

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

**ANNE VE KORD KANINDAKİ ADİPOZİTOKİNLER, IGF-I,
GHRELİN, 25 OH VİTAMİN D DÜZEYLERİ VE TİROİD
FONKSİYONLARININ FETAL BÜYÜME İLE İLİŞKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Emel Gül AÇIKGÖZ

TRABZON 2011

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

**ANNE VE KORD KANINDAKİ ADİPOZİTOKİNLER, IGF-I,
GHRELİN, 25 OH VİTAMİN D DÜZEYLERİ VE TİROİD
FONKSİYONLARININ FETAL BÜYÜME İLE İLİŞKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Emel Gül AÇIKGÖZ
TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Ayşenur ÖKTEN

TRABZON 2011

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Anne ve bebek arasındaki plasenta aracılıklı tiroid hormonları ve antikor geçişleri	8
Şekil 2. Ghrelin'in büyüme hormonu salgılanmasını uyarıcı etkisi	14
Şekil 3. Ghrelin'in yiyecek alımını artırıcı etkisi	14

TABLO DİZİNİ

Sayfa No

Tablo I. Fetal büyümeyi etkileyen faktörler	4
Tablo II. Annelerin tanımlayıcı özellikleri	30
Tablo III. Annelerin gebelik süresince VA ve VKİ değişimleri.....	30
Tablo IV. Gebelik öncesi vücut kitle indeksine göre grupların, gebelik süresince vücut ağırlığı kazançları.....	31
Tablo V. Bebeklerin antropometrik özellikleri.....	31
Tablo VI. Bebeklerin cinsiyete göre antropometrik özellikleri.....	32
Tablo VII. Bebeklerin doğum ağırlığı ile baş çevresi, karın çevresi, boy, Ponderal indeks arasındaki korelasyon	32
Tablo VIII. Bebeklerin doğum ağırlığı ile annelerin boy, gebelik öncesi, birinci, ikinci trimester ve doğum sırasındaki VA, VKİ'leri arasındaki korelasyon	33
Tablo IX. Bebeklerin doğum ağırlığı ile annelerin gebelikte VA kazancı, VKİ kazancı arasındaki korelasyon	33
Tablo X. Bebeklerin boyu ile annelerin gebelik öncesi, birinci, ikinci trimesterler ve doğum sırasındaki VA, VKİ'i arasındaki korelasyon.....	34
Tablo XI. Bebeklerin boyu ile annelerin gebelikte VA kazancı ve VKİ kazancı arasındaki korelasyon.....	34
Tablo XII. Bebeklerin baş çevresi ile annelerin gebelik öncesi, birinci, ikinci trimesterler ve doğum sırasındaki VA, VKİ arasındaki korelasyon.....	35
Tablo XIII. Bebeklerin baş çevresi ile annelerin gebelikte VA kazancı ve VKİ kazancı arasındaki korelasyon.....	35
Tablo XIV. Bebeklerin karın çevresi ile annelerin gebelik öncesi, birinci, ikinci trimesterler ve doğum sırasındaki VA, VKİ'i arasındaki korelasyon.....	36
Tablo XV. Bebeklerin karın çevresi ile annelerin gebelikte VA kazancı ve VKİ kazancı arasındaki korelasyon.....	36
Tablo XVI. Bebeklerin Ponderal indeksi ile annelerin gebelik öncesi, birinci, ikinci trimesterler ve doğum sırasındaki VA, VKİ'i arasındaki korelasyon.....	37
Tablo XVII. Bebeklerin Ponderal indeksi ile annelerin gebelikte VA kazancı ve VKİ kazancı arasındaki korelasyon	37

Tablo XVIII. Plasenta ağırlığı ile annelerin gebelik öncesi, birinci, ikinci trimesterler ve doğum sırasındaki VA, VKİ'leri arasındaki korelasyon.....	38
Tablo XIX. Plasenta ağırlığı ile annelerin gebelikte VA ve VKİ Kazancı arasındaki korelasyon.....	38
Tablo XX. Plasenta ağırlığı ile bebeklerin doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, karın çevresi ve Ponderal indeksi arasındaki korelasyon	38
Tablo XXI. Annelerin sosyoekonomik belirteçleri.....	39
Tablo XXII. Annelerin sosyoekonomik düzeyleri ile bebeklerin antropometrik özellikleri arasındaki ilişki.....	39
Tablo XXIII. Annelerin gebelikte ilaç ve iyotlu tuz kullanımı	40
Tablo XXIV. Annelerin güneşten faydalanma ve fiziksel aktivitelerine yönelik bulgular.....	40
Tablo XXV. Anne ve kord kanı leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin, glukoz, insülin ve IGF-I seviyesi ortalamaları	41
Tablo XXVI. Bebeklerin doğum ağırlığı ile annenin leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin, glukoz, insülin ve IGF-I seviyeleri arasındaki korelasyon	41
Tablo XXVII. Bebeklerin boyu ile annenin leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin, glukoz, insülin ve IGF-I seviyeleri arasındaki korelasyon.....	42
Tablo XXVIII. Bebeklerin BÇ, KÇ, Pİ ile annenin leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin, glukoz, insülin ve IGF 1 seviyesi arasındaki korelasyon.....	42
Tablo XXIX. Bebeklerin doğum ağırlığı ile kord kanı leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin, glukoz, insülin ve IGF 1 seviyeleri arasındaki korelasyon.....	43
Tablo XXX. Bebeklerin boyu ile kord leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin, glukoz, insülin ve IGF-I seviyeleri arasındaki korelasyon.....	43
Tablo XXXI. Bebeklerin BÇ, KÇ, Pİ ile kord leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin, glukoz, insülin ve IGF 1 seviyesi arasındaki korelasyon.....	44
Tablo XXXII. Plasenta ağırlığı ile annelerin leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin, glukoz, insülin ve IGF-1 seviyesi arasındaki korelasyon.....	44
Tablo XXXIII. Plasenta ağırlığı ile kord kanı leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin, glukoz, insülin ve IGF-1 seviyesi arasındaki korelasyon.....	45
Tablo XXXIV. Anne ve kord kanı Ca, P, ALP, PTH ve 25 OH vitamin D seviyesi ortalamaları.....	45
Tablo XXXV. Annelerin ve kord plazma 25 OH vitamin D seviyesi arasındaki korelasyon.....	45

Tablo XXXVI. Annelerin giyim tarzı, vitamin kullanımı, eğitim düzeyleri, egzersiz süreleri ve doğumun olduğu mevsime göre anne ve kord plazma 25 OH vitamin D seviyeleri.....	46
Tablo XXXVII. Anne ve kord 25 OH vitamin D seviyeleri ile bebeklerin DA, boy, BÇ, KÇ, Pİ'leri arasındaki korelasyon.....	47
Tablo XXXVIII. Anne ve kord sT3, sT4, TSH seviyesi ortalamaları.....	47
Tablo XXXIX. Bebeklerin DA ile anne ve kord sT4, sT3 TSH seviyesi arasındaki korelasyon.....	48
Tablo XL. Bebeklerin KÇ ve Pİ ile anne ve kord sT4, sT3 TSH seviyesi arasındaki korelasyon.....	48
Tablo XLI. Annenin idrar iyot atılımı ile bebeği DA, boy, BÇ, KÇ, Pİ ve plasenta ağırlığı arasındaki korelasyon.....	49

KISALTMALAR

- AGA: Gebelik haftasına göre normal bebek
ALP: Alkaleen fosfataz
anti-Tg: Anti-tiroglobilin
anti-TPO: Anti-tiroidperoksidaz
BÇ: Baş çevresi
C/S: Sezaryen
DA: Doğum ağırlığı
GH: Büyüme hormonu
GHS: Büyüme hormonu salgılatıcıları
GHS-R: GHS Reseptör
hCG: İnsan koryonik gonadotropin
IGF-I: İnsülin benzeri büyüme hormonu
IUBG: İntrauterin büyüme geriliği
KÇ: Karın çevresi
LGA: Gebelik haftasına göre büyük bebek
NPY: Nöropeptid Y
NSVY: Normal spontan vaginal yol
Pİ: Ponderal indeks
PTH: Parathormon
rT3: Revers triiyodotironin
SGA: Gebelik haftasına göre küçük bebek
sT3: Serbest triiyodotironin
sT4: Serbest tiroksin
TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa
TRAb: Tiroid uyarıcı hormon reseptör antikoru
TSH: Tiroid uyarıcı hormon
VA: Vücut ağırlığı
VKİ: Vücut kitle indeksi
WHO (World Health Organization): Dünya Sağlık Örgütü

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. Giriş.....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1.Fetal Büyüme	3
2.2. Fetal Programlanma.....	5
2.3. Fetal Büyümeyi Uyarıcı Hormonlar.....	5
2.3.1.İnsülin.....	5
2.3.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (IGF-I, IGF-II).....	6
2.3.3. Tiroid Hormonları.....	8
2.4.Plasenta.....	9
2.4.1. Plasentanın Gelişimi	9
2.4.2. Plasentanın İşlevleri	10
2.4.3. Plasentanın Fetal Büyümeye Etkisi.....	11
2.5. Ghrelin.....	12
2.5.1.Ghrelinin Yapısı ve Fizyolojisi.....	12
2.5.2. Ghrelinin Etki Mekanizması.....	13
2.5.3. Ghrelin ve Gebelik	14
2.6. Adipositokinler.....	15
2.6.1. Leptin	16
2.6.1.1. Leptinin Yapısı ve Fizyolojisi	16
2.6.1.2. Leptinin Etki Mekanizması	17
2.6.1.3. Leptin ve Gebelik	18
2.6.2 Adiponektin	19
2.6.2.1. Adiponektin Yapısı ve Fizyolojisi	19
2.6.2.2. Adiponektinin Etki Mekanizması	20
2.6.2.3. Adiponektin ve Gebelik	20
2.6.3. Rezistin	21

2.6.3.1. Rezistinin Yapısı ve Fizyolojisi.....	21
2.6.3.2. Rezistin Etki Mekanizması	21
2.6.3.3. Rezistin ve Gebelik	21
2.7. D Vitamini	22
2.7.1. D vitamininin Yapısı ve Fizyolojisi.....	22
2.7.2. D vitamininin Etki Mekanizması	23
2.7.3. D vitamini ve Gebelik.....	24
3. Materyal ve Metot.....	25
3.1. Olguların Seçimi.....	25
3.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Analizlerinin Yapılması.....	26
3.3. Laboratuvar Testlerinin Yorumlanması.....	28
3.4. İstatistiksel Analizler.....	28
3.5. Etik Kurul Onayı.....	29
3.6. Bilimsel Araştırma Proje Desteği.....	29
4. Bulgular.....	30
5. Tartışma.....	50
6. Sonuçlar ve Öneriler.....	64
6.1. Sonuçlar.....	64
6.2. Öneriler.....	66
7. Türkçe Özet.....	67
8. İngilizce Özet.....	69
9. Kaynaklar.....	71

1. GİRİŞ

Fetal büyüme ve gelişme; çok işlevli (ilkel) ana hücrelerden özgül işlevli hücrelerin oluşması bunların olgunlaşması ve fetusun irileşme safhalarından oluşur. Fetus doğal büyüme kapasitesine ve maternal-plasental çevrenin uyumuna bağlı olarak büyür (1). Fetal büyümenin yeterliliğini gösteren çeşitli ölçümler vardır. Bunlar doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, göğüs çevresi ve karın çevresi gibi yenidoğana ait birtakım fiziksel özelliklerdir. Ancak en yaygın olarak kullanılanları; doğum ağırlığı, boy ve baş çevresidir (2). Özellikle doğum ağırlığı intrauterin gelişimin güvenilir bir göstergesi olup, aynı zamanda bebeğin fiziksel ve mental gelişmesini etkileyen en önemli faktörlerden birisidir (3, 4).

Bebeğin doğum ağırlığı çeşitli faktörlerden etkilenir. İntrauterin dönemde suboptimal koşullarla karşılaşmak doğum ağırlığında farklılıklar yaratır (1, 5, 6). Zamanında doğan bebeklerin normal doğum aralığının oldukça geniş (2500-4000) olmasının sebepleri tam olarak bilinmemektedir.

Doğum ağırlığı çocuk ve yetişkin sağlık durumunun, bebeğin ilk yılda hayatta kalma ve sonraki gelişim ve büyümesinin önemli bir göstergedir (3). Doğum ağırlığıyla ilgili çalışmalar, çocuk sağlığı ile ilgili ulusal programları yapmada önemli rol oynayan araştırmalardır. Bu yüzden, özellikle gelişmekte olan ülkelerde doğum ağırlığının sosyoekonomik etkilerini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Zira bu ülkelerde, düşük doğum ağırlıklı bebekler önemli bir sorun oluşturlar.

Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar intrauterin büyüme geriliğinin (İUBG) erişkin dönemde hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, metabolik sendrom, tip 2 diyabet, astım ve osteoporoz riskini arttırdığı göstermektedir (7-10).

Yeterli bir fetal gelişim için söz konusu olan birçok etken vardır. Bunların önemli bir kısmı annenin yaşı, sosyoekonomik düzeyi, gebelik ve doğum sayısı, beslenmesi, fiziksel kapasitesi, sigara ve alkol alışkanlığı gibi maternal etkenlerdir (11). Diğer etkenler arasında ise plasenta ve umbilikal korda ait morfolojik özellikleri sayabiliriz (6). Fetal büyümede çeşitli hormonlar etkilidir. Bunlar metabolik ve mitojenik etkiler ile büyümeyi düzenler (12). Fetal büyüme üzerine etkili olduğu düşünülen hormonların sayısı da her geçen gün artmaktadır.

Postnatal hayatta büyümeyi etkileyen en önemli faktörler büyüme hormonu ve tiroid hormonları olmasına rağmen, fetal dönemde bu hormonların büyüme üzerine etkisi yoktur. İntrauterin büyümede etkili hormonlar insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) ve IGF-II dir. Son zamanlarda yağ dokusundan salgılanan adipositokinler ve mideden salınan ghrelin gibi iştah mekanizması üzerinde etkili moleküllerin de fetal büyüme ile ilgisini araştıran çalışmalar rapor edilmiştir. Bununla birlikte fetal büyümeyi asıl etkileyen faktör, fetusa yeterli besin ve oksijenin sağlanmasıdır.

Bu çalışma ile sorunsuz gebeliği takiben bilinen sistemik bir hastalığı olmayan 100 gebe ve zamanında doğmuş bebeklerinde fetal büyüme üzerine etkili olduğu bilinen insülin, IGF-I, leptin düzeyleri ve fetal büyüme üzerine etkileri iyi bilinmeyen adiponektin, rezistin, ghrelin, 25 OH vitamin D ve tiroid fonksiyonlarının fetal büyümeye etkisi araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FETAL BÜYÜME

Normal fetal büyüme farklı organ sistemlerinin hem büyümesi hem de olgunlaşmasını kapsar (13).

Büyümenin en hızlı olduğu dönem intrauterin dönemdir. Normal intrauterin büyüme de embriyonik ve fetal dönem sırasında hücre sayısında bir artış olur, bunu 32. gebelik haftasından sonra daha baskın hale gelen hücre boyutlarında artış izler (13, 14). Embriyonik dönem; döllenmeden sonraki ilk 8 hafta olarak tanımlanır, bunu doğuma kadar süren fetal dönem izler. Döllenmiş tek bir hücre bu dönemde 200'den fazla değişik hücre tipine farklılaşır. İlk trimestirin 1-3. haftasında embriyonik diskten ektoderm, mezoderm ve endoderm gelişir, 4-8 haftada hızlı büyüme ve farklılaşma ile organ sistemleri gelişir (15). Embriyonik dönemde büyüme ve farklılaşma genetik olarak programlanmış bir dizi olay sonucu gelişir (14).

İkinci trimesterde ise fetuste en belirgin olay hücre hiperplazisidir. Bu dönem fetal büyümenin en hızlı olduğu dönemdir ve fetus ayda 10-11 cm uzamaktadır. Üçüncü trimesterde büyüme hızı azalarak ayda 2 cm'e düşer. Buna karşılık yağ ve kas dokusundaki artış belirgindir ve vücut ağırlığında önemli artış meydana gelir (15).

Postnatal hayatta büyümeyi etkileyen en önemli faktörler büyüme hormonu ve tiroid hormonları olmasına rağmen fetal dönemde bu hormonların büyüme üzerine etkisi yoktur. İntrauterin büyümede etkili hormonlar insülin, IGF-I ve IGF-II dir. Bununla birlikte fetal dönemde büyümeyi asıl etkileyen faktör fetusa yeterli besinin ve oksijenin sağlanmasıdır (14).

Fetal büyüme ve gelişmeyi etkileyen başlıca faktörler fetal genetik yapı, maternal çevre ve uteroplasental fonksiyonlardır (Tablo I). Bütün bu faktörlerin uygun olduğu koşullarda sağlıklı bir fetus intrauterin somatik büyümesini tamamlar. Koşulların uygun olmaması durumunda ise fetal büyüme ve gelişme, olumsuz etkilenerek sınırlanabilir. Anormal maternal, fetal ve plasental faktörler tek tek veya hep beraber fetal büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkileyebilirler (5, 6, 12, 16).

Tablo I. Fetal büyümei etkileyen faktörler (5, 12)

<ol style="list-style-type: none"> 1. Anneye ait faktörler <ol style="list-style-type: none"> a. Annenin yaşı b. Annenin vücut ağırlığı, gebelikte ağırlık artışı c. Gebelik sayısı d. Anne genetik yapısı e. Annenin beslenme durumu f. Uterin arter kan akımı g. Gebelik sırasında annenin çevresel faktörlere maruziyeti <ol style="list-style-type: none"> i. Sigara içimi, hipoksi, enfeksiyon hastalıkları gibi 2. Plasental faktörler <ol style="list-style-type: none"> a. Uteroplasental kan akımı b. Plasentadan transport <ol style="list-style-type: none"> i. Aminoasit ii. Glukoz iii. Yağ asidi c. Plasentadan hormon üretimi d. Ekzojen veya endojen glukokortikoid maruziyeti 3. Fetal genetik yapı
--

Fetal gelişimin yeterliliğini gösteren çeşitli ölçümler vardır. Bunlar doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, göğüs çevresi, karın çevresi, ponderal indeks gibi yenidoğana ait birtakım özelliklerdir. Fakat en yaygın olarak kullanılanları; doğum ağırlığı, boy ve baş çevresidir (2, 4). Özellikle doğum ağırlığı intrauterin gelişimin güvenilir bir göstergesi olup, ilk yılda hayatta kalmanın, çocuk ve yetişkin sağlık durumunun önemli bir göstergesidir (3, 4). Sağlıklı term bebeklerin doğum ağırlığı 2500 gr ile 4000 gr (10. ve 90. persantil) arasında değişebilir (4).

Düşük ya da yüksek doğum ağırlıklı bebekler doğum sonrası en çok risk taşıyan bebeklerdir (17). Fetal büyümedeki sorunların kısa ve uzun dönemde etkileri vardır. Fetusun iri olması doğum eyleminin güçlüğü nedeniyle anne ve bebek için sorunlar oluştururken çok küçük olması da bebek için ciddi sorunlara neden olabilir. Bu süreci etkileyen endokrinolojik faktörlerin anlaşılması bebeklerin klinik bakımları ve yaşamın ileri dönemlerindeki tıbbi izlemleri açısından toplum sağlığının geliştirilmesine katkıda bulunacaktır (12).

2.2. FETAL PROGRAMLANMA

Erişkin hastalıkların fetal orijini hipotezi ilk kez Barker ve ark. tarafından 1986 yılında ortaya atılmıştır (7). Bu hipotez fetal dönemdeki çevresel faktörlerin özellikle de beslenmenin, erişkin yaşamdaki metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların erken programlanmasında rol aldığını ifade etmektedir. Dolayısıyla bu hipoteze göre intrauterin çevredeki değişiklikler fetal gen ifadesini değiştirmekte ve bunun sonucu ileri yaşlarda ortaya çıkabilmektedir. Fetüsün beslenmesi ve endokrin durumdaki değişiklikler; metabolizma, fizyoloji ve yapısında kalıcı gelişimsel adaptasyonla sonuçlanabilmektedir. Dolayısıyla kişi erişkin hayatta metabolik, endokrin ve kardiyovasküler hastalıklara eğilimli hale gelmektedir (8). Nitekim epidemiyolojik ve deneysel deliller İUBG'nin erişkin dönemde kardiyovasküler, metabolik ve diğer kronik hastalıklara zemin hazırladığını göstermektedir (7, 8, 10, 18, 19).

2.3.FETAL BÜYÜMEYİ UYARAN HORMONLAR

2.3.1.İnsülin

İnsülin fetal büyüme üzerinde en fazla etkisi olan hormonlardan biridir (20). İnsanda 11. kromozomda bulunan insülin geninin transkripsiyonunu kontrol eden kısmındaki tandem bölge (VNTR) heterojenitesi ile bebeğin doğum boyutları arasında ilişki bulunmuştur (21).

Gebeliğin geç dönemlerinde insülin eksikliği olan bebeklerde bütün dokuları eşit derecede etkileyen simetrik büyüme geriliği olur (22, 23). Hiperinsülinemik bebekler ise iri doğarlar, bu durumda yağ dokusu diğer dokulara oranla daha fazla artmıştır. Her iki durumda da bebeğin büyümesi etkilendiği halde doku farklılaşmasında bir problem olmaz. Yani insülin dokuların olgunlaşmasında değil de büyümesinde etkilidir (22).

İnsülinin glukoz ve aminoasit metabolizması üzerine anabolik etkisi fetal büyümeyi sağlayan en önemli faktörlerden biridir. İnsülin, glukozun fetal hücrelere girmesini sağlar ve fetüsün hücre içi metabolizması anabolik yöne kayar (23, 24). Aynı zamanda fetal dolaşımdaki glukoz azaldığı için plasentadan düşük glukoz seviyesi olan tarafa doğru (anneden fetüse) glukoz geçişi kolaylaşır. Fetal dokulara alınan glukoz hem oksidatif hem de nonoksidatif yollarla kullanılır. Fetüsün glukoz kullanması ve oksidasyonu direk olarak fetal sirkülasyondaki insülin seviyesi ile ilişkilidir (24, 25). İnsülin eksikliğinde fetal

dokular tarafından besinlerin alınması ve kullanımı azaldığından, fetal büyümede bir yavaşlama ile sonuçlanır (26).

Yakın tarihli bir çalışma insülinin venöz kord kan konsantrasyonlarının doğum ağırlığı ve boyu ile korele olduğunu, gebelik haftasına göre küçük (SGA) yenidoğanlarda kord insülin seviyesinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir (27). Verhaeghe ve ark. da normal yeni doğanlara kıyasla SGA yeni doğanların kord kanında insülin konsantrasyonunun daha düşük olduğunu bulmuştur (28). Annedeki insülin eksikliği fetusun insülin düzeyini artmasına rağmen anne insülin düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında korelasyon bulunmamıştır (27). Annedeki hiperglisemiye yanıt olarak fetüsün insülin üretimini arttırdığı ve fetal insülindeki bu artışın diyabetik gebeliklerde gözlenmiş olan büyümedeki artış ve makrozomiden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (29).

Fetüsün insülin seviyesi ile plasentanın büyüklüğü arasında pek fazla ilişki olmadığı anlaşılmıştır. İnsülinin plasental glukoz transportörlerinin miktarını değiştirerek fetüsün glukoz metabolizması üzerinde indirek etki yaptığı bilinmektedir (30).

2.3.2.İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (IGF-I, IGF-II)

IGF-I ve IGF-II'nin serum konsantrasyonları gebe kadınlarda gebe olmayan kadınlardan daha yüksektir (31) ve konsantrasyonlar üçüncü trimesterde daha da artar (32). Bu veriler IGF'lerin postnatal büyüme gibi fetal büyümenin düzenlenmesinde önemli bir role sahip olduklarını düşündürmektedir (33). Annedeki IGF üretimi plasentadan kaynaklanan hormonal sinyaller tarafından uyarılır. Plasental büyüme hormonu ve insan plasental laktojeni sınıtyotroblastlar tarafından sentezlenir, anne dolaşımına salıverilir ve orada IGF-I üretimini uyarır (34). Plasental laktojen fetal dolaşıma da salıverilir ve fetal IGF aksını uyarır (34). Gebeliğin ilerlemesi ile IGF-I, IGF-II ve IGFBP-3'ün fetal serum konsantrasyonları önemli ölçüde artar, en büyük artış IGF-I'de görülür (35).

IGF-I ve IGF-II amino asit dizileri insülininkine benzeyen polipeptidlerdir (36). Mitojenik özellikleri vardır, somatik hücre büyümesini ve proliferasyonunu indüklerler ve plasentadan glukoz ve aminoasitlerin geçişini etkileyebilirler (37). Hem hayvan modelleri hem de insan çalışmalarında IGF aksındaki değişikliklerin fetal büyümeyi etkilediği bulunmuştur (20).

Çok sayıda çalışma normal zamanında doğmuş tekil bebeklerde kord kanı IGF-I'i ve doğum ağırlığı arasında pozitif bir ilişki bulmuştur (38-40). IGF-I ve IGF-II genleri

çıkarılmış hayvan deneklerde düşük doğum ağırlığı yanı sıra fetal dokularda gelişme noksanlığı da olur (9). İnsanda ise IGF-I mutasyonu ciddi intrauterin ve postnatal büyüme geriliği ile sonuçlanır (21). Ancak bazı çalışmalar normal zamanında doğmuş infantlarda kord kan IGF-I'i ve doğum ağırlığı arasında her hangi bir ilişki gösterememiştir (41, 42).

IGF-I reseptörü, hem IGF-I hem IGF-II tarafından kullanıldığı için IGF-I reseptör defekti olursa çok ağır büyüme geriliği olur ve yenidoğan döneminde ölümle sonuçlanır (43). IGF-II temizleyici reseptör mutasyonu olan hayvan deneklerde aşırı IGF-II bulunması sistemik makrozomi ve organomagaliye yol açar (44). IGF-I ve IGF-II nin fetal dokularda büyüme uyardığı pek çok hayvan deneyi ile kanıtlanmıştır (45). İnsanda büyük kohort çalışmalarda doğum ağırlığı ile IGF-I polimorfizminin ilişkisi bulunmuştur (45).

IGF-I fetal plazmadaki glukoz ve oksijen seviyesine IGF-II ye göre çok daha duyarlıdır. Muhtemelen IGF-II büyüme bilgisi taşıırken, IGF-I besleyicilerin varlığına göre büyüme sağlar (46). IGF ler hücre döngüsünün safalarına etki ederek hücrelerin çoğalma, değişme, idame, yenilenme ve apoptozisinde rol oynarlar. Yani fetüsün büyümesinde ve fetal doku ve hücrelerin adult şekline dönüşmesinde önemli görevleri vardır. Ayrıca fetal metabolizma üzerinde anabolik etkileri vardır; IGF-I insülin kadar olmasa da hücrelerin glukoz kullanımını ve protein sentezini artırır (45, 46).

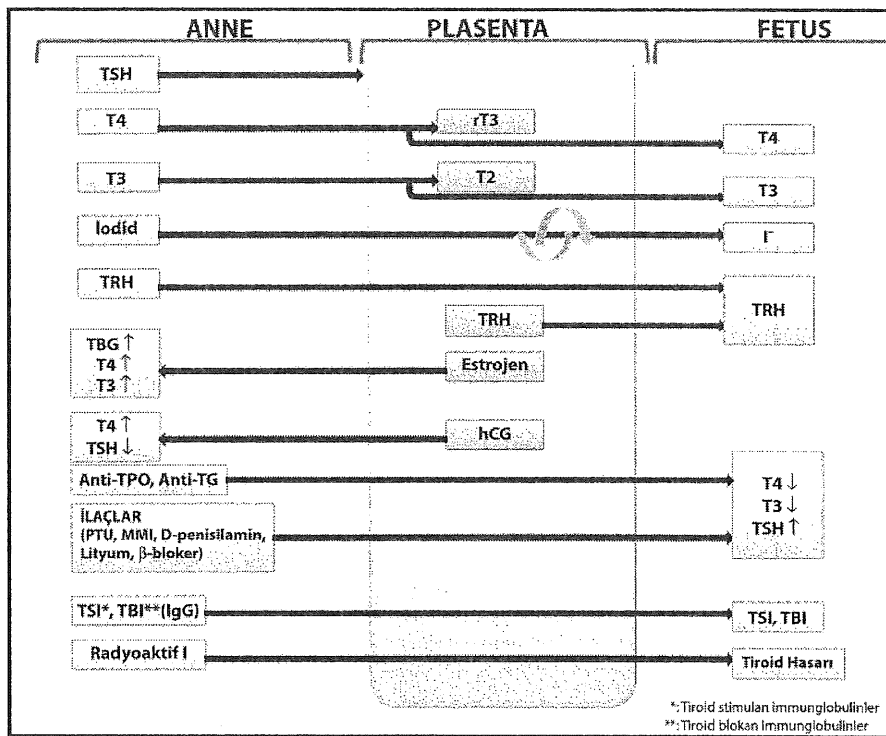
IGF lerin fetal büyüme üzerine başka bir etkisi de plasentayı büyütme olabilir (9). Özellikle IGF-II plasenta büyümesinde önemli rol oynar. IGF-II geni olmayan deney hayvanlarının plasentaları normalin yarısı kadardır, bunun aksine aşırı IGF-II yüklenen hayvanların fetüslerine kıyasla plasentaları çok daha büyük olur (47, 48). Buna karşılık IGF-I plasenta boyutları üzerine çok az etkilidir. Ancak besleyicilerin plasental transferinde önemli rol oynar. Sonuç olarak IGF-I intrauterin hayatta besinlerin büyüme programlamasında anahtar rol oynar (49, 50).

2.3.3.Tiroid Hormonları

Tiroid bezi başta iskelet ve santral sinir sistemi olmak üzere organların gelişmesinde rol alır. Ayrıca termogenez, lipid ve karbonhidrat metabolizmasında önemli rol üstlenmektedir.

Gebeliğin ilk 12-20 haftasında bebeğin tiroid hormon gereksimi anneden plasenta yoluyla geçen tiroksin (T4) hormonu ile sağlanır. Sekiz-10. haftada bebeğin tiroid bezinin folikül yapısı gelişir ve 12. haftadan itibaren tiroid hormon sentezi başlar. İntrauterin

hayatın özellikle ilk iki trimesterinde annenin tiroid hormonlarının plasenta yoluyla bebeğe geçmesi fetal gelişim ve santral sinir sisteminin olgunlaşması için hayati önem taşır (51). Fetal tiroid bezi kendiyle ilgili tiroid problemleri dışında, plasenta ve anneye ait faktörlerden etkilenmektedir. Bunlar arasında annenin tiroid hormon düzeyi, iyot alımı, kullandığı ilaçlar, tiroid stimulan hormon (TSH) reseptörü uyarıcı veya inhibe edici antikorlar önemlidir (52). Anne ve bebek arasındaki plasenta aracılıklı tiroid hormonları, antikor ve ilaç geçişleri şekil 1' de verilmiştir.



Şekil 1. Anne ve bebek arasındaki plasenta aracılıklı tiroid hormonları ve antikor geçişleri (52)

Fetal plazmada triiyodotirozin (T3) ve T4 ün inaktif metaboliti olan revers T3 (rT3) bulunur, gelişim sürecinde plazmada T3 seviyesi artarken rT3ün azalır (53, 54). Fetal hipotiroidide kas kitlesinin azalması nedeni ile asimetrik İUBG meydana gelir (9). Tiroid hormonlarının fetal sinir sistemi, iskelet, cilt, akciğer ve kas dokusu gelişimde rol oynadığı bilinmektedir (54, 55). Tiroid hormonları özellikle fetusun nörolojik gelişimde önemli rol oynarlar. Gebeliğinde aşikar ve subklinik hipotiroidisi olan annelerin bebeklerinde önemli nörolojik gelişim problemleri bildirilmiştir. Ancak tiroid hormonlarının fetal büyümeye etkisi fazla araştırılmamıştır. Gebeliğinde hipotiroidi veya kontrolsüz Graves hastalığı olan

annelerin SGA'lı bebeklerinin olduğu bildirilmiştir (56, 57). Ayrıca tiroid hormon direnci olan infantlarda düşük doğum ağırlığı saptanmıştır (58). Bu gözlemler hem anne hem de fetusun tiroid hormon düzeylerinin doğum ağırlığını etkilediğini göstermektedir. Shields ve ark. nın çalışmasında normal gebelik sonrası doğan bebeklerde; kord sT4 seviyesi ile doğum ağırlığı, boyu ve plasenta ağırlığı arasında pozitif korelasyon, anne sT4 seviyesi ile doğum ağırlığı, boyu ve plasenta ağırlığı arasında negatif korelasyon saptanmıştır (58).

Tiroid hormonları doku değişimini uyarırken IGF oluşumunu artırır, aynı zamanda oksijen kullanımını artıracak şekilde metabolizmayı hızlandırır (59). Yani tiroid hormonları enerjinin kullanılabilirliğini artıran sinyal olarak etki yapar ve fetal gelişimde rol alır. Tiroid hormonları plasentanın gelişiminde de erken dönemden itibaren çok önemli rol oynar. Plasentanın sadece büyümesi değil, olgunlaşması ve çeşitli transpörterlerin meydana çıkmasında önemli rolleri vardır. Böylece sağlıklı bir plasenta oluşumunu sağlayarak dolaylı yoldan fetal büyüme üzerine etkileri vardır (59).

2.4. PLASENTA

Plasenta sadece memeli hayvanlarda bulunan geçici bir organ olup, anne ve fetus arasındaki besleyici maddeler ve gaz değişiminin yapıldığı başlıca yerdir (60). Plasenta iki elemanı bulunan, anne ve fetusa ait bir organdır. Koryon kesesinden gelişen bir fetal kısım (koryon plağı) ve endometriumdan köken alan bir maternal kısmı (desidua bazalis) içerir (61).

2.4.1. Plasentanın Gelişimi:

Döllenmiş yumurta yani zigot ilk 72 saatlik mitoz bölünmelerini gerçekleştirdikten sonra artık 8-16 hücreli morula safhasına gelmiş olur. Bu dönemdeki hücrelere blastomer, bu dönemdeki gebelik ürününe ise blastokist denir. Blastokist implantasyon için hazır bir yapıdır ve uterin kaviteye yerleşir. Blastokist gelecekteki fonksiyonlarını belirleyecek olan embriyoblastlar ve trofoblastlar olarak adlandırılır iki hücre grubuna ayrılırlar. Embriyoblastlar embriyo ve amniona köken oluşturur. Trofoblastik doku da gebeliğin sürdürülmesi için gerekli olan plasentanın temelini oluşturur. Trofoblastik doku sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast olarak adlandırılan iki hücre grubunu içerir (62).

Normalde menstrüal siklus sonu dökülerek uzaklaştırılan endometrium kontrasepsiyon sonrası desidua halini alır. Gebelik endometriumu olan desidua

implantasyonun olduğu bölgede “desidua bazalis” adını alır. Desidua bazaliste villus yapılar yer alır ve plasentanın temel fonksiyonel ünitesi olan kotiledonların ana yapıtaşlarını oluşturur (63). Plasentanın en küçük yapısal ve işlevsel birimi kotiledondur. Her bir kotiledon tek bir spiral arterin terminal dalı ile kanlanır.

Term bir plasentada ortalama olarak 100 kotiledon bulunması beklenir. Birkaç kotiledon bir araya gelerek lobulleri, lobuller de bir araya gelerek lobları oluşturur. Makroskopik olarak gözlemleyebildiğimiz yapı lobullerdir. Gelişimini tamamlamış plasenta yaklaşık 22 cm çapında, 2–2.5 cm kalınlığında ve 500–650 gr ağırlığında disk biçimindedir (64-66).

2.4.2. Plasentanın İşlevleri:

Plasenta ve umbilikal damarlar, anne ve fetus arasında madde değişimini sağlayan taşıyıcı bir sistem görevi yapar. Besleyici maddeler ve oksijen plasentayı geçerek anne kanından fetus kanına; artık maddeler ve karbonmonoksit ise plasentayı geçerek fetus kanından anne kanına geçerler (60).

Plasentanın metabolizma, transport ve endokrin olmak üzere 3 fonksiyonu vardır.

1. Metabolizma fonksiyonları:

Plasenta erken gebelik döneminde embriyo ve fetus için besin ve enerji kaynağı oluşturan glikojen, kolesterol ve yağ asitlerini sentezler.

2. Transport fonksiyonları:

Gazlar, su, vitamin (A, C, D vitaminleri), elektrolitler, hormonlar (testesteron, bazı sentetik progesteronlar), artık ürünler (karbondioksit, üre, ürik asit), bazı ilaçlar ve enfeksiyon ajanları plasentadan geçebilir.

Kan damarları villuslar içinde yoğun bir arterio-venöz kapiller sistem oluşturur. Böylece fetus kanı ile anne kanı birbirlerine yaklaşırlar. Bu sistem anne ve fetus kan akımları arasındaki metabolizma ve gaz değişimini gerçekleştirmek için çok geniş yüzey sağlar. Normalde anne ile fetus kanı hiçbir zaman birbirine karışmaz, ancak bazan çok az miktarda fetal kan, maternal dolaşıma plasenta zarında ortaya çıkan küçük defektlerle karışabilir (61).

Plasenta ve anne kanı arasında iki yönlü madde taşınması, plasenta zarının çok geniş bir yüzey içermesi nedeniyle kolaylaştırılmıştır. Neredeyse tüm maddeler dört esas

taşınma mekanizmasından (basit difüzyon, kolaylaştırılmış difüzyon, aktif taşınma ve pinositoz) birisi aracılığıyla plasenta zarından taşınırlar (61).

Elektrolitler kendi geçiş hızına bağlı olarak serbestçe geçiş yaparak önemli miktarlara ulaşabilirler. Anne sıvı aldığı anda, alınan sıvı fetusa geçer ve fetusun sıvı-elektrolit dengesini etkiler. Üre, ürik asit ve bilirubin, basit diffüzyonla plasenta zarını geçerler ve hızlı bir şekilde atılır (67).

Protein yapısındaki hormonlar, yavaş geçiş yapan tiroksin ve triiyodotironin dışında embriyo ya da fetusa önemli miktarlarda ulaşamazlar. Steroid hormonlar, serbest halinden çok konjuge olmamış haliyle plasenta zarını geçerler (60, 67).

3. Endokrin fonksiyonları:

Sitotrofoblastlar; hipotalamus gibi kortikotropin salgılatıcı hormon, gonadropin salgılatıcı hormon, tirotropin salgılatıcı hormon salgıladı, sinsityotrofoblastların ise hipofiz benzeri adenokortikotrop hormon, insan koryonik gonadotropini ve insan koryonik tirotropin ve plasental büyüme hormonu salgıladı saptanmıştır (62, 68). Bunların dışında plasentadan östrojen, progesteron, 17- hidrokspogesteron gibi steroid yapısındaki hormonlar ve IGF-I, IGF-II, leptin, aktivin, inhibin gibi büyüme faktörleride salgılanmaktadır (68).

2.4.3. Plasentanın Fetal Büyümeye Etkisi

Plasenta anne ve fetus arasında besin ve atıkların değiş tokuş edildiği yerdir. Değiş tokuş için toplam plasental yüzey alanı gebeliğin sonunda 11 m² olur (69). Hem plasental villus yüzey alanı hem de plasental hacim azalması fetal yetersiz büyüme ile sonuçlanır. (69, 70). Fetusun yeterli büyümesi için plasentanın sağlıklı büyümesi zorunludur. SGA yenidoğanlar, uygun olarak büyümüş yenidoğanlara kıyasla anlamlı olarak azalmış plasenta ağırlığına sahiptir (71). Plasenta işlevinin bir kaç yönü insan fetal büyüme ve gelişmesi için kritiktir; bunlar yeterli trofoblast invazyonu, gebelik sırasında uteroplazental kan akımında artış, anneden fetuse glukoz ve aminoasitler gibi besinlerin taşınması ve büyümeyi düzenleyen hormonların üretimi ve taşınmasıdır (70, 71).

Birçok araştırmacı plasenta ağırlığının doğum ağırlığına direkt etkisi olduğunu bildirmiştir (72, 73). Sanin ve ark. plasenta ağırlığı ile doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon saptamışlar ve doğum ağırlığındaki her 1,98 gr'lık değişimde plasenta

ağırlığında 1 gr arttığı gözlemlenmiştir (74). Ruth E. Little ve ark. plasental ağırlık ile doğum ağırlığı arasında korelasyon olduğunu ancak bebeğin boyu ve ponderel indeksle ilişki olmadığını bildirmiştir (75). Diğer bir çalışmada ise plasenta ağırlığı ile doğum ağırlığı, boyu, doğum ağırlığı/boy oranı ile pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (76).

2.5. GHRELİN

Ghrelın, gastrointestinal sistem tarafından üretilen, santral etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığı düzenlenmesinde görev alan bir peptit hormondur. Keşfinin ilk yıllarında vücutta, büyüme hormonu salınımını arttırıcı bir hormon olarak görülse de, son yıllarda iştah ve vücut ağırlığının düzenlenmesi üzerine etkileri daha çok dikkat çekmektedir (77).

2.5.1. Ghrelinin Yapısı ve Fizyolojisi

Ghrelın, ilk kez 1999 yılında Kojima tarafından büyüme hormonu salgılatıcı reseptörün doğal ligandı olarak farelerin midesinde tanımlanmıştır (78).

Ghrelın öncülü (preproghrelın) 117 aminoasit'den oluşur. Salınmadan önce sitoplazmada enzimatik bir işlemde geçer, üçüncü pozisyonundaki serin'e n-octanoyl eklenir ki bu da ghrelın'ın GH salgılatıcı etkinliği için gereklidir. Bu post translasyonel değişim, ghrelın molekülüne kazandırdığı hidrofobik özelliğiyle beyin dokusuna, özellikle de hipotalamus ve hipofiz'e geçişine imkân sağlamaktadır. Post translasyonel değişim sonrası, 28 aminoasit ve 3314 dalton moleküler ağırlığa sahip olan etkin formu olan ghreline dönüşür (79, 80).

Ghrelinin salgılanması temelde diürinal ve pulsatil özelliktedir. Ghrelinin plazma ömrü yaklaşık 30 dakika gibi kısadır. Ghrelinin salınımı gün boyunca artarak 01:00'de pik yapmakta ve daha sonra azalarak sabah 09:00'da en düşük seviyeye inmektedir. Ghrelın düzeyi yemek yemekle de ilişkilidir. 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 (81).

Ghrelın üretimi ile ilgili vücutta iki hücresel alan tanımlanmıştır. Birincisi gastrik fundustur ki büyük oranda ghrelın üretiminin yapıldığı yer bu alandır. Ghrelın içeren bu hücreler kapillerlerin uç kısımlarında bulunur fakat lümenle bağlantısı bulunmaz. Bu da

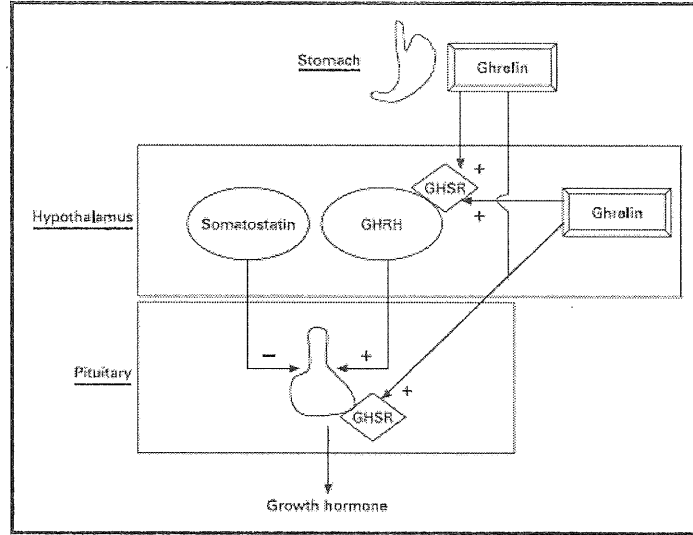
sekresyonun intestinal lümen içine değil, plazma içine doğru olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, dolaşımda bulunan ghrelinin majör kaynağı midedir (82).

Ghrelin üretiminde temel olan ikinci alan santral sinir sistemindeki nöronal hücre grubudur (83). Ghrelinin invitro olarak hipotalamustan salındığı gösterilmiştir. Lateral hipotalamus, arkuat, ventromedial, dorsomedial çekirdek, ependimal tabaka ve üçüncü ventrikülden salınmaktadır. Arkuat nükleustaki ghrelin içeren nöronlar Nöropeptid Y (NPY) ve Agouti-related protein (AgRP)'yi aktive ederek yiyecek alımını arttırmaktadır (83).

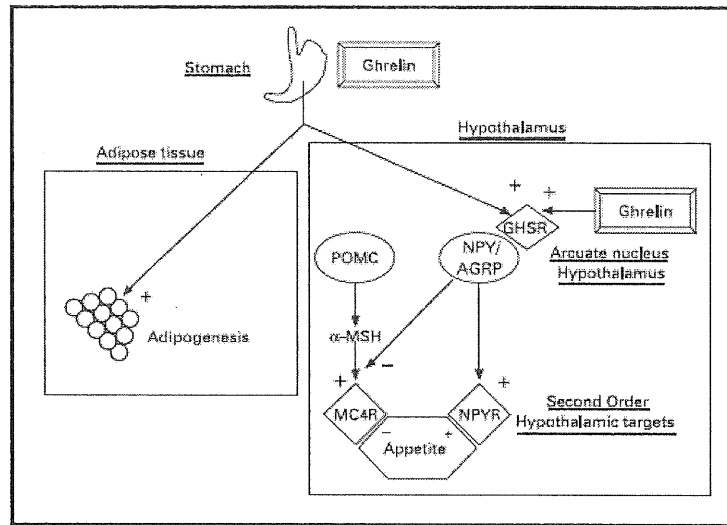
Ghrelin mRNA'sının ekspresyonu az miktarda plasenta, testis, böbrek, hipofiz, prostat, ince barsak, pankreas, beyin ve diğer birçok organda gösterilmiş olması, onun birçok biyolojik aktivitede düzenleyici rol oynayan bir peptid olduğunu göstermektedir (82, 84, 85).

2.5.2. Ghrelinin Etki Mekanizması

Büyüme hormonu salgılatıcıları (GHS), büyüme hormonu (GH) salgılamasını tetikleme yeteneğine sahip olan ve bunu özelleşmiş reseptörleri vasıtasıyla gerçekleştiren bir grup sentetik bileşiklerdir. Bu bileşiklerin hipofizer GH salınımına yol açtığı gösterilmiştir (86). GH Salgılatıcı Reseptör (GHS-R) ilk kez 1996'da tanımlanmıştır ancak bu reseptöre bağlanan ligand, ghrelin bulunana kadar tanımlanamamıştı. Ghrelin güçlü bir büyüme hormonu endojen salıcısıdır (Şekil 2) (87, 88). Ghrelinin GH salınımını artırması sonucu insulin direnci ve glikoneogenez artar ve dolaşımdaki glukoz düzeyleri yükselir (89). Ayrıca sitozolik serbest Ca^{2+} konsantrasyonunu artırır ve insulin sekresyonunu stimüle eder (90). Arkuat nükleustaki ghrelin içeren nöronlar NPY ve AgRP'yi aktive ederek yiyecek alımını arttırmaktadır (Şekil 3) (83, 88).



Şekil 2. Ghrelin'in büyüme hormonu salgılanmasını uyarıcı etkisi (88)



Şekil 3. Ghrelin'in yiyecek alımını artırıcı etkisi (88)

2.5.3. Ghrelin ve Gebelik

Ghrelin salgılayan hücrelerin fetal dokularda da gösterilmiş olması bu hormonun hem intrauterin hem de ekstrauterin hayatta metabolizma ve büyüme üzerinde önemli roller oynadığını düşündürmektedir (91, 92).

Kan ghrelin düzeyleri ile doğum ağırlığı, boy ve başçevresi arasında negatif ilişki bulunmaktadır (93, 94). Prematüre bebeklerde ponderal indeks ile ghrelin düzeyleri arasında bir ilişki olmamasına rağmen zamanında doğan bebeklerde belirgin negatif ilişki saptanmıştır (93). Düşük ponderal indekse sahip bebeklerde yüksek ponderal indekse sahip

olan bebeklere göre ghrelin düzeyleri daha yüksektir. Gebelik haftasına göre küçük olan bebeklerle büyük olan bebeklerde de aynı bulgular vardır. Prematüre bebekler ponderal indeks ve gebelik haftası boyutlarına göre gruplara ayrıldıklarında ghrelin düzeyleri arasında zamanında doğmuş bebeklerde gözlenen fark ortaya çıkmamaktadır (93). Böylece ghrelinin metabolizma ve iştah üzerine olan etkilerini gebeliğin geç döneminde göstermeye başladığı düşünülebilir. Gebeliğin son dönemlerinde ghrelin, besin alımını uyararak, yağ dokusunu, glukoz düzeylerini ve büyüme hormonu salınımını artırarak bebeği uterus dışındaki hayata hazırlıyor olabilir (91, 95). Hayatın ilk iki yılında ghrelin düzeyleri diğer yaşlara göre daha yüksektir. Ekstrauterin hayatın başlangıcında büyüme hormonu, büyüme ve gelişme üzerinde etkilerini göstermeye başlar. Bu devrede ayrıca metabolizma ve besin alımı açısından da önemli değişiklikler oluşmaya başlar. Daha sonra ghrelin düzeyleri yaşla birlikte azalır.

Göbek kordonu ghrelin düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında negatif ilişki vardır. Gebelik yaşına göre küçük bebeklerde ghrelin konsantrasyonları daha fazla olup, bu fark gebelik yaşının ilerlemesi ile azalmaktadır. Gebelik yaşına göre küçük bebeklerde ghrelin düzeylerinin yüksek olması, ghrelinin pozitif enerji dengesinde yer aldığını gösteren kanıtlardan biridir. Anoreksiya nervozalı hastalarda yüksek, obeslerde düşük olması yine dikkati aynı noktaya yöneltmektedir. Doğum haftasına göre küçük bebek ne kadar prematür olursa ghrelin düzeyi o kadar yüksek olmaktadır (96). Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, artmış metabolik gereksinimlerin sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ghrelinin yenidoğanlarda, aynı erişkinlerde olduğu gibi iştahı arttırdığı ve besin alımını uyardığı düşünülmektedir (97). İnsan göbek kordonu kanında özellikle gebelik yaşına göre küçük bebeklerde yüksek olması, ghrelinin intrauterin malnütrisyonla verilen fetal adaptasyon cevabında önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

2.6. ADİPOİTOKİNLER

Yağ dokunun sadece enerji metabolitlerini depolayan pasif bir doku olmayıp, çeşitli metabolik uyarıları algılayan ve tüm vücudun enerji dengesini etkileyecek faktörler salgılayan önemli bir endokrin doku olduğu bilinmektedir (98). Yağ dokusu adipositokinler olarak adlandırılan biyolojik yönden aktif çeşitli moleküller salgılar. Adipositokinler içerisinde leptin, rezistin, adiponektin, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), adipsin, visfatin, vaspin, retinol bağlayıcı protein, kompleman faktör C3Q ve faktör B,

interlökin-6, plazminojen aktivatör inhibitör-1, heparin bağlayan epidermal büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörü yer alır (99).

2.6.1. Leptin

2.6.1.1. Leptinin Yapısı ve Fizyolojisi

Leptin kelimesi, Yunanca zayıf anlamına gelen "*leptos*" kelimesinden türetilmiştir. İlk kez 1994 yılında Friedman ve ark. tarafından tanımlanan leptin, adipositlerde sentezlenerek dolaşıma salınan 16-kDa ağırlığında 167 aminoasitlik hidrofilik proteindir (100, 101). Amino terminal sekretuar sinyal parçasını 21 aminoasidi oluşturur ve işlem sırasında sinyal parçası çıkartılır, dolaşımdaki leptin 146 aminoasitli bir protein olarak kalır.

Leptin tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin 6, lökemi inhibitör faktör, granülosit stimüle edici faktör gibi sitokin ailesine ait proteinler ile yapısal benzerlik gösterir, bu nedenle sitokin benzeri madde olarak da tanımlanır (102). İnsanda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan ob/ob geninde kodlanmaktadır. İlk defa ob/ob mutant farelerde bir mutojenik gen ürünü olarak belirlenmiştir (100, 103).

Leptin plazmada serbest ve bağlı formda bulunur (104-106). Bağlayıcı proteinin leptin reseptörünün eriyebilir formu olduğu varsayılmaktadır (105). Leptinin salınımında regülatör olarak rol oynayan faktörler olarak glukokortikoidler, östrojenler, insülin proinflamatuvar sitokinler (IL-1, TNF- α , lipopolisakkaritler) in vitro olarak leptin sekresyonunu stimüle ederken, testosteron, tiroid hormonları, β 3-adrenerjik reseptör agonistleri ve forbol esterleri direk olarak leptini inhibe ederler (102, 103, 107-109).

Ob geninin ürünü olan leptin, başlıca beyaz yağ dokusunda ve daha az miktarda da plasental trofoblastlar, kalp, kemik, saç folikülü gibi fetal doku hücreleri, mide fundus epiteli, koryokarsinoma hücrelerinde üretilen bir hormondur (110-113).

Leptin'in dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve pulsatif olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Diurnal bir ritmi vardır ve sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner (114-115). Diurnal salınımından uygunun indüklediği serum insülin, glukoz ve büyüme hormonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir (114).

2.6.1.2. Leptinin Etki Mekanizması

Santral sinir sistemi üzerine olan etkileri ile yeme alışkanlığında ve enerji dengesinin kontrolünü sağlayan, ayrıca metabolizmanın düzenlenmesi, cinsel gelişim, üreme, hematopoez, immünite, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, anjiyogenez ve osteogenezis’de de önemli fonksiyonları olan bir hormondur (104, 116-120).

Leptin reseptörünün mRNA’sı yoğun şekilde arkuat nükleusta, daha az miktarda ise hipotalamusun ventromedial ve dorsomedial çekirdeklerinde bulunur (110). Santral sinir sistemindeki bu reseptörler aracılığı ile besin alımı ve vücut ağırlığının regülasyonunu sağlar (121).

Leptin vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak dolaşımda bulunur ve santral sinir sistemine de plazma seviyeleri ile orantılı olarak geçer (122, 123). Leptinin santral sinir sistemine transportunun mekanizması bilinmemektedir. İnsanlarda ve farelerde beyinde kapiller endotelde ve küçük damarlarda aktif transportla alındığı gösterilmiştir. Spesifik reseptörlerine bağlanarak kan beyin bariyerini geçmesi başlıca hipotalamusta olur (121, 122). Leptinin kan beyin bariyerini geçtikten sonra etkisini ortaya koyduğu gösterilmiştir. Burada leptin, NPY’nin aktivitesini azaltır böylelikle besin alımının azalmasına, sempatik tonusun ve enerji harcanmasının artmasına neden olur (124). Hipotalamik leptin stimülasyonu melanokortin-4 reseptörüne bağlanan melanosit stimüle edici hormon seviyesini artırır. Melanosit stimüle edici hormon gıda alımında azalma, sempatik tonusta artma, enerji harcanmasında artma gibi kilo alımının tersine olan değişiklikleri indükler. Ek olarak leptin gıda alımının azalmasına yardımcı olan kortikotropin salgılatan hormonun da salınımını uyarır (103, 104).

Açlık, leptin düzeylerini azaltır, vücut yağ rezervi beslenme ile düzeltildiğinde leptin düzeyleri normal değerlerine döner. Leptinin invitro adipositler üzerinde lipolitik etkisi olmaktadır (125). Serum leptin düzeyi ile açlık insülin konsantrasyonu ve insülin rezistansı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Leptinin insülin üzerine genellikle inhibitör etkisi olmaktadır. Bu etkinin sempatik sinir sistem aracılığı ile olduğu düşünülmektedir (126).

Leptin adipositlerden salgılandığı için adipositlerin sayı ve büyüklüğündeki artış serum leptin konsantrasyonunun artışı ile birlikte (127). Serum leptin düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve cilt altı/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır (127,128)

2.6.1.3. Leptin ve Gebelik

Leptinin otokrin / parakrin mekanizmalarla gebeliğin sürdürülmesinde önemli bir rolü vardır. Leptin trofoblast invazyonunu, plasentanın büyüme ve anjiogenezini düzenler (129, 130). Fare ve ratlarda kıkırdak, kemik, akciğer, böbrek, testis ve hipotalamus gibi birçok fetal dokuda leptin reseptör mRNA ekspresyonunun gösterilmesi leptinin fetüste biyolojik bir fonksiyonu olduğunu düşündürmektedir (131).

Gebelikte leptin konsantrasyonu, gebe olmayan döneme göre yüksektir (132, 133). Yapılan çalışmalarda leptin konsantrasyonlarının 2. trimesterde pik yapıp, doğuma kadar yüksek kaldığı ve konsantrasyonlarının doğumdan hemen önce düştüğü bildirilmektedir (133, 134). Leptinin plasenta, amniotik membran, amnion mayı ve koryonik villuslarda gösterilmesi, bu dokularda salgılandığı bilinen hormonlarla birlikte fetoplasental fizyolojide doğrudan bir rolü olduğunu düşündürmektedir. İnsan plasentasında leptin varlığı özellikle sinsitiyotrofoblastların sitoplazmasında immunhistokimyasal olarak gösterilmiştir (135).

Leptin geni fetal kan ile direkt kontakt halinde olan villöz vasküler endotelial hücrelerinde de eksprese edilir. Plasental leptin içeriği gestasyonel yaşla artar ve östradiol ve insan koryonik gonadotropin beta (beta-hCG) ile pozitif korelasyon gösterir (136). Primer amnion hücre kültürlerinde, amnion hücrelerinin de leptin üretmesi, amnion sıvısındaki leptinin potansiyel bir kaynağı olabileceğini düşündürmektedir (135).

Gebelikte maternal dolaşımdaki yüksek leptin konsantrasyonları artmış plasental üretim, adipoz dokudan artmış salınım veya serum bağlayıcı proteinlerin düşük olmasına bağlı olabilir (137). Diğer yandan insanlarda artmış maternal leptin konsantrasyonlarının plasental orijinli olduğunu gösteren bulgular da vardır; örneğin, plasentanın çıkışından sonra maternal leptin konsantrasyonunda akut olarak gebelik öncesi değerlere düşüş izlenir (138).

Leptinin olası görevleri arasında; gebeliğin endokrin cevaplarının kolaylaştırılması, maternal yakıt homeostazının (depolama ve kullanımı) korunması, fetal büyüme ve gelişmenin sağlanması bulunmaktadır (139).

Leptin gebeliğin devamı için de önemlidir. Yapılan çalışmalarda abortuslarda düşük leptin konsantrasyonları, preeklampsi ve diyabette ise yüksek leptin konsantrasyonları saptanmıştır. Tüm bu durumlar fetoplasental ünitenin anormal gelişimiyle birlikte (140).

2.6.2. Adiponektin

Adiponektin, yağ dokusundan salgılanan, dolaşımında en yüksek düzeyde bulunan adipositokindir ve enerji homeostazisini, glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. Adiponektin antiinflamatuvar, antiaterosklerotik ve antidiyabetojenik bir proteindir. Adiponektinin bilinen en önemli görevi insulin sensitivitesinin düzenlemesine katkıda bulunmaktır (141).

2.6.2.1. Adiponektin Yapısı ve Fizyolojisi

30 kDa büyüklüğünde olan adiponektinin (ACRP30m olarak da bilinir) geni kromozom 3q27 üzerinde “adipose most abundant gene transcript 1” gen bölgesinden kodlanmaktadır. Adiponektin 244 aminoasitten oluşan kollajen benzeri bir plazma proteindir (98, 142). Adiponektin sinyal alanı, kollajene benzeyen N- terminal fibröz domain, bir değişken kısım ve C-terminal globüler domainden oluşur (142).

Adiponektin, başlıca yağ dokusundan salgılanmakla birlikte iskelet kas hücrelerinden, kardiyak myositlerden ve endotel hücrelerinden de salgılanır (98).

Adiponektin serumda çok yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve bu miktar total plazma proteinlerinin %0.01’ini oluşturur (143). İnsan plazmasında adiponektin başlıca 3 formda bulunur: trimer, hegzamer ve yüksek molekül ağırlıklı form (143). Yüksek molekül ağırlıklı formu intrasellüler adiponektinin önemli kısmını oluştururken, dolaşımında düşük molekül ağırlıklı form baskındır. Yüksek molekül ağırlıklı form glikoz ve lipid metabolizmasında toplam adiponektine göre daha etkindir ve adiponektinin aktif formudur (143).

Hem insülin hem de IGF-I visseral adipoz dokudan adiponektin sentezini uyarır (144). Adiponektin sentezi çok çeşitli mekanizmalar tarafından kontrol edilir. İnsülin, adiponektin gen ekspresyonunu ve adiponektinin sekresyonunu stimüle eder (145).

Adiponektinin vücuttan nasıl elimine edildiği hakkında çok az şey bilinmektedir. Ancak renal hastalıklarda plazma adiponektin seviyelerinde artış olması idrarla atılabileceğine dair kanıt sayılabilir (146).

2.6.2.2. Adiponektin Etki Mekanizması

Adiponektin kas dokusunda insüline bağlı glikoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu arttırarak ve bunun yanında hepatik glikoz outputunu azaltarak insülinin metabolik etkilerini arttırıcı etkilere sahiptir (147). Adiponektin insülin duyarlılığını arttırır ve ateroskleroza karşı koruyucu bir etki gösterir (148, 149).

Adiponektin iskelet kasında insülin reseptörlerinin tirozin fosforilasyonunu arttırır (150). Buna bağlı olarak insülin duyarlılığı artmış olur. Adiponektin aynı zamanda 5'-AMP kinazı aktive ederek kas dokusunda yağ asidi oksidasyonunu arttırır ve böylece intramyosellüler yağlanmayı azaltmış olur. Bunun yanında karaciğerde serbest yağ asitlerinin alımını azaltıp yağ asidi oksidasyonunu arttırarak hepatik glikoz outputunu, VLDL ve trigliserit sentezini azaltır. Bunun yanında adiponektin kalp dokusunda apoptozisi iki aşamada azaltır. Bunlardan birincisi kalbe enerji sağlanmasını arttırarak, diğeri ise prostoglandin E-2'nin indüklediği TNF- α yapımını inhibe ederek apoptozisi azaltmaktadır (151).

Kilo kaybı adiponektin sekresyonunun güçlü bir stimülatörüdür (152). Adiponektin serum konsantrasyonu yaş, cinsiyet ve yaşam tarzı gibi birçok faktörden etkilenmektedir.

2.6.2.3. Adiponektin ve Gebelik

Maternal serum adiponektin düzeyleri, maternal vücut ağırlığı ve VKİ ile korelasyon göstermemektedir. Maternal serum adiponektin konsantrasyonları serum glukoz ve insulin düzeyleri ile korelasyon göstermektedir. Altinova ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada adiponektindeki düşmenin, insulin direnci ve gestasyonel diyabet patogenezinde rolü olduğu belirtilmektedir (153).

Kord kanında adiponektin düzeyi ile doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Kord kanında ve doğumdan 4 gün sonra bebek kanında adiponektinin anne kanından daha yüksek olması adiponektinin fetal kaynaklı olduğuna işaret etmektedir. Bu bulgular adiponektinin fetal büyümede etkili olduğunu düşündürmektedir (154).

2.6.3. Rezistin

Rezistin son yıllarda tanımlanan ve sisteinden zengin bir adipositokindir. Kemirgenlerde yağ dokusundan, insanda ise temel olarak monosit ve makrofajlardan salgılanır (98).

2.6.3.1.Rezistin Yapısı ve Fizyolojisi

Rezistin geni 19. kromozomda kodlanmaktadır ve bu genin ürünü olan öncü molekül 108 aminoasitten oluşmaktadır (155). Rezistin, sisteinden zengin C terminal domein proteinleri ailesinin bir üyesidir. Rezistin yaklaşık 12 kD ağırlığındadır ve kristal yapısı; birbirine kovalan olmayan etkileşimlerle tutunan çok sayıda alt birimden oluşur. Polipeptid; karboksiterminalde disülfidden zengin baş kısım ve amino terminalde ise alfa heliks yapısında kuyruk kısımdan oluşur (156). Üç ayrı polipeptidin kuyruk kısmındaki alfa heliks bölümleri bir araya gelir ve üç zincirli yapılar oluşturur, daha sonra zincirler arasındaki disülfid bağları ile bir araya gelerek heksamer oluştururlar (156).

2.6.3.2.Rezistin Etki Mekanizması

Bazı insan ve hayvan çalışmaları rezistini obezite ve glukoz metabolizması ile ilgili bulurken; bazılarında bu ilişki gösterilememiştir (157-159). Kemirgenlerde yağlı beslenmeden sonra plazmada rezistinin yükseldiği ve bu durumun hepatik insülin rezistansının temel sebebi olduğu gösterilmiştir (160). Yine akut veya kronik rezistin infüzyonunun hepatik insülin rezistansına yol açtığı görülmüştür (160, 162). Bazı insan çalışmalarında ise rezistin; santral obezite, insülin rezistansı, ateroskleroz ve inflamasyon ile ilgili bulunmuştur (163, 164).

Son yıllarda rezistin m-RNA'sının fare hipotalamusunda eksprese edildiği ve in vitro olarak rezistinin bazı hipotalamik hormonları aktive ettiği görülmüştür (165, 166). Diğer hormonal (leptin, insülin) ve nutrisyonel (serbest yağ asitleri, glukoz) faktörler gibi rezistinin de hipotalamik yollarla karaciğerden glukoz üretimini ve insülin rezistansını arttırdığını destekleyen çalışmalar da bulunmaktadır (160).

2.6.3.3.Rezistin ve Gebelik

Rezistin gebelikte yükselmektedir bu artmış yağ dokusu ve plasentadan salgılanmasına bağlı olabilir. Gebelikte rezistindeki yükselme sadece anne için değil fetal enerji matabolizması içinde gereklidir. Joon ve ark. yaptığı çalışmada maternal ve fetal rezistin düzeyleri korele bulunmuştur bu rezistin kaynağının plasenta olduğuna ve her iki siklusa da salındığını, rezistin düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında negatif korelasyon olduğunu saptanmıştır (167). Ancak Mami ve ark. 30 term bebekte yaptığı çalışmada

doğumda ve 4. günde bebeklerde bakılan rezistin, adiponektin ile doğum ağırlığı, anne VKİ arasında herhangi bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (168).

2.7. D VİTAMİNİ

D vitamini hormon benzeri fonksiyonları olan sterol yapısında yağda eriyen bir vitamindir. En önemli etkisi kalsiyum ve kemik metabolizması üzerinedir. Bir ön hormon olan D vitamininin hayvansal kaynaklı; kolekalsiferol (vitamin D3) ve bitkisel kaynaklı; ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere iki kaynağı vardır. Endojen olarak da kolesterolün ara metaboliti olan 7- dehidrokolesterol'den güneş ışığı maruziyeti ile dermis ve epidermiste vitamin D3 sentezlenir (169, 170). Normal koşullarda insan vücudundaki D vitamininin %90-95'i güneş ışığının etkisi ile deride sentezlenir ve besinlerle alınan D vitamininin önemli bir katkısı yoktur (170).

2.7.1. D Vitaminin Yapısı Ve Fizyolojisi

Deride yapılan vitamin D 3 veya diyetle alınan vitamin D 2 biyolojik olarak aktif değildir. Dolaşımdaki D vitamini, vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınmakta ve karaciğerdeki 25 hidroksilaz enzimi ile 25 OH vitamin D'ye dönüştürülmektedir. Ancak D vitaminin aktif formuna dönüşmesi için böbreklerde 1 alfa hidroksilaz ile 1,25 (OH)₂ vitamin D'ye dönüştürülmesi gerekmektedir. 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir (170). 25 OH vitamin D ise dolaşımdaki major formdur, konsantrasyonu 1,25(OH)₂ vitamin D'nin yaklaşık 1000 katıdır (171). 25 OH vitamin D vücuttaki D vitamini deposunu en iyi yansıtan parametredir. 25 OH vitamin D'in yarı ömrü 2-3 haftadır ve hem vitamin D alımını ve hem de endojen yapımını göstermektedir. 1,25(OH)₂ vitamin D aktif metabolit olmasına rağmen yarı ömrü çok kısa olduğundan (4-6 saat) vücuttaki D vitamini durumunu göstermek için iyi bir parametre değildir (171).

Serum ve dokularda kalsiyum ve fosfor seviyesinin artışı 1 α -hidroksilaz aktivitesini inhibe ederken, paratiroid hormon ve düşük kalsiyum/ fosfor düzeyleri ise 1 α -hidroksilaz aktivitesini arttırarak 1,25(OH)₂ vitamin D üretimini arttırır (169). 1,25(OH)₂ vitamin D'in inaktivasyonu böbrekte 24 hidroksilaz enzimi ile inaktif form olan 24,25(OH)₂ vitamin D'e dönüşmesi ile gerçekleşir. İnaktif 24,25(OH)₂ vitamin D safra yolu ile atılmaktadır (171).

2.7.2. D Vitaminin Etki Mekanizması

Aktif D vitaminin temel görevi bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak parathormon (PTH) ile birlikte organizmanın kalsiyum/fosfor dengesini düzenlemektir. D vitamini düzeyi yeterli olduğunda net intestinal kalsiyum emilimi %30-80 arasında değişirken, D vitamini yetersizliğinde bu oran yalnız %10-15 dolayındadır (170). Aktif D vitamini, kalsiyum taşıyıcı ve kanal genlerinin (örneğin kalbindin-D28, kalbindin-D9K) ekspresyonunu artırarak böbrekten de kalsiyum ve fosforun geri emilimini artırır. Ayrıca endokondral kemik oluşumunu uyarır ve kıkırdak matriksinin mineralizasyonunu, kondrositlerin farklılaşmasını ve proliferasyonunu, epifizyel hacmi arttırmak yoluyla uzun kemiklerin dayanıklılığını artırır (172). D vitamininin yetersiz olduğu durumlarda, kalsiyum düzeyindeki düşüklüğe bağlı sekonder hiperparatiroidizm meydana gelir ve artan PTH etkisi ile bir taraftan renal tübüllerden kalsiyum geri emilimi ve kemiklerden kalsiyum rezorpsiyonu artar. Öte yandan 1- α -hidroksilaz aktivitesi de artar ve aktif D vitamini sentezi artarak kompensasyon sağlanmaya çalışılır. Ayrıca yüksek PTH düzeyi böbrekten fosfor kaybını da artırır. Böylece düşük kalsiyum ve fosfor düzeyleri kemik mineralizasyonunun aksamasına yol açar. Osteoid dokudaki mineralizasyon yetersizliği, epifizler kapanmadan önce rikets, kapandıktan sonra ise osteomalazi olarak bilinen klinik tablolar ile sonuçlanır (170).

Aktif D vitamini, vitamin D reseptörüne bağlanarak (VDR) etkilerini gerçekleştirir. VDR, 11-ekzon VDR geni tarafından kodlanan 427 amino asitten oluşan bir proteindir (173). Son zamanlarda yapılan pek çok çalışma kemik dışında da çok sayıda dokunun (beyin, prostat, meme, kolon, immün hücreler gibi) VDR içerdiğini göstermiştir (174). Prospektif ve retrospektif çok sayıda çalışma D vitamininin yetersiz olduğu durumlarda kolon, prostat ve meme kanserinin daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur (175). Ayrıca D vitamini yetersizliği ile multipl skleroz, romatoid artrit, osteoartrit, tip 1 diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki kurulmaktadır (174). Vitamin D reseptörü nakavt fare modelinden elde edilen bilgiler vitamin D eksikliği durumunda immün sistemin büyük ölçüde normal olduğunu fakat tetik çekici faktörlerin varlığında tip 1 diyabet, enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi otoimmün hastalık riskinin arttığını; spontan kanser oluşumunda artma olmadığını, fakat onkogen ve kemokarsinojenlerin kolaylaştırdığı tümörlere eğilimin arttığını; ayrıca renin yüksek hipertansiyon kardiyak

hipertrofi ve tromboz eğiliminde artışın söz konusu olduğunu göstermiştir (176). Bu araştırmalar dikkatleri D vitamininin kemik dışı (klasik olmayan) etkilerine yöneltmiştir.

2.7.3. D Vitamini ve Gebelik

Gebelik süresince maternal D vitamini düzeyinin fetal kemik gelişimi, diş enamel yapısının oluşumu, ayrıca fetal büyüme ve gelişme için önemli olduğu bilinmektedir. Bu etkilerinin yanı sıra, maternal D vitamini düzeyinin hem doğumdan hemen sonraki, hem de hayatın daha sonraki dönemlerinde nörolojik gelişim, immün fonksiyonlar ve kronik hastalık eğilimi ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (177). Merkezi sinir sisteminde birçok bölgede VDR reseptörü bulunmakta ve beyin dokusunda 1- α -hidroksilaz aktivitesi olduğu bilinmektedir (178). Farelerde gebelik dönemindeki D vitamini eksikliğinin bebeklerde ventriküllerde genişleme, “sinir büyüme faktörü” içeriğinde azalma, nöronal yapı ve nörotransmitter oluşumunu sağlayan gen aktivitelerinde düşüklük gibi erişkin döneme kadar süren değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (179). Benzer şekilde gebelere yeterli D vitamini verilmesinin tip 1 diyabet sıklığını azalttığını destekleyen gözlemsel veriler yayımlanmıştır (180).

Kanada’da yapılan bir çalışmada maternal süt alımı ile D vitamini alımının yenidoğanların büyüme parametreleri üzerine etkileri karşılaştırılmış ve D vitamini alımının doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu; her 40 IU D vitamini alımı ile doğum tartısında 11 gr artış meydana geldiği saptanmıştır (181). Vitamin D eksikliği olan annelerden doğan bebeklerin diğer bebeklere göre 200 gr civarında daha düşük doğum ağırlığı ile doğdukları bildirilmektedir (182).

3. MATERYAL VE METOD

Bu araştırma; Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na 01.06.2010-30.03.2011 tarihleri arasında başvuran sağlıklı gebelerle yenidoğan bebeklerinde gerçekleştirildi.

3.1. Olguların Seçimi:

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na doğum için başvuran, yazılı onam ve rızaları alınan (onam formu ek-1) gebeler çalışmaya alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Gebelik haftası 38-40 hafta olan
2. Tekil gebeliği olan
3. Herhangi bir sistemik hastalığı (kardiyovasküler hastalık, diyabet, hipertansiyon, tiroid bozukluğu, preeklampsi v.b) olmayan
4. İlaç kullanmayan (demir ve vitamin desteği hariç)
5. Sigara ve alkol kullanmayan
6. Ultrasonografik olarak intrauterin büyüme geriliği veya fetal yapısal anomali bulgusu saptanmayan
7. Fetal kromozomal anomali saptanmayan
8. Serolojik olarak intrauterin enfeksiyonu olmayan
9. Gebelikte hiperemezisi olmayan gebeler

Gebelik haftası son adet tarihine ve ultrasonografik değerlendirme sonuçlarına göre yapıldı. Son adet tarihi ile ultrasonografik değerlendirmeleri uyumsuz olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Annelere yapılan bir anketle gebelik sırasında vitamin ve demir kullanımları, iyotlu tuz kullanımları, beslenme alışkanlıkları, giyim tarzları, güneş ışığından faydalanma süreleri, haftalık fizik aktiviteleri, eğitim durumları, gebelik süresince çalışma durumları, aylık kazançları ve aile nüfusuna yönelik sorular soruldu (anket formu ek-2).

Annelerin doğum eylemi öncesinde vücut ağırlığı ve boyları ölçüldü. Annelerin gebelik öncesi, 1.trimester sonu (gebeliğin üçüncü ayı) ve 2.trimester sonu (gebeliğin altıncı ayı) vücut ağırlıkları tıbbi kayıtlarından öğrenildi.

Annelerin vücut kitle indeksi (VKİ); ağırlık (kg)/ boy² (m) formülü ile hesaplandı. Anneler; gebelik öncesi VKİ'ine göre zayıf (<18.5 kg/m²), normal ağırlıklı (18.5-24.90 kg/m²), fazla ağırlıklı (24.91-29.90 kg/m²) ve obez (>29.91 kg/m²) olarak dört grupta incelendi (183).

Doğum sonrasında plasentalar şekil ve görünüm açısından değerlendirildi ve ağırlığı hata payı en fazla 5 gram olan, elektronik terazi ile tartıldı.

Doğum odasında bebeklerin 1. ve 5. dakika Apgar skorlamaları ve sistemik muayeneleri aynı endokrinoloji yan dal asistanı tarafından yapıldı. Bebeğin doğum ağırlığı hata payı en fazla 5 gram olan elektronik terazi ile, bebeklerin boyları bebek yatar pozisyonda iken, baş çevresi ölçümleri önde frontal kemiğin en çıkıntılı noktası ile arkada protuberentia oksipitalisten geçen çap dikkate alınarak, karın çevresi umblikusun hemen üzerinden mezür ile ölçüldü.

Lubchenco skalası kullanılarak gebelik haftasına göre bebeğin gelişimi değerlendirildi ve doğum ağırlığının 10 persentil altında olması gebelik haftasına göre küçük bebek (SGA), doğum ağırlığının 10–90. persentil arasında olması gebelik haftasına göre normal bebek (AGA) ve doğum ağırlığının 90.persentilin üzerinde olması gebelik haftasına göre büyük bebek (LGA) olarak tanımlandı (2).

Yenidoğan bebeklerin gelişimleri ve beslenme durumlarının değerlendirmesi için ponderal indeks (Pİ) kullanıldı. Ponderal indeks doğum ağırlığının boy ölçümünün küpüne oranının yüzdesi (Pİ: [vücut ağırlığı (gr) / boy³ (cm³)] x 100) alınarak hesaplanmaktadır. Zamanında doğan bebeklerde Pİ 2.32'den düşükse ise fetal malnütrisyon, 2.85'den fazla ise iri bebek tanımı yapılmaktadır (4, 184). Ponderal indeks, intrauterin beslenmenin değerlendirilmesinde ve varsa büyüme geriliğinin tipinin belirlenmesinde kullanılır. Pİ bebeğin doğumdaki inceliğini ırk ve cinsiyet gibi faktörlerden etkilenmeden gösterirken VKİ, yetişkin ve çocukta yağlanmayı gösterir (185).

3.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Analizlerinin Yapılması

Doğum esnasında anneden biyokimyasal tetkikler için venöz kan örneği alındı ve kord klemplendikten hemen sonra plasenta ayrılmadan kord kan örneği alındı. Her doğuma

bir sıra numarası verilerek bu sıra numarası altında anne ve bebeğe ait örnekler ayrı ayrı kodlandı.

Anneden doğum sırasında leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin ve 25 OH vitamin D, serbest tiroksin (sT4), serbest triiyodotironin (sT3), tiroid stimulan hormon (TSH), anti-tiroidperoksidaz (anti-TPO), antitiroglobilin (anti-Tg), TSH reseptör antikoru (TRAb), IGF-I, insülin, glukoz, Ca, P, alkalen fosfataz (ALP) ve PTH için 15 ml venöz kan örneği alındı. Kan örnekleri üç biyokimya ve iki adet EDTA'lı hemogram tüpüne ayrıldı.

Kord klemplendikten hemen sonra plasenta ayrılmadan leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin ve 25 OH vitamin D, sT4, sT3, TSH, IGF-I, insülin, glukoz, Ca, P, ALP, PTH ve antiTPO, antiTg (annesinde pozitif olanlarda) çalışılmak üzere 15 ml kord kanı örneği alındı. Kan örnekleri üç biyokimya ve iki adet EDTA'lı hemogram tüpüne ayrıldı.

Sezaryen (C/S) yapılan annelerden doğum sırasında idrar sondası ile alınan idrardan, normal spontan vaginal yol (NSVY) ile doğum yapanlardan ise doğum sonrası ilk idrarlarında iyot çalışılmak üzere eparndorf tüpüne ayrıldı. Biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri öncelikle oda ısısında 10 dakika bekletildi. Kanlar tamamen pıhtılaştıktan sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Biyokimya tüpünde santrifüj edilen kandan elde edilen serumlardan leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin, sT4, sT3, TSH, anti-TPO, anti-Tg, TRAb, IGF-I, insülin, glukoz, Ca, P, ALP, PTH ve çalışılmak üzere 4 adet eparndorf tüpüne ayrıldı.

Ghrelin çalışılmak üzere EDTA'lı olan hemogram tüplerinden birine alınan 2 cc kan örneğine 1000 Ü aprotinin katılıp +4°C' de 3000 devirde 10 dk santrifüj edildi. Üstteki süpernatant kısımdan 1000 µL eparndorf tüpüne alınıp üzerine 100µL HCL katıldı.

25 OH vitamin D çalışılmak üzere diğer EDTA'lı olan hemogram tüpüne alınan 2 cc kan örneği 3000 devirde 10 dk santrifüj edildi. Plazma kısmı eparndorf tüpünde ayrıldı.

Tüm serum, plazma ve idrar örnekleri analiz edilinceye kadar -80°C'de donduruldu. Analiz öncesinde tüm örnekler bir gece -20 °C'de bekletildikten sonra +4 °C'ye konularak çözülmeleri sağlandı.

Leptin, 'Leptin (Sandwich) ELISA kiti' (Katolog numarası: EIA-2395, Lot numarası 45K110) ile; adiponektin, 'Assay Max Human Adiponektin ELISA Kiti' (Katolog numarası: ADP 25) ile; rezistin, 'Assay Max Human Resistin ELISA Kiti' (Katolog numarası: ER1001-1, Lot numarası:08571016) ile ve ghrelin, 'Ghrelin (Human) ELISA Kiti' (Katolog numarası: EK-031-30; Lot numarası: 602236) ile; TRAb 'TRAb

(Human) ELİSA Kiti' (Katolog numarası: ET101/96, Lot numarası:2ATERK379-A) ile çalışıldı.

Serum glukoz, Ca, P, ALP düzeyleri "spektrofotometrik" yöntemle "COBAS 8000" otoanalizöründe, serum insülin, IGF-I, anti-TPO, anti-Tg, PTH düzeyleri "chemiluminescence enzyim immunassay" yöntemi ile "IMMULITE 2000" otoanalizöründe kendi orijinal kitleri ile çalışıldı.

Serum sT3, sT4 ve TSH düzeyleri, "electrochemiluminescence enzyim immunassay" yöntemi ile E170 ROCHE otoanalizöründe kendi özel orijinal kitleri ile çalışıldı.

Plazma 25 OH vitamin D ve serum düzeyleri, " HPLC " yöntemi ile TERMO cihazında immuchrome kiti ile çalışıldı.

İdrarda iyot atılımı "kütle spektrometre" yöntemi ile agilent ICP-MS 7500 ce, USA cihazı ile kendi özel orijinal kitleri ile çalışıldı.

3.3. Laboratuar Testlerinin Yorumlanması

Spot idrarda iyot atılımına göre iyot düzeyi; <15 µg/dl yetersiz, 15.1-24.9 µg/dl normal, 25-49.9 µg/dl gereksinimden fazla, >50 µg/dl aşırı iyot düzeyi olarak tanımlandı (186).

Tiroid ile ilişkili laboratuar normalleri; sT3 1.8 - 4.6 pg/mL, sT4 0.7-1.9 ng/dl, TSH 0.27-4.20 µIU/ml, anti-TPO < 30 IU/ml, anti-Tg < 20 IU/ml, TRAb < 4 IU/ml olarak kabul edildi.

25 OH vitamin D seviyesi <20 ng/ml eksiklik, 21-29 ng/ml yetersizlik, >30 ng/ml normal olarak kabul edildi (187).

3.4. İstatistiksel Analizler

Veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for the Social Science) 16.0 paket programı kullanılarak istatistiksel analize tabi tutuldu. Parametreler ortalama ve standart sapma cinsinden, kategorik yapıdaki veriler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler bakımından iki grup karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha fazla

grubun karşılaştırılmasında ise normal dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılmayan değişkenler için Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Tek yönlü varyans analizinde gruplar arasında fark bulunduğu grupların ikişerli karşılaştırılması çoklu karşılaştırma yöntemlerinden Tukey Testi ile, Kruskal-Wallis varyans analizinde alt grupların ikişerli karşılaştırılması ise Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile yapıldı. İki değişken arasındaki doğrusal ilişki Pearson (veriler normal dağılım gösteriyor ise) ve Spearman (veriler normal dağılım göstermiyorsa) korelasyon analizi ile incelendi. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

3.5. Etik Kurul Onayı

Çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 2010/36 karar numarası ile alınan onay doğrultusunda yürütüldü. Çalışmaya alınan olgular çalışma konusunda bilgilendirildi ve bilgilendirme formu imzalatılarak onayları alındı.

3.6. Bilimsel Araştırma Proje Desteği

Çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Proje Kurulu tarafından 2009.114.003.10 proje numarası ile finansal olarak desteklendi.

4. BULGULAR

Çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na doğum için başvuran 100 gebe ve yenidoğan bebeklerinde gerçekleştirildi.

Doğumların 60'ı (%60) normal spontan vaginal yol ile, 40'ı (%40) sezaryen ile gerçekleşti. Bebeklerin 55'i (%55) kız, 45'i (%45) erkek idi.

Annelerin tanımlayıcı özellikleri tablo II'de gösterildi.

Tablo II. Annelerin tanımlayıcı özellikleri

Tanımlayıcı Özellikler	ort±SD* / ortanca**	min-maks
Annenin Yaşı (yıl)	28.35±4.67*	19.80-39.10
Doğum Haftası (hafta)	39.11±0.70*	38.00-40.50
Gebelik Sayısı	2**	1-8
Canlı Doğum	2**	1-6
Düşük Sayısı	0**	0-5
Ölü Doğum	0**	0-1

Annelerin boy ortalaması 160.0±5.34 cm (148.0-175.0) olarak saptandı. Annelerin; gebelik süresi ilerledikçe VA ve VKİ'leri artış gösterdi (Tablo III).

Tablo III. Annelerin gebelik süresince VA ve VKİ değişimleri

	VA (kg) ort±SD	min-maks	VKİ (kg/m ²) ort±SD	min-maks
Gebelik Öncesi	63.46±10.60	42.0-93.0	24.50±4.10	16.41-37.40
1. Trimestir Sonu	64.31±10.66	44.0-95.0	24.83±4.05	17.19-38.71
2. Trimester Sonu	69.15±10.62	48.0-97.0	26.66±3.96	18.75-39.54
Doğum Sırasında	77.19±11.04	47.0-105.0	29.81±4.11	18.36-43.70

VA: vücut ağırlığı, VKİ: vücut kitle indeksi

Annelerin; gebelik öncesi VKİ'ine göre %11'i zayıf, %46'sı normal ağırlık, %32'i fazla ağırlıklı ve %11'i obez idi.

Annelerin; gebelik süresince VA kazancı ortalaması 13.73 ± 4.88 kg (2-30), VKİ kazancı 5.29 ± 1.81 kg/m² (0.8-10.6) idi. Gebelik öncesi VKİ'e göre gruplar, gebelik süresince VA kazançları açısından incelendiğinde zayıf olanlar 13.04 ± 4.6 kg, normal olanlar 15.55 ± 4.86 kg, fazla ağırlıklı olanlar 12.21 ± 4.37 kg, obez olanlar 11.80 ± 4.28 kg artış göstermişlerdi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.004$). Gebelik öncesi VKİ'e göre normal ağırlıktaki annelerin VA kazancı; hem fazla ağırlıklı hem de obez olan annelere göre daha fazlaydı (sırası ile $p=0.02$, $p=0.03$) (Tablo IV).

Tablo IV. Gebelik öncesi Vücut kitle indeksine göre grupların, gebelik süresince vücut ağırlığı kazançları

	Vücut ağırlığı kazancı (kg)	
	ort±SD	min-maks
Zayıf (n:11)	13.04 ± 4.60	5-21
Normal Ağırlıklı (n:46)	$15.55 \pm 4.86^{*, \#}$	7-30
Fazla Ağırlıklı (n:32)	$12.21 \pm 4.37^*$	2-20
Obez (n:11)	$11.18 \pm 4.28^{\#}$	6-19

* $p=0.02$, # $p=0.03$

Bebeklerin DA ortalama 3423.7 ± 502.66 gr (2300.0-5100.0), boyu ortalama 48.79 ± 1.67 cm (45-53), BÇ'i ortalama 35.13 ± 1.25 cm (32-39), KÇ'i ortalama 31.79 ± 1.80 cm (27-38), Pİ'i ortalama 2.95 ± 0.33 gr/cm³ (2.03-4.25) olarak saptandı (Tablo V).

Bebeklerin DA doğum haftasına göre değerlendirildiğinde; 1'i (%1) SGA, 10'u (%10) LGA, 89'u (%89) AGA idi.

Tablo V. Bebeklerin antropometrik özellikleri

Antropometrik özellikler	ort±SD	min-maks
Doğum Ağırlığı (gr)	3423.7 ± 502.66	2300.0-5100.0
Boy (cm)	48.79 ± 1.67	45-53
Baş Çevresi (cm)	35.13 ± 1.25	32-39
Karın Çevresi (cm)	31.79 ± 1.80	27-38
Ponderal indeks (gr/cm³)	2.95 ± 0.33	2.03-4.25

Bebeklerin cinsiyete göre antropometrik özellikleri Tablo VI'da verildi. Genel olarak erkek bebeklerin değerleri kızlardan daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı tek fark KÇ ölçümünde saptandı ($p=0,013$).

Tablo VI. Bebeklerin cinsiyete göre antropometrik özellikleri (ortalama±SD)

Antropometrik özellikler	Kız	Erkek	p
Doğum Ağırlığı (gr)	3349.31 ± 371	3514.73 ± 619	0.12
Boy (cm)	48.58 ± 1.43	49.12 ± 1.97	0,08
Baş Çevresi (cm)	34.92 ± 1.08	35.61 ± 2.16	0.072
Karın Çevresi (cm)	31.36 ± 1.34	32.31 ± 2.13	0.013
Ponderal İndeks (gr/cm ³)	2.94±0.31	2.95±0.35	0.84

Bebeklerin DA ile boy, BÇ, KÇ, Pİ arasında korelasyon analizleri yapıldı ve DA arttıkça boy, BÇ, KÇ, Pİ'nin de arttığı saptandı (tüm veriler için p= 0.001) (Tablo VII).

Tablo VII. Bebeklerin doğum ağırlığı ile baş çevresi, karın çevresi, boy, Ponderal indeks arasındaki korelasyon

Antropometrik özellikler	Bebeklerin Doğum Ağırlığı	
	r	p
Boy (cm)	0.68	0.001
Baş Çevresi (cm)	0.70	0.001
Karın Çevresi (cm)	0.69	0.001
Ponderal İndeks (gr/cm ³)	0.66	0.001

Bebeklerin DA ile annelerin boyları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yok iken, bebeklerin DA ile annelerin gebelik öncesi, birinci, ikinci trimesterler ve doğum sırasındaki VA, VKİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla p= 0.03, 0.01, 0.01, 0.01, 0.01, 0.001, 0.001) (Tablo VIII).

Tablo VIII. Bebeklerin doğum ağırlığı ile annelerin boy, gebelik öncesi, birinci, ikinci trimester ve doğum sırasındaki VA, VKİ'leri arasındaki korelasyon

Annelerin	Bebeklerin Doğum Ağırlığı	
	r	p
Gebelik Öncesi		
Boy (cm)	0.013	0.89
VA (kg)	0.21	0.036
VKİ (kg/m ²)	0.24	0.014
1. Trimester		
VA (kg)	0.33	0.018
VKİ (kg/m ²)	0.23	0.017
2. Trimester		
VA (kg)	0.24	0.016
VKİ (kg/m ²)	0.25	0.01
Doğum sırasında		
VA (kg)	0.34	0.001
VKİ(kg/m ²)	0.34	0.001

VA: vücut ağırlığı, VKİ: vücut kitle indeksi

Bebeklerin DA ile annelerin gebelik süresince VA kazancı ve VKİ kazancı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p=0.001 ve 0.002) (Tablo IX).

Tablo IX. Bebeklerin doğum ağırlığı ile annelerin gebelikte VA kazancı, VKİ kazancı arasındaki korelasyon

Annelerin	Bebeklerin Doğum Ağırlığı	
	r	p
Gebelikte VA Kazancı (kg)	0.31	0.001
Gebelikte VKİ Kazancı (kg/m²)	0.31	0.002

VA: vücut ağırlığı, VKİ: vücut kitle indeksi

Bebeklerin boyu ile annelerin boyu, gebelik öncesi, birinci, ikinci trimesterler ve doğum sırasındaki VA, VKİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo X).

Tablo X. Bebeklerin boyu ile annelerin gebelik öncesi, birinci, ikinci trimesterler ve doğum sırasındaki VA, VKİ'i arasındaki korelasyon

Annelerin	Bebeklerin Boyu	
	r	P
Gebelik Öncesi		
Boy (cm)	-0.26	0.79
VA (kg)	0.07	0.47
VKİ (kg/m ²)	0.08	0.39
1.Trimester		
VA (kg)	0.07	0.46
VKİ (kg/m ²)	0.08	0.39
2.Trimester		
VA (kg)	0.08	0.39
VKİ (kg/m ²)	0.10	0.30
Doğum sırasında		
VA (kg)	0.18	0.07
VKİ(kg/m ²)	0.19	0.055

VA: vücut ağırlığı, VKİ: vücut kitle indeksi

Bebeklerin boyu ile annelerin gebelikte VA kazancı ve VKİ kazancı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p=0.01, 0.01$) (Tablo XI).

Tablo XI. Bebeklerin boyu ile annelerin gebelikte VA kazancı ve VKİ kazancı arasındaki korelasyon

Annelerin	Bebeklerin Boyu	
	r	P
Gebelikte VA Kazancı (kg)	0.24	0.01
Gebelikte VKİ Kazancı (kg/m²)	0.24	0.01

VA: vücut ağırlığı, VKİ: vücut kitle indeksi

Bebeklerin BÇ ile annelerin boyu, gebelik öncesi, birinci, ikinci trimesterler VA, VKİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Ancak bebeklerin BÇ ile annelerin doğum sırasındaki VA, VKİ'i arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırası ile $p=0.01, 0.01$) (Tablo XII).

Tablo XII. Bebeklerin baş çevresi ile annelerin gebelik öncesi, birinci, ikinci trimesterler ve doğum sırasındaki VA, VKİ arasındaki korelasyon

Annelerin	Bebeklerin Baş Çevresi	
	r	p
Gebelik Öncesi		
Boy (cm)	0.05	0.58
VA (kg)	0.13	0.17
VKİ (kg/m ²)	0.12	0.22
1.Trimester		
VA (kg)	0.18	0.06
VKİ (kg/m ²)	0.17	0.08
2.Trimester		
VA (kg)	0.17	0.08
VKİ (kg/m ²)	0.17	0.08
Doğum sırasında		
VA (kg)	0.24	0.01
VKİ(kg/m ²)	0.24	0.01

VA: vücut ağırlığı, VKİ: vücut kitle indeksi

Bebeklerin BÇ ile annelerin gebelikte VA kazancı ve VKİ kazancı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p=0.002, 0.003) (Tablo XIII)

Tablo XIII. Bebeklerin baş çevresi ile annelerin gebelikte VA kazancı ve VKİ kazancı arasındaki korelasyon

Annelerin	Bebeklerin Baş Çevresi	
	r	p
Gebelikte VA Kazancı (kg)	0.30	0.002
Gebelikte VKİ Kazancı (kg/m²)	0.29	0.003

VA: vücut ağırlığı, VKİ: vücut kitle indeksi

Bebeklerin KÇ ile annelerin boyu, gebelik öncesi, birinci, ikinci trimesterler ve doğum sırasındaki VA, VKİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. (Tablo XIV)

Tablo XIV. Bebeklerin karın çevresi ile annelerin gebelik öncesi, birinci, ikinci trimesterler ve doğum sırasındaki VA, VKİ'i arasındaki korelasyon

Annelerin	Bebeklerin Karın Çevresi	
	r	p
Gebelik Öncesi		
Boy (cm)	0.009	0.92
VA (kg)	0.05	0.58
VKİ (kg/m ²)	0.04	0.64
1.Trimester		
VA (kg)	0.07	0.45
VKİ (kg/m ²)	0.07	0.46
2.Trimester		
VA (kg)	0.05	0.58
VKİ (kg/m ²)	0.06	0.51
Doğum sırasında		
VA (kg)	0.13	0.16
VKİ(kg/m ²)	0.14	0.16

VA: vücut ağırlığı, VKİ: vücut kitle indeksi

Bebeklerin KÇ ile annelerin gebelikte VA kazancı ve VKİ kazancı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırası ile p=0.02, 0.02) (Tablo XV).

Tablo XV. Bebeklerin karın çevresi ile annelerin gebelikte VA kazancı ve VKİ kazancı arasındaki korelasyon

Annelerin	Bebeklerin KÇ	
	r	p
Gebelikte VA Kazancı (kg)	0.23	0.02
Gebelikte VKİ Kazancı (kg/m²)	0.22	0.02

VA: vücut ağırlığı, VKİ: vücut kitle indeksi

Bebeklerin Pİ ile annelerin boyu arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Ancak bebeklerin Pİ ile annelerin gebelik öncesi, birinci, ikinci trimesterler ve doğum sırasındaki VA, VKİ'i arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırası ile p= 0.03, 0.05, 0.01, 0.02, 0.01, 0.01, 0.003, 0.006) (Tablo XVI).

Tablo XVI. Bebeklerin Ponderal indeksi ile annelerin gebelik öncesi, birinci, ikinci trimesterler ve doğum sırasındaki VA, VKİ'i arasındaki korelasyon

Annelerin	Bebeklerin Ponderal İndeksi	
	r	p
Gebelik Öncesi		
Boy (cm)	0.06	0.52
VA (kg)	0.21	0.03
VKİ (kg/m ²)	0.19	0.05
1. Trimester		
VA (kg)	0.24	0.01
VKİ (kg/m ²)	0.23	0.02
2. Trimester		
VA (kg)	0.24	0.01
VKİ (kg/m ²)	0.24	0.01
Doğum sırasında		
VA (kg)	0.29	0.003
VKİ(kg/m ²)	0.27	0.006

VA: vücut ağırlığı, VKİ: vücut kitle indeksi

Bebeklerin Pİ ile annelerin gebelikte VA kazancı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanırken (p= 0.05), annelerin gebelikte VKİ kazancı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo XVII).

Tablo XVII. Bebeklerin Ponderal indeksi ile annelerin gebelikte VA kazancı ve VKİ kazancı arasındaki korelasyon

Annelerin	Bebeklerin Ponderal İndeksi	
	r	p
Gebelikte VA Kazancı (kg)	0.19	0.05
Gebelikte VKİ Kazancı (kg/m²)	0.18	0.07

VA: vücut ağırlığı, VKİ: vücut kitle indeksi

Plasenta ağırlığı ortalama 640.45±126.81 gr (390.0-1000.0) idi. Hiçbir plasentada anomali saptanmadı, tüm kordlarda iki arter bir ven mevcuttu.

Plasenta ağırlığı ile annelerin gebelik öncesi, birinci, ikinci trimesterler ve doğum sırasındaki VA, VKİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırası ile p=0.03, 0.009, 0.04, 0.01, 0.001, 0.009, 0.001, 0.002). Ancak plasenta ağırlığı ile annelerin boyları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo XVIII).

Tablo XVIII. Plasenta ağırlığı ile annelerin gebelik öncesi, birinci, ikinci trimesterler ve doğum sırasındaki VA, VKİ'leri arasındaki korelasyon

Annelerin	Plasenta Ağırlığı	
	r	p
Gebelik Öncesi		
Boy (cm)	0.10	0.30
VA (kg)	0.29	0.03
VKİ (kg/m ²)	0.25	0.009
1.Trimester		
VA (kg)	0.28	0.04
VKİ (kg/m ²)	0.25	0.01
2.Trimester		
VA (kg)	0.29	0.001
VKİ (kg/m ²)	0.26	0.009
Doğum sırasında		
VA (kg)	0.34	0.001
VKİ(kg/m ²)	0.30	0.002

VA: vücut ağırlığı, VKİ: vücut kitle indeksi

Plasenta ağırlığı ile annelerin gebelikte VA kazancı ve VKİ kazancı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo XIX).

Tablo XIX. Plasenta ağırlığı ile annelerin gebelikte VA ve VKİ kazancı arasındaki korelasyon

Annelerin	Plasenta Ağırlığı	
	r	p
Gebelikte VA Kazancı (kg)	0.13	0.18
Gebelikte VKİ Kazancı (kg/m²)	0.10	0.30

VA: vücut ağırlığı, VKİ: vücut kitle indeksi

Plasenta ağırlığı ile bebeklerin DA, boy, BÇ, KÇ, Pİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla p= 0.0001, 0.003, 0.0001, 0.0001, 0.0001) (Tablo XX).

Tablo XX. Plasenta ağırlığı ile bebeklerin doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, karın çevresi ve Ponderal indeksi arasındaki korelasyon

Bebeklerin	Plasenta Ağırlığı	
	r	p
Vücut Ağırlığı (kg)	0.59	0.0001
Boy (cm)	0.27	0.003
Baş Çevresi (cm)	0.37	0.0001
Karın Çevresi (cm)	0.43	0.0001
Ponderal İndeks (gr/cm³)	0.48	0.0001

Annelerin sosyoekonomik belirteçleri tablo XXI'de verildi.

Tablo XXI. Annelerin sosyoekonomik belirteçleri

	(%)
Annelerin eğitim düzeyleri	
İlköğretim	46
Lise ve üniversite	54
Aylık gelirleri	
<1000 TL /ay	27
>1000 TL/ay	73
Gebelik sürecinde çalışma durumları	
Çalışanlar	21
Çalışmayan	79

Annelerin eğitim düzeylerine, aylık gelir düzeylerine ve çalışma durumlarına göre bebeklerin DA, boy, BÇ, KÇ, Pİ ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo XXII)

Tablo XXII. Annelerin sosyoekonomik düzeyleri ile bebeklerin antropometrik özellikleri arasındaki ilişki (ortalama±SD)

Annelerin	Bebeklerin				
	DA (kg)	Boy (cm)	BÇ (cm)	KÇ (cm)	Pİ (gr/cm ³)
Eğitim düzeyi					
İlköğretim (n:46)	3393.3±474	48.61±1.75	34.97±1.17	31.5±1.44	2.96±0.36
Lise-Ünv. (n:54)	3449.5±528	48.89±1.68	35.25±1.32	31.98±1.96	2.94±0.29
p	0.57	0.42	0.26	0.20	0.72
Çalışma durumları					
Çalışmıyor (n:79)	3441.4±477	48.87±1.63	35.26±1.73	31.70±1.58	2.95±0.34
Çalışıyor (n:21)	3357.1±5.9	48.38±1.98	35.10±1.52	32.09±2.48	2.94±0.28
p	0.49	0.24	0.66	0.55	0.89
Gelir (TL/ay)					
<1000 (n:27)	3451.2±486	48.88±1.76	35.12±1.32	31.88±1.77	2.98±0.43
>1000 (n:73)	3413.6±511	48.73±1.71	35.27±1.80	31.77±1.82	2.94±0.28
p	0.74	0.72	0.99	0.84	0.57

DA: doğum ağırlığı, BÇ: baş çevresi, KÇ: karın çevresi, Pİ: Ponderal indeks

Annelerin ilaç ve iyotlu tuz kullanımına yönelik yapılan ankete verdikleri yanıtlar tablo XXIII'de gösterildi.

Tablo XXIII. Annelerin gebelikte ilaç ve iyotlu tuz kullanımı

Gebelikte ilaç kullanımı	%
Hiçbir ilaç almayan	5
Yalnız vitamin	21
Yalnız demir alan	7
Demir + vitamin alan	67
Gebelikte İyotlu tuz kullanımı	
İyotsuz tuz	7
İyotlu tuz	71
İyotlu/iyotsuz karışık	12
İyot içeriğine dikkat etmeksizin	10

Annelerin giyim tarzı, güneşten faydalanma, evde güneş alan oda sayısı ve fiziksel aktivitelerine yönelik bulgular tablo XXIV'de verildi.

Tablo XXIV. Annelerin güneşten faydalanma ve fiziksel aktivitelerine yönelik bulgular

Annelerin giyim tarzı	%
Geleneksel tarz	75
Modern tarz	25
Güneşten faydalanma süresi	
≤ 5 saat/hafta	43
> 5 saat/hafta	56
Evde güneş alan oda sayısı	
≤ İki oda	41
> iki oda	59
Fiziksel aktivite (saat/hafta)	
≤ 5 saat/hafta	54
>5 saat/hafta	46

Annelerin leptin, IGF-I, glukoz ve insülin seviyeleri kord kanındaki seviyelerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek iken ($p=0.0001$, $p=0.0001$, $p=0.001$), kord kanı adiponektin seviyesi annelerinkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0.001$). Anne ve kord rezistin, ghrelin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo XXV).

Tablo XXV. Anne ve kord kanın leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin, glukoz, insülin ve IGF-I seviyesi ortalamaları (ortalama \pm SD)

Laboratuvar testleri	Anne	Kord Kanı	p
Leptin (ng/ml)	39.58 \pm 20.67	28.59 \pm 16.70	0.0001
Adiponektin (ng/ml)	6094.51 \pm 2925.44	8338.40 \pm 3378.80	0.001
Rezistin (ng/ml)	20.56 \pm 14.18	20.77 \pm 14.36	0.91
Ghrelin (ng/ml)	1.12 \pm 0.24	1.09 \pm 0.34	0.27
IGF-I	215.88 \pm 97.23	68.42 \pm 37.18	0.0001
Glukoz	112.37 \pm 43.94	80.61 \pm 27.79	0.0001
İnsülin	18.94 \pm 25.04	8.75 \pm 14.06	0.001

Bebeklerin DA ile annenin leptin ve IGF-I seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p=0.007$, $p=0.0001$). Ancak bebeklerin DA ile annenin adiponektin, rezistin, ghrelin, glukoz ve insülin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo XXVI).

Tablo XXVI. Bebeklerin doğum ağırlığı ile annenin leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin, glukoz, insülin ve IGF-I seviyeleri arasındaki korelasyon

Annelerin Laboratuvar Testleri	Bebeklerin Doğum Ağırlığı	
	r	P
Leptin	0.26	0.007
Adiponektin	-0.029	0.77
Rezistin	0.13	0.19
Ghrelin (ng/ml)	-0.10	0.29
Glukoz	0.05	0.60
İnsülin	0.19	0.054
IGF-I	0.34	0.0001

Bebeklerin boyu ile annenin leptin ve IGF-I seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p=0.007$, $p=0.02$, $p=0.005$). Ancak bebeğin boyu ile annenin adiponektin, rezistin, ghrelin, insülin, glukoz ve seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo XXVII).

Tablo XXVII. Bebeklerin boyu ile annenin leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin, glukoz, insülin ve IGF-I seviyeleri arasındaki korelasyon

Annelerin Laboratuvar testleri	Bebeklerin boyu	
	r	p
Leptin	0.27	0.005
Adiponektin	0.09	0.33
Rezistin	0.15	0.12
Ghrelin	-0.43	0.67
Glukoz	0.10	0.28
İnsülin	0.10	0.09
IGF-I	0.25	0.005

Bebeğin BÇ, KÇ ve Pİ ile annenin leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin, glukoz, insülin ve IGF-I seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo XXVIII).

Tablo XXVIII. Bebeklerin BÇ, KÇ, Pİ ile annenin leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin, glukoz, insülin ve IGF-I seviyesi arasındaki korelasyon

Annelerin	Bebeklerin					
	Baş Çevresi		Karın çevresi		Ponderal indeksi	
	r	p	r	p	r	p
Leptin	0.02	0.78	0.01	0.92	0.07	0.46
Adiponektin	0.07	0.44	0.06	0.55	-0.16	0.11
Rezistin	-0.06	0.50	-0.79	0.44	0.01	0.93
Ghrelin	-0.09	0.34	-0.03	0.98	-0.06	0.54
Glukoz	-0.06	0.53	0.08	0.38	0.02	0.79
İnsülin	0.08	0.38	0.10	0.32	0.04	0.63
IGF-I	0.15	0.12	0.14	0.16	0.18	0.06

Bebeklerin DA ile kord kanı leptin ve IGF-I seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p= 0.0001, 0.006$). Ancak bebeklerin DA ile kord kanı adiponektin, rezistin, ghrelin, glukoz, insülin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo XXIX).

Tablo XXIX. Bebeklerin doğum ağırlığı ile kord kanı leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin, glukoz, insülin, IGF-I seviyeleri arasındaki korelasyon

Kord Kanı	Bebeklerin Doğum Ağırlığı	
	r	P
Leptin	0.35	0.0001
Adiponektin	0.03	0.75
Rezistin	0.11	0.27
Ghrelin	0.09	0.36
Glukoz	- 0.05	0.59
İnsülin	- 0.09	0.92
IGF-I	0.28	0.006

Bebeklerin boyu ile kord kanı leptin ve IGF-I seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p=0.0001, p=0.003$). Ancak bebeğin boyu ile kord adiponektin, rezistin, ghrelin, glukoz ve insülin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo XXX).

Tablo XXX. Bebeklerin Boyu ile kord kanı leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin, glukoz, insülin ve IGF-I seviyeleri arasındaki korelasyon

Kord Kanı	Bebeklerin boyu	
	r	P
Leptin	0.38	0.0001
Adiponektin	-0.08	0.41
Rezistin	-0.08	0.41
Ghrelin	-0.15	0.06
Glukoz	0.10	0.31
İnsülin	-0.11	0.24
IGF-I	0.30	0.003

Bebeklerin BÇ ve KÇ ile kord kanı leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin, glukoz, insülin, IGF-I seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Bebeğin Pİ ile kord kanı leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin, glukoz ve insülin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmaz iken, IGF-I ile seviyesi ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p=0.01$) (Tablo XXXI).

Tablo XXXI. Bebeklerin BÇ, KÇ, Pİ ile kord leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin, glukoz, insülin ve IGF-I seviyesi arasındaki korelasyon

Kord Kanı	Bebeklerin					
	Baş Çevresi		Karın Çevresi		Ponderal İndeksi	
	r	p	r	p	r	p
Leptin	0.18	0.07	0.11	0.26	0.15	0.13
Adiponektin	0.09	0.35	0.19	0.06	0.14	0.14
Rezistin	-0.07	0.46	-0.18	0.07	-0.19	0.05
Ghrelin	-0.13	0.17	0.10	0.28	0.07	0.44
Glukoz	-0.06	0.54	-0.42	0.68	-0.01	0.88
İnsülin	0.09	0.36	0.13	0.17	0.08	0.42
IGF-I	0.17	0.09	0.19	0.06	0.24	0.01

Plasenta ağırlığı ile annelerin rezistin, ghrelin, ve IGF-I seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanır iken ($p= 0.01, 0.02, 0.001$) annelerin leptin, adiponektin, insülin, glukoz seviyeleri ile korelasyon saptanmadı (Tablo XXXII).

Tablo XXXII. Plasenta ağırlığı ile annelerin leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin, glukoz, insülin ve IGF-I seviyesi arasındaki korelasyon

Annelerin Laboratuvar analizleri	Plasenta ağırlığı	
	r	p
Leptin	0.14	0.14
Adiponektin	- 0.13	0.18
Rezistin	0.25	0.01
Ghrelin	0.23	0.02
Glukoz	-0.02	0.83
İnsülin	0.28	0.78
IGF-I	0.34	0.001

Plasenta ağırlığı ile kord kanı insülin ve IGF-I seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanır iken ($p= 0.0001, 0.006$) kord kanı leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin, glukoz seviyeleri arasında korelasyon saptanmadı (Tablo XXXIII).

Tablo XXXIII. Plasenta ağırlığı ile kord kanı leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin, glukoz, insülin ve IGF-I seviyesi arasındaki korelasyon

Kord Kanı	Plasenta ağırlığı	
	r	p
Leptin	0.13	0.17
Adiponektin	- 0.03	0.73
Rezistin	0.09	0.33
Ghrelin	0.12	0.21
Glukoz	-0.02	0.83
İnsülin	0.35	0.0001
IGF-I	0.28	0.006

Annelerin Ca ve P seviyeleri kord kanı seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük iken ($p=0.0001$), annelerin PTH ve 25 OH vitamin D seviyeleri kord seviyelerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p=0.0001$). Anne ve kord kanı ALP seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo XXXIV).

Tablo XXXIV. Anne ve kord kanı Ca, P, ALP, PTH ve 25 OH vitamin D seviyesi ortalamaları (ortalama \pm SD)

	Anne	Kord Kanı	p
Ca (mg/dl)	8.53 \pm 0.44	10.0 \pm 0.68	0.0001
P (mg/dl)	3.30 \pm 0.73	5.38 \pm 0.88	0.0001
ALP (U/L)	145.4 \pm 60.78	194.72 \pm 386.71	0.50
PTH (pg/ml)	66.83 \pm 34.63	10.16 \pm 20.53	0.0001
25 OH vit. D (ng/ml)	17.24 \pm 9.78	11.72 \pm 6.22	0.0001

Anne ve kord plazma 25 OH vitamin D seviyeleri arasında pozitif korelasyon vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($r=0.35$, $p=0.0001$) (Tablo XXXV).

Tablo XXXV. Annelerin ve kord plazma 25 OH vitamin D seviyesi arasındaki korelasyon

Kord Kanı 25 OH vitamin D	Annelerin 25 OH vitamin D	
	r	p
	0.35	0.0001

Annelerin giyim tarzlarına göre incelendiğinde; modern tarzda giyinen annelerin ortalama plazma 25 OH vitamin D seviyesi geleneksel tarzda giyinen annelerin plazma 25 OH vitamin D seviyesinden anlamlı derecede yüksek iken ($p=0.026$), kord kanı 25 OH vitamin D seviyesi açısından iki grupta arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.44$). Gebelikte vitamin kullanımı, annelerin eğitim düzeyi, haftalık fiziksel aktivite saati, doğumun olduğu mevsime göre; anne ve kord plazma 25 OH vitamin D seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo XXXVI).

Tablo XXXVI. Annelerin giyim tarzı, vitamin kullanımı, eğitim düzeyleri, egzersiz süreleri ve doğumun olduğu mevsime göre anne ve kord plazma 25 OH vitamin D seviyeleri (ortalama±SD)

	Anne 25 OH vitamin D	Kord Kanı 25 OH vitamin D
Giyim tarzı		
Geleneksel tarz (n:75)	15.99±9.28	11.35±5.63
Modern tarz (n:25)	21.0±10.44	12.84±7.70
p	0.026	0.44
Gebelikte vitamin kullanımı		
Vitamin kullanan (n:88)	16.89 ±9.49	11.66± 6.15
Vitamin kullanmayan (n:12)	19.80 ±11.86	12.17± 7.0
p	0.67	0.76
Eğitim düzeyi		
İlköğretim (n:46)	16.03±8.44	11.28 ±5.85
Lise-üniversite (n:54)	18.27 ±10.76	12.10 ±6.56
p	0.24	0.55
Haftalık egzersiz süresi		
Haftalık ≤ 5 saat (n:54)	18.61±9.60	11.73 ±6.29
Haftalık > 5 saat (n:46)	15.63 ±9.85	11.71 ±6.21
p	0.13	0.94
Doğumun olduğu mevsim		
Sonbahar-kış (n:23)	16.17±8.91	10.27 ±4.27
İlkbahar-yaz (n:77)	17.56 ±10.0	12.16 ±6.66
p	0.55	0.33

25 OH Vitamin D seviyesine göre anneler değerlendirildiğinde; anne 25 OH vitamin D seviyesi %70'inde eksik, %20'inde yetersiz, %10'unda normal olarak saptandı.

Anne ve kord kanı 25 OH vitamin D seviyeleri ile bebeklerin DA, boy, BÇ, KÇ, Pİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo XXXVII)

Tablo XXXVII. Anne ve kord kanı 25 OH vitamin D seviyeleri ile bebeklerin DA, boy, BÇ, KÇ, Pİ'leri arasındaki korelasyon

Bebeklerin Ölçümleri	Anne 25 OH vitamin D		Kord 25 OH vitamin D	
	r	p	r	p
VA	0.03	0.70	0.11	0.27
Boyu	0.03	0.74	0.09	0.36
BÇ	0.27	0.78	0.13	0.18
KÇ	0.01	0.91	0.17	0.78
Pİ	0.01	0.99	0.01	0.89

DA: doğum ağırlığı, BÇ: baş çevresi, KÇ: karın çevresi, Pİ: Ponderal indeks

Otoimmün tiroidit saptanan (anti-TPO ve anti-Tg pozitif) dört olgu istatistiksel analizden çıkarılarak 96 olgunun tiroidi fonksiyon testleri değerlendirildi. Olguların hiç birinde TRAb pozitif saptanmadı.

Annelerin sT3 seviyesi kord kanı sT3 seviyelerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek iken ($p=0.0001$), annelerin sT4 ve TSH seviyesi kord seviyelerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi ($p=0.0001$) (Tablo XXXVIII).

Tablo XXXVIII. Anne ve kord kanı sT3, sT4, TSH seviyesi ortalamaları (ortalama±SD)

	Anne	Kord Kanı	p
sT3 (pg/ml)	2.69±0.37	1.42±0.42	0.0001
sT4 (ng/dl)	0.97±0.14	1.15±0.12	0.0001
TSH (µIU/ml)	2.38±1.80	8.14±5.78	0.0001

Annenin sT3, sT4, TSH seviyesi ile kord kanı sT3, sT4, TSH seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

Bebeklerin DA, boyu ve BÇ ile anne TSH seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0.03$, 0.006 , 0.04) (Tablo XXXIX).

Tablo XXXIX. Bebeklerin DA ile anne ve kord kanı sT4, sT3 TSH seviyesi arasındaki korelasyon

	Bebeklerin					
	Vücut Ağırlığı		Boy		Baş Ç	
	r	p	r	p	r	p
Anne sT3	-0,01	0.89	-0.10	0.32	0.053	0.60
Anne sT4	-0.11	0.26	-0.07	0.47	-0.11	0.27
Anne TSH	0.21	0.03	0.27	0.006	0.20	0.04
Kord sT3	0.17	0.08	0.08	0.39	0.09	0.33
Kord sT4	-0.06	0.54	-0.10	0.31	-0.05	0.16
Kord TSH	0.17	0.09	0.16	0.11	0.14	0.16

Bebeklerin KÇ ve Pİ ile anne ve kord kanı sT3, sT4 ve TSH seviyeleri arasında korelasyon saptanmadı (Tablo XL).

Tablo XL. Bebeklerin KÇ ve Pİ ile anne ve kord sT4, sT3 TSH seviyesi arasındaki korelasyon

	Bebeklerin			
	Kanın Çevresi		Ponderal İndeks	
	r	p	r	p
Anne sT3	0.13	0.13	0.19	0.20
Anne sT4	-0.05	-0.09	0.37	0.62
Anne TSH	0.09	-0.04	0.65	0.37
Kord sT3	0.12	0.10	0.33	0.23
Kord sT4	0.06	-0.06	0.52	0.53
Kord TSH	0.06	-0.03	0.70	0.52

Annelerin 85'ininden (%85) alınabilen spot idrarda iyot atılımı ortalaması 15.29 ± 10.08 $\mu\text{g/dl}$ (3.20-43.30) olarak tespit edildi. Spot idrarda iyot atılımına göre annelerin % 62'inde iyot düzeyi yetersiz, % 16'ında normal, % 22'inde gereksinimden fazla iyot düzeyi olarak değerlendirildi.

İyot kullanımlarına göre yapılan değerlendirmede idrar iyot atılımı ortalamaları iyotsuz tuz kullananlarda 15.05 ± 9.65 $\mu\text{g/dl}$ (6,6-28,7), iyotlu tuz kullananlar da 15.31 ± 10.3

$\mu\text{g/dl}$ (3.2-43.3), iyotlu/iyotsuz karışık tuz kullananlar da $17.0\pm 9.92 \mu\text{g/dl}$ (4.2-39.7), iyot içeriğine dikkat etmeksizin tuz kullananlar da ise $13.1\pm 10.0 \mu\text{g/dl}$ (3.8-35.4) idi. Gruplar arasında idrar iyot seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.87$).

Annenin idrar iyot atılımı ile anne ve kord kanı sT3, sT4, TSH seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. İdrarda iyot atılımı düzeylerine göre yapılan gruplar arasında anne ve kord kanı sT3, sT4, TSH seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Annenin idrar iyot atılımı ile bebeklerin VA, boy, BÇ, KÇ, Pİ ve plasenta ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo XLI).

Tablo XLI. Annenin idrar iyot atılımı ile bebeklerin DA, boy, BÇ, KÇ, Pİ ve plasenta ağırlığı arasındaki korelasyon

	Anne İdrar iyot atılımı	
	r	p
Bebeklerin DA	0.06	0.55
Bebeklerin Boy	-0.02	0.83
Bebeklerin BÇ	0.03	0.74
Bebeklerin KÇ	0.11	0.31
Bebeklerin Pİ	0.16	0.14
Plasenta ağırlığı	0.04	0.71

DA: doğum ağırlığı, BÇ: baş çevresi, KÇ: karın çevresi, Pİ: Ponderal indeks

5. TARTIŞMA

Düşük ya da yüksek doğum ağırlıklı bebekler doğum sonrası en çok risk taşıyan bebeklerdir (17). Bebeğin iri olması doğum eylemini zorlaştırarak anne ve bebek için problem oluştururken, gebelik süresine göre küçük olması da bebekte kısa ve uzun dönemde ciddi sorunlara neden olabilmektedir. Bebeğin fetal büyümesini etkileyen faktörlerin anlaşılması bebeklerin klinik bakımları ve yaşamın ileri dönemlerindeki tıbbi izlemleri açısından toplum sağlığının geliştirilmesine katkıda bulunacaktır (12)

Her ne kadar fetal gelişim sürecinde birçok faktör üzerinde durulmuşsa da normal fetal gelişimi sağlayan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılammıştır. Fetal yaşamın erken dönemlerinde büyümenin temel belirleyicisi fetal genomdur, fakat gebeliğin ilerleyen dönemlerinde çevresel, besinsel ve hormonal etkiler giderek artan öneme kazanır (5, 12).

Bu çalışmayı fetal büyüme üzerine etkili olabilecek faktörleri araştırmak üzere gerçekleştirildi.

Çalışmamızdaki doğumların %60'ı NSVY, %40'ı C/S ile gerçekleşti. Bebeklerin %55 kız, %45 erkek idi. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü ve Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı katkılarıyla yapılan Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2008 raporuna göre Türkiye'de son beş yıl içindeki doğumların %40'nın C/S ile gerçekleştirildiği ve bu oranın Batı Marmara ve Doğu Karadeniz'de doğumların yaklaşık %50'sini oluşturduğu bildirilmiştir (188). Kentlerde yaşayan kadınlar arasında (%42) kırsal bölgelere (% 24) göre C/S daha yaygındır. Sezeryan ile doğum hızı, eğitim ve refah düzeyiyle birlikte artmaktadır. En yüksek eğitim ve refah düzeyinde C/S oranı % 60 üzerinde ve bu oran en düşük eğitim ve refah düzeyinde C/S gerçekleşen doğumların üç katından daha fazladır (188). TNSA-2008 raporuna göre 15-49 yaş kadınların eğitim düzeylerine bakıldığında lise ve üzeri eğitim alan %21, çalışan oranı %33 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda lise ve üzeri eğitim alan gebe oranı %54, çalışan gebe oranı ise % 21di. Annelerin eğitim düzeyi Türkiye ortalamasından daha yüksek ve C/S oranları TNSA raporundaki verilerle uyumlu bulundu.

Çalışmamızda annelerin yaş ortalaması 28.35 ± 4.67 yıl, doğum haftası ortalaması 39.11 ± 0.70 hafta, gebelik ve canlı doğum sayısı ortancası 2, düşük ve ölü doğum sayısı ortancası sıfırdı. TNSA 2008 raporuna göre doğurganlık çağındaki kadınların ortalama canlı doğum sayısı 3.5, ölü doğum ortalaması 1.1 olarak bildirilmiştir (188). Çalışmamızda annelerin boy ortalaması 160.0 ± 5.34 cm, gebelik öncesi VA ortalaması 63.4 ± 10.6 kg, VKİ ortalaması 24.50 ± 4.10 kg/m² idi. Gebelik öncesi olguların %11'i düşük ağırlıklı, %46'sı normal ağırlık, %32'i fazla ağırlıklı ve %11'i obez tespit edildi. TNSA-2008 sonuçlarına göre anneler için ortalama boy uzunluğu 157 cm, ortalama VA 66 kg, ortalama VKİ'i 26.7 kg/m² dir. Annelerin % 58'inin VKİ'i 25.0'ın üzerinde olup (fazla ağırlıklı ve obezler), % 24'ünün VKİ'i en az otuzdur (obezite oranı). Bizim çalışmamızda Türkiye ortalamasına göre canlı doğum sayısı, düşük ve ölü doğum sayısının daha az olduğu, annelerin daha uzun boylu ve daha zayıf olduğu görüldü. Bunun nedeni çalışma grubumuzdaki annelerin sosyoekonomik düzeyin daha yüksek olması olabilir.

Gebelikte kilo artışı, fetüse ve anneye ait organların büyümesine, annede yağ ve protein depolanmasına, kan ve hücre arası sıvı hacminin artmasına bağlı olarak gelişir. Gebelikte normal kilo alma aralığı oldukça geniştir ve 23 kg'a kadar normal kabul edilebilir (189). Chesley (190) 1.trimeterde 1 kg, 2. ve 3. trimesterde 5 kg dan toplam 11 kg'ı normal kabul etmektedir. Hytten (191) ise 12.5 kg'ın normal olduğunu öne sürmektedir. Gebelik süresince zayıfların 12.5-18 kg, normal ağırlıktakilerin 11.5-16.5, obezlerin 7-11 kg kilo almaları önerilmektedir (192). Bizim çalışmamızda annelerin gebelik süresince VA kazancı ortalaması 13.73 ± 4.88 kg, VKİ kazancı 5.29 ± 1.81 kg/m² idi. Normal ağırlıktaki annelerin gebelik süresince VA kazancı hem fazla ağırlıklı hem de obez olan annelere göre daha fazlaydı. Bu sonuçlar literatürde önerilen sınırlar içerisinde dir.

Çalışma grubumuzda bebeklerin DA ortalaması 3423.7 ± 502.66 gr, boy ortalaması 48.79 ± 1.67 cm, BÇ ortalaması 35.13 ± 1.25 cm, KÇ ortalaması 31.79 ± 1.80 cm, Pİ ortalaması 2.95 ± 0.33 gr/cm³ olarak saptandı. Bu veriler zamanında doğan bebeklerin normal verileri ile uyumluydu (193). Doğum ağırlığı arttıkça boy BÇ, KÇ, Pİ de artmaktaydı. Verilerimiz, gebelik sırasında iyi beslenmenin bebeğin yalnız DA artışını sağlamakla kalmayıp paralel olarak boy, BÇ, KÇ ve Pİ'i de olumlu yönde etkilediğini göstermektedir.

Genel olarak erkek bebeklerin antropometrik değerleri kizlardan daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı tek fark KÇ ölçümünde saptandı. Patrick ve ark.'nın (194) alışmasında erkek bebeklerin DA, boy ve BÇ'i kız bebeklerden fazla ancak KÇ ve Pİ için cinsiyetler arasında fark saptanmamıştır. Usler ve ark.'ı (195) erkek bebeklerde boyun daha uzun, Ounsted ve ark.'ı (196) erkeklerde BÇ'inin daha büyük olduğunu bildirirken Lubchencho ve ark.'ı (2) doğumda cinsiyetler arasında boy ve BÇ'inde fark olmadığını bildirmektedir. Bizim alışmamızda erkek bebekler daha iri olmasına rağmen cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlı fark olmaması çalışma grubundaki olęu sayısının az olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda bebeklerin DA, boyu, BÇ, KÇ, Pİ'i ve plasenta ağırlığı ile annelerin boyları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Chiesa ve ark. da (197) anne boyu ile bebeğin DA, boy, BÇ ve Pİ arasında ilişki saptamadıklarını bildirmiştir. Çalışmamıza dahil edilen annelerin boylarının bir birine yakın olması (% 73' ± 1 SD'in (155-165cm) içerisindeydi) annelerin boyu ile bebeklerin antropometrik verileri arasında korelasyon saptanamamasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda bebeklerin DA ve Pİ'i ile annelerin gebelik öncesi, birinci, ikinci trimester ve doğum sırasındaki VA, VKİ'leri, annelerin gebelikte VA kazancı, VKİ kazancı arasında pozitif korelasyon saptandı. Annenin gebelik öncesi düşük VA ile SGA bebek, yüksek VA ile LGA bebek arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (189). Dünya sağlık rgt gelişmekte olan ülkeler için gebelikte en az 6 kg VA artışını önermektedir (198). Bu bilgilerden yola çıkarak yapılan bir çalışmada gebelik öncesi zayıf ve gebelikte 6 kg'dan az kilo alan annelerin bebeklerinin 6 kg'dan fazla alan annelerin bebeklerine göre doğum ağırlığı, boy, Pİ ve plasenta ağırlıklarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir (199). Patrick ve ark.'nın (194) yaptığı çalışmada da doğum ağırlığının annenin gebelik ncesi VA, gebelikte alınan VA ve doğum sırasındaki VA ile pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur. Yüksel ve ark.'ın (186) yaptığı çalışmada 1.trimester anne VA ve VKİ'si ile doğum ağırlığı arasında ilişki yok iken doğum sırasında annenin VA ve VKİ'si ile doğum ağırlığı arasında korelasyon olduğu yayınlanmıştır. Gebelik sırasında annenin beslenme durumu fetal büyüme ve gelişmeyi doğrudan etkiler. Gebelikte besin kısıtlanmasına maruz kalma İUBG ile sonuçlanır. Bizim alışmamızda da önceki literatür bilgileri ile uyumlu olarak fetal büyümenin sadece annenin gebelikteki değil aynı zamanda gebelik öncesindeki beslenme durumu ile de ilişkili olduğunu gösterildi.

Bebeklerin boyu ve KÇ ile annelerin gebelik öncesi, birinci, ikinci trimester ve doğum sırasındaki VA, VKİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Ancak annelerin gebelikte VA kazancı ve VKİ kazancı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı .

Bebeklerin BÇ ile annelerin gebelik öncesi, birinci, ikinci trimester ve VA, VKİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Ancak bebeklerin BÇ ile annelerin doğum sırasındaki VA, VKİ'i ve gebelikte VA kazancı, VKİ kazancı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Bu bulgular gebelik süresince beslenmenin bebeklerin vücut matürasyonları ve organ gelişimleri ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda plasenta ağırlıklarının ortalamasını 640.45 ± 126.81 gr bulduk. Literatürde sağlıklı term doğumlardaki normal plasenta ağırlığı 500–650 gr olarak bildirilmektedir (64, 65). Bizim verilerimiz normalin üst sınırında olmakla birlikte literatürle uyumlu saptandı.

Çalışmamızda plasenta ağırlığı ile bebeklerin DA, boy, BÇ, KÇ, Pİ arasında da pozitif korelasyon saptandı. Birçok araştırmacı plasenta ağırlığının doğum ağırlığına direkt etkisi olduğunu bildirmiştir (72, 73). Sanin ve ark. (74) plasenta ağırlığı ile doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon saptamışlar ve doğum ağırlığındaki her 1,98 gr'lık değişimde plasenta ağırlığında 1 gr arttığı gözlemişlerdir. Little ve ark. (75) plasental ağırlık ile doğum ağırlığı arasında korelasyon olduğunu ancak bebeğin boyu ve ponderel indeksle ilişki olmadığını bildirmiştir. Diğer bir çalışmada ise plasenta ağırlığı ile doğum ağırlığı, boyu, doğum ağırlığı/boy oranı ile pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (76). Yüksel ve ark.'nın (200) çalışmasında da plasental ağırlıkla bebeğin VA ve Pİ arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır. Plasenta anne ve fetus arasında besin ve atıkların değiş tokuş edildiği yerdir. Fetusun yeterli büyümesi için plasentanın sağlıklı büyümesi zorunludur. Plasenta bir çok sebeple fetal büyüme ve gelişmesi üzerinde hayati önem taşır. Yeterli fetal büyüme için yeterli trofoblast invazyonun gerçekleşmesi, gebelik sırasında uteroplental kan akımında artış olması, anneden fetuse glukoz ve aminoasitler gibi besinlerin taşınması ve büyümeyi düzenleyen hormonların üretimi ve taşınması gereklidir (71). Plasentanın sağlıklı gelişmesi fetusun da yeterli besin alması, uygun gaz değişimi ve hormonal etkilerle yeterli büyümesini sağlar. Plasenta ağırlığının bebeğin boyutlarına olan etkisi bizim çalışmamızda da gösterildi.

Çalışmamızda annelerin eğitim düzeylerine, çalışma durumlarına, gelir düzeylerine göre gruplar arasında bebeklerin DA, boy, BÇ, KÇ, Pİ ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışma grubumuz daha çok şehir merkezinde yaşayan, genel olarak eğitim ve gelir düzeyi yüksek grubu içerdiğinden fark saptanamamış olabilir.

Çalışmamızda annelerin leptin seviyesi kord kanı leptin seviyesinden daha yüksekti. Yirmi yedi gebe ve bebeklerinde yapılan çalışmada anne serum leptin düzeyi arterial ve venöz kord leptin düzeyinden yüksek bulunmuş (132). Lanyi ve ark.'nın (201) çalışmasında preterm bebeklerde anne leptin seviyesi kord leptin seviyesinden yüksek bulunmuştur. Shaarawy ve ark.'nın (133) çalışmasında da gebeliğin 2. ve 3. trimestrinde annede leptin düzeyinin arttığı, bu dönemlerdeki leptin seviyesinin gebe olmayan kadınların, 1. trimesterdeki gebelerin leptin seviyesinden ve kord leptin seviyesinden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Gebeliğin son dönemlerinde ağırlık artışının en fazla ve bu dönemde leptin seviyesinin daha yüksek olması gebelikte leptin direncinin bir göstergesi olabileceği öne sürmüşlerdir (133). Gebelikte anne kanındaki leptinin yüksek konsantrasyonları artmış plasental üretim, adipozdokudan artmış salınım veya serum bağlayıcı proteinlerin düşük olmasına bağlı olabilir (137). Diğer bir çok çalışmada da anne leptin seviyesi kord seviyesinden yüksek bulunmuştur (154, 167). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak anne leptin seviyesini kord leptin seviyesinden yüksek buldu.

Çalışmamızda kord adiponektin seviyesi anneleri adiponektin seviyesinden yüksek tespit edildi. Sıvan ve ark.'nın (154) çalışmasında da kord adiponektin seviyeleri annelerin adiponektin seviyesinden yüksek olduğu, ancak anne ve kord adiponektinleri arasında korelasyon olmadığı, postnatal dördüncü günde bile bebeğin adiponektin seviyesinin annenininkinden yüksek olduğunu bulunmuşlardır. Bu bulgulardan yola çıkarak kord adiponektininin plasental veya anne kaynaklı olmadığını sadece fetal doku kaynaklı olduğunu öne sürmüşlerdir (154). Pardo ve ark.'nın (202) çalışmasında da kord adiponektin seviyesi erişkin adiponektin seviyesinden yüksek tespit edilmişti. Bizim bulgularımız da literatürle uyumlu saptandı.

Anne ve kord rezistin, ghrelin seviyeleri arasında fark saptanmadı. Lanyi ve ark.'nın (201) çalışmasında preterm bebeklerde kord ghrelin seviyesi anne ghrelin seviyesinden yüksek bulunmuştur. Diğer bir çalışmada da kord ghrelin seviyesinin sağlıklı erişkinlerden yüksek olduğu bildirilmiştir (203). Fuglsang ve ark.'nın (204) çalışmasında da umbilikal arter ghrelin düzeyleri hem umbilikal venöz ghrelin düzeyinden hem de anne

ghrelin düzeyinden yüksek saptanmış ve bu bulgu fetal ghrelin sentezinin göstergesi olarak açıklanmıştır. Joon ve ark.'nın (167) çalışmasında kord rezistin seviyesi anne rezistin seviyesinden daha yüksek saptanmıştır. Rezistinin ağırlığı 15 kDa ve bu büyüklükteki bir molekül plasentayı geçemez dolayısı ile fetal rezistin kaynağı anne serumundaki rezistin değildir. Rezistin plasental dokudan salgılandığı bilinmektedir. Fetal ve maternal sirkülasyondaki rezistin kaynağı plasenta olabilir. Aynı zamanda fetal yağ dokusunda rezistin salgılıyor olabilir (167). Bizim çalışmamızda ise şimdiye kadar yapılmış çalışmalardan farklı olarak anne ve kord ghrelin, rezistin düzeyleri arasında fark saptanmadı. Daha önceki çalışmaların olgu sayısının bizim çalışmamızdaki olgu sayısından düşük (25-55 arasında) olduğu göz önüne alındığında bu konuda daha çok sayıda araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda annelerin IGF-I, glukoz ve insülin seviyesi kord seviyelerinden yüksekti. IGF-I 'nin serum konsantrasyonları gebe kadınlarda gebe olmayan kadınlardan daha yüksektir (31) ve konsantrasyonlar üçüncü trimesterde daha da artar (32). Lanyi ve ark.'nın (201) çalışmasında anne glukoz ve insülin seviyesi kord glukoz ve insülin seviyesinden yüksek bulunmuştur. Bizim sonuçlarımız da literatür bilgisi ile uyumlu saptandı.

Çalışmamızda bebeklerin DA ve boyu ile anne ve kord kanı leptin seviyesi arasında pozitif korelasyon saptandı. Özdemir Z'nin (205) yaptığı çalışmada; term ve preterm gruplarda yenidoğan ağırlığı ile kord kanı leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptamıştır. Bazı çalışmalarda ise kord kanı leptin düzeyleri doğum ağırlığı ve plasenta ağırlığı ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Ancak anne leptini ile doğum ağırlığı ve plasenta ağırlığı arasında korelasyon saptanmamış ve fetal büyümede maternal leptin düzeyinden çok fetal kord kanı leptinin daha etkili olduğu öne sürülmüştür (197, 200, 207). Shaarawy ve ark.'nın (133) çalışmasında doğumda anne leptin ve kord leptin düzeyinin pozitif korelasyon gösterdiği ve her ikisinin de doğum ağırlığı ile pozitif ilişkili olduğu belirtilmiştir. Koistinen ve ark. (207) LGA, AGA ve SGA bebekleri karşılaştırdıkları çalışmada; kord leptin seviyesinin doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Yine aynı çalışmada kord leptin ile bebeğin boyu, plasenta ağırlığı ve kord insülin seviyesi ile pozitif korelasyon saptanmıştır (207). Diğer bir çalışmada anne ve kord leptin arasında ilişki tespit edilmezken, plasentadan alınan arteryal kord leptini venöz kord leptininden hafif yüksek ve ikisi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (132). Bu bulgu fetal leptin

sentezinin plasental leptin sentezinden daha fazla olduğunu göstermektedir. Annenin serum leptini ile doğum ağırlığı arasında ilişki saptanamazken, arterial ve venöz kord leptin seviyesinin doğum ağırlığı ile pozitif korelasyon göstermesi leptinin fetal büyüme ve gelişmede etkili olduğunu göstermektedir.

Fetal büyümede leptinin rolü birçok çalışmada gösterilmiş ancak kontrol mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Leptin fetal büyümeye pozitif etki gösterir bunu basitçe yağ metabolizması üzerinde etkileyebileceği gibi fetal büyümede aktif bir rolde oynuyor olabilir. Leptin ve IGF-I, IGF-II, IGFBP-3 konsantrasyonları direk ilişkilidir. Leptin IGF sistemi üzerinden özelliklerde IGF-I üzerinden fetal büyümeyi etkiliyor olabilir. Ancak Christou ve ark. (208) AGA ve LGA bebeklerin antropometrisi ile kord leptin, insülin, IGF-I' i karşılaştırdıkları çalışmalarında; kord kanı leptin, insülin ve IGF-I' i doğuma ağırlığı ile pozitif korelasyon bulmuşlar ve kord kanı leptin seviyesinin insülin ve IGF-I den bağımsız olarak doğum ağırlığını etkilediğini yayınlamışlardır. Harigaya ve ark. (209) da kord kanı leptin ile doğum ağırlığı ve plasenta ağırlığı arasında korelasyon olduğunu ancak insülin seviyesi ile korelasyon olmadığını öne sürmüşlerdir. Leptinin fetal büyümeyi hangi mekanizma ile açıkladığı henüz netlik kazanmamıştır.

Çalışmamızda bebeklerin DA, boyu ile annenin IGF-I seviyesi arasında pozitif korelasyon ve bebeklerin DA, boy, Pİ ile kord kanı IGF-I seviyesi arasında pozitif korelasyon saptandı. Bebeğin diğer ölçümleri ile herhangi bir korelasyon saptanmadı. Chiase ve ark'nın (197) çalışmasında anne IGF-I, IGFBP3 seviyeleri ile fetal büyüme arasında ilişki bulunamazken bebeklerin IGF-I, IGFBP3 seviyeleri ile doğum ağırlığı, boy, Pİ arasında pozitif korelasyon saptanmış, diğer ölçümlerle ilişki saptanmamıştır. Lo ve ark.'nın (210) çalışmasında da kord IGF-I seviyesi ile doğum ağırlığı, boy ve BÇ arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir. Çok sayıda çalışma normal zamanında doğmuş tekil bebeklerde kord kanı IGF-I' i ve doğum ağırlığı arasında pozitif bir ilişki bulmuştur (38-40, 207). IGF-I ve IGF-II aminoasit dizileri insülininkine benzeyen polipeptidlerdir (36). IGF-I hücre döngüsünün safalarına etki ederek hücrelerin çoğalma, değişme, idame, yenilenme ve apoptozisinde rol oynarlar. Yani fetüsün büyümesinde ve fetal doku ve hücrelerin adult şekline dönüşmesinde önemli görevleri vardır. Ayrıca fetal metabolizma üzerinde anabolik etkileri vardır: IGF-I insülin kadar olmasa da hücrelerin glukoz kullanımını ve protein sentezini artırır (45, 46). Hem hayvan modelleri hem de insan çalışmalarında IGF aksındaki değişikliklerin fetal büyümeyi etkilediği bulunmuştur (20). Bizim çalışmamızda

da literatürle uyumlu olarak anne ve kord IGF-I seviyesi ile fetal büyüme arasındaki ilişki tespit edilmiştir.

Çalışmamızda bebeklerin DA ile anne ve kord kanı ghrelin seviyeleri arasında korelasyon saptanamadı. Kıtamura ve ark. (203) kord kanı ghrelin seviyesi ile doğum ağırlığı, boy ve plasenta ağırlığı, IGF-I arasında negatif korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir. SGA'lı bebeklerde ghrelin düzeyini AGA ve LGA bebeklerden yüksek bulmuşlardır (203). Ghrelin'in fetal büyümede negatif etkisi IGF-I aksına negatif etkisi üzerinden olabilir. Genel olarak baktığımız zaman doğum sonrası kilo ile ghrelin düzeyleri arasında zıt bir korelasyon vardır (211). Bunlardan farklı olarak doğum sonrası kordon kanında ghrelin düzeyleri ile ağırlık arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösteren çalışma da bulunmaktadır (212). Literatürde bu konuda kesin bir veri yoktur ve bu ilişkiyi gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda da bebeklerin DA ile anne ve kord ghrelin seviyesi arasında ilişki bulunamadı. Ghrelinin IGF-I üzerine negatif etkili olduğu bilinmektedir. Diğer yandan ghrelin büyüme hormonu salgılatıcıdır fakat intrauterin dönemde büyüme hormonunun fetal büyümeye etkisi yoktur.

Çalışmamızda bebeklerin DA, boyu, BÇ, KÇ, Pİ ile anne ve kord kanı adiponektin seviyeleri arasında korelasyon saptanamadı. Sıvan ve ark'nın (154) çalışmasında ise kord adiponektini ile bebeklerin doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir. Oysa erişkinlerde VKİ ve yağ oranı ile adiponektin arasında negatif korelasyon bildirilmiştir. Bunun nedeni; fetal dokuda farklılaşmanın yeni olduğu yağ dokusunda adiponektin üretimini baskılayan faktörlerin henüz gelişmemiş olmasındandır, yorumu yapılmıştır (154). Ayrıca erişkinlerde omentum kaynaklı adiponektinin VKİ ile negatif ilişkisi gösterilirken subkutan yağ dokusu ile benzer ilişki gösterilememiştir (213). Fetal yağ dokusu dağılımı da erişkinlerden farklı olduğundan doğum ağırlığı ile adiponektin arasındaki korelasyon erişkinlerde beklenenlerden farklı olabilir. Benzer bulgular diğer çalışmalarda da bildirilmiştir (202, 214-216). Ancak bu çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda da olduğu gibi anne ve kord kanı adiponektini ile doğum ağırlığı arasında ilişki belirlenememiş yayınlarda vardır (168, 217, 218).

Çalışmamızda bebeklerin DA, boy, BÇ, KÇ, Pİ ile anne ve kord kanı glukoz ve insülin seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanamadı. Sıvan ve ark'nın (154) çalışmasında ise kord kanı insülin seviyesi ile bebeklerin doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Ancak kord kanının insülin seviyesi ile doğum

ağırlığı arasında ilişki saptanmayıp yalnız anne insülini ile negatif korelasyon tespit edilen çalışmalarda mevcuttur (167). Chiase ve ark.'nın (197) çalışmasında ise anne insülin seviyesi ile doğum ağırlığı ve Pİ arasında pozitif korelasyon saptanırken kord insülin seviyesi ile ilişki saptanamamıştır. Gebeliğin geç dönemlerinde insülin eksikliği olan bebeklerde bütün dokuları eşit derecede etkileyen simetrik büyüme geriliği olur (22, 23). Fetüsün glukoz kullanması ve oksidasyonu direk olarak fetal sirkülasyondaki insülin seviyesi ile ilişkilidir (24, 25). İnsülin eksikliğinde fetal dokular tarafından besinlerin alınması ve kullanımı azaldığından, fetal büyümede bir yavaşlama ile sonuçlanır (26). Annedeki hiperglisemiye yanıt olarak fetüsün insülin üretimini arttırdığı ve fetal insülindeki bu artışın diyabetik gebeliklerde gözlenmiş olan büyümedeki artış ve makrozomiden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (29). Verhaeghe ve ark. da (23) normal yeni doğanlara kıyasla SGA yeni doğanların kord kanında insülin konsantrasyonunun daha düşük olduğunu bulmuştur. Genel olarak insülin etkisi araştırılan çalışmalarda makrozomik veya SGA bebekler normal doğum ağırlığındaki bebeklerle karşılaştırılmıştır. Normal doğum ağırlığına sahip, anneleri diyabetik olmayan bebeklerde anne ve kord glukoz ve insülininin fetal büyümeye etkisi ile ilgili net bir sonuç elde edilememiştir. Bizim çalışmamız da annelerde diyabet dışlandığından ve bebekler normal ağırlıklarda olduğundan insülin ve glukoz seviyeleri ile fetal büyüme arasında ilişki saptanamamış olabilir.

Çalışmamızda bebeklerin DA, boyu, BÇ, KÇ, Pİ ile anne ve kord kanı rezistin seviyeleri arasında korelasyon saptanamadı. Joon ve ark.'nın (167) çalışmasında kord kanı rezistin seviyesi ile doğum ağırlığı arasında negatif korelasyon bildirilmiştir. Oysa erişkinlerde yağ dokusu arttığında rezistin seviyeleri de artar ve doğum ağırlığı ile pozitif korelasyon beklenirdi. Son çalışmalar göstermiştir ki, rezistin adipogenezisi sınırlayıcı etkisi vardır. Bu nedenle, düşük serum rezistin düzeyinde adipogenezis üzerinde inhibitör etkisi azaltabilir ve fetus yağ dokusu artar. Bu teori kord rezistini ile doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi açıklayabilir (167). Ancak bu görüşten farklı olarak Ng ve ark.'ı (219) kord rezistini ile doğum ağırlığı ve boyu arasında pozitif korelasyon bildirmiştir. Mami ve ark.'nın (168) çalışmasında ise bizim çalışmamıza benzer olarak bebeklerin DA, boy ve Pi ile bebeklerin kanında doğumdan hemen sonra bakılan rezistin seviyeleri arasında ilişki bulunamamıştır. Bu konuda literatürde sınırlı sayıda çalışma vardır ve yeni çalışmalar gereklidir.

Plasenta ağırlığı ile annelerin rezistin, ghrelin, IGF-1 seviyesi ve kord insülin, IGF-I seviyesi arasında pozitif korelasyon saptanırken annelerin leptin, adiponektin, insülin, glukoz seviyeleri ve kord leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin, glukoz seviyesi ile korelasyon saptanmadı. Schubring ve ark.'nın (132) çalışmasında plasenta ağırlığı ile kord leptini arasında pozitif, anne leptini ile negatif korelasyon saptanmıştır. Yüksel ve ark.'nın (200) çalışmasında ise plasenta ağırlığı ile kord kanı leptin seviyesi arasında pozitif korelasyon varken anne leptini ile korelasyon saptanmamıştır. Verhaeghe ve ark.'nın çalışmasında (220) plasenta ağırlığı ile anne IGF-I, leptin seviyesi arasında ilişki saptanmamıştır. Saylan ve ark.'nın (221) çalışmasında da ise plasenta ağırlığı ile kord ve anne leptin, IGF-I, ghrelin seviyesi arasında ilişki tespit edilmemiştir. Leptin plasentada üretilmekte ve hem anne hem de fetal dolaşıma salınmaktadır (135). Lappas ve ark.'nın (222) çalışmasında gebe kadınlarda yağ dokusu yanı sıra plasentadan da anne kanına leptin, rezistin ve adiponektin salgılandığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada plasenta ağırlığına bakılmadığından bu parametrelerle plasenta ağırlığı arasındaki ilişki belirlenmemiştir (222).

Çalışmamızda annelerin Ca ve P seviyeleri kord seviyelerinden daha düşükken, annelerin PTH ve 25 OH vitamin D seviyesi kord seviyelerinden daha yüksek tespit edildi. Anne ve kord ALP seviyeleri arasında fark saptanmadı. Ergür ve ark.'nın (223) çalışmasında da anne 25 OH vitamin D düzeyleri kord 25 OH vitamin D düzeylerinden yüksek saptanmıştır. Sarıkaya ve ark.'nın (224) çalışmasında da kord kanı Ca ve P değerleri doğum sırasında anne değerlerinden belirgin olarak yüksek, kord kanında PTH ya tayin edilemeyecek kadar düşük, ya da normalin altındaki düzeylerde saptanmıştır. Bu da geç fetal dönemdeki hiperkalseminin fetal paratiroidleri baskıladığını göstermektedir.

Çalışmamızda 25 OH vitamin D seviyesi annelerin %70'inde eksik, %20'inde yetersiz, %10'unda normal saptandı. İngiltere'de gebe kadınların %18'inde, İran'da %80'inde ve Hollanda'da (batı kökenli olmayan) %60-84'ünde 25-OH vitamin D eksikliği olduğunu göstermiştir (225, 226, 227). Ülkemizde 1998'de yapılan çalışmada da reproduktif çağıdaki kadınların %66,6'sında 25 OH vitamin D düzeyleri düşük saptanmıştır (228). Andıran ve ark.'nın (229) çalışmasında sonbaharda doğum yapan annelerin % 85'inde D vitamini eksikliği tespit edilmiştir. Pehlivan ve ark.'nın (230) çalışmasında da gebeliğin üçüncü trimesterinde olguların %94'ünde 25 OH vitamin D eksikliği bulunmuştur. Son olarak Ankara'da yapılan bir çalışmada gebe kadınların % 27'sinde ciddi

D vitamini eksikliği (25 OH vitamin D <11 ng/ml), %54'ünde D vitamini yetersizliği (25 OH vitamin D 11-25 ng/ml) bildirilmiştir (223). Bu bulgular gelişmekte olan ülkelere benzer olarak ülkemizde gebe kadınların D vitamini eksikliğinin önemli bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir. Gebelere Sağlık Bakanlığının desteği ile Mayıs 2011 tarihi itibarıyla D vitamini desteği yapılması bu sorunu aşmada olumlu gelişmeler sağlayabilir (231).

Çalışmamızda anne ve kord kanı 25 OH vitamin D düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Sarıkaya ve ark.'nın (224) çalışmasında da anne ve kord kanı 25 OH vitamin D seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu çalışmaya benzer olarak bir çok çalışmada anne ve kord kanının vitamin D seviyeleri arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (232-236). D vitamini steroid yapıdaki hormonlar gibi plasentadan geçebilmektedir ve fetal vitamin D seviyesi annenin D vitamini ile doğrudan ilişkilidir.

Moder tarzda giyinen annelerin plazma 25 OH vitamin D seviyesi geleneksel tarzda giyinenlere göre anlamlı daha yüksekken, kord kanı 25 OH vitamin D seviyesinde iki grupta arasında anlamlı fark saptanmadı. Alagöz ve ark.'nın (228) çalışmasında annelerin giyim tarzının D vitamini düzeyini etkilediği gösterilmiştir. Pehlivan ve ark.'nın (230) çalışmasında da gebeliğin üçüncü trimesterinde bakılan 25 OH vitamin D düzeyinin giyim tarzı ile yakından ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ergür ve ark.'nın (223) çalışmasında da geleneksel tarzda giyinen kadınlarda D vitamini düzeyi modern tarzda giyinenlerden düşük bulunmuştur. Hollanda da yapılan çalışmalarda Türk ve Faslı kadınlarda D vitamini düzeyi Hollandalı kadınlardan daha düşük bulunmuş ve bunun giyim tarzı ile ilişkili olduğu bildirilmişti (227, 237).

Çalışmamızda vitamin kullanımı, annelerin eğitim düzeyi, haftalık fiziksel aktivite saati ile anne ve kord 25 OH vitamin D seviyesi arasında ilişki saptanmadı. Yaz ve ilkbahar aylarında gerçekleşen doğumlarda anne ve kord 25 OH vitamin D seviyesi diğer mevsimlerdekinden bir miktar yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ergür ve ark.'nın (223) çalışmasında ise yaz aylarında doğum yapan annelerin ve bebeklerinin vitamin D seviyeleri kış aylarında doğum yapanlarda yüksek saptanmıştır. Pehlivan ve ark.'nın (230) çalışmasında vitamin kullanımı, eğitim düzeyi ve günlük güneş ışığına maruz kalınan süre ile annelerin 25 OH vitamin D seviyesi arasında korelasyon saptanmıştır. Bizim verilerimizde gruplar arasında fark saptanmasının nedeni sosyoekonomik düzeyin ve eğitim düzeyinin genel olarak yüksek olması olabilir.

Çalışmamızda anne ve kord 25 OH vitamin D seviyeleri ile bebeklerin DA, boy, BÇ, KÇ, Pİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Daha önceki çalışmalarda D vitamini takviyesi yapılan gruplarda doğum ağırlıklarının daha yüksek olduğu ve plasebo verilenlere göre D vitamini verilenlerde SGA doğumlar daha az tespit edilmiştir (238). Leffelaar ve ark.'nın (239) çalışmasında gebelikte vitamin D eksikliği olanlarda SGA doğum oranı daha yüksek bulunmuş ve annelerin vitamin D seviyeleri ile bebeklerin doğum ağırlığı ve boyları arasında korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada özellikle Hollanda da yaşayan Türklerde D vitamini seviyeleri düşük ve SGA doğumlar daha sık tespit edilmiş. Bu çalışmalardan farklı olarak Brooken (240) ve Morley'in (241) çalışmalarında gebelikteki 25 OH vitamin D seviyeleri ile doğum ağırlığı, boy, baş çevresi arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu çalışmalarda AGA ve SGA bebekler karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızda ise bebekler normal doğum ağırlığındaydı 25 OH vitamin D normal doğum ağırlığına sahip bebeklerde fetal büyüme ile doğrudan ilişkili olmayabilir. Literatürde D vitamini seviyeleri ile fetal gelişim arasındaki ilişkiyi araştıran çok az çalışma vardır bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda daha önceden bilinen tiroid hastalığı olmayan gebelerin %4'ünde otoimmün tiroidit saptandı. Bostancı ve ark.'nın (242) Diyarbakır'da 633 gebeyi değerlendirdikleri çalışmada OİT sıklığı % 1.4 olarak tespit edilmiştir. İyot eksikliği olan bölgelerde iyot suplementasyonu yapıldıktan sonra OİT sıklığında artış olduğunu bildiren birçok epidemiyolojik çalışma vardır (243, 244). Bölgemiz iyot eksikliği bölgesi olup 1998 sonrası iyot supplementasyonu yapılmıştır. Çalışmamızda OİT sıklığının yüksek olması buna bağlı olabilir.

Annelerin sT3 seviyesi kord sT3 seviyelerinden daha yüksekken, annelerin sT4 ve TSH seviyesi kord seviyelerinden daha düşük tespit edildi. Sulovic ve ark. da (245) kord serum sT3 konsantrasyonu anne serumuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Yılmaz ve ark.'nın (246) çalışmasında kord sT3, sT4, TSH seviyesi annenin değerlerinden yüksek tespit edilmiştir. Fetüsa ait TSH ve tiroid hormonlarının intrauterin hayat boyunca giderek arttığı ve doğum sırasında fetal TSH'nın yetişkinlerdeki değerlerin üzerine çıktığı bilinmektedir (247, 248). Gebelik sırasında kadınlarda, tiroid bezi üzerinde önemli etkileri olan birçok fizyolojik değişiklik meydana gelir. Özellikle gebeliğin ilk trimesterinde artış gösteren insan kaynaklı koryonik gonadotropin TSH benzeri etki göstererek serum total T4 ve total T3 seviyelerinde artışa neden olur. Bunun sonucunda ise serum TSH seviyeleri

düŖer. Buna ek olarak gebelikte meydana gelen östrojen seviyelerindeki artış serum tiroksin bağlayıcı globulin seviyelerinde artışa neden olur (249). Bu taşıyıcı protein dolaşımdaki T4' e bağlanır ve serbest T4 seviyesini azaltır (250). Diğer yandan plasentada tiroid hormonlarının hızlı parçalanması, kan hacminde artış nedeniyle dolaşımdaki hormon düzeylerinde düşüş ve idrarla aşırı iyot kaybında meydana gelmektedir (251). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak kord TSH ve sT4 seviyesi anneninkilerden yüksek, sT3 seviyesi anneninkinden düşük bulundu.

Annenin sT3, sT4, TSH seviyesi ile kord sT3, sT4, TSH seviyesi arasında korelasyon saptanmadı. Yılmaz ve ark.'nın (246) çalışmasında da anne ve kord sT3, sT4, TSH seviyeleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi anne ve kordon kanlarında tiroid fonksiyonlarını değerlendiren bir çok çalışmada fetus ve anne TSH ve tiroid hormon konsantrasyonları arasında bir ilişki bulunamamıştır (245, 247). Bunun nedeni intrauterin yaşamda hipofiz ve tiroidin anneden bağımsız olarak matürasyonunu tamamlamasıdır.

Bebeklerin DA, boyu ve BÇ'i ile anne TSH seviyesi arasında pozitif korelasyon saptandı. Bebeklerin KÇ ve Pİ'i ile anne sT3, sT4, TSH arasında korelasyon saptanmadı. Obezler de VA ve VKİ'indeki artışın TSH seviyesinde artışa sebep olduğu bilinmektedir. Anne TSH'ı plasentadan geçemediğinden doğrudan fetal büyümeyi etkiliyor olamaz ancak annenin VA ve VKİ ile TSH seviyesinin değişmesine bağlı olabilir. Bebeklerin DA, boyu, BÇ, KÇ ve Pİ'i ile kord sT3, sT4, TSH seviyesi arasında korelasyon saptanmadı. Shields ve ark.'nın (58) çalışmasında normal gebelik sonrası doğan bebeklerde; kord sT4 seviyesi ile doğum ağırlığı, boyu ve plasenta ağırlığı arasında pozitif korelasyon, anne sT4 seviyesi ile doğum ağırlığı, boyu ve plasenta ağırlığı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Yılmaz ve ark.'nın (246) çalışmasında ise bebeğın VA ile kord sT3, sT4, TSH seviyesi arasında korelasyon saptanmamıştır. Benzer olarak Kışlal ve ark.'nın (252) çalışmasında da normal doğum ağırlığındaki bebeklerde doğum ağırlığı ve kord sT4, TSH arasında ilişki saptanmamıştır. Tiroid fonksiyonlarının bebeğın nörolojik gelişimine etkisini araştıran çok sayıda çalışma olmasına rağmen fetal büyüme ilişkili sınırlı sayıda yayın vardır. Bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Annelerin spot idrarda iyot atılımı ortalaması 15.29 ± 10.08 $\mu\text{g}/\text{dl}$ idi ve % 62'inde iyot düzeyi yetersiz, % 16'ında normal, % 22'inde gereksinimden fazla iyot düzeyi saptandı. İyotlu tuz kullanımları ile idrar iyot seviyeleri arasında ilişki tespit edilmedi.

Annenin idrar iyot atılımı ile anne ve kord sT3, sT4, TSH'ı, bebeğin VA, boy, BÇ, KÇ, Pİ 'i arasında korelasyon saptanmadı.

Fetal büyüme üzerine etki eden sebepler halen araştırma konusudur. Bizim çalışmamızın üstün yanı; daha önceki çalışmalarda bu faktörler tek tek araştırılmışken bizim çalışmamızda oldukça standart bir grupta fetal büyümeyi etkileyebileceği düşünülen birçok etkenin hep beraber araştırılmış olması bu faktörlerin birbirleriyle ilişkisini görmemizi sağlamasıdır.

Bu çalışma gösterdi ki bazı biyokimyasal belirteçler fetal büyümeyle ilişkilendirilmiş olsa da fetal büyümede en önemli etken annenin gebelik öncesi ve gebelik sırasındaki beslenme durumu, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi değişimidir. Diğer yandan sosyoekonomik düzeyi yüksek gruplarda bile genç yaştaki kadınlarda D vitamini ve iyot eksikliğinin yüksek oranda görülmesi dikkat çekicidir. Toplum sağlığının geliştirilmesi açısından özellikle gebelik dönemindeki kadınlara sağlıklı beslenme koşulları, D vitamini ve iyot desteği sağlanmalıdır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

1. Bebeklerin DA ve Pİ'i ile annelerin gebelik öncesi, birinci, ikinci trimester, doğum sırasındaki VA, VKİ'leri ve gebelikte VA kazancı, VKİ kazancı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı.
2. Bebeklerin boyu ve KÇ ile annelerin gebelikte VA kazancı ve VKİ kazancı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Bebeklerin BÇ ile annelerin doğum sırasındaki VA, VKİ'i ve gebelikteki VA kazancı, VKİ kazancı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı.
3. Plasenta ağırlığı ile bebeklerin DA, boy, BÇ, KÇ, Pİ'i arasında da pozitif korelasyon saptandı.
4. Annelerin leptin, IGF-I, glukoz ve insülin seviyeleri kord kanında ölçülen leptin, IGF-I, glukoz ve insülin seviyesinden daha yüksek bulundu. Kord kanı adiponektin seviyesi annelerin adiponektin seviyesinden yüksek bulundu. Anne ve kord kanı ortalama rezistin, ghrelin seviyeleri arasında fark yoktu.
5. Bebeklerin DA ve boyu ile anne ve kord kanı leptin seviyesi arasında pozitif korelasyon saptandı. Bebeklerin DA, boyu ile annenin IGF-I seviyesi arasında pozitif korelasyon ve bebeklerin DA, boy, Pİ'i ile kord kanı IGF-I seviyesi arasında pozitif korelasyon saptandı. Bebeklerin DA ile anne ve kord kanı ghrelin seviyeleri arasında korelasyon saptanamadı. Bebeklerin DA, boy, BÇ, KÇ, Pİ ile anne ve kord kanı adiponektin, rezistin, glukoz ve insülin seviyeleri arasında korelasyon saptanamadı.
6. Plasenta ağırlığı ile annelerin rezistin, ghrelin, IGF-1 seviyesi ve kord kanı insülin ve IGF-I seviyesi arasında pozitif korelasyon saptanırken, annelerin leptin,

adiponektin, insülin, glukoz seviyeleri ve kord kanı leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin ve glukoz seviyesi ile korelasyon saptanmadı.

7. Annelerin Ca ve P seviyeleri kord kanı seviyelerinden daha düşük iken, annelerin PTH ve 25 OH vitamin D seviyesi kord seviyelerinden daha yüksekti. Anne ve kord ALP seviyeleri arasında fark saptanmadı. 25 OH vitamin D seviyesi annelerin %70'inde eksik, %20'inde yetersiz, %10'u da normal saptandı. Anne ve kord kanı 25 OH vitamin D düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Modern tarzda giyinen annelerin plazma 25 OH vitamin D seviyesi geleneksel tarzda giyinenlere göre anlamlı derecede yüksek iken, kord kanı 25 OH vitamin D seviyesinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Anne ve kord 25 OH vitamin D seviyeleri ile bebeklerin DA, boy, BÇ, KÇ, Pİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.
8. Annelerin sT3 seviyesi kord kanında ölçülen sT3 seviyelerinden daha yüksek iken, annelerin sT4 ve TSH seviyesi kord kanında ölçülenden daha düşük tespit edildi. Annenin sT3, sT4, TSH seviyeleri ile kord sT3, sT4, TSH seviyeleri arasında korelasyon saptanmadı. Bebeklerin DA, boy ve BÇ ile anne TSH seviyesi arasında pozitif korelasyon saptandı. Bebeklerin KÇ ve Pİ'i ile anne sT3, sT4, TSH düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. Annelerin spot idrarında ortalama iyot atılımı 15.29 ± 10.08 µg/dl idi ve annelerin % 62'inde iyot düzeyi yetersiz, % 16'ında normal, % 22'inde gereksinimden fazla idi. Annenin idrar iyot atılımı ile anne ve kord kanı sT3, sT4, TSH'ı, bebeğin VA, boy, BÇ, KÇ, Pİ 'i arasında korelasyon saptanmadı.

6.2. Öneriler

1. Gebelik süresince annenin vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi yakın takip edilmelidir.
2. Fetal büyüme üzerindeki etkisi nedeniyle gebelikte beslenme için optimal koşullar sağlanmalıdır.
3. Gebelik döneminde iyot ve 25 OH vitamin D eksikliğini önlemek için gebelere iyot ve D vitamini takviyesi yapılmalıdır.
4. Fetal büyümeyi etkileyen faktörlerin belirlenmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

ANNE VE KORD KANINDAKİ ADİPOZİTOKİNLER, IGF-I, GHRELİN, 25 OH VİTAMİN D DÜZEYLERİ VE TİROİD FONKSİYONLARININ FETAL BÜYÜME İLE İLİŞKİSİ

GİRİŞ-AMAÇ: Son yıllarda erişkin hastalıkların temellerinin fetal hayatta atıldığı gözlem, kanıta dayalı teorilerle ortaya koyulmuştur. Bu teori fetal dönemdeki yetersiz çevresel faktörlerin, özellikle beslenmenin düşük doğum ağırlığı ve erişkin yaşamdaki metabolik ve kardiyovasküler hastalıklara yatkınlığı artırdığını ifade etmektedir. Bu bilgiler yenidoğanın boyutlarına olan bilimsel ilgiyi artırıp fetal büyümede etkili olan faktörlerin irdelenmesine ihtiyaç duyurmuştur. Bu çalışmada, fetal büyümeye etkisi olduğu düşünülen annenin gebelik öncesi, gebelik süresince ve doğumdaki antropometrik değerleri, plasenta ağırlığı, anne ve kord kanı adipositokin, ghrelin, 25OH vitamin D seviyeleri ve tiroid fonksiyonlarının fetal büyümeye etkisi araştırıldı.

MATERYAL-METOD: Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran sağlıklı 100 gebe ve onların yenidoğan bebeklerinde 01.06.2010-30.03.2011 tarihleri arasında yapıldı. Annelerin gebelik öncesi, 1. ve 2. trimester sonu, doğum sırasındaki vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi değerleri, gebelik süresince vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi kazancı, plasenta ağırlığı, bebeklerin doğum ağırlığı (DA), boy, baş çevresi (BÇ), karın çevresi (KÇ) ve Ponderal indeks (Pİ) değerleri kaydedildi. Anne ve kord kanında adipositokinler, ghrelin, 25 OH vitamin D ve tiroid fonksiyon testleri çalışıldı. Annelere yapılan bir anketle gebelikte vitamin ve iyotlu tuz kullanımları, giyim tarzları, güneşten faydalanma süreleri, fiziksel aktivite ve sosyoekonomik durumlarına dair bilgiler kaydedildi.

BULGULAR: Bebeklerin DA ve Pİ'i ile annelerin hem gebelik öncesi, 1. ve 2. trimester sonu, doğum sırasındaki vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi hem de gebelik süresince vücut ağırlığı kazancı ve vücut kitle indeksi kazançları arasında ciddi pozitif korelasyon saptandı (DA ile korelasyonlar sırası ile $p=0.036, 0.014, 0.018, 0.017, 0.016, 0.01, 0.001, 0.001, 0.001, 0.002$ / Pİ ile korelasyonlar sırası ile $0.03, 0.05, 0.01, 0.02, 0.01, 0.01, 0.003, 0.006,$

0.05, 0.07). Bebeklerin boy, BÇ ve KÇ ile gebelikte vücut ağırlığı kazancı, vücut kitle indeksi kazançları arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (boy ile $p=0.01$, BÇ ile $p=0.002$, KÇ ile $p=0.02$). Plasenta ağırlığı ile bebeklerin DA, boy, BÇ, KÇ ve Pİ'i arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p=0.0001$, 0.003 , 0.0001 , 0.0001 , 0.0001). Annelerin ortalama leptin, IGF-I, glukoz, insülin, PTH, 25 OH vitamin D ve sT3 seviyeleri kord kanından yüksek saptanırken ($p=0.0001$, 0.0001 , 0.0001 , 0.001 , 0.0001 , 0.0001 , 0.0001), adiponektin, Ca, P, sT4 ve TSH değerleri kord kanından düşük saptandı ($p=0.001$, 0.0001 , 0.0001 , 0.0001 , 0.0001). Anne ve kord kanında rezistin, ghrelin ve ALP seviyelerinde anlamlı fark saptanmadı. Bebeklerin doğum ağırlığı ve boyu ile anne ve kord kanı leptin, IGF-I seviyesi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (DA ile $p=0.007$, 0.0001 / boy ile 0.005 , 0.0001). Bebeklerin BÇ, KÇ, Pİ'i ile annelerin adipositokinleri, ghrelin, IGF-I, glukoz, insülin, sT3, ve sT4 seviyeleri arasında korelasyon saptanmadı. Bebeklerin DA, boy ve BÇ ile annelerin TSH seviyesi arasında pozitif korelasyon saptanırken ($p=0.03$, 0.006 , 0.04) kord kanı TSH seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Annelerin 25 OH vitamin D seviyesi ile kord kanı 25 OH vitamin D seviyesi arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0.0001$). Modern tarzda giyinen annelerin ortalama plazma 25 OH vitamin D seviyesi geleneksel tarzda giyinenlere göre anlamlı derecede yüksek iken ($p=0.02$), kord kanı 25 OH vitamin D seviyesi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Bebeklerin DA, boy, BÇ, KÇ, Pİ'i ile anne ve kord kanı 25 OH vitamin D seviyesi arasında korelasyon saptanmadı.

SONUÇ:

Bu çalışma fetal büyümenin sadece annenin gebelikte aldığı kilo ile ilişkili değil aynı zamanda gebelik öncesi vücut ağırlığı ile de ilişkili olduğu desteklemektedir. Fetal büyüme ile ilişkili biyokimyasal göstergeler anne ve kord kanı leptin ve IGF-I seviyeleri ile anne TSH düzeyleridir.

8. SUMMARY

THE RELATION OF FETAL GROWTH TO ADIPOCYTOKINES, GHRELIN, IGF-I, 25 OH VITAMIN D LEVELS AND THYROID FUNCTIONS IN MOTHER AND CORD BLOOD

INTRODUCTION: Recently, the fetal origin of adult-oriented illnesses has been put forward with theories based on observations and evidences. This theory states that insufficient environmental factors in fetal period, especially caused low birth weight increased risk and predisposition to metabolic and cardiac vascular illnesses in adult life. These data have increased scientific concerns about the size of newborn and factors which are effective in fetal growth. In this study, we searched the factors, which are thought to have effects on fetal growth, the maternal pregravid, during pregnancy and delivery anthropometric levels, placenta weight, mother and cord blood, adipocytokines, ghrelin, 25 OH vitamin D levels and thyroid functions.

MATERIAL-METHOD: This study was carried out between the dates of 01.06.2010 and 30.03.2011 among 100 pregnant women who were admitted to the Department of Obstetrics and Gynaecology in the Black Sea Technical University. Body weight and body mass index (BMI) during the maternal pregravid at the end of 1st. trimester and, 2nd. trimester, body weight gain and BMI gain during pregnancy, placenta weight, neonatal birth weight (BW), birth length (BL), head circumference (HC), umbilical circumference (UC), ponderal index (PI) were all recorded. Adipocytokines, ghrelin, 25 OH vitamin D and thyroid functions tests in mothers and cord blood were carried out. In a statistical study which was done for mothers during pregnancy, some information regarding the usage of iodized salt and vitamins, types of clothing, physical activities, socio-economic situations and the period of exposing to the sun was recorded.

RESULTS: A significant positive correlation was found between BW and PĪ of babies, and both body weight and BMĪ of mothers during pre-pregnancy, referring to the end of the 1st and 2nd trimester and their weight gain and BMĪ gain during delivery (with BW $p=0.036, 0.014, 0.018, 0.017, 0.016, 0.01, 0.001, 0.001, 0.001, 0.002$ / with PĪ $0.03, 0.05, 0.01, 0.02, 0.01, 0.01, 0.003, 0.006, 0.05, 0.07$). A significant positive correlation was found between the BL, HC and UC of the babies and weight gain, BMĪ gain during pregnancy (with BL $p=0.01, 0.01$, with HC $0.002, 0.00$, with UC $p=0.02, 0.02$). Besides, a positive correlation was found between placenta weight and the BW, BL, PĪ, HC and UC of the babies ($p=0.0001, 0.003, 0.0001, 0.0001, 0.0001$). Whereas leptin, IGF-1, glucose, insulin, PTH, 25 OH vitamin D and sT3 levels of the mothers were found to be higher than those in cord blood ($p=0.0001, 0.0001, 0.0001, 0.001, 0.0001, 0.0001, 0.0001$), their adiponectin, Ca, P, sT4 and TSH levels were found to be lower than those in cord blood ($p=0.001, 0.0001, 0.0001, 0.0001, 0.0001$). No significant difference was found between the levels of resistin, ghrelin and ALP in both the mother's blood and cord blood. Furthermore, a significant positive correlation was found between the BW and BL and leptin, IGF-1 levels of the mother and cord (with BW $p=0.007, 0.0001$ / with BL $0.005, 0.0001$). No correlation was found between HC, UC and PĪ of the babies, and ghrelin, glucose, IGF-1, insulin, sT3, sT4 levels of the mother. Although a positive correlation was found between the BW, BL and HC of the babies and TSH level of the mothers ($p=0.03, 0.006, 0.04$), no significant correlation was found with cord blood TSH. A positive correlation was found between maternal 25 OH vitamin D and cord blood 25 OH vitamin D ($p=0.0001$). Whereas the level of 25 OH vitamin D of the mothers wearing traditionally was found to be lower than those wearing in modern style ($p=0.02$), no significant difference was found between the levels of cord 25 OH vitamin D of the two groups. No correlation was found between the BW, BL, HC, UC and PĪ of the babies, and the levels of 25 OH vitamin D of mothers and cord.

CONCLUSION: This study suggests that fetal growth is not only related to the weight gained by the mother during pregnancy, but also related to the body weight during pre-pregnancy. Biochemical indicators associated with fetal growth are the levels of cord leptin, IGF-I of the mother and mother TSH.

9. KAYNAKLAR

1. Ergaz Z, Avgil M, Ornoy A. Intrauterine growth restriction-etiology and consequences: what do we know about the human situation and experimental animal models? *Reprod Toxicol* 2005; 20(3):301-22
2. Lubchenco LO, 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(3): 403–408
3. Singer, DB, Macpherson, T. Fetal death and the macerated stillborn fetus. Jonathan S. Wigglesworth, Dob B. Singer. *Textbook of Fetal and Perinatal Pathology*. Boston 1991;1:266–267
4. Bundak R, İnce Z. Neonatal antropometri ve yorumlanması. Kurtoglu S. Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları. İstanbul 2011, ss. 121-127
5. King A. Loke YW. Unexplained fetal growth retardation: What is the cause? *Arch Dis Child* 1994; 70: 225
6. King A. Unexplained Fetal Growth Retardation: What Is The Cause? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1994;70(3):225-7
7. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986 10; 1(8489): 1077-81
8. Lau C, Rogers JM. Embryonic and fetal programming of physiological disorders in adulthood. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2004;72(4):300-12
9. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction* 2004; 127(5): 515-526
10. Wu G, Bazer FW, Cudd TA. Maternal nutrition and fetal development. *J Nutr* 2004; 134(9): 2169-72
11. Kadir Desdicioğlu, M. Ali Malas. Fetal büyümeye etki eden maternal faktörler. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fak. Derg. 2006;13; 47-54
12. Murphy V.E. , Smith R, Giles W.B. Endocrine Regulation of Human Fetal Growth: The Role of the Mother, Placenta, and Fetus *Endocr. Rev.* 2006 27:141-169
13. Kurtoglu S, Atabek ME. Yenidoğanın endokrin sorunları. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S, *Pediatric Endocrinoloji*. Ankara 2003, ss. 653-97

14. Bundak R. Normal büyüme. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S, Pediatrik Endokrinoloji. Ankara 2003, ss 39-62
15. Baştuğ M, Özgün M. Fetal büyüme. Kurtoglu S. Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları. İstanbul 2011, ss 1-5
16. Ott. WJ. İntrauterine growth retardation and preterm delivery. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993;1710:168
17. Jovanovic L. A tincture of time does not turn the tide. Type 2 diabetes trends in offspring of type 2 diabetic mothers. Diabetes Care 2000; 23: 1219 – 1220
18. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. Clin Sci 1998; 95(2): 115-28
19. Barker DJ. İntrauterine programming of coronary heart disease and stroke. Acta Paediatr 1997; 423: 178-82
- 20.Ökten A. İntrauterin proglanmada endokrin mekanizmalar. Kurtoglu S. Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları. İstanbul 2011, ss. 21-30
21. Dunger DB, Petry CJ, Ong KK.Genetics of size at birth. Diabetes Care. 2007 Jul;30 Suppl 2:S150-5
22. Fowden AL, Hughes P, Comline RS.The effects of insulin on the growth rate of the sheep fetus during late gestation. Q J Exp Physiol. 1989;74(5):703-14
23. Fowden AL.The role of insulin in fetal growth. Early Hum Dev. 1992 ;29:177-81
24. Fowden AL. Endocrine regulation of fetal growth. Reprod Fertil Dev. 1995;7:351-63
25. Fowden AL, Hay WW Jr. The effects of pancreatectomy on the rates of glucose utilization, oxidation and production in the sheep fetus. Q J Exp Physiol. 1988 Nov;73(6):973-84
26. Fowden AL Insulin deficiency: effects on fetal growth and development. J Paediatr Child Health 1993;29:6–11
27. Osmanagaoglu MA, Osmanagaoglu S, Bozkaya H. The association of birthweight with maternal and cord serum and amniotic fluid growth hormone and insulin levels, and with neonatal and maternal factors in pregnant women who delivered at term. J Perinat Med 2005; 33:149–155
28. Verhaeghe J, van Bree R, van Herck E. Exogenous corticosteroids and in utero oxygenation modulate indices of fetal insulin secretion. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3449–3453

29. Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999; 353:1789–1792
30. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine regulation of feto-placental growth. *Horm Res.* 2009;72(5):2
31. Gargosky SE, Owens PC, Walton PE. Most of the circulating insulin-like growth factors-I and -II are present in the 150 kDa complex during human pregnancy. *J Endocrinol* 1991;131:491–497
32. Hernandez-Valencia M, Zarate A, Ochoa R. Insulin-like growth factor I, epidermal growth factor and transforming growth factor expression and their association with intrauterine fetal growth retardation, such as development during human pregnancy. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3:457–462
33. Wilson DM, Bennett A, Adamson GD. Somatomedins in pregnancy: a cross-sectional study of insulin-like growth factors I and II and somatomedin peptide content in normal human pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55:858–861
34. Gude NM, Roberts CT, Kalionis B. Growth and function of the normal human placenta. *Thromb Res* 2004; 114:397–407
35. Bang P, Westgren M, Schwander J. Ontogeny of insulin-like growth factor-binding protein-1, -2, and -3: quantitative measurements by radioimmunoassay in human fetal serum. *Pediatr Res* 1994; 36:528–536
36. Rinderknecht E, Humbel RE. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* 1978; 253:2769–2776
37. Kniss DA, Shubert PJ, Zimmerman PD. Insulinlike growth factors. Their regulation of glucose and amino acid transport in placental trophoblasts isolated from firsttrimester chorionic villi. *J Reprod Med* 1994; 39:249–256
38. Vatten LJ, Nilsen ST, Odegard RA. Insulin-like growth factor I and leptin in umbilical cord plasma and infant birth size at term. *Pediatrics* 2002; 109:1131–1135
39. Klauwer D, Blum WF, Hanitsch S. 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;86:826–833
40. Ong K, Kratzsch J, Kiess W. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4266–4269

41. Halhali A, Tovar AR, Torres N. Preeclampsia is associated with low circulating levels of insulin-like growth factor I and 1,25-dihydroxyvitamin D in maternal and umbilical cord compartments. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1828–1833
42. Diaz E, Halhali A, Luna C. Newborn birth weight correlates with placental zinc, umbilical insulin-like growth factor I, and leptin levels in preeclampsia. *Arch Med Res* 2002; 33:40–47
43. Hanna LA, Clegg MS, Ellis-Hutchings RG. The influence of gestational zinc deficiency on the fetal insulin-like growth factor axis in the rat. *Exp Biol Med.* 2010 ;235(2):206-14
44. Lok F, Owens JA, Mundy L. Insulin-like growth factor I promotes growth selectively in fetal sheep in late gestation. *Am J Physiol.* 1996;270:1148-55
45. Sinclair KD, Lea RG, Rees WD. The developmental origins of health and disease: current theories and epigenetic mechanisms. *Soc Reprod Fertil Suppl.* 2007;64:425-43.
46. Fowden AL, Sibley C. Imprinted genes, placental development and fetal growth. *Horm Res.* 2006;65:50-8
47. Sibley CP, Coan PM, Ferguson-Smith AC. Placental -specific insulin-like growth factor 2 (Igf2) regulates the diffusional exchange characteristics of the mouse placenta. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 May 25;101(21):8204-8. Epub 2004 May 18
48. Insulin-like growth factor II affects the appearance and glycogen content of glycogen cells in the murine placenta. Lopez MF, Dikkes P, Zurakowski D, Villa-Komaroff L. *Endocrinology.* 1996 May;137(5):2100-8
49. Fuglsang J. Aspects of placental growth hormone physiology. Ovesen P. *Growth Horm IGF Res.* 2006 Apr;16(2):67-85.
50. Bouret SG. Early life origins of obesity: role of hypothalamic programming. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Mar;48 (1):31-8
51. Öçal G. Tiroid bezinin gelişimi ve tiroid hormonunun hücre sel biyolojisi. Kurtoglu S. *Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları.* İstanbul 2011, 443-448
52. Kurtoglu S, Akın M.A. Kongenital hipotiroidizm Kurtoglu S. *Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları.* İstanbul 2011, 449-472
53. Blackburn S.J Maternal-fetal thyroid interactions. *Perinat Neonatal Nurs.* 2009 Oct Dec;23(4):312-3
54. Escobar GM, Ares S, Berbel P. The changing role of maternal thyroid hormone in fetal brain development. *Semin Perinatol.* 2008 Dec;32(6):380-6

55. Gyamfi C, Wapner RJ, D'Alton ME. Thyroid dysfunction in pregnancy: the basic science and clinical evidence surrounding the controversy in management. *Obstet Gynecol.* 2009 Mar;113(3):702-7
56. Millar LK, Wing DA, Leung AS. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *1994*;84:946-949
57. Blazer S, Moreh-Waterman Y, Miller-Lotan R. Maternal hypothyroidism may affect fetal growth and neonatal thyroid function. *Obstet Gynecol* 2003;102:232-241
58. Shields BM, Knight BA, Hill A. Fetal thyroid hormone level at birth is associated with fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):E934-8. Epub 2011 Mar 16
59. Ohara N, Tsujino T, Maruo T. The role of thyroid hormone in trophoblast function, early pregnancy maintenance, and fetal neurodevelopment. *Obstet Gynaecol Can.* 2004 Nov;26(11):982-90
60. Hay W Jr. Placental transport of nutrients to the fetus. *Horm Res.* 1994;42(4-5):215-22.
61. Madazlı R. Plasenta damar oluşumu. Madazlı R. Plasenta İstanbul 2008, 73-81
62. Staun-Ram E, Shalev E. Human trophoblast function during the implantation process. *Reprod Biol Endocrinol* 2005;3:56-67
63. Baergen NB. Pathology of the Placenta. Benirschke K. Normal Development and Histology. NY, USA. 2005:67-135
64. <http://www.aafp.org>. Joseph F. Examination of the Placenta. *American Family Physician* 1998
65. College of American Pathologists Conference XIX on the Examination of the Placenta: report of the Working Group on Indications for Placental Examination. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:660-721
66. Heifetz SA. The umbilical cord: obstetrically important lesions. *Clin Obstet Gynecol* 1996;39:571-87
67. Schneider H. Placental transport function. *Reprod Fertil Dev.* 1991;3(4):345-53.
68. Güven A. Plasenta'nın endokrin fonksiyonları. Kurtoglu S. Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları. İstanbul 2011, ss. 7-20
69. Aherne W Morphometry. In: Gruenwald P, ed. The placenta and its maternal supply line. Baltimore: University Park Press 1975;80-97
70. Kinare AS, Natekar AS, Chinchwadkar MC. Low midpregnancy placental volume in rural Indian women: a cause for low birth weight? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:443-448

71. Heinonen S, Taipale P, Saarikoski S. Weights of placentae from small-for-gestational age infants revisited. *Placenta* 2001 22:399–404
72. Jaya DS, Kumar NS, Bai LS. Anthropometric Indices, Cord Length and Placental Weight in Newborns. *Indian Pediatr.* 1995;32(11):1183-8
73. Molteni R. Placental Growth and Fetal/Placental Weight Ratios Through Gestation-Their Relationship to Patterns of Fetal Growth. *Semin Perinatol.* 1984;8:94–100
74. Sanin LH, Lopez SR. Relation Between Birth Weight and Placenta Weight. *Biology of the Neonate.* 2001; 80:113–11
75. Little RE, Zadorozhnaja, TD, Olesya, P, Hulchiy. Placental Weight And Its Ratio To Birthweight In A Ukrainian City. *Early Human Development.* 2003;71:117–127
76. Lo YF, Jeng MJ, Lee YS. Placental weight and birth characteristics of healthy singleton newborns. *Acta Paediatr Taiwan.* 2002 Jan-Feb;43(1):21-5
77. Yiş U, Öztürk Y, Büyükgebiz B. Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. *Çocuk Sağ. ve Hast. Dergisi* 2005;48: 196-201
78. Kojima M, Hosoda H, Date Y. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 1999;402:656- 660
79. Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin a new hormone implicated in the regulation of growth hormone secretion and body energy homeostasis. *Rev. Endocrine Metob Dis* 2002;3:325-38
80. İyidoğan Y. Ghrelinin yapısı ve organizmadaki fonksiyonları. *İstanbul Tıp Fak. Dergisi* 2007;70: 82-92
81. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo SR. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans, *Diabetes* 2001; 50:1714-1719
82. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T. Stomach is a major source of circulating ghrelin and feeding state determines plasma ghrelin-like immuno reactivity levels in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2001; 86: 4753- 4758
83. Covley MA, Smith RG, Diano S. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis, *Neuron* 2003; 37:649-661
84. Barreiro ML, Gaytn F, Caminos JE. Cellular location and hormonal regulation of ghrelin expression in rat testis. *Biol Reprod*, 2002a; 67: 1768 -1776
85. Volante M, Allia E, Gugliotta P. Expression of ghrelin and GHS reseptor by pankreatic islet cells and related endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002;87:1300-1308

86. Bowers CY, Momany F, Reynolds GA. Structure-activity relationships of a synthetic pentapeptide that specifically releases growth hormone in vitro. *Endocrinol*, 1980;106:663-667
87. Korbonits M, Bustin SA, Kojima M. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86:881-887
88. J.-P. Chanoine. Ghrelin in Growth and Development. *Horm Res* 2005;63:129-138
89. Muller AF, Janssen JA, Hofland LJ. Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 590-593
90. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes* 2002;51:124-129
91. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2988-91
92. Wierup N, Svensson H, Mudler H. The ghrelin cell. A novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept* 2002;107:63-9
93. Soriano-Guillen L, Barrios V, Chowen J. Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *J Pediatr*. 2004;144:30-5
94. Chanoine JP, Yeung LP, Wong AC. Immunoreactive ghrelin in human cord blood: relation to anthropometry, leptin, and growth hormone. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35:282-6
95. Broglio F, Arvat E, Benso A. Ghrelin, natural GH produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5083-6
96. Farquhar J, Heiman M, Wong ACK. Elevated umbilical cord ghrelin concentrations in small for gestational age neonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4324-7
97. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5992-5
98. Emral R. Adiponektin ve sitokinler. *Türkiye klinikleri* 2006; 26: 409-416
99. Ahima RS: Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity*, 2006 Aug;14 Suppl 5: 242-249

100. Zhang, Y, R. Proenca, M. Maffei. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994; 372:6505, 425-32
101. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540-3
102. Dursun N. Leptinin kardiyovasküler etkileri. *Erciyes Tıp Dergisi* 2005; 27 (4):167-76
103. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 30 (2): 113-8
104. Auwerx J, Staels B. Leptin, *The Lancet* 1998, 351: 737-72
105. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP. Evidence of free and bound leptin in human circulation. *J Clin Invest* 1996; 98:1277-82
106. Brabant G, Horn R, Mayr M. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia* 2000; 43; 438-42
107. Bjarnason R, Boguszewski M, Karlberg J. Leptin levels are strongly correlated with those of GH-binding protein in prepubertal children, *Eur J Endocrinol* 1997; 137:68-73
108. Russell CD, Petersen RN, Rao SP. Leptin expression in adipose tissue from obese humans: Depot-specific regulation by insulin and dexamethasone, *Am J Physiol* 1998; 275:507-515
109. Casabiell X, Pineiro V, Tome MA. Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human omental adipose tissue in vitro: Dexamethasone and estradiol stimulate leptin release in woman, but not in men, *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2149-2155
110. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-, *Cell* 1995; 83:1263-1281
111. Bado A, Lévassieur S, Le Marchand-Brustel Y. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394: 790-3
112. Wang J, Liu R, Hawkins M. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998; 393: 684- 8
113. Hoggard N, Hunter L, Duncan JS. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:11073- 8
114. Boden G, Chen X, Mozzoli M. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3419- 23
115. Schoeller DA, Cella LK, Sinha MK. Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *J Clin Invest* 1997; 100: 1882-1887

116. Christos S, Mantzoros MD. The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med*, 1999; 130: 671-680
117. Bennet BD, Solar GP, Yuan JO. A role for leptin and its cognate receptor in haematopoiesis. *Curr Biol* 1996; 6:1170- 80
118. Lord GM, Matarese G, Howard JK. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394: 897-901
119. Bouloumie A, Dresler HCA, Lafontan M. Leptin, the product of the Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res*. 1998;83:1059- 66
120. Iwaniec UT, Heaney RP, Cullen DM. Leptin increases the number of mineralized bone nodules in vitro. *J Bone Miner Res* 1998;13: 2-12
121. Golden PL, Maccagnan TJ, Pardridge WM. Human blood-brain barrier leptin receptor. Binding and endocytosis in isolated human brain microvessels, *J Clin Invest* 1997; 99:14-18
122. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest*. 1996;98:1101-6
123. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med* 1996; 2: 589–593
124. Spitzweg C, Heufelder AE. More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Eur J Endocrinol* 1997;136:590–1
- 125 . Frunhbeck G, Aguado M, Martinez JA. In vitro lipolytic effect of leptin on Mouse adipocytes: Evidence for a possible autocrine/pracrine role of leptin, *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 240:59
126. Fehmann HC, Peiser C, Bode HP. Leptin: A potent inhibitor of insulin secretion. *Peptides* 1997; 18:1267-73
127. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans, *N Engl J Med* 1996; 334:292-295
128. Ostlund RE, Yang JW, Klein S. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3909– 13
129. Buchbinder A, Lang U, Baker RS. Leptin in the ovine fetus correlates with fetal and placental size. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(4): 786-91
130. Henson MC, Castracane VD. Leptin in pregnancy. *Biol Reprod* 2000; 63(5): 1219-28

131. Mouzon SH, Lepercq J. The known and unknown of leptin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(6):1537-45
132. Schubring C, Kiess W, Englaro P. Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. *J Clinical End. and Metabolism* 1997;82:1480-1483
133. Shaarawy M, El-Mallah Y. Leptin and gestational weight gain; relation of maternal and cord blood leptin to birth weight. *J Soc Gynecol Invest* 1999;6:70-74
134. Tamura, T., R.L. Goldenberg, K.E. Johnston. Serum leptin concentrations during pregnancy and their relationship to fetal growth. *Obstet Gynecol* 1998; 91:3, 389-95.
135. Masuzaki H, Y. Ogawa, N. Sagawa. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med*, 1997; 3:9, 1029-33
136. Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D. Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*1997; 47: 101–106.
137. Bajoria R., S. R. Sooranna, B. S. Ward. Prospective Function of Placental Leptin at Maternal–Fetal Interface. *Placenta* 2002; 23: 103–115
138. Highman, T.J., J.E. Friedman, L.P. Huston. Longitudinal changes in maternal serum leptin concentrations, body composition, and resting metabolic rate in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:5, 1010-5
139. Henson, M.C. and V.D. Castracane. Leptin in pregnancy. *Biol Reprod* 2000; 63:1219-28
140. Laivuori, H., R. Kaaja, H. Koistinen. Leptin during and after preeclamptic or normal pregnancy: its relation to serum insulin and insulin sensitivity. *Metabolism* 2000; 49:2, 259-63.
141. Lu JY, Huang KC, Chang LC. Adiponectin: a biomarker of obesity- induced insulin resistance in adipose tissue and beyond. *J Biomed Sci* 2008 Sep;15(5):565-76
142. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement- 1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol* 1998; 8: 335-38
143. Arita Y, Kihara S, Ouchi N. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83
144. Halleux CM, Takahashi M, Delporte MI. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288:1102-1107
145. Scherer PE, Williams S, Fogliano M. A novel serum protein similar to C1q produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270:26746-26749

146. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepr G. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with endstage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:134-141
147. Chen H, Montagnani M, Funahashi T. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003; 278:45021-45026
148. Yamauchi T, Kamon J, Waki H. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med*. 2001; 7:941–946
149. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2002; 106:2767–2770
150. Stepan N, Vozarova B, Funahashi T. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002; 51:1884–1888
151. Matsuzawa Y. White adipose tissue and cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19:637–647
152. Bruun JM. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and invitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285:527-533
153. Altinova AE, Toruner F, Bozkurt N. Circulating concentrations of adiponectin and tumor necrosis factor-alpha in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 161-5
154. Sivan E. Adiponectin in human cord blood: relation to fetal birth weight and gender. *Clinical End. and Metabolism* 2003; 88:5656-5660
155. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307–312.
156. Patel S. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones. *Science*. 2004;304:1154-8
157. Kitagawa Y, Bujo H, Takahashi K. Impaired glucose tolerance is accompanied by decrease insulin sensitivity in tissues of mice implanted with cells that overexpress resistin. *Diabetologia* 2004; 47: 1847-1853
158. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4848-56

159. Zou CC, Liang L, Hong F. Relationship between insulin resistance and serum levels of adiponectin and resistin with childhood obesity. *Indian Pediatr* 2007; 44(4):275–279
160. Muse ED, Lam TK, Scherer PE. Hypothalamic resistin induces hepatic insulin resistance. *J Clin Invest*. 2007;117(6):1670-1678
161. Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS. Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science* 2004; 303:1195–1198
162. Rangwala SM, Rich AS, Rhoades B. Abnormal glucose homeostasis due to chronic hyperresistinemia. *Diabetes* 2004; 53(8):1937–1941
163. McTernan PG, McTernan CL, Chetty R. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2407
164. Silha JV, Krsek M, Skrha JV. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur. J. Endocrinol*. 2003;149:331–335
165. Wilkinson M, Wilkinson D, Wiesner G. Hypothalamic resistin immunoreactivity is reduced by obesity in the mouse: co-localization with alpha-melanostimulating hormone. *Neuroendocrinology*. 2005; 81:19–30
166. Brunetti L, Orlando G, Recinella L. Resistin, but not adiponectin, inhibits dopamine and norepinephrine release in the hypothalamus. *Eur. J. Pharmacol*. 2004; 493:41–44
167. Joon G. Correlations between umbilical and maternal serum resistin levels and neonatal birth weight. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 2006;85:1051-1056
168. Mami C. Serum levels of resistin and its correlation with adiponectin and insulin in healthy full term neonates *Early Human Development* 2009;85:37-40
169. Bikle DD. What's new in vitamin-D: 2006-2007. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 383-388
170. Root A.W. Disorders of bone mineral metabolism: normal homeostasis. Sperling M.A. *Pediatric Endocrinology*. 3 th edition. 2008;3:90-97
171. Holick M. F. Vitamin D Deficiency Medical Progress *The New England Journal Of Medicine*. 2007: 357(3) ;266
172. Xue Y, Karaplis AC, Hendry GN, et al. Exogenous 1,25 dihydroxyvitamin D3 exerts a skeletal anabolic effect and improves mineral ion homeostasis in mice that are homozygous for both the 1- α -hydroxylase and parathyroid hormone null alleles. *Endocrinology* 2006;147: 4801-4810
173. Malloy PJ, Pike JW, Feldman D. The vitamin D receptor and the syndrome of hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Endoc Rev* 1999; 20: 156-188

174. Mutlu G.Y, Hatun Ş. Perinatal D vitamini yetersizliği. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011; 54: 87-98
175. Özgen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z.D Vitamininin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. Türk Klinik Biyokimya Derg 2008; 6(1): 23-31
176. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29: 726-776
177. Hollis BW, Wagner CL. Nutritional vitamin D status during pregnancy: reasons for concern. *CMAJ* 2006; 174: 1287-1290
178. Eyles DW, Smith S, Kinobe R. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29: 21-30
179. Feron F, Burne TH, Brown J, et al. Developmental vitamin D3 deficiency alters the adult rat brain. *Brain Res Bull* 2005; 65: 141-148
180. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Med Hypotheses* 2010; 74: 71-75
181. Mannion C, Gray-Donald K, Koski KG. Association of low intake of milk and vitamin D during pregnancy with decreased birth weight. *CMAJ* 2006; 174: 1273-1277.
182. Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, et al. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 372-377
183. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. 2000. World Health Organization Technical Report Series 894:1-253
184. Miller HC, Hassanein K. Diagnosis of impaired fetal growth in newborn infants. *Pediatrics* 1971;48: 511-522
185. Tamim H, Beydoun H, Itani M. Predicting neonatal outcomes: birthweight, body mass index or ponderal index? *J Perinat Med* 2004;32:509-13
186. Technical consultation for the prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than two years old, 2007. Geneva: World Health Organization
187. Holick MF, Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008;66 (10 Suppl 2):182-94
188. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2008 raporu. Ankara 2009;43-159

189. Parker JD, Abrams B. Prenatal weight gain advice: an examination of the recent prenatal weight gain recommendations of the Institute of Medicine. *Obstet Gynecol.* 1992 May;79:664-9.
190. Chesley IC. Weight changes and water balance in normal and toxic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1944;48:565-8
191. Hytten FE. Weight gain in pregnancy. Chamberlain G. *Clinical physiology in obstetric.* 2nd ed. Oxford: Blackwell, 1991:173
192. Institute of Medicine Nutrition during pregnancy. In. Washington DC: National Academy Press; 1990
193. Neyzi O, Binyıldız P, Alp H. Türk çocuklarında büyüme standartları. *İst Tıp Fak Mecm* 1978; 41(Suppl 74): 1-41
194. Catalano PM, Drago NM, Amini SB. Factors affecting fetal growth and body composition. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 ;172:1459-63
195. Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks gestation. *Pediatrics* 1969;74:901-10
196. Ounsted M, Ounsted C. On fetal growth rate (its variation and their consequences). Suffolk, England: Lavenham Press, 1973:1-26.
197. Chiesa C, Osborn J.F, Haass C. Ghrelin, leptin, IGF-1, IGFBP-3, and insulin concentrations at birth: is there a relationship with fetal growth and neonatal anthropometry? *Clinical Chemistry* 2008;5:550–558
198. Scrimshaw N, Schürch B. Causes and consequences of intrauterine growth retardation in Proceedings of an IDECG Workshop. Baton Rouge, Louisiana, USA: International Dietary Energy Consultative Group. *European Journal of Clinical Nutrition* 1996; 52
199. Mahajan S.D, Aalinkeel R, Singh S. Pre-Pregnancy Weight and Weight Gain During Pregnancy are Important Determinants in the Endocrine Modulation of Fetal Growth Restriction *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2007;8:44-53
200. Yüksel H, Odabaşı A.R, Kafkas S. Maternalve Fetal Leptinin Fetal Büyümeye Etkisi, *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi.* 2006;3: 242-248
201. Lanyi E, Varnagy A, Kovacs KA. Ghrelin and acyl ghrelin in preterm infants and maternal blood: relationship with endocrine and anthropometric measures. *Eur J Endocrinol.* 2008 Jan;158(1):27-33
202. Pardo IM, Geloneze B, Tambascia MA. Hyperadiponectinemia in newborns: relationship with leptin levels and birth weight. *Obes Res.* 2004 Mar;12(3):521-4

203. Kitamura S, Yokota I, Hosoda H. Ghrelin concentration in cord and neonatal blood: relation to fetal growth and energy balance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5473-7
204. Fuglsang J, Sandager P, Mollert N. Peripartum maternal and foetal ghrelin, growth hormones, IGFs and insülin interrelations. *Clinical Endoc* 2006;64:502-509
205. Özdemir C.Z. Umbilikal kord kanında ghrelin, leptin, İnsülin düzeylerinin yenidoğanın antropometrik ölçümleri ve glukoz düzeyleri ile ilişkisi. Eskişehir, Uzmanlık Tezi-2006
206. Laml T, Preyer O, Schulz-Lobmeyr I. Umblikol venous leptin concentration and gender in newborns. *J Soc Gynecol Investing* 2001;8;94-7
207. Koistien H.A, Korvisto V.A, Andersson S. Leptin concentration in cord blood correlates with intrauterine growth. *J of Clinical End and metabolism* 1997;82:3328-30
208. Christou H. Cord blood leptin and IGF levels and independent predictors of fetal growth. *J Clinical End. and Metabolism* 2001;86:935-938
209. Harigaya A, Nagashima K, Nako Y. Relationship between concentration of serum leptin and fetal growth. *J Clinical End. and Metabolism* 1997;82:3281-84
210. Lo HC, Tsao LY, Hsu WY, Relation of cord serum levels of growth hormone, insulin like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins, leptin, and interleukin-6 with birth weight, birth length, and head circumference in term and preterm neonates. *Nutrition.* 2002;18(7-8):604-8
211. Fidancı K, Meral C, Süleymanoğlu S. Ghrelin levels and postnatal growth in healthy infants 0-3 months of age. *J Clin Res Ped Endo* 2010;2:34-38
212. Bellone S, Rapa A, Vivenza D. Circulating ghrelin levels in the newborn are positively associated with gestational age. *Clin Endocrinol.* 2004;60:613-7
213. Motoshima H, Wu X, Sinha MK. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5662-5667
214. Weyermann M, Beermann C, Brenner H. Adiponectin and Leptin in Maternal Serum, Cord Blood, and Breast Milk *Clin Chem.* 2006 Nov;52(11):2095-102
214. Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP. Cord plasma concentrations of adiponectin and leptin in healthy term neonates: positive correlation with birthweight and neonatal adiposity. *Clin Endocrinol* 2004;61:88-93
214. Chan TF, Yuan SS, Chen HS. Correlations between umbilical and maternal serum adiponectin levels and neonatal birthweights. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:165-9

217. Corbetta S, Bulfamante G, Cortelazzi D. Adiponectin expression in human fetal tissues during mid- and late gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2397-402
218. Mazaki-Tovi S, Kanety H, Sivan E. Adiponectin and human pregnancy. *Curr Diab Rep* 2005;5:278-81
219. Ng PC, Lee CH, Lam CW. Resistin in preterm and term newborns: relation to anthropometry, leptin, and insulin. *Pediatr Res.* 2005; 58: 725_30.
220. Verhaeghe J, Pintiaux A, Herk V. E. Placental GH, IGFI, IGFBP-I and Leptin during a glucose challenge test in pregnant women: Relation with maternal body weight, glucose tolerance, and birth weight. *The Journal of Clin Endoc Met* 2006; 87: 2875- 2882
221. Saylan F. Sağlıklı gebelerin serum ghrelin, leptin, lipid profili ve büyüme faktörleri ile yenidoğan doğum ağırlıkları arasındaki ilişki. Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi 2008
222. Martha Lappas, Kirin Yee, Michael Permezel Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies *Journal of Endocrinology* 2005;186:457-465
223. Ergur AT, Berberoglu M, Atasay B, et al. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009; 1: 266-269
224. Sarıkaya S, Çam H, Aydın A. Annede ve Erken Yenidoğan Dönemindeki Bebeklerde Kan Ca, P, Mg, Pth Ve D Vitamini Düzeyleri. *Türk Ped Arş* 1992: 3-4:92-7
225. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006; 367: 36-43.
226. Bassir M, Laborie S, Lapillonne A, et al. Vitamin D deficiency in Iranian mothers and their neonates: a pilot study. *Acta Paediatr* 2001; 90: 577-599
227. Van der Meer I, Karamali N, Boeke A. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in Hague, Netherlands. *Am J Clin Nutr* 2006;84: 350-353.
228. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 173-177
229. Andıran N, Yordam N, Özön A. The risk factors for vitamin D deficiency in breastfed newborns and their mothers. *Nutrition* 2002; 18: 47-50
230. Pehlivan İ, Hatun Ş, Aydoğan M, Maternal Serum Vitamin D Levels in the Third Trimester of Pregnancy. *Turk J Med Sci* 32 (2002) 237-241

231. [http://saglik.gov.tr/TR/belge/1-12659/gebelere-d-vitamini-destek-programi .html](http://saglik.gov.tr/TR/belge/1-12659/gebelere-d-vitamini-destek-programi.html)
232. Markestad T, Elzouki A, Legnain M. Serum concentrations of vitamin D metabolites in maternal and umbilical cord blood of Libyan and Norwegian women. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1984 Jan;38(1):55-62
233. Kuoppala T, Tuimala R, Parviainen M, et al. Serum levels of vitamin D metabolites, calcium, phosphorus, magnesium and alkaline phosphatase in Finnish women throughout pregnancy and in cord serum at delivery. *Hum Nutr Clin Nutr* 1986; 40: 287-293
234. Dawodu A, Agarwal M, Patel M. Serum 25 hydroxyvitamin D and calcium homeostasis in the United Arab Emirates mothers and neonates: a preliminary report. *Middle East Paediatr* 1997; 2: 9- 12
235. Bassir M, Laborie S, Lapillonne A. Vitamin D deficiency in Iranian mothers and their neonates: a pilot study. *Acta Paediatr* 2001; 90: 577-599
236. Sachan A, Gupta R, Das V, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1060-1064
237. Wielders JP, van Dormael PD, Eskes PF. Severe vitamin-D deficiency in more than half of the immigrant pregnant women of non-western origin and their newborns (in Dutch). *Ned Tijdschr Geneesk* .200; 150:495-499
238. Scholl T.O, Chen X. Vitamin D intake during pregnancy: association with maternal characteristics and infant birth weight. *Early Hum Dev* 2009; 85: 231-234
239. Leffelaar E. R, Vrijkotte T. G, Eijdsden M.V. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *British Journal of Nutrition* 2010; 104: 108-117
240. Brooke OG, Brown IR, Bone CD. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J* 1980;280:751-754
241. Morley R, Carlin JB, Pasco JA. Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:906-912
242. Bostancı M.S ,Taşkesen F. Gebelikte tiroid fonksiyon bozuklukları ve sonuçlarının değerlendirilmesi. *Deneysel Araştırmalar Dergisi* 2011; 2 (2): 196-201
243. Bastemir M, Emral R, Erdogan G. High prevalence of thyroid dysfunction and autoimmune thyroiditis in adolescents after elimination of iodine deficiency in the Eastern Black Sea Region of Turkey. *Thyroid*. 2006 Dec;16(12):1265-71
244. Rose NR, Bonita R, Burek CL. Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. *Autoimmun Rev*. 2002 Feb;1(1-2):97-103

245. Sulovic V, Siljak B, Sinadinovic J. Serum T4, T3, r-T3, TSH and Tg levels in cord blood and maternal circulation at the time of delivery. *Exp Clin Endo* 1984;83(3):256-62
246. Yılmaz H, Özkılıç H, Güner İ. Doğumda anne ve bebeklerin serum tiroid hormonları, tiroidi stimule eden hormon ve tiroglobulin değerleri *Ege Tıp Dergisi* 2001;40(3): 159-163
247. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Mc Gregor AM. Fetal thyroid function. *Throid* 1992;2(3):207-17
248. Kurtoğlu S, Akçakuş M, Kocaoğlu C. İodine status remains critical in mother and infant in Central Anotolia (Kayseri) of Turkey. *Eur J Nutr* 2004;43:297-303
249. Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, Kinthaert J, Lejeune B. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(2):276-87
250. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997;18(3):404-33
251. Tazegül A, Şimşek B. Gebelikte tiroid hastalıkları. *Selçuk Tıp Derg* 2010;26(2):63-67
252. Kışlal F, Cetinkaya S, Dilmen U. Cord blood thyroid-stimulating hormone and free T4 levels in Turkish neonates: is iodine deficiency still a continuing problem? *Pediatr Int*. 2010 Oct;52(5):762-8.

Ek.1

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı **Anne ve kord kanındaki adipositokinler, ghrelin, D vitamini düzeyleri ve tiroid fonksiyonlarının fetal büyüme ile ilişkisi** dir.

Amacımız gebelik süresince annenin vücut ağırlığı artışı ve bunu etkileyen hormonlar, D vitamini ile bebeğin doğum ağırlığı ve bebekten salgılanan hormonlar arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

Bebeğin doğum ağırlığını etkileyen birçok faktör bilinmektedir. Annenin gebelik süresince beslenmesi yanı sıra yağ dokusundan salgılanan ve adipositokin olarak adlandırılan hormonların, tiroid hormonu seviyelerinin mideden salgılanan ghrelin adlı maddenin ve D vitamini seviyelerinin bebeğin doğum ağırlığını etkilediği düşünülmekte bu çalışma faktörleri araştırmak için planlandı.

Çalışmaya sağlıklı gebelik süreci geçirmiş olan gebeler alınacaktır. Gebelik ile ilgili bilgiler (vücut ağırlığı değişimi, geçirilmiş gebelikler gibi bilgiler), sosyoekonomik seviye, beslenme alışkanlığı anket ile değerlendirilecek. Fizik muayeneleri yapılarak vücut ağırlıkları, boy, vücut kitle indeksleri, tansiyon değerleri, tiroid muayeneleri yapılacaktır. Doğum esnasında gebeden ve doğum eylemi tamamlandıktan sonra bebeğin göbek bağı klemplendikten hemen sonra (bebek ile eşi arasındaki kan akımının; göbek bağının bağlanması ile sonlandığında) göbek bağından kan örnekleri alınıp planlanan tetkikler bu kan örneklerinden KTÜ Farabi Hastanesi biyokimya laboratuvarında çalışılacaktır. Kan örnekleri başka bir amaçla kullanılmayacaktır. Plasenta (eşi) ağırlığı tartılacak ve görünümü kaydedilecektir. Bebeğin fizik muayenesi, vücut ağırlığı, boy, baş çevresi, karın çevresi ölçümleri, tiroid muayenesi doğum odasında yapılacaktır. Bebekten hiçbir şekilde çalışma için kan örneği alınmayacaktır.

Bu araştırma ile ilgili olarak; bir defa olmak üzere kan alınmasına izin verilmesi sizin sorumluluğunuzdur.

Bu araştırmada gebe ve bebeği için normal doğum eyleminin getirdiği risk dışında ilave herhangi bir risk veya rahatsızlık söz konusu değildir ancak çalışma sonundaki verilerle herhangi ilave bozukluk saptanırsa ona yönelik tedavi başlatılacaktır

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Dr. Emel Gül AÇIKGÖZ tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak

için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0505 6165808 no.lu telefondan Dr Emel Gül AÇIKGÖZ'e başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında; uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Tanık / Vekil :

Adı Soyadı :

İmzası :

Telefonu :

Hasta/Deneğin :

Adı Soyadı :

İmzası :

Adresi. Telefon :

Aydınlatan Hekim Adı Soyadı ve İmzası:

Dr. Emel Gül Açıkgöz

EK-2. ANKET FORMU

Annenin adı:

Soyadı:

Adresi:

Doğum tarihi:

Gebelik sayısı:

Düşük Sayısı:

Canlı / ölü doğum:

Gebelik Haftası:

Gebelikte ek sorun:

Hastalık:

İlaçlar:

Vitamin:

İyotlu tuz:

Sigara:

Alkol:

Boy:

Gebelik öncesi vücut ağırlığı:

Gebeliğin 3. Ayın sonunda vücut ağırlığı:

Gebeliğin 6. Ayın sonunda vücut ağırlığı:

Gebeliğin 9. Ayın sonunda vücut ağırlığı:

Sosyodemografik durum:

Öğrenim durumu

Okur yazar değil

Okur yazar

İlkokul

Orta okul

Lise

Üniversite- yüksek okul

Mesleği

Çalışıyor

Çalışmıyor

Ailenin gelir durumu:

0-500 tl:

500-1000 tl:

1000 tl ve üzeri:

Aile nüfusu:

	Her gün	Gün aşırı	Haftada 1-2	Ayda 1-2	Hiç
Kahvaltı					
Kuşluk					
Öğle					
İkindi ara Ö					
Akşam					
Gece Y.Ö.					

Beslenme anketi:

	Her gün	Gün aşırı	Haftada 1-2	Hiç
Yoğurt				
Peynir				
Tavuk				
Kırmızı et				
Yumurta				
Yeşil sebze				
Çavdar ekmeği				
Kepekli ekmek				
Buğday ekmeği				
Balık				
Tere yağı				
Fındık, çeviz, pestil				
Yalpi süt				
Pasterize süt				
Cips, patates kızartması				
Gazoz, kola				

Giyim tarzı:

Başını örtüyor/ örtmüyor:

Başörtüsü: Çarşaf: eldiven: peçe:

Gün ışığına ne kadar çıkıyor

hiç: Günde 1-2 sa: günde 4-6 sa: haftada 2-3 gün:

Evin kaç odası güneşli:

hiç: 1: 2: 3: 4 den fazla:

Fiziksel aktivite:

Spor şekli:

Yürüyüş: sa/gün sa/hafta