



T.C.
KAHRAMANMARAŞ
SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ OLAN FETUSLARDA LEPTİN
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

DR. AYFER OKUMUŞ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. AYHAN COŞKUN

KAHRAMANMARAŞ/2014

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Araş. Gör. Ayfer OKUMUŞ tarafından hazırlanan " **İntrauterin gelişme geriliği olan fetuslarda leptin düzeylerinin incelenmesi** " adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık/Yandal Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Ayhan COŞKUN

Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık/Yandal Uzmanlık tezi olarak tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Tutanağı			İmza
Başkan	Doç.Dr. Ayhan COŞKUN	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	
Üye	Prof. Dr. Gürkan KIRAN	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	
Üye	Doç. Dr. Hakan KIRAN	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : . . / . . / 2014

Prof.Dr. Durmuş DEVECİ

DEKAN

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım; anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Gürkan KIRAN, Doç. Dr. Hakan KIRAN, Doç. Dr. Ayhan COŞKUN, Doç. Dr. Deniz C. ARIKAN, Yrd. Doç. Dr. Önder ERCAN, Yrd. Doç. Dr. Bülent KÖSTÜ, Yrd. Doç. Dr. S. Murat BAKACAK' a teşekkür ederim.

Tez çalışmamın planlanması, yürütülmesinde katkılarından dolayı başta tez hocam Doç. Dr. Ayhan COŞKUN, Prof. Dr. Metin KILINÇ, Uzm. Dr. Elif ŞAHİN, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Yaşar ÖZKARS ve değerli arkadaşım Uzm. Dr. Şerife DİKAYAK'a teşekkür ederim.

Asistanlık sürecinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli doktor arkadaşlarım, hemşire ve sağlık personeline teşekkür ederim.

Hayatım boyunca maddi manevi her konuda yanımda olan, desteklerini esirgemeyen aileme, hayatıma anlam katan sevgili eşim ve oğluma şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	III
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Leptin Genel Özellikler	2
2.1.1. Leptinin klinik önemi:	3
2.1.2. Leptin Reseptörleri	4
2.1.3. Leptin Sekresyonu ve Regülasyonu	6
2.1.4. Leptin ve gebelik	9
2.2. İntra Uterin Gelişme Geriliği (İUGG).....	14
2.2.1. Etiyoloji.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	28
7. KAYNAKLAR	29

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Simetrik ve asimetrik İUGG'nin karakteristik özellikleri.....	17
Tablo 2. Tekil canlı doğuma dayalı gebelik yaşı için yaklaşık doğum ağırlığı persantilleri	18
Tablo 3. İUGG için etiyojik faktörleri.....	19
Tablo 4. Olguların demografik özellikleri	22
Tablo 5: Her iki gruptaki yeni doğanların serum leptin ve doğum ağırlığı değerleri	23

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. 1560 SGA'lı fetüste morbidite ve mortalite	15
Şekil 2: Her iki gruptaki yeni doğanların serum leptin değerleri	23
Şekil 3: Her iki gruptaki yeni doğanların doğum ağırlıkları	24

KISALTMALAR

İUGG: intrauterin gelişme geriliği

NPY: nöropeptit-Y

TNF: tumor necrosis factor

IL-6: interleukin-6

G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor

VKİ: vücut kütle indeksi

BOS: beyin omurilik sıvısı

CRP: c-reaktif protein

TSH: tiroid stimulan hormon

IGF-1: insulin like growth factor

α -MSH: α -melanosit stimulan hormon

POMC: proopiomelanokortin

MC3R: melanokortin 3 reseptörü

MC4R: melanokortin 4 reseptörü

PVN: paraventricüler nükleus

LHA: lateral hipotalamik alan

GH: büyüme hormonu

PE: preeklampsi

SGA (small for gestational age): gebelik haftasına göre küçük fetus

AGA: gestasyonel yaşına göre uygun doğum ağırlığı

RDS: respiratuar distress sendromu

İVH: intraventricüler hemoraji

NEC: nekrotizan enterokolit

SAT: son adet tarihi

İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ OLAN FETUSLARDA LEPTİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Amaç: İntrauterin gelişme geriliği (İUGG) olan yeni doğanlarda serum leptin düzeyleri ve bu seviyelerin doğum ağırlığı ile ilişkisini saptamak.

Gereç ve Yöntemler: Fetusta intrauterin gelişme geriliği (İUGG) olan 20 ve olmayan 20 olmak üzere toplam 40 gebe çalışma ve kontrol grubu olarak alındı. Yeni doğan doğum kilosunu etkileme olasılığı nedeni ile diabet mellitusu olan, sigara veya alkol kullananlar ile anomalili fetusu olan gebe kadınlar çalışmaya alınmadı. Kan örnekleri, doğumdan hemen sonra umbilikal kordun çift klemplenmesini takiben maternal taraftan alındı. Serum örneklerinde leptin düzeyi ELİSA yöntemi ile çalışıldı. İstatistiksel değerlendirmede SPSS 16.0 paket programı kullanıldı.

Bulgular: Doğum ağırlığı ortalaması (IQR), çalışma grubunda ve kontrol grubunda sırasıyla 2407,5 (800) ve 3400 (340) g idi. Ortalama kord serum leptin düzeyi çalışma grubunda 0,67 (3,18) iken kontrol grubunda 6,77 (6,75) pg/ml idi. Kord kanı leptin düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edildi ($p<0,001$).

Sonuç:

Ortalama serum leptin düzeylerinin İUGG olan yeni doğanlarda yüksek bulunması gelecekte fetal İUGG etiyojisinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Leptin, intrauterin gelişme geriliği, kord kanı

ANALYSIS OF LEPTIN LEVELS FOR FETUSES WITH INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to assess the serum leptin levels in the newborns with intrauterine growth retardation (IUGR) and to investigate the relationship between these levels and the birth weight.

Material and Methods: A total of 40 pregnant women, 20 with IUGR as the study group and 20 without IUGR as the control group, were enrolled in this study. Women with diabetes mellitus, who were smokers or who consume alcohol and women with congenital anomalous fetuses were excluded in order to eliminate the possible potential affects of these situations on birth weight. Blood samples were collected immediately after the birth from the maternal side of the umbilical cord following double clamping. Leptin levels in the serum samples were measured by ELISA method. SPSS 16.0 packet software was used for statistical analysis.

Results: The mean birth weight in the study and the control groups were 2407.5 g (800) and 3400 g (340) respectively. The mean cord serum leptin level was 0.67 (3,18) pg/ml in the study group whereas this was 6.77 (6,75) pg/ml in the control group. A statistically significant correlation was found between the cord serum leptin levels and the birth weights ($p < 0.001$).

Conclusion: The finding of higher leptin levels in newborns with IUGR may contribute to a better understanding of the etiology of fetal IUGR in the future.

Keywords: leptin, intrauterin growth retardation, cord blood

1. GİRİŞ

Fetus gelişimi; hormonal, genetik, beslenme ve bir çok çevresel faktörün doğrudan ya da dolaylı olarak etkilediği oldukça kompleks bir olaydır. Bir çok araştırmacı, bu faktörlerin fetal büyüme ve gelişmede ne oranda rolü olduğunu saptamaya çalışmışlardır. Fetusun anne karnında gelişimi önemlidir. Çünkü bu dönemde iyi beslenemeyen ya da düşük doğum ağırlığıyla doğan bebeklerin, erken neonatal problemler dışında, yaşamın geç evrelerinde obezite, diyabet gibi hastalıkların artan riskiyle de karşı karşıya kalacakları bilinmektedir.

Son yıllarda keşfedilen, 16 kda ağırlığında bir hormon olan leptin, yağ dokusu, mide ve plasenta tarafından sekrete edilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda kord kanı leptin düzeylerinin doğum ağırlığı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisinin saptanması, gebelikte ve fetus gelişimde leptinin rol oynadığını düşündürmektedir. Çünkü fetal gelişimin düzenlenmesinde leptin, bağımsız bir rol oynamakta, kord kanı leptin düzeyi, doğum ağırlığı ile iyi bir korelasyon göstermektedir. Leptin metabolizmasının daha iyi anlaşılmasıyla intrauterin büyüme ve gelişme geriliği ve prematüritenin önlenmesini sağlayarak perinatal morbidite ve mortalitenin azalmasına katkıda bulunması umulmaktadır.

Bu çalışmada, kliniğimizde doğum yapan intrauterin gelişme geriliği olan gebelerin yeni doğan kord kanı leptin düzeyleri ve bu düzeyler ile yeni doğan doğum ağırlığı arasındaki ilişki araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Leptin Genel Özellikler

Leptin kelimesi, yunanca ince, zayıf anlamına gelen “leptos” kelimesinden türetilmiştir. İlk kez 1994 yılında J. Friedman ve arkadaşları tarafından tanımlanan leptin, adipositlerde sentezlenerek kan dolaşımına salınan, obezitenin tipik fenotipinden sorumlu 7q31’de lokalize obez gen klonunun (ob/ob) 16 kda ağırlığındaki 167 aminoasitlik protein ürünüdür. İnsanlarda ob geni, büyük oranda beyaz yağ dokusunda üretilir ve fare proteinine %84 oranında homolog olan bir proteinin oluşumunu sağlar (1).

Leptin, başlıca beyaz yağ dokusundan olmak üzere, kahverengi yağ dokusundan, kemik iliği yağ hücrelerinden, midede gastrik glanduler mukoza hücrelerinden, karaciğerden, plasenta, oosit ve folliküller granuloza hücrelerinden salgılandığı gösterilen bir adipokindir (2). Özellikle, mide mukozası leptinin ekzokrin salgılandığı tek dokudur (3). Adipokinler moleküler yapıları ve hücrede etki ettikleri reseptör özellikleri bakımından sitokinlere benzemelerine rağmen fizyolojik etki bakımından daha çok hormonlara benzer özellik göstermektedirler (4).

Santral sinir sistemi üzerine olan etkileri ile yeme alışkanlığı ve enerji dengesinin kontrolünde fonksiyonları olduğu düşünülmektedir (2). Leptin düzeyine göre, vücut yağ kitlesinden üst merkezler haberdar edilerek, iştahı azaltmak ve vücut ısısını yükseltmek yoluyla hipotalamik enerji alımı ve harcaması kontrol edilmektedir (5). Bununla beraber seks hormonlarının, tiroid hormonlarının, büyüme hormonlarının sentezi üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca kan basıncı üreme sistemi, hematopoetik sistem, kemik gelişimi ve kalp damar sistemi üzerine de etkileri bilinmektedir. Yapısal olarak sitokinlere benzer özellik göstermesi aynı zamanda immünolojik fonksiyonlarının da olduğunu göstermektedir (6). Leptinin, enerji regülasyonundaki etkisini, nöropeptit-Y (NPY) aracılığı ile sağladığı düşünülmektedir. Normal farelerde leptin, NPY’i azaltarak etki eder (2). Obezite geni, kemirgenler ve insanlarda, 3 exon ve 2 introndan oluşmaktadır. Preadipositlerde mRNA kodlaması olmadığı, ancak olgun adipositlerde olduğu gösterilmiştir. Bu gen, insanlarda 7.

kromozomda 7q31.3 seviyesinde (2), leptin reseptör gen lokalizasyonu 1q31 kromozomu üzerinde lokalizedir (7). Tumor necrosis factor (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), interlökin-11 (IL-11), interlökin-12 (IL-12) ve granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) gibi sitokin familyasına ait proteinler ile yapısal homoloji gösterir. Leptinin esas fonksiyonu hipotalamusta ki reseptörlerine bağlanarak iştahı azaltmak ve vücut ısısını yükseltmek yoluyla vücudun enerji dengesini kontrol etmektir (5).

2.1.1. Leptinin klinik önemi:

Plazma leptin düzeyleri vücut kütle indeksi (VKİ) ve total vücut yağ miktarı ile ilişkilidir (8, 9). Yeni yapılan bir çalışmada toplam vücut yağ yüzdesinin leptin sirkülasyonunun en güçlü belirleyicisi olduğunu bildirdi (10). Leptinin beyinde etki edebilmesi için, öncelikle kan-beyin bariyerini geçmesi gerekir. Leptin tek yönlü olarak kandan beyine geçer. beyin omurilik sıvısı (BOS)dan normal reabsorpsiyon yolu ile temizlenir (11). Vücut kütle indeksinden bağımsız yapılan çalışmalarda, erişkin insanlarda, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, siroz, arteriyel hipertansiyon ve serebrovasküler olaylarda, serum leptin düzeylerinin yükselmiş olduğu saptanmıştır (12). Beyine uygulama sonrasında gelişen davranışsal etki, leptinin direkt olarak yiyecek alımını ve enerji dengesini kontrol eden nöronal etkinliğini göstermektedir. Leptinin hem yiyecek alımını azaltarak hem de termogenez de dahil olmak üzere enerji harcanmasını artırarak etki ettiği gösterilmiştir (13).

Post-operatif üçüncü günde leptin düzeylerinin, kortizol serbest yağ asitleri ve C-reaktif protein (CRP) ile birlikte, stresin bir göstergesi olarak arttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, akut sepsis sonrası leptin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bir operasyon veya akut inflamatuvar bir uyarı sonrası 18. saat civarında, leptinin doruk salınım noktasına ulaştığı görülmüş ve bunun yaklaşık 12 saat öncesinden salgılanan kortizolün uyarıcı etkisi sonucu olduğu öne sürülmüştür (14). Bu bulgular, leptinin vücut kütle indeksi ile ilgisinden başka, cerrahi stres veya daha geniş anlamda stres ile ilgili olabileceğini düşündürmüştür.

Leptinin keşfi yağ dokusunun, vücut ağırlığının tek düzenleyicisi olmadığını, aynı zamanda beyin ve periferik dokular arasındaki feedback döngüleri ile endokrin bir

organ olduğunu ortaya koydu. Leptin gıda alımı ve enerji harcaması düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (15, 16).

Yapılan çalışmalarda leptinin şu fonksiyonları belirlenmiştir:

- Puberteye geçisi hızlandırır (17).
- Tokluk faktörü olarak yiyecek alımını azaltır.
- Enerji harcanmasını uyarır ve bunun devamlılığını sağlar.
- Fertilite üzerine olumlu etkileri vardır.
- Pankreasta Langerhans adacıklarına etki ederek insülin salgılanmasını inhibe eder.
- Glukoz yıkımını artırır.
- İn vivo ve in vitro olarak inflamatuvar sitokin yapımını arttırır.
- Yağ hücrelerinde lipolizi uyarır.
- Trigliserid sentezini azaltır.
- Overde steroidogenezi etkiler.
- Hematopoezi uyarır (18).

Konjenital leptin eksikliği olan bireylerde hipogonadotropik hipogonadizm, hipotalamik hipotiroidi, büyüme hormonu anormalikleri ve hücrel immünitede problemler izlenmektedir (19, 20). Leptin seviyesinde kronik açlığa bağlı olarak izlenen %80 azalma santral etkisi vasıtası ile gonadotropin, tiroid sitümulan hormon (TSH), insulin like growth factor (IGF-1) ve tiroid hormon seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır (21).

2.1.2. Leptin Reseptörleri

Leptin reseptörlerinin Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re ve Ob-Rf olmak üzere 6 izoformu bulunmaktadır (22). Bu reseptörler tek bir *lepr* geninin değişik şekilde transkripsiyonu ile oluşurlar. Bu reseptörlerin ekstrasellüler kısımları aynı olmasına rağmen intraselüler kısımları farklılık göstermektedir. Bir çeşit salgılanan (OBRe), dört kısa form (OB-Ra, OB-Rc, OB-Rd, OB-Rf) ve bir adet uzun form (OB-Rb) vardır. Tüm reseptörlerin özellikleri farklılık göstermektedir. Kısa tip leptin reseptörü (OB-Ra) leptinin kan beyin bariyerinden taşınmasından sorumludur (23). Salgılanan form (OB-Re) hücre duvarına bağlı olan reseptörün parçalanması ile oluşur

ve leptine bağı olarak kanda dolaşır ve kanda leptinin taşınmasında sorumlu olduğu düşünülmektedir (24).

Leptin reseptörünün uzun formu daha çok hipotalamik arkuat nükleusta, ventromediyal, dorsomediyal nükleusta bulunurken, kısa formu overler, prostat ve testis gibi periferik dokularda bulunmaktadır (6). Temel sinyal iletiminden sorumlu olan reseptör alt tipi uzun formdur (25). Tüm reseptörlerin hücre dışı kısmı aynı özelliği gösterir. Hücre içi kısımlarında kısa formu 34 aminoasitten oluşur ve varyasyonlar gösterir. Uzun formu (OB-Rb) 303 aminoasitten oluşur ve sinyal iletiminden sorumludur. Uzun formun vücutta kısa formdan fazla olarak bulunduğu tek yer santral sinir sisteminde ventromediyal, paraventriküler ve dorsomediyal talamik nükleuslardır. Bununla beraber T hücrelerinde, monositlerde, makrofajlarda, dentritik hücrelerde ve birçok immünolojik kökenli hücrede leptin reseptörü bulunmaktadır. Aynı zamanda endometriyumda, over stromal hücrelerde, plasentada uzun tip leptin reseptörü bulunmaktadır. Kısa formun koroid pleksusda fazla olması santral sinir sistemine taşınmasında sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Kısa formun leptinin transportu, leptinin hücre içine alınması ve parçalanmasından da sorumlu olduğu ileri sürülmektedir.

Leptinin uzun formu OBR 1 sınıf 1 sitokin reseptör ailesindedir. Leptin reseptörüne bağlandıktan sonra stat proteinleri fosforillenerek aktive olur daha sonra çekirdeğe transloke olarak gen transkripsiyonunu sağlar (26). Farelerde db geni bu reseptörü kodlar ve db genindeki mutasyon uzun formun kısa forma dönüşmesine neden olur. Bu mutasyona sahip olan fareler leptine cevap vermedikleri için obez olurlar.

Leptinin ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y'nin arkuat nükleustan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir (27). Yapılan çalışmalar leptinin diğer birtakım mediyatörler ile de etkileşim içinde olduğunu ve kompleks bir iletişim ağı olduğunu göstermiştir. Bu mediyatörler başlıca anabolik ve katabolik olarak ikiye ayrılabilirler. Anabolik olanlar (nöropeptid-Y gibi) günlük gıda alımını artırdığı gibi enerji harcanmasını da azaltarak pozitif enerji dengesine neden olurlar. Leptinin, enerji regülasyonundaki etkisini, NPY aracılığı ile sağladığı düşünülmektedir. Normal farelerde leptin, NPY'yi azaltarak etki eder (2). Katabolik olanlar ise gıda alımını azaltırlar ve enerji harcanmasını arttırırlar.

Katabolik mediyatörlerden ilk tanımlanan ve en önemli olanı bir melanokortin ailesi üyesi olan α -melanosit stimülan hormon (α -MSH) dur. α -MSH, proopiomelanokortin (POMC) prekürsöründen oluşan bir moleküldür ve melanokortin reseptör ailesinin birçok üyesi için ligandır. Bu üyelere en önemlileri primer olarak beyinde sentezlenen melanokortin 3 reseptörü (MC3R) ve melanokortin 4 reseptörü (MC4R) dır. Genetik olarak MC4R defektli farelerin obez olduğu ve bu reseptörün sentetik agonistinin verilmesi ile gıda alımının baskılandığı gösterilmiştir. MC4R üzerinden sinyallerin gıda alımını ve yağ dokusundaki artışı sınırlandırdığını göstermiştir. MC3R'deki genetik eksiklik vücutta fazla yağ depolanmasına neden olsa da bu etki ılımlı bir etkidir ve artmış gıda alımı söz konusu değildir. POMC nöronları nükleus arkuatus'da nöropeptid- Y'ye oldukça yakın bulunurlar ve leptin tarafından regüle edilirler (28). Enerji homeostazisinde nükleus arkuatus nöronlarının aktiviteleri de farklıdır. Örneğin paraventriküler nükleus (PVN) lezyonları obezite ile sonuçlanırken. lateral hipotalamik alan (LHA) lezyonları düşük vücut kilosunu korumaya yönelik olarak anoreksi ile sonuçlanır. Böylece nükleus arkuatus nöronları leptin sinyallerini bu iki nörona ulaştırırken iki nöron arasında koordinasyonda sağlanmış olmaktadır. Kilo kaybına yanıt olarak LHA nöronları uygun şekilde aktive edilir ve beraberinde PVN nöronlarından anoreksijenik sinyal iletiminde azalma ile beraber gıda alımı da artırılır ve enerji harcanımı azaltılır. Böylece yağ depoları doldurularak kilo alımı sağlanmaya çalışılır. Tersine PVN nöronlarından artmış sinyal iletimi ile gıda alımı azalır (iştah kaybı), enerji harcanımı artar ve yağ depolarında azalma olur (28). Sonuçta leptin beyinde kilo alımına neden olan anabolik sinyal iletimini İnhibe ederek ve enerji harcanmasını arttıran katabolik sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alımına engel olur.

2.1.3. Leptin Sekresyonu ve Regülasyonu

Leptin, başlıca beyaz yağ dokusundan olmak üzere, kahverengi yağ dokusundan, kemik iliği yağ hücrelerinden, midede gastrik glanduler mukoza hücrelerinden, karaciğer, meme bezi sekretuar epitel hücresi, plasenta, oosit ve folliküler granuloza hücrelerinden salgılanır (2). İnsan plasentası, hem fetal sirkülasyona hem de amniotik sıvıya leptin salgılar. Leptinin plasentadan salgılanması, onun bir büyüme faktörü olarak veya anne ve fetus arasında enerji-besin alışverişini düzenleyici faktör olarak

düşünülmesine yol açmıştır (29). Leptin salınımı, diurnal varyasyon gösterir. Gece yarısı ve sabah erken (01.00–04.00) en yüksek düzeyde olmak üzere, pulsatil olarak salınır (2, 17). Pulsatil özelliği LH ve östrojen ile senkronizasyon göstermektedir. Östrojen leptin salgılanmasını arttırırken androjenler azaltmaktadır (6).

Kandaki leptin konsantrasyonu, başlıca adipöz doku olmak üzere diğer dokular tarafından da salgılanan miktarın oranı ile atılım hızı tarafından belirlenir. Leptinin yarılanma ömrü insanlarda 25 dakikadır. 24 saatte 3.6 puls olarak genellikle yemeklerden 2–3 saat sonra salınır (30). Leptinin büyük bir kısmı, böbreklerde yıkılarak vücuttan atılır; bir miktar da diğer splanknik organlar, özellikle de karaciğer tarafından atılır.

Leptin, diğer büyüme faktörleri ve sitokinlerde olduğu gibi kanda proteinlere bağlı olarak dolaşır (31). Bu proteinler leptinin yarı ömrü ve biyolojik etkisi üzerine etki eder. Zayıf insanlarda leptin daha fazla oranda proteine bağlı olarak dolaşımda bulunurken, obez insanlarda daha fazla oranda serbest olarak bulunur (32). Plazma leptin değeri 5–15 ng/ml arasında değişme göstermekte ve obez bireylerde yağ dokusu kitlesine bağlı daha yüksek çıkmaktadır (9).

Plazma leptin düzeyleri; açlık (33), enerji kısıtlamasında (34) azalır; beslenme tekrarında (35), fazla besleme (36) ve cerrahi streste (14, 37) artar. İnsülin, glukokortikoidler, serotonin, ve östrojenin leptin salınımını uyardığı bildirilmiştir (38–41).

Leptin düzeyleri ile cinsiyet arasında ilişki gösterilmiştir; kadınlarda erkeklerden daha yüksek düzeylerde saptanmıştır (42). Leptin düzeyleri özellikle pubertenin ikinci döneminde belirginleşir ve yaşam boyunca değişmeden yüksek oranda saptanır.

Kadınlardaki bu yükseklik yağ oranının fazla ve dağılımının farklı olması nedeniyledir. Aynı zamanda testosteronun leptin seviyesini baskılaması da bu durumda rol oynayan bir faktördür (43). Leptin seviyeleri kızlarda yaşla birlikte artış gösterirken, erkeklerde tam tersi saptanır (44).

Sekresyonu 24 saatlik siklus gösterir ve gece saatlerinde (01:00) daha fazla oranda salgılanırken, sabah saatlerinde (09:00) daha az oranda salgılanır (44). Leptinin geceleri artış göstermesi muhtemelen gıda alım zamanı ve ardından ortaya çıkan gün boyunca hiperinsulinemi ile ilişkilidir.

İnsülin ve leptinin bazal konsantrasyonları, sadece insülin duyarlı kişilerde doğru orantılı olarak ilişkilidir (18).

Leptin, NPY mRNA ekspresyonunu inhibe ederek yiyecek alımını azaltır ki bu da insülin seviyelerinin azalmasına neden olur. Diğer bir yandan, düşük insülin seviyeleri, leptinin down regülasyonuna neden olur (2).

Hipotalamik arkuat çekirdekdeki leptin reseptörleri, doyumluk durumunu tetikler ve ısı üretimi yoluyla enerji harcanmasını artırır. Açlık sırasında bulunan sınırlı substratlarla, negatif enerji dengesi kurulur ve katabolik yollar aktive olur. Bu durumda, leptin sentez ve salgısı azalır. Hipotalamus besin arayan davranışı başlatır. Bu cevaba metabolik hızdaki ve ısı üreten mekanizmalardaki azalma eşlik eder. Bu değişiklikler enerji ve substratın korunmasını sağlar (2).

Temel olarak salgılanmasındaki ana kontrol mekanizması enerji dengesi ve enerji ihtiyacının durumudur. Leptin sentezi ve salgılanması üç aşamalıdır. İlk olarak transkripsiyonel olarak DNA'dan mRNA sentez aşaması, daha sonra RNA'dan leptin sentezi, son olarak sentezlenen leptinin salgılanma aşamasıdır. Değişik metabolik durumlar ve hormonlar bu üç aşamada leptin sentezini etkiler (45).

Uzun süreli beslenme ile ilgili hormonlar olan insülin ve glukokortikoidler, leptin mRNA sentezini transkripsiyonel düzeyde arttırırken, açlıkla ilişkili hormonlar ve katekolaminler azaltır (45).

İnsülin, leptin sentezini genel olarak mRNA'dan protein sentezi aşamasında arttırır ve bu da genelde kısa dönemde etkilidir. Beta adrenerjik uyarı uzun dönemde sentezi azaltır. Glukokortikoidler hem kısa süreli hemde mRNA sentezini arttırarak uzun dönemde leptin sentezini arttırır. TNF kısa dönemde akut olarak leptin sentezi arttırmasına rağmen uzun dönemde azaltır. Adipositleri inerve eden sinir uçlarından salgılanan Nöropeptit Y (NPY) leptin sentezini azaltır (18).

İnsülin mRNA sentezini etkilemeden translasyonel olarak da leptin sentezini arttırır. Tokluk durumunda leptin mRNA miktarında belirgin artış izlenmektedir.

Serbest yağ asitleri leptin sentezi üzerinde hem uzun dönemde hem de kısa dönemde etki gösterirler. Serbest yağ asitleri kısa dönemde insülin ile uyarılmış leptin

sentezini azaltırlar. Uzun dönemde serbest yağ asitleri leptin mRNA sentezini azaltır (46).

Leptinin salgılanmasının son aşaması posttranslasyonel modifikasyon ve salgılanma işlemidir. Bu kısımda hormonal ve beslenme durumu ile kontrol edilir. Hücre içi vezüküllerde depo edilen leptin miktarı bireyin beslenme durumu ile yakından kontrol edilmektedir. Obez ve yaşlı hastalarda depo edilen hücre içi leptin miktarı fazladır. İnsulin depo vezüküllerde bulunan leptinin salgılanmasını artırırken katekolaminler azaltır (47).

Serum leptin seviyesini artıran faktörler şunlardır: TNF, IL-1, glukokortikoidler, östrojen, insülin, yüksek miktarda yemek yeme, endotoksin, bozulmuş böbrek fonksiyonu, kısa süreli growth hormon uygulaması; serum leptin seviyesini azaltan faktörler ise şunlardır: androjenler, katekolaminler, cAMP, açlık, uzun süre soğuğa maruziyet, somatostatin, melatonine kronik maruziyet (18).

Sonuç olarak uzun dönemli açlık veya tokluk durumu leptini transkripsiyonel olarak mRNA sentez aşamasında etkiler. Yemeklerden sonra ve kısa süreli açlık durumunda leptin sentezi translasyonel veya posttranslasyonel olarak kontrol edilmektedir. Leptin miktarını kontrol eden diğer bir fizyolojik durumda sentezlenen leptinin yıkımıdır. Yapılan invitro çalışmalarda sentezlenen leptinin sadece %50'si salgılanabilmektedir. Diğer kısımları hücre içi yıkıma girmektedir. İnsulin sentezlenen leptinin yıkımını engellemektedir. Leptin hücre içerisinde lizozomal ve proteozomal yollar vasıtası ile yıkılmaktadır (45).

2.1.4. Leptin ve gebelik

Gebelik; vücut yağ, enerji ve nöroendokrin metabolizmalarının çok yoğun yaşandığı bir süreçtir. Bu süreçte leptinin de önemli rollerinin olması beklenir. Gerçekten de, diğer etkenlerden bağımsız olarak fetal kordon kanı leptin düzeyiyle intrauterin fetal gelişmenin ilişkili olduğunun bulunması (48), gebelikte leptinin işlevi ve öneminin daha çok araştırılmasına yol açmıştır. Gebelikte leptin kaynakları; en çok plasental doku ve immatür fetal yağ depolarıdır. Leptin, gebelikte en çok plasental

sinsityotrofoblastik aktiviteye bağlı olarak artar (49). Term plasentada sinsityotrofoblastlara yerleşen leptin reseptörleri fetoplasental gelişimde etkilidir.

Leptin konsantrasyonu, gebelikte, gebe olmayan döneme göre yüksektir (50, 51). Maternal leptin seviyeleri gebeliğin sonlarına doğru artar. Placenta ve bir miktar fetal doku, leptini eksprese eder; bu durum, leptinin fetoplacental fizyolojide rolü olduğunu düşündürmektedir. Yapılan cross-sectional çalışmalarda leptin konsantrasyonlarının ikinci trimesterde, 22–27. haftalar arasında, doruk noktasına ulaşıp, doğuma kadar yüksek kaldığı ileri sürülmektedir (51). Kord kanında leptinin, 18. gebelik haftası gibi erken bir dönemde dahi var olduğu ve fetal yağ kütleli artışını destekler tarzda, 34. haftaya kadar kademeli olarak yükseldiği gösterilmiştir (52, 53). Leptinin fetal büyüme ve gelişmeyi düzenlediği düşünölmektedir (54).

Leptinin placenta, amnion mayi, koryon leave ve koryonik villuslarda gösterilmesi, bu dokularda salgılandığı bilinen hormonlarla birlikte fetoplacental fizyolojide direkt bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Farklı placantasyon şekilleri olsa da, leptin mRNA'sı ve proteini pek çok türün placentasında gösterilmiştir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda leptinin, insan placentasında, özellikle sinsityotrofoblastların sitoplazmasında varlığı gösterilmiştir (54-56).

Leptinin, prenatal hayatta büyüme hormonu (GH) ve IGF-1 ile birlikte fetal büyümede önemli rolü olduğu düşünölmektedir (50). Amniotik leptin düzeylerinin, maternal leptin ile orantılı olması, amniotik sıvıdaki leptinin maternal kaynaklı olduğunu düşündürmektedir (55). Umbilikal kord, arteriyel ve venöz kan leptin düzeyleri arasındaki fark açısından zıt sonuçlar bulunmuştur. Schubring ve bazı diğer araştırmacılar, arteriyel kord kanındaki leptin seviyesinin venöz kandakinden yüksek olduğunu saptamışlar ve buradan fetal leptin sentezinin, placental sentezden fazla olabileceği sonucuna varmışlardır (57). Ancak pek çok başka çalışmada, venöz kord kanı leptin düzeyleri, placental kaynağın daha fazla olduğunu düşündürecek şekilde, arteriyel kandakinden daha yüksek bulunmuştur (51). Kord kanı leptinine, fetal adipositlerin ve placentanın ne oranda katkıda bulunduğu henüz açıklığa kavuşmamış bir konudur (57-59). Leptinin önemli kısmının placental kaynaklı olduğunun bir göstergesi olarak, doğumdan sonraki neonatal 5. günde, yenidoğanın kan leptin seviyesi önemli oranda azalmış olarak bulunmuştur (60).

Leptin geni, fetal kan ile direkt kontak halinde olan villöz vasküler endotelial hücrelerde de eksprese edilir (56). Plasental içeriği gestasyonel yaşla artar; östradiol ve β hCG ile pozitif korelasyon gösterir. Artmış plasental leptin konsantrasyonları, mol hidatidiform ve koryokarsinomda saptanmıştır (51). Leptinin, cerrahi tedavi veya kemoterapi sonrasında hızla düştüğü gösterilmiştir. Gestasyonel hormonların, özellikle östradiol ve kortizolün, adipöz dokudan leptin salınımını uyardığı ve gebe kadına steroid verilmesinin fetal leptin seviyelerini yükselttiği saptanmıştır (61).

Gebelikte, maternal dolaşımdaki yüksek leptin konsantrasyonları, artmış plasental üretim, adipöz dokudan artmış salınım veya azalmış serum bağlayıcı proteinlere bağlı olabilir (62). İnsanlarda gebelikte, artmış maternal leptin konsantrasyonunun plasental kaynaklı olduğunu gösteren üç neden vardır: İlki, maternal leptin konsantrasyonunda, plasentanın çıkışından sonra akut olarak, gebelik öncesi döneme göre belirgin bir düşüş izlenir. İkincisi, maternal VKİ ile leptin değişimi arasında korelasyon yoktur. Son olarak, maternal leptin konsantrasyonları adipöz kitle artışından önce artar (51, 56).

Maternal leptinin gebelikteki fizyolojik rolü, henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Gebelik, artmış maternal vücut yağı ve kilosu ile ve nöroendokrin ortamdaki değişiklikler nedeniyle, hipermetabolik bir durumdur. Gebelikte maternal enerji depolarını korumak için, artmış yiyecek alımı ile birlikte pozitif bir enerji dengesi vardır. Paradoks olarak, yüksek leptin seviyeleri hipotalamik seviyede leptin rezistansını göstermektedir. Fizyolojik leptin rezistans durumu, hipotalamik leptin reseptör ekspresyonundaki değişikliklerden kaynaklanabilir. Kemirici çalışmaları insana uyarlanır olmayabilir, çünkü dolaşan maternal leptinde anlamlı bir artış olmamakta (62), bunun yerine gebeliğin 20. ila 30. haftaları arasında, eriyebilir reseptörün maternal konsantrasyonunda gerçek bir düşüş izlenmektedir (18).

Maternal hiperleptinemi, azalmış yiyecek alımı ile birlikte değildir; bu durum leptin rezistansını göstermektedir. İştah kontrolü göz önüne alındığında, fonksiyonel leptin rezistansı ve leptin reseptörü bulandıran bir grup fetoplasental dokuyla birlikte, gebelikte yüksek maternal leptin düzeylerinin saptanması, leptinin gebelik sonucunun iyileştirilmesi için önemli olabileceğini düşündürmektedir. Gebelikte leptinin olası görevleri arasında; gebeliğin endokrin cevaplarının kolaylaştırılması, maternal glikoz homeostazının korunması, maternal insülin salınımının düzenlenmesi, maternal yakıt

depolama ve kullanımın korunması, fetal büyüme ve gelişmenin saptanması bulunmaktadır.

Leptin, gebeliğin devamı için önemlidir. Yapılan çalışmalarda, gebeliği abortusla sonuçlanan kadınlarda düşük leptin seviyeleri, preeklampitik ve diabetik gebeliklerde ise yüksek leptin seviyeleri saptanmıştır (51). Tüm bu durumlar, fetoplazental ünitenin gelişimi ile birlikte dir. Laird ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, tekrarlayan abortus hikâyesi olan gebelerde serum leptin seviyeleri ölçülmüş ve gebelik sonuçları normal gebeler ile karşılaştırılmıştır. Gebeliği abortus ile sonuçlanan kadınlarda, canlı doğum yapanlara oranla daha düşük leptin seviyeleri saptanmıştır (63).

Komplike olan gebeliklerde, maternal hiperleptinemi saptanmıştır (51). Pek çok çalışmada, preeklampitik gebelerde, dolaşımdaki leptin seviyesi, aynı gestasyonel yaştaki kontrollere oranla, anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (51, 52, 64, 65). Preeklampitik gebelerdeki artmış leptin konsantrasyonu, artmış plasental üretim nedeniyle olabilir. Preeklampsisi (PE) de, TNF- α ve IL-1 gibi proinflatuar sitokinlere artmış cevap olarak, plasental leptin mRNA'sının arttığı gösterilmiştir (55). PE'de anormal maternal leptin düzeylerinin, plasental yetmezliği ve hipoksiyi gösterdiği ileri sürülmüştür (55). Maternal adipositlerin yanı sıra, plasentada da üretilen leptinin, preeklampside maternal leptin yüksekliğine katkıda bulunduğu ve bunun gebelikte gözlenen maternal adipoziteden bağımsız olduğu gösterilmiştir (65). Geç başlangıçlı PE'nin diğer bir nedeni plasental iskemi olabilir. Mise ve ark. insan koryokarsinoma hücre kültüründe hipoksik koşullarda, standart koşullara göre 5 kat artmış leptin seviyesi saptamışlardır (55). Hafif ve orta şiddetteki PE'de serum leptin seviyelerinde bir anormallik gözlenmezken; ciddi preeklampside daha yüksek maternal leptin seviyeleri olduğu saptanmıştır (51, 66). Maternal ve kord kanı leptin seviyelerinin, İUGG meydana gelmiş ve plasental kan akımı bozulmuş gebeliklerde artmış olduğu gözlenmiştir (51).

Leptinin, glikozla uyarılan insülin salgılanmasını baskılayabildiğine dair kanıtlar vardır. Bu durum, fetal büyümenin önemli bir düzenleyicisi olan insülin ile leptin arasında negatif bir feed-back sistemi olduğunu düşündürmektedir (51). Çalışmalar gestasyonel diyabetik kadınlardaki leptin seviyelerinin, tip 1 diyabetik olanlar ve normal glikoz toleransı olanlardan yüksek olduğunu göstermiştir (60). Araştırmacılar, plasental leptin salınımının, adipositer leptinden farklı bir şekilde düzenlendiği konusunda

birleşmişlerdir (56). PE ve diabetes mellitusun patofizyolojik mekanizmasında önemli bir rolü olan hipoksinin, plasental leptin mRNA'sı ve protein ürününü artırdığı düşünülmüştür. Hipoksinin plasental leptin üretimini artıran ana faktör olduğu hipotezinden yola çıkan Grosfeld ve ark.'ları, trofoblast hücrelerinde düşük oksijen seviyelerinin, leptin geni ekspresyonunu artırdığını tespit etmişlerdir. Benzer deney ile benzer sonuçlar bulan başka araştırmacılar ise, leptin üretiminin artması için, hipoksinin 72 saat sürmesi gerektiğini göstermişlerdir (51, 55).

PE ile maternal serum leptin seviyeleri arasındaki bağlantı hala tam olarak anlaşılmamıştır. Bazı çalışmalarda Sattar ve ark tarafından yapılan bir çalışma gibi preeklampitik kadınlarda leptin seviyeleri artmış olarak saptanırken, başka çalışmalarda Martinez- Abundis ve ark tarafından yapılan bir çalışma gibi ise normotansif kadınlar ile preeklampitik hastalar arasında leptin düzeylerinde bir fark saptanmamıştır (67, 68). Mise ve ark tarafından yapılan bir çalışmada ilk kez leptinin preeklampitik hastalarda anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir (55).

Plasental leptin artışı plasental hipoperfüzyon ve/veya hipoksiyi yansıtmaktadır. Hipoksi, trofoblastik hücrelerdeki bir plasental gen grubunu indükleyerek leptin seviyeleri artırmaktadır. Böylece artmış leptin seviyelerinin hipoksideki trofoblastik hücrelerin cevabı olduğunu söylenebilir. Leptin plasental hipoksi göstergesi olduğuna göre aynı zamanda ağır PE'nin de göstergesidir. Artmış plasental leptin üretiminin öneminin ne olduğu halen bilinmemektedir. Bilindiği gibi leptin beyin yağ dokusundaki noradrenalin üretimini ve degrasyonunu artırmaktadır. Leptin sempatetik aktiviteyi stimule edebilir. Buna dayanarak preeklampitik kadınlarda artmış sempatetik aktivite olduğuna göre, belki leptinin preeklampside sempatetik aktivite artışında rol oynadığı düşünülebilir. İntraserebrovasküler leptin infüzyonuna bağlı olarak artmış arteryel basıncı, leptinin hipertansiyon gelişiminde rol oynadığı düşündürülebilir.

Yapılan birçok çalışmada leptin ile diğer parametreler arasında (doğum ağırlığı, ürik asit, kreatinin, diyastolik kan basıncı) pozitif ya da negatif bir korrelasyonun olduğu saptanmasına rağmen gebelikte leptinin rolü tam olarak anlaşılmamıştır. İnsan ve hayvan arasındaki farklılıklar nedeniyle çalışmalar kısıtlı kalmaktadır. Fertilite, gebelik ve laktasyon üzerindeki rolü anlamak için çalışmalar halen devam etmektedir.

Leptinin gebelikteki rolü tartışmalıdır. Gebelikte leptinin işlevleri arasında gebeliğin büyümesi ve gelişimi, fetal/plasental anjiogenezis, embriyonik hematopoezis

ve maternal-fetoplasental ünite de hormon biyosentezi sayılabilir. Ayrıca invitro çalışmalarda, preeklampsi gibi utero-plasental yetmezlik sonucu gelişen plasental hipoksi durumlarında serum leptin düzeyinin yükselmesi gebelikte plasental leptin üretiminin önemini göstermektedir (69). Bununla beraber halen leptinin maternal ve fetal dolaşıma ne ölçüde salındığı açık değildir. Leptin metabolizmasının daha iyi anlaşılmasıyla intrauterin büyüme ve gelişme geriliği, makrozomi, plasental yetmezlik veya prematüritenin önlenmesini sağlayarak perinatal morbidite ve mortalitenin azalmasına katkıda bulunması umulmaktadır (70).

2.2. İnter Uterin Gelişme Geriliği (İUGG)

Doğumda normal popülasyona göre küçük olduğu düşünülen bebekleri tanımlamak için birçok terim kullanılmaktadır. Bunlar; gebelik haftasına göre küçük fetuslar (small for gestational age, SGA) ve intrauterin gelişme geriliği (İUGG) olan bebeklerdir (71). İUGG tanımı intrauterin fetus için kullanılırken, SGA (gebelik haftasına göre küçük fetus) tanımı infantlar için kullanılmaktadır (72). Bu bebekler gebelik haftasına göre normal ağırlıkta ve gelişimde olan bebeklerle karşılaştırıldığında morbidite ve mortaliteleri daha yüksektir (73).

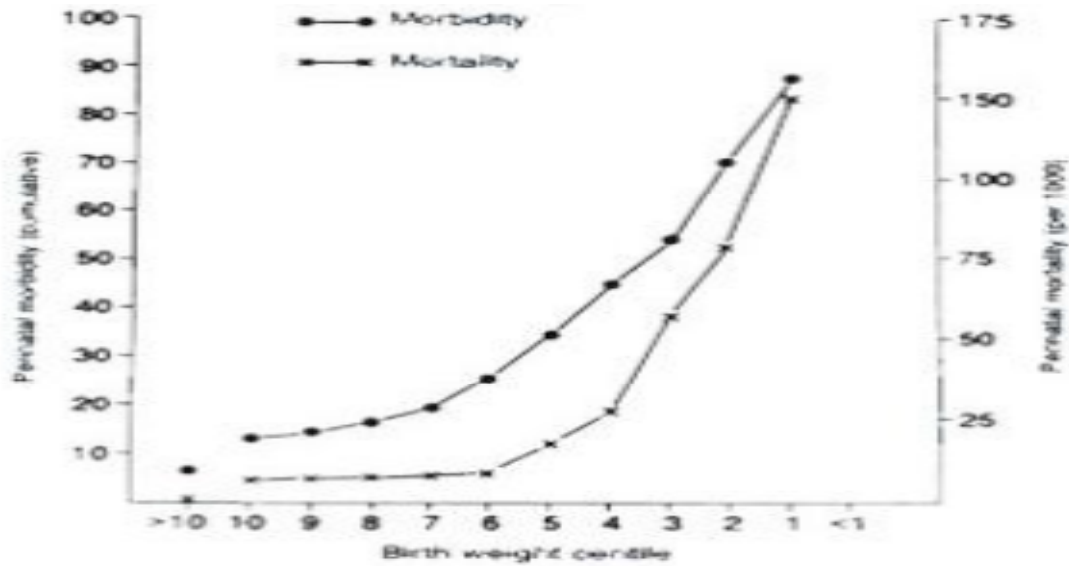
Term döneminde gestasyonel yaşına göre uygun doğum ağırlığı (AGA > 2.5 kg veya 10-90 Persantil) olan bebeklerle karşılaştırıldığında gestasyonel yaşına göre 10 persantil altında (1500-2500 gr) ve 3 persantil altında (< 1500 gr) olan bebeklerin kötü perinatal sonuçların riski sırasıyla 5-30 ve 70-100 kat artmaktadır (74).

Bu nedenle intrauterin gelişimin yakından takip edilmesi, olası gelişim geriliğinin saptanması ve doğumun en uygun zamanda gerçekleştirilmesi oldukça önemlidir (73, 75).

ACOG, İUGG'yi tahmini doğum ağırlığının gestasyonel yaş için 10. persentilin altında olması olarak tanımlar, fetal ağırlığın gestasyonel yaş için 3-5-15 persentilin altında olması veya 2 SD altında olması, fetal abdominal çevrenin gestasyonel yaş için 2 SD altında olması veya term döneminde doğum ağırlığının 2,5 kg altında olması İUGG için diğer kullanılan cutoff değerlerdir (76, 77).

Bu tanımlar; genetik ve yapısal olarak küçük fetüsleri (SGA) patolojik bir süreçle ilgili büyüme hızı azalmış gerçek İUGG'li fetüslerden ayırmamaktadır (76, 78).

İntrauterin gelişim ve bunun sapmaları modern obstetrikte önemli bir yer tutmaktadır. Doğum ağırlığı; gestasyonel yaş ve fetal gelişime bağlıdır. Doğum ağırlığı perinatal morbidite ve mortaliteyi belirleyen en önemli bulgulardandır. Büyüme kısıtlılığı olan infant normal büyüyen infant ile karşılaştırıldığında asfiksi, mekonyum aspirasyonu, respiratuar distress sendromu (RDS), masif pulmoner hemoraji, kronik akciğer hastalığı, hipotermi, hipoglisemi, hipokalsemi, polistemi, hipervizkozite, sepsis, intraventriküler hemoraji (İVH), nekrotizan enterokolit (NEC), koagulasyon anormallikleri gelişimine daha yatkındır. Şekil 1'de gösterildiği gibi doğum ağırlığı persentili düştükçe hem morbidite, hem de mortalitede önemli bir artış gözlemlenmiştir.



Şekil 1. 1560 SGA'lı fetüste morbidite ve mortalite

Normal fetusun intrauterin gelişimi genetik yapı ve çevresel faktörlerle yakından ilişkilidir. Fetal doğum ağırlığı pek çok patolojik (maternal, plasental ve çevresel) durumdan etkilenebileceği gibi anne boy uzunluğu, baba boy uzunluğu, annenin doğum sayısı, etnik köken ve fetal cinsiyet gibi patolojik olmayan pek çok faktörden de etkilenmektedir (71, 79).

Gebeliğin ilk 16 haftası hücrel hiperplazi dönemidir. 16-32 hafta arasında fetusta hem hiperplazi hemde hipertrofi mevcuttur. Ardından doğuma kadar hücrel hipertrofi meydana gelir.

Normal bir gebelikte fetal buyume 14.-15. haftalarda 5gr/gün'den 20.haftada 10gr/gün'e 32.-34.haftalarda 30-35gr/gün'e kadar artmaktadır. Bu haftadan sonra ise büyüme hızı yavaşlamaktadır (79).

İUGG, fetüsün potansiyel gelişimini yapamadığı devamlı bir süreçtir. Fetüs yenidoğanda olduğu gibi strese gelişimini azaltarak yanıt verir. Gelişme geriliği saptandığında altta yatan neden araştırılmalıdır. Alta yatan etiyoloji fetal prognoz ve gebelik takibi yönünden önemlidir.

Fetüsün karın çevresiyle fetal başın ölçümleri arasındaki ilişki İUGG'inin paternini simetrik veya asimetric olarak belirler. Simetrik (tip 1) İUGG'nde fetal abdomen ve baş gelişimleri orantılı olarak azalır. Asimetric tipte ise fetal başa göre fetal abdomende orantısız bir azalma vardır. Bu duruma "**beyin koruyucu fenomen**" denir. Simetrik İUGG'i daha çok, fetal hücrel hiperplaziye etkileyen erken dönemdeki bir olay (anöploidi, genetik sendrom, konjenital enfeksiyonlar ve teratojenler) sonucu meydana gelir ve bu nedenle bütün fetal organların büyümesinde azalma görülür (80).

Asimetric (tip 2) İUGG sıklıkla fetoplasental yetmezlik (preeklampsi, kronik hipertansiyon, ileri evre diabet) veya nutrisyonel yetmezlik ile ilişkilidir ve fetal kanın vital organlara redistribüsyonu ve sayıdan ziyade fetal hücre büyümesinde (hücrel hipertrofi) azalma ile ilişkilidir. Bu bebekler perinatal hipoksi, neonatal hipoglisemi yönünden daha fazla risk altında olmalarına rağmen uygun takiple uzun süreli prognoz iyidir (81).

Bu bebeklerde karaciğer boyutu ve cilt altı yağ dokusunun azlığına bağlı olarak fetusun abdominal çevresinde daha fazla bir gerilik mevcuttur. Asimetric büyüme geriliğinin fetusun maruz kaldığı patolojik veya non-patolojik duruma adaptasyonu olduğu düşünülmektedir (82).

Simetric gelişme geriliği olanlarda perinatal hipoksi görülmezken beyin hücrelerinin toplam sayısında azalmaya bağlı sinirsel gelişmede bozukluk saptanabilir (81).

	Simetrik	Asimetrik
Nedenler	genetik, TORCH, alkol	uteroplental 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	iyi

Tablo 1. Simetrik ve asimetrik İUGG'nin karakteristik özellikleri

Tahmin edilen ağırlığı gebelik haftasına göre 10. persantilin altında olan bebeklerin %70'i ırk, cinsiyet gibi konstitusyonel faktörlere bağlı olarak küçüktürler ve bu bebekler perinatal morbidite ve mortalite açısından yüksek risk altında değildirler. Bu sebeple normal büyümekte olan bu sağlıklı bebeklerin, yanlış sınıflandırılması söz konusu olmaktadır (79, 83).

Çok sayıda standart büyüme eğrileri yayınlanmıştır. Örnek olarak Lubchenco ve arkadaşlarının geliştirdiği ve 1960 ile 1970 yılları arasında çok kullanılan Denver intrauterin büyüme eğrileri göreceli olarak küçük bir gruptan elde edilmiştir (n:5635) ve ağırlıklı olarak beyaz ve yüksek rakımda doğanları kapsamaktaydı. Buna karşın Kaliforniya doğum kayıtlarından elde edilen büyüme eğrileri veya Birleşik Devletler ulusal veri tabanından elde edilen eğrilerde 4 milyondan fazla doğum kullanılmıştır (84, 85). Günümüzde büyüme eğrisi elde etmek için nasıl bir standart populasyon seçileceğine dair bir fikir birliği bulunmamaktadır. Tablo 2'de tekil canlı doğuma dayalı gebelik yaşı için yaklaşık doğum ağırlığı persantilleri gösterilmiştir (79).

Hafta	3	10	50	90	97
20	246	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	1662	1794	2162	2530	2703
34	1783	1974	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

Tablo 2. Tekil canlı doğuma dayalı gebelik yaşı için yaklaşık doğum ağırlığı persantilleri

Günümüzde İUGG’li fetüslerin yönetiminde 4 anahtar husus söz konusu:

- İUGG tanısının doğrulanması
- Müdahaleden yarar görmesi olası olmayan fetüsleri saptamak
- Uygun fetal gözlem modalitesinin seçimi
- Özellikle erken başlangıçlı İUGG’li (< 34 hafta) fetüslerde müdahale zamanının optimize edilmesi (86).

2.2.1. Etiyoloji

Fetal büyümeyi kötü yönde etkileyen çok sayıda faktör mevcuttur. Bunlar; fetüse ait intrinsek faktörler, uteroplental üniteye ait spesifik faktörler veya altta yatan maternal hastalıklardan kaynaklanan faktörler olabilir (76, 87, 88). İUGG'nin etiyolojik faktörleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Maternal	Fetal
preeklampsi, eklampsi, kr. hipertansiyon	anöploidi
çok genç veya ilerlemiş anne yaşı	genetik sendromlar
konjenital veya akkiz trombofili	konjenital enfeksiyonlar
İUGG öyküsü	(TORCH, HIV, MALARIA)
uterin anomaliler	
sigara, alkol, kokain kullanımı	Plasental
maternal ciddi anemi, malnutrisyon	plasental infarkt
maternal hipoksi (kardiyak, pulmoner hst)	plasenta previa, akreata
otoimmün hst (SLE)	plasental mosaisizm
kr. böbrek yetmezliği	sirkumvallat plasenta
mikroanjyopatili DM	çoğul gebelik, tek umbilikal arter

Tablo 3. İUGG için etiyolojik faktörleri

2.2.1.1. Fetal nedenler

Kromozom aberasyonları İUGG'nin kanıtlanmış nedenlerinden olup İUGG olgularının %20'sinden fazlasından sorumlu tutulmaktadır. Kromozomal anöploidilerden trizomi 13, 18, 21 ve triploidi en sık görülenlerdir. Erken başlangıçlı İUGG'de polihidramnioz ve yapısal malformasyonlar birlikteliği kromozomal anomali riskini artırmaktadır (89).

Triploidi; <26 hafta ciddi İUGG'nin çok sık saptanan bir nedeni iken trizomi 18 >26 hafta ciddi İUGG olgularında en sık saptanan anöploididir (89). Fetal anöploidi dışında kromozomal delesyonlar, adisyonlar ve ring kromozomlar da İUGG'nin çeşitli dereceleri ile ilişkili bulunmuştur. Plasental kitle sitogenetiğinin fetal sitogenetikten

farklı olması olarak bilinen 'sınırlı plasental mosaizm' normal büyüyen fetüslerin <math><2\%</math>'sinde bulunurken İUGG'li fetüslerin yaklaşık %15'inde bulunmuş (89).

İUGG'li fetüste major konjenital anomali riski yaklaşık %8'dir (90). İUGG ile beraber görülen konjenital malformasyonlar merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistemi, gastrointestinal sistemi, genitouriner sistemi ve kas iskelet sistemini içerebilir.

İUGG gelişiminde konjenital enfeksiyonlar olguların %5-10'unda görülür. Suçlanan ajanlar sitomegalovirüs, rubella, herpes, varisella zoster, sifilis, listeria monositogenez ve toksoplazmadır (89, 91). Birinci trimesterde geçirilen enfeksiyonlar simetrik gelişme geriliğine ve yapısal malformasyonlara neden olurlar.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Fetal intrauterin gelişme geriliği olan 20 gebe kadın çalışma grubu (grup 1) olarak alındı. Yaş ve VKİ yönünden eşleştirilmiş intrauterin gelişme geriliği olmayan 20 gebe kadın da kontrol grubu (grup 2) olarak alındı. Olgular Kahramanmaraş Sütçü İmam Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde doğum yapan hastalardan seçildi. Gebelik haftası, menstürel siklusu düzenli olanlarda SAT (son adet tarihi) ile; menstürel siklus düzensizliği olanlarda ise ilk veya erken ikinci trimester ultrason muayenesi ile hesaplandı. Fetal ağırlığın etkilenmemesi için diabet mellitusu olan, sigara veya alkol kullanan gebe kadınlar ile anomalili fetusu olan gebe kadınlar çalışmaya alınmadı. Tüm olgulardan doğum esnasında yeni doğan kord kanı alındı. Alınan 5 ml'lik kan örnekleri 3000 rpm'de 5 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serum örnekleri -30 C'de derin dondurucuya aktarıldı. Analiz yapılmaya kadar derin dondurucuda muhafaza edildi. Örnekler DIA source Leptin-EASIA Kit ile Kahramanmaraş Sütçü İmam Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda çalışıldı.

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma ve ortanca (IQR) olarak verildi. Gruplara göre normal dağılım analizi Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Normal dağılıma uyan parametrik verilerin karşılaştırmasında t testi, normal dağılıma uymayan parametrik verilerin karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlam için p değeri $<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Her iki grup olguların demografik özellikleri tablo 4’ te gösterilmiştir. Kontrol grubu, yaş ve VKİ yönünden çalışma grubuyla eşleştirilerek seçildi ($p>0,05$, $p>0,05$). Ayrıca gravida ve parite yönünden de her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4). Çalışma grubunda hem SAT’a hem de USG’ye göre gestasyonel yaş kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,01$).

Kriterler	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p***
Yaş	27,8±2,3	28,3±3,7	$p>0,05$
VKİ	29,1±3,2	29,3± 4,1	$p>0,05$
Gravida	1,9±1,2	2,3±1,0	$p>0,05$
Parite	1,1±0,9	1,2±0,9	$p>0,05$
Doğumda gestasyonel yaş; USG'ye göre	33,1±1,1	36,1±1,8	$p<0,01$
Doğumda gestasyonel yaş; SAT’a göre	36,2±1,7	38±0,6	$p<0,01$

Tablo 4. Olguların demografik özellikleri

Her iki gruptaki yeni doğanların leptin ve doğum ağırlığı değerleri Tablo 5’de gösterilmiştir. Beklenildiği gibi çalışma grubunda yeni doğanların ortanca doğum ağırlığı değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$). Yine aynı şekilde çalışma grubundaki yeni doğanların serum ortanca leptin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,001$).

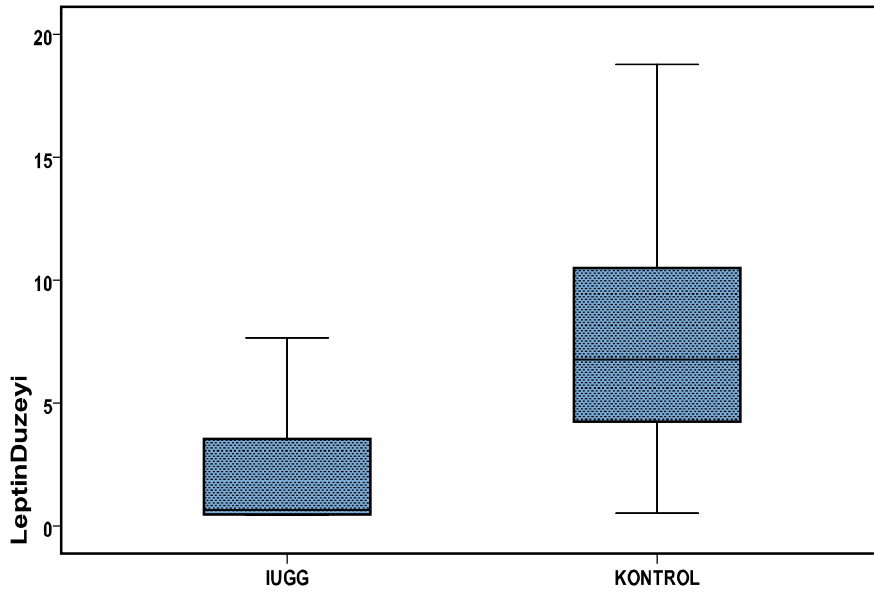
Bu sonuç İUGG görülen yeni doğan kord serum leptin düzeylerinin İUGG görülmeyen yeni doğanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu göstermektedir. Yine her iki gruptaki yeni doğanların serum leptin ve doğum ağırlığı değerlerinin karşılaştırmalarına ait p değerleri tablo 5’te verilmiştir.

Grup	Leptin Düzeyi (pg/ml)	Doğum Ağırlığı (g)
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)
Çalışma	0,67 (3,18)	2407,5 (800)
Kontrol	6,77 (6,75)	3400 (340)
P*	<0,001	<0,001

* Mann-Whitney U test

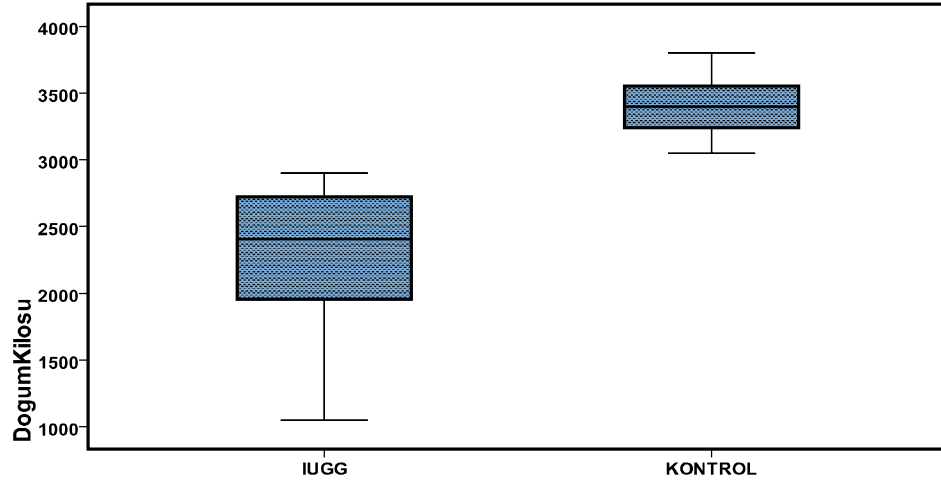
Tablo 5: Her iki gruptaki yeni doğanların serum leptin ve doğum ağırlığı değerleri

Her iki gruptaki yeni doğanların serum leptin değerleri şekil 2’de ve doğum ağırlıkları şekil-3’te karşılaştırılmıştır.



Şekil 2: Her iki gruptaki yeni doğanların serum leptin değerleri ($p^* < 0,001$)

*Mann-Whitney U Test



Şekil 3: Her iki gruptaki yeni doğanların doğum ağırlıkları ($p^* < 0,001$)

*Mann-Whitney U Test

5. TARTIŞMA

1994 yılında keşfedilen leptin, adipoz doku tarafından salgılanan önemli bir adipokindir. Vücut yağ depolarıyla doğru orantılı olarak salınır, gıda alımı ve enerji harcamasını düzenler. Leptin; vücut ağırlığı ve enerji metabolizmaları işlevini beyindeki doygunluk merkezlerini etkileyerek besin alımını sınırlayan ve enerji harcamasını artıran, metabolik bir düzenleyici gibi davranır (100).

Yapılan çalışmalar ile leptinin sadece enerji dengesinde rolü olmadığı, ayrıca gelişme, büyüme ve üreme ile de yakından ilgili olduğu ortaya konulmuştur. Leptin, beyinde kilo alımına neden olan anabolik sinyal iletimini inhibe eden ve enerji harcanmasını arttıran katabolik sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alımına engel olur (28).

Son yıllarda kord kanı ve maternal serum leptin düzeyleri üzerinde çalışmalar yoğunlaşmış ve doğum ağırlığı ile ilişkisi araştırılmıştır. Leptin insan plasentasında sinsityotrofoblast ve amniyon hücrelerinde üretilir. Kord kanı leptin düzeylerinden başlıca plasenta ve fetal dokuların sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (101, 102). Gestasyonel yaş olarak büyük doğan yeni doğanlarda küçük doğanlardan daha yüksektir (103, 104). Kord kanı leptin düzeyleri ile ilgili daha önce yapılan çalışmaların hemen hemen tümünde kord kanı leptin düzeyleri doğum ağırlığı ile anlamlı olarak artmaktadır (105-107). Çalışmamızda da kord kanı leptin düzeylerinin doğum ağırlığı ile anlamlı olarak arttığı saptanmıştır.

Epidemiyolojik çalışmalar, gebelik sırasında maternal yetersiz beslenmenin intrauterin gelişme geriliğine ve düşük doğum ağırlığına yol açtığı ve bunun da daha sonra metabolik sendrom gelişimini predispoze edebileceğini göstermiştir. Lukaszewski ve ark. 2012 yılında gebe farelere doğum öncesi, gebelik boyunca % 70 gıda kısıtlı diyet modeli uygulayarak beyaz adipoz dokuyu değerlendirmiş ve fetal programlamanın önemli bir hedef olduğunu göstermiştir. Özetle, gebe farelerde yetersiz beslenmenin fetal programlama üzerine etkisini araştırmışlar ve İUGG gelişen ve adipoz dokusu azalan yavru farelerde leptin ekspresyonunun azaldığını görmüşlerdir (96).

Shin ve ark. intrauterin ve doğum sonrası erken ve geç postnatal dönemde hipotalamus mekanizmalarını incelemişler, ve kalori kısıtlaması uygulanan İUGG gelişen yavrularda hipoleptinemi izlemişlerdir. Prenatal ve postnatal kalori kısıtlanmasının erken hipotalamik nöropeptit ve enerji dengesini bozduğunu belirterek

kalori ve gelişimi kısıtlanmış yenidoğanları hipoleptinematik bulmuşlardır (93). Biz de çalışmamızda İUGG'li yenidoğanların kord kanında leptin düzeyini düşük saptadık.

İUGG erişkin yaşamda obezite ile ilişkilidir. İUGG'de fetal adipoz doku gelişimi, hormon düzeyleri ve epigenom değişiklikleri gibi daha sonra obeziteye yol açan mekanizmalar hayvan modellerinde ve insanlarda incelenmiştir. Adipositler, hipoleptinemi, değişmiş glukokortikoid sinyalizasyonu ve kromatin yeniden yapılanması, yetişkinin lipojenik ve adipojenik kapasitesini arttırmıştır. Veriler, bu değişikliklerin çoğunun lipojenik yağ asidi sentaz ekspresyonu, aktivitesi ve glikolizde artış, yağ ana regülatör transkripsiyon faktörü, peroksizom proliferatörünün aktive ettiği reseptör- γ (PPAR γ) ve fetal adipoz dokuda koregülatörlerde geliştirilmiş bir etkinlik sonucu olduğunu düşündürmektedir (94). Yine 2012 yılındaki fetal gelişme geriliğinin, adipoz doku gelişiminin in utero programlanmasındaki rolüyle ilgili bir diğer çalışmada Sarr ve ark. İUGG gelişen fetusların adipositlerindeki lipojenik ve adipojenik kapasitenin; hipoleptinemi ve glukokortikoid sinyalizasyonunun arttığını vurgulamışlardır. Bu durum ileriki yıllarda yenidoğanda obezite riskini arttırmaktadır (94). Aynı yıl Coupé ve ark. İUGG'nin leptin sinyalizasyonu ve enerji homeostazisini değiştirmesiyle ilgili çalışmalarında İUGG'nin metabolik hastalıklar, iştah bozuklukları ve yetişkinlikte obezite ile ilişkisini tespit etmişlerdir. İUGG'li farelerde leptin düzeyini normal gelişim gösteren farelere göre daha düşük bulmuşlardır (95). Leptin nöropeptit-Y düzeyini azaltır. Leptin salınımı azaldığında nöropeptit-Y düzeyi artar ve iştah artar. Eksik leptin nöronal sinyal merkezi homeostatik devrelerini etkileyerek kilo alımını artırır. Adipojenik etkinin artışıyla obezite riskinde artış olur (94). Adam ve ark. 2011'de glukoz desteği ve yağlanmanın hipotalamik enerji düzenleyici genler üzerine etkisini araştıran 130 günlük koyun fetusları üzerinde yaptığı çalışmada glukoz desteğinin, İUGG'li fetuslarda, glikoz kaynağı ve yağlanma duyarlı bir iştah azaltıcı nöropeptid olan hipotalamik leptin ekspresyonunu arttırmış ve hiperleptinemi ile bu değişiklikler sonrası enerji dengesi düzelmiştir (97).

Walsh JM ve ark. 2014'te nondiyabetik 574 gebede yaptıkları çalışmada insülin rezistansını 28. gebelik haftasından önce maternal leptin düzeyi ile, 28. gebelik haftasında kord kanı leptin düzeyi ile korele bulmuşlardır. Ayrıca 34. gebelik haftası ve sonrasında ise maternal ve fetal leptin düzeylerini fetal ağırlık ile korele bulmuşlardır (92). Yine Diaz ve ark. da benzer gestasyonel haftadaki 15 preeklampatik ve 11 normotansif gebe üzerinde yaptıkları bir çalışmada preeklampatik gebelerde, fetal doğum ağırlığını normotansif gebelere göre daha düşük bulmuşlar ve fetus kord kanı leptin

düzeylelerinin doğum ağırlığı ile korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (66). Bu iki çalışmada olduğu gibi biz de çalışmamızda fetal leptin düzeyi ile fetal ağırlık arasında bir korelasyon saptadık. Bir başka çalışmada da umbilikal kord leptin düzeylerinin fetal ağırlıkla ilişkili olduğu ve fetal büyümede, maternal leptin düzeyinden çok fetal kord leptin düzeyinin daha etkili olduğu saptanmıştır (98).

Obez veya gestasyonel diyabetli anneler tarafından in utero aşırı beslenmeye maruz kalan ve maruz kalmayan bebeklerde kordon kanı leptin düzeyi ile doğumdan itibaren 12. aya kadar büyüme hızı ilişkisini incelemek için 2014'te Kaar ve ark.'nın yaptığı çalışmada 76 obez veya diyabetik anne bebeği ile 109 sağlıklı anne bebeği değerlendirilmiştir. Bu 185 bebeğin kord kanı insülin ve leptin seviyeleri ölçülmüş; in utero aşırı beslenmeye maruz kalan bebeklerde önemli ölçüde daha yüksek kord kanı insülin (8.64 v 6.97 uU / ml, p <0.01) ve leptin düzeylerinin (8.89 v 5.92 ng / ml, p = 0.05) yanı sıra, yüksek doğum ağırlıkları saptanmıştır (3.438,04 v 3306,89 g, p = 0.04). Doğumdan itibaren kord leptin düzeyleri ile VKİ büyüme arasında ters bir ilişki izlenmiş. Ancak in utero aşırı beslenmeye maruz kalma ile bu ilişki arasında önemli bir (P = 0.59) değişiklik bulunmamış. Sonuç olarak düşük kordon kanı leptin düzeyleri olan bebeklerde yaşamın ilk yılında hızlı bir büyüme paterni izlenmiştir (99).

Ayrıca diğer taraftan ilk olarak 1998 yılında Mantzoros ve ark. çinkonun serum leptin konsantrasyonlarını düzenleyebileceğini ileri sürmüşlerdir. Yaptıkları çalışmada, çinko eksikliğinde leptin düzeylerinin azaldığını, çinko verilmesi ile tekrar yükseldiğini ve daha önemli olarak, leptin düzeylerindeki artışın hücresel çinko düzeylerindeki artışla orantılı olduğunu belirtmişlerdir (108).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Gebelik, vücut yağ-enerji ve nöroendokrin metabolizmalarının çok yoğun yaşandığı bir süreçtir. Bu süreçte metabolik düzenleyici gibi davranan leptinin de önemli rolünün olması beklenir. Yukarıda bahsedildiği gibi literatürde ve çalışmamızda leptin düzeyi ile fetal ağırlık arasında bir korelasyon saptanması leptinin bir metabolik düzenleyici gibi davrandığı düşüncesini desteklemektedir. Bununla beraber halen leptinin maternal ve fetal dolaşıma ne ölçüde salındığı açık değildir (49, 70). Leptin metabolizmasının daha iyi anlaşılması ve özellikle de fetal dolaşımdaki seviyesinin belirlenmesiyle intrauterin büyüme ve gelişme geriliği, makrozomi, plasental yetmezlik gibi doğum hekimliğinde ciddi sorun oluşturan konuların daha iyi anlaşılmasına ve belki de bu konuların önlenmesine katkı sağlayacaktır.

Yine doğum hekimliğinde artan komplikasyonlarla birlikte bulunan fetal İUGG veya makrozomi gibi sıkıntılı klinik durumların varlığında, annenin ve fetusun takibi ve bu takipte fetal ağırlığın kliniksel ya da ultrasonografik olarak doğru tahmini çok önem taşır. Gebelik haftasına göre ortaya konacak maternal normal leptin seviyeleri veya diğer biyokimyasal ölçümler ileriki yıllarda belki de fetal ağırlık tahmininde bu yöntemlere yardımcı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone N, Leopold L, Friedman J, M. Positional cloning of Mouse obese gene and its human analog. *Nature* 1994; 372: 425-432.
2. Obesity. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Ed: Speroff L, Glass RH, Kase NG. Lippincott Williams and Wilkins Inc., Baltimore 2001: 781-804.
3. Cammisotto PG, Renaud C, Gingras D, Delvin E, Levy E, Bendayan M. Endocrine and exocrine secretion of leptin by the gastric mucosa. *J. Histochem. Cytochem* 2005;53:851–60.
4. MacDougald, Ormond A. and Burant, Charles F. The Rapidly Expanding Family of Adipokines. *Cell Metabolism* 2006;6:159-161.
5. Kshatriya S, Liu K, Salah A, Szombathy T, Freeman RH, Reams GP et al. Obesity Hypertension: The regulatory role of leptin. *International Journal of Hypertension* 2011; 2011 article ID 270624.
6. Scarpace PJ, Zhang Y. Leptin resistance: a predisposing factor for diet-induced obesity. *Am J Physiol* 2009; 296(3): 493-500.
7. Rau H, Reaves BJ, O'Rahilly S, Whitehead JP. Truncated human leptin (delta133) associated with extreme obesity undergoes proteasomal degradation after defective intracellular transport. *Endocrinology* 1999; 140: 1718-23.
8. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292–5.
9. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995;1:1155–61.
10. Wahlen K, Sjolín E, Lofgren P. Role of fat cell size for plasma leptin in a large population based sample. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011;119:291–4.

11. Kastin AJ, Pan W, Maness LM, Banks WA. Peptides crossing the blood-brain barrier: Some unusual observations. *Brain Research* 1999;848:96-100.
12. Hendriksen JH, Holst JJ, Moller S, Andersen UB, Bendtsen F, Jensens G. Elevated circulating leptin levels in arterial hypertension: Relationship to arteriovenous overflow and extraction of leptin. *Clin Sci* 2000;99:527-34.
13. Pelleymounter, M.A., M.J. Cullen, M.B. Baker, et al., Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269:5223, 540-3.
14. Wallace AM, Sattor N, McMillan DC. The co-ordinated cytokine/hormone response to acute injury incorporates leptin. *Cytokine* 2000;12:1042-5.
15. Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, et al. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998;394:790-3.
16. Hassink SG, de Lancey E, Sheslow DV, Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, Considine RV, et al. Placental leptin: An important new growth factor in intrauterine and neonatal development? *Pediatrics* 1997;100:E1.
17. Mann DR, Plant TM. Leptin and pubertal development. *Semin Reprod Med* 2002;20(2):93-102.
18. Wolden-Hanson T, Mitton DR, McCants RL, Yellon SM, Wilkinson CW, Matsumoto AM, et al. Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat. *Endocrinology* 2000;141(2):487-97.
19. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *Engl J Med*. 2007 Jan 18; 356(3): 237-47.
20. Ahima RS, Qi Y, Singhal NS, Jackson MB, Scherer PE. Brain adipocytokine action and metabolic regulation. *Diabetes* 2006; 55 Suppl 2: 145-54.
21. Reinehr T, Isa A, de Sousa G, Dieffenbach R, Andler W. Thyroid hormones and their relation to weight status. *Horm Res*. 2008; 70(1):51-7.

22. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis: *Atherosclerosis* 2006; 189: 47-60.
23. Bjørbaek C, Elmquist JK, Michl P, Ahima RS, van Bueren A, McCall AL, et al. Expression of leptin receptor isoforms in rat brain microvessels. *Endocrinology* 1998; 139(8): 3485-91.
24. Chan JL, Blüher S, Yiannakouris N, Suchard MA, Kratzsch J, Mantzoros CS. Regulation of circulating soluble leptin receptor levels by gender, adiposity, sex steroids, and leptin: observational and interventional studies in humans. *Diabetes* 2002; 51(7): 2105-12.
25. Fei H, Okano HJ, Li C, Lee GH, Zhao C, Darnell R, et al. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94(13): 7001-5.
26. Myers MG Jr. Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *Recent Prog Horm Res.* 2004; 59: 287-304.
27. Spitzweg C, Heufelder AE. More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 590-1.
28. Daniel P, Denis G, Baskin D, Michael WS. Leptin and Insulin Action in the Central Nervous System. *Nutr Rev* 2002; 60: 20-9:69.
29. Laml T, Preyer O, Schulz-Lobmeyr I, Ruecklinger E, Hartmann BW, Wagenbichler P. Umbilical venous leptin concentration and gender in newborn. *J Soc Gynecol Invest* 2001;8:94-97
30. Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A, Sharma A, Michael R, Jinagouda SD, et al. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(2):453-9.
31. Nedvidkova J. Leptin. *Cesk Fysiol* 1997;46:182-8.
32. Sinha MK, Caro CF. Clinical aspects of leptin. *Vit Hormones* 1998;54:1-30.
33. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3419-23.

34. Dubuc GR, Phinney SD, Stern JS, Havel PJ. Changes of serum leptin and endocrine and metabolic parameters after 7 days of energy restriction in men and women. *Metabolism* 1998;47:429–34.
35. Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannesian J, Marco C, Opentanova I, Nyce MR, et al. Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans: A link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes* 1996;45:1511–5.
36. Kolaczynski JW, Ohannesian JP, Considine RV, Marco CC, Caro JF. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4162–5.
37. Hernandez C, Simo R, Chacon P, Sabin P, Baena JA, Castellanos JM, et al. Influence of surgical stress and parenteral nutrition on serum leptin concentration. *Clin Nutr.* 2000;19:61–4.
38. Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B, et al. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature.* 1995;377:527–9.
39. De Vos P, Saladin R, Auwerx J, Staels B. Induction of ob gene expression by corticosteroids is accompanied by body weight loss and reduced food intake. *J Biol Chem.* 1995;270:15958–61.
40. Machinal F, Dieudonne MN, Leneuve MC, Pecquery R, Giudicelli Y. In vivo and in vitro ob gene expression and leptin secretion in rat adipocytes: Evidence for a regional specific regulation by sex steroid hormones. *Endocrinology* 1999;140:1567–74.
41. Yamada J, Sugimoto Y, Ujikawa M. The serotonin precursor 5-hydroxytryptophan elevates serum leptin levels in mice. *Eur J Pharmacol.* 1999;383:49–51.
42. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Muller J, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence of body mass index, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2904-10.

43. Himms-Hagen J. Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1999; 36:575-655.
44. Laughlin GA, Yen SS. Hypoleptinemia in women athletes: absence of diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:318-21.
45. Lee MJ, Fried SK. Integration of hormonal and nutrient signals that regulate leptin synthesis and secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009; 296(6): E1230-8.
46. Cammisotto PG, G elinas Y, Deshaies Y, Bukowiecki LJ. Regulation of leptin secretion from white adipocytes by free fatty acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003 Sep; 285(3): E521-6.
47. Lee MJ, Yang RZ, Gong DW, Fried SK. Feeding and insulin increase leptin translation. Importance of the leptin mRNA untranslated regions. *J Biol Chem.*2007; 282: 72–80.
48. Kratzsch J, Hockel M, Kiess W. Leptin and pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12: 501- 5.
49. Senaris R, Garcia-Caballero T, Casabiell X, Gallego R, Castro R, Considine RV . Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinology* 1997; 138: 4501- 4.
50. Shaarawy M, El-Mallah SY. Leptin and gestational weight gain: Relation of maternal and cord blood leptin to birth weight. *J Soc Gynecol Invest* 1999;6:70-3.
51. Sagawa N, Yura S, Itoh H, Mise H, Kakui K, Korita D, et al. Role of leptin in pregnancy-A review. *Placenta* 2002;23(supp.A16):S80-S86.
52. Teppa RJ, Ness RB, Crombleholme WR, Roberts JM. Free leptin is increased in normal pregnancy and further increased in preeclampsia. *Metabolism* 2000;49(8):1043-8.
53. Vatten L, Nilsen ST,  deg ard RA, Romundstad PR, Austgulen R. Insulin-like growth factor I and leptin in umbilical cord plasma and birth size at term. *Pediatrics* 2002;109:1131-5

54. Laml T, Hartmann BW, Ruecklinger E, Preyer O, Soeregi G, Wagenbichler P. Maternal serum leptin concentrations do not correlate with cord leptin concentrations in normal pregnancy. *J Soc Gynecol Invest* 2001;8:43-7.
55. Mise H, Sagawa N, Matsumoto T, Yura S, Nanno H, Itoh H, et al. Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(9): 3225-9.
56. Hoggard N, Crabtree J, Allstaff S, Abramovich DR, Haggarty P. Leptin secretion to both the maternal and fetal circulation in the ex vivo perfused human term placenta. *Placenta* 2001;22:347-52.
57. Gómez L, Carrascosa A, Yeste D, Potau N, Riqué S, Ruiz-Cuevas P, et al. Leptin values in placental cord blood of human newborn with normal intrauterine growth after 30-42 weeks of gestation. *Horm Res* 1999;51:10-14.
58. Tome MA, Lage M, Camiña JP, Garcia-Mayor RV, Dieguez C, Casanueva FF. Sex-based differences in serum leptin concentrations from umbilical cord blood at delivery. *Eur J Endocrinol* 1997;137:655-8.
59. Lepercq J, Challier JC, Guerre-Millo M, Cauzac M, Vidal H, Hauguel-de Mouzon S. Prenatal leptin production: Evidence that fetal adipose tissue produces leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2409-13.
60. Hytinantti TK, Juntunen M, Koistinen HA, Koivisto VA, Karonen SL, Andersson S. Postnatal changes in concentrations of free and bound leptin. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F123-F126.
61. Vitoratos N, Salamalekis E, Kassanos D, Loghis C, Panayotopoulos N, Kouskouni E, et al. Maternal plasma leptin levels and their relationship to insulin and glucose in gestational-onset diabetes. *Gynecol Obstet Invest* 2001;51:17-21.
62. Gavrilova O, Barr V, Marcus-Samuels B, Reitman M. Hyperleptinemia of pregnancy associated with the appearance of a circulating form of the leptin receptor. *J Biol Chem* 1997;272(48):30546-51.

63. Laird SM, Quinton ND, Anstie B, Li TC, Blakemore AI. Leptin and leptin-binding activity in women with recurrent miscarriage: correlation with pregnancy outcome. *Hum Reprod.* 2001;16(9):2008-13.
64. McCarthy JF, Misra DN, Roberts JM. Maternal plasma leptin is increased in preeclampsia and positively correlates with fetal cord concentration. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:731-6.
65. Chappell LC, Seed PT, Briley A, Kelly FJ, Hunt BJ, Charnock-Jones S, et al. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:127-36.
66. Diaz E, Halhali A, Luna C, Diaz L, Avila E, Larrea F. Newborn birth weight correlates with placental zinc, umbilical insulin-like growth factor I and leptin levels in preeclampsia. *Arch Med Research* 2002;33:40-7.
67. Sattar N, Greer IA, Pirwani I, Gibson J, Wallance AM. Leptin levels in pregnancy: marker for fat accumulation and mobilization? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 278-283.
68. Martinez-Abundis E, Gonzalez-Ortiz M, Pascoe-Gonzalez S, Serum leptin levels and the severity of preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 264:71-73.
69. Dotsch J, Nusken KD, Knerr I, Kirschbaum M, Repp R, Rascher W. Leptin and neuropeptide Y gene expression in human placenta: ontogeny and evidence for similarities to hypothalamic regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2755-8.
70. Widjaja A, Hofmann R, Bruhn J, von zur MA, Brabant G. Free and bound leptin levels during human pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 264- 9.
71. American College of Obstetricians and Gynecologists: Clinical Management Guidelines for Obstetricians – Gynecologists. ACOG Practise Bulletin No. 12 American College of Obstetricians and Gynecologists, 2000.
72. Clausson B et al: Perinatal outcome in SGA births defined by customized versus population-based birthweight standarts. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108:830.

73. Soothill PW, Nicolaides KH, Campbell S. Prenatal asphyxia, hyperlacticaemia, hypoglycaemia, and erythroblastosis in growth retarded fetuses. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 ;294(6579):1051-3.
74. Platz E, and Newman R . Diagnosis of IUGG: Traditional Biometry . *Semin Perinatol* 2008 32:140 147
75. Barker DJ. The long-term outcome of retarded fetal growth. *Schweiz Med Wochenschr*. 1999 ;129(5):189-96.
76. Mousa HA, Loughna P. Fetal growth restriction: investigation and treatment. *Obstetrics, gynaecology and reproductive medicine* 2008;18:9 :247-252.
77. Soothill PW, Bobrow CS, Holmes R. Small for gestational age is not a diagnosis (Editorial). *Ultrasound Obstet Gynecol* 13:225-228, 1999.
78. Raphael NP, Micheal YD. Intrauterine growth retardation: Definition, classification and etiology. *Clin Obstet Gynecol* 35:99-107, 1992.
79. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, et al. Customised antenatal growth charts. 1992 *Lancet* 339:283-287.
80. Campbell S. Fetal growth. *Clin Obstet Gynecol* 1:41-47, 1974.
81. Lin CC, Su SJ, River LP. Comparison of associated high risk factors and perinatal outcome between symmetric and asymmetric fetal intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 164:1535-1542, 1991.
82. Kliegmann RM. Intrauterin growth retardation. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds).1998.
83. Kavas G. Serbest radikaller ve organizma uzerine etkileri. *Turkiye Klinikleri Fizyoloji* 1989; 9: 18.
84. Lubchenco LO. Classification of high risk infants by birth weight and gestational age: an overview. *Major Probl Clin Pediatr*. 1976;14:1-279.
85. American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction. ACOG Practice Bulletin no. 12. Washington DC, American College of Obstetricians and Gynecologists, 2000.

86. Baschat AA. Arterial and venous Doppler in the diagnosis and management of early onset fetal growth restriction. *Early Human Development* 2005 81, 877-887.
87. Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. *Semin Perinatol* 2004;28:67-80.
88. Baschat A A. Examination of the fetal cardiovascular system. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2010 1-11.
89. Kinzler W L and Kaminsky L . Fetal Growth Restriction and Subsequent Pregnancy Risks. *Semin Perinatol* 2007 31:126-134.
90. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics* 82:83-90, 1988.
91. Knox GE: Influence of infection on fetal growth and development. *J Reprod Med* 1978; 21:352-359.
92. Walsh JM, Byrne J, Mahony RM, Foley ME, McAuliffe FM *Early Hum Dev.* 2014 Jun;90(6):271-4. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.
93. Shin BC, Dai Y, Thamotharan M, Gibson LC, Devaskar SU. Pre- and postnatal calorie restriction perturbs early hypothalamic neuropeptide and energy balance. 2012 Jun;90(6):1169-82. doi: 10.1002/jnr.23013. Epub 2012 Mar 2.
94. Sarr O, Yang K, Regnault TR In utero programming of later adiposity: the role of fetal growth restriction 2012;2012:134758. doi: 10.1155/2012/134758. Epub 2012 Nov 1.
95. Coupé B, Grit I, Hulin P, Randuineau G, Parnet P Postnatal growth after intrauterine growth restriction alters central leptin signal and energy homeostasis. 2012;7(1):e30616. doi: 10.1371/journal.pone.0030616. Epub 2012 Jan 23.
96. Lukaszewski MA, Delahaye F, Vieau D, Breton C Is the adipose tissue a key target of developmental programming of adult adiposity by maternal undernutrition? *Adipocyte*. 2012 Jan 1;1(1):64-67.

97. Adam CL, Bake T, Findlay PA, Milne JS, Aitken RP, Wallace JM. Impact of birth weight and gender on early postnatal hypothalamic energy balance regulatory gene expression in the young lamb. *Int J Dev Neurosci*. 2013 Nov;31(7):608-15. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2013.07.005. Epub 2013 Aug 8.
98. Odabaşı A.R, Yüksel H, Kafkas S, Atilla H, Karul A, Başak O, ve ark. Maternal ve fetal leptinin fetal büyümeye etkisi. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* 2006; 3: 242- 248.
99. Kaar JL, Brinton JT, Crume T, Hamman RF, Glueck DH, Dabelea D. *J Dev Orig Health Dis*. 2014 Jun;5(3):214-8. doi: 10.1017/S204017441400021X.
100. Matson CA, Wiater MF, Kuijper JL, Weigle DS. Synergy between leptin and cholecystokinin (CCK) to control daily caloric intake. *Peptides* 1997; 18: 1275-8.
101. Linnemann K, Malek A, Sager R, Blum WF, Schneider H, Fusch C. Leptin production and release in the dually in vitro perfused human placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Nov;85(11):4298-301.
102. Sivan E, Whittaker PG, Sinha D, Homko CJ, Lin M, Reece EA, et al. Leptin in human pregnancy: the relationship with gestational hormones. *Obstet Gynecol*. 1998 Nov;179(5):1128-32.
103. Mantzoros CS, Liolios AD, Tritos NA, Kaklamani VG, Doulgerakis DE, Griveas I, et al. Circulating insulin concentrations, smoking, and alcohol intake are important independent predictors of leptin in young healthy men. *Obes Res*. 1998 May;6(3):179-86.
104. Mantzoros CS, Varvarigou A, Kaklamani VG, Beratis NG, Flier JS. Effect of birth weight and maternal smoking on cord blood leptin concentrations of full-term and preterm newborns. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Sep;82(9):2856-61.
105. Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, Cliver SP. Serum leptin concentrations during pregnancy and their relationship to fetal growth. *Obstet Gynecol*. 1998 Mar;91(3):389-95.

106. Papadopoulou FG, Mamopoulos AM, Triantos A, Constantinidis TC, Papadimas J, Assimakopoulos EA, et al. Leptin levels in maternal and cord serum: relationship with fetal development and placental weight. *J Matern Fetal Med.* 2000 Sep-Oct;9(5):298-302.
107. Helland IB, Reseland JE, Saugstad OD, Drevon CA. Leptin levels in pregnant women and newborn infants: gender differences and reduction during the neonatal period. *Pediatrics.* 1998 Mar;101(3):E12.
108. Mantzoros CS, Prasad AS, Beck FW, Grabowski S, Kaplan J, Adair C, et al. Zinc may regulate serum leptin concentrations in humans. *J Am Coll Nutr.* 1998 Jun;17(3):270-5.