrition on the placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1975;123:191-201

156. Hou J, Cliver SP, Tamura T, Johnston KE, Goldenberg R. Maternal serum ferritin and fetal growth. *Obstet Gynecol.* 2000 Mar;95(3):447-52.
157. Ronnenberg AG, Wood RJ, Wang X, Xing H, Chen C, Chen D, Guang W, Huang A, Wang L, Xu X. Preconception hemoglobin and ferritin concentrations are associated with pregnancy outcome in a prospective cohort of Chinese women. *J Nutr.* 2004 Oct;134(10):2586-91.
158. Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, Cogswell ME. High and low hemoglobin levels during pregnancy :differential risks for preterm virth and small for gestastional age. *Obstet Gynecol* 2000;96:741-8
159. Rusd D. Nutrition and maternal mortatlity in the developing world. *Amj Clin Nutr* 2000;72:212-40
160. Turgeon O'Brien H, Santure M, Maziade J. The Association of Low and High Ferritin Levels and Anemia with Pregnancy Outcome. *Can J Diet Pract Res.* 2000 Autumn;61(3):121-127.