

T.C.

Sosyal Sigortalar Kurumu

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi

II. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Şef Op.Dr. Kumral KEPKEP

**IUGR OLAN VE OLMAYAN GEBELİKLERDE
FETAL VE MATERNAL LEPTİN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI VE LEPTİN DÜZEYİNİ
ETKİLEYEBİLECEK FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Erbil ÇAKAR

İSTANBUL - 1999

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile yetişmemi sağlayan değerli Hocalarım, Op.Dr. Kumral KEPKEP ve Op.Dr. Ekrem ÖZAKIN'a sonsuz teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım. Ayrıca kliniğimiz Şefleri Doç.Dr. Necdet SÜER'e ve Doç.Dr. Fahrettin KANADIKIRIK'a eğitimime katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Hastanemiz başhekimi Prof.Dr. Hasan ERBİL'e ve başhekim yardımcımız Op.Dr. Kenan ENGİN'e eğitimimiz için sağladıkları ortamdan dolayı teşekkür ederim.

Kliniğimiz Şef yardımcısı Op.Dr. Kadir GÜZİN'e ve başasistan Op.Dr. Yıldız TUNCAY'a ve kliniğimizde görevli uzman hekimler Op.Dr. Ergun BİLGİÇ, Op.Dr. Günseli TÜMER, Op.Dr. Işın KARAASLAN, Op.Dr. Mustafa ATEŞ, Op.Dr. Oğuz AYGÜN, Op.Dr. Suzan ÜNAL'a, pek çoğu ile çalışmaktan büyük haz duyduğum, tüm zorlukları ve güzellikleri birlikte paylaştığım asistan arkadaşlarıma, tüm klinik hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Tezimin biokimyasal çalışmalarının yapılmasında yardımlarını esirgemeyen biokimya bölümünden Uz.Dr. Vuslat UZUNOSMANOĞLU ve tüm hormon laboratuvarı çalışanlarına sonsuz teşekkür ederim.

Yine tezimin bioistatistiksel çalışmalarında bana yardımlarını esirgemeyen Marmara Üniversitesi Bioistatistik Anabilim Dalı'ndan Doç.Dr. Nural BEKİROĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca olduğu gibi asistanlığım süresince de bana her türlü desteği sağlayan babam Mehmet ÇAKAR, annem Özgül ÇAKAR ve kardeşim Eray ÇAKAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Erbil ÇAKAR

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL ve METOD	29
BULGULAR.....	32
TARTIŞMA.....	42
ÖZET ve SONUÇ	53
KAYNAKLAR	55

GİRİŞ ve AMAÇ

Gelişmiş veya az gelişmiş ülkelerdeki, neonatal mortalite morbiditede ve çocukluk çağı morbiditesinde en önemli faktör doğum ağırlığıdır (1). Her yıl USA'da 40.000 term doğumda, %16 oranında gelişme geriliği, tespit edilmiştir (2). Fetal gelişme geriliği olan, yenidoğanlardaki mortalite hızı, normal gelişen yenidoğanlara göre 5-6 kat daha yüksektir. Bu mortalite ve morbidite sebepleri içinde, konjenital anomaliler, intrauterin enfeksiyonlar, perinatal asfiksi, hipotermi, hipoglisemi, pulmoner hemoraji ve mekonyum aspirasyonu yer almaktadır. Eğer IUGR'ı zamanında tespit edebilirsek, morbidite ve mortaliteyi arttıran faktörleri erken tanıma şansımız olacaktır.

Günümüzde seri obstetrik USG takipleri ile erken tanı konabilen IUGR'lı gebeliklerde, yeni bir tanı yöntemi olan fetal leptin düzeyi araştırılmıştır.

Leptin vücut kitlesi ile orantılı olarak artan bir hormondur. Bu hormon 167 aminoasidden oluşan, 16 kDa moleküler ağırlığında olan ve adipose dokudaki obezite geni tarafından kodlanan, vücut ağırlığı regülasyonunda anahtar rol oynadığı düşünülen bir hormondur. Düşük leptin düzeyinin, gebelerdeki IUGR'ı erken gösterebileceği Tamura ve ark. tarafından yayınlanmıştır.

Böylece daha kısa sürede ve objektif bir şekilde tanı konmuş gebelerin perinatal ve postnatal risklerini yakından takip ve tedavisi mümkün olabilecektir.

Bizim amacımız, term gebelerde, fetal gelişme geriliğinin tanısında fetal kord serum leptin düzeyleri, maternal serum leptin düzeylerinin faydalı objektif parametreler olup, olmayacağını göstermektir. Yine bu çalışma ile bazı değişkenlerin (plasenta ağırlığı, parite, maternal yaş, fetal sex, sigara ve alkol kullanımı ve preeklamsi varlığı) fetal kord serum leptin düzeylerine etkileri araştırılmıştır. Böylece bu yeni tanı metodu sayesinde perinatal ve postnatal mortalite ve morbiditenin azalacağını düşünüyoruz.

GENEL BİLGİLER

Fetal büyüme ve gelişme geriliğini daha iyi anlayabilmek için öncelikle normal fetal büyüme ve fetal büyümenin belirteçlerini tekrar gözden geçirmek gerekir. Fetal büyüme ve gelişme geriliğinin etyolojisini bilmek, fetal morbidite ve mortaliteye etkisini değerlendirmek, tanı ve tedavi yaklaşımında gereklidir.

Normal Fetal Büyüme (3)

Düşük doğum ağırlığının sebeplerinin açıklanmasında, fetal büyümenin incelenmesi ilgi çekici olmuştur. Moleküler mekanizmalar gestasyon ilerledikçe değişmekte, beslenme ve aktif büyüme faktörleri ile kontrol edilmektedir. Büyümede embrionik periodun yanısıra, plasental gelişmeyi regüle eden mekanizmalar ve endokrin fonksiyonlar önemli yer alır. Embrioda insulin like growth factor (IGF) ve bağlayıcı proteinlerinin (IGFBP) tespit edilmesi implantasyondan önce dahi büyümenin etkilenebileceğinin göstergesidir.

Fetal büyüme hücre sayısı ve büyüklüğü ile karakterizedir. Hücre sayısı (mitotik aktivite) total DNA içeriği ile, hücre büyüklüğü ise DNA'nın kodladığı protein içeriği ile ilişkilidir. Hücre büyümesi hiperplazi ve hipertrofi olarak iki şekildedir. Deneysel olarak yetersiz beslenme ortamı sağlandığında, hiperplazi döneminde hücre sayısında azalma, hipertrofi

döneminde ise hücre büyüklüğünde azalma gözlenmiştir. Bu durum klinik fetal büyüme geriliği şekillerinin ortaya konması bakımından önemlidir.

Fetal büyümenin belirteçleri:

1) Genetik faktörler:

Kromozomal anomalilerle, fetal büyüme geriliği aralarındaki ilişki ilk kez Edwards ve ark. (4) tarafından açıklanmıştır. İlk trimesterdeki crown-rump length (CRL) ölçümü ile kromozomal anomali arasındaki ilişki incelenmiş, trizomi 13 ve 18, triploidide CRL düşük bulunurken, trizomi 21 ve sex kromozom trizomi veya 45X karyotipinde CRL'de önemli bir değişiklik tespit edilmemiştir.

Trizomik fetuslarda hücre siklusunun G_2 evresinde %50 yavaşlama tespit edilmiş olup, genellikle DNA sentezinde azalmaya sebep olur. Gelişme geriliği olan trizomik fetusların plasentaları da incelenmiş, plasentada küçük musküler arter sayısında azalma tespit edilmiştir (5). Doppler incelemede vasküler rezistansta artış tespit edilmiştir. Doğum ağırlığı üzerine olan etkilerini üçte birinden genetik faktörler sorumludur.

2) Büyüme faktörleri:

Fetal büyüme, fetal, maternal ve plasental üniteden salgılanan pozitif ve negatif düzenleyicilerin etkisi altındadır. Büyüme faktörlerinden en çok çalışılan ve önemli olan IGF ve IGFBP'lerdir. IGF I reseptörünün aktivasyonu sonucu hücre metabolizması aktive olmakta, DNA sentezi başlamaktadır.

IGF I ve II, gelişmenin değişik evrelerinde, değişik hücre tiplerinde etkili olan potent hücre sel mitojenlerdir. IGF II erken gestasyonda

mevcut olup, gestasyon ilerledikçe seviyesi azalır. IGF I ise ileri gestasyon haftalarında etkili olup, nutrisyonel durumdan etkilenir. Bu durumda IGF I düzeyi, neonatal, fetal büyüklük ile ilişki göstermektedir.

Glukoz düzeyi ile büyüme ilişkisi önemlidir. Yüksek glukoz düzeyleri insülin düzeyini artırır, bu da IGF I üzerinden büyümeyi etkiler.

Plasenta, IGF I için üretim ve klirens yeri olduğu için büyüme üzerine etkili bir yerdir.

Diğer hormonlar ve büyüme faktörleri ise şöyledir. Growth hormon (büyüme hormonu) (GH), 12. gebelik haftasından itibaren tespit edilmesine rağmen, fetal büyümedeki fizyolojik rolü açıklanamamıştır. Hatta intrauterin büyüme ile ilişkisi olmadığı düşünülmektedir.

Prolaktinin DNA sentezi üzerine anabolik etkisi olduğu in vitro fetal dokular üzerinde gösterilmiş olmakla beraber in vivo çalışmalar gerekmektedir.

Son olarak epidermal büyüme faktörü (EGF), önemli bir büyüme faktörüdür. EGF reseptörleri fetusta fazla miktarda bulunmaktadır. EGF özellikle mezodermal ve ektodermal yapılar üzerinde etkilidir.

3) Plasental etkiler:

Fetal büyüme ve gelişme için plasental büyüme şarttır. Bu durumu plasental büyüme ile fetal büyümenin bir arada gitmesi desteklemektedir. Mikroskopik düzeyde ise plasental villöz olan (fonksiyonel alan) gebelik haftaları ilerledikçe artmaktadır. Fetal büyümede asıl etkili olan plasentanın fonksiyonel komponentidir. Bunun ispatı, preeklamsideki SGA'lı bebek doğuranlarda, plasentada azalmış villöz alan, parankim dokusu hacminde azalma, total plasental volümde azalma şeklindedir. Bu durum besin transferinde azalma ve fetal büyümede geriliği sebep olur.

Uteroplasental kan akımı fetal büyümede önemli rol oynar. Deneysel olarak hayvan modellerinde, plasental damarlarda embolizasyon yapılması, trofoblastlardaki DNA sentezini, fetal sol ventrikül duvar kalınlığını azalttığı tespit edilmiştir. Myokardiumdaki bu DNA sentezindeki azalmanın, asıl düşük doğum ağırlığı ve yetişkin dönemdeki kardiovasküler riskten sorumlu olduğu düşünülmektedir. Klinik olarak bu azalmış uteroplasental kan akımı kendisini IUGR, artmış doppler rezistans indeksleri şeklinde gösterir.

4) Fetal lipid metabolizması ve büyüme üzerin etkisi

Fetal yağ depoları gebeliğin son trimesterında fetal ağırlığın %1'inden, %15'ine yükselir. Bu durum aktif plasental lipid transportundan kaynaklanmaktadır. Plasental lipid transportu annenin nutrisyonel durumu ve diet kompozisyonuna bağlıdır.

5) Leptin:

Leptin, adipose dokudan dolaşıma salgılanan ve vücut yağ oranı ile ilişkili olarak artış gösteren bir proteohormondur. Bu hormon 167 amino asidden oluşup, 16 kDa moleküler ağırlığa sahiptir. Leptin düzeyine göre vücut yağ kitlelerinden üst merkezler haberdar edilerek hipotalamik enerji alınımı ve harcanması kontrol edilmiş olmaktadır. Leptinin enerji regülasyonundaki etkisini NPY aracılığı ile sağladığı düşünülmektedir.

6) Çevresel faktörler:

Çevresel faktörlerin fetus üzerine etkisi çeşitli değişkenlere bağlıdır. Örneğin gestasyonel yaşa, fetal farmakokinetik ve metabolizmaya, kişisel hassasiyete bağlıdır. Hatta konsepsiyon öncesi bazı maddelere maruz

kalmanın fetal IUGR üzerine etkili olduğuna dair kanıtlar vardır. Çevresel toksinlerden şunları sayabiliriz: Kokain, amfetamin, eroin, metadone, alkol, pencyclidine hydrochloride (PCP), sigara içimi, β blokerlerden propranolol, trimetadione, antimetabolitler, kimyasal maddelerden civa ve PCB, perinatal enfeksiyonlardan toxoplazma, rubella, sitomegalovirüs (CMV) ve Herpes Simplex Virüs (HSV)'yi sayabiliriz.

Sigara içiminin, doğum ağırlığını 135 g-300 g arasında azalttığı gösterilmiştir (6). Bu durum içilen sigara sayısı ve süresine göre değişkenlik gösterir. Kesin mekanizmalar bilinmemekle birlikte karbonmonoksit (CO) ve nikotine bağlı mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. CO plasentayı geçerek hemoglobine bağlanır ve hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesini azaltır. Böylece fetal hipoksiye sebep olur. Nikotinin de plasentadan geçerek uterin kan akımını %38 azalttığı gösterilmiştir (7). Yine nikotin norepinefrin ve epinefrin salınımını artırarak, fetal büyümeyi azalttığı gösterilmiştir.

Alkol kullanımında, fetal ve maternal kandaki alkol düzeylerinin aynı olduğu tespit edilmiştir. Alkol fetal gelişme üzerine olan etkisini, plasental aminoasit ve glukoz transferini azaltarak, fetal hipoglisemi ve fetal hipoinsülinemiye sebep olur. Fetal tromboxan ve prostosiklin, düzeylerindeki değişme ile vazokonstriksiyon, hipoksi ve eritropoetin düzeyinde artış olur.

Kokain presinaptik uçlarda dopamin ve norepinefrin geri alınımı üzerine etki ederek, vazokonstriksiyon ve hipertansiyona sebep olur. Kokainin doğum ağırlığını ~300 g kadar azalttığı gösterilmiştir (8).

7) Fiziksel faktörler:

Bunun en güzel kanıtı 26. gestasyon haftasından önce gelişen oligohidroamniosun akciğer gelişmesini şiddetle etkilemesidir. Araştırmacılar, kronik amniotik sıvı kaybının maymunlarda ve koyunlarda

(9,10) alveol sayı ve büyüklüğünde azalmaya sebep olduğunu göstermişlerdir.

Fetal Büyüme ve Gelişme Geriliği (IUGR) (11)

Tarihçesi ve Tanımı: (12)

1954 yılında Clifford (12) ilk kez büyüme geriliği olan bebekleri, uzun ama ince görünümlü, subkutanöz, subareolar ve kalça bölgelerinde yağ dokusu azalmış, kaburgaları belirgin, uzun tırnaklı bebekler olarak tanımlamıştır. Bu bebeklerin boyları normal olmakla beraber, kiloları düşüktür.

1963 yılında Lubchenco ve arkadaşları (14), Denver'da gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığı normogramlarını çıkarmışlardır. Yine Lubchenco ve Battaglia 1967'de gestasyonel yaşa göre infant ağırlığı %10 percentilin (p) altındaki grup "small for gestational age" (SGA), %10-90 percentil arası "appropriate for gestational age" (AGA) ve %90 percentil üzeri ise "large for gestational age" (LGA) olarak sınıflandırmışlardır. SGA'lardaki ölüm riski artmıştır (Koops ve ark., 1982) (15). Neonatal mortalite SGA'larda %1 iken AGA'larda %0.2'dir. %10 p'in altında olmasına rağmen, patolojik gelişme geriliği bulunmayan, yapısal olarak doğum ağırlığı düşük olan bir grup vardır. Bunlar SGA tanısı alanların dörtte biridir (Gardosi ve ark., 1992). Maternal etnik grup, parite, ağırlık ve boy standardize edilir ise bunlarda patolojik gelişme geriliği olmadığı tespit edilir.

Denver fetal büyüme datalarına göre, yüksek rakımlı yerde doğan infantlar, deniz seviyesinde doğanlara göre daha düşük doğum ağırlığına sahiptir.

Parkland Hastanesi percentile eğrileri de Cleveland'da yapılan deniz seviyesi percentile eğrileri ile aynıdır (Çalışmamızda bu percentile eğrisi kullanılmıştır).

SGA'lı infantlar, matematiksel olarak vücut ağırlığı %10 p'in altındaki grup olarak kabul edilirken, IUGR %10 p'in altında ve aynı zamanda klinik olarak anormal, dıfonksiyonel büyümeyi tanımlar.

Mortalite ve morbidite:

SGA'lardaki yağ ve glikojen depolarının azlığı nedeniyle hipotermi ve hipoglisemi gelişme riskinden dolayı mortalite artmaktadır. Fakat iyileşmiş neonatal hizmetler ile bu riskler ekarte edilebilir. Buna karşın intrauterin ölüm ve fetal distress riski devam etmektedir.

SGA'lı bebeklerin üçte birinde önemli derecede fetal kalp hızında deselerasyonlar, beşte birinde ise fetal asidoz ve düşük Apgar skorları mevcuttur. Bu etkiler yetersiz plasentasyona bağlı maternal fetal oksijen transferinin azalmasından dolayıdır (Low ve ark., 1982) (16). IUGR'larda kordosentez çalışmaları bu fetuslarda önemli derecelerde kronik hipoksik, hiperkapneik, asidotik ve hiperlaktisemik olduğunu göstermiştir (Soothill ve ark., 1987) (17). Bu bulgular atravmatik bir doğumu takiben neden SGA'lı bir fetusun asfiktik doğabileceğini göstermektedir.

SGA'larda respiratuar distress (RDS) gelişme riski fazla olmamakla birlikte, mekonyum aspirasyonu riski artmıştır.

Kronik intaruterin hipoksiye bağlı pulmoner vazokonstrüksiyon gelişebilir, iskemik myokardial hasar oluşabilir. Nörolojik anormalliklerin görülmesi sıktır. Hipoksik iskemik ensefalopatiye bağlı konvülsiyonlar görülebilir.

SGA'lı fetus pek çok metabolik probleme karşı yüksek riske sahiptir. IUGR derecesi arttıkça hipermetabolik durum da artmaktadır. Muhtemelen artmış kalori ihtiyacı artmış oksijen tüketimine bağlıdır.

Hipoglisemi, glikojen depolarında azlık, azalmış glukoz üretimi, artmış metabolik ihtiyaçlar ve glukoz tüketiminin %75'ini alan relatif olarak büyümüş beyin kitlerine bağlıdır. IUGR olan fetuslarda hipoglisemi ile orantılı, hipoksi olduğu gösterilmiştir.

Hiperviskozite, SGA'lı bebeklerin %20'sinde mevcuttur. Bu durum muhtemelen, fetal hipoksiye bağlı yüksek eritropoetin düzeylerindedir (Finne, 1966).

SGA'lı fetuslarda bozulmuş hücresel ve hümoral immünite sözkonusudur (Ferguson ve ark., 1974) (18). Bu durum azalmış T lenfosit sayısı, Compleman 3 (C₃)'de azalma, nonspesifik olarak beyaz küre, fagositler ve opsonik aktivitede azalma ve düşük IgG, M ve A düzeylerine bağlıdır.

Simetrik ve asimetrik gelişme geriliği şekilleri:

Simetrik gelişme geriliği, erken gebelik haftasında ortaya çıkıp, beyin dahil tüm organları eşit şekilde etkileyip; genellikle teratojenite, ilaç kullanımı, enfeksiyöz ajanlar ve uzun dönem nutrisyonel yetmezliğin sebep olduğu gelişme geriliğidir.

Asimetrik gelişme geriliği ise SGA'ların %80'inde görülen, beyin hariç, böbrek, karaciğer ve subkutanöz dokuyu etkileyen gelişme geriliğidir. Subkutanöz yağ kitlesi ile birlikte, kas kitleri de azalır. Genellikle uteroplasental perfüzyonun bozulmasına bağlı oluşmaktadır.

SGA sebepleri:

1) Yapısal olarak küçük olan annelerden, genellikle küçük bebekler doğar.

2) Gebelikte yetersiz kilo alınımı veya 28. gestasyonel haftadan sonra kilo alınımının durması fetal gelişme geriliği lehinedir (Simpson ve ark., 1975).

3) Fetal enfeksiyonlar: Rubella, CMV, hepatit A ve B, IUGR'a sebep olabilir. Varisella ve influenza nadiren IUGR'a sebep olur. Toxoplazma en sık bilinen protozoal ajandır.

4) Konjenital malformasyonlar: Genel olarak malformasyon ne kadar ağır ise, IUGR da o kadar şiddetlidir. Örneğin anensefallerdeki gelişme geriliği, her zaman spina bifidalılardan daha ağırdır.

5) Kromozomal anomaliler: En şiddetli IUGR sebepleri trizomi 13 ve 18'dir.

6) Teratojenler ve ilaçlar

7) Şiddetli maternal malnutrisyon

8) Kronik maternal vasküler hastalıklar

9) Kronik hipoksi

10) Maternal anemi

11) Plasental ve kord anomalileri

12) Çoğul gebelikler: %20 oranında IUGR görülür.

IUGR'da tarama ve tanı:

Daha önceden IUGR'lı gebelik hikayesi ve/veya fetal-neonatal ölüm hikayesi olanlarda IUGR açısından şüphe ile takip edilmelidir. Erken

gestasyonel yaş tespiti ve dikkatli fundus yüksekliği ölçümü, pek çok anormal fetal gelişmeyi tespit edebilmemizi sağlar.

Tanıda kullanılan teknikler:

1) Simfizis pubis-fundus yüksekliği ölçümü:

Basit, güvenilir, ucuz bir yöntemdir. Abdominal kurvatur boyunca, mesane boş iken, simfizisin üzerinden, fundus üst sınırına kadar yapılan ölçüm santimetre cinsinden 18-30. gestasyon haftaları arasında, gestasyon haftasına eşittir. Eğer beklenenden 2 cm ve üzerinde fark var ise anormal gelişmeden şüphe edilir.

2) Ultrasonograik ölçümler:

Fetal ultrasonografik ölçümler hakkında literatürde pek çok tablo ve nomogram mevcuttur. Bu ölçümler içinde en çok kullanılanlar crown-rump length (CRL), biparyetal çap (BPD), karın çevresi (AC), femur uzunluğu (FL), binoküler uzaklık ve humerus uzunluğu (HL) ve baş çevresidir (HC). Bu normogramlarda %10 ile %90 percentil arası normal kabul edilirken; %10 p'in altı gelişme geriliği, %90 p'in üstü ise aşırı gelişmiş fetusları tanımlar.

Gestasyon haftasına göre geçerliliği en yüksek ölçümler şöyledir:

<u>7-10. hf.</u>	<u>10-14. hf.</u>	<u>15-28. hf.</u>	<u>29. hf ></u>
CRL	CRL	BPD	FL
	BPD	FL	HL
	FL	HC	BPD
		binocular uzaklık	HC

Shepard ve arkadaşları 1982'de ayrıca BPD ve AC ölçümlerinden yararlanarak, fetal ağırlığın ve gelişme geriliğinin tesbit edilebileceği formüller oluşturmuşlardır.

IUGR'da rutin obstetrik ultrasonografik takip önemlidir. 16-20. gestasyon haftasında, gestasyonel yaşı kesinleştirip, 32. haftada büyümeyi kontrol etmek gerekir.

Luck ve ark. 1992'de 8800 olguda, 19. gestasyon haftasında yaptıkları USG taraması ile terminasyona bağlı perinatal mortalite ve morbiditenin önemli ölçüde azaldığını göstermişlerdir.

Secher ve ark. 1987'de 22. gestasyon haftasından önce ve 32. haftada olmak üzere 2 kez obstetrik USG ölçüm yapmışlardır. Böylece SGA olanlar ve olmayanlar olarak gruplamışlar; fakat bu ayrımın önemli faydaları olmadığını tesbit etmişlerdir.

Ewigman ve ark. (1990) 900 Amerikalı gebe kadın üzerinde yaptıkları çalışmada ise rutin obstetrik USG'nin ek faydası olmadığını savunmuşlardır.

Benson ve ark. 1986'da fetal gelişme geriliği hakkındaki ultrasonografik kriterleri düzenlemişlerdir. 21 ayrı rapordan çıkan obstetrik ölçümlerin sensitivite ve spesifitelerini hesaplamışlardır. Kullanılan fetal ölçüm parametrelerinden dokuzda yedisinin (7/9'unun) %50'den düşük pozitif prediktif değere sahip olduğunu göstermişlerdir. En iyi prediktif değere sahip ölçümün ise %62 ile baş çevresi (HC) / abdominal çevre (AC) olduğunu göstermişlerdir.

Larsen ve ark. 1992'de, 28. gestasyon haftasından sonra her 3 haftada bir ultrasonografik ölçümler almışlardır. Böylece SGA tanı oranının önemli ölçüde arttığını göstermişlerdir. Buna karşın neonatal mortalite ve morbiditede iyileşme oranları tesbit etmemişlerdir.

Goldenberg ve ark. 1989'da ultrasonografi ile fetal gelişme geriliğinin tanısından çok; fetal gelişme geriliği oranının düştüğünü

göstermişlerdir. Bu durum muhtemelen gestasyonel yaşın doğru hesaplanması ile olmaktadır.

Oligohidroamnios ve IUGR arasındaki ilişki uzun süredir bilinmekte ve kabul edilmektedir. Divon ve ark.'na göre, 2 cm'nin altında amniotik sıvı cebi olması, SGA'ya muhtemel işaret eder ve beraberinde abdominal çevre ve/veya femur uzunluk ölçümünün küçük olması da bu durumu destekler.

Doppler ultrasonografi ses dalgalarından yararlanarak, damar içi akımının incelenmesidir. Elde edilen ses dalgası analizi ile bazı oranlar ve indeksler hesaplanabilmekte ve böylece uteroplasental kan akımı dinamiği hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir.

1. S/D oranı

2.
$$\frac{S - D}{(S + D) / 2} = \text{Pulsatilité indeksi} = \text{PI}$$

3.
$$\frac{S - D}{S} = \text{Rezistif indeks} = \text{RI}$$

Günümüzde, umbrikal arter, fetal aorta ve orta serebral arterden yapılan doppler akım ölçümleri ile hesaplanan PI ve RI'e ait normogramlar çıkarılmıştır. Bu normogramların 2SD altında ve üstünde bulunan değerler anormal kabul edilmektedir. İşte IUGR ve bozuk biofizik profili olan gebeliklerden elde edilen doppler bulgularında PI ve RI artışları ile birlikte; orta cerebral arter (MCA) / çıkan aorta (AO) oranında artış tesbit edilmektedir. Uterin arterlerde ise diastolik akımın azaldığı veya ters akımın oluştuğunun gösterilmesi, bozulmuş uteroplasental perfüzyon ile ilgili olup fetal morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır.

IUGR'da tedavi:

Terme yakın ise gebelik sonlandırılır. Terme yakın değil ise, fetal anomaliler araştırılır. Fetal umbrikal kan alınarak kromozom anomalileri için karyotip yapılır. Toxoplazma, CMV, HSV ve diğer viral ajanlar araştırılır.

Yapısal, kromozomal ve konjenital enfeksiyonlar ekarte edildikten sonra, hasta hospitalize edilip, fizik aktivitesi kısıtlanıp, yeterli bir diete alınır. Fetal durum takip edilir. Bunun için fetal hareketler, klinik ve sonografik olarak fetal büyüme ve amniotik sıvı volümü takip edilir. Pek çok zaman fetal durum takibi için NST, CST, biofizik profil ve seri doppler ölçümleri önerilir.

Pek çok durumda spesifik tedavi sözkonusu olmaz iken, ekarte edilebilecek bir etyoloji var ise (sigara, alkol gibi) bertaraf edilmelidir.

Anti-platelet tedavi olarak düşük doz aspirin ile uteroplental tromboz, plasental infarkt ve idiopatik fetal gelişme geriliği tedavi edilebilir.

Terme yakın olmayan şiddetli IUGR olan bir gebelikte, fetusun intrauterin mi, extrauterin mi daha fazla riske sahip olacağı tartışmalıdır. Fetal gelişme geriliği şiddetli ise genellikle fetus yaşam için olgundur ve doğurtulmalıdır. Eylem sırasında yakın monitorizasyon asfiksi için şarttır. Ayrıca mükemmel bir neonatal bakım gereklidir.

Maternal Malnutrisyon ve Obezite (19)

Maternal malnutrisyon, anne ve infant açısından gebelik sonuçlarını etkilemek bakımından önemlidir. Bugünkü yaklaşım, optimal maternal nutrisyon ile yeterli protein ve kalori alınımının sağlanarak, kısa ve uzun dönemdeki fetal komplikasyonların önlenmesine yöneliktir. Hatta

prekonsepsiyonel dönemde, nutrisyonel konsültasyona başlanması önerilmektedir.

Maternal Malnutrisyon

Gebelikte yetersiz nutrisyon, protein ve enerji eksikliğine sebep olmaktadır. Bu durum doğum ağırlığı ve beyin gelişimini etkileyerek perinatal mortaliteyi ve morbiditeyi arttırmaktadır. Tavşanlarda gebeliğin ikinci yarısındaki kalori sınırlamasının fetal, plasental ve beyin ağırlığını, ayrıca serebral DNA yapımını azalttığı gösterilmiştir. Uzun dönem takiplerde ise zeka ve davranış bozuklukları tespit edilmiştir. Fakat bu hayvan deneyi sonuçlarının insana adaptasyonunda bazı problemler vardır (20). Bu problemler şöyledir:

- 1) Fetus malnutrisyonu multiple etyolojilere bağlı kompleks bir sendromdur. Örneğin, maternal vasküler hastalıklar, hipertansiyon, çoğul plasental anomaliler, genetik sendromlar ve intrauterin enfeksiyonlar fetal malnutrisyona sebep olabilir.
- 2) Gebe denek hayvanlardaki malnutrisyon derecesi, genellikle insanlardaki malnutrisyona göre daha şiddetlidir.
- 3) Muhtemelen hayvanlardaki besinlerin plasental transportu, insanlardakinden farklıdır.
- 4) En önemli olanı da fetus sayısının, fetal-maternal ağırlık oranının, gestasyon süresinin insan ve hayvanlarda farklı olmasıdır.

İnsanlarda, doğal deney olarak kabul edilen I. ve II. Dünya Savaşındaki şiddetli maternal malnutrisyonun, düşük doğum ağırlığına sebep olduğu saptanmıştır. Bu durumda fetal mortalitenin iki kat arttığı tespit

edilmiştir. Maternal malnutrisyonun, uzun dönem nörolojik gelişime etkisi incelendiğinde, 18 yaşında zeka açısından fark olmadığı gözlenmiştir (21).

Maternal kilo alınımları ve gebelik öncesi kilonun, fetal doğum ağırlığı üzerine etkisi araştırılmıştır. Sonuçta maternal gebelik öncesi kilonun daha az etkili olmakla beraber, gebelikte alınan kilo arttıkça, fetal doğum ağırlığının da arttığı gösterilmiştir.

“National Institutes of Neurological and Communicative Disorders and Strokes”ın yaptığı çalışmada maternal gebelik öncesi ağırlık ve maternal kilo alınımlarının artması ile düşük doğum ağırlığı riski azalır ve uzun dönem mental ve motor gelişim iyileşir (22).

Maternal Nutrisyon ve Perinatal Mortalite

II. Dünya Savaşında %38 olan perinatal mortalite, maternal nutrisyon düzeltilmesi ile %28'lere düşmüştür. Fakat bu kontrollü bir çalışma değildir (23).

Gebelik Öncesi Maternal Ağırlık ve Gebelikte Kilo Alınımlarının Standardizasyonu

“Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine” klinisyenler için uygun obezite tanımının “Body Mass Index” (BMI)'e göre yapılmasını savunmaktadır. Buna göre BMI, ağırlık (kg) / boy (m²) olarak hesaplanır ve şöyle sınıflandırılır: (24)

Gebelik Öncesi BMI	Vücut Ağırlığı Klasifikasyonu
>19.5	zayıf
19.8 – 26.0	normal
26.1 – 29.0	kilolu
< 29.0	obez

Yine “American Collage of Obstetrics and Gynecologist (ACOG)” tarafından yapılan sınıflandırmaya göre gebelikte alınması gereken ağırlık tanımlanmıştır (9 kg= 20 lb) (25).

zayıflar için	28 – 40 lb
normal kilolular için	25 – 35 lb
kilolular için	15 – 25 lb
obezler için	15 lb

Gebelikte alınan ağırlık beklenenlerden daha düşük ya da yüksek olur ise perinatal mortalite artmaya başlar.

Düşük doğum ağırlığı beklenen örneğin kronik hipertansif annelerden doğan bebekler veya gebelikte yetersiz kilo alınımı olan durumlarda, eğer anne obez ise, düşük doğum ağırlığı görülmemektedir.

Gebelik öncesi ağırlıklarına göre, zayıf ve normal ağırlıktaki annelerde, gebelikte kilo alınımı yetersiz ise “small for gestatinal age” SGA’lı bebek doğurma riski artar iken, gebelik öncesi ağırlıktan obez olan annelerde SGA’lı bebek doğurma riski artmamaktadır (26).

Vücut Yağ Oranını Hesaplama Yöntemleri (27)

A) Direkt yöntemler:

1) Dansitometri:

Yağsız ve yağlı doku dansitelerinin farklı olması esasına dayanır. Aynı zamanda doku hidrasyonları ve kemik mineral içeriği de bellidir. Yaklaşık %4'lük sapma değeri ile elde edilen formüller vasıtasıyla vücut yağ oranı % cinsinden tespit edilebilir.

2) Total vücut suyu hesapları:

Su, yağsız doku kitleridir. Yağsız vücut ağırlığı, yağsız dokudaki sabit su yüzdesi ile hesaplanır. Vücut yağ oranı, vücut ağırlığından vücut yağsız ağırlığının çıkarılması ile hesaplanır. Bu hesaplamanın dezavantajı vücut su oranı %70-77 arasında değişir ve bu değişiklik yağ ağırlığında 10 kg'a varan farklara sebep olur.

3) Total vücut potasyum ölçümü:

Potasyumun yağsız dokularda birikmesi esasına dayanır. Vücut total potasyumuna göre çeşitli denklemler kullanılarak vücut yağ oranı hesaplanabilir.

4) Diğer metodlar:

a) Bölgesel yağ dokularının tomografi (CT) ile manyetik rezonans (MR) kullanılarak hesaplanması.

b) Elektriksel empedans kullanılarak yapılan hesaplama

c) Nötron aktivasyon tekniği: Hayvan modellerindeki denklemler esas alınarak hesaplandığı için güvenilirliği sınırlıdır.

Özet olarak, direkt yağ dokusu ölçümleri, minimum dataya bağlı denklemler vasıtasıyla hesaplanır. Bu nedenle gruplar arası karşılaştırma

yapıldığında bu hesaplamalar yeterli olabilir. Fakat mutlak değerler olarak güvenilir olmayabilir.

B) İndirekt yöntemler:

1) Cilt katlantısı ölçümleri:

Cilt altı kalınlığının ölçülerek, vücut yağ oranı yüzdesinin hesaplanmasıdır. En iyi triseps, biceps, subskapular, suprailiak ölçümleri alınır. Bu ölçümlerden en az ikisi alınarak normogramlara göre yağ oranları hesaplanır. Bazı kişilerde yağ dağılımı homojen iken, bazı kişilerde heterojendir. Örneğin abdominal yağ oranı fazla olması gibi. Bu ölçümler, heterojen yağ dağılımı durumunda yetersiz kalabilir. Ayrıca subkutanöz yağ dokusu ile derin yağ dokusu oranları değişir. Bu da yöntemin kullanılmasının bir diğer dezavantajıdır.

2) Ağırlık-boy oranları:

Obezite tanımı için klinikte en yaygın olarak kullanılan oran "body mass index" (BMI)'dir. Ağırlık (kg) / boy (m²) şeklinde hesaplanır. BMI'de 25 kg/m² normalin üst sınırı, 25-29.9 kg/m² kilolu, 30 kg/m² ve üzeri obez olarak kabul edilir. Yapılan çalışmalarda BMI'nin normal sınırların üzerine çıkması ile kardiovasküler hastalıklardan, kanserden ve diğer sebeplerden olan mortalite ve morbidite artmaktadır.

3) Bel-kalça oranı:

Yağ dağılımı vücudun her yerinde aynı değildir. Obeziteye bağlı komplikasyonlar daha çok abdominal yağ dağılımı ile orantılı olduğundan, tercih edilebilecek bir orandır.

C) Standart tabloların kullanılması:

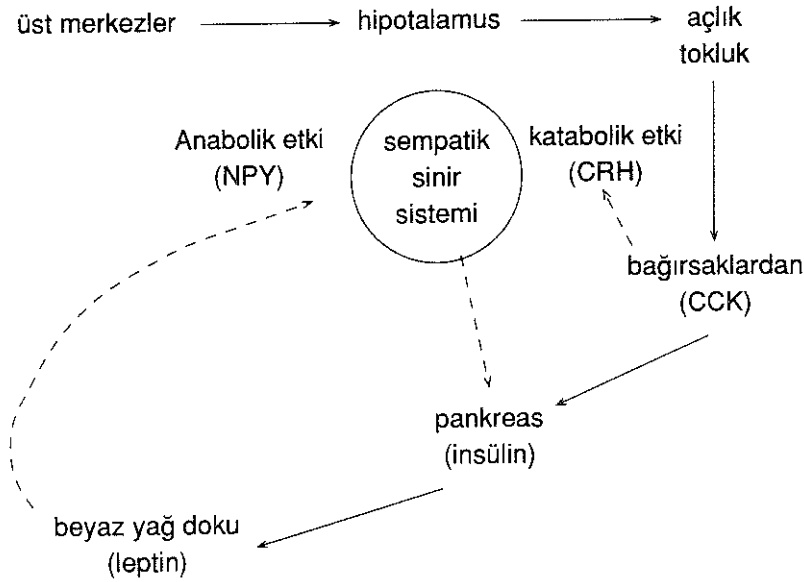
En geçerli olanı yaş, cinsiyet ve boya uygun olan en az mortalite riskine sahip kilonun tespitidir.

Enerji Dengesi Regülasyonu ve Vücut Ağırlığı

Beyin enerji hemostazı regülasyonunda kritik rol oynayan bir organdır. Bunu şu mekanizmalar ile sağlar:

1. Açlık ve tokluk kontrolünü sağlayarak,
2. Enerji harcanması ve hızını etkileyerek,
3. Bazı hormonların salgılanmasını regüle ederek sağlar.

Enerji hemostazının diagramatik gösterilmesi:



- NPY : nöropeptit Y
CRH : kortikotropin serbestleştirici hormon
CCK : kolesistokinin

Hipotalamusta, ventromedial nükleusun stimulasyonu, yiyecek alınımasını inhibe etmekte; harabiyeti ise hiperfajiye sebep olmaktadır. Lateral hipotalamik nükleusun uyarılması ise tam tersi etki yaratır. Yani yiyecek alınımasını arttırır. Ventromedial nükleus (VMN) tokluk merkezi, lateral hipotalamik nükleus (LHA) ise açlık merkezi olarak işlev görür.

Yiyecek alınımasını regüle eden moleküller:

	<u>enerji harcanmasına etkisi</u>
A) <u>Yiyecek alınımasını azaltanlar</u>	
1) Nörotransmitterler	arttırır
Norepinefrin β reseptörleri	-
Dopamin	-
Serotonin	
2) Hipotalamik peptitler	arttırır
Kortikotropik releasing faktör (CRF)	?
Urokortin	?
Glukagon like peptide I (GLPI)	?
Kolesistokinin (CCK)	
3) Periferal faktörler	arttırır
Leptin – uzun dönem sinyal	?
CCK – öğünlerle ilgili kısa dönem sinyal	?
İnsülin	
B) <u>Yiyecek alınımasını arttıran faktörler</u>	azaltır
Norepinefrin α reseptörleri	azaltır
Nöropeptit Y (NPY)	?
Melanin concentrating hormon (MCH)	?
Galanin	?
Growth hormon releasing hormon (RHRH)	?
Opioid peptitler	?
Periferal faktörlerden hipoglisemi	?

LEPTİN

Obezite geni:

40 yıl kadar önce Kennedy vücut ağırlığı özellikle de adipose doku regülasyonunda hormonal faktörün yer aldığı hipotezini ileri sürmüştür. Bu faktörün adipose dokudan dolaşıma salgılandığını ve adipose doku kitlesi ile orantılı olduğunu savunmuştur. Hipotalamustaki metabolik kontrol sistemi ile vücuttaki yağ miktarı hakkında sinyal elde edilmiş olur. Eğer beklenenden daha fazla yağ olduğuna dair sinyal gelir ise enerji alınımı ve harcanması ona göre değişecek, vücut enerji dengesi ve kompozisyonu sağlanmaya çalışılacaktır. O zamanlar bir sır olan bu sinyalin, bugün adipose dokudan salgılanan leptin olduğu bilinmektedir.

Obezite geni kemirgenler ve insanlarda 3 exon ve 2 introndan oluşmaktadır. Ob gen mRNA'sı büyük çoğunlukla adipozitlerden kodlanmakla birlikte, düşük düzeylerde kalp ve plasentadan da kodlandığı gösterilmiştir. Preadipozitlerde mRNA kodlanması olmadığı; ancak olgun adipozitlerde olduğu gösterilmiştir. Bu gen farelerde 6. kromozomda, insanlarda ise kro. 7 q 31.3 lokalizedir (28,29).

Leptin 167 aminoasitten (a.a.) oluşan bir proteindir. Amino ucundaki sekretuar sinyal 21 a.a. zincirinden oluşur (30). Böylece leptin dolaşıma salgılandığında $167-21=146$ a.a. içeren bir protein şeklindedir.

Adipose dokularda önemli miktarda leptin depolanması yoktur, dolaşıma salgılanır. İnsan leptini, fare leptini ile %84, tavşan leptini ile %83 homologdur. Leptin molekülünün modeli ise sitokinler gibi tersiyer yapıda globüler proteindir (31).

Şişmanların adipozitlerinden elde edilen mRNA leptin miktarı, zayıflardakine göre daha fazladır (32). Ayrıca mRNA leptin düzeyleri ile vücut yağ oranı ve BMI'leri arasında pozitif bir korrelasyon vardır (33,34,35).

Leptinin dolaşımdaki konsantrasyonu ve klinik parametreler ile ilişkisi

Serum leptin konsantrasyonları normal obez kişilerde, zayıflara göre dört kat fazladır (31.3 ± 24.0 vs. 7.5 ± 9.3 ng/ml) (35). Serum leptini en fazla vücut yağ yüzdesi, ikincil olarak da BMI ile korreledir (35,36,37).

İlk çalışmalarda leptin düzeyi açısından cinsiyetler arasında fark görülmesi de (34), yağ kitlelerinden bağımsız olarak yapılan pek çok çalışmada cinsiyetler arası leptin düzeyi açısından fark tesbit edilmiştir (37,38,39). Fakat bu farka sebep olan faktörler ayırt edilememiştir.

Önemli bir korelasyon da leptin ve açlık serum insülin konsantrasyonları arasında gösterilmiştir. Fakat bu çalışmada insülin düzeyi vücut yağ yüzdelerinden bağımsız olarak ölçülmemiştir (35). Zayıf erkeklerde, insülin rezistansı olan ve vücut yağ kitlesinden bağımsız olarak hesaplanan plazma leptin düzeyleri yüksek olarak tespit edilmiştir (40).

Leptin düzeyi çocuklarda da yetişkinlerde olduğu gibidir. Ortalama leptin düzeyi zayıflarda (BMI 18.9 ± 3.1 kg/m²) 7.8 ± 6.5 ng/ml iken, obezlerde (BMI 34.4 ± 7.76 kg/m²) 38.6 ± 21.0 ng/ml'dir (41).

Serum leptin düzeyleri vücut yağ kitlesi ve kalori alınımıyla değişmektedir. Kilo kaybı ile leptin düzeyleri düşer (35,36). Kilo alınımı ile artar (42). Bir günde masif beslenme ile (120 kal/kg/12 saat), leptin düzeyinde %40 artış tespit edilmiştir. İnsanlarda kemirgenlerden farklı

olarak, öğüne bağlı leptin düzeyi değişikliği olmaz. Yani leptin kısa dönem sinyal değildir.

Leptinin dolaşımdan klirensi henüz detaylı olarak çalışılmamıştır. Fakat hormonun yarılanma ömrü 24.9 ± 4.4 dakika olarak hesaplanmıştır. Zayıf ve şişmanlar arasında klirens açısından önemli bir fark bulunmamıştır.

Leptin regülasyonu ve salınımı:

Dolaşımdaki leptin konsantrasyonu, doğrudan adipose dokudaki mRNA miktarı ile ilişkilidir. ob mRNA miktarı gerek insanlarda (35,36), gerekse kemirgenlerde (35,43) kilo kaybı ile azalır, kilo alınımıyla artar.

Hücresele düzeyde pek çok hormon ve farmakolojik ajanın ob mRNA'sına etkisi çalışılmıştır. Kemirgenlere insülin enjekte edildiğinde ob mRNA kodlanmasının arttığı (44,45); streptozotocin verilerek sebep olunan diabette ise %90 azaldığı tespit edilmiştir (46).

İnsanlarda ise durum farklıdır. Hiperinsülinemik, öglisemik durumun leptin salınımını arttırmadığı (47,48) gösterilmiştir. Dahası postprandial insülin yükselmesinin serum leptin düzeyini değiştirmedeği gözlenmiştir (35). Fakat üç günlük hiperglisemik dönemden sonra dolaşımdaki leptin düzeyinde önemli bir artış tespit edilmiştir. İn vitro çalışmalarda insülin stimülasyonunun leptin salınımını arttırması için geçen minimum süre 48-72 saattir. İnsülin, insanlarda akut olarak ob mRNA salınımına etki etmez. Muhtemelen insülinin ob mRNA sentezine etkisinin bazı metabolik olaylara seonder olabileceği düşünölmektedir.

Dexametazone, hidrokortizone ve 17β östradiol, ob mRNA'yı tavşan adipozitlerinde arttırır (49,50,51). İntrasellöler cAMP'yi arttırıcı ajanlar ise ob mRNA ve leptin salınımını azaltır.

Obeziteye sebep olan leptin defektleri:

Farelerde, intraperitoneal leptin enjekte edildiğinde zaman ve doza bağımlı olarak vücut ağırlığında azalma tespit edilmiş iken, leptin reseptör defekti olanlarda bu görülmemiştir. ob/ob farelerde leptinin kilo kaybettirici etkisi, oksijen tüketiminin artması, vücut sıcaklığı ve lökomotor aktivitede artış olması ve yiyecek alınımında azalma olması ile açıklanabilir. Zayıf farelerde ise leptin yalnız yiyecek alınımını azaltır.

Leptin düzeyinin obezlerde yüksek bulunup, yarılanma ömrü açısından zayıf ve şişmanlarda fark olmaması muhtemelen antileptin antikor veya bağlayıcı protein varlığını düşündürmektedir. NIDDM'da insülin rezistansı olduğu gibi, obezlerde de yüksek leptin ve endojen leptine rezistans sözkonusu olabilir. Bu duyarsızlık muhtemelen santral mekanizmalara lokalize olup, yiyecek alınımını ve enerji harcanmasını regüle etmektedir.

Hipotalamus leptinin metabolik regülasyonunun majör koordinasyon bölgesidir. ob/ob farelerde lateral ventriküle leptin enjeksiyonu yiyecek alınımını kısıtlar iken, leptin reseptör defekti olan db/db farelerde bu etki görülmez (52). Bu çalışma leptinin santral nöral sisteme etkisi ile enerji dengesindeki regülasyonu sağladığını gösterir. İyot 125 (I^{125}) ile işaretli leptinin hipotalamusta hücre membranına yüksek afinite ile bağlanması nöropeptit Y (NPY) salınımını inhibe etmektedir. NPY enerji harcanımını azaltırken, yiyecek alınımını arttırır. ob/ob farelerde intraperitoneal leptin enjeksiyonu yiyecek alınımını %56, hipotalamusta NPY salınımını ise %42 oranında azaltır (53). Muhtemelen leptin enerji metabolizması üzerindeki etkisini NPY aracılığıyla yapmaktadır.

Leptinin beyinde etki yapabilmesi için öncelikle kan-beyin bariyerini geçmesi gerekir. Banks ve ark. (54), I^{125} ile işaretli leptinin kan beyin bariyerini geçtiğini ve saturasyon sistemine sahip olduğunu farelerde göstermişlerdir.

Leptin tek yönlü olarak kandan-beyne geçer. Serebrospinal sıvının (CSF) normal reabsorbsiyon fonksiyonu ile temizlenir. İnsanlarda "Western Blot" yöntemi ile CSF'daki düşük leptin düzeyleri bile ölçülebilmıştır (55). CSF leptin düzeyi BMI ile korreledir. Fakat CSF leptin düzeyi, kan leptin düzeyi 25 ng/ml olduğu zaman tam saturasyonda olup, daha fazla yükselme göstermez. CSF/serum leptin oranı (serum leptini 25 ng/ml üzerinde olduğunda) CSF saturasyonundan dolayı BMI artışına, giderek düşen oranlar şeklinde cevap verir. Bu nedenle obez kişilerde tam saturasyondan sonra CSF'da leptin rezistansından bahsedilir. Fakat 25 ng/ml serum leptin düzeyi, zayıf olgulardakinin yaklaşık üç katıdır. O halde bu zamana kadar obeziteden sorumlu tutulamayacağına göre beyinde daha başka primer bir defekt sözkonusu olmaktadır.

Leptin reseptörleri ve mutasyonları:

Leptin reseptörleri hipotalamus dışında, koroid pleksusta, akciğer, böbrek ve daha zayıf olarak da karaciğer ve iskelet sisteminde gösterilmiştir.

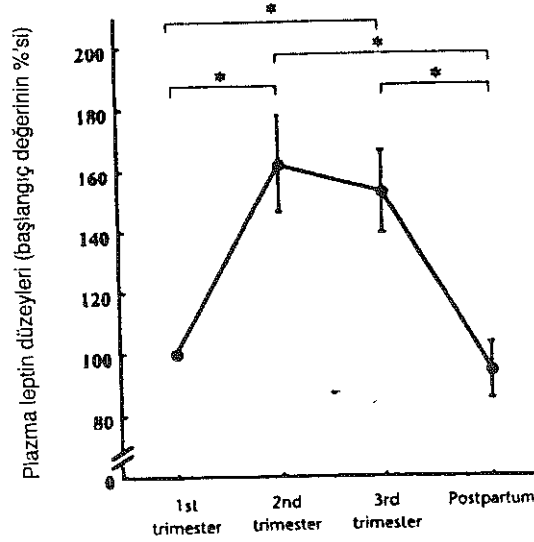
Hayvanlarda yapılan deneylerde, farelerde db/db reseptör defekti, tavşanlarda Zukker fatty (fa/fa) reseptör defekti nokta mutasyonlar olarak gösterilmiştir. Bunlara karşın insanlarda leptin reseptör nokta mutasyonları gösterilememiştir. Bu sonuçlar obez insanlarda leptin reseptör defekti olmadığı ancak postreseptör bir defektin sözkonusu olduğunu gösterir.

Gebelik ve leptin:

Adipose dokudan salgılanan obezite gen ürünü olan leptinin gebelikte daha yüksek seyretmesi ve gebelik haftalarına göre değişkenlik göstermesi adipose doku dışındaki leptin kaynaklarını gündeme getirmiştir. Fetal kord serum leptin düzeylerinin doğum ağırlığı ile, vücut ağırlığı/boy oranı ile, plasental ağırlık ile doğru orantılı olarak arttığını göstermiştir. Önemli miktarda leptin plasental trofoblastlar ve amnion hücrelerinden salgılanmaktadır. Bu durum plasentanın önemli bir leptin kaynağı olarak, gebelikteki yüksek leptin düzeylerinden sorumlu olduğunu göstermektedir.

Leptin düzeyi gebelik boyunca farklı trimesterlerde değişiklik gösterir

(56).



Şekil I: Gebelik boyunca serum leptin düzeyi değişiklikleri (n=40 olguda yapılan çalışmada)

MATERYAL – METOD

Bu çalışmaya 1.12.1998/28.2.1999 tarihleri arasında SSK Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Doğumhanesine başvuran fetal gelişme geriliğine sahip olan ve olmayan 52 gebe kadın alınmıştır.

Bu gebe kadınlar, düşük sosyoekonomik düzeye sahip, en az iki kez antenatal takibe gelen, gestasyon haftaları, son adet tarihine göre belirlenen ve en az bir kez I. veya II. trimesterde yapılan obstetrik ultrasonografilerle gestasyonel yaşı doğrulanan term ya da terme yakın hastalardır.

Serum leptin düzeylerini etkileyebileceği gözönüne alınarak (doğum anında), 24 saatten uzun açlık dönemine sahip olan gebeler ile diabet hikayesi olan ya da doğumhaneye başvuru sırasında glukometre ile yapılan kan glukoz düzeyi 105 mg/dl üzerinde olan gebeler çalışmaya dahil edilmemiştir. Yine travay öncesinde in utero mort olan gebelikler çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmaya alınan toplam 52 gebe kadından, birisinde travay sırasında fetal kayıp olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. 51 gebe kadın fetal gelişme geriliğine sahip olan grup (30) ve olmayan grup (21) olarak 2 gruba ayrıldı (Grup I ve Grup II).

Fetal gelişme geriliğine sahip olan grup, doğum sonrası ölçülen fetal ağırlığın, fetal ağırlık standart eğrilerinden Brenner ve ark.'nın 1976'da Cleveland'da yaptığı grafikte %10 percentilin altında kalan grup; fetal

gelişme geriliği olmayanlar ise fetal ağırlık eğrisinde %50-75 percentile arasında kalan grup olarak kabul edilmiştir.

Doğumu takiben fetal kord kesilmeden hemen önce 5 cc venöz kord kanı alınıp, göbek kordonu kesilmiştir. Aynı anda maternal antekübital venden 5 cc venöz kan alınmıştır. Numuneler cam tüpler içinde 2000 devirde, 20 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Her serum numunesinden 1 cc, ettendorf tüpleri içine alınarak -20°C 'de inkübe edilmiştir.

Maternal vücut yağ oranı (kitle), indirekt ölçüm metodu olan ve klinikte en sık kullanılan body mass index (BMI) değeri ile değerlendirilmiştir. Hastaların doğumhaneye kabulü sırasında tartılan vücut ağırlığı (kg) ve ölçülen boy uzunluğu (m) değerlerinden kg/m^2 oranı ile BMI hesaplanmıştır.

51 kişinin dahil edildiği çalışma grubunda, ortalama anne yaşı grup I'de ort. 27.466, grup II'de ort. 27.381 olarak hesaplanmıştır. Grup I'de anne yaşı 19-39 arasında, grup II'de 21-35 arasında değişmektedir.

Gestasyonel haftalar ise, grup I'de 33-42. haftalar ortalama 39.13; grup II'de 39-42. haftalar ortalama 40.14 şeklinde değişmektedir.

Hastalar travay sırasında, normal spontan vajinal doğum şeklinde takip edilmiş, herhangi bir obstetrik problem sözkonusu olduğunda sezeryan ile doğum sonlandırılmıştır. Grup I'de c/s n:7, grup II'de c/s n:3'tür.

Olgular sigara ve alkol kullanımı, preeklamsi varlığı açısından da değerlendirilmişler. Günde en az 2 adet sigara içen anneler sigara kullanıyor olarak kabul edilmiş; haftada en az 2 gün, 2 kadeh içki alan anneler ise alkol kullanıyor olarak kabul edilmişlerdir. Preeklamsi, sistolik ve diastolik tansiyon arterielleri 140/90'ın üzerinde ve tam idrar tahlilinde en az ++ proteinürisi olan grup olarak kabul edilmiştir.

Olgular multipar ve primipar olarak parite açısından sınıflandırılmıştır. Grup I'de multiparlar n:13, primiparlar n:17'dir. Grup II'de multiparlar n:13, primiparlar n:8'dir.

Fetal ağırlık grup I'de ortalama 2378.33 ± 411.61 g, grup II'de ortalama 3526.19 ± 165.54 g'dır. Değerler grup I'de 1200 g – 2850 g arasında, grup II'de 3200 g – 3800 g arasında değişmektedir.

Postpartum çıkartılan plasentalar, zarlarıyla birlikte, fetal ağırlığın tartıldığı tartıda tartılmıştır. Grup I'de plaseenta ağırlıkları 320-500 g arasında ortalama $403.50 \pm SD 54.82$; grup II'de 500-850 g arasında değişmekte, ortalama $677.14 \pm SD 102.18$ g olarak hesaplanmıştır.

Maternal serum ve fetal venöz kord leptin düzeyleri, "Active Human Leptin IRMA DSL 23100" kullanılıp; radyoimmünoassay yöntemi ile çalışılarak tespit edilmiştir. Her örnek iki kez çalışılmış ve iki değer ortalaması esas alınmıştır. Leptin düzeyi için sensitivite 0.10 ng/ml'dir. Yani minimum tespit edilebilir düzey 0.10 ng/ml kabul edilmiştir.

İstatistiksel analizlerde, maternal BMI, maternal leptin düzeyi, fetal ağırlık, fetal leptin düzeyi, plasental ağırlık arasındaki ilişki lineer korrelasyon testi ile değerlendirildi. Gruplar arası alkol ve sigara kullanımı, preeklamsi varlığı ve cinsiyet dağılımı ki-kare testi ile değerlendirilmiş; $p < 0.05$ ise anlamlı kabul edilmiştir. Yine gruplar arası fetal ağırlık, plaseenta ağırlığı, fetal leptin düzeyi, maternal leptin düzeyi, anne BMI ve anne yaşı bağımsız gruplar için student-t testi ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya Göztepe SSK ve Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Doğumhanesine başvuran 51 gebe kadın dahiledilmiştir. Bunlardan 30 olgu IUGR'lı gebeliğe sahip olup, grup I, 21 olgu ise normal fetal gelişmeye sahip gebeliği olup grup II olarak sınıflandırılmışlardır (Tablo I).

Tablo I

	Olgu sayısı	Olgu yüzdesi
IUGR mevcut (grup I)	30	58.8
IUGR yok (grup II)	21	41.2
Toplam	51	100

Tablo I'de gruplar arası olgu sayısı ve yüzdesi açısından dağılımı görülmektedir.

Her iki grup, birbiriyle maternal yaş, parite ve doğum anındaki gestasyon haftası açısından karşılaştırılmışlardır. Grup I'de ortalama maternal yaş 27.46 ± 5.56 (19-33 yaş arasında değişmekte); grup II ise ortalama 27.38 ± 4.06 (21-35 arası değişmekte) olarak hesaplanmıştır. Her iki grup arasında maternal yaş açısından anlamlı istatistiksel bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Gestasyonel hafta açısından grup I'de ortalama gestasyon haftası 39.13 ± 2.01 hf (33-42 hafta arasında); grup II'de ise ortalama 40.14 ± 0.85 hf (39-41 hafta arası) tespit edilmiştir. Her iki grup arasında gestasyonel hafta açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo II).

Parite açısından her iki grup karşılaştırıldığında grup I'de 13 multipar, 17 primipar, toplam 30 olgu, grup II'de ise 13 multipar, 8 primipar toplam 21 olgu tespit edilmiştir. Her iki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında $p=0.1916$ olarak bulunmuştur (yani $p>0.05$). Anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Tablo III).

Tablo II

	Grup I	Grup II	p değeri
Maternal yaş (yıl)	$27.46 \pm SD 5.56$	$27.38 \pm SD 4.06$	$p>0.05$
Gestasyonel hafta (hf)	39.13 ± 2.01	40.14 ± 0.85	$p>0.05$

Tablo II'de maternal yaş ve gestasyonel hafta olarak demografik karakteristiklerin dağılımı görülmektedir.

Tablo III

	Grup I	Grup II	p değeri
Multipar	13	13	$p>0.05$
Primipar	17	8	$p>0.05$
Toplam	30	21	

Tablo III'te pariteleri açısından her iki gruptaki dağılım görülmektedir.

Gelişme geriliğine etkisi olabilecek 3 faktör; sigara ve alkol kullanımı ve preeklamsi varlığı açısından her iki grup karşılaştırılmıştır. Grup I'de alkol kullanan yalnız 1 olgu (%3.3), sigara kullanan yalnız 2 olgu (%6.7) tespit edilmiş, grup II'de ise sigara ve alkol kullanan hiçkimse olmadığı görülmüştür. Muhtemelen olgu sayısının az olması nedeniyle istatistiksel açıdan sigara ve alkol kullanımı açısından 2 grup arasında fark görülmemiştir.

Preeklamsi, grup I'de 6 olguda (%20) görülürken, grup II'de hiçbir olguda tespit edilmemiştir. Preeklamsi varlığı açısından her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur (Tablo IV).

Tablo IV

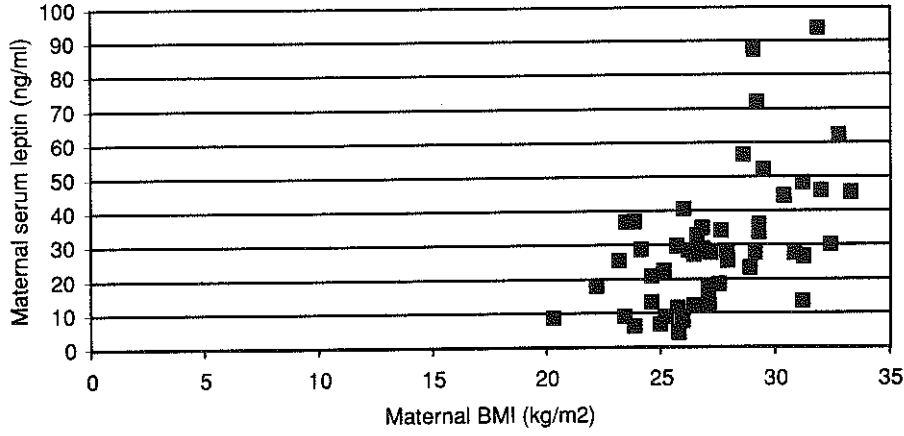
	Grup I	Grup II	p değeri
Alkol kullanımı	1 (%3.3)	–	p>0.05
Sigara kullanımı	2 (%6.7)	–	p>0.05
Preeklamsi varlığı	6 (%20)	–	p<0.05

Tablo IV'de gruplar arası sigara alkol kullanımı ve preeklamsi varlığı açısından dağılım görülmektedir.

Vücut kitlesi ile maternal serum leptin düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde lineer korrelasyonda BMI ile leptin düzeyi arasında $r=(\text{korrelasyon katsayısı})55.44$ olarak bulunmuştur. Bu değer orta derecede pozitif korrelasyona işaret etmektedir ($p<0.0001$).

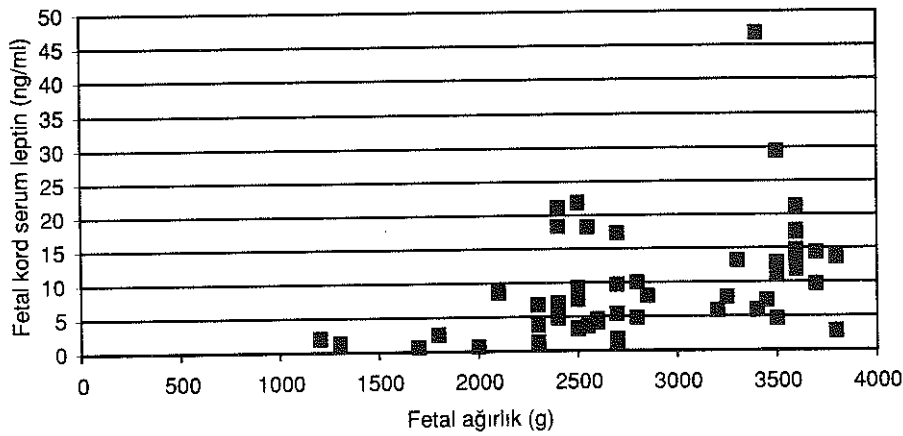
Ortalama maternal leptin düzeyi 29.46 ng/ml (4.25-93.85 ng/ml arasında); maternal BMI ise ort. 27.37 kg/m² (20.31-33.29 kg/m² arasında) tespit ettik (Grafik I).

Grafik 1: Maternal BMI ve maternal serum leptin düzeyi arasındaki ilişki

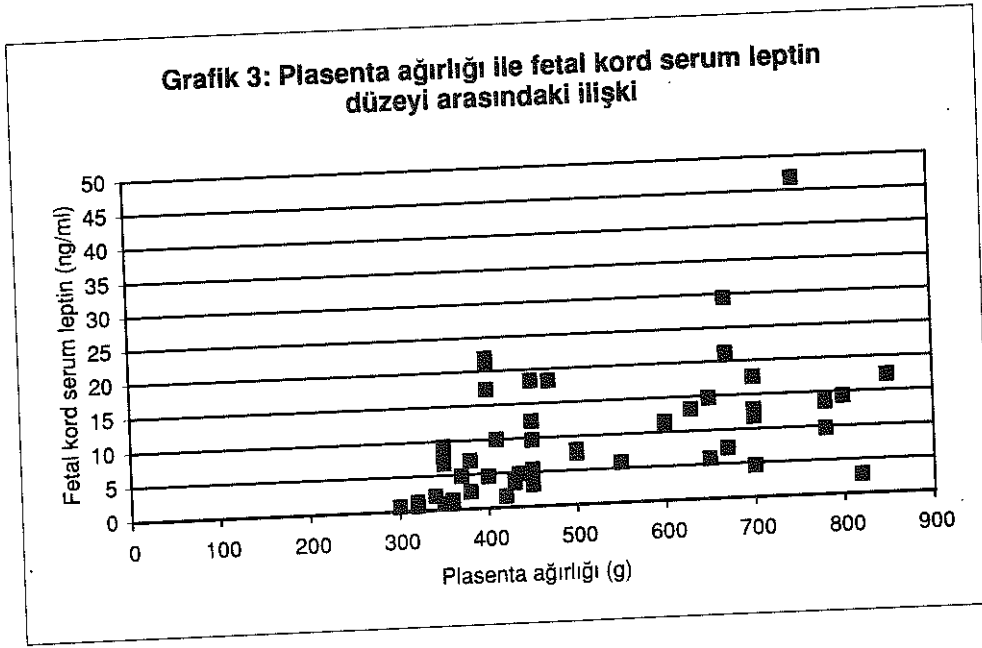


51 olguda fetal ağırlık ve fetal kord serum leptin düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde ($r=40.48$) pozitif bir korrelasyon tespit edilmiştir. Fetal ağırlık 1200-3800 g arasında, fetal serum leptin düzeyi ise 0.66-29.44 ng/ml arasında değişmektedir (Grafik II).

Grafik 2: Fetal ağırlık ile fetal kord serum leptin düzeyi arasındaki ilişki

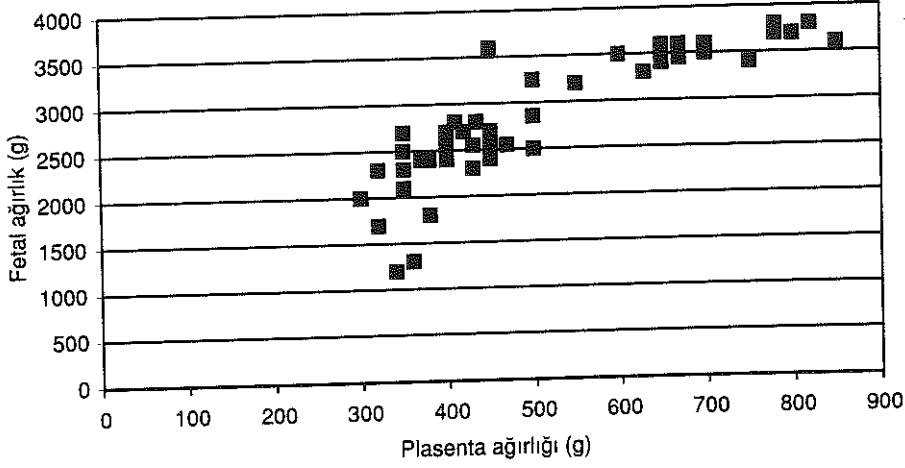


51 olguda plasenta ağırlığı ve fetal kord serum leptin düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde $r=42.03$ pozitif korrelasyon tespit edilmiştir. Plasenta ağırlığı (ortalama 540.3 g) 320-850 g arasında, fetal kord serum leptin düzeyi ise (ortalama 10.1 ng/ml) 0.66-29.44 ng/ml arasında değişmektedir (Grafik III).



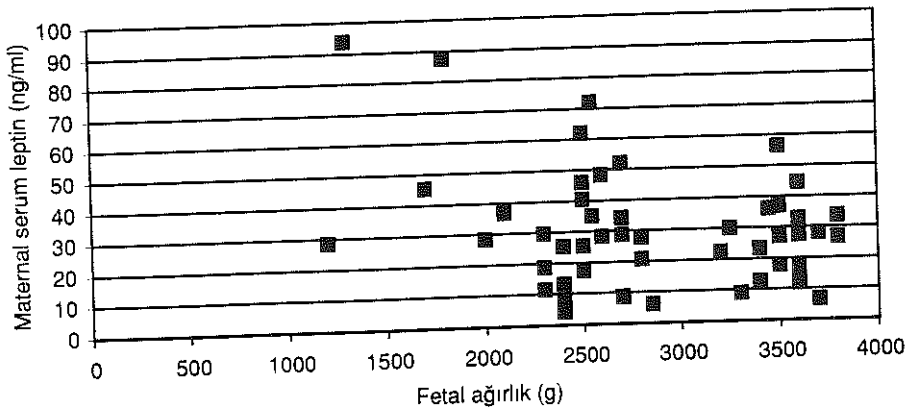
51 olguda plasenta ağırlığı ile fetal ağırlık arasındaki ilişki incelenmiş ($r=87.01$) aralarında güçlü pozitif korrelasyon olduğu tespit edilmiştir. Plasenta ağırlığı (ortalama 540.3 g) min. ve max. 320-850 g arasında, fetal ağırlık ise (ortalama 2952 g) 1200-3800 g arasında değişmektedir (Grafik IV).

Grafik 4: Plasenta ağırlığı ve fetal ağırlık arasındaki ilişki



Tüm olgular fetal ağırlık ve maternal serum leptin düzeyi açısından karşılaştırıldığında aralarında negatif bir korrelasyon olduğu tespit edilmiş olup $r=-33.99$ olarak hesaplanmıştır. Bu zayıf bir negatif korrelasyondur (Grafik V).

Grafik 5: Fetal ağırlık ve maternal serum leptin düzeyi arasındaki ilişki



Grup I ve grup II, fetal ağırlık, plasenta ağırlığı ve fetal leptin düzeyi açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı derecede grup I'de değerler düşük bulunmuştur. Fetal ağırlık grup I'de 30 olguda ortalama 3278 ± 411 g (1200-2850 g arasında), grup II'de 21 olguda ortalama 3526 ± 165 g (3200-3800 g arasında) hesaplanmış olup p değeri <0.05 'tir.

Plasenta ağırlığı grup I'de ortalama 403 ± 54 g (320-500 g arasında), grup II'de ise ortalama 677 ± 102 g (450-850 g) olarak hesaplanmıştır ($p < 0.05$).

Fetal leptin düzeyi grup I'de ort. 7.06 ± 6.2 ng/ml (0.69-21.90 ng/ml arasında) grup II'de ortalama 13.14 ± 9.97 ng/ml (2.74-29.44 ng/ml arasında) hesaplanmıştır ($p < 0.05$).

Maternal leptin düzeyi, maternal BMI grup I ve grup II arasında karşılaştırılmış, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Maternal leptin düzeyi grup I'de ortalama 33.15 ± 22.8 ng/ml (4.25-93.85 ng/ml arasında), grup II'de ortalama 25.82 ± 12.21 ng/ml (6.66-56.56 ng/ml) olarak hesaplanmıştır ($p > 0.05$).

Maternal BMI grup I'de ortalama 27.15 ± 3.06 kg/m² (20.31-33.29 kg/m² arası), grup II'de ortalama 27.59 ± 2.78 kg/m² (22.20-32.44 kg/m² arasında) olarak hesaplanmıştır ($p > 0.05$) (Tablo V).

Tablo V

	Grup I		Grup II		p değeri
	ortalama	SD	ortalama	SD	
Fetal ağırlık (g)	2378	411	3526	165	p<0.0001
Plasenta ağırlığı (g)	403.5	54.8	677.1	102.1	p<0.0001
Fetal serum leptin (ng/ml)	7.06	6.2	13.14	9.97	p<0.001
Maternal serum leptin (ng/ml)	33.11	22.8	25.82	12.21	p>0.05
Maternal BMI (kg/m ²)	27.15	3.06	27.59	2.78	p>0.05

Tablo V'te grup I ve II'de fetal ağırlık, plasenta ağırlığı, fetal serum leptin, maternal serum leptin ve maternal BMI değerleri karşılaştırılmıştır.

Gruplar arası fetal cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde, grup I'de 10 erkek (%33.3), 8 kız (%38) bebek doğmuştur. Her ne kadar grup I'de kız bebekler, grup II ise erkek bebekler fazla görünse de, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir (Tablo VI). Yani gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktur.

Tablo VI: Fetal Cinsiyetlere Göre Gruplar Arası Dağılım

	Grup I		Grup II	
	sayı	(%)	sayı	(%)
Erkek	10	33.3	13	61
Kız	20	66.7	8	38
Toplam	30	100	21	100

Her iki grup birarada fetal serum leptin düzeyi ve fetal cinsiyetler açısından karşılaştırılmıştır. Erkeklerde ortalama fetal leptin düzeyi 7.5 ± 5.79 ng/ml, kızlarda ise ortalama 11.42 ± 10.06 ng/ml olarak bulunmuştur. Ortalama değerler kız fetuslarda daha yüksek görülsede istatistiksel testler kullanıldığında (gerek student-t testi gerekse Mann Whitney U testi) aradaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo VII).

Tablo VII: Fetal Serum Leptin Düzeyi ile Fetal Sex Arasındaki İlişki

	Fetal cinsiyet		p değeri
	Erkek	Kız	
Fetal serum leptin düzeyi (ng/ml)	7.55 ± 5.79	11.42 ± 10.06	$p > 0.05$

Grup I ve grup II ayrı ayrı fetal leptin düzeyi ve cinsiyet dağılımı açısından incelendiğinde; grup I'de erkekler ($n=10$) ve ort. fetal leptin düzeyi 5.25 ± 5.50 ng/ml, kızlar $n=20$ ve ortalama fetalleptin düzeyi 7.96 ± 6.57 ng/ml olarak tespit ettik. Grup I'de fetal leptin düzeyleri açısından kızlar ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Grup II'de ise erkekler $n=13$ ve ortalama fetal leptin düzeyi 9.32 ± 5.57 ng/ml; kızlar $n=8$ ve ort. fetal leptin düzeyi 20.07 ± 12.21 ng/ml olarak tespit ettik. Grup

II'de istatistiksel olarak anlamlı derecede, kızlarda fetal leptin düzeyi, erkeklere oranla belirgin olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo VIII).

Tablo VIII: Gruplar Arası, Fetal Leptin Düzeyi ve Cinsiyetler Arası Dağılım

	Grup I		Grup II	
	n	Fetal leptin (ng/ml)	n	Fetal leptin (ng/ml)
Erkek	10	5.25 ± 5.50	13	9.32 ± 5.57
Kız	20	7.96 ± 6.57	8	20.07 ± 12.21

TARTIŞMA

Leptin proteohormonunun yiyecek alınımı ve enerji harcanması regülasyonunda, enerji hemostazının sağlanmasında ve segonder olarak vücut ağırlığının regülasyonunda önemli bir yer aldığı gösterilmiştir (52). Biz bu çalışma ile maternal ve fetal leptin düzeyleriyle vücut ağırlığı arasındaki ilişkiyi, fetal gelişmede bir marker olarak kullanıp, kullanamayacağımızı gösterebilmek amacıyla yaptık.

Vücut ağırlığı ve serum leptin düzeyleri arasında pozitif bir korrelasyon olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Considine ve ark. (35) yaptıkları çalışmada insan serum leptin konsantrasyonu ile hem vücut yağ kitlesi yüzdesi, hem de BMI değeri arasında pozitif bir korrelasyon olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada BMI değeri erkeklerde 27.3 kg/m^2 , kadınlarda 27.8 kg/m^2 ve üzeri obezite sınırı olarak kabul edilmiş ve 27 obez, 27 normal kiloda olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Obezlerde ortalama serum leptin konsantrasyonu $31.3 \pm 24.1 \text{ ng/ml}$, normal kilolularda $7.5 \pm 9.3 \text{ ng/ml}$ bulunmuş ve vücut yağ oranı yüzdesi ile serum leptin düzeyi arasında güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($r=85.0$, $p<0.001$). Mary Ann Banerji ve ark. (58) total subkutanöz adipoz doku hacmi ile serum leptin düzeyleri arasında güçlü bir pozitif korrelasyon tespit etmişlerdir. Ostlund RE ve ark. (57) yaptıkları çalışmada 204 normal ve obez olgu çalışmaya almışlar ve serum

leptin düzeylerini ölçmüşlerdir. Vücut yağ oranı ile plazma leptin düzeyi arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermişlerdir ($r=71.0$, $p<0.0001$).

Gebelik boyunca maternal serum leptin konsantrasyonları değişiklikleri Tamus P ve ark. (59) tarafından incelenmiştir. Tamus'un çalışmasında, 12. gestasyon haftasından terme kadar leptin düzeyleri ölçülmüştür ve serum leptin düzeylerinin I. ve II. trimesterde progresif olarak arttığı ve pik değere 28. haftada ulaşıldığı (ort. değer 27.6 ± 15.3 ng/ml) ve sonra hafif bir düşme olduğu tespit edilmiştir. Tamura ve arkadaşlarının (60) gebelikte leptin düzeylerini araştırdığı bir çalışmada 22. gestasyon haftasında ortalama 26.4 ± 22.0 ng/ml; 22-27. haftalar arasında 29.8 ± 24.5 , 28-33. haftalarda 27.7 ± 22.5 ng/ml; 34-39. haftalarda ise 25.2 ± 20.0 ng/ml bulunmuş ve 22-27. haftalarda pik değere ulaşıp, daha sonra hafif bir düşme olduğu tespit edilmiştir. Bu serum leptin değerleri BMI değişiklikleri ile korrele gitmektedir. Helland IB ve ark. (61) yaptıkları çalışmada ise 18. ve 35. gestasyon haftasındaki serum leptin düzeylerini karşılaştırmışlardır ve leptin düzeyinin 18. haftada $15 \mu\text{mol/L}\pm 9.0 \mu\text{mol/L}$ 'den 35. haftada $17.7\pm 10.7 \mu\text{mol/L}$ olduğunu ve istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını tespit etmişlerdir. Fakat BMI artışı iki grupta standardize edildiğinde, relatif olarak serum leptin düzeyleri arasında fark bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda da maternal serum leptin düzeyi değişikliklerinin primer olarak gebelik haftalarındaki fizyolojik değişikliklere bağlı olmayıp, BMI değişikliklerine bağlı olduğu düşünülerek; doğum anındaki BMI değerleri maternal serum leptin düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Maternal serum leptin düzeyi ile maternal BMI arasında pozitif korrelasyon tespit edilmiştir ($r=55.44$, $p<0.0001$).

Bu çalışmada gelişme geriliği olan olgularda (n=30) maternal BMI ortalama 27.15 ± 3.06 ; gelişme geriliği olmayan olgularda (n=21) maternal BMI 27.59 ± 2.78 kg/m^2 olarak hesaplanmıştır. Bu ortalama değerler (BMI 27.0 kg/m^2 üzeri obezite sınırı olarak alındığında) obezite sınırları içinde yer almaktadır ve iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunmamaktadır. Yine her iki grubu maternal serum leptin düzeyleri açısından incelediğimizde grup I'de ortalama 33.11 ± 22.8 ng/ml, grup II'de 25.82 ± 12.21 ng/ml olarak tespit ettik. Bu 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ayrıca serum leptin düzeyi gebe olmayan obez kişilerde bakıldığında ortalama 31.3 ± 24.0 ng/ml değeri tespit edilmiştir (62). Bu değer gebelik değerleri ile kıyaslandığında fark olmadığı görülmektedir. Sonuçta, gebelikteki maternal serum leptin düzeyi değişikliklerinden primer sorumlu etkenin maternal BMI değeri olduğunu düşünmekteyiz. Fetal gelişme geriliği bulunan ve bulunmayan gebeliklerdeki maternal serum leptin düzeylerinin fark göstermediği ve gelişme geriliğinin tanısında iyi bir parametre olmadığı sonucuna varılmaktadır. Tamura ve ark. (60) yaptıkları çalışma bizim bulgularımızı desteklemektedir. Çalışmalarında maternal serum leptin düzeylerinin, fetal gelişme geriliğinin tesbitinde iyi bir parametre olmadığı sonucuna varmışlardır. Bunlara karşın, maternal serum leptin düzeylerinin IUGR tanısında iyi bir parametre olduğunu savunan yayınlar da vardır. Shaarawy ve ark. (63) maternal serum leptin düzeyleri ile gestasyonel ağırlık ve fetal kord leptin düzeyi arasında pozitif bir korrelasyon olduğunu göstermiştir. Buna karşın Schubring ve ark. (64) maternal leptin düzeyi ile fetal ağırlık ve kord leptin düzeyinin korrele gitmediğini göstererek bizim bulgularımızı desteklemektedirler.

Fetal serum leptin düzeyinin göstergesi olarak doğum anında alınan fetal kord serum leptin düzeyleri ölçülmüştür. Literatürde yapılan çalışmalarda venöz ve arterial kord kanı leptin düzeyleri karşılaştırıldığında önemli bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir (Schubring ve ark. (65), Tibor ve ark. (66). Biz her ihtimale karşın aradaki küçük farkları da ortadan kaldırmak için tüm olgularda venöz kord numuneleri aldık. Fetal ağırlık ve fetal kord leptin düzeyi arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, fetal ağırlık 1200-3800 g arasında (ort. 2952 g), fetal kord leptin düzeyi ise 0.66-29.44 ng/ml arasında (ort. 10.10 ng/ml) olarak tespit ettik. Bu iki değişken arasında pozitif bir korrelasyon söz konusudur ($r=40$, $p=0.03$). Tüm olgularda tespit edilen bu pozitif korrelasyon haricinde, iki grup birbiri ile karşılaştırıldığında grup I'de fetal ağırlığı ortalama 2378 ± 411 g; grup II ise 3526 ± 165 g olarak tespit ettik. Gruplar arası fetal ağırlık istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermektedir. Fetal serum leptin düzeyleri ise grup I'de 7.06 ± 6.2 ng/ml grup II'de 13.14 ± 9.97 ng/ml olarak ölçtük. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup, gelişme geriliği olan bebeklerdeki leptin serum düzeyi, belirgin olarak gelişme geriliği olmayan bebeklerden düşük tespit ettik.

O halde fetal serum leptin düzeyi, fetal gelişme geriliğinin tesbitinde iyi bir parametredir. Bizim bu bulgularımızı destekleyen pek çok çalışma vardır. Tamura ve ark. (58), fetal doğum ağırlığı ve fetal serum leptin düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. olguları gebelik öncesi BMI ve fetal gelişme geriliği olup olmamasına göre gruplayıp, karşılaştırmışlardır. Fetal ağırlık ile kord serum leptin düzeyleri arasında pozitif korrelasyon tespit etmişlerdir ($r=61$, $p<0.001$).

Akira Harigaya ve ark. (67) ise postpartum ilk dakikalarda ve postpartum 6. saatte olmak üzere iki kez leptin düzeyi ölçmüşler ve

aralarında önemli bir fark bulamamışlardır. Bu 28 olgudan 20'si AGA, 6'sı LGA ve 2'si SGA imiş. Serum leptin düzeyleri 6. saatte AGA'larda 4.4 ± 3.0 ng/ml, LGA'larda 12.8 ± 10.2 ng/ml, SGA'larda 1.6 ± 1.1 ng/ml bulunmuş olup, aradaki fark anlamlıdır. Yani gelişme geriliği olan grubun serum leptin düzeyleri de düşüktür. Aynı çalışmada 48. saatteki leptin değerleri de karşılaştırılmış, LGA ve AGA'larda belirgin düşüş tespit edilirken, SGA'ların leptin düzeyinde önemli bir değişiklik bulunmamıştır. Yine fetal büyüme ile kord serum leptin düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren diğer bir yayın H.A. Koistinen ve ark. ca (68) yayınlanmıştır. Bu çalışmada da fetal ağırlık ortalama SGA'larda 2385 g, LGA'larda 4655 g, AGA'larda ise 3362 g olarak bulunmuştur. Kord leptin düzeyleri ise SGA'larda 3.3 ± 0.5 µg/L, AGA'larda 14.5 ± 2.8 µg/L, LGA'larda ise 35.7 ± 8.0 µg/L olarak bulunmuştur. Leptin düzeyi ile fetal ağırlık arasında güçlü bir pozitif korrelasyon tespit etmişlerdir ($r=71$, $p<0.001$). Tibor Elt ve ark. (66) yaptıkları çalışmada kord serum leptin düzeylerinin fetal ağırlık ile ($r=40$, $p<0.002$), ağırlık/uzunluk oranı ile ($r=40$, $p<0.002$) ve BMI ile ($r=35$, $p<0.005$) korrele olduğunu göstermişlerdir. Term infantlarda postnatal yedinci günde ölçülen serum leptin düzeyleri, umbrikal arter leptin düzeyleri ile karşılaştırıldığında belirgin olarak düşüş tespit edilmiştir (4.50 ± 0.92 'ye karşın 0.61 ± 0.13 ng/ml). Matsuda ve ark. (69) 82 yenidoğanı incelemişlerdir. Doğum ağırlığı 2306-4128 g arasında değişirken, kord serum leptin düzeyleri 2.0-84.5 ng/ml ort. 19.9 ± 17.4 tespit edilmiştir. Fetal ağırlık ile serum kord leptin düzeyleri arasında pozitif korrelasyon olduğu tespit edilmiştir ($r=55$, $p<0.001$). Jaquet D ve ark. (70) 18-42. gestasyon haftalarındaki gebeleri çalışmaya almışlar, SGA olanlar ve olmayanlar olarak gruplara ayırmışlardır. SGA'lardaki serum leptin düzeylerinin belirgin olarak düşük olduğunu ve serum leptin düzeyleri ile

BMI arasında pozitif korrelasyon olduğunu tespit etmişlerdir. Clapp J.F. 3rd ve ark. (71) kord kanı leptin düzeylerini, maternal ağırlık, gebelikteki kilo alınımı, maternal vücut yağ yüzdesi, plasental ağırlık, doğum ağırlığı ve neonatal yağ kitlesi yüzdesi ile karşılaştırmışlar ve sadece neonatal yağ kitlesi ile serum kord leptin düzeyleri arasında önemli bir korrelasyon tespit etmişlerdir. Shekhawat PS ve ark. (72) 82 AGA, 47 LGA, 15 IUGR, 20 maternal diabetes mellitus (DM), 52 preterm çalışmaya almıştır. AGA'ların serum leptin düzeyi, doğum ağırlığı ile korrele ve LGA'lardan ve diabetiklerden belirgin olarak düşük olmakla beraber (4.01 ± 3.5 ng/ml) IUGR'larda ölçülen yüksek serum leptin düzeyi bizim çalışmamıza ve pek çok literatür sonuçlarına ters düşmektedir. Marchiri G ve ark. (73) kord serum leptin düzeylerinin logaritması ile doğum ağırlığı arasında pozitif korrelasyon olduğunu ($r=76$, $n=69$) tespit etmişler ve yenidoğandaki postnatal 4. günde %3-6 oranındaki kilo kaybına karşın, leptin düzeyinde %26 oranında azalma olduğunu göstermişlerdir.

Biz çalışmamızda fetal ağırlık ile en iyi korrelasyon gösteren parametrenin plasenta ağırlığı olduğunu tespit ettik. Fetal ağırlık 51 olguda 1200-3800 g arasında değişirken, plasental ağırlık 320-850 g arasında değişmektedir. Bu iki değişken arasında güçlü bir pozitif korrelasyon olduğunu tespit ettik ($r=87$, $p=0.0001$). Fetal serum kord leptin düzeyi ile plasenta ağırlığı arasındaki ilişki de incelendiğinde $r=42$, $p<0.0001$ değerlerinde pozitif korrelasyon olduğunu tespit ettik.

Plasentaları büyük olan AGA ve LGA'larda postnatal 48. saat ve 7. günde ölçülen serum leptin düzeylerinde; doğum anındaki kord serum leptin düzeylerine göre düşüş tespit edilmiş olması (67), vücut yağ (oranı) kitlesinden başka diğer bazı değişkenlerin de serum leptin düzeyi üzerinde

etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu durumu destekleyen diğer yayınlar ise şöyledir: Tibor ve ark. (66) doğum anında ve postnatal beşinci günde serum leptin düzeylerini ölçmüşler ve 8.47 ± 1.30 ng/ml karşın 1.25 ± 1.59 ng/ml değerlerini tespit etmişler, belirgin bir düşüş olduğunu göstermişlerdir ($r=0.77$, $p<0.0001$). Helland IB ve ark. (61) postnatal 4. ve 14. haftaya kadar artış gösterdiği tespit edilmiştir. Schubring ve ark. (74) da yine doğum sonrası fetal serum leptin düzeylerinde hızlı bir düşüş olduğunu göstermişlerdir. Matsuda ve ark. (69) postnatal 6. günde serum leptin düzeylerindeki hızlı düşüşe işaret etmekte ve bu düşüşün sebeplerini perinatal periyottaki hormonal ve nutrisyonel değişikliklere bağlamaktadır. Postnatal dönemde serum leptin düzeylerindeki hızlı düşüşün nutrisyonel değişikliklere bağlı olabileceği gibi asıl faktörün önemli bir leptin kaynağı olan plasenta olduğunu düşünülmüş ve böylece "plasental leptin" kavramı gündeme gelmiştir.

Hassink SG ve ark. (75) yenidoğanda serum leptin konsantrasyonunun, çocuklardakinden (Tanner I ve II evresinde) 3 kat yüksek olduğunu, böylece yenidoğanda adipozitlerin dışında leptin kaynağı olduğunu söylemişlerdir. Leptin mRNA'sının plasental dokudan kodlandığı da gösterilmiştir. Bu bulgular intrauterin ve neonatal gelişmede leptinin önemli bir role sahip olduğu ve plasentanın da fetus büyümesinde önemli bir leptin kaynağı olduğu vurgulanmıştır.

Bizim plasental ağırlık ve fetal serum leptin düzeyi arasındaki bulgularımızı destekleyen pek çok yayın mevcuttur. Koistinen HA ve ark. (68) plasental ağırlık ile leptin konsantrasyonu arasında $r=60$, $p<0.001$ şeklinde pozitif bir korrelasyon göstermişlerdir. Matsuda ve arkadaşları (74) fetal serum leptin düzeyi ile plasental ağırlık arasındaki ilişkiyi $r=37$,

$p=0.0004$ olarak bulmuşlardır. Fakat bu değerler bizim çalışmamızdaki kadar güçlü bir korrelasyon göstermemektedir.

Biz çalışmamızda ($n=51$), maternal serum leptin düzeyleri ile fetal ağırlığı karşılaştırdığımızda ($r=-.33$) oranında negatif bir korrelasyon tespit ettik. Fakat fetal gelişme geriliği olan ve olmayan gruplardaki maternal serum leptin düzeyi karşılaştırılırsa da fark olmadığını gözlemiştik. O halde daha geniş serilerde yapılacak çalışmalarda fetal ağırlık ve maternal leptin düzeyi arasındaki bu negatif korrelasyonun kaybolacağı kanısındayız.

Schubring ve ark. da (65) aynı değişkenleri karşılaştırdıklarında herhangi bir ilişki tespit etmemişlerdir. Buna karşın plasental ağırlık ile maternal plazma leptin düzeyleri arasında negatif korrelasyona işaret etmektedirler.

Çalışmamızda, gruplar fetal cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırıldığında, gelişme geriliği olan grup l'de $n=30$, olgunun $n=10$ erkek (%33.3), $n=20$ 'si kız (%66.7); gelişme geriliği bulunmayan grupta ise $n=21$ olgunun 13'ü erkek (%61), 8'i kız (%38) olarak tespit ettik. İstatistiksel olarak bu iki grubu karşılaştırdığımızda fetal cinsiyet dağılımı açısından fark olmadığını gözledik. Fetal serum leptin düzeylerinin, fetal cinsiyetlere göre dağılımını karşılaştırdık. Erkeklerde ortalama leptin düzeyi 7.55 ± 5.79 ng/ml, kızlarda ise ortalama 11.42 ± 10.06 ng/ml olarak tespit ettik. Kızlarda serum leptin düzeyi yüksek gibi, görülmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Madem ki fetal serum leptin düzeyi vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak artıyor ve madem ki, hormonal açıdan kızlarda ve erkeklerde belirgin bir farklılık olmuyor, o halde leptin düzeyleri açısından da cinsiyetler arasında fark görülmemesini normal karşılanırken, literatüre baktığımızda, kızlarda fetal leptin düzeyinin, erkeklerden belirgin olarak yüksek olduğunu

gösteren yayınlar bulduk. Tibor ve ark. (66) fetuslarda postpartum kord leptin düzeylerini erkeklerde 5.27 ± 0.86 ng/ml; kızlarda 9.76 ± 1.43 ng/ml olarak bulmuşlar ve erkeklerde anlamlı derecede düşüklük tespit etmişlerdir. Matsuda ve ark. (76) erkeklerde kord serum leptin konsantrasyonunu ortalama 15.3 ± 15.6 ng/ml; kızlarda 25.0 ± 18.0 ng/ml tespit etmişlerdir. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı derecede kızlarda leptin düzeyi yüksekliğine işaret etmektedir. Maria A. Tome ve ark. (77) doğum anında umbrikal kord leptin düzeyinin cinsiyetler arası dağılımını incelemişler. Erkeklerde ortalama 6.8 ± 0.9 µg/L, kızlarda ort. 12.9 ± 2.5 µg/L bulmuşlardır. Bu değerler kızlarda belirgin yüksekliği göstermektedir.

Helland ve ark. (61) 4. ve 14. postpartum haftalarda kızlarda ve erkeklerde ölçülen serum leptin düzeylerinden kızlarda belirgin olarak yükseklik olduğunu göstermişlerdir. Yapılan bu her üç çalışmada da kızlarda erkeklere oranla yüksek çıkan değerlerin sebebini açıklayacak kanıtlar bulunamamıştır.

Morio B ve ark. (78) yaptıkları yayında, yetişkinlerde, kadınlarda, serum leptin düzeyi logaritmanın, önemli bir değişken olduğu tespit edilen gliserolün, standart konsantrasyonlarında, erkeklere oranla belirgin derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Jenson ve ark. (79), kadınlarda ve erkeklerde ayrı ayrı vücut yağı oranı yüzdesi ile serum leptin düzeyini karşılaştırdıklarında herhangi bir fark tespit etmemişlerdir.

O halde bizim kanımızca, yetişkin kadınlarda yüksek bulunan serum leptin düzeyi, vücut yağ oranı yüzdesi ve/veya hormonal değişikliklere bağlıdır. Bu nedenle fetusta doğum sonrası bu değişkenler standart olduğuna göre bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz cinsiyetler arası serum leptin düzeylerinin farklılık göstermemiş olması doğaldır.

Bunlara karşın, her iki grup ayrı ayrı, fetal serum leptin düzeyi ve cinsiyet dağılımı açısından incelediğimizde farklı sonuçlar elde ettik. Grup I'de (IUGR olanlar) 10 erkek bebekteki ortalama leptin düzeyi 5.25 ± 5.50 ng/ml iken, 20 kız bebekte ortalama leptin düzeyini 7.96 ± 6.57 ng/ml olarak tespit ettik. Grup I'de fetal leptin düzeyi açısından cinsiyetler arasında fark olmadığını tespit ettik. Buna karşın grup II (IUGR olmayanlar)'de 13 erkek bebekte fetal leptin düzeyi ortalama 9.32 ± 5.57 ng/ml, 8 kız bebekte ortalama fetal leptin düzeyi 20.07 ± 12.21 ng/ml olarak tespit ettik. Grup II'de kızlarda leptin düzeyi, erkeklere göre belirgin olarak düşüktü. Bu durum normal yağ kitlesine sahip olan bebeklerde, cinsiyet farklılığına göre, farklı yağ kitlesi dağıtımından dolayı farklı leptin düzeyleri elde etmemizi sağlamış sağlayacak bilinmeyen faktörlerin varlığını düşündürmektedir. Bunlara karşın vücut yağ kitlesi çok az olan grup I'deki bebeklerde cinsiyetler arası farklılık zaten bulunmamıştır.

Biz bu çalışmada ayrıca sigara, alkol kullanımı ve preeklamsinin gelişme geriliği üzerine etkilerini araştırdık. Bulgularımıza göre gelişme geriliği olan grupta (n=1) %3.3 alkol kullanan, (n=2) %6.7 sigara kullanan olgu varken; gelişme geriliği olmayan grupta sigara ve alkol kullanan hiç bir olgu yoktur. Bu iki grup sigara ve alkol kullanımı açısından karşılaştırıldığında, fark olmadığını tespit ettik. Yapılan çalışmalarda Christos S. Montzonos ve ark. (80), sigara içen annelerde düşük doğum ağırlığı ve düşük kord leptin düzeyleri tespit etmişlerdir. Donahue RP ve ark. (81) kadınlarda ve erkeklerde ayrı ayrı vücut yağ oranı yüzdesi ve açlık plazma insülin düzeyi ile leptin arasında pozitif korrelasyon olduğunu; sigara ve alkol kullanımı ile ise negatif korrelasyon olduğunu tespit etmişlerdir.

Buna karşın Eliasson ve ark. (82) plazma leptin konsantrasyonu ile sigara içimi arasında pozitif bir korrelasyon olduğunu savunmuşlardır. Bizim alışmamızda sigara ve alkol kullanımının çok az sayıda olması nedeniyle; gruplar arası ve leptin düzeyleri ile karşılaştırma yapılması güvenilir sonuçlar almamızı etkilemiştir. Bu nedenle daha güvenilir ve doğru sonuçlar için sigara ve alkol kullanan gebelerde yapılan daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda preeklamsi varlığı açısından her iki grubu karşılaştırdığımızda, gelişme geriliği olan grupta n=6 olguda (%20 oranında) preeklamsi tespit ettik. Bu oran gelişme geriliğinde belirgin olarak yüksek preeklamsi varlığına işaret etmektedir. Preeklamsi muhtemelen, fetal ağırlığı etkileyerek fetal kord plazma leptin düzeylerinin gelişme geriliği olan grupta düşük bulunmasına sebep olmuştur.

ÖZET ve SONUÇ

Fetal gelişme geriliği, gerek perinatal gerekse postnatal dönemde mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli bir faktördür. Dolayısıyla bu durumun tespiti, mortalite ve morbiditede önemli derecede düşüşe sebep olacaktır. Bu çalışma ile amacımız fetal gelişme geriliğinin, tespitinde yeni kilometre taşları katetmektir.

Bu çalışma ile fetal kord leptin düzeyinin ve plasenta ağırlığının (büyüklüğünün) tespiti ile fetal gelişme geriliği bulunan gebeliklerin tespit edilebileceğini düşünmekteyiz. Bunlara karşın maternal serum leptin düzeylerinin ve maternal BMI'in önemli parametreler olmadığını düşünüyoruz.

Cinsiyet farklılığının leptin düzeyi üzerine etkisinin belki de şu an için bilemediğimiz bazı hormonal ve fizyolojik faktörlerin etkisiyle değişebileceğini, bunun için daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Çünkü cinsiyet dağılımını tüm olgularda, IUGR olanlarda, IUGR olmayanlarda, fetal leptin düzeyi açısından ayrı ayrı incelediğimizde farklı sonuçlar aldık. Tüm bireyler ve IUGR olanlarda cinsiyetler arası fetal leptin düzeyi açısından fark bulunmaz iken; IUGR olmayanlarda kızlarda belirgin olarak yüksek değerler elde ettik.

Sigara-alkol kullanımı ve preeklamsinin fetal gelişme üzerinde önemli faktörler olacağı ve dolaylı ya da direkt olarak fetal leptin düzeylerini

etkileyebileceği görüşündeyiz. Fakat bu değişkenlerin etkisinin açıklanabilmesi için, bağımsız değişkenler şeklinde ve geniş çalışma gruplarında çalışmanın tekrarlanması görüşündeyiz. Çünkü bizim çalışmamızda IUGR olup da sigara ve alkol kullananlar çok az sayıda olmakla birlikte, IUGR olmayan olgularda hiç sigara ve alkol kullanımı bulunmamaktaydı. Ayrıca fetal vücut ağırlığı, plasenta ağırlığı, maternal kilo alınımı gibi pek çok leptin düzeyini etkileyebilecek faktörün standardize edilmesi gerekmektedir.

Belki de ileride gebelik haftaları boyunca değişen fetal leptin düzeyi değişikliklerinin bir normogramı çıkartıldığında, intrauterin gelişme geriliğinden şüphe edilen olgularda, invazif bir yöntem olmakla birlikte, fetal kan örnekleme yapılarak, fetal leptin düzeyi tayin edilip, normogramlarla kıyaslanarak fetal gelişme geriliği olup olmadığı kesin olarak söylenebilecektir. Böylece kesin tanı almış IUGR'lı olgularda perinatal ve postnatal dönemlerde daha dikkatli takip edilecek ve risk varlığında yaklaşımlar ve tedaviler değiştirilerek, sonuçta mortalite ve morbidite önemli ölçüde azaltılmış olacaktır.

KAYNAKLAR

1. McCormick MC. The contribution of low birth to infant mortality and childhood mortality. *N. Engl. J. Med.* 312-82, 1985.
2. Frigoletto F. National Institute of Health publication no: 84667, 1986.
3. Textbook of Medicine of the Fetus and Mother Second Edition 1999.
4. Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, et al. *Lancet* 1960; 1:787-789.
5. Rochelson B, Kaplan C, Guzman E. et al. *Obst. Gynecol* 1990; 75:59-63.
6. Lieberman E, Gremy I, Long JM, et al. Low birth weight at term and the timing of fetal exposure to maternal smoking. *Am. J. Public Health* 1994; 84:1127-31.
7. Suzuki K, Minei LJ, Johnson EE. Effect of nicotine upon uterine blood flow in pregnant rhesus monkey. *Am. J. Obst. Gyn.* 1980; 136:1009-1013.
8. Kaye K, Elkind L, Goldberg A et al. *N Y State J. Med.* 1989; 89:256-261.
9. Hislop A, Fairweather DV, Blackwell RJ, et al. *Br. J. Obstetric Gynec.* 1984; 91:835-842.
10. Moesinger A, Fewell J, Stark R. Lung hypoplasia, and breathing movements following oligohydramnios, in fetal lambs. London Academic Press 1985; 293-98.
11. Textbook of Williams Obstetrics 19th Edition 1993.
12. Textbook of Neonatology 1998, Growth Disorders.

13. Clifford SG. Postmaturity with plasental dysfunction. J. Pediat. 44:1, 1954.
14. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M et al. Pediat. 32:793, 1963.
15. Koops BL, Morgan L and Battaglia FC. Neonatal mortality risk in relation to birth weight. Update J. Pediat. 101:969, 1982.
16. Low JA, Galbraith RS, Muri D et al. Intrauterin growth retardation. Am. J. Obst. Gyne. 142:670-677, 1982.
17. Soothill PW, Nicolaides KH, Campbell S. Br. Med. J. 294:1051, 1987.
18. Ferguson AC, Lawlor GJ, Neumann CG. Decreased rosette forming lymphocytes in IUGR. J. Pediat. 85:717, 1974.
19. Textbook of Gleicher 1998, Principle practice of medical therapy in pregnancy.
20. Crosby WM. Studies on fetal malnutrition AJDC 1991 145:871.
21. Stein Z, Surser M, Saegner G et al. Nutrition and mental performance. Science, 1972; 178:708.
22. Niswander KR, Singer JE, Westphal M, et al. Weight gain during pregnancy and prepregnancy weight. Obst. Gynecol. 1969; 33:482.
23. Hytten FE. Nutrition in pregnancy. Postgrad Med. J. 1979; 55:295.
24. Olson C, Wilson J, Pitkin RM. Nutrition during pregnancy and loctation. National Academy Press 1992.
25. Nutrition during pregnancy. Amer. Col. Obst. Gyne. Technical Bulletin 1993; 179.
26. Sokol RJ, King KC. Obesity in pregnancy. Obst. Gyne. 1980; 56:446.
27. Wilson – Foster – Krononberg – Larsen. Williams Textbook of Endocrinology 9th Edition 1998.

28. Isse N, Ogawa Y, Tamura N, Masuzaki H. Structural organization and chromosomal assignment of human obese gene. *J. Biol. Chem.* 1995; 270:27728.
29. Green ED, Maffei M, Braden VV. Human obese gene: *Genome Res* 1995; 5:5-12.
30. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M. *Nature* 1994; 372:425-432.
31. Mades T, Boguski MS, Bryant SH. *FEBS Lett* 1995; 373:13-18.
32. Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Nyce MR. Evidence against either a premature stop codon or absence of obese gene mRNA in human obesity. *J. Clin. Invest* 1995; 95:2986-2988.
33. Lonquist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M: *Nature Med* 1995; 1:950-953.
34. Hamilton BS, Paglia D, Kwan AYM. *Nature Med.* 1995; 1:953-956.
35. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334:292-295.
36. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE. Measurement of plasma leptin and ob mRNA in obese and weight reduced subjects. *Nature Med.* 1995; 1:1155-61.
37. Na Z, Gingerich RL, Santiago JV. RIA of human leptin in human plasma. *Clin. Chem.* 1996; 42:942-46.
38. Haffner SM, Stern MP, Miettinen H, Wei M. Leptin concentrations in diabetic and non-diabetic Mexican-Americans. *Diabetes* 1996; 45:822-824.
39. Hickey MS, Israel RG, Gardiner SN, Considine RV. Gender differences in serum leptin levels in humans. *Biol. Chem. Mol Med.* 1996; 59:1-6.

40. Segal KR, Landt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 1996; 45:988-991.
41. Hassink SG, Sheshow DV, de Lancey E, Opentanova I. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatr.* 1996; 98:201-203.
42. Kolaczynski JW, Ohanresian J, Considine RV, Marco C. Response of leptin to short term and prolonged overfeeding in humans. *J. Clin. Endocr. Metab.* 1996; 91:4162-65.
43. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Lollman B. Leptin levels reflect body lipid content in mice. *Nature Med.* 1995; 1:1311-1314.
44. Cusin I, Sainsburg A, Doyle P, Rohrer-Jean-Renaud F. The obese gene and insulin. *Diabetes* 1995; 44:1467-1470.
45. Saladin R, De Vor P, Guerre Millo M, Leturque A: Iransient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995; 337:527-529.
46. Mac Dougald OA, Hwang CS, Fan H, Lane MD. Regulated expression of the obese gene product leptin in white adipose tissue. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1995; 92:9034-9037.
47. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G. Acut and chronic effect of insulin on leptin production in humors. *Diabetes* 1996; 45:699-701.
48. Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J. Plasma leptin and insulin relationship in obese and non obese humans. *Diabetes* 1996; 45:695-698.
49. Murakami T, Iida M, Shima K. Dexametasone regulates obese expression in isolated rat adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 214:126-127.

50. Slieker LJ, Sloop KW, Surface PL, Kriauciunas A. Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids, and cAMP. *J. Biol. Chem.* 1996; 271:5301-04.
51. Devos P, Salandin 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; 270:15958-15961.
52. Compfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269:546-549.
53. Schwartz MW, Baskin DG, Bukowski TR, Kurjper JL, Foster D. Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic NPY. *Diabetes* 1996; 45:531-535.
54. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 1996; 17:305-311.
55. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR. Decreased cerebrospinal fluid-serum leptin ratio in obesity. *Lancet* 1996; 348:159-161.
56. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N. Nonadipose tissue production of leptin. *Nat Med.* 1997; 3:1029-1033.
57. Oslund RE Jr, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariter. *J. Clin. Endocr. Metab* 1996; 81:3909-13.
58. Mary Ann Banerji, Nuzhat Faradi, Rajesh-Atluri. Body composition, visceral fat, leptin, and insulin resistance in Asian Indian Men. *J. Clin. Endocr. Met.* 1999; 84:137-144.
59. Tamas P, Sulyok E, Szabo I, Vizer M, Ertl T. Changes of maternal serum leptin levels during pregnancy. *Gynecol. Obstet. Invest* 1998; 46(3):169-71.

60. Tamura MD, Robert L, Goldenberg MD, Kelly E, Johnston and Suzzane P Cliver. Serum leptin concentrations during pregnancy and their relationship to fetal growth. *Obstet. Gynecol.* 1998 March; 91:389-395.
61. Helland IB, Reseland JE, Saugstad OD, Drevon CA. Leptin levels in pregnant women and newborn infants: gender differences and reduction during neonatal period. *Pediat.* 1998 March; 101(3):E(12).
62. Robert V, Considine, Jose F Caro. Leptin: Genes, concepts and clinical perspective. *Horm. Res.* 1996; 46:249-256.
63. Shaarawy M, el-Mallah SY. Leptin and gestational weight gain: relation of maternal and cord blood leptin to birth weight. *J. Soc. Gynecol. Investing* 1999; 6(2):70-73.
64. Schubring C, Englaro P, Siebler T, Blum WF. Longitudinal analysis of maternal serum leptin levels during pregnancy at birth and up to six weeks after birth. *Horm Res.* 1998; 50(5):276-83.
65. Schubring C, Kiess W, Rascher W. leptin concentrations in amniotic fluid venous and arterial cord blood and maternal serum. *Eur. J. Pediat.* 1996; 155:830-834.
66. Tibor Ertl, Simon Funke, Ilona Sarkany, Istwan S Zabo. Postnatal changes of leptin levels in full term and preterm neonates: Their relationship to IUGR segender and testosterone. *Biol. Neonate* 1999; 75:167-176.
67. Harrigaya A, Nagashima K, Yasushi Nako. Relationship between concentrations of serum leptin and fetal growth. *J. Clin. Endocr. Met.* 1997; 82:3281-3284.
68. HA Koistinen, VA Koivisto, S Andersson Karonen. Leptin concentrations in cord blood correlates with intrauterin growth. *J. Clin. Endocr. Met.* 1997; 82:3328-3331.

69. Matsuda J, Yokota J, Iido M, Murakami J, Yamada M. Dynamic changes in serum leptin concentrations during the fetal and neonatal periods. *Pediatr. Res.* 1999; Jan 45:71-75.
70. Jaquet D, Leger J, Levy-Marchal C, Oury JF. Ontogeny of leptin in human fetus and newborns: effect of IUGR on serum leptin concentration. *J. Clin. Endocr. Metab.* 1998; 83:1243-46.
71. Clapp JF 3rd, Kiess W. Cord blood leptin reflects fetal fat mass. *J. Soc. Gynecol. Investing* 1998; 5(6):300-303.
72. Shekhawat PS, Garland JS, Shivpuri C, Mick GS. Neonatal cord blood leptin: Its relationship to birth weight, body mass index, maternal diabetes and steroid. *Pediatr. Res.* 1998; 43:338-43.
73. Marchini G, Fried G, Oslund E, Hagenas L. Plasma leptin in infants: relationship to birth weight and weight loss. *Pediatrics* 1998; 101:429-32.
74. Schubring C, Siebler T, Englora P, Blum WF. Rapid decline of serum leptin levels in healthy neonates after birth. *Eur. J. Pediatr.* 1998; 157:263-264.
75. Hassink SG, de Lancey E, Sheslow DV, Smith-Kirvan SM, O'Conner DM. Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development. *Pediatr.* 1997; 100(1):E1.
76. Matsuda J, Yokota I, Iido M, Murakami T. Serum leptin concentration in cord blood: relationship to birth weight and gender. *J. Clin. Endocr. Metab.* 1997; 82:1642-1644.
77. Maria A. Tome, Mary Lage, Jesus P. Comina, Carlos Dieguez. Sex-based differences in serum leptin concentration from umbilical cord blood at delivery. *European Jour. of Endocr.* 1997; 137:655-58.

78. Morio B, Gachon AM, Boirie Y, Rousset P. Lypelysis, fatness, gender and plasma leptin concentrations in healthy normal weight subjects. *Eur. Jour. Nutrition* 1999; 38:14-19.
79. Jenson MD, Hensrud D, O'Brien PC, Nielsen S. Collection and interpretation of plasma leptin concentration data in humans. *Obes. Res.* 1999; 7(3):241-245.
80. Christos S, Mantzoros, Varvarigon, Kaklamani. Effect of birth weight and maternal smoking on cord blood leptin concentrations of fullterm and preterm newborns. *J. Clin. Endocr. Metab.* 1997; 82:2856-2861.
81. Donahue RP, Zimmet P, Bean JA, Decourter M. Cigarette smoking, alcohol use, and physical activity in relation to serum leptin levels. *Ann. Epidemiol.* 1999; 9(2):108-13.
82. Eliasson B, Smith U. Leptin levels in smokers and long term users of nicotine gum. *Eur. J. Clin. Invest* 1999; 29(2):145-52.