

**T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PRETERM, TERM SGA, AGA, LGA, DİKORYONİK İKİZ
YENİDOĞANLARDA UMBLİKAL KORD KANI İNSÜLİN,
IGF-I, IGF-II, LEPTİN, ADİPONEKTİN, GHRELİN, REZİSTİN
VE VİSFATİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Emine Esin YALINBAŞ ŞENSES

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Neonatoloji Bilim Dalı

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2013

**T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PRETERM, TERM SGA, AGA, LGA, DİKORYONİK İKİZ
YENİDOĞANLARDA UMBLİKAL KORD KANI İNSÜLİN,
IGF-I, IGF-II, LEPTİN, ADİPONEKTİN, GHRELİN, REZİSTİN
VE VİSFATİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Emine Esin YALINBAŞ ŞENSES

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Neonatoloji Bilim Dalı

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr.M.Arif AKŞİT

ESKİŞEHİR

2013

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI
T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Emine Esin YALINBAŞ ŞENSES'e ait "Preterm, term SGA, AGA, LGA, dikoryonik ikiz yenidoğanlarda umbilikal kord kanı insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin düzeylerinin karşılaştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr.M.Arif AKŞİT Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Neslihan TEKİN Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Enver ŐİMŐEK Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıŐtır.

Prof. Dr. Bekir YaŐar
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Neonatoloji Bilim Dalında yapmış olduğum yan dal uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, her zaman desteklerini esirgemeyen, tezimin her aşamasında görüşlerinden ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. M. Arif AKŞİT'e teşekkür ve saygılarımı sunarım. Çalışmamın biyokimyasal analizlerini yapan Dr. Gönül ÜNVER'e, istatistiklerin yapımında yardımlarını ve değerli bilgilerini esirgemeyen Doç. Dr. Fezan MUTLU ŞAHİN'e, örneklerin toplanmasında yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Ali Haydar TURHAN'a ve projemize destek veren Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na teşekkür ederim.

ÖZET

Yalınbaş Şenses EE. Preterm, term SGA, AGA, LGA, dikoryonik ikiz yenidoğanlarda umbilikal kord kanı insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin düzeylerinin karşılaştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı Yan Dal Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013. İntrauterin gelişimin kontrol mekanizmaları ile ilgili çalışmalar, beyaz yağ dokusunun çok aktif bir endokrin organ olduğu ve adipositokinler olarak adlandırılan, metabolizma, enerji homeostazı ve büyümeyi modüle eden önemli bir grup hormon salgıladığını göstermiştir. Fetal büyüme üzerinde insülin ve IGF sisteminin güçlü etkileri yanında ghrelin ve leptin, adiponektin, rezistin ve visfatin gibi adipositokinler fetal hayatta adipositler ve plasenta tarafından eksprese edilmekte ve salınmakta olup obezite, hipertansiyon, insülin direnci ve tip 2 diabetes mellitus gibi kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların etyopatogenezinde önemli rol oynuyor olabilirler. Çalışmamızda term AGA, SGA, LGA, prematür ve ikiz yenidoğan olgularında kord kanı insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin düzeyleri ölçülmüş ve gruplar arası düzeyler karşılaştırılmış, antropometrik ölçümler, gestasyonel yaş ve birbirleri ile korelasyon analizi ve regresyon analizi yapılmıştır. Gruplar arası insülin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. AGA ve LGA gruplarında IGF-I, IGF-II ve leptin düzeyleri, SGA, prematür ve ikiz gruplarından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuşken AGA grubunda IGF-I düzeyi LGA grubundan daha düşüktür. AGA grubu adiponektin düzeyi sadece prematür grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmışken SGA grubu adiponektin düzeyi AGA ve ikiz grupları ile benzer, prematür grubundan daha yüksek, LGA grubundan ise daha düşük bulunmuştur. LGA grubunda adiponektin düzeyi prematür ve ikiz gruplarından olarak daha yüksektir. AGA grubu ghrelin düzeyi sadece ikiz grubundan daha yüksek iken LGA grubunda ghrelin düzeyi SGA, prematür ve ikiz gruplarından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. SGA grubu visfatin düzeyi, AGA ve prematür gruplarından anlamlı olarak yüksek bulunmuşken, LGA ve ikiz grupları ile benzerdir Hipoglisemik yenidoğanlarda sadece insülin düzeyi normoglisemik olgulara göre anlamlı olarak daha yüksektir. Doğum ağırlığı, boy, baş çevresi ve ponderal indeks ile IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin ve ghrelin arasında pozitif bir korelasyon, ayrıca ponderal indeksle rezistin arasında zayıf pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Regresyon analizinde doğum ağırlığı üzerinde IGF-I, leptin ve adiponektinin etkili olduğu bulunmuştur. İnsülin sadece IGF-I ile pozitif korelasyon, IGF-I ise ayrıca rezistin ile negatif korelasyon göstermektedir. IGF-II, adiponektin ve ghrelin arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır. Rezistin ve visfatin düzeyleri negatif koreledir. Çalışma sonuçlarının değerlendirmesinde fetal glukoz metabolizmasında temel belirleyicinin insülin olduğu, fetal büyümenin kontrolünde başta IGF-I, leptin, adiponektin olmak üzere IGF-II, ghrelin ve adipositokinlerin kompleks etkileşiminin rol aldığı ve ayrıca SGA olgularında yüksek visfatinin ilerde metabolik sendrom gelişimi için prognostik değeri olan erken bir belirteç olabileceği yorumuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Umbilikal kord, adipositokinler, insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin, visfatin, glukoz, antropometri, doğum ağırlığı, fetal büyüme.

ABSTRACT

Yalinbas Senses EE. Comparison of umbilical cord insulin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponectin, ghrelin, resistin and visfatin levels in prterm, term SGA, AGA, LGA, dichorionic twin newborns. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Division of Neonatology, Thesis of Subspeciality of Neonatology, 2013.

Recent studies about mechanisms controlling intrauterine growth indicated that white adipose tissue is a highly active endocrine organ, secreting a range of hormones of importance in modulating metabolism, energy homeostasis and growth, collectively called adipocytokines. Beside well known potent effects of insulin and IGF system on fetal growth, ghrelin, leptin, adiponectin, resistin and visfatin are also expressed and secreted by placenta and adipocytes and suggested to incorporate regulation of fetal growth and speculated to have a role in future development of metabolic and cardiovascular disease including obesity, hypertension, insulin resistance and type II diabetes mellitus. We studied umbilical cord insulin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponectin, ghrelin, resistin and visfatin levels in term SGA, AGA, LGA, preterm and dichorionic twin newborns, compared levels between groups and correlation analysis was applied for gestational age, anthropometric measures and for studied parameters. Regression analysis was also applied. There was no significant difference in insulin levels between groups. IGF-I, IGF-II and leptin levels were significantly higher in AGA and LGA groups than SGA, preterm and twin groups. LGA group had higher IGF-I level than AGA group. Adiponectin level was found to be significantly higher in AGA group than preterm group. In SGA group adiponectin level was similar with AGA and twin groups, higher than preterm group and lower than LGA group. Adiponectin level in LGA group was also significantly higher than prematur and twin groups. Ghrelin level in AGA group was higher than twin group. LGA group had significantly higher ghrelin levels than SGA, preterm and twin groups. Visfatin level in SGA group was significantly higher than AGA and preterm groups and was similar with LGA and twin groups. In hypoglycemic newborns just insulin was found to be significantly higher than normoglycemic cases. Birth weight, length, head circumference and ponderal index were all positively correlated with, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponectin and ghrelin. Ponderal index was also weakly positively correlated with resistin. Regression analysis revealed that IGF-I, leptin and adiponectin affect birth weight. Insulin was positively correlated with IGF-I, IGF-I was also negatively correlated with resistin. There was positive correlation between IGF-II, adiponectin and ghrelin. Visfatin and resistin were found to be negatively correlated. It was concluded that major determinant of fetal glucose metabolism is insulin and fetal growth is regulated primarily by IGF-I, leptin, adiponectin and complex interaction of IGF-II, ghrelin and other adipocytokines. High visfatin level in SGA group can be an early prognostic marker of future developing metabolic syndrome.

Key words: Umbilical cord, adipocytokines, insulin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponectin, ghrelin, resistin, visfatin, glucose, anthropometry, birth weight, fetal growth.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Büyüme	4
2.1.1. Büyümenin Tanımı	4
2.1.2. Büyümeyi Etkileyen Faktörler	4
2.1.3. Büyüme Dönemleri	4
2.1.4. Fetal Büyüme	5
2.1.5. İntrauterin Büyümeyi Etkileyen Faktörler	5
2.1.6. Postnatal Büyüme	7
2.1.7. Postnatal Büyümeyi etkileyen Faktörler	8
2.1.8. Büyüme İzlemi	8
2.1.9. Yenidoğanda Antropometrik Ölçümler	11
2.2. Fetal Büyümede İnsülin ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri	13
2.2.1. İnsülin	13
2.2.2. İnsülinin Fetal Büyüme Üzerine Etkisi	13
2.2.3. IGF-I ve IGF-II Sistemi	14
2.3. Adipoz Dokunun Fonksiyonları ve Adipositokinler	17
2.3.1. Adipositokinlerin Fetal Büyümedeki Rolü	19
2.4. Leptin	19
2.4.1. Leptin ve Fetal Büyüme	21
2.4.2. Leptinin Enerji Dengesi ve Ağırlık Üzerine Etkileri	23
2.5. Adiponektin	24

	<u>Sayfa</u>
2.5.1. Adiponektin ve Fetal Büyüme	24
2.5.2. Adiponektinin Enerji Dengesi ve Ağırlık Üzerine Etkileri	26
2.6. Ghrelin	27
2.6.1. Ghrelin ve Fetal Büyüme	29
2.6.2. Ghrelinin Enerji Dengesi ve Ağırlık Üzerine Etkileri	30
2.7. Rezistin	31
2.7.1. Rezistin ve Fetal Büyüme	32
2.8. Visfatin	33
2.8.1. Visfatin ve Fetal Büyüme	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Çalışma Grubu	36
3.2. Serum İnsulin ve IGF-I düzeylerinin belirlenmesi	37
3.3. Serum IGF-II düzeylerinin belirlenmesi	37
3.4. Serum Leptin düzeylerinin belirlenmesi	37
3.5. Serum Adiponektin düzeylerinin belirlenmesi	37
3.6. Serum Ghrelin düzeylerinin belirlenmesi	38
3.7. Serum Rezistin düzeylerinin belirlenmesi	38
3.8. Serum Visfatin düzeylerinin belirlenmesi	38
3.9. İstatistiksel Değerlendirme	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	87
KAYNAKLAR	93

SİMGELER VE KISALTMALAR

Acrp30	Adipocyte complement-related protein of 30
AdipoR1	Adiponektin reseptörü 1
AdipoR2	Adiponektin reseptörü 2
AGA	Aproprate gestational age
AGRP	Agouti-related protein
apM1	Adipose most abundant gene transcript 1
ASP	Asilasyon uyarıcı protein
BH	Büyüme hormonu
DM	Diabetes Mellitus
DOHaD	Developmental Origin of Health and Diseases
FIZZ3	Found in inflammatory zone
GHR	Ghrelin
GHS-R	Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör
GBP28	Gelatin binding protein of 28
HESX1	Homeobox expressed in ES cells -1
IGFBP-1 :	İnsulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 1
IGFBP-2 :	İnsulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 2
IGFBP-3 :	İnsulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3
IGF-I :	İnsulin benzeri büyüme faktörü I
IGF-II :	İnsulin benzeri büyüme faktörü II
IGF-IR :	İnsulin benzeri büyüme faktörü I reseptörü
IGF-IIR :	İnsulin benzeri büyüme faktörü II reseptörü
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
IL-7	İnterlökin-7
IR	İnsülin reseptörü
İUBG :	İntrauterin büyüme geriliği
KRY	Kronik renal yetmezlik
LGA	Large for gestationel age
M6P	Mannoz-6-fosfat

MCH	Melanin konsantre edici hormon
MCP-1	Makrofaj ve monosit kemoatraktan protein-1
mRNA	Messenger Ribonükleid asit
NFKB	Nuclear factor kappa B
NPY	Nöropeptid Y
PAI-1	Plazminojen aktivator inhibitör-1
PBEF	Pre B cell colony enhancing factor
PC-1	Prohormon konvertaz-1
PC-2	Prohormon konvertaz-2
Pİ	Ponderal indeks
PIT1	Pituitary-specific transcription factor
POMC	Propiyomelanokortin
PPARG	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
PROP1	Paired-like homeobox 1
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
RAS	Renin anjiyotensin sistemi
RELM	Rezistin benzeri moleküller
SGA	Small gestational age
SHOX	Short stature homeobox
TNF- α	Tümör nekrozis faktör alfa
TZD	Thiazolidinedion
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
VKİ	Vücut kitle indeksi
VMN	Ventromedial nükleus

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
2.1. Gestasyon haftalarına göre büyüme eğrileri	9
2.2. Yenidoğanlar için ponderal indeks persentilleri	12
2.3. İnsülin-benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemi. IGF-I, IGF-II, IGF Bağlayıcı proteinler, IGF-I reseptörleri, IGF-II reseptörleri	16
2.4. Adipoz dokudan salgılanan ürünler	18
2.5. Vücutta düzenleyici rol oynayan leptinin etkileri	21
2.6. Adiponektinin adipoz doku ve periferel organlardaki etkileri	27
2.7. Vücutta enerji metabolizmasının dengelenmesinde leptin ve ghrelinin etkileri	29
2.8. Visfatinin insülin reseptörüne farklı bölgelerden bağlanması	33
4.1. Tüm grupların kan şekeri düzeyleri	47
4.2. Tüm grupların insülin düzeyleri	48
4.3. Tüm grupların IGF-I düzeyleri	48
4.4. Tüm grupların IGF-II düzeyleri	48
4.5. Tüm grupların leptin düzeyleri	49
4.6. Tüm grupların adiponektin düzeyleri	49
4.7. Tüm grupların ghrelin düzeyleri	49
4.8. Tüm grupların rezistin düzeyleri	50
4.9. Tüm grupların visfatin düzeyleri	50

TABLOLAR

	<u>Sayfa</u>
2.1. Yenidoğanda kullanılan başlıca antropometrik ölçümler	11
2.2. Adipoz dokudan salgılanan ürünler ve fonksiyonları	18
4.1. Grupların gebelik haftası ve antropometrik ölçümleri	40
4.2. Olguların kategorik değişkenler olan doğum şekli, cinsiyet ve kan şekeri grubu (normoglisemik/hipoglisemik) dağılımı	42
4.3. Grupların kan şekeri, insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin düzeyleri	45
4.4. Tüm olguların cinsiyete göre gebelik haftası, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, ponderal indeks, kan şekeri, insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin düzeyleri karşılaştırması	51
4.5. Tüm olguların doğum şekline göre gebelik haftası, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, ponderal indeks, kan şekeri, insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin düzeyleri karşılaştırması	52
4.6. Tüm olguların kan şekeri grubuna (normoglisemik/hipoglisemik) göre Gebelik haftası, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, ponderal indeks, kan şekeri, insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin düzeyleri karşılaştırması	53
4.7. Gebelik haftası ile insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin arasındaki korelasyon analizi	54
4.8. Doğum ağırlığı ile insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin arasındaki korelasyon analizi	55
4.9. Boy ile insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin arasındaki korelasyon analizi	56
4.10. Baş çevresi ile insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin arasındaki korelasyon analizi	57
4.11. Ponderal indeks ile insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin arasındaki korelasyon analizi	58
4.12. İnsülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatinin birbiri arasındaki korelasyon analizi	59
4.13. Doğum ağırlığı ile ilgili Robust Regresyon analizi sonuçları	60

1. GİRİŞ

Normal fetal büyüme fetüs, plasenta ve maternal ünitelerin birlikte kompleks etkileşimine bağlıdır. Büyüme, genetik, hormonal, büyüme faktörleri, beslenme ve anneye ait birçok faktör tarafından kontrol edilir (1). İntrauterin gelişimin kontrol mekanizmaları üzerinde yakın zamanda yapılmış olan çalışmalarda, beyaz yağ dokusunun çok aktif bir endokrin organ olduğu ve adipositokin adı verilen, metabolizmada, enerji homeostazında ve gelişmede önemli bir grup hormon salgıladığı gösterilmiştir (2).

Plasental yetmezlik ve besin maddelerinin yetersiz veya fazla gelmesi gibi intrauterin sorunlar adipoz doku miktarı ve fonksiyonu üzerinde uzun dönem etkilere neden olmaktadır (3). Fetal adipoz dokunun gelişimi transkripsiyon faktörlerinin besinlerin ve adipositokinlerin kompleks ilişkileri ile düzenlenmektedir.

Fetal büyümenin en önemli endokrin regülatörlerinden biri insülin, fetal pankreatik beta hücreleri tarafından gebeliğin ikinci yarısında salgılanmaya başlar ve somatik büyüme üzerine direkt anabolik etki yanında özellikle fetal insüline benzer büyüme faktörü (IGF-I) ile etkileşim yoluyla da etki gösterdiği bildirilmektedir (4).

Büyüme hormonu karaciğerde ve diğer hedef hücrelerde somatomedin veya insüline benzer büyüme faktörleri (IGF-I ve IGF-II) denilen proteinlerin yapımını tetiklemektedir. IGF'ler plazmada IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP'ler) denilen bir protein ailesine bağlı olarak dolaşırlar. Gerek IGF-I ve gerekse IGF-II'nin kompleks bir gen yapısı vardır. IGF'ler hücre büyümesi ve metabolizması için gerekli, önemli metabolik ve mitojenik faktörlerdir. Karaciğerde, kemik hücrelerinde ve diğer dokularda bulunurlar. IGF'ler tamamen olmamakla birlikte büyüme hormonu kontrolü altındadır. Dolaşımdaki IGF'ler somatik büyüme ile birçok doku ve hücre grubunun çoğalması için direkt endokrin etki göstermektedirler (5). Bu etkileri gerek in vivo gerekse in vitro ortamlarında geçerlidir. IGF'lerin ayrıca önemli otokrin ve parakrin etkilerinin olduğu düşünülmektedir (6). IGF-I ve IGF-II 'nin büyüme üzerindeki önemli etkileri hayvan deneylerinde gösterilmiştir (6, 7).

Leptin, iştah ve besin varlığında metabolizma gibi enerji rezervleri için endokrin sinyal rolü oynar. Leptin ve reseptörlerinin üretimi fetal ve plasental dokularda oldukça yaygındır (8). Term bebeklerdeki umbilikal leptin düzeyleri ile

plasenta ağırlığı ve fetal gelişim göstergeleri olan ağırlık, boy, baş çevresi, ponderal indeks, yağlanma ve kemik mineral içeriği arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca umbilikal leptin ve intrauterin gelişim üzerinde etkili olduğu bilinen insülin ve IGF-I gibi diğer hormonlar arasında da pozitif bir ilişki tespit edilmiştir. Böylece leptin, metabolizmanın kontrolü ve fetal dokuların olgunlaşmasında rol oynayan, fetal adipozite için endokrin bir belirteç olabilir (9). İntrauterin büyüme geriliği (İUBG) olan fetusların dolaşımında ve plasentalarında düşük leptin seviyelerinin olduğu, diyabetik annelerin makrozomik bebeklerinde yüksek konsantrasyonda olduğu saptanmıştır (8, 9).

Adiponektin insülin duyarlı dokularda glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde rol alır (10). Leptinin aksine adiponektin konsantrasyonları vücut ağırlığı ve yağ dokusu miktarı ile ters orantılıdır. Fetal büyüme üzerinde düzenleyici bir etkisinin olduğu düşünülmektedir. Bir çok çalışmada kord kan adiponektin seviyeleri ve doğum ağırlığı arasında pozitif bir korelasyon bildirilmiştir (11). Bu pozitif korelasyon adiponektin tarafından arttırılmış insülin duyarlılığına bağlı olabileceği düşünülmektedir. İUBG olan yenidoğanlarda düşük adiponektin konsantrasyonları gösterilmiş ve bu down regulasyon ilerleyen dönemde insülin direnci ve metabolik sendrom gelişimi için predispozan bir faktör olarak ifade edilmiştir (12).

Ghrelinin temel kaynağı mide olmakla beraber daha az olarak hipotalamus, böbrek, kalp, pankreatik hücreler ve plasenta tarafından da üretilir (13). Ghrelinin özellikle gebeliğin son dönemlerinde, besin alımını uyararak, yağ dokusunu, glukoz düzeylerini ve büyüme hormonu salınımını artırarak, bebeği uterus dışındaki hayata hazırladığı söylenebilir. Bazı çalışmalar kord kanı ghrelin seviyesi ile antropometrik ölçümler arasında bir ilişki saptamamış olsa da yakın zamandaki çalışmalar SGA yenidoğanlarda AGA olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek ghrelin seviyeleri bildirmiştir (14).

Fetal adipoz doku ve hormonlarının, fetal büyümede ve sağ kalımındaki önemi bilindiğinden fetal büyümede adipoz doku kaynaklı yeni tanımlanmış hormonların etkileri araştırılmıştır. Bunlardan rezistin insan adipositleri ve monoklonal hücreleri tarafından salgılanmakta ve enerji homeostazını düzenlemekte önemli bir role sahiptir. Rezistin, glukoz metabolizmasını bozmakta ve periferik

dokularda insülinin etkilerini engellemektedir. Obezlerde yüksek rezistin düzeyleri bildirilmiştir (15). İnsan plasentasında da salınan rezistin ile ilgili yeni yapılan çalışmalarda umbilikal plazma örneklerindeki yüksek rezistin düzeylerinin fetal enerji homeostazı ve intrauterin adipoz doku birikimi üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir (3, 16).

Visfatin, visseral yağ spesifik adipositokin, yağ depolanmasının insülin direncine bağlı olarak olduğu düşüncesiyle yeni tanımlanan bir sitokindir (17). İUBG olan yenidoğanlarda visfatin düzeyleri incelendiğinde AGA'lı bebeklere göre daha yüksek bulunmuştur ve bu durum muhtemel artmış visseral adipoziteye veya İUBG olan olgularda ilerde insülin direncine neden olabilecek, değişmiş adipoz doku gelişimi nedeni ile ilgili olduğu düşünülmektedir. İUBG olan yenidoğanlarda yüksek visfatin seviyelerinin ilerde gelişmesi muhtemel metabolik sendrom için prognostik değer taşıyan bir gösterge olabileceği tartışılmaktadır (3, 12, 18).

Sonuçta, birçok adipositokinin kord kanı, fetal ve plasental dokulardaki yüksek konsantrasyonu fetal gelişim üzerindeki etkilerini göstermektedir. Adipositokinlerin fetal gelişim üzerindeki arttırıcı veya azaltıcı regülatör etkileri, yetişkin dönem hastalıklarının ortaya çıkışları için prediktif olabilir.

Çalışmamızda term SGA, AGA, LGA, prematür ve dikoryonik ikiz yenidoğanlarda umbilikal kord kanı insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin düzeyleri ölçülerek gestasyonel yaş, antropometrik ölçümler vasıtası ile fetal büyüme ve birbirleri ile olan olası ilişkileri açıklanmaya çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Büyüme

2.1.1. Büyümenin Tanımı

Büyüme, organizmanın boyutlarının fiziksel olarak artmasıdır (19). Büyüme konseptiyondan başlayarak adölesan dönemin sonuna kadar devam eden bir süreci kapsar (20). Somatik büyüme, genetik programlanmış çok sayıda büyüme faktörü, hormon ve metabolik etkinin kompleks etkileşimi ile oluşur (21). Bireyin büyüme “kapasitesi genetik olarak belirlenir; fakat beslenme, metabolizma, endokrin sistem, periferik dokunun cevabı gibi faktörler ve bunlar arasındaki karmaşık etkileşimler bireyin genetik potansiyelinin kullanımını etkiler.

2.1.2. Büyüme Etkileyen Faktörler

1. Genetik Faktörler: Bir çocuğun boyunu anne ve babasından geçen iki grup genin birbirinden bağımsız olarak etkilediği ileri sürülmektedir. Bunlardan birisi büyüme potansiyelini belirlerken, ikincisi organizmanın maturasyon hızını yani pubertenin başlama ve büyümenin sonlanma yaşını belirlemektedir.

2. Beslenme: Beslenme büyüme sürecinin her evresinde büyüme hızını etkiler. Bu etki büyüme sürecinin hızlandığı dönemde maksimuma çıkar. Bireyin büyüme potansiyelini tam olarak kullanabilmesi için yeterli ve dengeli beslenmenin yanı sıra, besinlerin emilim ve sindiriminin de yeterli olması gerekir.

3. Metabolizma: Büyüme potansiyelinin tam olarak kullanılabilmesi için organizmanın normal metabolik denge içinde olması gerekmektedir. Bunun için de normal fonksiyon gösteren enzim sistemlerine, enzimlerin etkisi için hormonal uyaranlara ve yeterli miktarda enerjiye ihtiyaç vardır.

4. Nöroendokrin Sistem: Büyüme sürecinin normal ilerleyebilmesi için bu süreci doğrudan etkilediği bilinen büyüme hormonu ve tiroid hormonlarının yeterli düzeyde salgılanmasının yanı sıra hormonal bütünlüğün ve normal hormonal dengenin sağlanması da gereklidir (19).

2.1.3. Büyüme Dönemleri

Fekondasyondan pubertenin tamamlanmasına kadar süren büyüme ve gelişme fetal ve postnatal büyüme olarak iki ana grupta incelenir.

1. Fetal Büyüme

Fetal büyümeyi etkileyen en önemli faktör fetusun beslenmesi, başka bir deyişle utero-plasental ünitenin kapasitesidir. Fetal büyümenin endokrinolojik regülasyonu da postnatal dönemden oldukça farklıdır. Postnatal dönemde büyümeden primer sorumlu olduğu kabul edilen büyüme hormonu (BH) fetal büyümeyi hemen hemen hiç etkilemezken fetusun büyümesini kontrol eden en önemli hormonlar, fetusun beslenme durumuyla yakından ilişkili olduğu gösterilen IGF-I ve insülinidir (19).

2. Postnatal Büyüme

Doğumdan sonra anneye bağlı faktörlerin yerini bebekle ilgili kalıtsal, çevresel ve hormonal faktörler alır. Doğumdan sonraki ilk 12-18 ayda büyüme, gebelik yaşı ve doğum kilosu ile yakından ilgilidir. Süt çocukluğu dönemi doğum sonrası ilk 2-3 yılı kapsar ve fetal büyümenin devamı olup büyüme hormonundan bağımsızdır (19).

2.1.4. Fetal Büyüme

Büyümenin en hızlı olduğu süreç intrauterin dönemidir. İlk trimestirin 1-3. haftasında embriyonik diskden ektoderm, mesoderm ve endoderm gelişir. 4-8. haftalarda ise hızlı bir büyüme ve farklılaşma ile organ sistemleri gelişir. İkinci trimestirde ise fetusta en belirgin olay hücre hiperplazisidir. Bu dönem fetal büyümenin en hızlı olduğu dönemdir. 3. trimestirde ise bu büyüme hızı azalmaya başlar, buna karşılık son trimestirde yağ ve kas dokusundaki artış nedeniyle vücut ağırlığı belirgin olarak artar (1).

2.1.5. İntrauterin Büyümeyi Etkileyen Faktörler

Normal fetal büyüme fetüs, plasenta ve maternal ünitelerin birlikte kompleks etkileşimine bağlıdır. Büyüme, genetik, hormonal, büyüme faktörleri, beslenme ve anneye ait bir çok faktörler tarafından kontrol edilir (1).

1.Genetik Faktörler: Embriyo döneminde büyüme genetik açıdan programlanmış olaylar sonucu gelişir (22). Embriyonel dönemdeki hızlı hücre bölünmesi ve farklılaşması ile organ gelişimi homeoboks gen ailesi tarafından yönlendirilir (23). *short stature homeobox* (SHOX), *homeobox expressed in ES cells -1* (HESX1), *pituitary-specific transcription factor* (PIT1), *paired-like homeobox 1* (PROP1) gibi homeoboks gen mutasyonlarında sırası ile boy kısalığı ve Leri-Weill

diskondrosteoz, ailevi septo-optik displazi, BH-tirotropin-prolaktin eksikliği ve doğumsal hipopituitarizm gibi hastalıklar görülür (23-25).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda düşük doğum ağırlığı ile erişkin yaşta hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, insülin direncine bağlı Tip 2 diyabet gibi bozukluklar arasında bir neden-sonuç ilişkisi saptanmıştır. Barker hipotezi diye tanınan yaklaşımda bu bulgular ile yaşamın erken döneminde oluşan olumsuz etkilerin bireyin genetik ekspresyonunda kalıcı değişikliklere yol açabileceği belirtilmektedir (26).

2. Hormonlar ve büyüme faktörleri: Fetüsün endokrin bezleri gebeliğin erken evrelerinden itibaren çalışmaya başlar ve son dönemlerde faaliyetleri giderek artar. Ayrıca fetal dolaşımında plasenta kaynaklı çeşitli steroid, peptid, glukokortikoid hormonlar, eikasonoidler, anneden transplasental yolla geçen lipofilik hormonlar ve fetal yada plasental dokularda çeşitli öncül moleküllerin metabolizması sonucu oluşan hormonlar mevcuttur (27).

Hormonların fetal dokuların programlanmasında da önemli rolleri vardır (28). Fetal sirkülasyondaki hormon konsantrasyonları gelişimsel olarak değiştiği gibi nutrisyonel ve diğer çevresel faktörlerin etkisi ile de değişebilir (28, 29). İnsülin, glukokortikoidler ve insülin benzeri büyüme faktörleri gibi hormonların değişken çevresel koşullarda değişik metabolik, endokrin ve nöral yanıt verme kapasitelerinin bulunduğu ve bunun fetal programlamada önemli rolü olduğu belirtilmektedir (29-31).

Fetal büyüme üzerine en önemli etkiyi hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını uyaran insüline benzer büyüme faktörleri gösterir. Prenatal dönemdeki serum IGF düzeyleri postnatal döneme göre düşük olup, hamilelik süresince artar ve doğum ağırlığı ile pozitif korelasyon gösterir (32). İnsanda IGF-I mutasyonu ciddi intrauterin ve postnatal büyüme geriliği ile sonuçlanmaktadır (33). IGF-I reseptörü, hem IGF-I hem de IGF-II tarafından kullanıldığı için IGF-I reseptör defekti de olursa ağır büyüme geriliği oluşmaktadır (34).

IGF-I salınımı fetal plazmadaki glukoz ve oksijen seviyelerine duyarlıdır. Beslenme sonrasında kan glukoz düzeyinde artış ve buna yanıt olarak insülin salgısındaki artış IGF-I salınımını etkiler (22, 32, 35). Yapılan bir çalışmada IGF-II'nin aşırı bulunmasının sistemik makrozomi ve organomegaliye yol açtığı

saptanmıştır (36). IGF-II'nin büyüme bilgisini taşıırken, IGF-I'de besleyicilerin varlığına göre büyüme sağladığı düşünülmektedir (35).

IGF'lerin prenatal dönemdeki etkileri Tip 1 IGF reseptörleri aracılığı ile biyolojik etkileri ise IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP) tarafından düzenlenir (37, 38). IGFBP-1 ve IGFBP-2'nin fetal kanda ve amniyotik sıvıda yüksek olması bu faktörlerin fetal büyüme üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir. IGFBP-3 ise ancak 30. gestasyon haftasından sonra artmaya başlar. Sonuç olarak IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2 fetal büyüme üzerine etkili önemli büyüme faktörleridir. IGF'ler dışında epidermal büyüme faktörü, sinir büyüme faktörü, fibroblast pnömonosit faktör, fibroblast büyüme faktörü ve endotelin gibi faktörlerinde fetal büyüme üzerine etkili olduğu bilinmektedir (1, 39).

İnsülin de fetal büyüme ve doğum ağırlığı üzerine etkilidir. İnsülinin fetal lipojenik etkisi, 3. trimesterde yağ dokunun oluşmasını sağlar, protein sentezinin ve hepatik glikojen deposunun oluşmasına neden olur. İnsülin ayrıca besin alımını ve kullanımını direkt anabolik etkisi ile sağlar. Fetal dokudan büyüme faktörlerinin salınımına neden olur (40).

Gebeliğin 2. yarısında fetusta plazma testosteron, östradiol, dihidro epiandrosteron düzeyleri ergen erkeklerdeki düzeye eşit veya daha yüksek saptanmıştır. Östrojen fetal kemik olgunlaşmasını sağlar. Androjenler ise daha belirgin anabolik etkileri ile erkek çocuklarda gestasyon yaşına göre ağırlığın, kız çocuklarına göre daha yüksek olmasına neden olur (1).

3. Uterus içi ortam faktörleri: Özellikle organogenez çağı olan ilk 10 haftadaki zararlar, embriyonun ölümüne, gelişme bozukluklarına ve konjenital anomalilere yol açar. Uterus duvarına implantasyonun iyi olmaması, amniotik band varlığı, fetal pozisyon anormallikleri, gebelikte olan travmalar, annenin aldığı ilaçlar çeşitli konjenital anomalilere yol açabilmektedir. Gebeliğin ilk 3 ayında annenin geçirdiği intrauterin enfeksiyonlar ve plasental bozukluklar intrauterin gelişme geriliğinin etiolojisinde önemli rol oynar (1).

2.1.6. Postnatal Büyüme

Doğumdan sonra anneye bağlı faktörlerin yerini bebekle ilgili kalıtsal, çevresel ve hormonal faktörler alır. Doğumdan sonraki ilk 12-18 ayda büyüme,

gebelik yaşı ve doğum kilosu ile yakından ilgilidir. Süt çocukluğu dönemi doğum sonrası ilk 2-3 yılı kapsar ve fetal büyümenin devamı olup BH'dan bağımsızdır.

2.1.7. Postnatal Büyüme Etkileyen Faktörler

Bu dönemde büyüme en çok beslenmeden etkilenir. Çocukluk evresinde büyüme, BH ile tiroid hormonlarının kontrolü altındadır. Puberte dönemindeki büyüme atağı seks hormonları ve büyüme hormonu ile kontrol edilir (1).

1.Genetik Faktörler:

2.Beslenme

3.Hormonal Faktörler

4.Kronik Hastalıklar

5.Psikolojik Faktörler

2.1.8. Büyüme İzlemi

Büyümenin izlenmesi sağlıklı yaşam için bebeğin büyümesinin belirli aralıklarla standart büyüme eğrilerinde değerlendirilmesi, normalden sapmaların erken tanımlanıp, kalıcı etkiler yapmadan daha ekonomik olarak önlenmesi programıdır.

Yenidoğan bebekler için prematüre, term ve postmatür terimleri, Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Koleji ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tanımlanmıştır.

Buna göre prematüre, annenin son adet tarihinin ilk gününden başlayarak bebeğin 37 hafta (259 gün)'dan önce doğması olarak tanımlanırken, zamanında doğmuş bebek 38. gebelik haftasının ilk gününden (260. gün) sonra 42. gebelik haftasından (294 gün) önce doğanlar için kullanılmıştır. Postmatür ise 43. gebelik haftasının ilk günü yani 295. günden sonra doğan bebekleri ifade etmektedir (41).

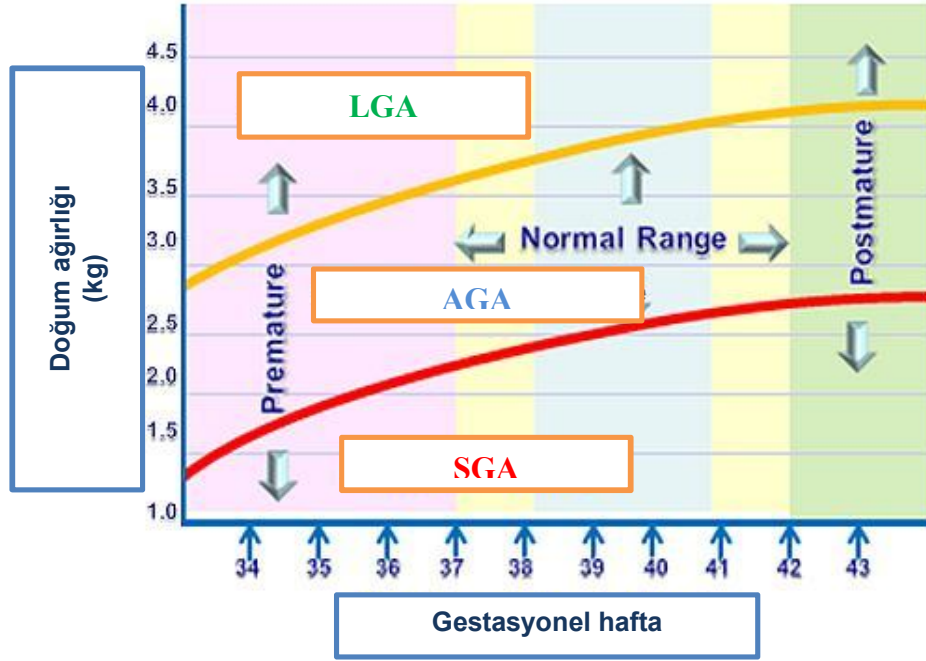
Gestasyon yaşına uyan ağırlığa göre sınıflamalar çok değişik olsada, en çok kabul gören Lubchenko'nun yaptığı sınıflamadır (42).

Bu sınıflamaya göre yenidoğan bebekler üç gruba ayrılır.

1. Doğum ağırlığı belirlenmiş olan gebelik haftasına göre 10 – 90 persentil arasında olan bebekler normal doğum tartılı bebeklerdir. (*Appropriate for gestational age – AGA*)

2. Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı 10. persentil altında olan bebekler gebelik haftasına göre düşük doğum tartılı bebekler (*Small for gestational age – SGA*) olarak kabul edilir.

3. Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı 90. persentilin üzerinde olan bebekler, gebelik haftasına göre fazla tartılı bebekler (*Large for gestational age- LGA*) olarak kabul edilir.



Şekil 2.1. Gestasyon haftalarına göre büyüme eğrileri (*Childhealth-explanation'dan* alınmıştır).

Bu persentil eğrileri (Şekil 2.1), doğum ağırlığına göre düzenlenebileceği gibi, boy ve baş çevresi için de düzenlenebilir. Fakat bu persentil eğrileri düzenlenirken, maternal boy ve yaş, etnik, coğrafik ve sosyoekonomik özelliklerde göz önünde bulundurulmalıdır (43).

Intrauterin büyüme geriliği (İUBG) ile SGA tanımları birbirleriyle yakın ilişkili olmasına rağmen eşanlı değildir. SGA terimi sıklıkla 10. persentilin altında olan yenidoğanlar için kullanılmakta iken, İUBG fetal büyümeyi etkileyen fizyopatolojik bir süreci ifade eder (44). SGA terimi yapısal olarak küçük olmayı da içerir ve doğum sonrası yapılan ölçümlere dayanır SGA bebekler simetrik veya asimetrik büyüme geriliği gösterebilirler (45).

1- Simetrik büyüme geriliği: Gebeliğin erken dönemlerinde etkin olan faktörler sonucu oluşur. Tüm SGA vakalarının % 30-40'ını oluşturur. Bu bebeklerin büyümesi simetrik olarak duraklamış, baş çevresi, boy ve tartıları eşdeğer ölçülerde geri kalmıştır. Kalıtsal genetik özellikler yanında ilk trimesterde geçirilen viral enfeksiyonlar, kromozom anomalileri, konjenital anomaliler gibi mitozun inhibisyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Bunun yanında sigara ve uyuşturucu kullanımı ve terapötik radyasyon etyolojide rol alır. Fetal büyümedeki gerilik, yağ dokusunun gelişmesinden önce olduğu için deri altı yağ dokusu etkilenmez. Simetrik SGA bebekler, asimetrik SGA bebeklere göre daha az fetal fakat daha çok neonatal riske sahiptirler.

2. Asimetrik büyüme geriliği: Gebeliğin sonraki dönemlerinde yeterli oksijen ve besin sağlanamaması sonucu gelişmektedir. Bu tip SGA bebeklerde sadece tartı geri kalmış, boy ve baş çevresi ise relatif olarak korunmuştur. Bu bebekler başları vücuda göre büyük görünen yenidoğanlardır (46).

Fetal büyümeyi tanımlayan İUBG, fetusun belli bir gestasyon haftasında beklenen büyüme potansiyeline ulaşamamasıdır. Genellikle gebelikte bakılan seri ultrason takiplerinde büyümede duraklama saptanırsa İUBG tanısı düşünülür. Mortalite ve morbidite İUBG olan bebeklerde daha yüksektir. Bunun tersine bazı SGA bebekler büyüme ile ilgili sorun yaşamamış ve tam büyüme potansiyeline ulaşmış olabilirler (46, 48).

Çoğul gebelikler hem maternal hem de fetal risklerin artmış olduğu gebeliklerdir. İkiz gebeliklerin yaklaşık %70'i dizigotik ve %30 kadarı da monozigotik olmaktadır (49). Dizigotik ikiz gebelikler de, iki ayrı ovumun fertilizasyonu sonucu birden fazla embriyo oluşumu mevcuttur. Burada ayrı plasenta ve membranlardan oluştuklarından dikoryonik ve diamnionotik gebeliklerdir (50).

Gebelik yaşı tayininde yenidoğanın fiziksel bulguları ve nörolojik özellikleri değerlendirilir. Dubowitz Skorum Sistemi 1970'li yıllarda en çok kullanılan yöntem olmakla beraber bu sistemin 21 fizik ve nörolojik muayene bulgusu içermesi nedeniyle birçok merkezde uygulanması güç olmuştur. Dubowitz skorlama sistemi kulak kepçesinin katılığı, meme dokusunun büyüklüğü, lanugo kılları ve derinin değerlendirilmesi gibi fiziksel muayene bulgusu ve bacak, kalça ve kolların fleksiyonu, boyun fleksör kaslarının tonusu, eklem gevşekliği gibi 10 nörolojik

muayene bulgusunun değerlendirilmesini içerir. 1979 yılında Ballard ve arkadaşları Dubowitz Skorum Sistemi'ni altı nörolojik ve fizik muayene kriterini kapsayacak şekilde kısaltmışlardır. İleri derecede düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde gebelik yaşını belirlemede bu skorum sisteminin yetersiz kalması nedeniyle 1991 yılında Ballard ve arkadaşları skorumayı yeniden düzenlemişlerdir. Yeni Ballard Skorum Sistemi özellikle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen prematüre veya kateterizasyon ve endotrakeal entübasyon gibi girişimler uygulanmış bebeklerde yerinden hareket ettirilmesi gerekmeden kolayca uygulanabilmektedir (51-53).

2.1.9. Yenidoğanda Antropometrik Ölçümler

Antropometreyi kullanarak intrauterin ve postnatal büyümenin değerlendirilmesi, büyüme standartlarının, beslenme durumunun, hastalıkların ve patolojik durumların tanınması sağlanabilmektedir. Bazı ölçümlerin yorumlanması için geliştirilen indeksler de vardır (Tablo 2.1) (54).

Tablo 2.1. Yenidoğanda kullanılan başlıca antropometrik ölçümler.

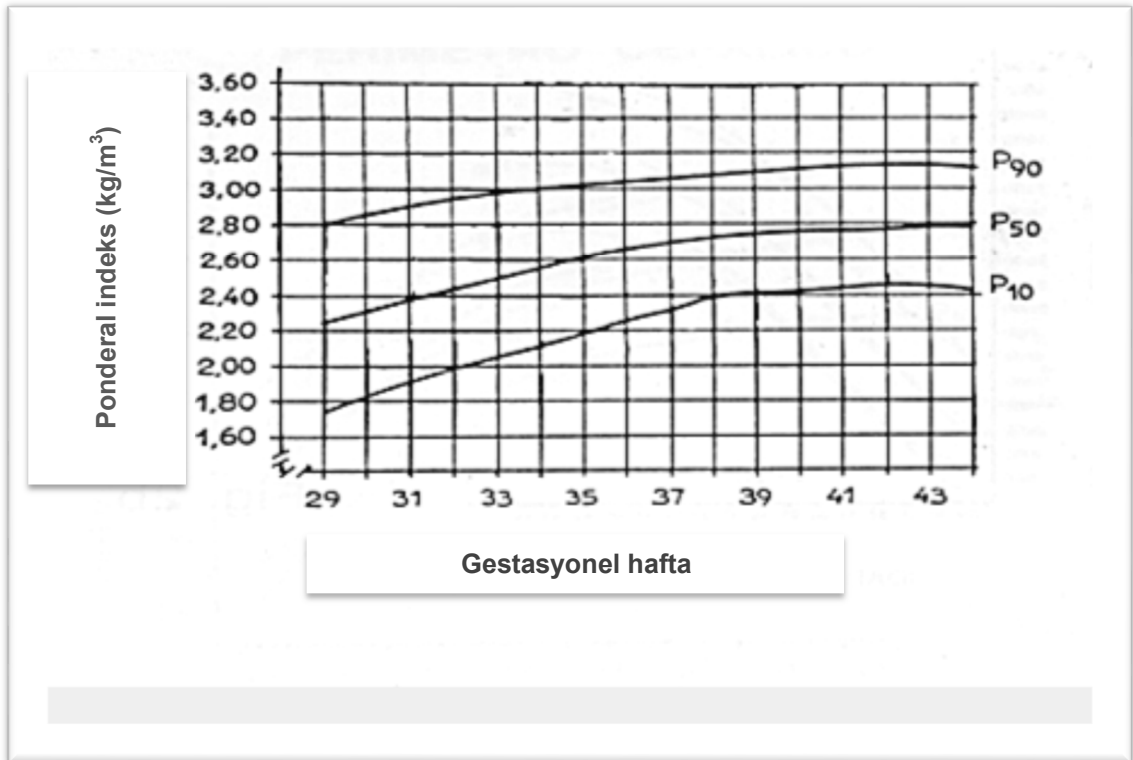
<i>Doğrudan Ölçümler</i>	<i>İndeksler</i>
1. Vücut Ağırlığı	1. Beden Kitle İndeksi
2. Boy Uzunluğu	2. Ponderal İndeks
3. Baş Çevresi	3. Ağırlık/Boy oranı
4. Üst Kol Çevresi	4. Üst Kol Çevresi/Baş Çevresi
5. Deri Altı Yağ Tabakası Kalınlığı	

Doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi intrauterin büyümenin en iyi göstergesidir. Özellikle doğum ağırlığının, fetal, neonatal, postnatal mortalite, morbidite ve büyüme ile yakın ilişkili olduğu bilinmektedir. Fetal büyümenin değerlendirilmesinde gestasyon haftasına göre doğum ağırlığının değerlendirilmesi sık kullanılan yöntemdir.

Yenidoğan büyüme eğrilerinin düzenlenmesinde antropometrik ölçümlerin doğru yapılmasıyla beraber gestasyon yaşının da doğru hesaplanması gerekmektedir (55). Ayrıca, ikiz bebeklerde kendilerine özgü büyüme eğrileri kullanılmalıdır.

Anormal büyümeyi tanımlamada persantil eğrileri dışında kullanılan bir diğer parametre de ponderal indekstir (Pİ). Fetal derialtı yağ dokusu ve kas kaybını gösteren, ağırlık ve boyu içeren ölçüttür. Etnik köken, cins ve doğum sırasından etkilenmeyen bu indeks özellikle İUBG sınıflamasında değer taşır. Simetrik İUBG’de normal saptanır. Bu indeks, vücut ağırlığı/boy³ (g/cm³) olarak hesaplanır ve boya göre ağırlığı değerlendirerek büyümenin orantılı ya da orantısız olduğunu belirler. Term sağlıklı yenidoğanlarda Pİ değeri 2.32 veya üzerinde, fetal malnutrisyonda 2.32’ nin altında ve iri bebeklerde ise 2.85’in üzerindedir (Şekil 2) (54, 56, 57).

$$\text{Ponderal İndeks} = \frac{\text{Doğum Ağırlığı (gram)}}{\text{Boy Uzunluğu}^3 \text{ (cm)}} \times 100$$



Şekil 2.2. Yenidoğanlar için ponderal indeks persentilleri.

2.2. Fetal Büyümede İnsülin ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri

Fetal büyüme de başlangıçta genetik özellikler büyümede belirleyici iken, ilerleyen dönemlerde besinsel, çevresel ve hormonal etkenler daha çok önem kazanmaktadır. Gebelik boyunca insülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF-I, IGF-II) fetal ve plasental gelişmede kritik rol oynar (58, 59).

IGF sistemi IGF-I, IGF-II, insülin benzeri büyüme faktörü I reseptörü (IGF-1R), insülin benzeri büyüme faktörü II reseptörü (IGF-2R) ve altı adet insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinden (IGFBP) oluşmaktadır (60).

2.2.1. İnsülin

İnsülin, pankreasın Langerhans adacıklarının β hücrelerinde üretilir. Proinsülin prekürsöründen protein yıkıcı enzim olarak bilinen prohormon konvertazın (PC1 ve PC2) etkisi ile sentezlenir. Aktif insülin 51 aminoasitten oluşmakta ve molekül ağırlığı ise 5808 daltondur. İki tane sülfür bağı ile bağlanmış iki adet polipeptid zincirinden oluşmaktadır (61). İnsülin, fetal pankreatik beta hücreleri tarafından gestasyonun ikinci yarısında salgılanmaya başlar ve somatik büyüme üzerine direkt anabolik veya fetal IGF-I konsantrasyonunun düzenlenmesi yolu ile etki gösterir (4).

İnsülinin büyüme üzerine olan pozitif etkisi prenatal dönemde başlayıp doğumdan sonra da devam etmektedir. İnsülin, özgün reseptörlerine bağlandıktan sonra reseptörün β zincirinin tirozin otofosforilasyonu ile etki göstermektedir. Eğer insülin reseptör β zinciri serin fosforilasyonuna uğrarsa tirozin kinaz aktivitesi inhibe olur ve insülin direnci meydana gelir (62, 63).

2.2.2. İnsülinin Fetal Büyüme Üzerine Etkisi

İnsülin fetüsün 'büyüme faktörü' olarak kabul edilir. Uzun zamandır fetal insülin düzeyi ile doğum kilosu arasında doğrusal bir ilişki olduğu bilinmektedir (64). İnsanda 11. kromozomda bulunan insülin geninin transkripsiyonunu kontrol eden bölgesindeki değişken tandem bölge (VNTR) heterojenitesi ile bebeğin doğum boyutları arasında ilişki bulunmuştur (65). İnsülin kas ve yağ dokuda glukozun hücre içine girişini ve kullanımını arttıran anabolik bir hormondur. Fetal yağ ve glikojen depolarının boşalmasına neden olmakla birlikte, kaslarda protein sentezini ve aminoasit alımını arttırır. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde insülin eksikliği çeken

bebeklerde bütün dokuları eşit derecede etkileyen büyüme geriliği olduğu gösterilmiştir. Pankreatik aplazi, geçici neonatal diabetes mellitus ya da Langerhans adacıklarının konjenital yokluğu gibi fetal insülin üretim eksikliklerinde fetal büyüme bozulmuştur (40, 64). Bundan başka reseptör veya reseptör sonrasında gelişen olaylara bağlı olarak, insülinin periferik etkisi azalabilir ve fetal büyüme etkilenebilir. Doğuştan yüksek insülin direnci fetüsün besin kullanımını azaltarak intrauterin gelişimi etkileyebilmektedir.

Plasentada, glukozun membranlar arasında iki yönlü transportu söz konusudur. Plasentadan fetüse glukoz transferi, fetüse glukoz geçişini arttırarak fetal glukoz miktarı ile birlikte insülin salınımını arttırır. Artmış insülin konsantrasyonu ise glukozun fetal hücrelere girmesini sağlar. Fetal dolaşımdaki glukoz azaldığı için plasentadan düşük glukoz seviyesi olan tarafa doğru; yani anneden fetüse doğru glukoz geçişi kolaylaşır. Fetal dokulara alınan glukoz hem oksidatif hem de nonoksidatif yollarla kullanılır. Fetüste glukozun kullanılması ve oksidasyonu direkt dolaşımdaki insülin seviyesi ile ilişkilidir. Fetüsün insülin seviyesi ile plasentanın büyüklüğü arasında belirgin bir ilişki olmadığı belirtilmektedir (66-68).

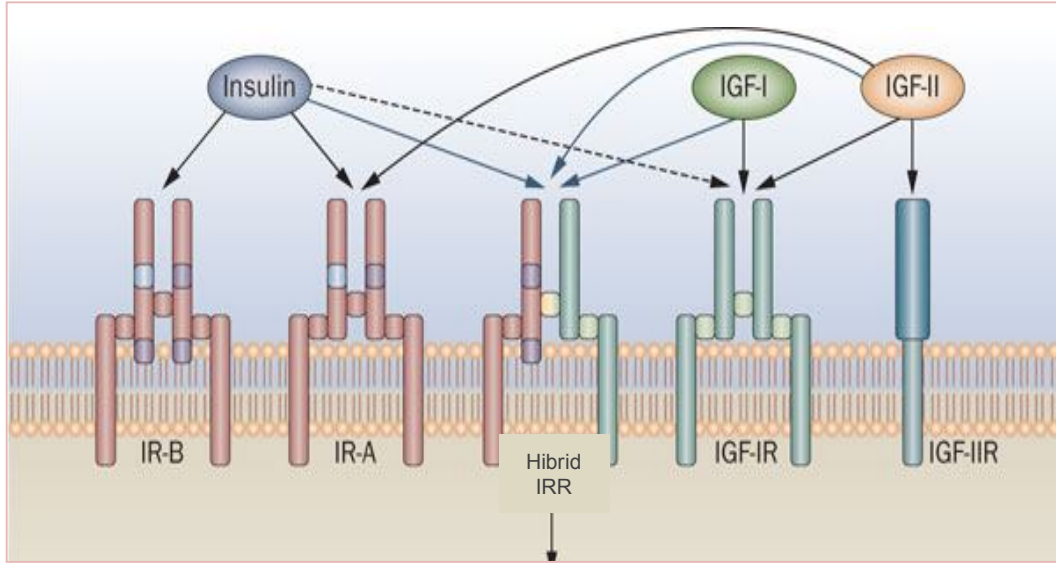
Perinatal hayattaki yüksek insülin seviyelerinin, ilerleyen dönemde adipojenik ve metabolik riskleri önemli bir tartışma konusudur. Diyabetik anne bebeklerinde tipik olarak görülen perinatal hiperinsülinizimin, vücut ağırlığını ve metabolizmayı düzenleyen hipotalamik döngünün yanlış programlanmasına neden olduğu gösterilmiştir. Öte yandan, İUBG olan fetüslerin kısa süreli adaptasyonlarının, hayatın ilerleyen dönemlerinde de kalması sonucu insülin direnci ve metabolik sendrom gelişebileceği bildirilmektedir (2, 3, 69, 70).

2.2.3. IGF-I ve IGF-II Sistemi

IGF-I ve IGF-II yapısal olarak proinsülin ile homoloji gösteren polipeptidlerdir ve tüm fetal organlarda hücre bölünmesi ve farklılaşmasının güçlü uyarıcılarıdır. IGF-I moleküler kitlesi 7.6 kD olan üç disülfid köprüsüyle çaprazlaşan 70 amino asitlik bir polipeptiddir. IGF-II ise 67 aminoasitten oluşan hafif asidik bir peptiddir (71). Karaciğerde, kemik hücrelerinde ve diğer dokularda bulunurlar. IGF'lerin hücre çoğalmasında etkili önemli otkrin ve parakrin etkileri mevcuttur (72). IGF-I ve IGF-II dolaşımında spesifik bağlayıcı proteinlere bağlanmaktadır. Büyüme hormonu (BH) tarafından salınımı uyarılırken, yetersiz beslenme, BH

direnci, BH reseptör eksikliği, reseptör düzeyinden sonraki sinyal aşamasındaki bozukluklarda azalabilir. İnsülin benzeri etkilerinin yanında hücrenin büyümesi ve gelişmesi üzerine de etkilidir (73, 74).

IGF'ler etkilerini hedef hücre yüzeyindeki Tip 1 ve Tip 2 reseptörler aracılığıyla gösterirler. IGF-I reseptörü (IGF-1R) insülin reseptörü (IR) A ve B ile %60 homolojiye sahiptir ve her ikisi de hücre içi pek çok sinyal yolağını ve molekülü ortaklaşa kullanmaktadır (72). IGF-1R, IGF-I'e daha fazla olmak üzere hem IGF-I hem de IGF-II'ye affinite gösterir. IGF-2 reseptörü (IGF-2R), yapı olarak farklı olup, özellikle IGF-II'ye bağlanma gösterirken aynı zamanda mannoz-6 fosfat reseptörü görevini görür (Şekil 2.3) (75). IGF-1R iki α ve iki β alt ünitelerinden oluşur. Genelde IGF-1R'nin büyümeden; IR'nin enerji homeostazisinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Oysa bu iki reseptörün biyolojik etkileri tam olarak net değildir, IGF-1R'nin pek çok önemli metabolik etkisi; insülin reseptörünün ise hücre büyümesi, proliferasyonu ve farklılaşmasında önemli görevleri vardır. Ayrıca IR/IGF-1R heterodimerlerinden oluşan hibrid reseptörler de bulunmaktadır. Bu reseptörler gerek insüline gerekse de IGF'lere yüksek affinite gösterirler (60, 76). IGF-1R, hem IGF-I hem de IGF-II tarafından kullanıldığı için IGF-I reseptör defekti olursa çok ağır büyüme geriliği ve hatta yenidoğan döneminde mortalite ile sonuçlabildiği bildirilmektedir (7). IGF-II temizleyici reseptör mutasyonu olan hayvanlarla ilgili yapılan bir çalışmada ortamda aşırı IGF-II bulunmasının sistemik makrozomi ve organomegaliye yol açtığı bulunmuştur (77).



Şekil 2.3. İnsülin-benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemi. IGF-I, IGF-II, IGF bağlayıcı proteinler, IGF-I reseptörleri, IGF-II reseptörleri.

Hem IGF-I hem de IGF-II başlangıçtan gebeliğin sonuna kadar fetal dokularda eksprese olur. IGF-II erken embriyonik büyümeden sorumlu olup ilerleyen evrelerde IGF-I önem kazanmaktadır. Gebeliğin son dönemlerinde serum IGF-II düzeyi IGF-I düzeyinden çok daha yüksek olsa da yapılan çalışmalarda fetal ağırlık ile IGF-II konsantrasyonu arasında bir korelasyon saptanamamıştır. Aksine serum IGF-I düzeyleri ile fetal ağırlık arasında bir ilişki mevcuttur (66). Doğumdan sonra IGF-II baskınlığından IGF-I'e geçiş söz konusudur (5).

IGF-I ve IGF-II dolaşımında spesifik bağlayıcı proteinlere bağlanmaktadır. IGF'lerin yaklaşık %75-80'i dolaşımında IGFBP-3, asit labil alt ünitesi (ALS) ile 150-kDa'luk bir kompleks halinde bulunur. Geriye kalan %20'lik kısım ise diğer IGFBP'lere bağlı olup sadece %1'lik bir kısım serbest olarak dolaşır. IGFBP düzeyleri IGF'lerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde çok önemlidir, erken fetal yaşamda en önemli insülin-benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP), IGFBP-1 ve IGFBP-2 iken (78, 79), 30.gestasyon haftasından sonra IGFBP-3 daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (39).

IGFBP-3, IGF-I ve IGF-II'nin molar toplamını gösteren, beslenme durumundan etkilenmeyen, üçlü kompleks oluşturması nedeni ile yarı ömrü uzun olan ve büyüme hormonu bağımlı bir IGFBP'dir (4). Doğum kilosu ile insülin, IGF-I, IGF-II, IGFBP'ler arasındaki ilişkiyi araştıran değişik çalışmalarda farklı sonuçlar

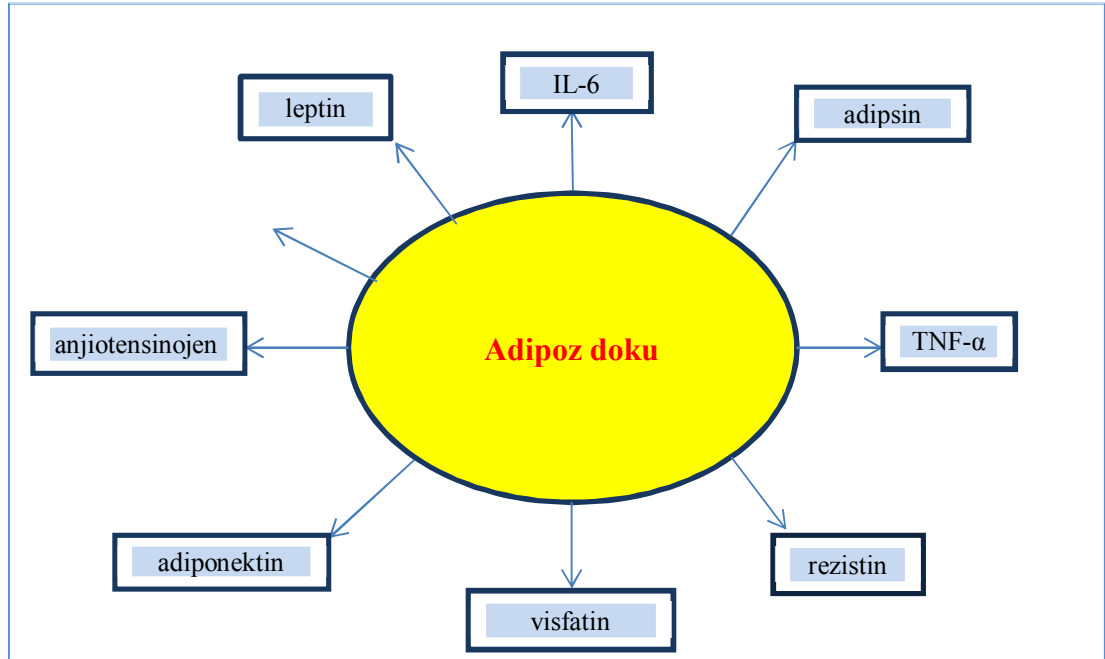
bildirilmiştir (80-82). Çalışmalardaki bu tartışmalı sonuçlar, konunun hala tamamen aydınlanmamış olduğunu düşündürmektedir.

2.3. Adipoz Dokunun Fonksiyonları ve Adipositokinler

Yağ dokusu, bağ dokusunun özel bir tipidir ve adiposit olarak adlandırılan lipit dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşur. Yağ hücreleri mezoderm kaynaklıdır ve intrauterin 15. haftadan itibaren fibroblastlardan gelişirler (2). En çok hayatın ilk iki yılında oluşurlar. Matür yağ hücresinin bölünme yeteneği yoktur, inaktif durumda fibroblasta benzer ve sitoplazmasında trigliserid depolar. Yağ hücrelerinin büyüklükleri 20-200 µm arasındadır. Yağ dokusu zengin bir kapiller ağa sahiptir.

Farklı yerleşim, renk ve patoloji gösteren uniloküler (beyaz) ve multiloküler (kahverengi) olarak adlandırılan iki tip yağ dokusu vardır. Adipoz doku organizmadaki en büyük enerji rezervuarıdır ve adipositler lipogenezis ve lipoliz oluşumu için gerekli tüm enzimleri içerirler.

Adipoz dokunun, enerji ve yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma, termogenezis fonksiyonlarına ek olarak, günümüzde adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerden sentezlenen protein yapılı moleküllerin (adipositokinler) sayesinde otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu da gösterilmiştir. Yağ dokusunda üretilen adipositokinler (Şekil 2.4) arasındaki dengenin korunması glukoz ve lipid metabolizmalarının homeostazi açısından önemli rol oynamaktadır (83-85). Bu yönleriyle adipositokinler enerji dengesinin korunmasıyla ilişkili olup obezite ve beraberinde görülen rahatsızlıkların tedavileri açısından potansiyel hedef moleküllerdir. Yağ dokusundan başlıca salgılanan proteinler; leptin, adiponektin, rezistin, visfatin, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), makrofaj ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), adipsin ve asilasyon uyarıcı protein (ASP), renin anjiyotensin sistemi (RAS)'nin proteinleri, serum amiloid A, α -1 asit glikoprotein, pigment epitel kaynaklı büyüme faktörü, hipokampal kolinerjik nörostimulan peptid, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, haptoglobin, sistatin C, fibronektin, matriks metalloproteinaz, doku metalloproteinaz inhibitörü, katepsin, entaktindir (Tablo 2.2) (86-88).



Şekil 2.4. Adipoz dokudan salgılanan ürünler.

Tablo 2.2. Adipoz dokudan salgılanan ürünler ve fonksiyonları.

<i>Salgılanan ürünler</i>	<i>Fonksiyonları</i>
<i>Leptin</i>	Enerji homeostazisini düzenler ve vücut yağ oranı hakkında hipotalamusu bilgi verir
<i>Adiponektin</i>	İnsüline duyarlılığı artırır, anti inflamatuardır ve ateroskleroz progresyonunu azaltır
<i>Rezistin</i>	İnsülin rezistansını artırır
<i>TNF – α</i>	Lipolitik aktivite gösterir, enerji harcamını artırır ve insülin duyarlılığını azaltır
<i>İnterlökin – 6</i>	Proinflamatuvar, lipolitik etkiye sahiptir ve insülin duyarlılığını azaltır
<i>Adipsin</i>	Alternatif kompleman metabolik yollarını aktive eder
<i>ASP</i>	Beyaz yağ dokusunda triaçilgliserol sentezini stimüle eder
<i>Anjiotensinojen</i>	Anjiotensin - II' nin prekürsörüdür, arteriyel kan basıncının düzenlenmesini sağlar
<i>Visfatin</i>	Öncelikli olarak visseral yağ dokusundan üretilerek insülinin etkilerini taklit eder
<i>Doku Faktörü</i>	Koagülasyon kaskadını başlatır
<i>Apelin</i>	Biyolojik etkisi açık değil ancak enerji depolanması üzerinde kontrol özelliği vardır
<i>Monobutirin</i>	Vazodilatör ve yeniden vasküler yapılanmaya indükleyici eder
<i>Transforming Growth Factor - β</i>	Preadiposit proliferasyonu ve farklılaşması, adiposit apoptozu gibi prosesleri düzenler.

2.3.1 Adipokinlerin Fetal Büyümedeki Rolü:

Yakın zamandaki çalışmalardan intrauterin büyümeyi kontrol eden mekanizmalara dair önemli veriler göstermiştir ki beyaz adipoz doku son derece aktif bir endokrin organ olup tamamı adipositokinler olarak adlandırılan metabolizma, enerji homeostazı ve büyümeyi modüle eden önemli bir dizi hormon salınımı yapmaktadır (2, 3). Bunun sonucu olarak, adipoz dokunun dinamik bir endokrin organ olarak ortaya çıkışı erken yaşam olayları ile adipoz doku ve yapısında uzun dönem değişiklikleri araştıran bir dizi çalışma ortaya çıkmıştır. İntrauterin ortamda yetersiz ya da fazla besin sağlanması ve plasental yetmezlik gibi olaylar adipoz doku miktar ve fonksiyonunun uzun dönem programlanması ile sonuçlanabilir.

Fetal adipoz doku gelişimi transkripsiyon faktörleri, besinler ve adipositokinlerin bir dizi kompleks etkileşimi ile regüle edilmektedir. Leptin, adiponektin ve yakın zamanda tanımlanan rezistin ve visfatinin hepsi daha yaşamın erken zamanında direkt ya da indirekt olarak yağ, kas ve karaciğer hücreleri üzerinde etki gösterir (89, 90).

Bu sitokinler fetal yaşam sırasında adipositler ve plasenta tarafından eksprese edilmekte ve salınmakta olup insülin direnci ve kardiyovasküler hastalık etiyopatogenezinde major rol oynuyor olabilirler (90).

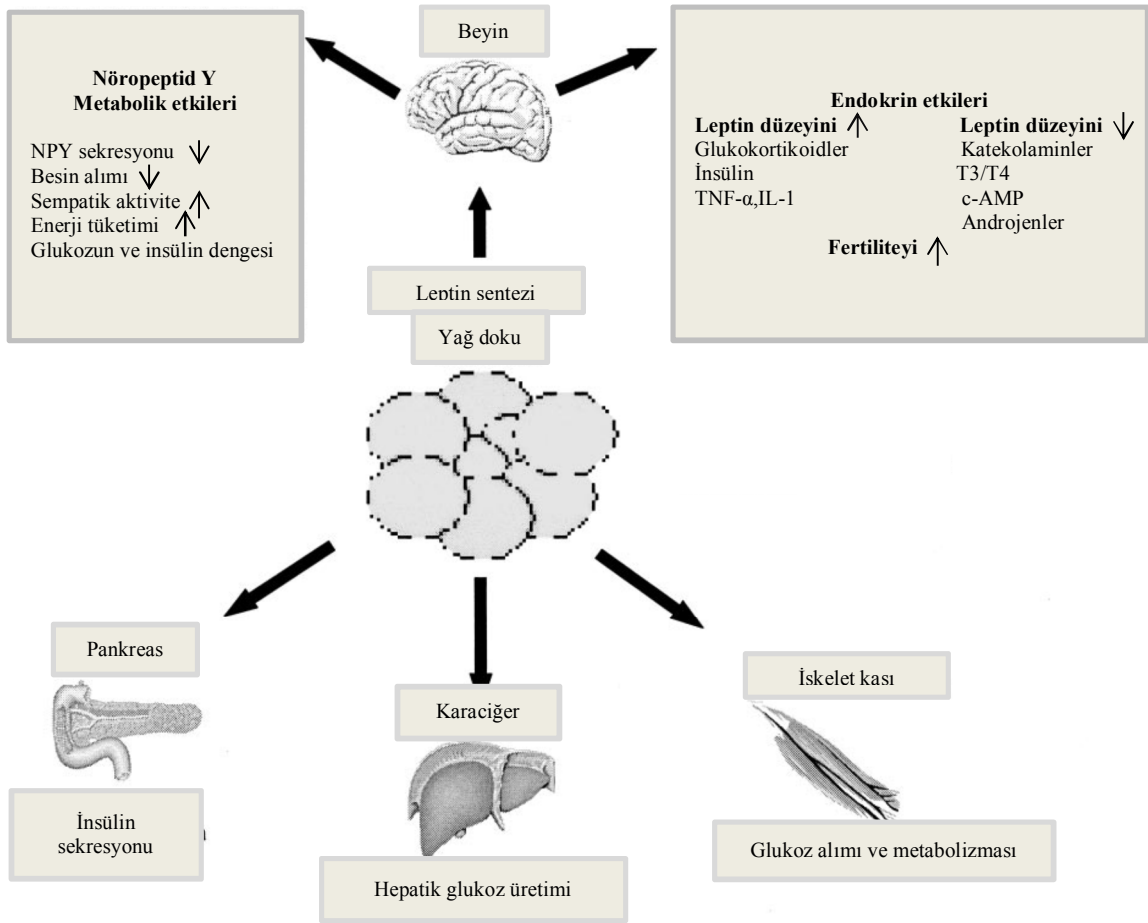
2.4. Leptin

Leptin, ilk defa Zhang ve arkadaşları (91) tarafından 1994 yılında tanımlanmıştır. Yapısal olarak sitokinlere benzeyen, 167 aminoasit içeren ve molekül ağırlığı 16 kDa olan polipeptid yapısında bir hormondur. Leptin geni insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda (7q31.3) bulunur (90). Başlıca adipositlerden salgılanmakta olup hem dolaşımında hem de serebrospinal sıvıda bulunur. Leptin primer olarak beyaz adipoz doku tarafından sentezlenir ve enerji rezervi için bir endokrin sinyal olarak görev yapar (92). Visseral yağ dokusuna göre subkutan yağ dokusunda üretimi daha fazladır. Salgılanması adipoz doku kitlesi ve nutrisyonel durumla direkt olarak ilişki göstermektedir. Düzeyleri en iyi beden kitle indeksi ve vücut yağ oranıyla pozitif korelasyon içindedir. Kadınlarda leptin düzeyleri erkeklerden daha yüksektir. Kısa süreli açlık, enerji alımının kısıtlanması ve kilo kaybı, düzeylerinde düşüşe yol açar. Diğer üretim yerleri; plasental trofoblastlar,

kalp, kemik, saç folikülü gibi fetal doku hücreleri, mide fundus epiteli ve koryokarsinoma hücreleridir (93).

Leptin, dolaşıma salındıktan sonra plazmada serbest ve bağlı formda bulunur. Dolaşımdaki leptin bağlayıcı proteinlerle birleşmekte ve plazmadaki düzeyi değişkenlik göstermektedir. Hipotalamik-pituiter eksenleri düzenleyen bir hormon olarak kabul edilmektedir. Leptin, *ob* (*obese*) geninin bir ürünüdür. Leptin reseptörlerinin *Ob - Ra*, *Ob - Rb*, *Ob - Rc*, *Ob - Rd*, *Ob - Re* ve *Ob - Rf* olmak üzere 6 izoformu bulunmaktadır. Leptin reseptörleri santral sinir sistemi ve periferde yerleşmiş olup santral sinir sisteminde daha çok hipotalamusun arkuat nükleusundadır. Leptin reseptörü klas1 sitokin ailesinin üyesidir. Bu grubun içinde interferon, IL-2 ve BH reseptörleri bulunur (90, 94).

Erişkin yaşamda, leptin enerji dengesi kontrolünde çeşitli etkiler gösterir, hem uzun dönem vücut ağırlığının regülasyonunda hem de kısa dönemde metabolik ve diğer endokrin yanıtların regülasyonunda da rol oynar (92). Enerji homeostasisindeki görevini hipotalamus nükleus arkuatus, ventromedial ve dorsomedial hipotalamusta bulunan reseptörü *Ob-Rb* aracılığı ile yapar ve nöropeptid-Y (NPY) sentez ve salgılamasını inhibe eder ve enerji harcanmasını artırırken besin alımını azaltır (Şekil 2.5) (2). Leptinin ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y'nin nükleus arkuatustan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir.



Şekil 2.5. Vücutta düzenleyici rol oynayan leptinin etkileri.

Leptinin salgılanışı, diüurnal ritimde ve pulsatil vasıfta olup yarılanma ömrü 75 dakikadır. Gün ortasında en düşük düzeyde iken, gece 22:00 ile 03:00 arasında pik yaparak en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Diüurnal salınımından, uykunun indüklediği serum insülin, glukoz ve büyüme hormonunun leptin salınımı üzerine etkilerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir (82).

2.4.1. Leptin ve Fetal Büyüme

Tüm vücut metabolizması regülasyonuna ek olarak leptinin intrauterin çevrede de etkinliği bilinmektedir (95). Leptin ve reseptörünün fetal ve plasental dokularda yaygın olarak eksprese edilmektedir. Leptin fetal kord kanında gestasyonun 18'inci haftasından itibaren saptanır. 34 haftaya kadar konsantrasyonu düşüktür. 34. haftadan itibaren leptin konsantrasyonu artmaya başlar (83). Term yenidoğanlarda umbilikal leptin düzeyleri ile plasental ağırlık ve fetal büyüme göstergeleri olan vücut ağırlığı, boy, baş çevresi, ponderal indeksi, adipozite ve kemik mineral içeriği arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. Ayrıca umbilikal

leptin ile insülin ve IGF-I gibi intrauterin büyüme ile ilişkili diğer hormonlar arasında da pozitif ilişki saptanmıştır (96). Bu nedenle leptin fetal dokularda metabolizma ve maturasyonunda rol oynayan, fetal adipozitenin bir endokrin belirteci olabilir (96).

Bunun yanında, leptin gen mutasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda leptinin major bir fetal büyüme faktörü olduğunu destekleyen bulgular saptanmamıştır. Genetik olarak leptin eksikliği olan yenidoğanların normal morfoloji ve doğum ağırlığı ile doğduğu rapor edilmiştir (97). İn vitro çalışmalar leptinin fetal ratlardaki pankreatik ada hücrelerinin proliferasyonunu stimüle ettiğini göstermiştir (96). Ayrıca, leptinin fare fetuslarında serebral kortekste nöronal ve glial hücre gruplarının migrasyonu ve normal gelişimde önemli olduğu bildirilmiştir (96). Bu nedenle, leptinin büyüme üzerindeki etkileri hücre ve doku spesifik olabilir. Doğum öncesi leptinin büyümeyi arttırıcı faktör olduğuna dair bulgular yeteri kadar bulunmamışsa da fetal adipoz doku kitlesi ve dolaşımdaki leptin arasındaki ilişki, leptinin erişkin dönemde olduğu gibi inutero olarak da enerji rezervi için bir sinyal etkisinin olduğunu öne sürmektedir (90, 95, 96).

Ayrıca plasentadan kaynaklanan leptin plasental gelişim ve fonksiyon dolayısıyla da fetal büyüme üzerinde önemli bir role sahip olabilir. İnsan trofoblast hücrelerinde, ekzojen leptin tedavisinin mitojenik ve apoptotik etkileri vardır. Ayrıca leptinin termde insan plasental villöz kısımlarındaki aminoasid transporter siston A aktivitesini stimüle edici etkisi de vardır. Bu sodyum-bağımlı transporter, fetusa nötral amino asitlerin plasental transferinden sorumludur ve plasental leptin içeriği ile uyumluluk gösterir (3, 96), İUBG'de down-regüle, diabetik gebelerde ise up-regüle olduğu gösterilmiştir (98).

Leptin seviyeleri term fetuslarda yüksektir ve bu durum muhtemelen geç dönemde gebelikte adipoz doku substrat için önemli bir feedback moderatörü olduğunu göstermektedir (99). Önemli olarak, leptin seviyeleri doğumun ardından sağlıklı yenidoğanlarda hızla ve dramatik olarak düşer (90, 99). Bu belki de beslenme davranışının stimülasyonu ve yenidoğan da enerji homeostazının kazanımı için önemlidir (99). Ayrıca fetal beyaz adipoz dokudan sentezlenen leptin *messenger ribonükleik asit* (mRNA) ekspresyonu insülin tarafından regüle edilir (100). Böylelikle dolaşımdaki insülin konsantrasyonunu değiştiren kronik intrauterin

metabolik değişimler fetal leptin üretimini etkileyebilir ve böylelikle fetal büyüme üzerinde insülin etkisine aracılık edebilir (100). Bu bağlamda İUBG olan fetuslarda dolaşımdaki ve plasental leptin konsantrasyonları düşük olarak rapor edilmişken (98, 101) diyabetik annelerin makrozomik bebeklerinde yüksek konsantrasyonlar bildirilmiştir (98). İUBG olan fetuslarda leptin eksikliğinin uygun olmayan programlanmaya katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (102). Bu hipotezi destekleyecek şekilde yakın zamandaki bir çalışmada maternal ciddi beslenme yetersizliğinin indüklediği İUBG'li olan yavru köpeklerde neonatal leptin tedavisi gelişimsel programlanmayı tekrar terse çevirdiği ve normal erişkin fenotipi sağladığı gösterilmiştir (102). Bunun yanısıra diabetik annelerin makrozomik bebeklerinde yüksek kan leptin konsantrasyonları vardır, ancak insülinle ilişkili olarak leptinin bu yenidoğanlarda doku büyümesini promote edici etkisinin boyutu bilinmemektedir (103). Yine de, diabetik annelerin LGA yenidoğanlarında, hiperleptinemi doğumda glikoneolitik ve glukoneogenik kapasiteyi bozarak neonatal hipoglisemiye katkıda bulunmaktadır (103).

Sonuç olarak, intrauterin leptin hem fetal hem de plasental tarafta bir endokrin sinyaldir ve fetusun nutrisyonel durumu ve enerji rezervinin göstergesi olabilir. Leptinin doğum öncesi dönemde büyüme faktörü olarak rolü belirsiz olsa da, fetal ve plasental dokularda yaygın ekspresyonu ve doku spesifik etkilerine dair artmış bulgular, leptinin fetal yaşamda fizyolojik önemini öne sürmektedir. İntrauterin leptin üretimi besin mevcudiyetindeki değişiklikler üzerindeki etkisiyle glukoneogenezi ve doku maturasyonu kontrolünde ve nöral yolların oluşumunda önemli rol oynamaktadır.

2.4.2. Leptinin Enerji Dengesi ve Ağırılık Üzerine Etkileri

Serum leptin düzeyleri ile total vücut yağ dokusu ve serum insülin düzeyleri arasında bir ilişki bulunmaktadır. Obezlerdeki yüksek leptin düzeyleri leptin etkisine karşı bir direncin varlığını düşündürmektedir (104). İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda kalori kısıtlaması ile serum leptin düzeylerinin azaldığı, beslenmenin başlanması ile yeniden arttığı görülmüştür (105, 106). Leptinin vücut ağırlığı ve özellikle vücut kitle indeksi (VKİ) ile pozitif ilişkisi yenidoğan ve ergenlik dönemi dahil olmak üzere her yaş grubunda gösterilmiştir (107, 108).

Konjenital leptin eksikliği ve leptin reseptör bozuklukları ise obezitenin nadir nedenlerindedir (109).

2.5. Adiponektin

Adiponektin, 1995-1996 yıllarında farklı dört grup tarafından değişik deneysel yaklaşımlar ve farklı isimler *adipose most abundant gene transcript 1* (apM1), *adipocyte complement-related protein of 30 kDa* (Acrp30), *adipoQ* ve *gelatin binding protein of 28 kDa* (GBP28) kullanılarak tanımlanmış bir adipositokindir (86, 90). Yaklaşık 30 kDa ağırlığında 247 aminoasidlik bir polipeptid olan adiponektin sinyal alanı, kollajen yapının hakim olduğu bir N-terminal kısım, bir değişken kısım ve globüler yapının hakim olduğu bir C-terminal kısımdan oluşur. Adiponektin tam molekül veya globüler parça şeklinde bulunmaktadır. Plazmada bulunan şekli tam molekül adiponektindir. İnsan plazmasında adiponektin trimer, heksamer ve yüksek molekül ağırlıklı form olmak üzere başlıca üç formda bulunur. Adiponektin geni 3q27 bölgesinde yer alır (2, 90). Yağ hücrelerinden salgılanan, enerji dengesini, glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. En fazla miktarda bulunan yağ doku proteini olup, insan plazmasındaki konsantrasyonu 5-30 µg/ml arasında değişir (110, 111). Şimdiye kadar 2 major adiponektin reseptörü (AdipoR1, AdipoR2) tanımlanmıştır. Her ikisi de 7 transmembran alanlı reseptörlerdendir. AdipoR1 başlıca çizgili kasda eksprese olur ve globüler forma yüksek affinite tam molekül adiponektine ise düşük affinite gösterir. AdipoR2 ise başlıca karaciğerde eksprese olur ve her iki adiponektin formuna da benzer affiniteye sahiptir (90, 112).

2.5.1. Adiponektin ve Fetal Büyüme

Adiponektinin insüline duyarlı dokularda glukoz ve lipid metabolizmasının modülasyonunda rol oynadığı bilinmektedir. Leptinin aksine, adiponektin konsantrasyonları vücut ağırlığı ve yağ kitlesi miktarı ile ters olarak orantılıdır (113). Fetal büyümede glukoz ve insülinin önemi ile adiponektinin insülin metabolizmasındaki önemi bir arada düşünüldüğünde adiponektinin fetal büyümede düzenleyici bir rol oynayabileceği varsayılmaktadır (3, 114).

Adiponektin term yenidoğanların kord kanında erişkinlere oranla 2-3 kat daha fazla bulunur (115, 116). Ayrıca, kord kanı adiponektin konsantrasyonları

gestasyonel yaş ile pozitif korelasyon gösterir (117). Fetusta belirgin olarak yüksek düzeyde adiponektin varlığı bu adipositokinin doku büyüme ve metabolizması üzerinde regülatuar bir etkisi olduğu ile uyumlu olduğu belirtilmektedir. Henüz perinatal dönemdeki yüksek adiponektin konsantrasyonunun kaynağı belirsizdir. Göreceli olarak da fetal yağ kitlesinin az olması ve bunun da negatif feedback regülatuar mekanizma ile fetal adiponektinin yüksek konsantrasyonlarının potansiyel bir sebebi olabileceği düşünülmektedir (115, 116). Ayrıca bazı fetal dokularda adiponektin üretebilir ve yüksek fetal konsantrasyonlara katkıda bulunabilir (118, 119). Bu bağlamda adiponektinin fetal kapillerde vasküler endotel hücrelerde yüksek oranda eksprese edildiği ve damar büyümesini stimüle ettiği bildirilmiştir (119). Yakın zamanda adiponektin ve reseptörünün gen ekspresyonu plasental dokuda da bildirilmiştir (118). Ek olarak erişkinlerin aksine bazı çalışmalar kord kanı adiponektin seviyeleri ile doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon göstermiştir (114-116). Bu bağlamda doğum ağırlığı ile adiponektin seviyeleri arasındaki pozitif korelasyonun adiponektin tarafından artırılmış insülin duyarlılığı sebebiyle olabileceği speküle edilmiştir (115). Bunun yanında Mantzoras ve ark. (120) adiponektin ve boy arasında pozitif ilişki göstermiş ve bu ilişkinin adiponektinin insülin ve IGF sistem bileşenlerine karşı doku sensitivitesi üzerindeki direkt etkisini yansıtabileceğini bildirmişlerdir. Adiponektinin kemik metabolizması üzerindeki etkileri ile ilgili yakın zamanda yapılan çalışmalar, bu adipokinin osteoblastları aktive ederek lineer büyümeyle ilişkili olduğunu saptamıştır (121). Bununla beraber adiponektin ve fetal büyüme arasındaki ilişkiye dair bilimsel veriler yetersizdir. Bazı çalışmalar LGA yenidoğanlarda azalmış diğerleri ise artmış kan kord kanı adiponektin seviyesi bildirmiştir (114,116). Yağ kitlesinin adiponektin üretimi üzerinde negatif feedback etki gösterdiği bilinmektedir (113). Ayrıca, adiponektin ekspresyonu hipertrofik adipositlerde azalmıştır (122). Böylece LGA yenidoğanlarda artmış adipoz doku miktarı ve daha büyük adipositler daha düşük adiponektin seviyesine neden olabilir (114). Yapılan çalışmalarda, İUBG'li olan olgular ile AGA kontrolleri arasında fetal adiponektin konsantrasyonları arasında anlamlı fark bulunmamıştır, muhtemelen bu durum erken yaşamda insülin rezistansı olmayışı ile ilişkilidir (116, 123). Bununla beraber İUBG fetusların adiponektin paternini yüksek moleküler ağırlıklı izoforma (spesifik olarak insülin sensitivitesi ile koreledir) geçiş

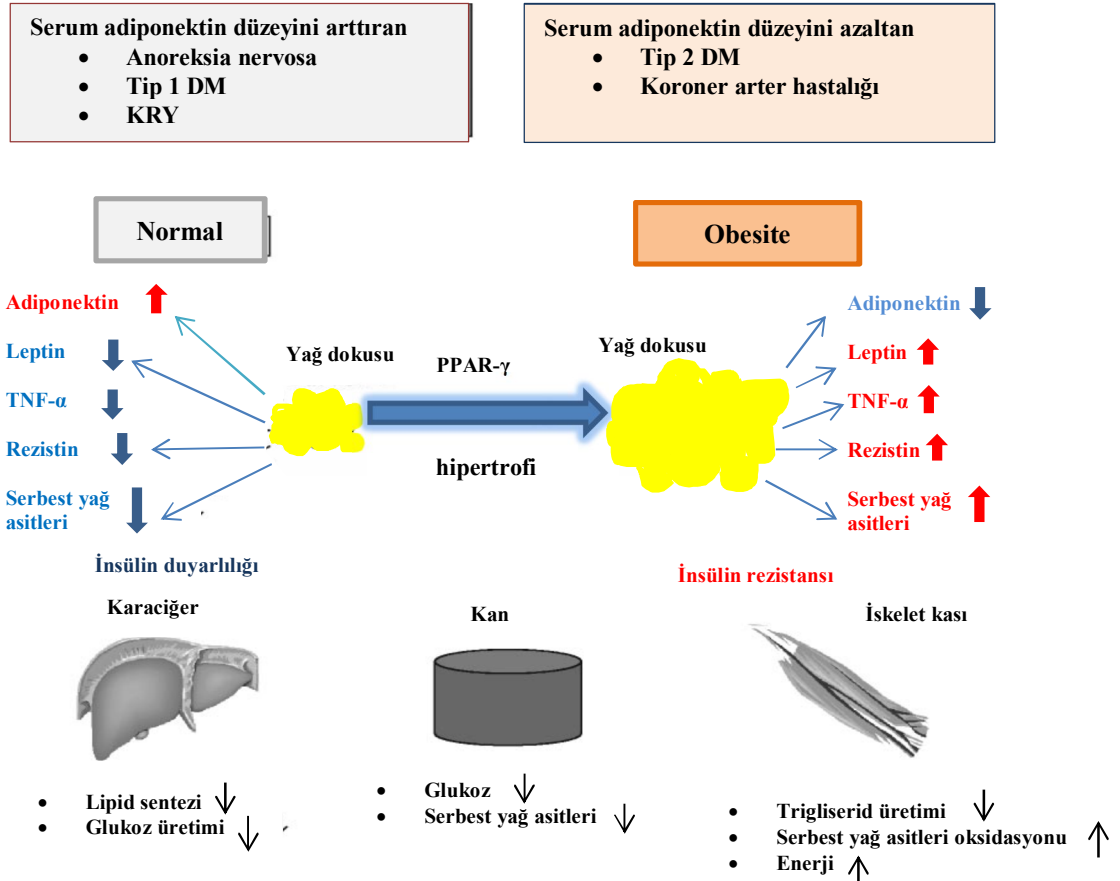
yaptığı ve böylelikle vücutlarını insüline duyarlı hale getirip neonatal catch-up büyüme için hazırladıkları yakın zamanda bildirilmiştir (124). Aksi olarak daha önce İUBG'de daha düşük adiponektin konsantrasyonları gösterilmiş olup bu down regülasyonun daha sonra gelişecek insülin rezistansı metabolik sendrom için predispozan bir faktör olduğu öne sürülmüştür (125).

2.5.2. Adiponektinin Enerji Dengesi ve Ağırlık Üzerine Etkileri

Adiponektin insülin sensitize edici, antiinflamatuvar ve antiaterojenik özellikleri olan adiposit kaynaklı bir plazma proteindir. Adiponektin ekspresyonu subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokusundan daha fazladır. En fazla miktarda bulunan adipoz doku proteini olup, insan plazma proteinlerinin %0,01 'ini oluşturur (89).

Plazma adiponektin konsantrasyonu obezlerde düşük bulunmuştur. Buna karşılık, ağırlık kaybı ve kalori kısıtlaması durumlarında artar. Ağırlık kaybını takiben plazma adiponektin seviyesinin arttığı görülmüştür. Benzer şekilde hayvan deneylerinde kalori alımı belirgin şekilde kısıtlandığında adiponektin seviyelerinin yükseldiği görülmüştür. (126, 127).

Karaciğerde adiponektin insülin duyarlılığını arttırarak, non-esterifiye yağ asidi çıkışını azaltır, yağ asidi oksidasyonunu arttırır ve karaciğerde glukoneogenezi de inhibe ederek glukoz üretimini azaltır (128, 129). Çizgili kasda ise glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Glukoz klirensini arttırarak plazma glukoz düzeylerinde düşmeye yol açar. Dolayısıyla insülin duyarlılığını arttırıcı etkiye sahiptir (130, 131). Ayrıca adiponektinin endotelial inflamatuvar yanıtta endojen bir düzenleyici olarak ateroskleroz gelişimini önleyen savunma moleküllerinden biri olduğu düşünülmektedir. Koroner arter hastalığı olanlarda plazma adiponektin seviyesinin azaldığı görülmüştür Şekil 6 (2, 132, 133). Adiponektin düzeyinin insülin, glukokortikoidler, androjenler, bazı ilaçlar ve TNF- α ile baskılandığı gösterilmiştir (112).



Şekil 2.6. Adiponektinin adipoz doku ve periferal organlardaki etkileri (2).

2.6.Ghrelin

Ghrelin (GHR), ilk olarak 1999 yılında Kojima ve ark. tarafından büyüme hormonu salgılatan reseptörün (GHS-R) endojen ligandı olarak farelerin midelerinde gösterilmiş peptid yapısında bir hormondur (134). GHR'nin başlıca salgılanma yeri midenin oksintik mukozasında yer alan nöroendokrin fonksiyonlara sahip X/A hücreleri olmasına rağmen, daha az oranda ince bağırsak, böbrek, hipofiz, plasenta ve hipotalamus gibi pek çok organda da üretilip dolaşıma verildiği gösterilmiştir (135-137).

İnsanda GHR geni 3. kromozomda (3p25–26) saptanmıştır. İnsan GHR'nin prekürsörü pre-pro-ghrelindir ve bu molekül 117 aminoasit içerir. Bunun 23 adedi sinyal aminoasidi kapsar ve 94 aminoasitten oluşan diğer yapısı da pro-ghrelin olarak tanımlanır. Pre-pro-ghrelin salınmadan önce sitoplazmada enzimatik reaksiyona uğrar. Üçüncü pozisyonundaki serin'e *n-octanoyl* eklenir ki bu da ghrelin'in BH salgılatıcı etkinliği için gereklidir. Bu post translasyonel değişim, ghrelin molekülüne

kazandırdığı hidrofobik özelliğiyle beyin dokusuna, özel olarak da hipotalamus ve hipofiz'e geçişine imkan sağlamaktadır ve etkin yapı olarak 28 aminoasitten oluşan GHR meydana gelir. Açıl grubu taşımayan ghrelin formu olan *desoctanoyl-ghrelin*'in hipotalamik ve hipofizer reseptörlere bağlanamadığı görülmektedir (134, 138). GHR'nin *desoctanoyl* formu dolaşımında çok daha yüksek miktarda bulunmasına karşın, bu formun büyüme hormonu salgılatırıcı ve iştah açıcı özelliği yoktur (134, 139, 140).

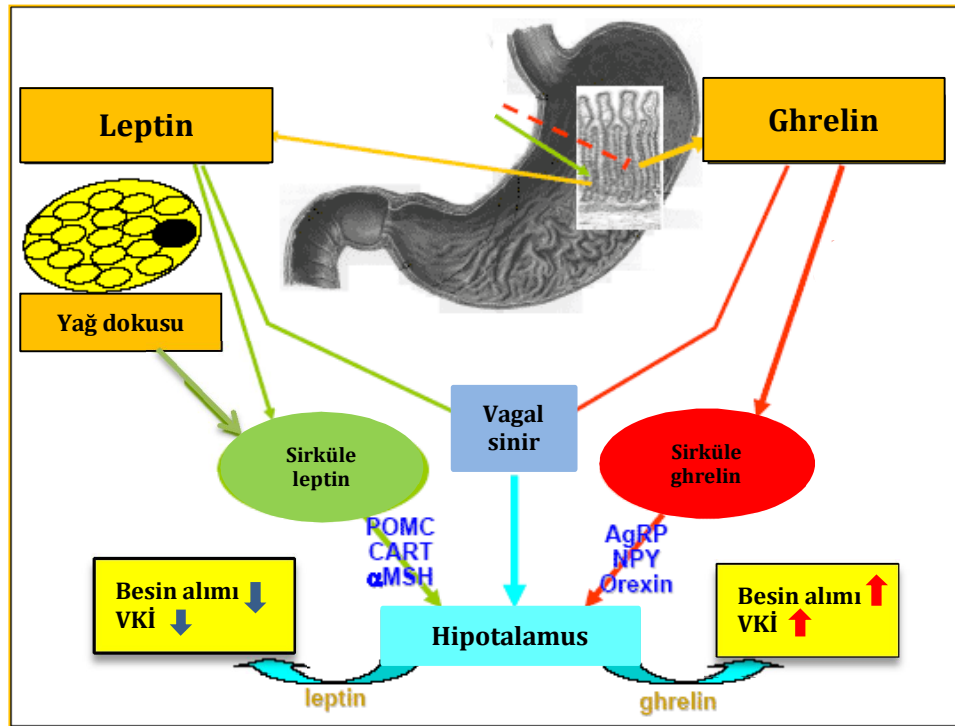
Hem hayvan, hem de insanlarda ghrelin düzeyinin açlıkta arttığı ve beslenme ile düştüğü gösterilmiştir. Ghrelin, büyüme hormonu salınımının yanısıra ayrıca iştahı uyarır ve adipoziteyi arttırır (139). Enerji homeostazisi üzerine etkileri, üretim yerinden bağımsız olup santral sinir sisteminde hipotalamus düzeyinde ortaya çıkmaktadır.

GHS-R, G proteine bağlı reseptör ailesindedir. Fonksiyonel tip 1a ve nonfonksiyonel tip 1b olarak adlandırılan iki tip GHS-R vardır. GHS-R tip 1a; başlıca hipofizden, arkuat nükleustaki ve ventromedial nükleus (VMN)'daki bazı özgül hipotalamik nöronlardan eksprese edilir (139). GHS-R 1b'nin ekspresyonu mide, özofagus, barsak, akciğer, karaciğer, dalak, testis gibi daha geniş dokularda olmaktadır (141).

GHR'in salgılanması temelde diürenal ve pulsatil özelliktedir. GHR'in plazma ömrü yaklaşık 30 dakika gibi kısa sürelidir. GHR düzeyi yemek yemekle de ilişkili olup beslenmeden iki saat önce yaklaşık iki kat artmakta ve yemekten bir saat sonra da düşmektedir. Bu durum ghrelinin yemek yemeyi başlatıcı bir sinyal olduğunu düşündürmektedir. Hayvanlarda GHR'in santral ve periferal uygulanması sonucunda besin alımını ve vücut ağırlığını arttırdığı gösterilmiştir. GHR, kilo kaybı olanlarda ve kalori alımı kısıtlananlarda bazal değer üzerinde yüksek bulunmuştur (138).

NPY, santral sinir sisteminde besin alımını uyaran başlıca peptittir. Besin alımını uyaran diğer peptitler melanin konsantre edici hormon (MCH) ve oreksinler olup, lateral hipotalamusun perifornikal bölgesinde üretilmektedir (142-144). Son yıllarda bu aileye katılan diğer bir hormon ise NPY ile birlikte arkuat nükleusta üretilen "*agouti-related protein*" (AGRP) dir. Besin alımını baskılayan nöropeptitler ise arkuat nükleusta üretilen propiomelanokortin (POMC) kökenli hormonlar ve alfa-melanosit uyarıcı hormondur (145). Ghrelin midede üretildikten sonra ön hipofiz

ve hipotalamik bölgedeki reseptörlerine ulaşarak büyüme hormonu salınımını uyarmakta ve enerji homeostazini düzenlenmektedir (Şekil 2.7) (146). Son yıllarda santral enerji metabolizmasının düzenlenmesinde ghrelinin de, leptin gibi yukarıda söz edilen hipotalamik peptiderjik sistemler içinde yer aldığı gösterilmiştir. Ghrelinin santral sinir sisteminde iştah arttırıcı etkilerini NPY ve AGRP üzerinden yaptığı düşünülmektedir (147).



Şekil 2.7. Vücutta enerji metabolizmasının dengelenmesinde leptin ve ghrelinin etkileri.

2.6.1 Ghrelin ve Fetal Büyüme

Fetal büyüme üzerine olan etkisi henüz tam aydınlatılamamıştır. Ghrelin salgılayan hücrelerin fetal dokularda da gösterilmiş olması bu hormonun hem intrauterin hem de ekstrauterin hayatta metabolizma ve büyüme üzerinde önemli roller oynadığını düşündürmektedir (148, 149). Ghrelin 20. haftadan itibaren fetal dolaşımında belirmeye başlar (150). Artan gestasyonel yaşla beraber büyüme hormonu düzeylerinin arttığı bilinmektedir. Umbilikal kord kanında belirgin düzeyde ghrelin bulunduğu ve fetusun intrauterin beslenme durumu ile kord kanı ghrelin düzeylerinin

ilişkili olduğu bildirilmektedir. Yaşamın ilk iki yılında ghrelin düzeyleri diğer yaşlara göre daha yüksektir (151). Yenidoğan döneminde doğum ağırlığı farklı olan bebeklerde ghrelin düzeylerinin durumu ve bu hormonun neonatal glukoz ve insülin ile olan ilişkisi konusundaki bilgiler sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada, AGA ve LGA olan bebekler arasında ghrelin düzeyleri açısından belirgin bir fark saptanmazken, SGA yenidoğanlarda ghrelin düzeyleri daha fazla bulunmuştur. Ghrelin ve glukoz konsantrasyonları arasında negatif ilişki saptanırken, ghrelin ve insülin düzeyleri arasında ilişki gösterilememiştir. Maternal hipertansiyon ghrelin düzeylerini etkilerken, prenatal steroid kullanımı ve maternal diyabet arasında ilişki bulunmamıştır. Gebelik yaşına göre küçük bebeklerde ghrelin konsantrasyonları daha fazla olup, bu fark gebelik yaşının ilerlemesi ile azalmaktadır (152). Yine yapılan bir çalışmada, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, Pİ ile umbilikal kord da bakılan IGF-I, IGFBP-3, leptin arasında pozitif korelasyon, BH ile negatif korelasyon saptanmıştır, aynı çalışmada SGA bebeklerde AGA'lara göre daha yüksek ghrelin konsantrasyonları bildirilmiştir (153).

2.6.2. Ghrelinin Enerji Dengesi ve Ağırlık Üzerine Etkileri

Ghrelin, BH'nunun salınımını arttırması yanı sıra iştahı artırır ve obeziteye neden olur. GHR verilen hayvanlarda, artmış yiyecek alımına bağlı olarak kilo artışı ve yağlanmaya neden olduğu gösterilmiştir (154, 155). Bunun aksine ghrelin antikoru verilen hayvanlarda ise iştahın azaldığı saptanmıştır (154). Midede ghrelin üretimi ve salınımı kalori alımıyla düzenlenir, açlıkta ghrelin salınımı artar, toklukta azalır (104, 155). GHR'in genellikle leptine zıt metabolik etkileri olup. karbonhidrat ve yağdan zengin bir öğünden sonra GHR düzeyinde azalma olurken, protein alımı ile arttığı belirtilmektedir (156, 157). GHR'in yağ dokusunu ve iştahı arttırıcı etkilerinin GH üzerine etkilerinden bağımsız olduğu ve bunun, leptinin de aracı olduğu merkezi sinir sistemindeki (MSS) bir proto-onkogen olan *c-fos*'un NPY ve AGRP hücrelerinin bulunduğu bu iki sistem tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (107).

Leptinin aksine obez insanlarda GHR düzeyleri azalmış olarak bulunmuştur. Obezlerde aşırı beslenme alışkanlığı ile kompensatuvar yanıt olarak GHR düzeylerinin düştüğü, GHR sirkülasyonunun azalmasının, insülin ve leptin sekresyonu ve vücut ağırlığındaki artış ile birliktelik gösterdiği bulunmuştur (158).

GHR düzeyleri, anoreksi, kalori kısıtlaması gibi besin alımının azaldığı bazı durumlarda yükselmektedir. Anoreksia nervozalı kadın hastaları içeren bir çalışmada GHR salınımının, VKİ ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (159).

2.7. Rezistin

Rezistin 12.5 kDa ağırlığında sisteinden zengin bir polipeptiddir. Rezistin mRNA'sı 20 aminoasitli bir sinyal dizisi içeren, 114 aminoasitlik bir polipeptid olarak sentezlenir. Sekrete edilen 94 aminoasitlik kısımda 11 sistein kalıntısı bulunmaktadır. Rezistin disülfid dimerleri şeklinde sekrete edilir ve her dimerizasyon için tek bir sistein içermektedir (160). İnsanda rezistin geninin 19. kromozomda olduğu tespit edilmiştir. Rezistin alternatif adı *found in inflammatory zone* (FIZZ3) olarak da bilinir (15).

Rezistin, *Resistin like molecules* (RELM) denilen bir protein ailesine aittir. Bu ailenin karakteristik özelliği C-terminal ucunda sisteinden zengin bir segment olmasıdır (161). Rezistin insülin duyarlılığına etkisinin saptanması, adiposit-obezite-insülin direnci patogenezinde yeni bir mekanizmanın ortaya çıkmasını sağlamıştır (162).

Farelerde rezistin esas olarak adiposit farklılaşması ve yağ dokusunun hacmi ile orantılı olarak beyaz yağ dokusundan salınır (15). İnsanda ise kemik iliği ve periferik mononükleer hücrelerde yüksek seviyelerde eksprese edildiği ve salgılandığı saptanmıştır (163, 164). Akciğer, plasenta ve pankreasın β hücrelerinde daha düşük seviyelerde eksprese edilmiştir (164-166).

İnsülin direnci olan hayvan modellerinde rezistin ekspresyonunun arttığı görülmüştür ve bu bulgu rezistin, obezite ve insülin direnci arasındaki ilişkide potansiyel bir rol oynadığını düşündürmektedir (167). Rezistin, antidiyabetik bir ilaç olan *thiazolidinedionların* (TZD) mekanizması araştırılırken bulunmuştur. TZD özellikle 3T3-L1 yağ hücresinde belirgin olarak farklılaşma sağlayan, hücre içine yağ asidi alımını artıran, plazma serbest yağ asidi miktarını azaltan ve insüline duyarlılığı artıran antidiyabetik etkili bir ilaçtır (168, 169).

İnsülin duyarlılığındaki rolü ile uyumlu olarak, *thiazolidinedionlar* in vitro ortamda rezistin ekspresyonunu azaltır. Rezistin üzerine etkili endokrin mediyatörler; katekolaminler, BH veya endotelin-1'dir ve hepsinin uyarıcı etkisi vardır. Rezistin

doku seviyesi insülin, TNF- α gibi sitokinler ile endotelin-1 ve deksametazon ile azalırken, bazı proinflamatuvar sitokinler ve lipopolisakkaritler ile artar (170).

Adipoz dokudaki rezistin mRNA seviyelerinin azalmasının negatif feedback ile plazma rezistin seviyelerini arttırdığı düşünülmektedir (171). Hipergliseminin rezistin ekspresyonunu uyarıcı etkisi olduğu ve insülinin 3T3L1 adipositlerde rezistin gen ekspresyonunu baskıladığı görülmüştür (172). IGF'nin adipogenezisi uyardığı ve rezistin gen ekspresyonunu azalttığı bilinmektedir (173).

2.7.1. Rezistin ve Fetal Büyüme

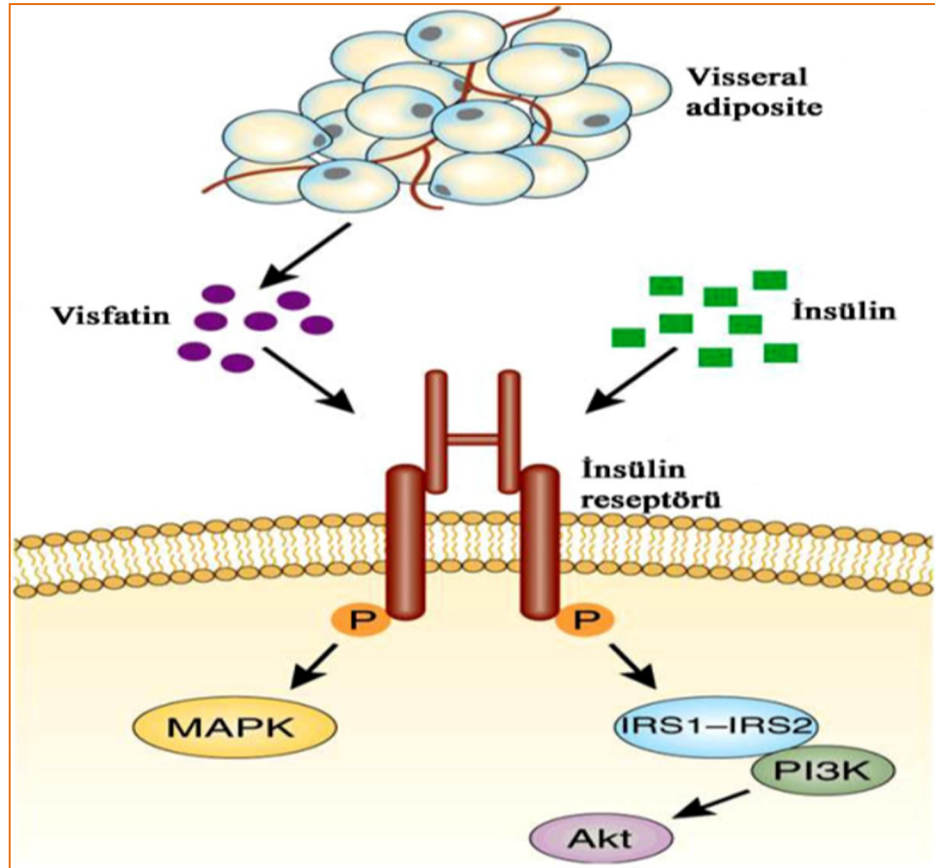
Spesifik olarak adipositleri ve mononükleer hücrelerden salınan bir metabolik hormon olan rezistinin enerji homeostazının regülasyonunda önemli rol oynadığı öne sürülmüştür (15). Rezistin glukoz metabolizmasını bozmakta ve periferel dokuda insülin etkisine karşı koymaktadır. Obez olgularda daha yüksek serum rezistin konsantrasyonu bildirilmiş olup rezistinin obezitenin insülin rezistansına bağlantısı olarak öne sürülmüştür (15). Ayrıca rezistinin insan plasentasında da eksprese edildiği bilinmektedir (165). Yakın zamandaki yayınlar kord plazma örneklerinde belirgin olarak yüksek rezistin konsantrasyonu göstermiş olup, bu durumda bu adipositokinin fetal enerji homeostaz kontrolünde ve intrauterin adipoz doku depolanması üzerinde etki gösterdiği potansiyeline işaret etmektedir (174).

Böylelikle, termde yüksek rezistin seviyesinin hepatik glukoz üretimini tetikleyerek doğumda hipoglisemiyi önleyebileceği bildirilmektedir. Ayrıca adipositlerden negatif feedback sinyal ile adipogenezin etkili regülasyonu yenidoğanda yağ dokusunun aşırı proliferasyonunu ve birikimini sınırlar. Nutrisyonel ve enerji regülasyonunda böyle bir adaptif yanıtın, merkezi sinir sistemi için gerekli olan glukozun harcanmasını ve doğumu zorlaştıran iri bir bebek olmasını engelleyerek yenidoğan yaşamının sağlanmasında rezistinin kritik rol bir oynayabileceği belirtilmektedir (16).

Yapılan bir çalışmada rezistinin diabetik annelerin makrozomik bebeklerinde anlamlı olarak baskılandığı bulunmuş olup bu kısmen rezistinin adipogenezisteki inhibitör etkisinin azalması ile yenidoğanda aşırı adipoz doku akümüasyonu ile açıklanabilir. Bunun yanında, İUBG ve AGA'lı yenidoğanlarda benzer kord kanı rezistin seviyesi bildirilmiş olup bu durum intrauterin metabolizma veya adipoz doku regülasyonunda rezistinin direkt olarak yer almadığını belirtmektedir (174).

2.8. Visfatin

Visfatin daha önceleri B lenfositler için bir büyüme faktörü olarak tanımlanan ve *pre B cell colony enhancing factor* (PBEF) olarak bilinen ve 2005 yılında Fukuhara ve ark. (17) tarafından tanımlanmış ve 52 kDA ağırlığında bir sitokindir. İnsanda rezistin geninin 19. kromozomda olduğu tespit edilmiştir (175). Visfatin'in ağırlıklı olarak, insülin direnci ile ilişkili yağ dokusu olan visseral yağ dokusundan salındığı düşünülmektedir, serum visfatin düzeyleri ile visseral adiposite arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (176). Visfatinin düşük plazma glukoz seviyeli farelerde ve kültür hücrelerinde insülin benzeri etkileri görülmüştür. İnsülin-mimetik etkisinin nasıl ortaya çıktığı üzerine yapılan çalışmalarda; insülin reseptörleri üzerinden fakat benzer afinitelere sahip farklı bölgelere bağlanarak ve insülinin etkisini potansiyalize ederek olduğu öne sürülmektedir (Şekil 2.8) (177).



Şekil 2.8. Visfatinin insülin reseptörüne farklı bölgelerden bağlanması (177).

Visfatinin hücrel etkisi kesin olarak bilinmemekle beraber, adiposit differansiasyonu üzerine otokrin ve parakrin etkileri olabileceği, ayrıca insülinin periferik dokudaki etkisini düzenleyen endokrin fonksiyon gösterebileceği ileri sürülmüştür (178). 3T3-L1 adipositlerle ve L-6 monositlerle yapılan invitro çalışmalarda glikoz transportunu ve lipogenezisi arttırdığı saptanmıştır (175). Visfatin insülin reseptörüne insülininden uzak bir yerde bağlanır ve hepatositlerden glukoz salınımını azaltarak ve periferik dokulardaki glukoz kullanımını artırarak hipoglisemik etki oluşturmaktadır (179).Yapılan bir çalışmada visfatinin obezite ve tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu görülmüştür (180).

2.8.1. Visfatin ve Fetal Büyüme

Visfatin yakın zamanda visseral yağ spesifik adipositokin olarak tanımlanmış olup insülin rezistansı ile adipoz depo yaygınlığı arasındaki bağla ilişkilendirilmektedir. Visfatinin değişik dokularda insülin benzeri etkiler gösterirken başlangıçta obezite ile insülin rezistansı durumlarında upregüle olduğu düşünülmekte idi (17). Bununla beraber, sonraki çalışmalar visfatinin obezite ve insülin rezistansındaki rolüne dair çelişkili bulgular göstermiş olup insanda visfatinin patofizyolojik rolü halen çelişkili ve tam olarak bilinmemektedir (178). Visfatin, B-hücre prekürsör maturasyonunda yer alan bir sitokin olan pre-B-hücresi koloni enhancing faktör (PBEF) ile özdeşdir (17). PBEF proteini hem normal hem de enfekte insan fetal membranlarında immunolokalize olup doğum eylemi ile upregüle olur (181). Ayrıca yakın zamandaki bir çalışmada visfatinin kord kanında önemli miktarda bulunduğunu göstermiştir ve bu da muhtemel plasental üretime işaret etmektedir (182). İUBG'li olan yenidoğanlarda AGA'lara göre daha yüksek visfatin seviyeleri bulunmuş olup bu durum muhtemelen İUBG'de artmış visseral adipozite veya değişmiş fetal adipozite gelişiminden kaynaklanmaktadır. Bu durum daha sonraki zamanda insülin rezistansı gelişimine predispozisyon yaratabilir (18). Bundan yola çıkılarak İUBG'de daha yüksek visfatin konsantrasyonlarının bu grupta ileride metabolik sendrom gelişimi için erken bir prognostik belirteç olabileceği belirtilmiştir (18).

Sonuç olarak, kord kanı, plasental ve fetal dokularda bazı adipositokinlerin belirgin olarak yüksek konsantrasyonlarda bulunması bu moleküllerin fetal büyümede muhtemel rolünü öne sürmüştür. Bazı çalışmalar intrauterin gelişimde

leptin ve adiponektinin önemini göstermişken daha yeni adipositokinlerin rolü açısından veriler oldukça sınırlıdır. Ayrıca adipositokinlerin sınırlanmış ve aşırı fetal büyümede farklı regülasyonu erişkin dönemde hastalık görülmesi açısından da prediktif olabilmektedir. Adipoz dokunun erken programlanmasının obezite gelişiminde yer alan postnatal metabolik yolların nasıl etkilediğinin daha iyi anlaşılması, daha etkin önleyici stratejiler ve dünya çapında epidemik olan tip 2 diyabet, obezite ve metabolik sendromun önlenmesine yönelik terapötik yaklaşımlar geliştirilmesine destek olabileceği düşünülmektedir (3).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF), Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Haziran 2011 ile Ağustos 2012 yılları arasında doğan bebeklerden 104 erkek, 82 kız toplam 186 yenidoğan çalışmaya alındı. Ek doğumsal malformasyon, dismorfik sendrom, kromozomal hastalık, ciddi enfeksiyon, hipotiroidi ve büyüme gelişme geriliğine neden olabilecek benzer bozuklukları bulunan bebekler ile maternal hipotiroidi, erken membran rüptürü, preeklampsi, gestasyonel/pregestasyonel diyabet öyküsü olan annelerin bebekleri çalışma dışı tutuldu.

Çalışmaya alınan yenidoğanların gestasyon yaşları son adet tarihine ve New Ballard skorlamasına göre belirlendi. Yenidoğanlardan, 37 hafta + 6 günün üzerinde olan bebekler Lubchenko'nun intrauterin gelişme eğrileri kullanılarak, 10. persantilin altında kalan bebekler gestasyon yaşına göre küçük term SGA, gestasyon yaşına uygun doğum tartıları 10.- 90. persantiller arasında olanlar term AGA, 90. persantilin üzerinde olanlar gestasyon yaşına göre büyük term LGA, 37 haftadan daha önce doğup Lubchenko'nun eğrilerinde doğum tartıları 10. - 90. persantil arasında olanlar ise preterm AGA olarak değerlendirildi. Olgular term AGA, term SGA, term LGA, prematür ve dikoryonik ikiz olmak üzere beş gruba ayrıldı.

İnsülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin için kan örnekleri umblikal kordun plasental tarafından umblikal venden alınıp önceden hazırlanmış jel separatörlü biyokimya tüpüne konuldu, 30 dakikalık bekleme süresinin ardından 3000xg'de 10 dakika santrifüj edilerek serumu ayrıldı ve ayrılan serum bir başka tüpe alınarak çalışma zamanına kadar -80 ° C'de Biyokimya Anabilim Dalında saklandı. Glukoz değerleri kord kanından alınan kan gazı çalışılması sırasında ölçüldü. Ölçülen glukoz değeri ≤ 47 mg/dl olan olgular hipoglisemik, >47 mg/dl olanlar normoglisemik olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan tüm bebeklerin, cinsiyeti, doğum ağırlıkları, boy ve baş çevresi ölçümleri yapıldı. Vücut ağırlığı; 5 grama duyarlı elektronik teraziler kullanılarak, bebeğin üzerinde giysi ve bebek bezi olmadan ölçüldü. Boy uzunluğu; bebek sırtüstü yatar konumda ve çıplak olarak bir kişi bebeğin başını ölçüm aletinin sabit ucuna tam olarak değecek şekilde tutarken, diğer kişide bebeğin bacaklarını tam

ekstansiyon durumuna getirip (ayakları bacaklar ile 90° açı yapacak şekilde) aletin hareketli bölümü bebeğin ayak tabanına getirtilerek ölçüm yapıldı. Baş çevresi; esnek olmayan (kağıttan yapılmış) mezür kullanılarak, arkada başın en çıkıntılı noktasından yanda paryetal bölgeden ve önde glabellanın 1 inç (2.54 cm) üzerinden geçilerek yapıldı. Yenidoğan bebeklerin gelişimleri ve beslenme durumlarının değerlendirmesi için Ponderal indeks kullanıldı. Ponderal indeks aşağıdaki formül kullanılarak her yenidoğan için hesaplandı.

$$\text{Ponderal İndeks} = \frac{\text{Doğum Ağırlığı (gram)}}{\text{Boy Uzunluğu}^3 \text{ (cm)}} \times 100$$

3.2. Serum İnsulin ve IGF-I Düzeylerinin Belirlenmesi

İmmulite 2000 analizörüyle Kemiluminesans yöntemiyle çalışan DPC (Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA, ABD) kitleri kullanılarak ölçüldü. İnsulin birimi µU/ml, IGF-I' in ng/ml'dir

3.3. Serum IGF-II Düzeyinin Belirlenmesi

IGF-II (E30) serum düzeylerinin kantitatif düzeyleri, ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle Mediagnost Inc. (Reutlingen, Almanya) test kiti kullanılarak ölçüldü.

3.4 Serum Leptin Düzeyinin Belirlenmesi

Leptin (KAP2281) serum düzeylerinin kantitatif düzeyleri, EASIA (Enzyme Amplified Sensivity Immunoassay) yöntemiyle DIAsource ImmunoAssays S.A. (Louvain-la-Neuve, Belçika) test kiti kullanılarak ölçüldü.

3.5. Serum Adiponektin Düzeyinin Belirlenmesi

Adiponektin (RD191023100) serum düzeylerinin kantitatif düzeyleri, ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle Biovendor Research and Diagnostic Products (Brno, Çek Cumhuriyeti) test kiti kullanılarak ölçüldü. Dilüsyon faktörü göz önünde bulundurularak serum örnekleri için adiponektin değerleri µg/ml cinsinden hesaplandı.

3.6. Serum Ghrelin Düzeyinin Belirlenmesi

Ghrelin (E90991) serum düzeylerinin kantitatif düzeyleri, ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle, USCNK Life Science Inc. (Wuhan, Çin) test kiti kullanılarak ölçüldü.

3.7. Serum Resistin Düzeyinin Belirlenmesi

Resistin (RD191016100) serum düzeylerinin kantitatif düzeyleri, ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle Biovendor Research and Diagnostic Products (Brno, Çek Cumhuriyeti) test kiti kullanılarak ölçüldü.

3.8. Serum Visfatin Düzeyinin Belirlenmesi

Visfatin C-Terminal (EK-003-80) serum düzeylerinin kantitatif düzeyleri, ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle Phoenix Pharmaceuticals Inc. (Burlingame, CA, ABD) test kiti kullanılarak ölçüldü. Okunan absorbans örnekte mevcut visfatin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Bu çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'un 09.12.2012/16 sayılı kararı ile onay alındı. Bu çalışma ayrıca Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fonu (proje no: 201211018) tarafından desteklendi.

3.9. İstatiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametreler normal dağılım göstermediği için gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanıldı, Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde yine parametreler normal dağılım göstermediği için Spearman korelasyon testi ve ayrıca olası karıştırıcı faktör varlığında parsiyel korelasyon testi kullanıldı. Yine normal dağılım göstermemesi nedeni regresyon analizinde Robust regresyon analizi uygulandı. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar median, % 25-75 persentiller olarak verildi.

4. BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF), Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Haziran 2011 ile Ağustos 2012 yılları arasında doğan ve çalışma kriterlerine uygun 186 yenidoğan çalışmaya alındı. Bu olgulardan 31'ini term AGA, 32'sini term SGA, 33'ünü term LGA, 30'unu prematür, 60'mı da dikoryonik ikiz olguları olmak üzere çalışma grubu 5 gruptan oluşmaktadır. İkiz olgu grubunda sadece 3 diskordan ikiz olduğu için diskordan, konkordan ikizler arası değerlendirme yapılamadı.

Olguların gruplara göre gebelik haftası ve doğum ağırlığı, boy, baş çevresi ile ponderal indeksten oluşan antropometrik ölçümleri ve istatistiksel değerlendirme Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tüm olguların gebelik haftası median değeri 37.00 hafta %25-75 persentilleri ise sırasıyla 35.75 ve 38.00 haftadır. Gruplar arası gebelik haftası median değerleri açısından anlamlı fark vardır ($p<0.001$). Çoklu karşılaştırma sonucunda bu fark, term AGA ile prematür ($p=0.048$), term AGA ile ikiz ($p=0.003$), term SGA ile term LGA ($p=0.002$), term LGA ile prematür ($p<0.001$) ve term LGA ile ikiz grupları ($p<0.001$) arasındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır (Tablo 4.1).

Tüm olguların doğum ağırlığı median değeri 2575 gram, %25-75 persentilleri sırasıyla 2100 ve 3446 gram olup gruplar arası anlamlı fark göstermektedir ($p<0.001$). Yapılan çoklu karşılaştırmada, doğum ağırlığındaki bu farkın term AGA ile term SGA ($p<0.001$), term AGA ile term LGA ($p=0.01$), term AGA ile prematür ($p<0.001$), term AGA ile ikiz ($p<0.001$), term SGA ile term LGA ($p<0.001$), term SGA ile prematür ($p=0.006$), term LGA ile prematür ($p<0.001$), term LGA ile ikiz ($p<0.001$) ve prematür ile ikiz ($p<0.001$) grupları arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı görülmektedir (Tablo 4.1).

Çalışmaya alınan tüm olguların boy median değeri 48.00 cm, %25-75 persentilleri ise sırasıyla 45.00 ve 50.00 cm.dir. Gruplar arası boy ölçümü anlamlı fark göstermektedir ($p<0.001$). Yapılan çoklu karşılaştırmada, gruplar arası olguların boyu açısından bu farkın term AGA ile term SGA ($p<0.001$), term AGA ile term LGA ($p=0.009$), term AGA ile prematür ($p<0.001$), term AGA ile ikiz ($p<0.001$), term SGA ile term LGA ($p<0.001$), term SGA ile prematür ($p<0.001$), term LGA ile

prematür ($p<0.001$), term LGA ile ikiz ($p<0.001$) ve prematür ile ikiz ($p<0.001$) grupları arasındaki farklılıklardan ortaya çıktığı saptanmıştır (Tablo 4.1).

Tüm olguların baş çevresi median değeri 33.50 cm, %25-75 persentilleri ise sırasıyla 32.00 ve 35.00 cm olup gruplar arası anlamlı fark göstermektedir ($p<0.001$). Çoklu karşılaştırma sonucunda, baş çevresindeki bu farkın term AGA ile term SGA ($p<0.001$), term AGA ile term LGA ($p=0.019$), term AGA ile prematür ($p<0.001$), term AGA ile ikiz ($p<0.001$), term SGA ile term LGA ($p<0.001$), term SGA ile prematür ($p=0.006$), term LGA ile prematür ($p<0.001$), term LGA ile ikiz ($p<0.001$) ve prematür ile ikiz ($p<0.001$) grupları arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı görülmektedir (Tablo 4.1).

Çalışmaya alınan tüm olguların ponderal indeks median değeri 2.56, %25-75 persentilleri ise sırasıyla 2.26-2.79'dur. Gruplar arası ponderal indeks değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$). Yapılan çoklu karşılaştırmada, gruplar arası ponderal indeksteki bu farkın term AGA ile term SGA ($p<0.001$), term AGA ile term LGA ($p=0.027$), term AGA ile prematür ($p<0.001$), term AGA ile ikiz ($p<0.001$), term SGA ile term LGA ($p<0.001$), term SGA ile ikiz ($p=0.017$), term LGA ile prematür ($p<0.001$), term LGA ile ikiz ($p<0.001$) grupları arasındaki farklılıklardan ortaya çıktığı tespit edilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların gebelik haftası ve antropometrik ölçümleri.

Değişkenler		Median (%25-%75)	Çoklu karşılaştırma sonuçları
Gebelik haftası	Tüm olgular	37.00 (35.75-38.00)	
	Term AGA	38.00 (38.00-39.00)	1-4 ($p=0.048$), 1-5($p=0.003$)
	Term SGA	38.00 (37.00-39.00)	2-3 ($p=0.002$)
	Term LGA	39.00 (38.00-39.00)	2-3 ($p=0.002$), 3-4, 3-5 ($p<0.001$)
	Prematür	33.00 (28.75-34.00)	1-4 ($p=0.048$), 3-4 ($p<0.001$)
	İkiz	37.00 (35.00-37.00)	1-5($p=0.003$), 3-5 ($p<0.001$)
Test sonucu		H=126.627, sd=4, $P<0.001$	
Doğum Ağırlığı (gr)	Tüm olgular	2575 (2100-3446)	
	Term AGA	3370 (3160-3560)	1-2, 1-4, 1-5 ($p<0.001$), 1-3 ($p=0.01$)
	Term SGA	2377 (2225-2470)	1-2, 2-3 ($p<0.001$), 2-4 ($p=0.006$)
	Term LGA	4095 (3960-4260)	1-3 ($p=0.01$), 2-3, 3-4, 3-5 ($p<0.001$)

Tablo 4.1. Grupların gebelik haftası ve antropometrik ölçümleri.

	Prematür	1613 (1000-2065)	1-4, 3-4, 4-5 (p<0.001), 2-4 (p=0.006)
	İkiz	2455 (2100-2908)	1-5, 3-5, 4-5 (p<0.001)
Test sonucu		H=140.461, sd=4, p<0.001	
Boy (cm)	Tüm olgular	48.00 (45.00-50.00)	
	Term AGA	49.00 (49.00-50.00)	1-2, 1-4, 1-5 (p<0.001), 1-3 (p=0.009)
	Term SGA	47.00 (46.00-48.00)	1-2, 2-3, 2-4 (p<0.001)
	Term LGA	52.00 (51.00-52.75)	1-3 (p=0.009), 2-3, 3-4, 3-5 (p<0.001)
	Prematür	40.50 (36.00-44.00)	1-4, 2-4, 3-4, 4-5 (p<0.001)
	İkiz	46.25 (45.00-48.00)	1-5, 3-5, 4-5 (p<0.001)
Test sonucu		H=135.410, sd=4, p<0.001	
Baş çevresi (cm)	Tüm olgular	33.50 (32.00-35.00)	
	Term AGA	35.00 (34.00-35.00)	1-2, 1-4, 1-5 (p<0.001), 1-3 (p=0.019)
	Term SGA	33.00 (32.00-33.00)	1-2, 2-3 (p<0.001), 2-4 (p=0.006)
	Term LGA	36.00 (35.75-36.50)	1-3 (p=0.019), 2-3, 3-4, 3-5 (p<0.001)
	Prematür	30.00 (26.50-31.25)	1-4, 3-4, 4-5 (p<0.001), 2-4 (p=0.006)
	İkiz	33.00 (32.00-34.00)	1-5, 3-5, 4-5 (p<0.001)
Test sonucu		H=126.290, sd=4, p<0.001	
Ponderal indeks	Tüm olgular	2.56 (2.26-2.79)	
	Term AGA	2.76 (2.66-2.80)	1-2, 1-4, 1-5 (p<0.001), 1-3 (p=0.027)
	Term SGA	2.24 (2.10-2.42)	1-2, 2-3 (p<0.001), 2-5 (p=0.017)
	Term LGA	2.92 (2.84-3.09)	1-3 (p=0.027), 2-3, 3-4, 3-5 (p<0.001)
	Prematür	2.29 (2.05-2.59)	1-4, 3-4, (p<0.001)
	İkiz	2.47 (2.23-2.67)	1-5, 3-5 (p<0.001), 2-5 (p=0.017)
Test sonucu		H=113.480, sd=4, p<0.001	

*Term AGA: grup 1, term SGA: grup 2, term LGA: grup 3, prematür: grup 4, ikiz: grup 5

Çalışmaya alınan olguların 40'ı (%21.5) normal vajinal yol ile doğmuşken sezeryanla doğum sayısı 146 (%78.5) dir. Gruplar arasında doğum şekli açısından fark tespit edilmemiştir (p=0.177) (Tablo 4.2). Çalışma dahilindeki olguların 82'si (%44.1) kız iken 104'ü (%55.9) erkek yenidoğandır. Cinsiyet dağılımı gruplar arası

farklılık göstermektedir ($p=0.025$). Term SGA grubunda kız bebek oranı (%68.8) daha fazla iken term LGA, prematür ve ikiz gruplarında erkek yenidoğan oranı daha fazladır (sırasıyla %63.6, %60.0 ve %65.0) (Tablo 4.2). Tüm olguların 131'inde (%70.4) ilk ölçülen kan şekeri düzeyi normal sınırlarda tespit edilmişken 55 (%29.6) olgu hipoglisemiktir. Term LGA olgularında hipoglisemik yenidoğan oranı %48.5 gibi yüksek bir değer olmasına rağmen gruplar arası istatistiksel fark oluşmamıştır ($p=0.073$).

Tablo 4.2. Olguların kategorik değişkenler olan doğum şekli, cinsiyet ve kan şekeri grubu (normoglisemik/hipoglisemik) dağılımı.

Değişkenler	Tüm olgular	Term AGA	Term SGA	Term LGA	Prematür	İkiz	p değeri
Doğum Şekli							$p=0.177$
Normal doğum	40 (%21.5)	9 (%29)	9 (%28.1)	5 (%15.2)	9 (%30)	8 (%13.3)	
Sezeryan	146 (%78.5)	22 (%71)	23(%71.9)	28 (%84.2)	21 (%70)	52 (%86.7)	
Cinsiyet							$p=0.025$
Kız	82 (%44.1)	15 (%48.4)	22 (%68.8)	12 (%36.4)	12 (%40)	21 (%35)	
Erkek	104 (%55.9)	16 (%51.6)	10 (%31.2)	21 (%63.6)	18 (%60)	39 (%65)	
Kan şekeri							$p=0.073$
Normoglisemik	131 (%70.4)	25 (%80.6)	23 (%71.4)	17 (%51.5)	20 (%66.7)	46 (%76.7)	
Hipoglisemik	55 (%29.6)	6 (%19.4)	9 (%28.6)	16 (%48.5)	10 (%33.3)	14 (%23.3)	

Olguların kan şekeri, insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin ve visfatin seviyeleri ile istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 4.3'te verilmiştir.

Çalışmaya alınan yenidoğanların ilk ölçülen kan şekeri median değeri 56.0 mg/dl olup %25-75 persentil değerleri sırasıyla 44.0 ve 75.0'tir. Gruplar arası istatistiksel fark bulunmamıştır ($p=0.109$) (Tablo 4.3, Şekil 4.1)

Tüm olguların median insülin değeri 1.96 μ U/ml, %25-75 persentil değerleri sırasıyla 1.78 ve 3.59 olup yapılan istatistiksel değerlendirmede gruplar arası insülin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.877$) (Tablo 4.3, Şekil 4.2).

Çalışmaya dahil edilen yenidoğanların median IGF-I değeri 49.11 ng/ml olup % 25-75 persentil değerleri sırasıyla 25.40 ve 70.15'tir. Gruplar arası IGF-I düzeyleri anlamlı fark göstermektedir ($p<0.001$). Yapılan çoklu karşılaştırmada term AGA grubu median IGF-I düzeyi (60.10 ng/ml), term SGA (median IGF-I düzeyi: 28.05

ng/ml, $p<0.001$), prematür (median IGF-I düzeyi: 25.10 ng/ml, $p<0.001$) ve ikiz gruplarından (median IGF-I düzeyi: 41.10 ng/ml, $p=0.002$) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuşken term LGA grubundan (median IGF-I düzeyi: 78.00 ng/ml, $p=0.032$) ise anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Term LGA grubunda ise IGF-I düzeyi term AGA ($p=0.032$), term SGA, prematür ve ikiz gruplarından ($p<0.001$) anlamlı olarak daha yüksek iken term SGA, prematür ve ikiz gruplarının ikili karşılaştırmalarında IGF-I düzeyleri birbirleri ile benzer bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo 4.3, Şekil 4.3).

Tüm olguların median IGF-II değeri 397.7 ng/ml olup % 25-75 persentil değerleri sırasıyla 244.3 ve 547.2'dir. IGF-II düzeyleri gruplar arasında anlamlı fark göstermektedir ($p<0.001$). Çoklu karşılaştırma sonucunda term AGA grubu median IGF-II düzeyi (488.9 ng/ml), term SGA (median IGF-II düzeyi: 303.9 ng/ml, $p=0.001$), prematür (median IGF-II düzeyi: 299.5 ng/ml, $p=0.001$) ve ikiz gruplarından (median IGF-II düzeyi: 322.5 ng/ml, $p<0.001$) anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Term LGA grubunda IGF-II düzeyi (551.0 ng/ml) term AGA grubu ile benzerken ($p>0.05$), term SGA, prematür ve ikiz gruplarından ($p<0.001$) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Term SGA, prematür ve ikiz gruplarının ikili karşılaştırmalarında IGF-II düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.3, Şekil 4.4).

Çalışmada yer alan tüm yenidoğanların median leptin değeri 1.75 ng/ml olup % 25-75 persentil değerleri sırasıyla 0.43 ve 4.00'dır. Gruplar arası leptin düzeyleri anlamlı fark göstermektedir ($p<0.001$). Yapılan çoklu karşılaştırmada term AGA grubu median leptin düzeyi (3.99 ng/ml), term SGA (median leptin düzeyi: 1.65 ng/ml, $p=0.014$), prematür (median leptin düzeyi: 1.03 ng/ml, $p=0.002$) ve ikiz gruplarından (median leptin düzeyi: 1.05 ng/ml, $p=0.002$) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Term LGA grubunda median leptin düzeyi (4.57 ng/ml) term AGA grubu ile benzerken ($p>0.05$), term SGA, prematür ve ikiz gruplarından ($p<0.001$) anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Term SGA, prematür ve ikiz gruplarının ikili karşılaştırmalarında leptin düzeylerinin gruplar arasında anlamlı fark göstermediği görülmüştür ($p>0.05$) (Tablo 4.3, Şekil 4.5).

Çalışmaya dahil edilen yenidoğanların median adiponektin düzeyi 14010 µg/ml olup % 25-75 persentil değerleri sırasıyla 7085 ve 29417'dir. Gruplar arası adiponektin düzeyleri anlamlı fark göstermektedir ($p<0.001$). Çoklu karşılaştırma sonucunda term AGA grubu median adiponektin düzeyi (20491 µg/ml) sadece prematür grubundan (median adiponektin düzeyi: 8091 µg/ml, $p=0.001$) anlamlı olarak yüksek saptanmışken diğer gruplar ile arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Term SGA grubu median adiponektin düzeyi (12565 µg/ml) term AGA ve ikiz grubu (median adiponektin düzeyi: 13284 µg/ml) ile benzerken ($p>0.05$), prematür grubundan anlamlı olarak yüksek ($p=0.021$), term LGA grubundan (median adiponektin düzeyi: 34271 µg/ml) ise anlamlı olarak daha düşük ($p=0.009$) bulunmuştur. Ayrıca term LGA grubunda adiponektin düzeyi prematür ve ikiz gruplarından ($p<0.001$) anlamlı olarak daha yüksek iken prematür ve ikiz gruplarının ikili karşılaştırmasında adiponektin düzeyleri birbirleri ile benzer saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.3, Şekil 4.6).

Tüm olguların median ghrelin düzeyi 63.57 pg/ml olup % 25-75 persentil değerleri sırasıyla 55.85 ve 78.18'dir. Ghrelin düzeyleri gruplar arasında anlamlı fark göstermektedir ($p<0.001$). Yapılan çoklu karşılaştırmada term AGA grubu median ghrelin düzeyi (68.97 pg/ml), ikiz grubu median ghrelin düzeyine (59.37 pg/ml, $p=0.003$) göre anlamlı olarak daha yüksek iken term SGA (median ghrelin düzeyi: 62.58 pg/ml), term LGA (median ghrelin düzeyi: 83.95 pg/ml) ve prematür (median ghrelin düzeyi: 62.80 pg/ml) grupları ile benzer saptanmıştır ($p>0.05$). Term LGA grubunda ghrelin düzeyi term SGA ($p=0.002$), prematür ve ikiz gruplarından ($p<0.001$) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Term SGA, prematür ve ikiz gruplarının ikili karşılaştırmalarında ghrelin düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.3, Şekil 4.7).

Çalışmada yer alan tüm yenidoğanların median rezistin değeri 15.64 ng/ml olup % 25-75 persentil değerleri sırasıyla 12.25 ve 18.55'tir. Gruplar arası rezistin düzeyleri anlamlı fark göstermektedir ($p=0.018$). Ancak yapılan çoklu karşılaştırma neticesinde ikili gruplar arası umbilikal kord kanı rezistin düzeyleri benzer bulunmuştur (Tablo 4.3, Şekil 4.8).

Çalışmaya alınan tüm olguların median visfatin değeri 3.41 ng/ml olup % 25-75 persentil değerleri sırasıyla 2.30 ve 4.42'dir. Visfatin düzeyleri gruplar arasında

anlamli fark gostermektedir ($p=0.005$). Yapilan coklu karstilarma sonucunda term SGA grubu median visfatin duzeyi (4.40 ng/ml), term AGA (median visfatin duzeyi: 2.93 ng/ml, $p=0.002$) ve prematur (median visfatin duzeyi: 2.92 ng/ml, $p=0.004$) gruplarından anlamlı olarak yüksek bulunmuşken term LGA (median visfatin duzeyi: 3.54 ng/ml) ve ikiz grupları (median visfatin duzeyi: 3.76 ng/ml) ile aralarında fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Term LGA grubu median visfatin duzeyi ile diğer grupların ikili karstilarmalarında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Ayrıca ikiz grubu term AGA ($p=0.009$) ve prematur gruplarından ($p=0.017$) anlamlı olarak daha yüksek visfatin duzeyine sahiptir (Tablo 4.3, Şekil 4.9).

Tablo 4.3. Grupların kan şekeri, insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin duzeyleri.

Değişkenler		Median (%25-%75)	Çoklu karşılaştırma sonuçları
Kan şekeri (mg/dl)	Tüm olgular	56.00 (44.00-76.00)	
	Term AGA	57.00 (51.00-67.00)	-
	Term SGA	55.50 (42.75-75.00)	-
	Term LGA	48.00 (34.50-66.50)	-
	Prematür	53.00 (40.00-67.75)	-
	İkiz	60.00 (48.00-76.50)	-
Test sonucu		H=7.556, sd=4, $p=0.109$	
İnsülin (μ U/ml)	Tüm olgular	1.96 (1.78-3.59)	
	Term AGA	1.94 (1.73-3.12)	-
	Term SGA	1.96 (1.76-3.37)	-
	Term LGA	1.96 (1.84-4.03)	-
	Prematür	2.31 (1.78-4.77)	-
	İkiz	1.97 (1.81-3.23)	-
Test sonucu		H=1.208, sd4, $p=0.887$	
IGF-I (ng/ml)	Tüm olgular	49.11 (25.40-70.15)	
	Term AGA	60.10 (45.30-83.30)	1-2, 1-4 ($p<0.001$), 1-3 ($p=0.032$), 1-5 ($p=0.002$)
	Term SGA	28.05 (21.65-56.30)	1-2, 2-3 ($p<0.001$)
	Term LGA	78.00 (67.90-92.35)	1-3 ($p=0.032$), 2-3, 3-4, 3-5($p<0.001$)

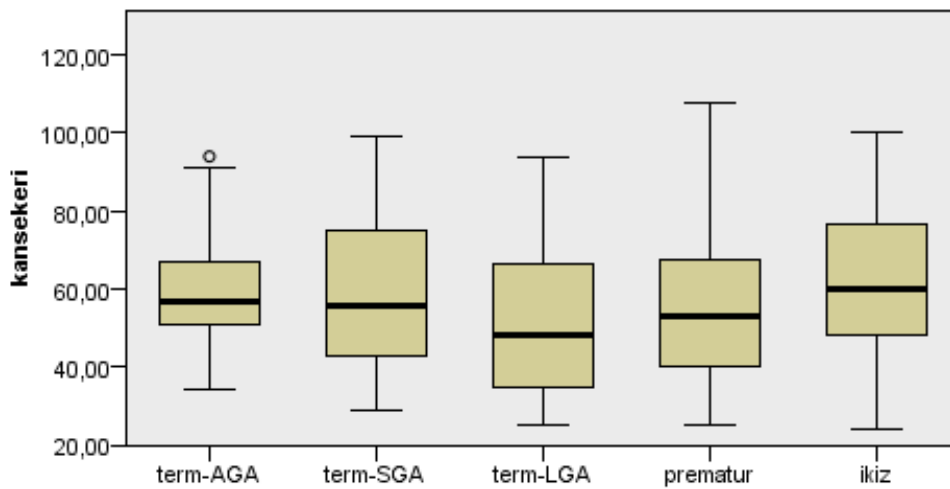
Tablo 4.3. Grupların kan şekeri, insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin düzeyleri.

	Prematür	25.10 (17.49-50.70)	1-4, 3-4 (p<0.001)
	İkiz	41.10 (25.65-58.20)	1-5 (p=0.002), 3-5 (p<0.001)
Test sonucu		H=61.972, sd=4, p<0.001	
IGF-II (ng/ml)	Tüm olgular	397.7 (244.3-547.2)	
	Term AGA	488.9 (372.8-641.8)	1-2, 1-4 (p=0.001), 1-5 (p<0.001)
	Term SGA	303.9 (191.8-460.9)	1-2, (p=0.001), 2-3 (p<0.001)
	Term LGA	551.0 (409.5-745.9)	2-3, 3-4, 3-5 (p<0.001)
	Prematür	299.5 (224.2-411.9)	1-4 (p=0.001), 3-4 (p<0.001)
	İkiz	322.5 (156.9-491.9)	1-5, 3-5 (p<0.001)
Test sonucu		H=36.624, sd=4, p<0.001	
Leptin (ng/ml)	Tüm olgular	1.75 (0.43-4.00)	
	Term AGA	3.99 (1.69-5.31)	1-2 (p=0.014), 1-4,1-5 (p=0.002)
	Term SGA	1.65 (0.45-2.92)	1-2 (p=0.014), 2-3 (p<0.001)
	Term LGA	4.57 (1.86-8.31)	2-3, 3-4, 3-5 (p<0.001)
	Prematür	1.00 (0.43-2.07)	1-4 (p=0.002), 3-4 (p<0.001)
	İkiz	1.45 (1.39-2.33)	1-5 (p=0.002), 3-5 (p<0.001)
Test sonucu		H=46.602, sd=4, p<0.001	
Adiponektin (µg/ml)	Tüm olgular	14010 (7085-29417)	
	Term AGA	20491 (9741-33878)	1-4 (p=0.001)
	Term SGA	12565 (8197-29064)	2-3 (p=0.009), 2-4 (p=0.021)
	Term LGA	34271 (11083-40244)	2-3 (p=0.009), 3-4, 3-5 (p<0.001)
	Prematür	8091 (5956-14191)	1-4 (p=0.001), 2-4 (p=0.021), 3, 4 (p<0.001)
	İkiz	13894 (6735-25584)	3-5 (p<0.001)
Test sonucu		H=28.168, sd=4, p<0.001	
Ghrelin (pg/ml)	Tüm olgular	63.57 (55.85-78.18)	
	Term AGA	68.97 (60.50-86.61)	1-5 (p=0.003)
	Term SGA	62.58 (55.40-78.17)	2-3 (p=0.002)
	Term LGA	83.95 (65.90-123.21)	2-3 (p=0.002), 3-4, 3-5 (p<0.001)

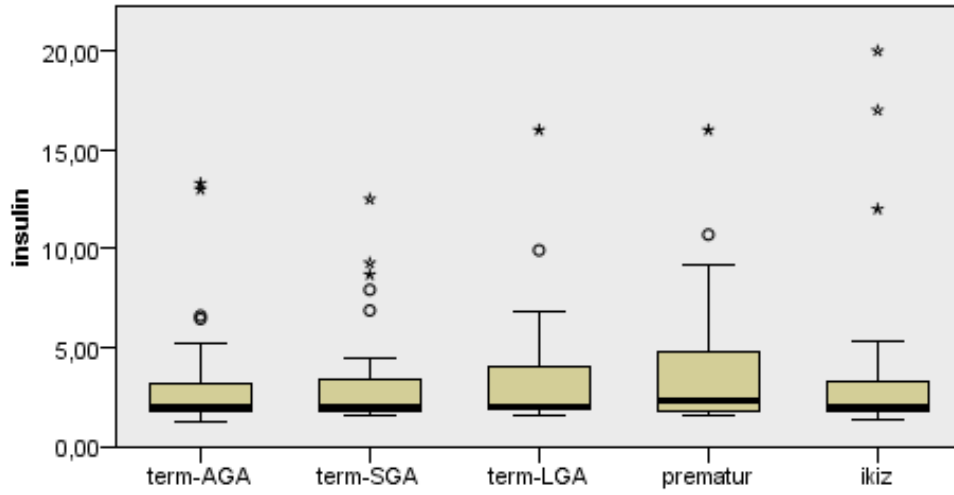
Tablo 4.3. Grupların kan şekeri, insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin düzeyleri.

	Prematür	62.80 (53.11-75.64)	3-4 (p<0.001)
	İkiz	59.37 (54.66-65.73)	1-5 (p=0.003), 3-5 (p<0.001)
Test sonucu		H=29.970, sd=4, p<0.001	
Rezistin (ng/ml)	Tüm olgular	15.64 (12.25-18.55)	
	Term AGA	16.66 (13.91-18.43)	-
	Term SGA	13.48 (11.10-17.76)	-
	Term LGA	16.50 (13.80-21.23)	-
	Prematür	16.26 (11.78-29.29)	-
	İkiz	14.82 (11.73-16.99)	-
Test sonucu		H=11.859, sd=4, p=0.018	
Visfatin (ng/ml)	Tüm olgular	3.41 (2.30-4.42)	
	Term AGA	2.93(1.66-3.45)	1-2 (p=0.002), 1-5 (p=0.009)
	Term SGA	4.40 (2.48-5.45)	1-2 (p=0.002), 2-4 (p=0.004)
	Term LGA	3.54 (2.18-4.22)	-
	Prematür	2.92 (1.56-3.92)	2-4 (p=0.004), 4-5 (p=0.017)
	İkiz	3.76 (2.53-4.49)	1-5 (p=0.009), 4-5 (p=0.017)
Test sonucu		H=15.082, sd=4, p=0.005	

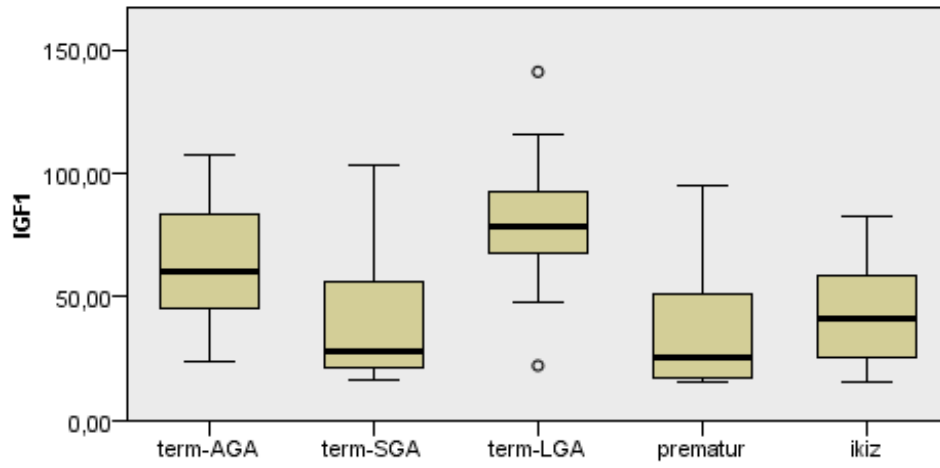
*Term AGA: grup 1, term SGA: grup 2, term LGA: grup 3, prematür: grup 4, ikiz: grup 5



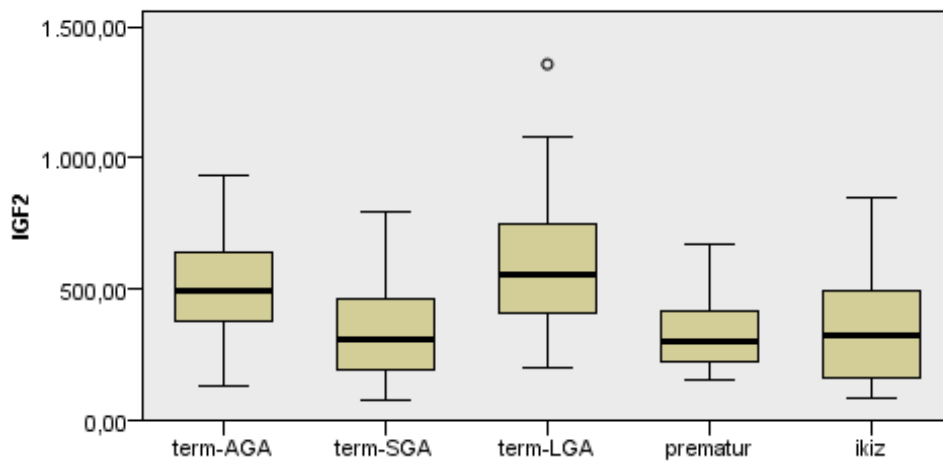
Şekil 4.1. Tüm grupların kan şekeri düzeyleri (mg/dl, median, %25-75 persentilleri).



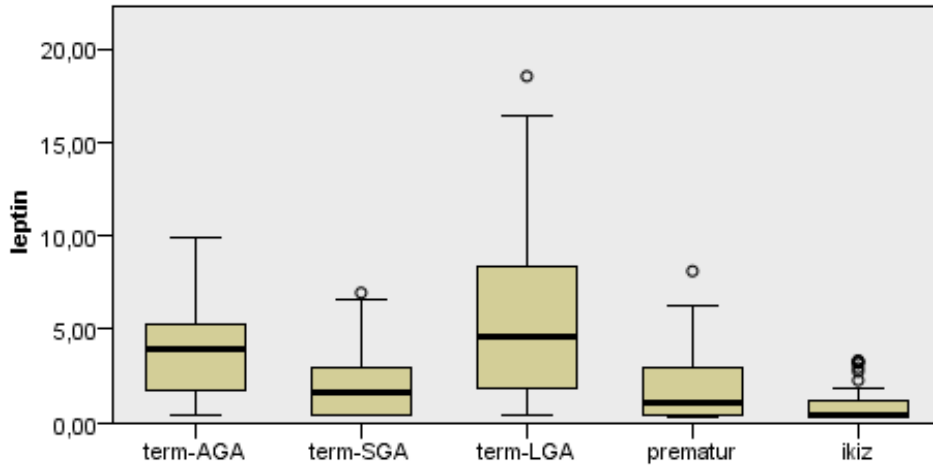
Şekil 4.2. Tüm grupların insülin düzeyleri ($\mu\text{U/ml}$, median, %25-75 persentilleri).



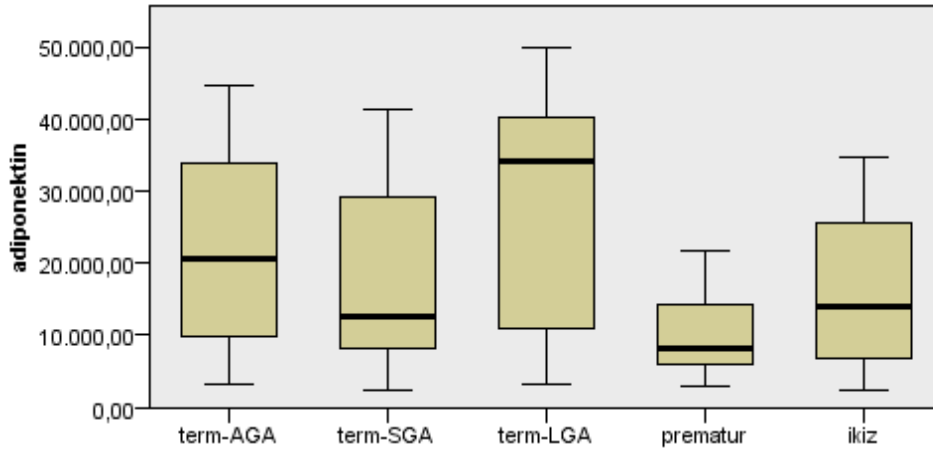
Şekil 4.3. Tüm grupların IGF-I düzeyleri (ng/ml, median, %25-75 persentilleri).



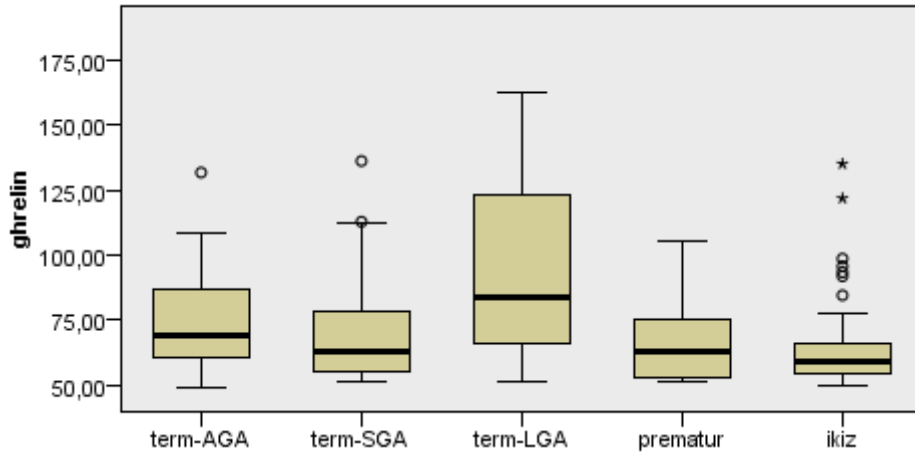
Şekil 4.4. Tüm grupların IGF-II düzeyleri (ng/ml, median, %25-75 persentilleri).



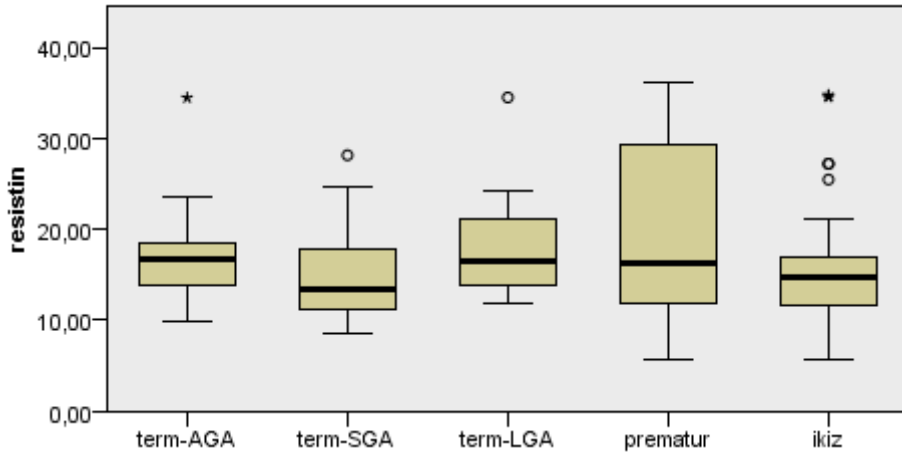
Şekil 4.5. Tüm grupların leptin düzeyleri (ng/ml, median, %25-75 percentilleri).



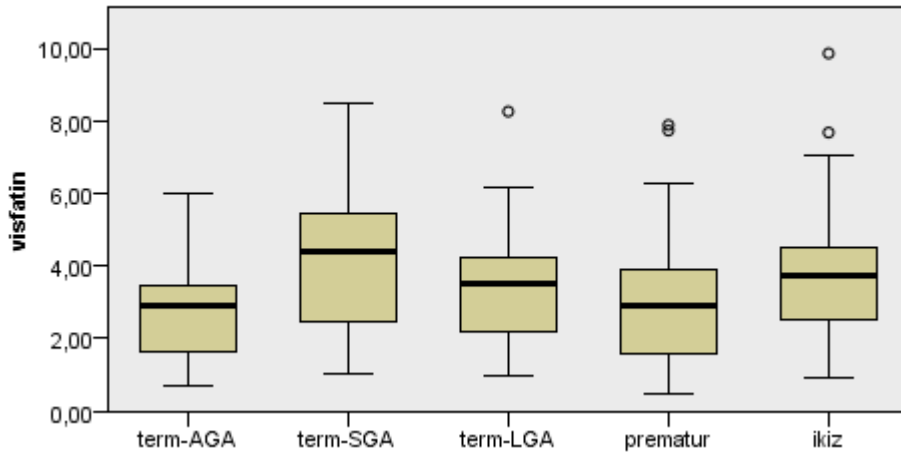
Şekil 4.6. Tüm grupların adiponektin düzeyleri (µg/ml, median, %25-75 percentilleri).



Şekil 4.7. Tüm grupların ghrelin düzeyleri (pg/ml, median, %25-75 percentilleri).



Şekil 4.8. Tüm grupların rezistin düzeyleri (ng/ml, median, %25-75 persentilleri).



Şekil 4.9. Tüm grupların visfatin düzeyleri (ng/ml, median, %25-75 persentilleri).

Çalışmada yer alan tüm olguların cinsiyete göre kategorize edilerek yapılan karşılaştırması Tablo 4.4'de verilmiştir. Kız ve erkek olguların gebelik haftası, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, ponderal indeks, kan şekeri, insülin, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin düzeyleri benzer bulunmuşken ($p > 0.05$), IGF-I düzeyi erkeklerde (median 51.75 ng/ml, %25-75 persentilleri sırasıyla 28.25-78.00) kızlara (median 42.10 ng/ml, %25-75 persentilleri sırasıyla 23.10-65.78) göre sınırdan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p = 0.046$) (Tablo 4.4). İnsülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatinin SGA, preterm ve AGA olgularındaki alt grup analizinde de her iki cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 4.4. Tüm olguların cinsiyete göre gebelik haftası, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, ponderal indeks, kan şekeri, insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin düzeyleri karşılaştırması.

Değişken	Cinsiyet		p değeri
	Kız (n=82)	Erkek (n=104)	
Gebelik haftası	38.0 (36.0-39.0)	37.0 (35.0-38.0)	0.085
Doğum ağırlığı (gr)	2475.0 (2097.5-3315.0)	2777.5 (2111.3-3500.0)	0.432
Boy (cm)	47.5 (44.0-49.6)	48.0 (45.0-50.0)	0.792
Baş çevresi (cm)	33.25 (31.50-35.00)	33.50 (32.00-35.00)	0.313
Ponderal indeks	2.49 (2.20-2.76)	2.60 (2.29-2.80)	0.156
Kan şekeri (mg/dl)	59.50 (44.75-75.00)	55.00 (45.00-68.75)	0.446
İnsülin (μ U/ml)	1.96 (1.77-3.54)	1.97 (1.73-3.60)	0.929
IGF-I (ng/ml)	42.10 (23.30-65.78)	51.75 (28.25-78.00)	0.046
IGF-II (ng/ml)	372.8 (222.8-572.4)	400.2 (248.2-542.8)	0.869
Leptin (ng/ml)	1.92 (1.37-4.00)	1.75 (1.34-3.60)	0.676
Adiponektin (μ g/ml)	15646 (7011-29611)	13528 (7146-29292)	0.875
Ghrelin (pg/ml)	64.10 (55.61-76.86)	62.80 (55.96-83.12)	0.618
Rezistin (ng/ml)	16.04 (13.29-20.19)	15.16 (11.89-18.20)	0.124
Visfatin (ng/ml)	3.38 (2.21-4.48)	3.44 (2.35-4.35)	0.631

*Veriler median ve %25-75 percentiller olarak verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm yenidoğanların doğum şekline göre kategorize edilerek yapılan karşılaştırması Tablo 4.5'te verilmiştir. Normal vajinal doğan ve sezeryanla doğan olguların gebelik haftası, doğum ağırlığı, boy, ponderal indeks, kan şekeri, insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin düzeyleri benzer bulunmuşken ($p>0.05$), normal vajinal yolla doğan olguların baş çevresi (median 32.25 cm, %25-75 percentiller 30.25-34.88) sezeryanla doğanlara (median 33.50 cm, %25-75 percentiller 32.00-35.00) göre anlamlı olarak daha küçük saptanmıştır ($p=0.029$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Tüm olguların doğum şekline göre gebelik haftası, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, ponderal indeks, kan şekeri, insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin düzeyleri karşılaştırması.

Değişken	Doğum Şekli		p değeri
	Normal vajinal doğum (n=40)	Sezeryan (n=146)	
Gebelik haftası	37.0 (34.0-39.0)	37.0 (36.0-38.0)	0.607
Doğum ağırlığı (gr)	2365.0 (1642.5-3370.0)	2745.0 (2197.5-3500.0)	0.084
Boy (cm)	47.0 (43.6-49.0)	48.0 (45.0-50.0)	0.197
Baş çevresi (cm)	32.25 (30.25-34.88)	33.50 (32.00-35.00)	0.029
Ponderal indeks	2.35 (2.11-2.76)	2.58 (2.30-2.80)	0.090
Kan şekeri (mg/dl)	55.0 (45.0-65.0)	58.5 (43.0-75.0)	0.452
İnsülin (μ U/ml)	1.90 (1.74-3.19)	1.97 (1.80-3.63)	0.215
IGF-I (ng/ml)	46.40 (27.33-67.38)	50.10 (24.98-72.58)	0.820
IGF-II (ng/ml)	358.7 (217.2-589.4)	407.6 (265.4-534.5)	0.594
Leptin (ng/ml)	1.80 (0.84-4.02)	1.90 (1.38-3.77)	0.436
Adiponektin (μ g/ml)	14196 (6935-32505)	14010 (7145-29317)	0.725
Ghrelin (pg/ml)	62.78 (56.73-71.84)	63.65 (55.67-84.63)	0.309
Rezistin (ng/ml)	15.45 (11.64-21.06)	15.83 (12.32-18.42)	0.722
Visfatin (ng/ml)	3.37 (2.07-4.35)	3.44 (2.38-4.50)	0.261

*Veriler median ve %25-75 persentiller olarak verilmiştir.

Tüm olguların ilk ölçülen kan şekere göre normoglisemik/hipoglisemik olarak kategorize edilerek yapılan karşılaştırması Tablo 4.6'da verilmiştir. Normoglisemik ve hipoglisemik olguların gebelik haftası, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, ponderal indeks, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin düzeyleri benzer bulunmuşken ($p>0.05$), hipoglisemik yenidoğanlarda insülin düzeyi (median 2.98 μ U/ml, %25-75 persentiller 1.90-6.71) normoglisemik olgulara (median 1.93 μ U/ml, %25-75 persentiller 1.38-3.77) göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0.001$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tüm olguların kan şekeri grubuna (normoglisemik/hipoglisemik) göre gebelik haftası, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, ponderal indeks, kan şekeri, insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin düzeyleri karşılaştırması.

Değişken	Kan şekeri		p değeri
	Normoglisemik (n=131)	Hipoglisemik (n=55)	
Gebelik haftası	37.0 (35.0-38.0)	36.0 (37.0-38.0)	0.515
Doğum ağırlığı (gr)	2500.0 (2100.5-3370.0)	2900.0 (2197.5-3960.0)	0.172
Boy (cm)	47.0 (45.0-49.0)	48.0 (44.0-51.0)	0.147
Baş çevresi (cm)	33.0 (32.0-35.0)	32.0 (34.0-35.5)	0.195
Ponderal indeks	2.50 (2.21-2.76)	2.60 (2.30-2.81)	0.140
İnsülin (μ U/ml)	1.93 (1.38-3.77)	2.98 (1.90-6.71)	<0.001
IGF-I (ng/ml)	46.30 (24.75-69.20)	51.50 (28.50-80.00)	0.188
IGF-II (ng/ml)	373.5 (225.9-531.9)	424.2 (303.6-582.0)	0.080
Leptin (ng/ml)	1.80 (0.84-4.02)	1.69 (1.15-3.91)	0.789
Adiponektin (μ g/ml)	14568 (7022-28386)	13415 (8052-30971)	0.737
Ghrelin (pg/ml)	62.64 (55.59-78.38)	65.91 (57.17-78.11)	0.332
Rezistin (ng/ml)	15.77 (12.12-18.43)	15.39 (12.52-19.79)	0.638
Visfatin (ng/ml)	3.49 (2.40-4.38)	3.02 (1.97-4.45)	0.299

*Veriler median ve %25-75 persentiller olarak verilmiştir.

Tüm olgular beraber değerlendirildiğinde insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatinin gebelik haftası ile korelasyonu Tablo 4.7’te verilmiştir. Yapılan Spearman korelasyon analizi sonrası IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin ve ghrelinin gebelik haftası ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmış olmasına karşın doğum ağırlığının bu parametreler üzerinde etki gösterebileceği göz önünde bulundurularak yapılan parsiyel korelasyon analizi sonrası gebelik haftası ile sadece IGF-I arasında negatif bir korelasyon var olduğu ($r = -0.214$, $p = 0.003$) diğer parametreler ile bir korelasyon göstermediği ($p > 0.05$) tespit edilmiştir.

Tablo 4.7. Gebelik haftası ile insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin arasındaki korelasyon analizi.

Değişken	Ham korelasyon	Parsiyel korelasyon
İnsülin	$r = + 0.025$, $p = 0.739$	$r = - 0.063$, $p = 0.397$
IGF-I	$r = + 0.374$, $p < 0.001$	$r = - 0.214$, $p = 0.003$
IGF-II	$r = + 0.318$, $p < 0.001$	$r = - 0.129$, $p = 0.081$
Leptin	$r = + 0.433$, $p < 0.001$	$r = - 0.081$, $p = 0.183$
Adiponektin	$r = + 0.339$, $p < 0.001$	$r = - 0.010$, $p = 0.893$
Ghrelin	$r = + 0.223$, $p = 0.002$	$r = - 0.113$, $p = 0.126$
Rezistin	$r = + 0.105$, $p = 0.155$	$r = - 0.082$, $p = 0.265$
Visfatin	$r = + 0.057$, $p = 0.442$	$r = + 0.102$, $p = 0.167$

* Parsiyel korelasyon doğum ağırlığı göz önünde bulundurularak yapılmıştır.

Çalışmaya alınan tüm gruplar bir arada değerlendirildiğinde insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatinin doğum ağırlığı ile korelasyonu Tablo 4.8’de verilmiştir. Yapılan Spearman korelasyon analizi sonrası IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin ve rezistin doğum ağırlığı ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüş olmasına karşın gebelik haftasının bu parametreler üzerinde etki gösterebileceği göz önünde bulundurularak yapılan parsiyel korelasyon analizi sonrası doğum ağırlığı ile IGF-I ($r = + 0.559$, $p < 0.001$), IGF-II ($r = + 0.370$, $p < 0.001$), leptin ($r = + 0.395$, $p < 0.001$), adiponektin ($r = + 0.311$, $p < 0.001$) ve ghrelin ($r = + 0.283$, $p < 0.001$) arasında pozitif bir korelasyon var olduğu, doğum ağırlığının insülin, rezistin ve visfatin ile bir korelasyon göstermediği ($p > 0.05$) tespit edilmiştir.

Tablo 4.8. Doğum ağırlığı ile insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin arasındaki korelasyon analizi.

Değişken	Ham korelasyon	Parsiyel korelasyon
İnsülin	$r = + 0.058, p=0.434$	$r = + 0.072, p=0.331$
IGF-I	$r = + 0.598, p<0.001$	$r = + 0.559, p<0.001$
IGF-II	$r = + 0.424, p<0.001$	$r = + 0.370, p<0.001$
Leptin	$r = + 0.514, p<0.001$	$r = + 0.395, p<0.001$
Adiponektin	$r = + 0.403, p<0.001$	$r = + 0.311, p<0.001$
Ghrelin	$r = + 0.298, p<0.001$	$r = + 0.283, p<0.001$
Rezistin	$r = + 0.165, p=0.024$	$r = + 0.098, p=0.182$
Visfatin	$r = + 0.019, p=0.801$	$r = - 0.066, p=0.371$

*Parsiyel korelasyon gebelik haftası göz önünde bulundurularak yapılmıştır.

Tüm çalışma grubunda insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatinin boy ile korelasyonu Tablo 4.9'da verilmiştir. Spearman korelasyon analizinde IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin ve rezistin boy ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmış olmasına rağmen gebelik haftasının bu parametreler üzerinde etkisi olabileceği göz önünde bulundurularak yapılan parsiyel korelasyon analizi sonrası boy ile IGF-I ($r = + 0.452, p<0.001$), IGF-II ($r = + 0.237, p=0.001$), leptin ($r = + 0.278, p<0.001$), adiponektin ($r = + 0.234, p=0.001$) ve ghrelin ($r = + 0.155, p=0.035$) arasında pozitif bir korelasyon var olduğu, insülin, rezistin ve visfatin ile bir korelasyon göstermediği ($p>0.05$) saptanmıştır.

Tablo 4.9. Boy ile insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin v visfatin arasındaki korelasyon analizi.

Değişken	Ham korelasyon	Parsiyel korelasyon
İnsülin	$r = + 0.045, p=0.544$	$r = + 0.087, p=0.239$
IGF-I	$r = + 0.557, p<0.001$	$r = + 0.452, p<0.001$
IGF-II	$r = + 0.391, p<0.001$	$r = + 0.237, p=0.001$
Leptin	$r = + 0.514, p<0.001$	$r = + 0.278, p<0.001$
Adiponektin	$r = + 0.397, p<0.001$	$r = + 0.234, p=0.001$
Ghrelin	$r = + 0.278, p<0.001$	$r = + 0.155, p=0.035$
Rezistin	$r = + 0.107, p=0.145$	$r = - 0.024, p=0.745$
Visfatin	$r = + 0.030, p=0.685$	$r = - 0.039, p=0.602$

*Parsiyel korelasyon gebelik haftası göz önünde bulundurularak yapılmıştır.

Tüm olgular beraber değerlendirildiğinde insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatinin baş çevresi ile korelasyonu Tablo 4.10'da verilmiştir. Spearman korelasyon analizi sonrasında baş çevresi ile IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin arasında pozitif bir korelasyon görülmekle gebelik haftasının bu parametreler üzerinde etki gösterebileceği göz önünde bulundurularak yapılan parsiyel korelasyon analizi sonrası baş çevresi ile IGF-I ($r = + 0.426, p<0.001$), IGF-II ($r = + 0.220, p=0.003$), leptin ($r = + 0.235, p=0.001$), adiponektin ($r = + 0.201, p=0.006$) ve ghrelin ($r = + 0.191, p=0.009$) arasında pozitif bir korelasyon var olduğu, baş çevresi ile insülin, rezistin ve visfatinin bir korelasyon göstermediği ($p>0.05$) saptanmıştır.

Tablo 4.10. Baş çevresi ile insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin arasındaki korelasyon analizi.

Değişken	Ham korelasyon	Parsiyel korelasyon
İnsülin	$r = + 0.048, p=0.517$	$r = + 0.075, p=0.309$
IGF-I	$r = + 0.558, p<0.001$	$r = + 0.426, p<0.001$
IGF-II	$r = + 0.397, p<0.001$	$r = + 0.220, p=0.003$
Leptin	$r = + 0.481, p<0.001$	$r = + 0.235, p=0.001$
Adiponektin	$r = + 0.384, p<0.001$	$r = + 0.201, p=0.006$
Ghrelin	$r = + 0.312, p<0.001$	$r = + 0.191, p=0.009$
Rezistin	$r = + 0.138, p=0.060$	$r = + 0.028, p=0.701$
Visfatin	$r = + 0.017, p=0.819$	$r = - 0.045, p=0.544$

*Parsiyel korelasyon gebelik haftası göz önünde bulundurularak yapılmıştır.

Tüm çalışma grubunda insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatinin ponderal indeks ile korelasyonu Tablo 4.11’de verilmiştir. Yapılan Spearman korelasyon analizinde IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin ve rezistin ponderal indeks ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuş olmakla beraber gebelik haftasının bu parametreler üzerinde etkisi olabileceği göz önünde bulundurularak yapılan parsiyel korelasyon analizi sonrasında ponderal indeks ile IGF-I ($r = + 0.436, p<0.001$), IGF-II ($r = + 0.281, p<0.001$), leptin ($r = + 0.287, p<0.001$), adiponektin ($r = + 0.218, p=0.003$), rezistin ($r = + 0.181, p=0.014$) ve ghrelin ($r = + 0.225, p=0.002$) arasındaki pozitif bir korelasyon devam etmiş bu parametre ile insülin ve visfatin arasında bir korelasyon olmadığı ($p>0.05$) gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Ponderal indeks ile insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin arasındaki korelasyon analizi.

Değişken	Ham korelasyon	Parsiyel korelasyon
İnsülin	$r = + 0.076, p=0.304$	$r = + 0.030, p=0.688$
IGF-I	$r = + 0.556, p<0.001$	$r = + 0.436, p<0.001$
IGF-II	$r = + 0.367, p<0.001$	$r = + 0.281, p<0.001$
Leptin	$r = + 0.423, p<0.001$	$r = + 0.287, p<0.001$
Adiponektin	$r = + 0.316, p<0.001$	$r = + 0.218, p=0.003$
Ghrelin	$r = + 0.266, p<0.001$	$r = + 0.225, p=0.002$
Rezistin	$r = + 0.242, p<0.001$	$r = + 0.181, p=0.014$
Visfatin	$r = - 0.014, p=0.850$	$r = - 0.070, p=0.343$

*Parsiyel korelasyon gebelik haftası göz önünde bulundurularak yapılmıştır.

Çalışmada yer alan tüm olgularda insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatinin gebelik haftası ve doğum ağırlığı göz önünde bulundurularak yapılan parsiyel korelasyon analizi sonuçları Tablo 4.12’de verilmiştir. Değerlendirme sonucunda insülin sadece IGF-I ($r=+0.159, p=0.03$) ile pozitif korelasyon, IGF-I ise ayrıca rezistin ($r= -0.205, p=0.005$) ile negatif korelasyon göstermektedir. IGF-II ile adiponektin ($r= +0.332, p<0.001$) ve ghrelin ($r= +0.216, p=0.003$) arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır. Leptin ile diğer adipositokinler arasında bir korelasyon tespit edilmemiş ($p>0.05$) iken adiponektinin IGF-II yanında ghrelin ($r= +0.210, p=0.004$) ile de pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bunun yanında rezistin ile visfatin arasında da negatif korelasyon gösterilmiştir ($r= -0.147, p=0.046$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. İnsülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatinin birbirini arasındaki korelasyon analizi.

Değişken	İnsülin	IGF-I	IGF-II	Leptin	Adiponektin	Rezistin	Ghrelin	Visfatin
İnsülin								
Kor.katsayısı	-	+0.159	+0.006	-0.022	+0.004	-0.071	-0.004	-0.065
P değeri		P=0.03	P=0.933	P=0.766	P=0.960	P=0.335	P=0.957	P=0.378
IGF-I								
Kor.katsayısı	+0.159	-	+0.057	-0.027	+0.031	-0.205	-0.058	+0.022
P değeri	P=0.03		P=0.442	P=0.719	P=0.674	P=0.005	P=0.433	P=0.769
IGF-II								
Kor.katsayısı	+0.006	+0.057	-	+0.024	+0.332	+0.095	+0.216	+0.063
P değeri	P=0.933	P=0.442		P=0.746	P<0.001	P=0.202	P=0.003	P=0.395
Leptin								
Kor.katsayısı	-0.022	-0.027	+0.024	-	+0.117	+0.109	-0.028	-0.095
P değeri	P=0.766	P=0.719	P=0.746		P=0.112	P=0.140	P=0.707	P=0.200
Adiponektin								
Kor.katsayısı	+0.004	+0.031	+0.332	+0.117	-	+0.061	+0.210	+0.126
P değeri	P=0.960	P=0.674	P<0.001	P=0.112		P=0.412	P=0.004	P=0.089
Rezistin								
Kor.katsayısı	-0.071	-0.205	+0.095	+0.109	+0.061	-	+0.043	-0.147
P değeri	P=0.335	P=0.005	P=0.202	P=0.140	P=0.412		P=0.562	P=0.046
Ghrelin								
Kor.katsayısı	-0.004	-0.058	+0.216	-0.028	+0.210	+0.043	-	+0.074
P değeri	P=0.957	P=0.433	P=0.003	P=0.707	P=0.004	P=0.562		P=0.318
Visfatin								
Kor.katsayısı	-.065	+0.022	+0.063	-0.095	+0.126	-0.147	+0.074	-
P değeri	P=0.378	P=0.769	P=0.395	P=0.200	P=0.089	P=0.046	P=0.318	

*Parsiyel korelasyon gebelik haftası ve doğum ağırlığı göz önünde bulundurularak yapılmıştır.

Doğum ağırlığı ile korelasyon gösteren parametreler olan IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin ve ghrelinin dahil edilip yapılan regresyon analizi sonucunda Robust regresyon modeli önemli saptanmıştır ($F_{(5,180)}=36.73$ $p<0.001$). Doğum ağırlığı üzerine etkisi olan değişkenler IGF-I ($p<0.001$), leptin ($p<0.001$) ve adiponektin ($p=0.010$) iken IGF-II ($p=0.053$) ve ghrelin ($p=0.054$) sınırda da olsa etkisiz olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Doğum ağırlığı ile ilgili Robust Regresyon analizi sonuçları.

Doğum Ağırlığı	Katsayılar	Standart hata	t	p	%95 Güven aralığı	
IGF-I	15.058	2.051	7.34	<0.001	11.012	19.104
IGF-II	0.520	0.267	1.95	0.053	-0.007	1.048
Leptin	62.336	16.996	3.67	<0.001	28.799	95.874
Adiponektin	0.012	0.005	2.62	0.010	0.003	0.021
Ghrelin	4.468	2.299	1.94	0.054	-0.068	9.005
Sabit değer	1014.063	178.386	5.68	<0.001	662.066	1366.06

5. TARTIŞMA

Günümüzde insan nüfusunda yaygın görülen pek çok kronik hastalığın yaşamın erken dönemindeki maruziyetlere olan adaptasyonlardan kaynaklandığı bilgisi endokrin programlama üzerindeki ilgiyi önemli ölçüde artırmıştır. Başlangıçta iskemik kalp hastalığı nedeniyle olan ölüm riskinin kişinin doğum ağırlığıyla ilişkisinin gözlemlenmesinin ardından benzer ilişkiler inme, tip 2 DM ve dislipidemi gibi hastalıklarda da yaygınlaştırılmıştır (183). Fetal gelişim sırasında karşılaşılan maruziyetlerin kişiyi erişkin yaşlarda pek çok kronik hastalığa eğilimli hale getirebilir görüşünü oluşturmuş olup bu görüş fetal orijinler hipotezi ya da sıklıkla Barker hipotezi olarak adlandırılmıştır. Daha sonraki çalışmalarda doğum ağırlığı ile osteoporoz, depresyon ve kognitif fonksiyonda azalma (184) gibi diğer kronik bozukluklar arasındaki bağlantının gösterilmiş olmasından sonra hipotez Erişkin Sağlığı ve Hastalıklarının Gelişimsel Orijinleri (DOHaD) hipotezine genişletilmiştir (185). DOHaD hipotezi, gebeliğin kritik dönemlerinde fetal beslenme ve diğer maruziyetlerin plasental ve fetal hormonlar üzerinde adaptasyonlar ile sonuçlanacağı ve bu durumun insülin, IGF'ler ve büyüme hormonu gibi anahtar metabolik hormonların yeniden programlanması ile erişkin yaşlarda uzun dönem metabolik ve kardiyovasküler sorunlara neden olabileceği varsayımını içerir (186). Bu ilişki çeşitli popülasyonlarda tanımlanmış olup yaş, cinsiyet, etnik kökenle ilişkili değildir ve mevcut kilo ve egzersiz seviyesinden bağımsızdır (187, 188). Pek çok hayvan modeli girişimsel çalışmaları hipotezin temel konseptlerini konfirme etmiş ve gelişimsel programlama ile ilgili ileri kanıtlar sağlamıştır (189, 190).

İntrauterin büyüme hakkında yakın zamanda yapılmış olan çalışmalar, beyaz yağ dokusunun çok aktif bir endokrin organ olduğu ve adipositokinler olarak adlandırılan, metabolizma, enerji homeostazı ve büyümeyi kontrol eden önemli bir grup hormon salgıladığını göstermiştir (191). Olumsuz intrauterin çevre adipoz doku miktar ve fonksiyonu üzerinde erişkin yaşlara uzanan uzun dönem etkilere neden olabilir (90). Fetal adipoz doku gelişimi transkripsiyon faktörleri, besinler ve adipositokinlerin bir dizi kompleks etkileşimi ile düzenlenmektedir. Leptin, adiponektin, yakın zamanda tanımlanmış olan rezistin ve visfatin hayatın erken dönemlerinden itibaren direkt veya indirekt olarak yağ, kas, ve karaciğer üzerinde etki gösterir. Bu adipositokinler fetal hayatta adipositler ve plasenta tarafından

eksprese edilmekte ve salınmakta olup obezite, hipertansiyon, insülin direnci ve tip 2 diabetes mellitus gibi kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların etyopatogenezinde önemli rol oynuyor olabilirler (3).

Çalışmamızda term AGA, term SGA, term LGA, prematür ve ikiz yenidoğan olgularında kord kanı insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin düzeyleri ölçülmüş ve gruplar arası düzeyler karşılaştırılmış, antropometrik ölçümler, gestasyonel yaş ve birbirleri ile korelasyon analizi ve regresyon analizi yapılmıştır.

Çalışma popülasyonunda gruplar arası kord kanı insülin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca insülin ile doğum ağırlığı, boy, PI ve baş çevresi arasında korelasyon saptanmamıştır. Fetal büyümenin en önemli endokrin belirleyici ve regülatörlerinin birbirleri ile yapısal homoloji gösteren 3 peptid hormon insülin, IGF-I ve IGF-II olduğu öne sürülmüştür. İnsülinin antropometrik ölçümlerle ilişkisine dair farklı sonuçlar yayınlanmıştır. Ong ve ark. nın 199 term yenidoğanda yaptıkları çalışmada kord kanı insülin seviyesi doğum ağırlığı, ponderal indeks, boy ve baş çevresi ile korele bulunmuştur (192). Kitamura ve ark. 54 term yenidoğanda yaptıkları çalışmada insülin ile doğum ağırlığını pozitif korele bulurken boy ile ilişki bildirmemiştir (193). Zhao ve ark. 33 İUBG ve 30 AGA olgusunda yaptıkları çalışmada da regresyon analizi sonucunda insülin, IGF-I ile beraber doğum ağırlığı ile pozitif korele olarak rapor edilmiştir (194). Davidson ve ark. 77 term yenidoğanda baş çevresi ile ilişkili faktörlerin incelendiği çalışmada regresyon analizi sonucu baş çevresi ile sınırdan anlamlı olarak da insülinin ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (195). Bu verilerin aksine çalışmamızla uyumlu olarak pek çok çalışma da doğumda antropometrik ölçümler ile insülin seviyeleri arasında ilişki olmadığını öne sürmüştür. Christou ve ark. 142 term yenidoğanda yaptıkları çalışmada insülin ile doğum ağırlığı arasında korelasyon saptanmamışken (196), Lanyi ve ark. nın pretem yenidoğanlarda yaptıkları çalışmada insülin ile antropometrik ölçümler arasında ilişki olmadığını bildirmiştir (197). Yine Farquhar ve ark. gestasyonel yaşları 24-41 hafta arası olan 123 SGA, LGA ve AGA olguda insülin ile doğum ağırlığı arasında bir ilişki saptamamıştır (152).

Çalışmamızda kord kanı insülin düzeyleri kız ve erkek yenidoğanlarda benzer bulunmuştur. Doğum şeklinin kord kanı insülin seviyelerine etkisi saptanmamıştır.

Gestasyonel yaş ile insülin arasında korelasyon saptanmamıştır. IGF-I, II ve diğer adipositokinler ile yapılan parsiyel korelasyon analizinde ise sadece IGF-I ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.

Martos-Moreno ve ark. 190 preterm ve term yenidoğanda yaptıkları çalışmada umbilikal kord kanı insülin düzeyleri her iki cinsiyette de benzer bulunmuş olup yine çalışmamızla uyumlu olarak gestasyonel yaş ile arasında ilişki saptanmamıştır (85). İnsülin ile IGF-I, IGFBP-3, leptin ve ghrelin arasında korelasyon saptanmamışken rezistin ile arasında saptanmış olan negatif korelasyon doğum ağırlığı ve gebelik haftası göz önünde bulunularak yapılan parsiyel korelasyon analizi sonrası kaybolmuştur. Yine Bellone ve ark. 117 preterm ve term AGA olguda yaptıkları çalışmada ghrelin ile insülin arasında korelasyon tespit etmemiştir (198). Christou ve ark. ise kord kanı insülin ile leptin arasında pozitif korelasyon bildirmiş olup (196) ayrıca insülinin leptin üzerinde in vivo ve in vitro direkt stimulatuar etki gösterdiği öne sürülmüştür. (199). Aksine Lanyi ve ark. preterm yenidoğanlarda insülin ile leptin arasında ilişki saptamamışlardır (197). Ong ve ark. çalışma sonuçlarımızla uyumlu olarak umbilikal kord kanı insülinin cinsiyet açısından fark göstermediği ve insülin düzeyinin IGF-I ile pozitif korele iken IGF-II ile aralarında ilişki olmadığını bildirmiştir (192). Benzer şekilde Luo ve ark. kord kanı insülin düzeyini yalnızca IGF-I ile korele rapor etmiştir (200). Yenidoğanlar erişkinlere göre daha fazla glukoz ve insülin dalgalanmaları gösterirler ve bu durum insülin ile gebelik haftası, doğum ağırlığı ve IGF-I dışında diğer adipositokinlerle korelasyon saptanmaması durumunu izah edebilir (201). Ancak bu sonuç insülinin kendi başına güçlü direkt metabolik etkilerinin dışında fetal IGF-I üretiminin stimülasyonu ile de indirekt olarak somatojenik etkiler gösterdiğine işaret eder.

Çalışmamızda gruplar arası kord kanı IGF-I düzeyleri anlamlı fark göstermektedir. Yapılan çoklu karşılaştırmada term AGA grubu median IGF-I düzeyi term SGA, prematür ve ikiz gruplarından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuşken term LGA grubundan ise anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Term LGA grubunda ise IGF-I düzeyi term AGA, term SGA, prematür ve ikiz gruplarından anlamlı olarak daha yüksek iken term SGA, prematür ve ikiz gruplarının ikili karşılaştırmalarında IGF-I düzeyleri birbirleri ile benzer bulunmuştur. IGF-I düzeyi doğum ağırlığı, boy, PI ve baş çevresi ile pozitif korelasyon göstermektedir.

IGF'lerin temel kaynağı karaciğerdir, ancak çoğu dokuda otokrin ve parakrin sekresyon mevcuttur (202). IGF-I ve IGF-II plasenta tarafından da eksprese edilir (203). Plasental IGF'lerin maternal veya fetal dolaşıma girdiğinde dair veri yoktur. Hem IGF-I hem de IGF-II maternal dolaşımda fetal dolaşıma göre daha yüksektir, bu da her iki kompartman arasında IGF transferinin olmadığına işaret etmektedir (204-206).

IGF-I'in hedef hücre yüzeyindeki spesifik reseptörler aracılığı ile hücre büyümesi, bölünmesi ve diferansiasyonunun stimülasyonu gibi mitojenik etkileri (207) yanında glukoz ve aminoasit uptakenin arttırılması ve protein yıkılımının inhibisyonu (208) gibi anabolik etkileri de vardır. Fetal büyümede IGF-I'in esansiyel rolü knockout hayvan modellerinde gösterilmiştir (5). IGF-I ve IGF-II için null mutasyon açısından homozigot farelerde doğum ağırlığı wild-tip farelere göre yaklaşık %60 azalmıştır (6, 7). Ayrıca IGF-I, IGF-II'nin anabolik etkilerini ileten tip 1 IGF reseptörü (IGF1R) kodlayan genin knockout'u yine normalin %45'i doğum ağırlığı ile sonuçlanan şiddetli fetal büyüme geriliğine neden olur (5). İnsanda parsiyel IGF-I delesyonu için homozigot bir bireyde şiddetli intrauterin büyüme geriliği rapor edilmiştir (209), ancak bu gibi durumlar nadir olup normal sınırlarda insan fetal büyümesinde büyüme faktörlerinin rolleri daha az açıktır. Hayvan çalışmaları yanında fetal IGF-I'in doğum ağırlığı ile korelasyon gösterdiğine dair kordosentez çalışmaları da mevcuttur (210, 211). Ayrıca termde maternal IGF-I düzeyinin de doğum ağırlığı ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (204).

Umbilikal kord kanı IGF-I seviyelerinin antropometrik ölçümlerle olan ilişkisine dair pek çok yayın mevcut olup hemen hepsi IGF-I ile doğum ağırlığı arasındaki ilişkiye işaret etmektedir.

Christou ve ark. term yenidoğanda yaptıkları çalışmada lojistik regresyon sonucu leptin ve IGF-I'in doğum ağırlığı ile anlamlı korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (196). Ong ve ark. kord kanı IGF-I seviyesi doğum ağırlığı, ponderal indeks, boy ve baş çevresi ile korele bulunmuştur (192). Luo ve ark. 2012 yılında yayınlanan çalışmasında 307 yenidoğanda maternal ve fetal insülin, IGF-I, IGF-II'nin fetal büyüme ve gestasyonel DM ile olan ilişkisi araştırılmıştır. LGA'da fetal IGF-I, AGA'ya göre daha yüksek, SGA'da ise AGA'ya göre daha düşük bulunmuş olup hem maternal hem de fetal IGF-I'nin doğum ağırlığı, boy, PI ile korele olduğu

rapor edilmiştir (200). El-Masry ve ark. 69 olguluk (SGA, AGA ve LGA olguları içeren) diyabetik anne bebeğinde yaptıkları çalışmada kord kanı IGF-I seviyesi ile doğum ağırlığı, boy ve baş çevresini içeren tüm antropometrik ölçümler arasında pozitif korelasyon bildirmiştir (212). Yine Martos-Moreno ve ark. çalışmalarında çalışma sonuçlarımızla uyumlu olarak preterm yenidoğanlarda termlere göre, SGA yenidoğanlarda da AGA'lara göre daha düşük IGF-I düzeyi saptamış olup doğum ağırlığı ile kord kanı IGF-I düzeyi arasında pozitif korelasyon varlığı tespit edilmiştir (85).

Doğum ağırlığı açısından eşler arası varyasyon gösteren ikiz çalışmaları IGF-I seviyelerinin hem genetik olarak belirlendiği hem de adapte edici olarak değişebildiğini öne sürmektedir (213-216). Pek çok çalışma SGA yenidoğanlarda doğum ağırlığına göre azalmış kord kanı IGF-I düzeyi rapor etmekle beraber, sadece birkaç longitudinal çalışma yayınlanmıştır (214, 215). Davidson ve ark. 20 diskordan (5 monozigotik, 15 dizigotik) ve 20 konkordan ikizde (6 monozigotik, 14 dizigotik) ikiz çiftinde kord kanında insülin IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-3 ve leptin düzeylerini çalışmış olup hem diskordan hem de konkordan grupta daha küçük ikiz eşinin anlamlı olarak daha düşük IGF-I düzeyine sahip olduğu bildirilmiştir (215). Wiznitzer ve ark. ise yaptıkları ikiz olgu çalışmasında sadece diskordan grupta küçük ikiz eş grubunda IGF-I'yi daha düşük olarak rapor etmiştir (216). Gohlke ve ark. 14'ü diskordan 25 monozigotik ikizde umbilikal kord IGF-I düzeyinin 4 yaşa kadar takip sonrası büyüme ile olan ilişkisini incelemiştir. IGF-I kilo olarak diskordan ancak genetik olarak aynı ikiz çiftlerinde catch-up büyüme için önemli bir prediktör olarak bulunmuştur (217). Bu sonuç fetal gelişim sırasında çevresel faktörlerin BH-IGF aksında yeniden programlanmaya sebep olarak postnatal büyümeye sebep olan epigenetik mekanizmayı yansıtıyor olabilir. Ayrıca tüm ikiz çiftlerinde IGF-I için ikizler arası anlamlı ve güçlü korelasyon mevcudiyeti IGF-I seviyelerindeki genetik etkinin altını çizmektedir (218).

Çalışmamızda kord kanı IGF-I seviyesi erkek yenidoğanlarda kızlara göre sınırdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgumuzun aksine Geary ve ark. 37-42 hafta arası 987 yenidoğanda BH, IGF-I, IGF-II ve IGFBP-3 düzeylerini çalışmış ve kız yenidoğanlarda IGF-I seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek

bulunmuştur (219). Martos-Moreno ve ark. ile Ong ve ark. ise IGF-I düzeylerini her iki cinsiyette de benzer bildirmiştir (85, 192).

Çalışmamızda doğum şekli ile IGF-I düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamış olup benzer şekilde Geary ve ark. regresyon analizinde doğum şeklinin kord kanı IGF-I seviyesi üzerinde etkisi olmadığını rapor etmiştir (219).

Sonuçların değerlendirmesinde doğum ağırlığının olası etkisi göz önünde bulundurularak yapılan parsiyel korelasyon analizinde çalışılan parametreler içerisinde gestasyonel yaş ile sadece IGF-I ilişkili saptanmış olup aralarında negatif korelasyon bulunmuştur. Bazı çalışmalarda IGF-I ile gebelik haftası pozitif korele bildirilmiş olmakla beraber (çalışma sonuçlarında ham korelasyon analizinde bizim sonuçlarımızda da olduğu gibi) bu çalışmalarda doğum ağırlığının olası etkisi göz önünde bulundurulmadan istatistiksel değerlendirme yapıldığına dikkat etmek gerekir (194). Gohlke ve ark. Rh uygunsuzluğu nedeniyle 21. gebelik haftasından doğuma kadar tekrarlayan kordosentez yapılan 12 olguda farklı gebelik haftalarında fetal IGF-I ve IGF-II düzeylerini çalışmış olup hem IGF-I hem de IGF-II'de 2. ve 3. trimesterde progressif artış bildirmiş olup IGF-II'deki artışın postnatal olarak devam ettiği rapor edilmiştir (220). Martos-Moreno ve ark. ile Ong ve ark. ise IGF-I ile gestasyonel yaş arasında ilişki saptamamıştır (85, 192). Geary ve ark. 37-42 hafta arası term olgularda çalışma verimizle benzer şekilde IGF-I seviyesinde gestasyonel yaşla anlamlı azalma bildirmiştir ($r=-0.20$) (219).

IGF-I'in diğer hormon ve sitokinlerle olan ilişkisine dair yaptığımız parsiyel korelasyon analizinde IGF-I yukarıda da tartışıldığı üzere insülin ile pozitif korelasyon gösteriyorken rezistin ile negatif korele olduğu, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin ve visfatin ile ise korelasyon göstermediği bulunmuştur. Christou ve ark. çalışmalarında IGF-I ile IGF-II arasında pozitif korelasyon, IGF-I ile leptin arasında ise bir ilişki saptamamışlardır (196). Kitamura ve ark. IGF-I ile IGF-II ve leptin arasında bir korelasyon bildirmemişken, IGF-I ile ghrelin arasında negatif korelasyon bulmuşlardır (193). Soriano-Guillén ve ark ise IGF-I ile ghrelin arasında pozitif korelasyon bildirmişken (221), çalışma bulgumuzla benzer olarak Bellone ve ark. IGF-I ile ghrelin arasında korelasyon olmadığını rapor etmiştir (198). Briana ve ark. verimizle uyumlu olarak visfatin ve IGF-I arasında korelasyon olmadığını rapor etmiştir (222). Martos-Moreno ve ark. (85) IGF-I ile rezistin arasında bir korelasyon

tespit etmemiş olsa da Chen ve ark. (5) IGF-I'e maruz kalmış 3T3-L1adipositlerde azalmış rezistin mRNA ve rezistin sekresyonu bildirilmiş olup bu in vitro veri çalışmamızdaki IGF-I ile rezistin arasındaki negatif korelasyon bulgusunu desteklemektedir (173).

Çalışmamızda kord kanı IGF-II düzeyleri gruplar arasında anlamlı fark göstermektedir. Çoklu karşılaştırma sonucunda term AGA grubu median IGF-II düzeyi term SGA, prematür ve ikiz gruplarından anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Term LGA grubunda IGF-II düzeyi term AGA grubu ile benzerken term SGA, prematür ve ikiz gruplarından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Term SGA, prematür ve ikiz gruplarının ikili karşılaştırmalarında IGF-II düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. IGF-II düzeyi doğum ağırlığı, boy, Pİ ve baş çevresi ile pozitif korelasyon göstermektedir.

Fetal büyüme ile IGF-II arasındaki ilişkiye dair literatür verisi hala tartışmalıdır (80, 223-226). IGF-II'nin fetal büyüme ile pozitif ilişkisi özellikle fare modellerinde olmak üzere deneysel hayvan modellerindeki bulgular ile uyumludur (5, 6, 227). IGF-I ve IGF-II'nin sinyal ileti reseptörü IGF1R'in genin knockout'u şiddetli fetal büyüme geriliğine neden olurken tam tersine ileti yapmayan IGF-II /mannoz-6-fosfat reseptör (IGF-2R)'ı kodlayan IGF-2R'ın knockout'u fetal aşırı büyüme ile sonuçlanır (77, 228). Aşırı büyümeyle seyreden Beckwith-Widemann sendromlu hastalarda IGF-II aşırı ekspresyon bulguları vardır (229).

Christou ve ark. 142 term yenidoğanda yaptıkları çalışmada IGF-II ve doğum ağırlığı arasında korelasyon saptanmamıştır (196). Davidson ve ark. diskordan ve konkordan ikizlerde ikiz çiftinde hem diskordan hem de konkordan grupta ikizeşlerinde benzer IGF-II seviyeleri bildirilmiştir (215). Yine Gohlke ve ark. 15'i diskordan 27 monozygotik ikizde eşler arası fark (Δ) ağırlık ile (Δ) hormon sonuçlarına bakıldığında ise (Δ) ağırlık ile (Δ) IGF-II arasında korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca bu olguların büyümesi 1 yaşa kadar takip edilmiş, catch-up büyüme ile kord kanı IGF-II arasında da ilişki saptanmamıştır (213).

Smerieri ve ark. 23 IUBG olan ve 37 AGA'dan oluşan çalışmada kord kanında insülin, IGF-II, IGFBP-2, kortizol ve IL-6 bakılmış ve doğum ağırlığı ve boy üzerindeki etkileri incelenmiştir. İnsülin, kortizol ve IL-6 seviyeleri benzer bulunmuşken IUBG grubunda IGF-II daha düşük IGFBP-2 ise artmış saptanmıştır.

IGF-II doğum ağırlığı ve boy ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken IGFBP-2 anlamlı negatif korelasyon gösteriyor bulunmuştur (230). Ong ve ark. nın (192) 199 term yenidoğanda yaptıkları çalışmada IGF-II'in ponderal indeks ve plasental ağırlık ile zayıf korele olduğu belirtilmişken IGF-II'ye bağlanarak degradasyonuna ve mitotik etkilerinin inhibisyonuna yol açan IGF-2R'ye (231, 232) oranı (IGF-II/IGF-2R) doğum ağırlığı ile de anlamlı korele bulunmuştur. IGF-II ve IGF-2R pozitif korele bulunmuş olup, IGF-2R'nin aşırı ekspresyonunun IGF-II seviyesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (233). Bu ilişkinin sebebi bilinmemekle beraber bu durum IGF-2R seviyesinin verisi olmadan IGF-II'nin fetal büyüme üzerindeki etkilerini tanımlamada yaşanan zorlukları izah edebilir (81, 210, 224, 234, 235). Luo ve ark.nın çalışmalarında LGA, AGA, SGA gruplarında fetal IGF-II düzeyleri arasında fark bulunmamış ancak gestasyonel yaş göz önünde bulundurularak yapılan parsiyel korelasyon sonucu fetal IGF-II ile doğum ağırlığı ve Pİ arasında zayıfta olsa korelasyon saptanmıştır ($r=0.21$) (200).

Son zamandaki veri genetik bakış açısından da göstermiştir ki fare embriyogenezi sırasında IGF-II'nin büyümeyi promote edici fonksiyonu kısmen de olsa insülin reseptörü üzerindedir (227). İlginç olarak, IGF-II'nin zebrafish embriyolarında nöral ve kardiyovasküler gelişimde kritik rol oynadığı (236) ve organogenez döneminde böbrek embriyonik gelişimini de içeren belirli fonksiyonlar gösterir (237). Ayrıca bu bulgular daha önceki insan çalışmaları ile de uyumludur, bu çalışmalarda IGF-II gen polimorfizminin doğum ağırlığı ve fetal büyüme ile ilişkisi rapor edilmiştir (238, 239). Bununla beraber, gen polimorfizmleri ve serum IGF-II seviyeleri arasındaki uyuma dair az ve çelişkili veri vardır (239). Ayrıca IGF-II'nin in utero olarak somatik aşırı büyümeyi uyarma kapasitesi olduğu gösterilmiştir (240).

Çalışmamızda artan gebelik haftası ile IGF-II'de de artış saptansa da doğum ağırlığının olası etkisi göz önünde bulundurularak yapılan parsiyel korelasyon analizinde gestasyonel yaş ile IGF-II arasında bir korelasyon saptanmamış olup bu veri Geary ve ark. (219) ile Ong ve ark. nın (192) yayınlarıyla uyumludur. Ong. ve ark. nın bulgusu ile aynı olarak her iki cinsiyette de benzer kord kanı IGF-II seviyesi bulunmuştur (192). Değerlendirmemizde doğum şekli ile IGF-II düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamış olup benzer şekilde Geary ve ark. regresyon analizinde doğum şeklinin kord kanı IGF-II seviyesi üzerinde etkisi olmadığını rapor etmiştir (219).

IGF-II'in diğer hormon ve sitokinlerle olan ilişkisine dair yaptığımız parsiyel korelasyon analizinde IGF-II adiponektin ve ghrelin ile pozitif korelasyon gösteriyorken insülin, IGF-I, leptin, rezistin ve visfatin ile ise korelasyon göstermediği bulunmuştur. İnsülin ve IGF-I'e dair veriler yukarıda sunulmuş olup IGF-II'nin leptinle arasında ilişki olmadığına dair bulgumuz Christou ve ark. nin verisi ile uyumludur (196). IGF-II ile adiponektine ilişkisine dair ver sınırlı olup bir yayında çalışma bulgumuzun tersine IGF-II ile adiponektin arasında negatif korelasyon bildirilmiştir (241). Ancak bu yayında olgulardan kan örneklerinin yenidoğan döneminde 5.güne kadar alındığı ve doğum sonrası hormon ve sitokin profillerinde anlamlı değişiklikler olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Yine kord kanı IGF-II ve ghrelin ilişkisine dair literatür verisi sınırlıdır. Soriano-Guillén ve ark. (221) 153 term ve prematür olguda, Gohlke ve ark. (217) ise 15'i diskordan 27 monozigotik ikizde yaptıkları çalışmada IGF-II ile ghrelin arasında korelasyon olmadığını bildirmiştir. Umblikal kord kanı IGF-II ve rezistin, IGF ve visfatin ilişkisine dair literatür verisi bulunmamıştır. Bu bulgular IGF-II'nin fetal büyümede adiponektin ve ghrelin ile etkileşim içinde olduğunu öne sürmektedir.

Çalışmamızda gruplar arası kord kanı leptin düzeyleri anlamlı fark göstermektedir. Yapılan çoklu karşılaştırmada term AGA grubu median leptin düzeyi term SGA, prematür ve ikiz gruplarından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Term LGA grubunda median leptin düzeyi term AGA grubu ile benzerken term SGA, prematür ve ikiz gruplarından anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Term SGA, prematür ve ikiz gruplarının ikili karşılaştırmalarında leptin düzeylerinin gruplar arasında anlamlı fark göstermediği görülmüştür. Normal vajinal doğan ve sezeryanla doğan olgularda, kız ve erkek yenidoğanlarda benzer umblikal kord leptin düzeyi bulunmuştur. Gestasyonel yaşın olası etkisi göz önünde bulundurularak yapılan parsiyel korelasyon analizi sonucunda leptinin antropometrik ölçümler olan doğum ağırlığı, boy, baş çevresi ve ponderal indeks ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. İlk istatistiksel analizde leptinin gebelik haftası ile pozitif korelasyon gösterdiği sonucu çıkmasına rağmen doğum ağırlığının olası karıştırıcı etkisi göz önünde bulundurularak yapılan parsiyel korelasyon analizi sonrası gebelik haftası ile leptin arasında korelasyon olmadığı görülmüştür.

İntrauterin yaşam önemli bir gelişimsel dönem olup fetal adipoz doku maturasyonu temel olarak gebeliğin 2. trimesterinde iken 3. trimesterde ise akümüasyonu gerçekleşir ve bu durum bu dokunun doğru fonksiyon görebilmesi için anahtar faktördür (242). Adipoz doku lipid metabolizması ve daha da önemlisi glukoz metabolizması için önemlidir. Glukoz metabolizması adipoz doku eksikliğindeki lipodistrofi durumunda ciddi bozulmuşken, adipoz doku fazlalığı olan obezite de bozulmuştur (243). Adipositokin ekspresyon profili adipojenik hücrel maturasyona paralel olarak gelişir; böylelikle leptin geç evrelerde adiponektin ise sadece tam olarak diferansiye olmuş adipositlerce salgılanır (244). Bu nedenle fetal serum adipositokin düzeyleri adipositokin sekresyon hızı ve böylelikle potansiyel fizyolojik aktivitesini belirleyen adipoz doku gelişim derecesi ve miktarının potansiyel belirteçleridir.

Yapılan erken dönem çalışmalarda leptinin umbilikal kord kanında önemli miktarlarda bulunması, fetal ve erken süt çocuğu döneminde büyümeye olan etkilerinin saptanması (245) ve anormal postnatal leptin profilinin ileride obeziteye eğilimli fenotip gelişimi (102) için bir sebep oluşturabileceğine dair veriler leptine karşı bilimsel ilgiyi artırmıştır. Leptin ve leptin reseptörlerinin akciğer, karaciğer ve böbrek gibi bazı fetal dokularda bulunması in utero fetal büyümede potansiyel rolüne dair bulguları kuvvetlendirmektedir (95). Kord kanı leptin seviyesinin doğumdaki neonatal antropometrik ölçümlerle (doğum ağırlığı, boy, baş çevresi ve karın çevresi) ile korelasyonu ile ilgili pek çok çalışma bu muhtemel role dair ipuçları sağlamıştır, bununla beraber bu ilişkinin gücüne dair veriler temel olarak örneklem hacmi, gestasyonel yaş, cinsiyet, doğum şekli, annenin diyet alışkanlıkları, sigara, hormonal durum gibi karıştırıcı faktörlerin göz önünde bulundurulup bulundurulmaması ve çalışma grubuna dahil edilme kriterleri gibi çalışmalardaki farklılıklardan kaynaklanan bir belirsizlik durumu vardır.

Erken çalışmalar makrozomik yenidoğanlarda kontrollere veya SGA yenidoğanlara göre daha yüksek kord kanı leptin düzeyleri (246), gelişme geriliği olan yenidoğanlarda ise daha düşük kord kanı leptin seviyesi ve mRNA seviyesinde azalmış leptin gen ekspresyonu bildirmiştir (101, 246-248).

Karakosta ve ark.'nın 2010 yılında kord kanında leptin düzeyinin antropometrik ölçümlerle olan ilişkisine dair yapılan metaanalizde 44 çalışma

değerlendirmeye dahil edilmiştir (249). Metaanalize dahil edilen tüm çalışmalarda leptin seviyesi ile doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon bildirilmiş olup kombine korelasyon katsayısı (r) 0.46 olarak rapor edilmiştir. Sonuçlar erkek (r=0.55) ve kız (r=0.60) yenidoğanlarda, beyaz ırk (r=0.45) ve doğu Asya popülasyonunda (r=0.47) benzer olarak bildirilmişken kord kanı leptin düzeyi hem boy (r=0.29) hem de ponderal indeksle (r=0.36) istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon gösteriyor olarak bulunmuştur. Çalışma sonuçlarımız bu metaanaliz sonuçları ile uyumludur.

Ayrıca çalışmalar leptinin fetal kemik büyümesi ve remodelling'inde (250, 251), surfaktan üretimini artırarak fetal akciğer maturasyonunda (252) ve fetal pankreas (253) ve gastrointestinal sistem gelişimindeki (254) rolünü ortaya koymuştur. Ek olarak *ob/ob* faresinde azalmış beyin ağırlığı, bozulmuş myelinizasyon ve yapısal anormallikler gibi etkiler göstermiştir ki leptin beyin gelişiminde de bir dizi role sahiptir (255). Bu bulgular leptinin fare ve insan fetusunda organegenez ve normal fetal büyüme için önemli bir role sahip olduğuna işaret etmektedir (256). İlginç olarak hayvan çalışmalarından sonuçlar neonatal leptin tedavisinin göreceli fetal yetersiz beslenmeden kaynaklanan prenatal adaptasyonları tersine çevirebileceğini öne sürmektedir (102). Bunun yanında leptin ve doğum ağırlığı korelasyonu kord kanı leptininin fetal büyümede düzenleyici etkiden çok sadece fetal yağ kitlesi ve adipositenin güçlü ve güvenilir bir indeksi olduğunu gösteriyor olabilir (257). İnsanda konjenital leptin ve leptin reseptörü eksikliğinde normal doğum ağırlıklı bir fenotip görülmesi (109, 258) bu teoriyi desteklese de multipl fetal dokuda (253, 254, 259, 260) leptin reseptörü varlığı leptininin fetal adipoz dokunun aynası olma gibi basit bir rolden çok fetal büyümenin düzenlenmesinde rol oynadığını düşündürmektedir.

Umblikal kord kanı leptin seviyesi ile cinsiyet arasında çalışmamızda bir ilişki bulunmamış olup bu konudaki literatür verisi de çelişkilidir. Matsuda ve ark. 82 yenidoğanda yaptıkları analizde kız yenidoğanlarda erkeklere oranla daha yüksek kord kanı leptin düzeyi bildirmişken (261), Jaquet ve ark. 132 yenidoğanda kord kanı leptin düzeyini her iki cinsiyette benzer bulmuştur (247). Karakosta ve ark. ise metaanalize aldıkları çalışmalar içerisinde cinsiyet dağılımı veren 4 çalışmanın

analizinde leptinle büyüme parametreleri arasındaki korelasyon katsayılarını her iki cinsiyette de benzer bildirmiştir (249).

Umbilikal kord leptin düzeyi ile doğum şekli arasında olası ilişkiye dair 2 yayında veri bulunmuş olup bunlardan ilkinde Yoshimitsu ve ark. 64 yenidoğanda vajinal yol ile doğan yenidoğanlarda sezaryenle doğanlara göre daha yüksek leptin düzeyi bildirmişken (262) yakın zamanda Saylan ve ark. 36 olguluk çalışmalarında verimizle uyumlu olarak leptinle doğum şekli arasında bir ilişki tespit etmemiştir (263).

Çalışmamızda kord kanı leptin düzeyi ile diğer hormon ve adipositokinlerin ilişkisine dair yapılan korelasyon analizinde leptinle diğer hormon ve sitokinler arasında korelasyon tespit edilmemiştir. İnsülin ve IGF sistemine dair literatür verisi daha önce verilmiştir. Martos-Moreno ve ark. çalışmalarında verimizle benzer şekilde leptin ile adiponektin, leptin ile ghrelin ve leptinle rezistin arasında korelasyon olmadığını bildirmiştir (85). Bunun yanında Mantzoros ve ark. (264) ile Pardo ve ark. (265) leptinle adiponektin arasında pozitif korelasyon bulmuş, Mazaki-Tovi ve ark. (266) ikiz çalışmalarında adiponektin ve leptin arasında korelasyon bildirmemiştir. Yine Kitamura ve ark. (193), Lanyi ve ark. (197), Bellone ve ark. (198) leptinle ghrelin arasında korelasyon saptamamıştır. Umbilikal kord kanı leptini ile visfatin arasındaki ilişkiye dair literatür verisi yoktur.

Çalışmamızda gruplar arası umbilikal kord kanı adiponektin düzeyleri anlamlı fark göstermektedir. Çoklu karşılaştırma sonucunda term AGA grubu median adiponektin düzeyi sadece prematür grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmışken diğer gruplar ile arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Term SGA grubu median adiponektin düzeyi term AGA ve ikiz grubu ile benzerken, prematür grubundan anlamlı olarak yüksek, term LGA grubundan ise anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca term LGA grubunda adiponektin düzeyi prematür ve ikiz gruplarından anlamlı olarak daha yüksek iken prematür ve ikiz gruplarının ikili karşılaştırmasında adiponektin düzeyleri birbiri ile benzer saptanmıştır. Gestasyonel yaşın olası etkisi göz önünde bulundurularak yapılan parsiyel korelasyon analizi sonucunda adiponektinin doğum ağırlığı, boy, baş çevresi ve ponderal indeks ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamızda ilk değerlendirme sonucu adiponektinin gebelik haftası ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuş olmasına

karşın doğum ağırlığının olası karıştırıcı etkisi göz önünde bulundurularak yapılan parsiyel korelasyon analizi sonrası gebelik haftası ile adiponektin arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır.

Adiponektin ağırlıklı olarak adipoz doku tarafından eksprese edilir ve salınır; insuline duyarlı dokularda glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığı öne sürülmüştür (10). Leptinin aksine adiponektin konsantrasyonları vücut ağırlığı ve yağ dokusu miktarı ile ters orantılıdır (113). Adiponektin term yenidoğanların kord kanında erişkinlere oranla 2-3 kat daha fazla bulunur (115). Adiponektin seviyeleri üzerinde gestasyonel yaşın büyük etki gösterdiği bildirilmiştir. Kajantie ve ark. 197 yenidoğanda yaptıkları çalışmada kord kanı adiponektin düzeyinde 24. gebelik haftasından terme kadar yaklaşık 20 kat artış olduğunu yayınlamıştır (117). Pardo ve ark. 35-42 gebelik haftaları arası 132 yenidoğandan oluşan çalışma grubunda kord kanı adiponektin düzeyini gestasyonel yaş ile korele bildirmiştir (265). Benzer şekilde Chan ve ark. 84 olguluk çalışmalarında adiponektin ile gestasyonel yaşı korele bulmuştur (267). Martos-Moreno ve ark. ise 190 olguluk çalışmalarında doğum ağırlığı göz önünde bulundurularak yapılan korelasyon analizi soucunda çalışılan parametreler olan IGF-I, IGFBP-3, leptin, adiponektin, ghrelin ve rezistinden sadece adiponektini gestasyonel yaş ile pozitif korele olarak rapor etmiştir (85). Çalışmamızda gruplar arası karşılaştırmada AGA, LGA, SGA gruplarında prematürlere göre anlamlı yüksek kord kanı adiponektin düzeyi bu veri ile uyumlu gözükse de doğum ağırlığının olası etkisi düşünülerek yapılan parsiyel korelasyon analizi gebelik haftası ile adiponektin arasında korelasyon göstermemiştir. Çalışma sonuçlarımızla benzer şekilde Mantzoros ve ark. 303 olguluk term AGA'da yaptıkları çalışmada adiponektin düzeyi ile gestasyonel yaş arasında ilişki saptamamıştır (241). Ancak bu çalışmada sadece term olguların yer aldığı göz önünde bulundurulmalıdır. Adiponektin sadece matür adipositler tarafından (daha önceki prekürsörler tarafından değil) üretildiği için bu peptidin adipoz doku maturasyonunun bir belirteci olduğu düşünülebilir ancak bunun yanında SGA yenidoğanlarda bu çalışma ve daha öncekiler tarafından da bildirildiği şekilde (268) daha düşük adiponektin seviyelerinin bulunmuş olması ve adipoz doku akümülyasyonunun da olduğu dönem olan 3. trimesterde seviyesinde artış olduğu gerçeği adiponektin seviyesinde olan

artışın sadece fetal maturasyona bağlanamayacağı, fetal kilo artışının da kord kanı adiponektin seviyelerinde etkili olduğunu öne sürmektedir. Yağ kitlesinde artış ile adiponektin seviyelerinde artma erişkinlerde gösterilenin tersinedir (113), bu durum fetusta adiponektin sekresyonu üzerinde yağ kitlesinin negatif etkisi olmadığını göstermektedir. Bu durum erişkinlere oranla fetusta daha yüksek adiponektin seviyeleri sağlamaya yardımcı olabilir ve bu da adiponektinin insülin sensitize edici etkisi ile fetal glukoz kullanımına yararlı olabilir, ancak bu etki intrauterin yaşamda tam yerine konmuş bir durum değildir. Fetal adiponektin sekresyonunu regüle eden mekanizmalar bilinmemekle beraber yenidoğanın çocuk ve erişkinlere göre daha düşük vücut yağ içeriği ve yenidoğanda sınırlı adiposit hipertrofisi ile adiposit sayısında predominan artış yenidoğanda serum adiponektin seviyelerindeki farklı dinamiklerin muhtemel sebepleri olarak öne sürülmüştür (269). Ayrıca adiponektinin osteoblastları aktive ederek lineer büyümeye katkıda bulunduğu da bildirilmiştir (121).

Adiponektin ve fetal büyüme arasındaki ilişkiye dair veriler çelişkilidir. Çalışma sonuçlarımızla uyumlu olarak Sivan ve ark. (269), Chan ve ark. (267), Kotani ve ark. (115), Tsai ve ark. (11), Kamoda ve ark. (125) kord kanı adiponektin düzeyini doğum ağırlığı ile pozitif korele rapor etmiştir. Benzer şekilde Pardo ve ark. doğum ağırlığıyla pozitif ilişki yanında boyla da pozitif korelasyon bildirmiştir (265). Gohlke ve ark. diskordan monokoryonik ikizlerde SGA'lı olguların %71'inde adiponektin düzeyi AGA eşe göre daha düşük bulmuş ve eşler arası fark (Δ) ağırlık ile (Δ) hormon sonuçlarına bakıldığında ise (Δ) ağırlık ile adiponektinin pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (270). Lindsay ve ark. ise adiponektini doğum ağırlığı ile ilişkisiz bulmuştur (116). Bunun yanında bulgularımıza benzer olarak Tsai ve ark. (11) LGA'lı yenidoğanlarda artmış adiponektin düzeyi bulmuşken, Mazaki-Tovi ve ark. (114) ile Çekmez ve ark. (271) LGA'lı olgularda AGA'lara göre daha düşük kord kanı adiponektin seviyesi rapor etmiştir. Hatta Çekmez ve ark. adiponektinin doğum ağırlığı ile negatif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir. Kyriakakou ve ark. (123) 40 olguluk çalışmalarında sonuçlarımızla uyumlu olarak SGA yenidoğanlarda AGA olgular ile benzer kord kanı adiponektin düzeyi rapor etmişken Kamoda ve ark. (125), Meral ve ark. (12), Martos-Moreno ve ark. (85) ise SGA grubunda AGA'ya göre daha düşük adiponektin konsantrasyonları bildirilmiş

ve bu down regulasyon ilerleyen dönemde insülin direnci ve metabolik sendrom gelişimi için predispozan bir faktör olarak ifade edilmiştir (125).

Çalışmamızda umbilikal kord adiponektin düzeyi cinsiyetler arasında farklı bulunmamıştır. Çocuk ve erişkinlerde adiponektin genellikle kızlarda erkeklere göre daha yüksek bildirilmişken, çalışma bulgumuzla uyumlu olarak Sivan ve ark. (269), Mazaki-Tovi ve ark. (114), Pardo ve ark. (265), Kotani ve ark. (115), Tsai ve ark. (11) adiponektin seviyesini her iki cinsiyette de benzer bulmuştur. Bunun yanında Kajantie ve ark. (117) kızlarda erkeklere göre daha yüksek adiponektin seviyesi rapor etmişken, Ibanez ve ark. (124) AGA'lar da cinsiyet açısından fark yokken SGA yenidoğanlar içinde kızlarda daha yüksek adiponektin, Martos-Moreno ve ark. (85) ise termlerde her iki cinsiyette benzer ancak preterm grubunda kızlarda daha yüksek adiponektin seviyesi bildirmiştir. Ancak çalışmamızda her iki alt grup (preterm ve SGA olgular) analizinde de cinsiyetler açısından fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda doğum şeklinin kord adiponektin düzeyine etkisi olmadığı bulunmuş olup literatürde Kajantie ve ark. 197 olguluk çalışmalarında benzer sonuç bildirmiştir (117). Yine Mazaki-Tovi ve ark. dikoryonik ikizlerdeki çalışmalarında regresyon analizinde doğum şekli ve adiponektin düzeyi arasında bir ilişki saptamamıştır (266).

Umbilikal kord kanında adiponektin düzeyi ile diğer hormon ve adipositokinlerin ilişkisine dair yapılan korelasyon analizi sonucunda adiponektin IGF-II ve ghrelin ile pozitif korele bulunmuşken, adiponektin ile insülin, IGF-I, leptin, rezistin ve visfatin arasında korelasyon saptanmamıştır. Adiponektinin insülin, IGF sistemi ve leptinle olan ilişkisine dair literatür verisi daha önce verilmiştir. Martos-Moreno ve ark. çalışmasında adiponektin ile ghrelin ve adiponektin ile rezistin arasında korelasyon tespit etmemiştir (85). Yine Mohamed ve ark. 60 term yenidoğanda yaptıkları çalışmada adiponektin ve rezistin arasında korelasyon olmadığını bildirmiştir (272). Gohlke ve ark. ise ikiz çalışmasında adiponektin ile rezistin arasında pozitif korelasyon rapor etmiştir (270). Kord kanı adiponektin düzeyi ile visfatin arasında ilişkiye dair literatür verisi yoktur.

Çalışma grubumuzda kord kanı ghrelin düzeyleri gruplar arasında anlamlı fark göstermektedir. Yapılan çoklu karşılaştırmada term AGA grubu median ghrelin düzeyi ikiz grubu median ghrelin düzeyine göre anlamlı olarak daha yüksek iken

term SGA, term LGA ve prematür grupları ile benzer saptanmıştır. Term LGA grubunda ghrelin düzeyi term SGA, prematür ve ikiz gruplarından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Term SGA, prematür ve ikiz gruplarının ikili karşılaştırmalarında ghrelin düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Ghrelin peptid bir hormon olup büyüme hormonu sekresyonu ve enerji dengesi üzerine etki gösterir. Ayrıca yeme davranışı ve vücut ağırlığı regülasyonu üzerinde de santral etkisi vardır (273). Ağırlıklı olarak mideden salgılanmakla beraber daha az olarak hipotalamus, böbrek, kalp, pankreatik hücreler ve plasenta tarafından da üretilir (13). Kord kanı ghrelin düzeyi ile antropometrik ölçümler arası ilişkiye dair çok farklı sonuçlar bildirilmiştir. Yakın zamanda Fidancı ve ark. 20 SGA, 20 AGA, 20 LGA'dan oluşan toplam 60 term olguda çalışma sonuçlarımızın aksine SGA yenidoğanlarda AGA ve LGA olgularına göre anlamlı olarak daha yüksek ghrelin seviyeleri bildirmiştir. En düşük ghrelin düzeyi LGA grubunda bulunmuştur. (14). Ayrıca bu bebeklerin takiplerinde ghrelin konsantrasyonu ile kilo alımı, boy uzaması ve baş çevresi artışı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Başka bir çalışmada da daha düşük kord ghrelin seviyesine sahip SGA bebeklerin 2 yaşa kadar daha yavaş kilo aldıkları gösterilmiştir (274). Önal ve ark. 41 term SGA, 34 term AGA'nın değerlendirildiği bir çalışmada SGA grubunda ghrelin daha yüksek bulunmuşken doğum ağırlığı ile negatif korelasyon bildirilmiştir (275). Benzer şekilde Kitamura ve ark. SGA, AGA ve LGA olgularından oluşan 54 term yenidoğanda SGA olgularında AGA'lara göre daha yüksek ghrelin seviyesi saptanmış olup ghrelin ile doğum ağırlığı ve boy arasında negatif korelasyon bulmuştur (193). Farquhar ve ark ise 24-41. gebelik haftalarında doğan 124 yenidoğanın yer aldığı çalışmada ghrelin seviyesini SGA olgularında AGA ve LGA'ya göre daha yüksek bulmuştur (152). Martos-Moreno ve ark. 99 preterm ve 99 term olgudan oluşan çalışma gruplarında benzer şekilde kord kanı ghrelin düzeyini SGA olgularında AGA'ya göre daha yüksek ve ghrelin ile doğum ağırlığı arasında negatif korelasyon olduğunu rapor etmiştir (85). Bu veriler ghrelinin intrauterin enerji homeostazında hem de erken bebeklik dönemi büyümesinde etkili olduğuna işaret etmektedir. Çocuklukta erişkinden farklı olarak postprandial ghrelin seviyelerinde azalma eğilimi olmadığı ve ghrelin sistem fonksiyonları çocuklukta farklı olduğu öne sürülmüştür (14).

Chiesa ve ark. ise 153 preterm ve term olgudan oluşan çalışmalarında pretermelerde SGA'da AGA'ya göre daha yüksek ghrelin, term olgularda ise AGA ve LGA'da benzer ghrelin düzeyleri bildirmiş olup tüm olgularda yapılan regresyon analizinde ise kord kanı ghrelin seviyesi ile doğum ağırlığı, boy, baş çevresi ve ponderal indeksi ile arasında ilişki bulmamışlardır (153). Soriano-Guillen ve ark.'nın yayınında ise preterm ve term yenidoğanlar arasında ghrelin seviyeleri açısından fark görülmemiştir. Termlerde ghrelin ile antropometrik ölçümler arasında negatif korelasyon bildirilmişken pretermelerde korelasyon saptanmamıştır. (221). Çalışma grupları sadece preterm yenidoğanlarda oluşan Lanyi ve ark. (197) ile Bellone ve ark. ise hem 2004 hem de 2006'daki yayınlarında kord kanı ghrelin düzeyi ile doğum ağırlığı ve boy arasında korelasyon olmadığını bildirmiştir (150, 198).

Çalışmamızda gestasyonel yaşın olası etkisi göz önünde bulundurularak yapılan parsiyel korelasyon analizi sonucunda ghrelin antropometrik ölçümler olan doğum ağırlığı, boy, baş çevresi ve ponderal indeks ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. İlk istatistiksel analizde ghrelinin gebelik haftası ile pozitif korelasyon gösterdiği sonucu çıkmasına rağmen doğum ağırlığının olası karıştırıcı etkisi göz önünde bulundurularak yapılan parsiyel korelasyon analizi sonrası gebelik haftası ile ghrelin arasında korelasyon olmadığı görülmüştür. Bellone ve ark. term ve preterm olgulardan oluşan 2004 yılı yayınında (198) kord kanı ghrelin düzeyi ile gebelik haftası arasında pozitif korelasyon bildirmiş olmakla beraber aynı araştırmacı 2006 yılında sadece pretermelerden oluşan çalışmasında korelasyon bulmamıştır (150). Farquhar ve ark ise ilginç olarak AGA ve LGA olgularında ghrelin ile gestasyonel yaş arasında pozitif korelasyon, SGA olgularında ise negatif korelasyon bildirmişlerdir (152). Bunun yanında Lanyi ve ark. (197) ile Martos-Moreno ve ark.(85) ise çalışma sonucumuzla uyumlu olarak kord kanı ghrelin düzeyi ile gestasyonel yaş arasında korelasyon olmadığını rapor etmiştir. Gohlke ve ark. monozygotik ikizlerde eşler arası fark (Δ) ağırlık ile (Δ) hormon sonuçlarına bakıldığında (Δ) ağırlık ile (Δ) ghrelin arasında korelasyon saptanmamıştır. Ancak bu olgularda regresyon analizinde catch-up büyüme ile kord kanı ghrelin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (213).

Çalışma sonuçlarımızda kız ve erkek yenidoğanlarda umbilikal kord kanı ghrelin düzeyleri benzer bulunmuşken SGA, preterm ve term alt grup analizlerinde

de cinsiyetin ghrelin düzeyini etkilemediği saptanmıştır. Ayrıca doğum şekli ile ghrelin düzeyi arasında ilişki olmadığı bulunmuştur. Önal ve ark. (275) SGA grubunda ghrelin düzeyini kızlarda erkeklere göre daha yüksek bildirmişken Bellone ve ark. (150), Farquhar ve ark. (152) ile Martos-Moreno ve ark. (85) da sonucumuzla uyumlu olarak her iki cinsiyette de ghrelin düzeylerini benzer bulmuştur. Chiesa ve ark. (153) elektif sezaryenle doğan olgularda vajinal yolla ya da acil sezaryenle doğanlara göre daha yüksek kord ghrelin düzeyi tespit etmişken Önal ve ark. (275) Bellone ve ark. (150) çalışma bulgumuzla uyumlu olarak doğum şeklinin ghrelin düzeyi üzerinde etkisinin olmadığını bildirmiştir.

Çalışma grubumuzda ghrelin ile diğer hormon ve adipositokinlerin ilişkisine dair yapılan korelasyon analizi sonucunda ghrelin IGF-II ve adiponektin ile pozitif korele bulunmuşken, ghrelin ile insülin, IGF-I, leptin, rezistin ve visfatin arasında korelasyon saptanmamıştır. Ghrelinin insülin, IGF-I ve II, leptin ve adiponektinle olan ilişkisine dair literatür verisi yukarıda verilmiştir. Kord kanı ghrelin ve rezistin ilişkisine dair Martos-Moreno ve ark. nın çalışmasında da ghrelin ve rezistin arasında korelasyon tespit edilmemiştir (85). Kord kanı ghrelin düzeyi ile visfatin arasında ilişkiye dair literatür verisi yoktur.

Çalışmamızda gruplar arası rezistin düzeyleri anlamlı fark göstermektedir. Yapılan çoklu karşılaştırma neticesinde ise term AGA, LGA, prematür, SGA ve ikiz gruplarının ikili karşılaştırmalarında Bonferotti düzeltmesi sonrasında anlamlı fark bulunmamıştır. Antropometrik ölçümlerden doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi ile korelasyon gösterilmemişken ponderal indeksle zayıf pozitif korelasyon bulunmuştur.

Rezistin insan adipositleri ve mononükleer hücrelerden salınan bir metabolik hormon olup glukoz metabolizmasını bozmakta ve periferal dokularda insülin etkisine karşı koymaktadır. Obez olgularda daha yüksek serum rezistin seviyesi bildirilmiş olup rezistin, obezitenin insülin direncine bağlantısı olarak öne sürülmüştür (15). İlk çalışmalar, rezistinin hem genetik hem de diyetin indüklediği obesite de up regüle olduğunu thiazolidinediones (TZD) gibi antidiabetik ajanlarca downregüle edildiğini bildirmiştir (15). Yine insanlarda, tip 2 DM'lu olgularda diyabetik olmayanlara göre rezistin daha yüksek bulunmuş ve ayrıca rezistin genindeki genetik varyansların insülin rezistansı ve obezite ile ilişkili olduğu

bildirilmiştir (276, 277). Obez olgularda daha yüksek rezistin bildiren yayınlar yanında (278, 279) fark yoktur (280, 281) diyenler hatta 6 aylık kilo kaybı sonunda serum rezistin seviyesinin arttığını bildiren de vardır (282). Bu nedenle insanda obezitenin rezistine ekspresyonuna etkisi henüz belirsizdir.

Rezistin insan plasentasında da eksprese edilmektedir (165). Yakın zamandaki yayınlar, umbilikal plazma örneklerinde belirgin olarak yüksek rezistin konsantrasyonu göstermiş olup bu durum bu adipositokinin fetal enerji homeostaz kontrolünde ve intrauterin adipoz doku depolanması üzerinde etki gösterdiği potansiyeline işaret etmektedir (16). Böylelikle termde yüksek rezistin seviyesi hepatic glukoz üretimini tetikleyerek doğumda hipoglisemiye önleyebilir. Hayvan çalışmalarında rezistinin insülin ve glukoz üzerindeki etkilerine dair veriler de farklılıklar göstermektedir. Pek çok çalışmada yüksek rezistin seviyesinin artmış insülin düzeyleri ile ilişkili olduğu belirtilirken (283-286), kontrol grubu ile fark olmadığını (287, 288) söyleyenler yanında rezistin uygulamasının pankreatik beta hücre kültüründe insülin reseptör mRNA ekspresyonunu down-regüle ettiğine dair yayın da vardır (289). Benzer şekilde rezistin glukoz seviyesi üzerinde etkisi yoktur diyen yayınlar (284, 286, 287) yanında artmış kan glukoz seviyesi bildiren raporlar (285, 287) ve tam tersine anti-rezistin IgG verilen farelerde kan glukoz seviyelerinde düşme olduğu da bildiren yayınlar mevcuttur (15). Tüm bu bulgulara bakıldığında rezistinin kan insülin ve glukoz seviyeleri üzerindeki etkisi kesin olmamakla beraber çoğu veri yüksek rezistinin insülin rezistansını indüklemeye öne sürülmüş rolü ile uyumlu olarak insülin ve glukoz seviyelerini artırdığı sonucu ile uyumludur.

Rezistin fetal büyüme üzerindeki etkilerine dair yapılan çalışmalarda veriler diğer adipositokinlere benzer farklı sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Bir çalışmada rezistin diabetik annelerin makrozomik bebeklerinde anlamlı olarak baskılandığı bulunmuşken Briana ve ark. 20 İUBG ve 20 AGA'lı yenidoğanda yaptıkları çalışmada gruplar arası benzer kord kanı rezistin seviyeleri bildirilmiştir (290). Yine Martos-Moreno ve ark. yaptıkları çalışmada prematürlerde termlere göre daha yüksek rezistin rapor etmişken rezistin antropometrik ölçümlerle korelasyon göstermediği bildirilmiştir (85). Tam tersine Ng ve ark. ise 80 term ve 40 preterm olgu ile yaptıkları çalışmada rezistin term olgularda pretermlere göre daha yüksek olduğu doğum ağırlığı ile pozitif korelasyon gösterdiği ve vajinal yolla doğanlarda

sezeryanla doğanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit etmiştir (291). Wang ve ark. 2010 yılında 30 makrozomik, 40 AGA ve 30 SGA yenidoğanda maternal ve umbilikal serumda adiponektin ve rezistin seviyesi ile plasental ekspresyonlarını çalışmış olup AGA'larda makrozomiklere göre anlamlı yüksek, SGA'lara göre ise anlamlı düşük umbilikal ve maternal rezistin seviyesi bulunmuş, maternal ve umbilikal rezistin düzeyi yanında plasental rezistin ekspresyonunun da doğum ağırlığı ile negatif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (292).

Gohlke ve ark. diskordan büyüme gösteren monozigotik ikizlerde doğum ağırlığındaki fark ile fetal adiponektin ve rezistin korelasyonu ile ilgili yaptıkları çalışmada doğum ağırlığı ve boy ile hem adiponektin hem de rezistin pozitif korele bulunmuşken diskordan ikiz grubunda SGA'lı olguların %43'ünde rezistin düzeyi AGA eşe göre daha düşük bulunmuştur. Eşler arası fark (Δ) ağırlık ile (Δ) hormon sonuçlarına bakıldığında ise (Δ) ağırlık ile (Δ) rezistin arasında korelasyon saptanmamıştır (270).

Çalışmamızda doğum ağırlığının etkisi göz önünde bulundurularak yapılan parsiyel korelasyon analizinde kord kanı rezistin düzeyi ile gebelik haftası arasında bir korelasyon tespit edilmemiştir. Ng ve ark. (291) rezistin gestasyonel yaş ile pozitif korelasyon gösterdiğini rapor etse de Martos-Moreno ve ark. (85) çalışma sonucumuzla uyumlu olarak rezistini ile gestasyonel yaş arasında korelasyon olmadığını bildirmiştir.

Çalışma sonuçlarımızda cinsiyet ve doğum şekli ile kord kanı rezistin düzeyi arasında bir ilişki saptanmamış olup benzer şekilde Martos-Moreno ve ark. (85) cinsiyetler arası rezistin düzeyinde fark olmadığını rapor etmişken Ng ve ark. (291) ise vajinal yolla doğanlarda sezaryenla doğanlara göre anlamlı olarak daha yüksek rezistin düzeyi bildirmiştir.

Çalışmamızda ayrıca rezistin IGF-I ve visfatin ile negatif korelasyon gösterdiği insülin, IGF-II ve diğer adipositokinler ile arasında bir korelasyon olmadığı saptanmıştır. Rezistin ve visfatin ilişkisine dair literatür verisi yoktur. Diğer hormon ve sitokinlerle ilişkisine dair veriler ise yukarıda tartışılmıştır.

Rezistin makrofajlarca eksprese edilmesi, prematür koroner arter hastalığı olanlarda (281) artması, aortik anevrizmalı (293), fibrotik karaciğerli (294) olgularda artmış rezistin mRNA düzeyi ve ayrıca IL-1 (295), IL-6 (296), TNF-alfa (297) gibi

proinflamatuar faktörlerle direkt ilişkisinin gösterilmesi rezistinin metabolik fonksiyonlardan çok obezite ve insülin rezistansında da büyük rol oynayan inflamatuvar süreci etkilediği öne sürülmektedir. Yine de rezistinin *phosphatase and tensin homolog* (PTEN) geni up-regüle etmesi, insülin sinyali sisteminde bir etkisinin olabileceğini, ayrıca bir dizi metabolik regülatuarın ekspresyonunda yer alan *nuclear factor kappa B* (NFkB)'nin rezistince aktivasyonu rezistinin metabolik etkilerine işaret etmektedir (298). Rezistinin tam ve doğru rolü ancak reseptörün tanımlanmasından sonra olabilecektir

Çalışmamızda umbilikal kord kanı visfatin düzeyleri gruplar arasında anlamlı fark göstermektedir. Yapılan çoklu karşılaştırma analizinde term SGA grubu median visfatin düzeyi term AGA ve prematür gruplarından anlamlı olarak yüksek bulunmuşken term LGA ve ikiz grupları ile aralarında fark tespit edilmemiştir. Term LGA grubu median visfatin düzeyi ile diğer grupların ikili karşılaştırmalarında anlamlı fark gözlenmemiştir. Ayrıca çoklu karşılaştırmada ikiz grubu, term AGA ve prematür gruplarından daha yüksek visfatin düzeyine sahipken Bonferotti düzeltmesi sonrası bu farklar istatistiksel anlamını kaybetmiştir. Kız ve erkek yenidoğanlarda umbilikal kord kanı visfatin düzeyleri benzer bulunmuşken cinsiyetin visfatin düzeyi üzerine etkisi yoktur. Gestasyonel yaş ve antropometrik ölçümler ile visfatin arasında korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca visfatin rezistin ile negatif korele olarak bulunmuştur.

Visfatin yakın zamanda visseral yağ-spesifik adipositokin olarak tanımlanmış olup insülin direnci ile adipoz doku yaygınlığı arasındaki bağla ilişkilendirilmektedir. Visfatin değişik dokularda insülin benzeri etki gösterirken başlangıçta obezite ile insülin direnci durumlarında up regüle olduğu düşünülmekte idi (17). İn vitro olarak, adipositler glukoz maruziyetinde visfatin salgılar (299) ve bu protein insülin benzeri etkiler gösterir (300). İn vivo visfatinden eksik farelerde bozulmuş glukoz toleransı vardır (182) ve insan visfatin geninde polimorfizm Tip-2 DM'a duyarlılık ile ilişkilidir (301). Ayrıca bu sitokin dolaşımında yüksek konsantrasyonda olması insülin rezistanslı hastalarda karakteristiktir (302-306). Sonraki çalışmalar visfatinin obezite ve insülin direncindeki rolüne dair çelişkili bulgular göstermiş olup insanda visfatinin patofizyolojik rolü halen çelişkili ve tam olarak bilinmemektedir (178). Visfatinin metabolik etkileri yanında, proinflamatuar özellikleri vardır. İn vitro

olarak visfatin IL-7 ve stem cell faktörleri ile B hücre prekürsör büyümesinin artışı için sinerjistik etki gösterir, ayrıca insan monositlerinde visfatin uygulaması artmış IL-6, TNF-alfa, IL-1b sekresyonu ile sonuçlanır (307). Ayrıca inflamatuvar barsak hastalığı (307), romatoid artrit (308) gibi kronik inflamatuvar durumlarda kontrollere göre yüksek visfatin bulunmuştur.

Yakın zamandaki bir çalışmada visfatinin kord kanında önemli miktarda bulunduğunu göstermiş olup bu durum muhtemel plasental üretime işaret etmektedir (309). Malamitsi-Puchner ve ark. ise 20 SGA 20 AGA olgusunda maternal kanda ve yenidoğanlarda doğum sonrası 1. ve 4. günlerde visfatin düzeyini çalışmış olup hem maternal kanda hem de yenidoğan döneminde SGA olgularında AGA'lara göre daha yüksek visfatin düzeyi rapor etmişlerdir (310). Ancak bu çalışmada kanların umbilikal korddan değil yenidoğandan alındığına dikkat edilmelidir, ayrıca çalışmaya getirilen eleştiri bu olgular içinde preeklampsi, gestasyonel HT, demir eksikliği anemisi, GDM, hipotiroidizm gibi hastaları da içeriyor olmasıdır. Bunun yanında benzer şekilde Mazaki-Tovi ve ark. SGA'da AGA'ya göre daha yüksek maternal visfatin düzeyi bildirmiştir. Yine Meral ve ark. 20 AGA, 20 SGA, 20 LGA olgusunda umbilikal kord kanında visfatin ve adiponektin düzeylerini karşılaştırmış ve hem SGA'da hem de LGA'da visfatinin AGA'ya göre daha yüksek olduğunu bulmuştur. Aynı çalışmada LGA'da visfatin düzeyi SGA'dan daha yüksek bildirilmiştir (12). Çekmez ve ark. LGA ve AGA'da visfatin, apelin, vaspin ve adiponektin düzeylerine bakmış ve LGA'da daha yüksek visfatin bildirmiştir (271).

Intrauterin gelişme geriliği durumunda fetusun yaşayabilmesi için azalmış besin tedarikinin kullanımının optimizasyonu için fetus bu olumsuz intrauterin ortamda adaptif yanıtlar geliştirir. Bu nedenle vital organlara olan kan akımında redistribüsyon olur ve fetal büyümeyi kontrol eden fetal/plasental hormonların üretiminde değişiklikler olur (311). Moleküler programlamada alta yatan moleküler ve hücrel mekanizmalar açık olmamakla beraber hipotalamik-pitüiter-adrenal aks ve insülin sinyal yollarının yeniden programlanmasını içerebilir (312). Çoğu durumda İUBG ile ilişkili metabolik ve diğer hastalıkların endokrin orijini mevcuttur ve erişkin dönemde hormon biyoyararlanımındaki değişiklikler eşlik eder (313). İUBG ile doğan çocuk ve erişkinlerde dolaşımdaki insülin, katekolamin, kortizol, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF)

konsantrasyonlarında anormallikler gözlenmiştir (312, 314). Bu gözlemler kısmen suboptimal intrauterin durumlarda anahtar endokrin aksların gelişiminde olan değişiklikler neticesinde erişkin dönemdeki hastalıkların gelişiminin kökeninin in utero dönem olduğu hipotezinin gelişimine yol açmıştır (313). Böylelikle “tutumlu-iradeli” fenotip periferal dokuların glukokortikoidler ve insülin gibi metabolik hormonlara karşı artmış duyarlılıkla neticelenir ve bu durum doğum sonrası beslenme durumunun düzeleceğini varsayarak yaşamı garanti altına alırken büyüme ve yakıt depolanmasını maksimize eder (313). Eğer postnatal beslenme durumu prenatal olarak öngörülenden daha fazla ise artmış postnatal büyüme ve yağ depozisyonu oluşur, sonuçta artmış adipozite erişkin insülin direncine neden olur (315). Zayıf prenatal büyümeyi çocukluk çağında hızlı catch-up büyüme takip ederse erişkin metabolik sendrom gelişme riski en fazladır (316). Bu bağlamda 1999’da Finli bir kohortta yürütülen çalışma catch-up büyüme ile insülin direnci arasında muhtemel bağı ortaya koymuş olup hızlı catch-up büyümeye sahip İUBG ile doğan kişilerde koroner arter hastalığına bağlı mortalite en yüksek saptanmıştır (317). Daha sonra pek çok araştırmacı İUBG ile doğan çocuk ve genç erişkinlerde bu bağlantıyı göstermiştir (318-320). Ayrıca Colle ve ark. SGA doğan sütçocuğu ve çocuklarda catch-up büyüme döneminde glukoz stimüle plazma insülin konsantrasyonlarının daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (321). Bu ve diğer çalışmalar catch-up büyümenin erişkin hastalığa eğilim yaratabileceği mekanizmaların erken bulgusunun insülin direnci olduğu vurgulanmıştır (310, 322). İnsülin direnci, obeziteye bağlı diyabetes mellitus ve eşlik eden metabolik bozukluklar artmış visseral yağ kitlesi ile güçlü şekilde ilişkilidir (323). İUBG’de fetal yağ dokusu gelişiminde değişiklikler olduğu bilinmektedir (324). İUBG olan fetuslar vücut yağ kitlesinde belirgin azalma vardır ve bu da temelde adipositlerde azalmış lipid birikimini yansıtır. Bununla beraber total vücut yağ kitlesi azalmışken visseral yağ dokusu göreceli olarak artmıştır (324). Bu bağlamda çocukluk döneminde hızlı catch-up büyüme gösteren İUBG olan çocuklarda aşırı kilo olmasa da artmış ve daha fazla santralize yağ kitle dağılımı mevcuttur (325,326). Ayrıca bu olguların abdominal yağ dokusunun katekolaminlere aşırı duyarlılık (327) ve erken insülin direnci (315) gösterdiği bildirilmiştir. İlginç olarak, yağ dokusunun gelişim ve metabolik fonksiyonlarında yer alan peroksizom-proliferatör-aktive reseptör gama 2 (PPARG)’ı kodlayan genin

polimorfizmlerinin erişkin dönemde insülin direnci gelişimi için bu İUBG olan olguların duyarlılığını modüle ettiği bildirilmiştir (328). Bu polimorfizm sadece İUBG'li olan olgularda daha yüksek tip 2 DM gelişim riskinden sorumludur (328).

SGA'da çalışma sonuçlarımızda da işaret edildiği üzere daha yüksek visfatin artmış visseral adipoziteden veya İUBG'de farklılaşmış fetal adipoziter gelişiminden kaynaklanabilir (324, 325), bu da ileride insülin rezistansı gelişimine predispozisyon yaratabilir (310). Bu nedenle SGA'da yüksek visfatinin bu popülasyonda ileride metabolik sendrom gelişimi için prognostik değeri olan erken bir belirteç olabileceği speküle edilebilir.

Bunun yanında Mazaki-Tovi ve ark. 44 term AGA, 22 normotansif SGA, 22 preeklampitik ve 22 preterm yenidoğanda kord kanı visfatin düzeylerini karşılaştırmış olup SGA, AGA ve preeklampitik olgularda benzer kord kanı visfatin seviyesi saptamışlardır (329). Yine Mazaki-Tovi ve ark. 25 elektif sezeryan ve 25 term spontan vajinal yolla doğan yenidoğanlarda kord kanında visfatin seviyelerini karşılaştırmış olup vajinal yolla doğanlarda sezeryanla doğanlara göre anlamlı olarak yüksek kord kanı visfatin düzeyi bildirmişlerdir (330). Çalışmamızda ise doğum şeklinin kord kanı visfatin düzeyini etkilemediği bulunmuştur.

Çalışmamızda tüm olgular ve ayrıca SGA, preterm ve term alt grup analizinde de her iki cinsiyette de kord kanı visfatin düzeyi benzer bulunmuşken Ibanez ve ark. SGA olgularında kızlarda daha yüksek visfatin düzeyi bildirmiştir.

Çalışma sonuçlarımızda istatistiksel analizde Bonferroni düzeltmesi sonrası anlamlı fark kaybolursa da ikiz olgularında da visfatin yüksekliği dikkat çekici olup bu konunun ileriki çalışmalarda değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Gruplar arasında kord kanı glukoz düzeyleri açısından fark yoktur. Ayrıca yapılan korelasyon analizinde kord kanı glukoz düzeyi ile insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin arasında korelasyon saptanmamıştır. Bunun yanında hipoglisemik yenidoğanlarda kord kanı insülin seviyesi normoglisemik olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Fetal yaşamda tüm glukoz anneden difüzyonla maternal fetal glukoz gradyanı sayesinde plasenta aracılığı ile gelir. Fetal glukoz üretimi yok ya da çok azdır. Fetal glukoz ihtiyacı annede hipoglisemi ya da plasental yetmezlik gibi durumlar nedeniyle karşılanamazsa fetus kendi glukozunu ilk önce glikojenoliz ve

sonra da glukoneogenez yolu üretmeye başlar (331). İUBG olan fetuslarda düşük glukoz adaptasyonda dokuların glukoz alımını arttırmak için insülin ve glukoz sensitivitesi hücresel düzeyde transporter ekspresyonunda artışla sağlanır. Kronik hipoglisemi nedenli pankreatik- β hücre siklusu arrestleri daha az pankreatik- β hücresine ve dolayısıyla da daha az insülin salgısına neden olur (332, 333). Ayrıca santral-hepatik insülin direnci gelişir. Tüm bunlar İUBG/SGA yenidoğanlarda hem hipoglisemi hem de hiperglisemi gibi sıklıkla öngörülemeyen glukoz metabolizma bozukluklarına neden olur. Yine özellikle insülin bağımlı diyabetik anne fetuslarında sabit, belirgin, kronik hiperglisemi fetusta insülin üretimini azaltabilir, periferik insülin rezistansı ve hiperglisemi yaratabilir (334). Aksine özellikle gestasyonel diyabetik annelerde yemek sonraları gelişen epizodik hiperglisemiler ise fetusta hızlı insülin salınımı ve glukoz kullanımı nedenli hipoglisemilere neden olabilir (335). Bu nedenle SGA'lı yenidoğanlara benzer şekilde özellikle diyabetik anne bebeklerinde postnatal glukoz metabolizmasını tahmin etmek zor olabilmektedir.

Lanyi ve ark. çalışmamıza benzer olarak kord kanı glukoz düzeyi ile leptin ve ghrelin arasında bir ilişki saptamamışken insülin ile arasında negatif korelasyon bildirmiştir (197). Benzer şekilde Bellone ve ark. (198) da kord kanı glukoz düzeyi ile ghrelin arasında ilişki saptamamışken Farquhar ve ark. (152) regresyon analizi sonucunda hipergliseminin ghrelin salınımını azalttığı, insülinin indüklediği hipogliseminin ise arttırdığına dair hayvan ve insan çalışmalarıyla uyumlu olarak kord kanı ghrelin seviyesi ile glukoz arasında negatif korelasyon rapor etmiştir. Mohamed ve ark. insüline bağımlı annelerin yenidoğanlarında kord kanında ölçülen rezistin düzeyi ile glukoz arasında pozitif korelasyon bildirmiş olup adiponektin düzeyi ile glukoz arasında ise korelasyon bulunmamıştır (272). Ayrıca Cortelazzi ve ark. yüksek kord kanı rezistin düzeyinin hepatik glukoz üretimini arttırarak doğumda hipogliseminin önlenmesine yardımcı olabileceğini speküle etmiştir (16). Kord kanı visfatini ile glukoz düzeyine dair literatür verisi eksiktir.

Verilerimizin analizinde doğum ağırlığı ile korelasyon gösteren IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin ve ghrelinin dahil edilerek yapılan Robust regresyon analizi sonucunda doğum ağırlığı üzerine etkisi olan değişkenler IGF-I, leptin ve adiponektin olarak bulunmuş olup IGF-II ve ghrelin istatistiksel değerlendirme sonucu sınırdan da olsa doğum ağırlığı üzerinde etkisiz olarak tespit edilmiştir.

Çalışma sonuçlarının değerlendirmesinde fetal glukoz metabolizması kontrolünde major belirleyicinin insülin olduğu, fetal büyümenin başta IGF-I, leptin, adiponektin olmak üzere IGF-II, ghrelin ve adipositokinlerin birbirleri ile kompleks etkileşimi ile regüle edilmekte olduğu ve ayrıca SGA olgularında yüksek visfatinin ilerde metabolik sendrom gelişimi için prognostik değeri olan erken bir belirteç olabileceği yorumuna varılmıştır.

6. SONUÇLAR

1. Gruplar arası gebelik haftası median değerleri açısından anlamlı fark vardır ($p<0.001$). Çoklu karşılaştırma sonucunda bu fark, term AGA ile prematür ($p=0.048$), term AGA ile ikiz ($p=0.003$), term SGA ile term LGA ($p=0.002$), term LGA ile prematür ($p<0.001$) ve term LGA ile ikiz grupları ($p<0.001$) arasındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.
2. Doğum ağırlığı gruplar arası anlamlı fark göstermektedir ($p<0.001$). Yapılan çoklu karşılaştırmada, doğum ağırlığındaki bu farkın term AGA ile term SGA ($p<0.001$), term AGA ile term LGA ($p=0.01$), term AGA ile prematür ($p<0.001$), term AGA ile ikiz ($p<0.001$), term SGA ile term LGA ($p<0.001$), term SGA ile prematür ($p=0.006$), term LGA ile prematür ($p<0.001$), term LGA ile ikiz ($p<0.001$) ve prematür ile ikiz ($p<0.001$) grupları arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı görülmektedir.
3. Gruplar arası boy ölçümü anlamlı fark göstermektedir ($p<0.001$). Yapılan çoklu karşılaştırmada, gruplar arası olguların boyu açısından bu farkın term AGA ile term SGA ($p<0.001$), term AGA ile term LGA ($p=0.009$), term AGA ile prematür ($p<0.001$), term AGA ile ikiz ($p<0.001$), term SGA ile term LGA ($p<0.001$), term SGA ile prematür ($p<0.001$), term LGA ile prematür ($p<0.001$), term LGA ile ikiz ($p<0.001$) ve prematür ile ikiz ($p<0.001$) grupları arasındaki farklılıklardan ortaya çıktığı saptanmıştır.
4. Baş çevresi gruplar arası anlamlı fark göstermektedir ($p<0.001$). Çoklu karşılaştırma sonucunda, baş çevresindeki bu farkın term AGA ile term SGA ($p<0.001$), term AGA ile term LGA ($p=0.019$), term AGA ile prematür ($p<0.001$), term AGA ile ikiz ($p<0.001$), term SGA ile term LGA ($p<0.001$), term SGA ile prematür ($p=0.006$), term LGA ile prematür ($p<0.001$), term LGA ile ikiz ($p<0.001$) ve prematür ile ikiz ($p<0.001$) grupları arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı görülmektedir.
5. Gruplar arası ponderal indeks değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$). Yapılan çoklu karşılaştırmada, gruplar arası ponderal indeksteki bu farkın term AGA ile term SGA ($p<0.001$), term AGA ile term LGA ($p=0.027$), term AGA ile prematür ($p<0.001$), term AGA ile ikiz ($p<0.001$), term SGA ile term LGA ($p<0.001$), term SGA ile ikiz ($p=0.017$), term LGA ile prematür

($p < 0.001$), term LGA ile ikiz ($p < 0.001$) grupları arasındaki farklılıklardan ortaya çıktığı tespit edilmiştir.

6. Gruplar arasında doğum şekli açısından fark tespit edilmemiştir ($p = 0.177$).
7. Cinsiyet dağılımı gruplar arası farklılık göstermektedir ($p = 0.025$). Term SGA grubunda kız bebek oranı (% 68.8) daha fazla iken term LGA, prematür ve ikiz gruplarında erkek yenidoğan oranı daha fazladır (sırasıyla % 63.6, % 60.0 ve % 65.0).
8. Tüm olguların 131'inde (% 70.4) ilk ölçülen kan şekeri düzeyi normal sınırlarda tespit edilmişken 55 (% 29.6) olgu hipoglisemiktir. Term LGA olgularında hipoglisemik yenidoğan oranı % 48.5 gibi yüksek bir değer olmasına rağmen gruplar arası istatistiksel fark oluşmamıştır ($p = 0.073$).
9. Kan şekeri median değerleri açısından gruplar arası istatistiksel fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).
10. Gruplar arası insülin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).
11. Gruplar arası IGF-I düzeyleri anlamlı fark göstermektedir ($p < 0.001$). Yapılan çoklu karşılaştırmada term AGA grubu median IGF-I düzeyi (60.10 ng/ml), term SGA (median IGF-I düzeyi:28.05 ng/ml, $p < 0.001$), prematür (median IGF-I düzeyi:25.10 ng/ml, $p < 0.001$) ve ikiz gruplarından (median IGF-I düzeyi:41.10 ng/ml, $p = 0.002$) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuşken term LGA grubundan (median IGF-I düzeyi:78.00 ng/ml, $p = 0.032$) ise anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Term LGA grubunda ise IGF-I düzeyi term AGA ($p = 0.032$), term SGA, prematür ve ikiz gruplarından ($p < 0.001$) anlamlı olarak daha yüksek iken term SGA, prematür ve ikiz gruplarının ikili karşılaştırmalarında IGF-I düzeyleri birbirleri ile benzer bulunmuştur ($p > 0.05$).
12. IGF-II düzeyleri gruplar arasında anlamlı fark göstermektedir ($p < 0.001$). Çoklu karşılaştırma sonucunda term AGA grubu median IGF-II düzeyi (488.9 ng/ml), term SGA (median IGF-II düzeyi:303.9 ng/ml, $p = 0.001$), prematür (median IGF-II düzeyi:299.5 ng/ml, $p = 0.001$) ve ikiz gruplarından (median IGF-II düzeyi:322.5 ng/ml, $p < 0.001$) anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Term LGA grubunda IGF-II düzeyi (551.0 ng/ml) term AGA grubu ile benzerken ($p > 0.05$), term SGA, prematür ve ikiz gruplarından ($p < 0.001$) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Term SGA, prematür ve ikiz gruplarının ikili karşılaştırmalarında IGF-II düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

13. Gruplar arası leptin düzeyleri anlamlı fark göstermektedir ($p<0.001$). Yapılan çoklu karşılaştırmada term AGA grubu median leptin düzeyi (3.99 ng/ml), term SGA (median leptin düzeyi:1.65 ng/ml, $p=0.014$), prematür (median leptin düzeyi:1.03 ng/ml, $p=0.002$) ve ikiz gruplarından (median leptin düzeyi:1.05 ng/ml, $p=0.002$) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Term LGA grubunda median leptin düzeyi (4.57 ng/ml) term AGA grubu ile benzerken ($p>0.05$), term SGA, prematür ve ikiz gruplarından ($p<0.001$) anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Term SGA, prematür ve ikiz gruplarının ikili karşılaştırmalarında leptin düzeylerinin gruplar arasında anlamlı fark göstermediği görülmüştür ($p>0.05$).
14. Gruplar arası adiponektin düzeyleri anlamlı fark göstermektedir ($p<0.001$). Çoklu karşılaştırma sonucunda term AGA grubu median adiponektin düzeyi (20491 $\mu\text{g/ml}$) sadece prematür grubundan (median adiponektin düzeyi:8091 $\mu\text{g/ml}$, $p=0.001$) anlamlı olarak yüksek saptanmışken diğer gruplar ile arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Term SGA grubu median adiponektin düzeyi (12565 $\mu\text{g/ml}$) term AGA ve ikiz grubu (median adiponektin düzeyi:13284 $\mu\text{g/ml}$) ile benzerken ($p>0.05$), prematür grubundan anlamlı olarak yüksek ($p=0.021$), term LGA grubundan (median adiponektin düzeyi:34271 $\mu\text{g/ml}$) ise anlamlı olarak daha düşük ($p=0.009$) bulunmuştur. Ayrıca term LGA grubunda adiponektin düzeyi prematür ve ikiz gruplarından ($p<0.001$) anlamlı olarak daha yüksek iken prematür ve ikiz gruplarının ikili karşılaştırmasında adiponektin düzeyleri birbirleri ile benzer saptanmıştır.
15. Ghrelin düzeyleri gruplar arasında anlamlı fark göstermektedir ($p<0.001$). Yapılan çoklu karşılaştırmada term AGA grubu median ghrelin düzeyi (68.97 pg/ml), ikiz grubu median ghrelin düzeyine (59.37 pg/ml, $p=0.003$) göre anlamlı olarak daha yüksek iken term SGA (median ghrelin düzeyi:62.58 pg/ml), term LGA (median ghrelin düzeyi:83.95 pg/ml) ve prematür (median ghrelin düzeyi:62.80 pg/ml) grupları ile benzer saptanmıştır ($p>0.05$). Term LGA grubunda ghrelin düzeyi term SGA ($p=0.002$), prematür ve ikiz gruplarından ($p<0.001$) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Term SGA, prematür ve ikiz

gruplarının ikili karşılaştırmalarında ghrelin düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

16. Gruplar arası rezistin düzeyleri anlamlı fark göstermektedir ($p=0.018$). Çoklu karşılaştırma neticesinde term AGA grubu median rezistin düzeyi (16.66 ng/ml), term SGA (median rezistin düzeyi:13.48 ng/ml, $p=0.027$) ve ikiz gruplarından (median rezistin düzeyi:14.87 ng/ml, $p=0.039$) anlamlı olarak daha yüksek iken prematür (median rezistin düzeyi:16.26 ng/ml) ve term LGA (median rezistin düzeyi:16.50 ng/ml) grupları ile benzer saptanmıştır ($p>0.05$). Ayrıca term LGA grubunda median rezistin düzeyinin term SGA ($p=0.013$) ve ikiz gruplarından ($p=0.017$) anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Term SGA, prematür ve ikiz gruplarının ikili karşılaştırmalarında rezistin düzeylerinin gruplar arasında anlamlı fark göstermediği görülmüştür ($p>0.05$).
17. Visfatin düzeyleri gruplar arasında anlamlı fark göstermektedir ($p=0.005$). Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda term SGA grubu median visfatin düzeyi (4.40 ng/ml), term AGA (median visfatin düzeyi:2.93 ng/ml, $p=0.002$) ve prematür (median visfatin düzeyi:2.92 ng/ml, $p=0.004$) gruplarından anlamlı olarak yüksek bulunmuşken term LGA (median visfatin düzeyi:3.54 ng/ml) ve ikiz grupları (median visfatin düzeyi:3.76 ng/ml) ile aralarında fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Term LGA grubu median visfatin düzeyi ile diğer grupların ikili karşılaştırmalarında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Ayrıca ikiz grubu term AGA ($p=0.009$) ve prematür gruplarından ($p=0.017$) anlamlı olarak daha yüksek visfatin düzeyine sahiptir.
18. Kız ve erkek olguların gebelik haftası, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, ponderal indeks, kan şekeri, insülin, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin düzeyleri benzer bulunmuşken ($p>0.05$), IGF-I düzeyi erkeklerde (median 51.75 ng/ml, %25-75 persentilleri sırasıyla 28.25-78.00) kızlara (median 42.10 ng/ml, %25-75 persentilleri sırasıyla 23.10-65.78) göre sınırdan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.
19. Normal vajinal doğan ve sezeryanla doğan olguların gebelik haftası, doğum ağırlığı, boy, ponderal indeks, kan şekeri, insülin, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin düzeyleri benzer bulunmuşken ($p>0.05$), normal vajinal yolla doğan olguların baş çevresi (median 32.25 cm, %25-75

- percentiller 30.25-34.88) sezeryanla doğanlara (median 33.50 cm, %25-75 percentiller 32.00-35.00) göre anlamlı olarak daha küçük saptanmıştır.
20. Normoglisemik ve hipoglisemik olguların gebelik haftası, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, ponderal indeks, IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin, rezistin ve visfatin düzeyleri benzer bulunmuşken ($p>0.05$), hipoglisemik yenidoğanlarda insülin düzeyi (median 2.98 $\mu\text{U/ml}$, %25-75 percentiller 1.90-6.71) normoglisemik olgulara (median 1.93 $\mu\text{U/ml}$, %25-75 percentiller 1.38-3.77) göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0.001$).
21. IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin ve ghrelinin gebelik haftası ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmış olmasına karşın doğum ağırlığının bu parametreler üzerinde etki gösterebileceği göz önünde bulundurularak yapılan parsiyel korelasyon analizi sonrası gebelik haftası ile sadece IGF-I arasında negatif bir korelasyon var olduğu ($r = -0.214$, $p=0.003$) diğer parametreler ile bir korelasyon göstermediği ($p>0.05$) tespit edilmiştir.
22. IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin ve rezistin doğum ağırlığı ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüş olmasına karşın gebelik haftasının bu parametreler üzerinde etki gösterebileceği göz önünde bulundurularak yapılan parsiyel korelasyon analizi sonrası doğum ağırlığı ile IGF-I ($r = +0.559$, $p<0.001$), IGF-II ($r = +0.370$, $p<0.001$), leptin ($r = +0.395$, $p<0.001$), adiponektin ($r = +0.311$, $p<0.001$) ve ghrelin ($r = +0.283$, $p<0.001$) arasında pozitif bir korelasyon var olduğu, doğum ağırlığının insülin, rezistin ve visfatin ile bir korelasyon göstermediği ($p>0.05$) tespit edilmiştir.
23. IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin ve rezistin boy ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmış olmasına rağmen gebelik haftasının bu parametreler üzerinde etkisi olabileceği göz önünde bulundurularak yapılan parsiyel korelasyon analizi sonrası boy ile IGF-I ($r = +0.452$, $p<0.001$), IGF-II ($r = +0.237$, $p=0.001$), leptin ($r = +0.278$, $p<0.001$), adiponektin ($r = +0.234$, $p=0.001$) ve ghrelin ($r = +0.155$, $p=0.035$) arasında pozitif bir korelasyon var olduğu, insülin, rezistin ve visfatin ile bir korelasyon göstermediği ($p>0.05$) saptanmıştır.
24. Baş çevresi ile IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin arasında pozitif bir korelasyon görülmekle gebelik haftasının bu parametreler üzerinde etki gösterebileceği göz önünde bulundurularak yapılan parsiyel korelasyon analizi

sonrası baş çevresi ile IGF-I ($r = + 0.426$, $p < 0.001$), IGF-II ($r = + 0.220$, $p = 0.003$), leptin ($r = + 0.235$, $p = 0.001$), adiponektin ($r = + 0.201$, $p = 0.006$) ve ghrelin ($r = + 0.191$, $p = 0.009$) arasında pozitif bir korelasyon var olduğu, baş çevresi ile insülin, rezistin ve visfatinin bir korelasyon göstermediği ($p > 0.05$) saptanmıştır.

25. IGF-I, IGF-II, leptin, adiponektin, ghrelin ve rezistinın ponderal indeks ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuş olmakla beraber gebelik haftasının bu parametreler üzerinde etkisi olabileceği göz önünde bulundurularak yapılan parsiyel korelasyon analizi sonrasında ponderal indeks ile IGF-I ($r = + 0.436$, $p < 0.001$), IGF-II ($r = + 0.281$, $p < 0.001$), leptin ($r = + 0.287$, $p < 0.001$), adiponektin ($r = + 0.218$, $p = 0.003$), rezistin ($r = + 0.181$, $p = 0.014$) ve ghrelin ($r = + 0.225$, $p = 0.002$) arasındaki pozitif bir korelasyon devam etmiş bu parametre ile insülin ve visfatin arasında bir korelasyon olmadığı ($p > 0.05$) gösterilmiştir.
26. İnsülin sadece IGF-I ($r = + 0.159$, $p = 0.03$) ile pozitif korelasyon, IGF-I ise ayrıca rezistin ($r = -0.205$, $p = 0.005$) ile negatif korelasyon göstermektedir. IGF-II ile adiponektin ($r = + 0.332$, $p < 0.001$) ve ghrelin ($r = + 0.216$, $p = 0.003$) arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır. Leptin ile diğer adipositokinler arasında bir korelasyon tespit edilmemiş ($p > 0.05$) iken adiponektinin IGF-II yanında ghrelin ($r = + 0.210$, $p = 0.004$) ile de pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bunun yanında rezistin ile visfatin arasında da negatif korelasyon gösterilmiştir ($r = - 0.147$, $p = 0.046$).
27. Yapılan Robust regresyon analizi sonrası doğum ağırlığı üzerine etkisi olan değişkenler IGF-I ($p < 0.001$), leptin ($p < 0.001$) ve adiponektin ($p = 0.010$) olarak saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Bundak R. Normal büyüme. *Pediatric Endocrinoloji. Pediatric Endocrinoloji Derneği yayınları*; 2003, 39-65.
2. Meier U, Gressner MA. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin Chem.* 2004;50:1511-25.
3. Briana D, Malamitsi-Puchner A. The role of adipocytokines in fetal growth. *Ann NY Acad Sci.* 2010;1205:82-7.
4. Hill DJ, Milner RDG. Insulin as a growth factor. *Pediatr Res* 1985;19:879-86.
5. Baker J, Liu JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulin like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell.* 1993;75:73-82.
6. DeChiara TM, Efstratiadis A, Robertson EJ. A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting. *Nature.* 1990;345:78-80.
7. Powell-Braxton L, Hollingshead P, Warburton C, Dowd M, Pitts-Meek S, Dalton D, Gillett N, Stewart TA. IGF-I is required for normal embryonic growth in mice. *Genes Dev.* 1993;7:2609-17.
8. Tapanainen P, Leinonen E, Ruukonen A, Knip M. Leptin concentrations are elevated in newborn infants of diabetic mothers. *Horm Res.* 2001;55:185-90.
9. Lea RG, Howe D, Hannah LT, Bonneau O, Hunter L, Hoggard N. Placental leptin in normal, diabetic and fetal growth-retarded pregnancies. *Mol Hum Reprod.* 2000;6:763-9.
10. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13:84-9.
11. Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Chiou CH, Hsu YW, Ho SC, Chu CH. Cord plasma concentrations of adiponectin and leptin in healthy term neonates: positive correlation with birthweight and neonatal adiposity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61:88-93.

12. Meral C, Cekmez F, Pirgon O, Asya Tanju I, Metin Ipcioglu O, Karademir F, Gocmen I. The relationship between serum visfatin, adiponectin, and insulin sensitivity markers in neonates after birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24:166-70.
13. Gualillo O, Caminos J, Blanco M, Garcia-Caballero T, Kojima M, Kangawa K, Dieguez C, Casanueva F. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology.* 2001;142:788-94.
14. Fidancı K, Meral C, Süleymanoğlu S, Pirgon Ö, Karademir F, Aydınöz S, Özkaya H, Gültepe M, Göçmen İ. Ghrelin levels and postnatal growth in healthy infants 0-3 months of age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;2:34-8.
15. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001;409:307-12.
16. Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni S, Pelle F, Marconi A, Cozzi V, Cetin I, Cortelazzi R, Beck-Peccoz P, Spada A. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clin Endocrinol(Oxf).* 2007;66:447-53.
17. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science.* 2005;307:426-30.
18. Malamitsi-Puchner A, Briana DD, Boutsikou M, Kouskouni E, Hassiakos D, Gourgiotis D. Perinatal circulating visfatin levels in intrauterine growth restriction. *Pediatrics.* 2007;119: 1314-18.
19. Özön A, Yordam N. Normal büyüme. *Katkı Pediatri Dergisi.* 1994;5:337-44.
20. Yalçın SS. Büyümenin izlenmesi. *Katkı Pediatri Dergisi* 2003;25:43-61.
21. Günöz H. Büyüme bozuklukları. *Pediatric Endocrinoloji. Pediatric endocrinoloji derneği yayınları;*2003, 65-137.
22. Styne DM. Fetal growth. *Clin Perinatol.* 1998;25:917-38.

23. Mark M, Rijli FM, Chambon P. Homeobox genes in embryogenesis and pathogenesis. *Pediatr Res.* 1997;42:421-9.
24. Dattani MT, Martinez BJ, Thomas PQ. Mutations in the homobox gene HESX1 associated with septo-optic dysplasia in human and Mouse. *Nature Genet.* 1998;14:125-33.
25. Rotwein P. Human growth disorders: molecular genetics of the growth hormone – insulin-like factor 1 axis. *Acta Paediatr Scand* 1999;88:148-51.
26. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet.* 1986;1:1077-81.
27. Ökten A. İntrauterin programlanmada endokrin mekanizmalar. *Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları. Nobel Tıp Kitapevleri;* 2011, 21-9.
28. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction.* 2004;127:515-26.
29. Wells JC. The thrifty phenotype as an adaptive maternal effect. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2007;82:143-72.
30. West-Eberhard MJ. Phenotypic plasticity and origins of diversity. *Ann Rev Ecol System.* 1989; 20:249-78.
31. McMullen S, Mostyn A. Animal models for the study of the developmental origins of health and disease. *Proc Nutr Soc.* 2009;68:306-20.
32. Gluckman PD. The endocrine regulation of fetal growth in late gestation: The role of insulin-like growth factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;80:1047-50.
33. Pfäffle R, Kies W, Klammt J. From GHRH to IGF-1 and downstream: clinical phenotypes and biological mechanisms. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2011;9:529S-34S.
34. Hanna LA, Clegg S, Ellis-Hutchings RG, Niles BJ. The influence of gestational zinc deficiency on the fetal insulin-like growth factor axis in the rat. *Exp Biol Med.* 2010;2:206-14.
35. Fowden AL, Sibley C, Reik W. Imprinted gene, placental development and fetal growth. *Reprod Fertil Dev.* 2002;14:393-400.

36. Lok F, Owens JA, Mundy L. Insulin-like growth factor 1 promotes growth selectively in fetal sheep in late gestation. *Am J Physiol.* 1996;270:1148-55.
37. Cohen P, Fielder PJ, Hasegawa Y, Frisch H, Giudice LC, Rosenfeld RG. Clinical aspects of insulin-like growth factor binding proteins. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1991;124:74S-85S.
38. D'Ercole AJ. Insulin-like growth factors and their receptors in growth. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996;25:573-90.
39. D'Ercole AJ, Wilson DF, Underwood LE. Changes in the circulating form of serum somatomedin C during fetal life. *J Clin Endoc Metab* 1980;51: 674-6.
40. Fowden AL. The role of insulin in prenatal growth. *J Dev Physiol.* 1989;12:703-14.
41. American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists: Intrapartum and postpartum care of the mother. In Gilstrap LC, Oh W, Greene MF, et al (eds): *Guidelines for Perinatal Care (5th ed)*. Elk Grove Village, IL,2002, 125–162.
42. Lubchenco L, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics.* 1966;37:403-8.
43. Yurdakök M, Erdem G. Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji; İntrauterin büyüme bozuklukları.2004;132-43.
44. Ounsted M, Moar VA, Scott A. Risk factors associated with small-for-dates and large-for-dates infants. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985;92:226-32.
45. Geremia C, Cianfarani S. Laboratory tests and measurements in children born small for gestational age (SGA). *Clinica Chimica Acta.* 2006;364:113-23.
46. Singer DB, Sung CJ, Wigglesworth JS. Fetal growth and maturation: with standards for body and organ development. *Textbook of Fetal and Perinatal Pathology.* Boston:Blackwell Scientific Publications 1996,11-47.
47. Peleg D, Kennedy CM, Hunter SK. Intrauterine growth restriction: identification and management. *Am Fam Physician.* 1998;58:453-60.

48. Varvarigou AA. Intrauterine growth restriction as a potential risk factor for disease onset in adulthood. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23:215-24.
49. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:1203-7.
50. Büyükkayhan D. İkizlerin endokrin sorunları. *Türkiye Kinikleri J Pediatr Sci.*2008;4:156-160.
51. Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr.* 1970;77:1-10.
52. Ballard JL, Novak KK, Driver M. A simplified score for postnatal assessment of fetal maturation of newly born infants. *J Pediatr.* 1979;95:769-74.
53. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119: 417-23.
54. Bundak R, İnce Z. Neonatal antropometri ve yorumlanması. *Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları. Nobel Tıp Kitapevleri;* 2011, 121-27.
55. Kramer Ms, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, Blondel B, Breart G. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 2001;108:35.
56. Rohrer F. Eine neue Formel zur Bestimmung der Körperfülle. *Ges Anthropol* 1908;39:5.
57. Landmann E, Reiss I, Misselwitz B, Gortner L. Ponderal index for discrimination between symmetric and asymmetric growth restriction: percentiles for neonates from 30 weeks to 43 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.*2006;19:157-60.
58. Gicquel C, Bouc Y. Hormonal regulation of fetal growth. *Horm Res.* 2006; 65:28S-33S.
59. Ogilvy-Stuart AL, Hands SJ, Adcock CJ, Holly JM, Matthews DR, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Wilkinson AR, Dunger DB. Insulin, insulin-like growth factor

- I (IGF-I), IGF-binding protein-1, growth hormone, and feeding in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3550-7.
60. Holly J, Perks C. Insulin-like growth factor physiology: what we have learned from human studies. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2012;41:249-63.
61. Sherwin RS. Diabetes mellitus. In: Goldman L (ed). *Cecil textbook of medicine* ed. WB Saunders Company, 2000:1342
62. Saka N. Diabetes Mellitus. In: Neyzi O, Ertugrul T, editors. *Pediatrici. 3. Baskı, Nobel Tıp Kitapevi.* 2002:1306-21.
63. Mercado MM, McLenithan JC, Silver KD, Shuldiner AR. Genetics of insulin resistance. *Curr Diab Rep* 2002;2:83-95.
64. Metzger P, Brachet E. The rabbit in the last third of gestation: data concerning whole fetus, its diaphragm and brown adipose tissue. *Biol Neonate* 1978;33:297-303.
65. Dunger DB, Petry CJ, Ong KK. Genetics of size of birth. *Diabetes care.*2007;30:150-55.
66. Fowden AL. The insulin like growth factors and fetoplacental growth. *Placenta.* 2003;24:803-12.
67. Fowden AL. Endocrine regulation of fetal growth. *Reprod Fertil Dev.* 1995;7:351-63.
68. Fowden AL, Hay WW. The effects of pancreatectomy on the rates of glucose utilization, oxidation and production in the sheep fetus. *Q J Exp Physiol.* 1988;73:973-84.
69. Gluckman PD, Hanson MA, Pinal C. The developmental origins of adult disease. *Matern. Child. Nutr.*2005;1:130-141.
70. Dorner G, Plagemann A. Perinatal hyperinsulinism as possible predisposing factor for diabetes mellitus, obesity and enhanced cardiovascular risk in later life. *Horm. Metab.Res.*1994;26:213-21.

71. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II. Peptide, Messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocr Rev.* 1989;10: 68-91.
72. Shoshana Yaka, Martin L. Adamo. Insulin-like growth factor-1 physiology: lessons from mouse models. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2012;41:231-47.
73. Rajaram S, Baylink D, Mohan S. Insulin like growth factor binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. *Endocrine Rev.* 1997;18:801-31.
74. Wetterau LA, Moore MG, Lee KW, Shim ML, Cohen P. Novel aspects of the insulin-like growth factor binding proteins. *Mol Genet Metab.* 1999;68:161-81.
75. Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, Renehan AG. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:11-24.
76. Kulkarni RN. New insights into the roles of insulin/IGF-I in the development and maintenance of beta-cell mass. *Rev Endocr Metab Disord.* 2005;6:199-210.
77. Lau MM, Stewart CE, Liu Z, Bhatt H, Rotwein P, Stewart CL. Loss of the imprinted IGF2/cation-independent mannose 6-phosphate receptor results in fetal overgrowth and perinatal lethality. *Genes Dev.* 1994;8:2953-63.
78. Semiz S, Tunga M, Oygür N, Akçurin S. Doğum kilosu ile insülin, IGF-I ve IGF-II, IGFBP-3 düzeyleri arasındaki ilişki. *T Klin Pediatri* 1998;7:182-5.
79. Crystal RA, Giudica LC. Insulin like growth factor binding protein profiles in human fetal cord sera: ontogeny during gestation and differences in newborns with IUGR and FGA newborns. In: Spencer EM, ed. *Modern concepts of insulin like growth factors.* New York: Elsevier, 1991:395-408.
80. Verhaeghe J, Van Bree R, Herc EV, Laureys J, Bouillon R, Van Assche FA. C-peptid, insulin-like growth factors 1 and 2, and insulin like growth factor-binding protein 1 in umbilical cord serum: Correlations with birth weight. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169: 89-97.

81. Lassare C, Hardouin S, Daffos F, Forestier F, Frankenne F, Binoux M. Serum insulin like growth factors and insulin like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationship with growth in normal subjects and in subjects with intrauterin growth retardation. *Pediatr Res.* 1991;29:219-25.
82. Licinio J, Mantzoros C, Negrão AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB, Chrousos GP, Karp B, Allen C, Flier JS, Gold PW. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med.* 1997;3:575-9.
83. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal F.J, Burrell M.A. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280:827-47.
84. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther.* 2003;3:705-13.
85. Martos-Moreno GA, Barrios V, Sáenz de Pipaón M, Pozo J, Dorronsoro I, Martínez-Biarge M, Quero J, Argente J. Influence of prematurity and growth restriction on the adipokine profile, IGF1, and ghrelin levels in cord blood: relationship with glucose metabolism. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:381-9.
86. Emral R. Adiponektin ve diğer sitokinler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26:409-20.
87. Klaus S. Adipose tissue as a regulator of energy balance. *Curr Drug Targets* 2004;5:241-50.
88. Chavey C, Mari B, Monthouel MN, Bonnafous S, Anglard P, Van Obberghen E, Tartare-Deckert S. Matrix metalloproteinases are differentially expressed in adipose tissue during obesity and modulate adipocyte differentiation. *J Biol Chem.* 2003;278:11888-96.
89. D'Ippolito S, Tersigni C, Scambia G, Di Simone N. Adipokines, an adipose tissue and placental product with biological functions during pregnancy. *Biofactors.* 2012;38:14-23.
90. Kiess W, Petzold S, Topfer M. Adipocytes and adipose tissue. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22:135-53.

91. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372:425-32.
92. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol*. 2000;143:293-311.
93. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998;351:737-42.
94. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*. 1995;83:1263-71.
95. Hoggard N, Haggarty P, Thomas L, Lea RG. Leptin expression in placental and fetal tissues: does leptin have a functional role? *Biochem Soc Trans*. 2001;29:57-62.
96. Forhead A, Fowden AL. The hungry fetus? Role of leptin as a nutritional signal before birth. *J. Physiol*. 2009; 587:1145-52.
97. Mounzih K, Qiu J, Ewart-Toland A, Chehab FF. Leptin is not necessary for gestation and parturition but regulates maternal nutrition via a leptin resistance state. *Endocrinology*. 1998;139:5259-62.
98. Lea RG, Howe D, Hannah LT, Bonneau O, Hunter L, Hoggard N. Placental leptin in normal, diabetic and fetal growth-retarded pregnancies. *Mol Hum Reprod*. 2000;6:763-9.
99. Schubring C, Siebler T, Kratzsch J, Englaro P, Blum WF, Triep K, Kiess W. Leptin serum concentrations in healthy neonates within the first week of life: relation to insulin and growth hormone levels, skinfold thickness, body mass index and weight. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51:199-204.
100. Devaskar SU, Anthony R, Hay W Jr. Ontogeny and insulin regulation of fetal ovine white adipose tissue leptin expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;282:431-8.

101. Pighetti M, Tommaselli GA, D'Elia A, Di Carlo C, Mariano A, Di Carlo A, Nappi C. Maternal serum and umbilical cord blood leptin concentrations with fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2003;102:535-43.
102. Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH, Hofman PL, Cutfield WS, Gertler A, Breier BH, Harris M. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology.* 2005;146:4211-6.
103. Vela-Huerta MM, San Vicente-Santoscoy EU, Guizar-Mendoza JM, Amador-Licona N, Aldana-Valenzuela C, Hernnández J. Leptin, insulin, and glucose serum levels in large-for-gestational-age infants of diabetic and non-diabetic mothers. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21:17-22.
104. Gale SM, Castracane VD, Mantzoros CS. Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology. *J Nutr.* 2004;134:295-8.
105. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro FJ. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996;334:292-5.
106. Lönnqvist F, Nordfors L, Schalling M. Leptin and its potential role in human obesity. *J Intern Med.* 1999;245:643-52.
107. Adami GF, Campostano A, Ravera G, Cella F, Ligas B. Relationship between body mass index and serum leptin concentration. *Diab Nutr Metab.* 1998;11:17-9.
108. Cinaz P, Sen E, Bideci A, Ezgu FS, Atalay Y, Koca E. Plasma leptin levels of large for gestational age and small for gestational age infants. *Acta Paediatr* 1999; 88:753-6.
109. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature.* 1997;387:903-8.
110. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem.* 1996;271:10697-703.

111. Tsao TS, Thomas E, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Neil BR, et al. Role of disulfide bonds in Acrp30/Adiponectin structure and signaling specificity: Different oligomers activate different signal transduction pathways. *J Biol Chem.* 2003;278:50810–7.
112. Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin-its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res.* 2002;34:469-74.
113. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;257:79-83.
114. Mazaki-Tovi S, Kanety H, Pariente C, Hemi R, Schiff E, Sivan E. Cord blood adiponectin in large-for-gestational age newborns. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1238-42.
115. Kotani Y, Yokota I, Kitamura S, Matsuda J, Naito E, Kuroda Y. Plasma adiponectin levels in newborns are higher than those in adults and positively correlated with birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61:418-23.
116. Lindsay RS, Walker JD, Havel PJ, Hamilton BA, Calder AA, Johnstone FD;Scottish Multicentre Study of Diabetes Pregnancy. Adiponectin is present in cord blood but is unrelated to birth weight. *Diabetes Care.* 2003;26:2244-9.
117. Kajantie E, Hytinantti T, Hovi P, Andersson S. Cord plasma adiponectin: a 20-fold rise between 24 weeks gestation and term. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4031-6.
118. Pinar H, Basu S, Hotmire K, Laffineuse L, Presley L, Carpenter M, Catalano PM, Hauguel-de Mouzon S. High molecular mass multimer complexes and vascular expression contribute to high adiponectin in the fetus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2885-90.
119. Corbetta S, Bulfamante G, Cortelazzi D, Barresi V, Cetin I, Mantovani G, Bondioni S, Beck-Peccoz P, Spada A. Adiponectin expression in human fetal tissues during mid- and late gestation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2397-402.

120. Mantzoros C, Petridou E, Alexe DM, Skalkidou A, Dessypris N, Papathoma E, Salvanos H, Shetty G, Gavrilu A, Kedikoglou S, Chrousos G, Trichopoulos D. Serum adiponectin concentrations in relation to maternal and perinatal characteristics in newborns. *Eur J Endocrinol.* 2004;151:741-6.
121. Oshima K, Nampei A, Matsuda M, Iwaki M, Fukuhara A, Hashimoto J, Yoshikawa H, Shimomura I. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;331:520-6.
122. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Murakami K, Motojima K, Komeda K, Ide T, Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, Miki H, Tsuchida A, Akanuma Y, Nagai R, Kimura S, Kadowaki T. The mechanisms by which both heterozygous peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) deficiency and PPARgamma agonist improve insulin resistance. *J Biol Chem.* 2001;276:41245-54.
123. Kyriakakou M, Malamitsi-Puchner A, Militsi H, Boutsikou T, Margeli A, Hassiakos D, Kanaka-Gantenbein C, Papassotiriou I, Mastorakos G. Leptin and adiponectin concentrations in intrauterine growth restricted and appropriate for gestational age fetuses, neonates, and their mothers. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:343-8.
124. Ibáñez L, Sebastiani G, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Gómez-Roig MD, de Zegher F. Gender specificity of body adiposity and circulating adiponectin, visfatin, insulin, and insulin growth factor-I at term birth: relation to prenatal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2774-8.
125. Kamoda T, Saitoh H, Saito M, Sugiura M, Matsui A. Serum adiponectin concentrations in newborn infants in early postnatal life. *Pediatr Res.* 2004;56:690-3.
126. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3815-9.

127. Tsao TS, Lodish HF, Fruebis J. ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur J Pharmacol.* 2002;440:213-21.
128. Yokota T, Meka CS, Medina KL, Igarashi H, Comp PC, Takahashi M, Nishida M, Oritani K, Miyagawa J, Funahashi T, Tomiyama Y, Matsuzawa Y, Kincade PW. Paracrine regulation of fat cell formation in bone marrow cultures via adiponectin and prostaglandins. *J Clin Invest.* 2002;109:1303-10.
129. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest.* 2003;112:91-100.
130. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:2005-10.
131. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7:941-6.
132. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Kumada M, Okamoto Y, Nagaretani H, Nishizawa H, Kishida K, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Nagai R, Funahashi T, Matsuzawa Y. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem.* 2002;277:37487-91.
133. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1930-5.
134. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999;402:656-60.

135. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*. 2000;141:4255-61.
136. Korbonsits M, Kojima M, Kangawa K, Grossman AB. Presence of ghrelin in normal and adenomatous human pituitary. *Endocrine*. 2001;14:101-4.
137. Bowers CY. Unnatural growth hormone-releasing peptide begets natural ghrelin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1464-69.
138. Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin: the link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2002;3:325-38.
139. Lazarczyk MA, Lazarczyk M, Grzela T. Ghrelin: a recently discovered gut-brain peptide. *Int J Mol Med*. 2003;12:279-87
140. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodent. *Nature* 2000;119:1314-8.
141. Guan XM, Yu H, Palyha OC, McKee KK, Feighner SD, Sirinathsinghji DJ, Smith RG, Vander Ploeg LH, Howard AD. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res Mol Brain Res*. 1997;48:23-9.
142. Inui A. Ghrelin an somatotrophic signal from the stomach. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2:551-60.
143. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, Makino S, Fujimiya M, Niiijima A, Fujino MA, Kasuga M. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology*. 2001;120:337-45.
144. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Niiijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology*. 2002;123:1120-8.
145. Toshinai K, Mondal MS, Nakazato M, Date Y, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Upregulation of Ghrelin expression in the stomach upon

- fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;281:1220-5.
146. Konturek PC, Czesnikiewicz-Guzik M, Bielanski W, Konturek SJ. Involvement of helicobacter pylori infection in neuro-hormonal control of food intake. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57:67-81.
147. Krsek M, Rosická M, Haluzík M, Svobodová J, Kotrlíková E, Justová V, Lacinová Z, Jarkovská Z. Plasma ghrelin levels in patients with short bowel syndrome. *Endocr Res.* 2002;28:27-33.
148. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonits M. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2988.
149. Wierup N, Svensson H, Mudler H, Sundler F. The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept.* 2002;107:63-9.
150. Bellone S, Baldelli R, Radetti G, Rapa A, Vivenza D, Petri A, Savastio S, Zaffaroni M, Broglio F, Ghigo E, Bona G. Ghrelin secretion in preterm neonates progressively increases and is refractory to the inhibitory effect of food intake. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1929-33.
151. Chanoine JP, Yeung LP, Wong AC, Birmingham CL. Immunoreactive ghrelin in human cord blood: relation to anthropometry, leptin, and growth hormone. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35:282-6.
152. Farquhar J, Heiman M, Wong AC, Wach R, Chessex P, Chanoine JP. Elevated umbilical cord ghrelin concentrations in small for gestational age neonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4324-7.
153. Chiesa C, Osborn JF, Haass C, Natale F, Spinelli M, Scapillati E, Spinelli A, Pacifico L. Ghrelin, leptin, IGF-1, IGFBP-3, and insulin concentrations at birth: is there a relationship with fetal growth and neonatal anthropometry? *Clin Chem.* 2008;54:550-8.

154. Inui A, Asakawa A, Bowers CY, Mantovani G, Laviano A, Meguid MM, Fujimiya M. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB J* 2004;18:439-56.
155. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes*. 2001;50:2438-43.
156. Vallejo-Cremades MT, Gómez-García L, Chacatas-Cortés M, Moreno C, Sánchez M, De Miguel E, Gómez De Segura IA. Enriched protein diet-modified ghrelin expression and secretion in rats. *Regul Pept*. 2004;121:113-9.
157. Erdmann J, Lippl F, Schusdziarra V. Differential effect of protein and fat on plasma ghrelin levels in man. *Regul Pept*. 2003;116:101-7.
158. Akamizu T, Takaya K, Irako T, Hosoda H, Teramukai S, Matsuyama A, Tada H, Miura K, Shimizu A, Fukushima M, Yokode M, Tanaka K, Kangawa K. Pharmacokinetics, safety, and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects. *Eur J Endocrinol*. 2004;150:447-55.
159. Tanaka M, Naruo T, Muranaga T, Yasuhara D, Shiiya T, Nakazato M, Matsukura S, Nozoe S. Increased fasting plasma ghrelin levels in patients with bulimia nervosa. *Eur J Endocrinol*. 2002;146:1-3.
160. Stepan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *J Intern Med*. 2004;255:439-47.
161. Vale A, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr*. 2007; 83:192-203.
162. Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity and insulin resistance--the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med*. 2001;345:1345-6.
163. Fain JN, Cheema PS, Bahouth SW. Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;300:674-8.

164. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;300:472-6.
165. Yura S, Sagawa N, Itoh H. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1394-7.
166. Minn AH, Patterson NB, Pack S. Resistin is expressed in pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;310:641-5.
167. Rea R, Donnelly R. Resistin: an adipocyte-derived hormone. Has it a role in diabetes and obesity? *Diabetes Obes Metab.* 2004;6:163-70.
168. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13:18-23.
169. Berger A. Resistin: a new hormone that links obesity with type 2 diabetes. *BMJ.* 2001; 322:193.4.
170. Körrner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin--the classical, resistin--the controversial, adiponectin--the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19:525-46.
171. Hotta K. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes.* 2001;50:1126-33.
172. Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia.* 2003;46:1594-1603.
173. Chen YH, Hung PF, Kao YH. IGF-1 down-regulates resistin gene expression and protein secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288:1019-27.
174. Ng PC, Lee CH, Lam CW, Wong E, Chan IH, Fok TF. Plasma ghrelin and resistin concentrations are suppressed in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5563-8.
175. Samal B, Sun Y, Steans G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol.* 1994;14:1431-7.

176. Gimeno RE, Klaman LD. Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5:122-8.
177. Murphy KG, Bloom SR. Are all fats created equal? *Nat Med*. 2006;12: 32-3.
178. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intraabdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med*. 2005;11:344-7.
179. Beltowski J. "Apelin and visfatin: Unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity?". *Med Sci Monit*. 2006;12:112-9.
180. Arner P. Visfatin—a true or false trail to type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:28–30.
181. Ognjanovic S, Bryant-Greenwood GD. Pre- B-cell colony-enhancing factor, a novel cytokine of human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187:1051-8.
182. Revollo JR, Körner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, Dasgupta B, Sasaki Y, Wolberger C, Townsend RR, Milbrandt J, Kiess W, Imai S. Nampt/PBEF/visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab*. 2007;6:363-75.
183. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;2:577-80.
184. Kajantie E. Early-life events. Effects on aging. *Hormones (Athens)* 2008;7:101-13.
185. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr*. 2004;23:588S-95S.
186. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993;341:938-41.
187. Barker DJ. *Mothers, Babies and Disease in Later Life* London: British Medical Journal Publishing, 1984.
188. Rhind SM, Rae MT, Brooks AN. Effects of nutrition and environmental factors on the fetal programming of the reproductive axis. *Reproduction*. 2001;122:205-14.

- 189.Symonds ME, Gardner DS. Experimental evidence for early nutritional programming of later health in animals. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006;9:278-83.
- 190.Langley-Evans SC. Nutritional programming of disease: unravelling the mechanism. *J Anat.* 2009;215:36-51.
- 191.Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem.* 2004;50:1511-25.
- 192.Ong K, Kratzsch J, Kiess W, Costello M, Scott C, Dunger D. Size at birth and cord blood levels of insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, IGF-binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3, and the soluble IGF-II/mannose-6-phosphate receptor in term human infants. The ALSPAC Study Team. *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4266-9.
- 193.Kitamura S, Yokota I, Hosoda H, Kotani Y, Matsuda J, Naito E, Ito M, Kangawa K, Kuroda Y. Ghrelin concentration in cord and neonatal blood: relation to fetal growth and energy balance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5473-7.
- 194.Zhao P, Zhang XL, Yu C, Lu XY, Wang YM. [Umbilical cord serum levels of insulin-like growth factor-1, insulin and growth hormone in neonates with intrauterine growth retardation]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2010;12:771-3.
- 195.Davidson S, Shtaf B, Gil-Ad I, Maayan R, Sulkes J, Weizman A, Merlob P. Insulin, insulin-like growth factors-I and -II and insulin-like growth factor binding protein-3 in newborn serum: association with normal fetal head growth and head circumference. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14:151-8.
- 196.Christou H, Connors JM, Ziotopoulou M, Hatzidakis V, Papathanassoglou E, Ringer SA, Mantzoros CS. Cord blood leptin and insulin-like growth factor levels are independent predictors of fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:935-8.

197. Lányi E, Várnagy A, Kovács KA, Csermely T, Szász M, Szabó I. Ghrelin and acyl ghrelin in preterm infants and maternal blood: relationship with endocrine and anthropometric measures. *Eur J Endocrinol.* 2008 ;158:27-33.
198. Bellone S, Rapa A, Vivenza D, Vercellotti A, Petri A, Radetti G, Bellone J, Broglio F, Ghigo E, Bona G. Circulating ghrelin levels in the newborn are positively associated with gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60:613-7.
199. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease; a review of current evidence. *Ann Intern Med.* 1999;130:671- 80.
200. Luo ZC, Nuyt AM, Delvin E, Audibert F, Girard I, Shatenstein B, Cloutier A, Cousineau J, Djemli A, Deal C, Levy E, Wu Y, Julien P, Fraser WD. Maternal and fetal IGF-I and IGF-II levels, fetal growth, and gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1720-8.
201. Beardsall K, Dunger D. Insulin therapy in preterm newborns. *Early Human Development.* 2008;8: 839-42.
202. O'Dell SD, Day IN. Insulin-like growth factor II (IGF-II). *Int J Biochem Cell Biol.* 1998;30:767-71.
203. Lee MH, Jeon YJ, Lee SM, Park MH, Jung SC, Kim YJ. Placental gene expression is related to glucose metabolism and fetal cord blood levels of insulin and insulin-like growth factors in intrauterine growth restriction. *Early Hum Dev.* 2010; 86:45-50.
204. Boyne MS, Thame M, Bennett FI, Osmond C, Miell JP, Forrester TE. The relationship among circulating insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding proteins-1 and -2, and birth anthropometry: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1687-91.
205. Clapp 3rd JF, Schmidt S, Paranjape A, Lopez B. Maternal insulin-like growth factor-I levels (IGF-I) reflect placental mass and neonatal fat mass. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:730-6.
206. Pathmaperuma AN, Tennekoon KH, Senanayake L, Karunanayake EH. Maternal and cord blood levels of insulin-like growth factors -I and -II and insulin-

- like growth factor binding protein-1: correlation with birth weight and maternal anthropometric indices. *Ceylon Med J.* 2007; 52:48-52.
207. Sara VR, Hall K. Insulin-like growth factors and their binding proteins. *Physiol Rev.* 1992;70:591-614.
208. Turkalj I, Keller U, Ninnis R, Vosmeer S, Stauffacher W. Effect of increasing doses of recombinant human insulin-like growth factor-I on glucose, lipid, and leucine metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:1186-91.
209. Woods KA, Camacho Hubner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med.* 1996;335:1363-7.
210. Gluckman PD, Johnson-Barrett JJ, Butler JH, Edgar BW, Gunn TR. Studies of insulin-like growth factor -I and -II by specific radioligand assays in umbilical cord blood. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983;19:405-13.
211. Ostlund E, Bang P, Hagenas L, Fried G. Insulin-like growth factor I in fetal serum obtained by cordocentesis is correlated with intrauterine growth retardation. *Hum Reprod.* 1997;12:840-4.
212. El-Masry SA, El-Ganzoury MM, El-Farrash RA, Anwar M, Abd Ellatife RZ. Size at birth and insulin-like growth factor-I and its binding protein-1 among infants of diabetic mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:5-9.
213. Gohlke BC, Huber A, Hecher K, Fimmers R, Bartmann P, Roth CL. Fetal insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II, and ghrelin in association with discordant growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:2270-4.
214. Westwood M, Gibson JM, Sooranna SR, Ward S, Neilson JP, Bajoria R. Genes or placenta as modulator of fetal growth: evidence from the insulin-like growth factor axis in twins with discordant growth. *Mol Hum Reprod.* 2001;7:387-395.
215. Davidson S, Hod M, Merlob P, Shtauf B. Leptin, insulin, insulin-like growth factors and their binding proteins in cord serum insight into fetal growth and discordancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65:586-92.

216. Wiznitzer A, Reece EA, Furman B, Homko C, Gakma R, Mazor M, Levy J. Fetal serum levels of insulin, growth hormone and insulin-like growth factor-I in concordant and discordant twin gestations. *J Matern Fetal Med.* 2001;10:236-40.
217. Gohlke BC, Schreiner F, Fimmers R, Bartmann P, Woelfle J. Insulin-like growth factor-I in cord blood is predictive of catch-up growth in monozygotic twins with discordant growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:5375-81.
218. Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaides K. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med.* 1995; 332:224-7.
219. Geary MP, Pringle PJ, Rodeck CH, Kingdom JC, Hindmarsh PC. Sexual dimorphism in the growth hormone and insulin-like growth factor axis at birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3708-14.
220. Gohlke BC, Fahnenstich H, Dame C, Albers N. Longitudinal data for intrauterine levels of fetal IGF-I and IGF-II. *Horm Res.* 2004;61:200-4.
221. Soriano-Guillen L, Barrios V, Chowen JA, Sanchez I, Vila S, Quero J, Argente J. Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *J Pediatr.* 2004;144:30-5.
222. Briana DD, Boutsikou M, Gourgiotis D, Kontara L, Baka S, Iacovidou N, Hassiakos D, Malamitsi-Puchner A. Role of visfatin, insulin-like growth factor-I and insulin in fetal growth. *J Perinat Med.* 2007;35:326-9.
223. Giudice LC, Zegher F, Gargosky SE, Dsupin BA, Fuentes L. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1548-55.
224. Osario M, Torres J, Mooya F, Pezzullo J, Salafia C. Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins-1, -2 and -3 in newborn serum: relationship to fetoplacental growth at term. *Early Hum Dev.* 1996;46:15-26.
225. Hung TY, Lin CC, Hwang YS, Lin SJ, Chou YY, Tsai WH. Relationship between umbilical cord blood insulin-like growth factors and anthropometry in term newborns. *Acta Paediatr Taiwan.* 2008;49:19-23.

226. Reece EA, Wiznitzer A, Le E, Homko CJ, Behrman H, Spencer EM. The relation between human fetal growth and fetal blood levels of insulin-like growth factors I and II, their binding proteins, and receptors. *Obstet Gynecol.* 1994;84:88-95.
227. Louvi A, Accili D, Efstratiadis A. Growth-promoting interaction of IGF-II with the insulin receptor during mouse embryonic development. *Develop Biol.* 1997;189:33-48.
228. Ludwig T, Eggenschwiler J, Fisher P, D'Ercole AJ, Davenport ML, Efstratiadis A. Mouse mutants lacking the type 2 IGF receptor (IGF2R) are rescued from perinatal lethality in *Igf2* and *Igflr* null backgrounds. *Dev Biol.* 1996;177:517-35.
229. Morison IM, Becroft DM, Taniguchi T, Woods CG, Reeve AE. Somatic overgrowth associated with overexpression of insulin-like growth factor II. *Nat Med.* 1996;2:311-6.
230. Smerieri A, Petraroli M, Ziveri MA, Volta C, Bernasconi S, Street ME. Effects of cord serum insulin, IGF-II, IGFBP-2, IL-6 and cortisol concentrations on human birth weight and length: pilot study. *PLoS One.* 2011;6:e29562.
231. Scott CD, Ballesteros M, Madrid J, Baxter RC. Soluble insulin-like growth factor-II/mannose 6-P receptor inhibits deoxyribonucleic acid synthesis in cultured rat hepatocytes. *Endocrinology.* 1996;137:873-8.
232. Scott CD, Weiss J. Soluble insulin-like growth factor II/mannose 6-phosphate receptor inhibits DNA synthesis in insulin-like growth factor II sensitive cells. *J Cell Physiol.* 2000;182:62-68.
233. Zaina S, Newton RV, Paul MR, Graham CF. Local reduction of organ size in transgenic mice expressing a soluble insulin-like growth factor II/ mannose-6-phosphate receptor. *Endocrinology.* 1998;139:3886 -95.
234. Klauwer D, Blum WF, Hanitsch S, Rascher W, Lee PD, Kiess W. IGF-I, IGF-II, free IGF-I and IGFBP-1, -2 and -3 levels in venous cord blood: relationship to birthweight, length and gestational age in healthy newborns. *Acta Paediatr.* 1997;86:826-33.

- 235.Samaan NA, Schultz PN, Pham FK. Insulin-like growth factor II and nonsuppressible insulin-like activity levels in newborns. *AmJ Obstet Gynecol.* 1990;163:1836 -9.
- 236.Hartnett L, Glynn C, Nolan CM, Grealay M, Byrnes L. Insulin-like growth factor-2 regulates early neural and cardiovascular system development in zebrafish embryos. *Int J Dev Biol.* 2010;54:573-83.
- 237.White YA, Kyle JT, Wood AW. Targeted gene knockdown in zebrafish reveals distinct intraembryonic functions for insulin-like growth factor II signalling. *Endocrinology.* 2009;150:4366-75.
- 238.Adkins RM, Somes G, Morrison JC, Hill JB, Watson EM, Magann EF, Krushkal J. Association of birth weight with polymorphisms in the IGF2, H19, and IGF2R genes. *Pediatr Res.* 2010; 68:429-34.
- 239.Kaku K, Osada H, Seki K, Sekiya S. Insulin-like growth factor 2 (IGF2) and IGF2 receptor gene variants are associated with fetal growth. *Acta Paediatr .* 2007;96: 363-7.
- 240.D'Ercole AJ. Mechanisms of in utero overgrowth. *Acta Paediatr Suppl.* 1999; 428:31-6.
- 241.Mantzoros C, Petridou E, Alexe DM, Skalkidou A, Dessypris N, Papatoma E, Salvanos H, Shetty G, Gavrila A, Kedikoglou S, Chrousos G, Trichopoulos D. Serum adiponectin concentrations in relation to maternal and perinatal characteristics in newborns. *Eur J Endocrinol.* 2004;151:741-6.
- 242.Symonds ME, Mostyn A, Pearce S, Budge H, Stephenson T. Endocrine and nutritional regulation of fetal adipose tissue development. *J Endocrinol.* 2003;179:293-9.
- 243.Rosen ED , Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature.* 2006;444:847-853.
- 244.Körner A, Wabitsch M, Seidel B, Fischer-Posovszky P, Berthold A, Stumvoll M, Bluher M, Kratzsch J, Kiess W. Adiponectin expression in humans is dependent on differentiation of adipocytes and down-regulated by humoral serum

- components of high molecular weight. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;337:540-50.
245. Sivan E, Lin WM, Homko CJ, Reece EA, Boden G. Leptin is present in human cord blood. *Diabetes.* 1997;46:917-9.
246. Marchini G, Fried G, Östlund E, Hagenäs L. Plasma leptin in infants: relations to birth weight and weight loss. *Pediatrics.* 1998;101:429-32.
247. Jaquet D, Leger J, Levy-Marchal C, Oury JF, Czernichow P. Ontogeny of leptin in human fetuses and newborns: effect of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1243-6.
248. Yildiz L, Avcı B, Ingeç M. Umbilical cord and maternal blood leptin concentrations in intrauterine growth retardation. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40:1114-7.
249. Karakosta P, Chatzi L, Plana E, Margioris A, Castanas E, Kogevinas M. Leptin levels in cord blood and anthropometric measures at birth: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2011;25:150-63.
250. Fu L, Patel MS, Bradley A, Wagner EF, Karsenty G. The molecular clock mediates leptin-regulated bone formation. *Cell.* 2005;122:803-15.
251. Ogueh O, Sooranna S, Nicolaides KH, Johnson MR. The relationship between leptin concentration and bone metabolism in the human fetus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1997-9.
252. Torday JS, Sun H, Wang L, Torres E, Sunday ME, Rubin LP. Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002; 282:L405-L410.
253. Islam MS, Sjöholm Å, Emilsson V. Fetal pancreatic islets express functional leptin receptors and leptin stimulates proliferation of fetal islet cells. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:1246-53.
254. Aparicio T, Kermorgant S, Darmoul D, Guilmeau S, Hormi K, Mahieu-Caputo D, Lehy T. Leptin and Ob-Rb receptor isoform in the human digestive tract during fetal development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6177-84.

255. Cottrell EC, Ozanne SE. Early life programming of obesity and metabolic disease. *Physiol Behav.* 2008;94:17-28.
256. Grisar-Granovsky S, Samueloff A, Elstein D. The role of leptin in fetal growth: a short review from conception to delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;136:146-50.
257. Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J, Catalano P. The known and unknown of leptin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 194:1537-45.
258. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougnères P, Lehoucq Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature.* 1998;392:398-401.
259. Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Williams LM, Trayhurn P, Mercer JG. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94:11073-8.
260. Matsuda J, Yokota I, Tsuruo Y, Murakami T, Ishimura K, Shima K, Kuroda Y. Development changes in long-form leptin receptor expression and localization in rat brain. *Endocrinology.* 1999;140:5233-8.
261. Matsuda J, Yokota I, Iida M, Murakami T, Naito E, Ito M, Shima K, Kuroda Y. Serum leptin concentration in cord blood: relationship to birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1642-4.
262. Yoshimitsu N, Douchi T, Kamio M, Nagata Y. Differences in umbilical venous and arterial leptin levels by mode of delivery. *Obstet Gynecol.* 2000;96:342-5.
263. Saylan F, Köken G, Cosar E, Köken T, Saylan A, Arıöz DT, Sahin F, Köken R, Yılmaz M. Maternal and fetal leptin and ghrelin levels: relationship with fetal growth. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284:327-9.
264. Mantzoros CS, Rifas-Shiman SL, Williams CJ, Fargnoli JL, Kelesidis T, Gillman MW. Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: a prospective cohort study. *Pediatrics.* 2009;123:682-9.

265. Pardo IM, Geloneze B, Tambascia MA, Barros-Filho AA. Hyperadiponectinemia in newborns: relationship with leptin levels and birth weight. *Obes Res.* 2004;12:521-4.
266. Mazaki-Tovi S, Kanety H, Pariente C, Hemi R, Yinon Y, Wisner A, Schiff E, Sivan E. Adiponectin and leptin concentrations in dichorionic twins with discordant and concordant growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:892-8.
267. Chan TF, Yuan SS, Chen HS, Guu CF, Wu LC, Yeh YT, Chung YF, Jong SB, Su JH. Correlations between umbilical and maternal serum adiponectin levels and neonatal birthweights. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:165-9.
268. Takaya J, Yamato F, Higashino H, Kaneko K. Intracellular magnesium and adipokines in umbilical cord plasma and infant birth size. *Pediatr Res.* 2007;62:700-3.
269. Sivan E, Mazaki-Tovi S, Pariente C, Efraty Y, Schiff E, Hemi R, Kanety H. Adiponectin in human cord blood: relation to fetal birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5656-60.
270. Gohlke BC, Bartmann P, Fimmers R, Huber A, Hecher K, Roth CL. Fetal adiponectin and resistin in correlation with birth weight difference in monozygotic twins with discordant growth. *Horm Res.* 2008;69:37-44.
271. Cekmez F, Canpolat FE, Pirgon O, Çetinkaya M, Aydinöz S, Suleymanoglu S, Ipcioglu OM, Sarici SU. Apelin, vaspin, visfatin and adiponectin in large for gestational age infants with insulin resistance. *Cytokine.* 2011;56:387-91.
272. Mohamed MH, Gad GI, Ibrahim HY, El Shemi MS, Moustafa MF, Atef SH, Ramadan NM, El Saeid SM. Cord blood resistin and adiponectin in term newborns of diabetic mothers. *Arch Med Sci.* 2010 ;6:558-66.
273. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature.* 2001;409:194-8
274. James RJ, Drewett RF, Cheetham TD. Low cord ghrelin levels in term infants are associated with slow weight gain over the first 3 months of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3847-50.

275. Onal EE, Cinaz P, Atalay Y, Türkyilmaz C, Bideci A, Aktürk A, Okumuş N, Unal S, Koç E, Ergenekon E. Umbilical cord ghrelin concentrations in small- and appropriate-for-gestational age newborn infants: relationship to anthropometric markers. *J Endocrinol.* 2004;180:267-71.
276. Youn BS, Yu KY, Park HJ, Lee NS, Min SS, Youn MY, Cho YM, Park YJ, Kim SY, Lee HK, Park KS. Plasma resistin concentrations measured by enzyme-linked immunosorbent assay using a newly developed monoclonal antibody are elevated in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:150-6.
277. Cho YM, Youn BS, Chung SS, Kim KW, Lee HK, Yu KY. Common genetic polymorphisms in the promoter of resistin gene are major determinants of plasma resistin concentrations in humans. *Diabetologia.* 2004 47:1337-8.
278. Pagano C, Marin O, Calcagno A, Schiappelli P, Pilon C, Milan G, Bertelli M, Fanin E, Andrighetto G, Federspil G, Vettor R. Increased serum resistin in adults with prader-willi syndrome is related to obesity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4335-40.
279. Gerber M, Boettner A, Seidel B, Lammert A, Bär J, Schuster E, Thiery J, Kiess W, Kratzsch J. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4503-9.
280. McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, Chetty R, Harte A, McTernan CL, Clark PM, Smith SA, Barnett AH, Kumar S. Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:6098-106.
281. Burnett MS, Lee CW, Kinnaird TD, Stabile E, Durrani S, Dullum MK, Devaney JM, Fishman C, Stamou S, Canos D, Zbinden S, Clavijo LC, Jang GJ, Andrews JA, Zhu J, Epstein SE. The potential role of resistin in atherogenesis. *Atherosclerosis.* 2005;182:241-8.

282. Iqbal N, Seshadri P, Stern L, Loh J, Kundu S, Jafar T, Samaha FF. Serum resistin is not associated with obesity or insulin resistance in humans. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2005;9:161-5.
283. Satoh H, Nguyen MT, Miles PD, Imamura T, Usui I, Olefsky JM. Adenovirus-mediated chronic "hyper-resistinemia" leads to in vivo insulin resistance in normal rats. *J Clin Invest.* 2004;114:224-31.
284. Muse ED, Obici S, Bhanot S, Monia BP, McKay RA, Rajala MW, Scherer PE, Rossetti L. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest.* 2004;114:232-9.
285. Nakata M, Okada T, Ozawa K, Yada T. Resistin induces insulin resistance in pancreatic islets to impair glucose-induced insulin release. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;353:1046-51.
286. Sato N, Kobayashi K, Inoguchi T, Sonoda N, Imamura M, Sekiguchi N, Nakashima N, Nawata H. Adenovirus-mediated high expression of resistin causes dyslipidemia in mice. *Endocrinology.* 2005;146:273-9.
287. Rangwala SM, Rich AS, Rhoades B, Shapiro JS, Obici S, Rossetti L, Lazar MA. Abnormal glucose homeostasis due to chronic hyperresistinemia. *Diabetes.* 2004;53:1937-41.
288. Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest.* 2003;111:225-30.
289. Brown JE, Onyango DJ, Dunmore SJ. Resistin down-regulates insulin receptor expression, and modulates cell viability in rodent pancreatic beta-cells. *FEBS Lett.* 2007;581:3273-6.
290. Briana DD, Boutsikou M, Baka S, Gourgiotis D, Marmarinos A, Hassiakos D, Malamitsi-Puchner A. Perinatal changes of plasma resistin concentrations in pregnancies with normal and restricted fetal growth. *Neonatology.* 2008;93:153-7.
291. Ng PC, Lee CH, Lam CW, Chan IH, Wong E, Fok TF. Resistin in preterm and term newborns: relation to anthropometry, leptin, and insulin. *Pediatr Res.* 2005;58:725-30.

292. Wang J, Shang LX, Dong X, Wang X, Wu N, Wang SH, Zhang F, Xu LM, Xiao Y. Relationship of adiponectin and resistin levels in umbilical serum, maternal serum and placenta with neonatal birth weight. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010;50:432-8.
293. Jung HS, Park KH, Cho YM, Chung SS, Cho HJ, Cho SY, Kim SJ, Kim SY, Lee HK, Park KS. Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2006;69:76-85.
294. Bertolani C, Sancho-Bru P, Failli P, Bataller R, Aleffi S, DeFranco R, Mazzinghi B, Romagnani P, Milani S, Ginés P, Colmenero J, Parola M, Gelmini S, Tarquini R, Laffi G, Pinzani M, Marra F. Resistin as an intrahepatic cytokine: overexpression during chronic injury and induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Am J Pathol.* 2006;169:2042-53.
295. Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, Ebenbichler CF, Tilg H, Patsch JR. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;309:286-90.
296. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation.* 2005;111:932-9.
297. Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, Lazar MA. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med.* 2004;1:e45.
298. Barnes KM, Miner JL. Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans. *Curr Protein Pept Sci.* 2009;10:96-107.
299. Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A, Wolzt M. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia.* 2006;49:1909-14.
300. Xie H, Tang SY, Luo XH, Huang J, Cui RR, Yuan LQ, Zhou HD, Wu XP, Liao EY. Insulin-like effects of visfatin on human osteoblasts. *Calcif Tissue Int.* 2007;80:201-10.

301. Zhang YY, Gottardo L, Thompson R, Powers C, Nolan D, Duffy J, Marescotti MC, Avogaro A, Doria A. A visfatin promoter polymorphism is associated with low-grade inflammation and type 2 diabetes. *Obesity*. 2006;14:2119-26.
302. Krzyzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F, Rahman R, Haider D, Shnawa N, Scherthaner G. Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110:605-9.
303. Lewandowski KC, Stojanovic N, Press M, Tuck SM, Szosland K, Bienkiewicz M, Vatish M, Lewinski A, Prelevic GM, Randevo HS. Elevated serum levels of visfatin in gestational diabetes: a comparative study across various degrees of glucose tolerance. *Diabetologia*. 2007;50:1033-7.
304. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Erez O, Than NG, Chaiworapongsa T, Nhan-Chang CL, Pacora P, Gotsch F, Yeo L, Kim SK, Edwin SS, Hassan SS, Mittal P. Visfatin in human pregnancy: maternal gestational diabetes vis-a-vis neonatal birthweight. *J Perinat Med*. 2009;37:218-31.
305. Lopez-Bermejo A, Chico-Julia B, Fernandez-Balsells M, Recasens M, Esteve E, Casamitjana R, Ricart W, Fernandez- Real JM. Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration. *Diabetes*. 2006;55:2871-5.
306. Sandeep S, Velmurugan K, Deepa R, Mohan V. Serum visfatin in relation to visceral fat, obesity, and type 2 diabetes mellitus in Asian Indians. *Metabolism* 2007;56:565-70.
307. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, Tilg H. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol*. 2007;178:1748-58.
308. Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Dieguez C, Gomez- Reino JJ, Gualillo O. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1198-201.
309. Malamitsi-Puchner A, Briana DD, Gourgiotis D, Boutsikou M, Baka S, Hassiakos D. Blood visfatin concentrations in normal full-term pregnancies. *Acta Paediatr*. 2007;96:526-9.

310. Malamitsi-Puchner A, Briana DD, Boutsikou M, Kouskouni E, Hassiakos D, Gourgiotis D. Perinatal circulating visfatin levels in intrauterine growth restriction. *Pediatrics*. 2007;119:e1314
311. Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*. 2002;31:1235-9.
312. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction*. 2004;127:515-26.
313. Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Endocrine and metabolic programming during intrauterine development. *Early Hum Dev*. 2005;81:723-34.
314. Phillips DI. Fetal growth and programming of the hypothalamic– pituitary– adrenal axis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2001;28:967-70.
315. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clinl Endocrinol Metab*. 2000;85:1401-6.
316. Eriksson J, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D. Size at birth, childhood growth and obesity in adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:735-40.
317. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ*. 1999;318:427-31.
318. Soto N, Bazaes RA, Pena V, Salazar T, Avila A, Iniguez G, Ong KK, Dunger DB, Mericq MV. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3645-50.
319. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4657-61.
320. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev*. 2007;28:219-51.

321. Colle E, Schiff D, Andrew G, Bauer CB, Fitzhardinge P. Insulin responses during catch-up growth of infants who were small for gestational age. *Pediatrics*. 1976;57:363-71.
322. Ong KK, Dunger DB. Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:U131-9.
323. Björntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care*. 1991;14:1132-43.
324. Yajnik CS, Lubree HG, Rege SS, Naik SS, Deshpande JA, Deshpande SS, Joglekar CV, Yudkin JS. Adiposity and hyperinsulinemia in Indians are present at birth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5575-80.
325. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Le'vy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia*. 2005;48:849-55.
326. Ibanez L, Lopez-Bermejo A, Suarez L, Marcos MV, Diaz M, de Zegher F. Visceral adiposity without overweight in children born small for gestational age. *Journal J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2079-83.
327. Boiko J, Jaquet D, Chevenne D, Rigal O, Czernichow P, Levy- Marchal C. In situ lipolytic regulation in subjects born small for gestational age. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29:565-70.
328. Eriksson JG, Lindi V, Uusitupa M, Forsen TJ, Laakso M, Osmond C, Barker DJ. The effects of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferators-activated receptor-gamma2 gene on insulin sensitivity and insulin metabolism interact with size at birth. *Diabetes*. 2002;51:2321-4.
329. Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Romero R, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Kim SK, Nhan-Chang CL, Gomez R, Alpay Savasan Z, Madan I, Yoon BH, Yeo L, Mittal P, Ogge G, Gonzalez JM, Hassan SS. Maternal and neonatal circulating visfatin concentrations in patients with pre-eclampsia and a small-for-gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23:1119-28.

330. Mazaki-Tovi S, Romero R, Vaisbuch E, Kim SK, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Mittal P, Dong Z, Pacora P, Yeo L, Hassan SS. Evidence for differential regulation of the adipokine visfatin in the maternal and fetal compartments in normal spontaneous labor at term. *J Perinat Med*. 2010;38:281-8.
331. Hay WW Jr. Recent observations on the regulation of fetal metabolism by glucose. *J Physiol*. 2006;572:17-24.
332. Wallace JM, Milne JS, Aitken RP, Hay WW Jr. Sensitivity to metabolic signals in late gestation growth restricted fetuses from rapidly growing adolescent sheep. *Am J Physiol Endo Metab*. 2007;293:E1233-41.
333. Limesand SW, Jensen J, Hutton JC, Hay WW Jr. Diminished β -cell replication contributes to reduced β -cell mass in fetal sheep with intrauterine growth restriction. *Am J Physiol Reg Integr Comp Physiol*. 2005;288:R1297-305.
334. Carver TD, Anderson SM, Aldoretta PW, Esler AL, Hay WW Jr. Glucose suppression of insulin secretion in chronically hyperglycemic fetal sheep. *Pediatr Res*. 1995;38:754-62.
335. Carver TD, Anderson SM, Aldoretta PW, Hay WW Jr. Effect of low-level basal plus marked "pulsatile" hyperglycemia on insulin secretion in fetal sheep. *Am J Physiol*. 1996;271:E865-71.