

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

MATERNAL SERUM VE FETUS KORD SERUMU BAKIR, ÇİNKÜ
VE LEPTİN DÜZEYLERİ VE DOĞUM AĞIRLIĞI İLİŞKİSİNİN
İNCELENMESİ

Dr. Ümit ÖZDEMİR

138558

UZMANLIK TEZİ

138558

T.C. YÜREKÖZÜMÜSÜ KÜTÜPHANESİ
DOKÜMANASYON MERKEZİ

SİVAS
2003

**T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**MATERNAL SERUM VE FETUS KORD SERUMU BAKIR, ÇİNKO
VE LEPTİN DÜZEYLERİ VE DOĞUM AĞIRLIĞI İLİŞKİSİNİN
İNCELENMESİ**


Dr. Ümit ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi

Prof.Dr. Ahmet AKER

**SİVAS
2003**



Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakülte Kurulunun 10.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı, Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğünün 28.03.2002 tarih ve 4363 sayılı yazısı ile uygun görülen tez yazma kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

Bu çalışma jürimiz tarafından Biyokimya ana bilim dalında tıpta uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan Prof. Dr. Öge GETİNKAYA
Üye Prof. Dr. Saniye TOPRAK
Üye Prof. Dr. Ahmet AKER
Üye Prof. Dr. Feriye BAĞCI
Üye Prof. Dr. H. Sebile DİKMETOP

Yukarıda imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../2003

Prof. Dr. Reyhan EĞİLMEZ

R. Eğilmez



Yeşim, Bige ve Kağan'a

İÇİNDEKİLER

SAYFA

• TEŞEKKÜR.....	iii
• ÖZET.....	iv
• İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	v
• SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
• TABLOLAR VE ŞEKİLLER.....	vii
• GİRİŞ.....	1
• GENEL BİLGİLER	
o 2.1 LEPTİN.....	3
o 2.2 ÇİNKO.....	8
o 2.3 BAKIR.....	13
o 2.4 GEBELİK VE PLASENTA.....	17
• GEREÇ VE YÖNTEM	
o 3.1 LEPTİN ANALİZİ.....	18
o 3.2 ÇİNKO ANALİZİ.....	20
o 3.3 BAKIR ANALİZİ.....	21
o 3.4 DİĞER VERİLER VE İSTATİSTİK.....	22
• BULGULAR.....	23
• TARTIŞMA.....	29
• SONUÇ VE ÖNERİLER.....	36
• KAYNAKLAR.....	37
• EKLER.....	47



TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanması ve yürütülmesinde bana yardımcı olan danışman hocam Prof.Dr. Ahmet AKER'e, başta merhum hocam Prof.Dr. Atilla ATALAY olmak üzere araştırma sırasında bana yardımlarını esirgemeyen değerli bölüm hocalarım Prof.Dr. Öge ÇETİNKAYA, Prof.Dr. Sevtap BAKIR, Yrd.Doç.Dr. Kenan ÇELİK ve Yrd.Doç.Dr. Hatice PINARBAŞI'na, katkılarından dolayı Cumhuriyet Üniversitesi öğretim üyeleri Yrd.Doç.Dr. Tevfik GÜVENAL, Yrd.Doç.Dr. Hikmet ÖZKAN, Yrd.Doç.Dr. Ziyet ÇINAR ve Yrd.Doç.Dr. Hafize SEZER'e, Sivas Doğumevi Hastanesi yetkililerine ve Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

MATERNAL SERUM VE FETUS KORD SERUMU BAKIR, ÇİNKO VE LEPTİN DÜZEYLERİ VE DOĞUM AĞIRLIĞI İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Doğum ağırlığı ve fetal gelişim; genetik, hormonal, çevresel faktörler ve beslenme tarafından etkilenir. Bu faktörlerin birbirleri ile etkileşimlerinin, fetal hücre büyümesini ve olgunlaşmasını düzenlediğine inanılır. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar yağ dokusundan sentez edilerek, enerji dengesini düzenleyen peptid yapısında bir hormon olan leptin ile doğum ağırlığı arasındaki ilişki üzerine yoğunlaşmıştır.

Bu çalışmada, normal süresini doldurmuş 88 doğum vakasında, doğum ağırlığı ile çinko, bakır düzeyleri ve hormonu arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Doğum ağırlığı üzerine etkili olabilecek diğer faktörleri elemek için çalışmaya, metabolik bir hastalığı, doğum komplikasyonu, sigara ve alkol kullanımı olmayan anneler dahil edildi.

Kan örnekleri annelerde doğumdan hemen önce, yeni doğanlarda ise çift klemplemeden sonra umbilikal kordondan alındı. Leptin, çinko ve bakır düzeyleri sırasıyla immünoradyometri, atomik absorpsiyon spektrometri ve deproteinizasyonlu bathoküprein yöntemleri ile çalışıldı. Yeni doğanlar istatistiksel analiz için doğum ağırlıklarına göre doğum tartısı düşük, orta, doğum ağırlığı yüksek olmak üzere 3 gruba ayrıldı. İstatistiksel değerlendirmede korelasyon analizi, student t testi ve varyans analizi (ANOVA) kullanıldı.

Anne serumu ve kord serumu bakır düzeyleri, doğum ağırlığı ile negatif bir korelasyon gösterirken ($r=-0,422$ ve $r=-0,382$ $p<0,05$), çinko, doğum ağırlığı ile bir korelasyon göstermedi ($p>0,05$). Kord serumu leptin düzeyleri ve doğum ağırlığı arasında bulunan korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Bununla birlikte anne vücut kitle indeksi (VKI) fetusun doğum ağırlığı ile kuvvetli bir ilişki gösterdi ($p<0,05$).

Sonuç olarak besinsel ve hormonal faktörlerden çinko ile leptin düzeyinin fetusun ağırlığını etkilemediği gözlemlendi. Anne ve kord serumu bakır, çinko ve leptin düzeyleri, fetal gelişimin düzenlenmesinde bağımsız birer faktör olabilir, Ancak bu faktörlerin sadece serum düzeylerinin saptanmasının böyle bir değerlendirmede bulunmak için kanıt oluşturamayacağı düşünüldü.

Anahtar sözcükler: Leptin, kord, doğum ağırlığı, çinko, bakır

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: 193).

SUMMARY

INVESTIGATION OF THE ASSOCIATION BETWEEN MATERNAL SERUM AND CORD SERUM COPPER, ZINC AND LEPTIN LEVELS AND BIRTH WEIGHT

The birth weight and fetal development are events that have been affected by genetic, hormonal, dietary and environmental factors. It has been believed that the interaction of these factors regulate the cell growth and maturation. Recently, some researchs have been concentrated an association between birthweight and adipocyte - derived peptide hormon, leptin, regulating energy balance.

In this study, we aimed to investigate the association between the serum and cord, zinc, copper, leptin levels and birth weight in full term 88 birth cases. Mothers without metabolic disorders, birth complication, smoking and alcohol usage were included in the study in order to eliminate the other risk factors which can effect the birth weight.

Blood samples were taken from the mother just before birth and for the newborn it was taken after double clamping of the umbilical cord. Leptin, zinc and copper levels were determined by immunoradiometric, atomic absorption spectrometry and bathocuproin with deproteinization methods respectively. For statistical analyses, newborn infants were divided in to 3 groups (small, medium, overweight) according to their birth weight. In the statistical analyses we used bivariate correlation analyses, student t-test and one-vay ANOVA tests.

Although maternal and cord serum copper levels were found to be negatively correlated with birth weight ($r=-0,422$ ve $r=-0,382$ $p<0,05$), there was no correlation for zinc levels. A statistically non significant correlation was found between cord serum leptin levels and birth weight ($p>0,05$). However, there was a strong association between maternal body mass index (BMI) and birth weight ($p<0,05$).

In conclusion, dietary and hormonal factors such as zinc and leptin levels do not affect the birth weight. Maternal and cord serum copper, zinc and leptin levels may be indepentent factors in regulation of fetal development. However only determination of serum levels of these factors may not be sufficient to make such a conclusion.

Keywords: Leptin, cord, birth weight, zinc, copper

This study was supported by Cumhuriyet University Scientific Research Projects Committee (Grant No:193)

KISALTMALAR

- IGF-I:** İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBP: İnsülin benzeri büyüme faktörünü bağlayan protein
IL-6: İnterlökin 6
VKİ: Vücut kitle indeksi
ACTH: Adrenokortikotropik hormon
TNF α : Tümör nekroz faktör- alfa
JAK: "Janus kinase"
STAT: "Signal Transducers and Activators of Transcription"
ATP: Adenozin trifosfat
RIA: Radioimmunoassay
kDa: "KiloDaltons"
EDTA: Etilendiamintetraasetik asit
IRMA: Immunoradiometrik assay
ELISA: "Enzyme-linked immunosorbent assay"
CRIP: Sisteinden zengin intestinal peptit
MSH: Melanosit Stimulan Hormon
SOD: Süperoksit dismutaz
ACE: Anjiyotensin çevirici enzim
RBP: Retinol bağlayan protein
LEM: "Leukocytic endogenous mediator"
AAS: Atomik absorpsiyon spektrometri
ICP: "Plasma emission spectroscopy"
SPSS: "Statistical Package for the Social Sciences"
ANOVA: "Analysis of Variance between groups"

TABLOLAR VE ŞEKİLLER

SAYFA

Tablo 2.1: Bakır ile ilişkili enzimler.....	14
Tablo 2.2: Bakır ile ilişkili proteinler ve fizyolojik görevleri.....	14
Tablo 2.3: Bakır ile ilişkili transkripsiyon faktörleri.....	14
Tablo 2.4 : Gebelikte kilo kazanımına neden olan maternal ve fetal faktörler.....	17
Tablo 3.1: Bakır analizi öncesi kör, standart ve örneklerin hazırlanması.....	21
Tablo 4.1: Çalışma grubu ile ilgili veriler.....	23
Tablo 4.2: Her 3 grupta Anne serumu ve bebek kord serumu çinko, bakır, leptin düzeyleri..	24
Tablo 4.3: Doğum ağırlığı gruplarında anne yaşları.....	26
Tablo 4.4: Anne VKI değişimlerinde doğum ağırlığı, plasenta ağırlığı ile anne serum leptin ve kordon serum leptin düzeyleri.....	26
Tablo 4.5: Kırsal kesimde yaşayan ve kentte yaşayan annelerin çinko, bakır düzeyleri ve bu annelerden doğan bebeklerin doğum kilosu, plasenta ağırlığı.....	27
Tablo 4.6: Cinsiyete bağlı kordon kanı leptin düzeyleri.....	27
Tablo 4.7: Doğum ağırlığı gruplarında plasenta ağırlıkları.....	28
Tablo 4.8: Anne ve kord serumu, ortalama bakır, çinko ve leptin düzeyleri.....	28
Şekil 2.1: Leptin reseptörlerinin şematik gösterimi.....	5
Şekil 4.1: Maternal serum bakır düzeyleri.....	25
Şekil 4.2: Kord serumu bakır düzeyleri.....	25

GİRİŞ

Fetus gelişimi, hormonal, genetik, beslenme durumu ve bir çok çevresel faktörün doğrudan ya da dolaylı olarak etkilediği oldukça kompleks bir olaydır. Bir çok araştırmacı, sayılan faktörlerin fetal büyüme ve gelişmede ne oranda rolü olduğunu saptamaya çalışmışlardır. Fetusun anne karnında gelişimi önemlidir. Çünkü bu dönemde iyi beslenemeyen ya da düşük doğum ağırlığı ile doğan bebeklerin, erken neonatal problemler dışında, yaşamın geç evrelerinde obezite, diyabet gibi hastalıkların artan riski ile karşılaştıkları bilinmektedir (1).

Yaklaşık on yıl önce keşfedilen, 16 kda ağırlığında bir hormon olan leptin, yağ dokusu, mide ve plasenta tarafından sekrete edilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda kord kanı leptin düzeylerinin doğum ağırlığı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisinin saptanması, gebelikte ve fetus gelişiminde leptinin rol oynadığını düşündürmektedir. Daha önceki çalışmalar, maternal leptin düzeylerinin doğum ağırlığını tahmin etmede doğru bir gösterge olmadığını göstermiştir. Fetus kord serum leptin düzeyleri doğum kilosuna ile kuvvetli bir ilişki göstermesine rağmen, invaziv olmayan yöntemlerle ancak doğumdan sonra saptanabilir. Bu durum, fetus kord serumunda yapılan leptin analizinin önemini azaltmaktadır (2,3).

Gebelikte, kilo alımı ve fetusun gelişmesinde rol oynayan faktörlerden bir diğeri, annenin besin gereksinimi ve beslenme durumudur. Gebelikte, temel gıdaların dışında eser elementlerden özellikle çinko ve bakırın düzenli olarak yeterli miktarlarda alınması gerekmektedir. Maternal serum çinko düzeyleri ile doğum ağırlığı ilişkisini araştıran çalışmalarda çok farklı sonuçlar alınmıştır. Çalışmaların sonuçları ülkeden ülkeye hatta aynı ülke içerisinde çalışmadan çalışmaya değişiklik göstermekle beraber ortak sonuç olarak çinko eksikliği, başta doğum ağırlığı olmak üzere, intrauterin gelişme geriliği, konjenital anomaliler ve enfeksiyon riski ile ilişkilendirilmiştir (4-16). Eser elementlerden bakırın esas alan çalışmalarda alınan sonuçlar, çinkonun aksine oldukça tutarlıdır. Maternal ve kord kanı bakır düzeyleri doğum ağırlığı ile anlamlı bir negatif korelasyon göstermektedir (5,8,9,14).

Son yıllarda ratlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda çinkonun, beyaz adipoz dokudan leptin gen ekspresyonu ve sekresyonunu düzenlediği ileri sürülmüştür (17,18). Leptin, insülin, insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I), insülin benzeri büyüme faktörünü bağlayan protein (IGFBP), İnterlökin 6 (IL-6), çinko, bakır gibi pek çok parametrenin doğum ağırlığı ile ilişkisi araştırılmıştır (2,19-29).

Doğum ağırlığı üzerine etkili olduğu düşünölen bu üç faktörün, maternal ve fetal çinko, bakır ve leptin düzeyleri ile bebeklerin doğum kilosunu bir arada değerlendiren bir çalışmanın yapılmamış olması, bizi bu araştırmaya yönlendirmiştir. Çünkü fetal gelişimin düzenlenmesinde leptin, bağımsız bir rol oynamakta, kord serumu leptin düzeyi, doğum ağırlığı ile iyi bir korelasyon göstermekte, çinko, leptin etkisinin bir aracısı gibi davranmakta ve yüksek maternal bakır düzeyleri, fetal büyümeyi olumsuz olarak etkilemektedir.

Maternal serum çinko, bakır ve leptin düzeyleri ile fetus kord serum leptini ve doğum kilosunu arasında saptanabilecek bir ilişki, doğum ağırlığını tahmin etmede ve maternal beslenmeyi yönlendirmede indirekt bir parametre olarak kullanılabilir. Buna ek olarak, maternal yüksek bakır düzeylerinin doğum ağırlığı üzerine olan olumsuz etkisinin leptin ile bir bağı olup olmadığını, fetus kord serumu leptin düzeylerine olası etkisinin araştırılması planlanmıştır. Böylece bu araştırma sonuçları ile Sivas ilinde meydana gelen doğumlarda kırsal- kentsel yerleşimin, maternal eser element düzeyleri ve doğum ağırlığı üzerine olan etkilerinin yanında cinsiyetin, fetal kord kanı leptin düzeylerinde bir farklılığa yol açıp açmadığını inceleme imkanı bulunacaktır. Ayrıca araştırmamızın, oldukça karmaşık olan fetus gelişimi ile leptin ilişkisi hakkındaki bilgi birikimine katkısı olacağını düşünmekteyiz.

GENEL BİLGİLER

2.1 LEPTİN

1953 yılında Kenedy, adipoz dokunun sadece enerji deposu olarak görev yapmadığını, aynı zamanda bir faktör salgılayarak vücut ağırlığını kontrol edebileceği fikrini ileri sürmüştür. 1973 yılında Coleman parabiosis deneyleri ile bu fikri desteklemiştir. Nihayet, 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından obesitenin tipik fenotipinden sorumlu Obes gen (ob/ob) klonlanmış ve bunun bir hormonu kodladığı bildirilmiştir. Bu hormon leptindir (29-31).

Leptin, yunanca leptos (=zayıf) kelimesinden türeyen, 16 kDa ağırlığında ve 167 amino asitten oluşan bir peptid hormondur (32). Başlıca, beyaz adipoz dokudan üretilir. Leptin, adipoz doku dışında mide ve gebe kadınların uterus amniyon hücreleri ile plasenta trofoblastları tarafından da salgılanır. Leptin, plazmada serbest ya da leptin bağlayan bir proteine bağlı olarak dolaşır. Zayıflarda bağlı form, obeslerde serbest form daha yüksektir. İnsan leptin geni 7q31 kromozomu üzerindedir, 15000 den fazla baz çifti ve 3 ekson içerir. Leptin vücut ağırlığını, enerji alımını ve harcanmasını kontrol eder (33-35).

2.1.1 Serum leptin düzeylerini etkileyen faktörler

Yağ kitlesi

Yağ kitlesindeki artışlar, serum leptin düzeylerini yükseltir. Subkutan yağ dokusunda leptin üretimi, visseral dokudan daha yüksektir. Obes kişilerde, zayıf kişilere göre leptin düzeylerinin yüksek bulunması, leptine duyarsızlığın bir sonucu olarak yorumlanır. Leptin düzeyleri sadece vücut yağ kitlesini değil, aynı zamanda vücudun enerji dengesini de yansıtır. Uzun süren açlık, leptin düzeylerini azaltır, oysa aşırı yemek yeme, leptin düzeylerini artırır (36-38).

Yaş

Blum ve arkadaşları yaptıkları araştırmalarda, leptin düzeylerini 5-20 yaş arası dönemde, kızlarda erkeklerden daha yüksek bulmuşlardır. Ancak 21-81 yaşları arasında serum leptin düzeylerinde yaş ve cinsiyetle ilgili bir değişiklik yoktur (39).

Vücut Kitle İndeksi

Normal ağırlıklı bireylerde serum leptin düzeyi ortalama 7.5 ± 9.3 ng/ml iken, şişman kişilerde 31.3 ± 24.1 ng/ml dir. Vücut Kitle İndeksi (VKİ), kişinin obezliği ile ilgili kabaca bir fikir edinilmek amacı ile kullanılır. Kilogram olarak vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile elde edilir (Kg/M^2). Hem kızlarda hem erkeklerde VKİ leptin düzeyleri ile orantılıdır (39).

Cinsiyet

Bazı araştırmacılar, yeni doğan döneminde leptin düzeylerini, kızlarda erkeklerden yüksek bulurken bazıları fark bulamamıştır (40). Puberte ile birlikte leptin düzeyleri cinsiyetle açık bir şekilde değişmeye başlamaktadır. Bu dönemde, vücut yağ kitlesi için yapılan ayarlamalardan sonra bile kadınlar erkeklerden daha yüksek leptin düzeylerine sahiptir (41).

İnsülin

İnsülin, leptin üretimini akut olarak etkilemez, oysa in vitro ve invivo çalışmalarda, insülinin leptin salınımı üzerine, uzun dönemde etkili olduğu gösterilmiştir (42). Mantzoros ve arkadaşları, serum insülin konsantrasyonlarının, dolaşımdaki leptin konsantrasyonlarının bağımsız bir hormonal belirleyicisi olduğunu ileri sürmüşlerdir (43).

Glukokortikoidler

Glukokortikoidler invivo olarak leptin düzeyini artırır, invitro olarak ise leptin ekspresyonu üzerine uyarıcı bir etkiye sahiptirler. İnsanlarda glukokortikoidler doğrudan adipoz doku üzerine etkiyerek, leptin sentez ve sekresyonunu artırır. Cushing Sendromlu hastalarda, leptin düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Leptin ile glukokortikoidlerin etkileşimi karşılıklıdır. Leptinin, adrenokortikal hücrelerden ACTH aracılıklı kortizol yapımını inhibe ettiği gösterilmiştir (44-46).

Endotoksinler ve aracıları

TNF - α (Tümör Nekroz Faktör - α), IL-1 (İnterlökin 1) ve IL-6 (İnterlökin 6) gibi bazı sitokinler, adipoz dokuda leptin ekspresyonunu uyarırlar ve dolaşımdaki leptin düzeyini artırır. Bu, enfeksiyonlarda gözlenen iştah azalmasını izah edebilir (47).

Diğer Faktörler

cAMP ve analogları, soğuğa maruz kalmak, leptin üretimini baskılar (48). Leptinin serumdan temizlenme hızı da leptin düzeylerinde belirleyici bir faktördür. Bu da, kronik renal yetmezlikli hastalarda gözlenen leptin düzeyi artmasını açıklar (49). Sigara kullanımı, leptin düzeylerinin azalmasına yol açar (43).

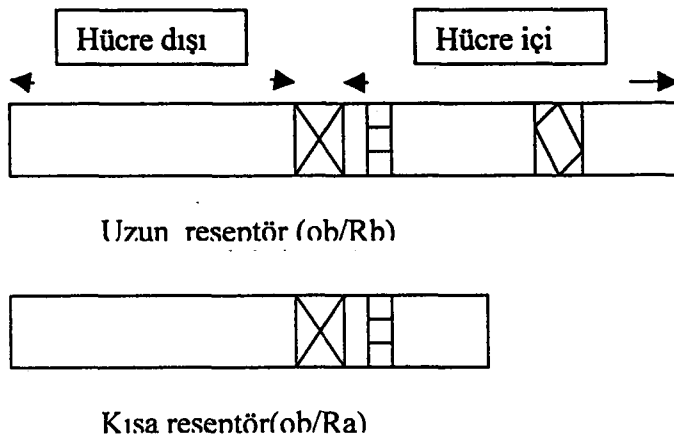
2.1.2 Leptinin etkisi

Leptin, biyolojik etkilerini özgül leptin reseptör izoformları ile gösterir. İnsanda leptin reseptör geni, 1p31 üzerindedir (50). Leptin reseptörlerinin, kristal yapıları nedeni ile sitokin ailesinin bir üyesi olduğu düşünülmektedir (35). Reseptörler, bir uzun form ve bir çok kısa formdan oluşur. Tüm leptin reseptörleri, 840 aminoasitli bir ekstrasellüler domen ve 34 aminoasitli bir transmembran bölgesi içerirler (38).

Leptin reseptörleri beynin değişik bölgelerinde bulunur. Bu bölgeler hipotalamus, serebellum, korteks, talamus, koroid pleksus ve beyin kapiller endotelidir (51).

Kısa izoform (ob/Ra), tüm dokularda bulunur ve leptin transportundan sorumludur. JAK (Janus kinase) bağlanma bölgesi vardır fakat STAT (Signal transducers activators of transcription) proteinleri içermez. Kısa izoform (ob/Ra), leptinin hipotalamusa girmesini sağlar (Şekil 2.1).

Şekil 2.1: Leptin reseptörlerinin şematik gösterimi (52).



Uzun reseptör izoformu, bir JAK bağlanma bölgesi (düz çizgili alan) ve bir STAT bağlanma bölgesi taşır (baklava dilimli alan). Kısa reseptör izoformu ise sadece hücre içi bir JAK bağlanma bölgesi içerir, STAT bağlanma bölgesi taşımaz(52).

Uzun leptin reseptör izoformu (ob/Rb), tip I sitokin reseptör ailesinin bir üyesidir ve JAK/STAT yolu ile bazı hipotalamik nöropeptitlerin ekspresyonu değiştirir ve

transkripsiyonunu aktive eder (38). Bu reseptörler, sistemlerin iki farklı tipinde bulunabilir. Negatif enerji dengesi sırasında düşük leptin düzeyleri ile aktif olan, anabolik, nöropeptit Y sistemi, yiyecek alımını artırır ve enerji harcanmasını azaltır. Enerji depoları aşırı dolu olduğunda fonksiyon gören, katabolik, hipotalamik melanokortin ve kortikotropin releasing hormon sistemi ise yüksek leptin düzeylerinde aktifleşir. Bu sistem, enerji depolarının kaybını kolaylaştırmak için yiyecek alımını azaltır ve enerji harcanmasını artırır (53,54).

Leptinin hipotalamustaki diğer hedefleri, iştah düzenleyen nöropeptitler, kokain ve amfetamin düzenleyici proteinlerdir (55).

Transmembran leptin reseptörünün solubl bir formu olan ob/Re, 1/1 oranında leptin bağlama yeteneğindedir ve leptinle kompleks oluşturur. Dolaşımdaki leptinin %10'u, ob/Re formundadır (56).

Leptin reseptörleri; akciğer, karaciğer, pankreas, böbrek, adrenaller, overler ve hematopoetik kök hücreleri gibi periferik dokularda gösterilmiştir. Leptinin dokulardaki bu yaygın dağılımı, tokluktan başka fonksiyonları da olduğunu göstermektedir (57).

Leptin reseptörlerinin fonksiyonları tam olarak tanımlanmamakla birlikte, böbreklerde kısa reseptör (ob/Rb) izoformlarının varlığı, leptin klirensine, beyin kapiller endotelinde ve koroid pleksusta leptinin, kandan beyin omurilik sıvısına ve beyin dokusuna geçişine aracılık eder. Hematopoetik hücrelerde bir proliferasyon faktörü olduğu düşünülmektedir. Pankreas β hücrelerinde, ATP duyarlı potasyum kanalını aktive ederek insülin salgılanmasını baskılar. Gastrik epitel hücrelerinde leptin ve reseptörünün saptanması, leptinin, midede otokrin ve parakrin etkilerinin olabileceğini düşündürür. Burada reseptör varlığı, erken doyma ile ilişkili olabilir (58).

Kord kanındaki leptin düzeylerinden plasenta ve fetal dokular sorumludur. Fetus kord kanı leptin düzeyleri, yağ içeriği, doğum ağırlığı ve plasenta ağırlığı ile pozitif korelasyon gösterir. Annenin sigara içimi ile ve erken doğumda azalır. Gestasyonal yaşı büyük olanlarda küçük olanlardan yüksektir. Leptin, yeni doğanda enerji sinyalinden başka, hematopoez ve lemfopoezi uyarabilir ve gelişimi düzenleyebilir. Leptin, anne sütünde bulunur ve gastrointestinal sistemden kana geçebilir. Yeni doğan leptinine ek olarak maternal leptin de yenidoğanın beslenmesinde ve büyümesinde rol oynar (59).

Çocukluk ve puberte döneminde leptin, seksüel yeterliliğin ve menstürasyonun sürdürülmesinde görev alır. Sun ve arkadaşları, leptinin, pubertenin başlaması için gerekli kritik yağ miktarını beyne ileten bir sinyal olduğunu ileri sürmüşlerdir (60).

Dolaşımda leptin bağlayan 240 kDa ağırlığında bir protein identifiye edilmiştir (61).

2.1.3 Leptin Analizi

Leptin analizi serum, plazma ya da serebrospinal sıvıda yapılır. Leptin analizi yapılacak örnekler -20°C de 2 yıl, $+4^{\circ}\text{C}$ de 2 ay stabildir. RIA (Radioimmunoassay) ile serum, EDTA - plazma ve heparin - plazma örneklerinde çalışılabilir. Leptininin ölçülmesi için kullanılan yöntemler hızla değişmektedir. DSL (Diagnostik Systems Laboratories) şirketi tarafından üretilen RIA kitleri, oldukça duyarlıdır. Bu ve farklı şirketler IRMA (immunoradiometrik assay) ve ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemleri için kitler geliştirmişlerdir.



2.2 ÇİNKO

Çinko, hücre bölünmesi, nükleik asit metabolizması ve protein sentezinde görev alan üç yüzden fazla enzim ve proteinin bir komponentidir. Bazı enzimlerin, proteinlerin, DNA ve RNA moleküllerinin üç boyutlu yapısının sürdürülmesi için gereklidir (62).

Çinkonun en iyi bilinen diyetel kaynakları, karaciğer, yumurta, deniz ürünleri, kümes hayvanları gibi hayvansal proteinlerdir. Bazı bitkiler çinkodan zengindir. Bunlar arasında mantar, buğday, soya fasulyesi ve ayçiçeği sayılabilir. Fakat bitki proteinleri, fosfat bileşikleri ve fitatlardan oldukça zengindir, fitatlar ise çinkoyu bağlayarak barsaklardan emilimini engeller ve feçesle atılımını sağlarlar. Bu sebeple bitki proteinleri, çinko kaynağı olarak makbul sayılmaz (63).

Diyetle alınan çinkonun absorpsiyonu ile ilgili olarak iki mekanizma ileri sürülmüştür. Birincisi, vücudun çinko durumu dikkate alınmadan yapılan absorpsiyon, ikincisi ise düşük çinko durumlarında, sisteinden zengin intestinal peptit (CRIP) sentezi artırılarak yapılan absorpsiyondur (64). Başta duodenum olmak üzere, ince barsak boyunca emilen çinko, mukozal epitel hücrelerde "*metallotiyonein*" şeklinde depolanır. Mukoza hücrelerinden ayrılıp kana geçtiğinde ise albümine gevşek olarak bağlanır. Yine, karaciğer hepatositlerinde *metallotiyonein* şeklinde küçük bir çinko havuzu vardır (65).

Bir erişkinde total çinko miktarı, 1,4-2,3 g civarındadır. Prostat, pankreas, adrenal bez, bazı beyin bölgeleri, iç kulak, göz, deri, saç ve tırnakta yüksek konsantrasyonlarda, yine, eritrosit ve lökositlerde bol miktarda bulunur (66).

Wilson hastalığında, bakır yetersiz atılımdan dolayı kanda birikerek, karaciğer ve beyine hasar verir. Çinko, feçesle atılım amacı ile intestinal hücrelerde bakırı bağlar ve kana geçişini engeller, bu etkisi nedeniyle Wilson hastalığı tedavisinde kullanılır (67).

Çinko, kemik ve dişlerin mineralizasyonunda önemli bir düzenleyici role sahiptir ve düzgün kollojen oluşumu için gereklidir (68).

2.2.1 Temel fonksiyonları

a) *Metabolizmanın düzenlenmesi*

Çinko, DNA ve RNA sentezi için gereken DNA polimeraz ve RNA polimerazın hayati bir bileşenedir. RNA polimerazın inhibisyonu ya da aktivasyonu ile gen ekspresyonu düzenlenir. Çinko içeren proteinler, doku ve hücrelerin gelişme ve büyümesi için gereken genetik bilginin translasyon ve transkripsiyonda anahtar bir role sahiptir (69).

Çinko içeren ve transkripsiyon aktivasyonunda görevli *Zinc-finger proteinler*, ökaryotik genomdaki proteinlerin çoğunu temsil eder. Zinc finger proteinler, transkripsiyon aktivasyonundan başka fonksiyonlara da sahiptir. Bunlar arasında apoptozisin düzenlenmesi, DNA tanınması, RNA paketlenmesi, proteinlerin bir araya toplanması ve lipid bağlanması sayılabilir (69,70).

Bazı zinc-finger proteinler nükleer hormon reseptörü gibi davranarak, steroidlerin ve hormonların genleri üzerindeki spesifik DNA dizilerine bağlanırlar ve vitamin A ve vitamin D gibi bazı lipidlerin ekspresyonunun düzenlenmesine yardımcı olurlar (71).

b) Hormon düzenlenmesi

Çinko; pituiter, tiroid, timus, adrenal, over, ve testis hormonlarının düzenlenmesinde, taşınmasında ve aktivasyonunda rol alır. Özellikle bunlardan GH (büyüme hormonu), MSH (melanosit stimulan hormon) ve IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü), çinko ile ilişkilidir. Sayılan hormonlar, kas ve kemiklerin büyümesi ve gelişmesi, immünite ve iyileşmede önemlidir (72).

Leydig hücrelerinde üretilen ve spermatogenez için gereken testesteronun ayarlanmasından çinko sorumlu görünür. Prasad'ın bir çalışmasında, sağlıklı erkeklerde hücresel çinko düzeyleri, serum testesteron konsantrasyonlarını yansıtmaktadır (73).

Çinko; yağ asitleri, prostoglandinler ve melatonin metabolizmalarında önemli bir kofaktör olduğu gibi, dopamin metabolizmasını da dolaylı olarak etkiler (74).

c) Hücresel enzimler ve antioksidasyon

Çinko, antioksidan görevini iki şekilde yapar. Bir yandan oksidasyona karşı sülfhidril gruplarını korur öte yandan reaktif oksijen oluşumunu inhibe eder (75).

Süperoksit dismutaz (SOD), karbonik anhidraz, alkali fosfataz, glutamik dehidrojenaz ve nükleotidaz, bazı önemli hücresel çinko bağımlı enzimlerdir. Çinko taşıyan Cu-Zn SOD, vücudun antioksidan sisteminin bir parçasıdır. Çizgili kas hücreleri, Cu-Zn SOD'u büyük miktarlarda üreterek damar entotelini oksidatif hasara karşı korurlar (76,77).

Çinko, kırmızı kan hücreleri içerisinde, başlıca, karbonik anhidraz yapısı içerisinde bulunur. Karbonik anhidraz, dokulardan kana ve kandan akciğer alveollerine CO₂ transfer eder. Çinko, ayrıca eritrositlerin membran bütünlüğünün sürdürülmesine yardımcıdır. Yine karbonik anhidraz, parotid bezinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve kavite hücrelerini oksidatif hasardan koruduğu gibi tat duyusunun gelişmesine, fonksiyonunun korunmasına yardımcı olur (77,78).

Bir aldehitin alkole çevrilmesini katalize eden retinol dehidrojenaz ve kardiyak bir enzim olup başlıca, kan damarı endotelinden köken alan, ACE (anjiotensin çevirici enzim), çinko içerir. ACE, anjiotensin I'i güçlü vazokonstrüktör etkiye sahip olan anjiotensin II ye çevirir ve bu arada güçlü bir vazodilatatör olan bradikinini yıkar. Bu etkiler, kardiyak fonksiyonları ve vasküler tonusu düzenler (79).

d) Çinko ve immünite

Derinin koruyucu etkisinden, lökosit aktivitesine kadar, immün sistemin tüm fonksiyonlarında çinko yer alır. Bu fonksiyonlar, başlıca tip I immün cevapta sitotoksinler ve lenfositlerin üretim ve düzenlenmesine aracı moleküller olan sitokinleri'de kapsar. T lenfositlerin olgunlaşması, farklılaşması çinkoya bağımlıdır. Doğal öldürücü hücreler ve T lenfositlerin sayısı, yaşlanmayla azalır fakat uygun çinko düzeylerinde sayısı artar (76,80).

e) Çinko ve büyüme

Hücre bölünmesinde ve DNA sentezinde çinkoya bağımlı iki önemli enzim vardır. Bunlar DNA polimeraz ve timidin kinazdır. DNA polimeraz aktivitesi için Zn^{+2} esansiyeldir. Timidin kinaz, DNA sentez yolunda, DNA prekürsörü olarak rol oynar. Bu enzimin defekti, DNA sentezini olumsuz yönde etkiler. Diyete bağlı çinko kısıtlamasının, DNA sentezini bozarak gelişme geriliğine neden olduğu çok iyi bilinmektedir (68,81).

Bazı çinko bağımlı transkripsiyon faktörleri, sinir sistemine özel, öğrenme ve hafıza ile ilgili proteinlerin oluşmasında ve nöral gelişimde önemli rol oynar (82).

2.2.2. Çinko eksikliği

Çinko eksikliği, insanlarda 1963 yılından sonra tanımlanmıştır. Çinkonun absorpsiyonu barsaklarda gerçekleşir. Diyet ile yetersiz alım dışında, gastrointestinal sistem, deri ve böbreklerden aşırı kayba ya da alınan çinkonun iyi kullanılamamasına bağlı olarak çinko düzeyleri hızla düşebilir. Diyare, çinko eksikliğinin bir nedeni aynı zamanda bir belirtisidir (83,84).

2.2.3. Eksiklik semptomları

İlmlı bir eksiklik, oligospermi ile sonuçlanır. Bunun nedeni, düşük testosteron düzeyleridir. Bunun dışında, çinko eksikliği sonucu iştah azalması, kilo kaybı, gece körlüğü ve enfeksiyonlara karşı direncin azalması gelişebilir (69).

Epidermal dokuda, düşük çinko düzeyleri, yaygın deri hastalıkları ile sıklıkla ilişkilidir. Kan düzeyleri normal olmasına rağmen psoriasis, akne, dermatitis herpetiformis gibi hastalıklar, buna örnek olarak gösterilebilir (85).

Çinkoya bağımlı olan parotid bezleri ve karbonik anhidrazın yetersiz üretiminden dolayı meydana gelen tat tomurcuklarının oksidatif hasarı, tat duyusunun azalması ile sonuçlanır (78).

Şiddetli çinko eksikliği semptomları Dwarfizm, immün disfonksiyon, şiddetli hipogonadizm, timik atrofi, dermatid (büllöz, püstüler dermatit, akrodermatitis enteropatika) formları, alopesi, diyare ve emosyonel bozukluklardır (86).

Çinko bağımlı bir protein olan retinol bağlayıcı protein (RBP) düzeyi, çinko eksikliğinde azalır. Bu protein, A vitaminini karaciğer dışı dokulara taşır. Ayrıca retinol'ü retinal'e çeviren bir enzim olan retinol dehidrojenaz da çinko bağımlı olan çevirici bir enzimdir. Sonuçta, çinko eksikliğinde, gece körlüğü ve yaygın göz bozuklukları görülür (87).

Çinko, nöronlar ve glial hücreler içerisinde yüksek düzeylerde bulunur. Hipokampusun ağısı yapısı, sinaptik veziküller ve çekirdekler yüksek miktarda çinko taşır. Çinko eksikliği ve metabolizmasındaki bozukluklar, nöbet ve öğrenme yetersizliği gibi semptomlarla sonuçlanır (88).

2.2.4 Çinko ve gebelik

Çinko eksikliğinin, gebeliklerin olumsuz sonlanması ile ilgisinin olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Gebelikte çinko eksikliği, hipertansiyon, anormal doğum, düşük doğum ağırlığı, gelişme geriliği, ablasyo plasenta, konjanital anomaliler, perinatal ve maternal ölümle sonuçlanabilir. Çinko tedavisi ile gebeliğin sonlanmasında iyi sonuçlar alındığı gösterilmiştir (4,89).

Laktasyon, özellikle erken postpartum dönemde, çinko ihtiyacını artırır. Yetersiz alım, infant gelişimini tehdit eder. Üç dört yıl ara vermeden yapılan sık doğumlar, maternal ve fetal çinko dengesini bozabilir (90).

Davies ve Williams, ratlarda gebelik sırasında ve laktasyon döneminde bile duodenumdan çinko emiliminin 2 kat arttığını göstermişlerdir (91). Swanson ve King, benzer şekilde beslenen gebelerde çinko retansiyonunun gebe olmayanlara göre yüksek olduğunu bulmuşlardır (92).

2.2.5 Çinko analizi

Çinko değerlendirmesi için yapılan testler başlıca 2 gruba ayrılabilir. Birincisi, vücut dokularında ve sıvılarında araştırılması, ikincisi ise çinko bağımlı bir fonksiyonun testidir. Birinci grupta kullanılan testler plazma ya da serumda, sa, idrar, eritrosit ve tükürükte çinko düzeylerinin saptanmasıdır. Fonksiyonel testler ise çinko metalloenzim aktivitesinin ölçülmesine dayanır. Çinko eksikliğinde daha önce bahsi geçen tüm enzimlerin aktivitesi azalır sadece ribonükleaz aktivitesi artar.

Rutin tanıda kullanılmayan diğer testler arasında deri, tınak ve lökosit çinko araştırması yer alır. Ayrıca makrofaj kemotaksisinin ölçülmesi, çinkonun eritrosit içine alımı ve bukkal mukoza hücre morfolojisi kullanılabilir. Çinko tolerans testi halihazırda duyarlı bir yöntemdir. Testin temeli oral ya da intravenöz çinko verilmesinden sonra nötrofillerde çinko bağlama kapasitesinin ölçülmesidir

Plazma ya da serum çinko düzeylerinin ölçülmesi, çinko eksikliğini değerlendirmede sıkça kullanılır, fakat tüm vakalarda vücut çinko durumunu tam olarak yansıttığı söylenemez. Dolaşımdaki inko düzeyleri albümin ile açık bir korelasyon gösterir. Bunun sonucu olarak, hipoalbüminemik durumlarda plazma çinko düzeyleri azalır. Ayrıca bakteriyel endotoksinler ve lökosit endojen mediyatörler (LEM), inko düzeylerine olumsuz etki yaparlar.

Plazma ya da serum çinko düzeylerinin analizinde rutin olarak kullanılan en uygun, basit ve analitik test, atomik absorpsiyon spektrometri (AAS)'dir. Kolorimetrik yöntemler AAS ye kıyasla hızlı fakat daha kaba neticeler verir (93).

2.3 BAKIR

Bakır, bir çok metalloenzimin integral komponenti olan bir eser elementtir. Doğada, özellikle bitkisel kaynaklı besinler, karaciğer ve süt, bakır açısından zengin bileşiklerdir. Erişkin bir insanda, 100-150 mg kadar bakır bulunur. Günlük bakır gereksinimi yaklaşık 2-3 mg kadardır. Başta karaciğer olmak üzere böbrek, kalp, kemik, kas, beyin ve saç dokusunda bol miktarda bakır vardır (93,94).

2.3.1 Bakır Metabolizması

Besinlerle alınan bakır, bağırsaklarda iki farklı yolla emilir. Birincisi, L-amino asitlerle birlikte mukoza içine alınması, diğeri ise bağırsak lümeninde bulunan yüksek molekül ağırlıklı, bakır bağlayan proteinler aracılığı ile dir. Oral olarak alınan bakırın emilimi değişkenlik gösterir. Bir çok eser element, özellikle molibden (Mo) ve çinko (Zn), inorganik sülfatlar, askorbik asit, lifli besinler ve fitatlar, bakır absorpsiyonunu engeller. Bağırsaklardan emilen bakır, albümine bağlanarak karaciğere gelir. Burada vücudun gereksinimine göre ya depo edilir ya da plazmada bakır taşıyan protein olan seruloplazmin'e bağlanarak dolaşıma verilir. Fazla bakır idrarla atılabilir ise de asıl atılım yolu safradır (93).

2.3.2 Serum Düzeyleri

Beslenme alışkanlığı dışında, dolaşımdaki bakır düzeyini etkileyen çeşitli faktörler vardır. Örneğin, kadınlarda serum bakır düzeyleri erkeklere göre anlamlı derecede yüksektir. Nedeni, östrojenlerin, karaciğerde seruloplazmin sentezini artırmalarıdır. Aynı şekilde östrojen tedavisi yapılan post menapozal kadınlarda da bakır düzeyleri yüksek bulunmuştur. Gebelik, infeksiyon, inflamasyon gibi durumlarda bakır düzeylerinin arttığı rapor edilmiştir. Gebelikte, özellikle 2. ve 3. trimesterde serum bakır düzeylerinde önemli miktarda azalmalar, plasental yetmezliğe ve spontan abortuslara yol açabilir. Testesteron ve progesteron plazma bakır düzeylerini yükseltir. Kortikosteroid kullanımı plazma bakır düzeylerini azaltır (94).

2.3.3 Temel Fonksiyonları

Bakır üç oksidasyon durumu ile bir geçiş elementidir. Biyolojik sistemlerde en fazla küprük (Cu^{++}) hali bulunur.

Enzim aktivitesi üzerine etkili olan bakır, bunu 2 şekilde yapar. Ya birkaç enzimin allosterik komponenti, yahut kofaktörüdür, ya da, farklı hedef genlerin genetik ekspresyonunda rol alan, bakır bağımlı düzenleyici mekanizmalarda bulunur. Bakır ile ilişkili enzimler, proteinler ve transkripsiyon faktörleri, tablo 2.1, 2.2 ve 2.3 de gösterilmiştir (95).

Tablo 2.1: Bakır ile ilişkili enzimler. (95)

Enzim	Fonksiyon
Sitokrom C oksidaz	Elektron transportu
Süperoksit dismutaz	Süperoksit dismutasyonu
Kateşol oksidaz	Melanin sentezi
Protein-lizin 6 oksidaz	Kollojen ve elastinin çapraz bağlanması
Serüloplazmin	Ferroksidaz
Amin oksidaz	Primer aminlerin deaminasyonu
Dopamin-b- monooksijenaz	Dopamin - norepinefrin
Peptidilglisin monooksijenaz	Nöropeptitlerin amidasyonu

Tablo 2.2: Bakırla ilişkili proteinler ve fizyolojik görevleri (95)

Fizyolojik rolü	Bakır bağlayan protein
Radikal yok edilmesi	Süperoksitdismutaz Metalloitiyonein Ferroksidaz I
Metal taşınması	Ferroksidaz I Transküprein Albümin Metalloitiyonein
Ferroksidaz aktivitesi	Ferroksidaz I Ferroksidaz II
Adenozin ve homosisteinin sentezi	Adenozilhomosisteinaz
Kan koagülasyonu	Faktör V ve VIII

Tablo 2.3: Bakır ile ilişkili transkripsiyon faktörleri (95)

Transkripsiyon faktörü ve hedef genler	Fonksiyonları
Mac I <i>MT</i> <i>CTT1</i> <i>FRE1</i>	Hücrel bakır depolama ve tampon Sitozolik katalaz Membran bakır/Demir redüktaz
Amt I <i>MTI</i> , <i>MTIIa</i> , and <i>MTIIb</i> <i>SOD1</i>	Hücrel bakır depolama ve tampon Süperoksit dismutasyonu
Ace I <i>MT</i> <i>SOD1</i>	Hücrel bakır depolama ve tampon Süperoksit dismutasyonu
Cup 9 (Hedef gen bilinmiyor)	Hücrel bakır paylaşılması

Vücutta bakırın depolanması ve dengesinin korunması açısından en önemli organ, karaciğerdir. Bu nedenle, karaciğeri etkileyen patolojiler, serum bakır düzeylerini etkiler. Örneğin, portal siroz, safra yollarını ilgilendiren patolojiler ve hepatitlerde, bakırın yeterince atılamaması nedeni ile retansiyon oluşmakta ve serum bakır düzeyleri artmaktadır. Bununla birlikte, bazı hepatik siroz tiplerinde ve hemakromatoziste olduğu gibi, karaciğerin sentez yeteneğinin azaldığı durumlarda bakır düzeyleri azalabilir (93).

Bakır metabolizması bozukluğu ile ilgili başlıca iki hastalık tanımlanmıştır. Sekse bağlı kalıtılan *Menkes sendromunda*, serum ve doku bakır düzeyleri, emilim bozukluğu nedeni ile çok düşüktür. Kemik, saç, damar bozuklukları ve mental patolojiler mevcuttur. Serum seruloplazmin düzeyi azalır, ayrıca sinir sisteminde sitokrom oksidaz aktivitesi azalır ya da kaybolur (93).

Hepatolitiküler dejenerasyon olarak da bilinen diğer patoloji ise, *Wilson hastalığıdır* ve otozomal resesif olarak kalıtılır. Eritrosit, böbrek, karaciğer ve beyin gibi önemli dokularda, bakırın aşırı miktarlarda birikmesi ile karakterize bir hastalıktır. Seruloplazmin düzeyleri artmış ya da normal olabilir. Klinik bulguları, tutulan organlara özgüdür (93,96).

2.3.4 Bakır Eksikliği

Bakır eksikliği, genelde prematürelde, infantlarda, malnütrisyonlularda, kronik diyarelilerde, düşük bakır içeren diyetle uzun süre beslenenlerde sık gözlenir (94).

Bakır eksikliğinin başlıca klinik bulguları hematolojik değişiklikler ve kemik kırıklarındır. Hematolojik değişiklikler, hipokromik, normositik ya da makrositik aneminin varlığı şeklindedir. Bunlara azalmış retikülosit sayısı ve trombositopeni de eşlik eder (97). Demir tedavisine yanıt vermeyen hipokrom mikrositer anemide, bakır eksikliği mutlaka düşünülmelidir (98). Bakır eksikliği olan insanlarda, periferik kan mononükleer hücrelerin proliferasyonunda meydana gelen azalma, immüniteyi değiştirmektedir (99).

Bakır eksikliğinin, ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı riskini artırdığı, kardiyak lezyonlara, hipertrofiye, anormal EKG bulgularına, hiperlipidemiye ve kan basıncı değişikliklerine neden olduğu ileri sürülmektedir (100).

2.3.5 Bakır Fazlalığı

Bakır fazlalığı, aşırı miktarda bakır alınması durumunda, ya da, bakıra bulaşmış hemodializ çözeltilerinin kullanıldığı durumlarda görülebilir. Çeşitli klinik bulgular olmasına rağmen değişmez bulgu, hemolitik anemidir. Eritrositlerde glukoz -6- fosfat dehidrojenaz ve glutatyon redüktaz aktivitelerinde azalma gözlenir. Hemolizin şiddeti, serum düzeyinden çok eritrosit bakır içeriği ile ilişkilidir (96).

2.3.6 Bakır ve Gebelik

Gebelik sırasında, anne serum bakır ve seruloplazmin düzeyleri belirgin artış gösterir. Gebelikte, bakır retansiyonu artar. Bunun nedeni gebelikte meydana gelen hormonal değişikliklerin biliyer bakır atılımını azaltmasıdır. Gebeliğin birinci üç aylık döneminde

artmaya başlayan serum bakır düzeyi, son üç aylık dönem sırasında, aşağı yukarı ikiye katlanır (95).

Fetus, özellikle hamileliğin ikinci yarısında ortalama 50 µg/kg/gün bakır depolar. Bunun %50' sinden fazlası, metallothionein şeklinde karaciğerde depolanır. Fetal serum bakır ve serüloplazmin düzeyleri, üçüncü trimesterde fetal dokunun aktif gelişimine rağmen düşüş gösterir. Fetal yaşam sırasında bakır birikimi olan ikinci organ beyindir. *Menkes* sendromunda, beyin bakır içeriği önemli miktarlarda düşer. Bu durumdan özellikle bazal ganglionlar ve serebellum etkilenir (95).

2.3.7 Bakır Analizi

Bakır durumu ile ilgili patolojiyi ortaya koyacak ideal bir parametre halen mevcut değildir. Bakır içeren enzimlerden eritrositlerde SOD, platelet ve lökositlerde sitokrom C oksidaz, beslenme durumunu ortaya koyması bakımından serum bakır ve seruloplazmininden daha duyarlıdır. Serum bakır düzeyi, total bakır düzeyi açısından iyi bir indeks değildir. Bakırın serum düzeyleri diurnal bir değişim gösterir ve sabahları daha yüksektir (93,94).

Bakır analizi için geleneksel yöntem AAS'dir. Son 20 yıldır kullanımda olan '*plazma emisyon spektroskopisi*' (ICP) yöntemi, biyolojik sıvılarda eser elementlerin ölçümünde başarı ile kullanılmaktadır. Bu yöntem AAS' e göre daha duyarlıdır ve çok düşük miktarlarda ölçüm yapabilir. Ancak günümüzde bir çok laboratuvar, AAS ve ICP olmaksızın, çeşitli kromojenler kullanarak, bakır analizi yapabilmektedir. Bu yöntemlerin avantajı, kolaylığı ve oto analizörlere uygulanabilirliğidir, dezavantajı ise interferens göstermesi, duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olmasıdır (93,94).

2.4 GEBELİK VE PLASENTA

Sağlıklı bir kadın, gebelik sırasında, ortalama 12-15 kilo alır. Bu kilo kazanımı konsepsiyon sırasındaki VKİ ile ters orantılıdır. *Tablo 2.4.1'de* gebelik sonunda gebelik ürünleri ve maternal dokularda kilo kazanımı gösterilmiştir.

Tablo 2.4 : Gebelikte kilo kazanımına neden olan maternal ve fetal faktörler (101).

Gebelik ürünleri		Maternal Doku	
-Fetus (g)	3400	-Uterus (g)	970
-Plasenta (g)	650	-Meme bezleri (g)	405
-Amniyotik sıvı (g)	800	-Plazma volümü (ml)	1500

Plasenta, fetal ve maternal dolaşım arasında ilişkiyi sağlayan bir organdır. Gerekli besinleri fetusa aktarır, ayrıca toksik maddelerin fetusa akmasına karşı koruyucu bir bariyer görevi vardır. Anne ve plasenta dolaşimleri, çok ince bir plasental membranla ayrılmıştır.

Fötusu plasentaya bağlayan göbek kordonu iki arter ve bir ven içerir ve plasentanın fetal yüzüne, sıklıkla merkezi olarak bağlanmıştır. Göbek kordonu 1-2 cm çapında, 30-90 cm boyunda olabilir. Plasenta ağırlığı ortalama 500 gramdır. Plasentanın metabolizma, transport ve endokrin olmak üzere 3 temel fonksiyonu vardır (101,102).

GEREÇ VE YÖNTEM

Maternal serum ve fetus kord serumu bakır, çinko ve leptin düzeyleri ve doğum ağırlığı ilişkisinin incelenmesi konulu çalışmamızda sağlıklı anneler ve onlardan doğan sağlıklı bebekler üzerinde araştırma yapıldı. Denekler Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Sivas Doğum evinde takip edilen 88 miadında doğum vakasından oluşmaktaydı. Rasgele seçilen deneklerden, dikkatli bir anamnez alınarak bir forma kaydedildi (ek:1). Metabolik bir hastalığı olanlar, doğum komplikasyonu ihtimali bulunanlar, alkol ve sigara kullananlar, çalışmaya dahil edilmedi. Bu formda annenin adı soyadı, kilosu, boyu, VKİ, yaşadığı yer, gebelik öncesi kilosu, gebelikte alınan kilo, gebelik haftası mevcuttu. Ayrıca, bebeğin kilosu, boyu ve cinsiyeti doğum meydana geldikten sonra forma kaydedildi. Bebeğin boy ölçümlerinin sağlıklı olmadığı düşünülerek çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmaya başlamadan önce Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan 12.2.2002 tarih ve 2/1 karar numarasıyla onay alındı.

Maternal kan örnekleri, doğumdan kısa bir süre önce ya da doğum eylemi başladıktan sonra, kübital venden direkt olarak alındı. Venöz kord kanı, doğumu takiben, çift klempten sonra klempin maternal tarafından elde edildi. Alınan kan örnekleri, 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Daha sonra, doğan plasenta bir naylon poşete alınarak tartıldı.

Elde edilen serum örnekleri, leptin, bakır ve çinko analizi için önceden işaretlenmiş tüplere aktarıldı.

3.1 Leptin analizi

Leptin düzeyini saptamak amacı ile alınan toplam 176 adet serum örneği numaralandırılarak hemen -20°C de derin dondurucuya aktarıldı. Analiz yapılana kadar derin dondurucuda muhafaza edildi. Hiçbir ön işleme tabi tutulmadan, proje gereği temin edilen human leptin (DSL-23100) kitleri ile Nükleer Tıp Ana bilim dalında analizi yapıldı.

I. Testin Temeli

Leptin ölçümlerinde, Miles tarafından tanımlanan IRMA yöntemi kullanıldı (103). IRMA, tekniğinde analit, 2 antikor arasında sandviç yapılarak ölçülür. Birinci antikor, tüpün çeperinde, immobilize haldedir, diğer antikor, analiz için radyoaktif olarak işaretlenmiştir.

Örnekler, standartlar ve kontroller, bir sandviç kompleks formunda, her iki antikora bağlanır. Bağlı olmayan ayıraçlar tüplerin yıkanması ve boşaltılması ile ortamdan çıkartılır.

II. Gerekli ayıraçlar

a. Human leptin Standartları;

<u>Miktarı</u>	<u>Human leptin</u>
Tüp A: 2 mililitre	0 ng/ml
Tüp B: 1 mililitre	0.25 ng/ml
Tüp C: 1 mililitre	0.5 ng/ml
Tüp D: 1 mililitre	2.5 ng/ml
Tüp E: 1 mililitre	10 ng/ml
Tüp F: 1 mililitre	30 ng/ml
Tüp G: 1 mililitre	120 ng/ml

b. Antileptin (I-25) Reagent: 22 ml lik bir şişede 10 μ Ci (370 kBq) I-125 ile işaretlenmiş antileptin bulunur.

c. Antileptin kaplı tüp: (Metalik kırmızı) Her birinin duvarında antileptin antikör kaplı 100 plastik tüp bulunur.

d. Human leptin kontrolleri: Düşük (level I) ve yüksek (level II) konsantrasyonda leptin içeren birer mililitrelik iki tüp halindedir.

e. Yıkama solüsyonu: 60 mililitrelik bir şişede iyonsuz deterjan ve tuzlu tampon bulunur.

III. Yöntem ve kalite kontrol

Total sayım için iki düz tüp, bunun dışında standartlar (A-G, 7 tüp), kontroller (2 tüp) ve numuneler, antileptin kaplı tüplerde sıralanarak etiketlendi. Daha sonra tüplere standartlar, kontroller ve numuneler, her biri 100 μ l olacak şekilde pipetlendi. Tüm tüplere Antileptin (I-25) ayırıcından 200 μ l eklendi. Ekleme işleme bitince bütün tüpler 1-2 saniye karıştırıldı. Tüpler gece boyunca (18-24 saat) oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Ertesi gün, total sayım tüpleri hariç bütün tüpler döküldü. Ters çevrilen tüplerin 1-2 dakika drene olması beklendi. Drenaj işlemi bittikten sonra her bir tüpe 3 mililitre yıkama çözeltisi eklenerek döküldü bu işlem üç kez tekrar edildi. Bütün tüpler, programlanmış bir gamma sayıcıda okunarak, IRMA data programı yüklü bilgisayar yardımı ile veriler elde edildi.

Örnek ölçümlerinin kalite kontrol incelemesinde, anne serum örnek analizinde standart sapma oranı 0.0639, kord serum örnek analizinde standart sapma oranı 0.0325 olarak saptandı.

Kontrollerde sapma oranları ise maternal serum analizi sırasında Level I; -0.05, Level II; -1.03, kord serumu analizinde Level I; -0.85 Level II; -1.27 olarak bulundu.

3.2 Çinko Analizi

Çinko miktarını saptamak amacı ile alınan 150 mikrolitre serum örnekleri proje gereği alınan Merck darmstatd markalı nitrik asit (HNO_3) ile yıkanmış 6 ml'lik plastik tüplere aktarılarak nitrik asit ile 6 ml ye tamamlandı. Örnekler AAS ile analizi yapılana kadar $+4^\circ\text{C}$ de bekletildi.

Serum örneklerindeki çinko düzeyleri alevli atomik absorpsiyon spektrofotometri ile (UNICAM 929 FAAS, UK) ayar eğrisi ve standart ekleme yöntemi kullanılarak belirlendi. Ölçülen derişimlerin doğruluğu, Randoks level II ve BCR 1597 standart serum örnekleri ile test edildi.

I. Gerekli ayıraçlar

Zn standartı hazırlanması:

1000 mg/L Zn stok çözeltisi ; 1.000 gr metalik çinko (Merck, Darmstadt) tartılıp % 1lik HNO_3 te çözüldürülüp 1 litreye tamamlandı. Beş farklı derişimdeki çözeltilerle (0.05-0.30 mg/L) lineer kalibrasyon eğrisi elde edildi.

II. Yöntem ve kalite kontrol

Flame Atomik Absorpsiyon Spektrometri (FAAS)

Dalga Boyu: 213.9 nm

Band aralığı: 0.5 nm

Alev tipi :Hava –Asetilen

Yakıt akış hızı: 0.9-1.2 L/dk

Lamba: Uncam Marka oyuk katot lamba

Tüm örnekler yukarıdaki parametreler eşliğinde üç kez analiz edilerek sonuçlar bu üç ölçümün ortalaması olarak sunuldu. Bu ortalamanın Bağlı Standart Sapması (RSD) %1 den daha küçük bulundu. Analizlerin doğruluğu Randoks Assayed human multi sera level 2 standart örneğin literatür değeri ile kıyaslanarak kontrol edildi. Level II değeri; 0.856 mg/L, bizim bulduğumuz değer ise 0.822 mg/L idi, kazanım % 96 olarak saptandı.

3.3 Bakır Analizi

Bakır analizi için alınan serum örnekleri vakalardan temin edildiği gün çalışıldı.

I. Testin Temeli

Bakır analizi Zak tarafından tanımlanan deproteinizasyonlu bathocuproin metodu ile yapıldı. Bu yöntemde Cu^+ , bathocuproin disulfonate ile renkli kompleks oluşturur. Bir spektrofotometre yardımıyla, oluşan renkli komplekslerin absorbanansı ölçüldü (104).

II. Gerekli ayıracılar

Analiz için Roch diegnostics GmbH firmasına ait bakır kiti kullanıldı. Kitin içeriği;

1-HCl, 1 mol/L

2- CCl_3COOH , 1.23 mol/L

3-Kromojen (Bathocuproindisulfonate), 0.53 mmol/L

4-Standart

III. Yöntem

Örnek hazırlanması; 10 ml'lik bir santrifüj tüpü içerisine solüsyon 1 den 1.0 ml, serum örneğinden 2.0 ml aktarıldı. 20-25 °C'de 20 dakika bekletilerek solüsyon 2 den 1.0 ml eklendi. İyi karıştırılarak 10 dakika UNİVERSAL 32 Hettich marka cihazda 5000 rpm'de santrifüje tabi tutuldu. Santrifüj sonrası elde edilen süpernatant kuru bir test tüpüne alındı.

Deneyin yapılışı; Dalga boyu	480 nm
Işık yolu	1 cm
Sıcaklık	20-25 °C

Analiz amacı ile tablo 3.1 de gösterildiği gibi bir kör ve bir standart hazırlandı. Hazırlanan karışımlarla köre karşı standartların ve örneğin absorbanansları saptandı.

Tablo 3.1: Bakır analizi öncesi kör, standart ve örneklerin hazırlanması.

	Kör	Standart	Örnek
Distile su	1.0 ml	-	-
Solüsyon 4	-	1.0 ml	-
Solüsyon 1	0.5 ml	0.5 ml	-
Solüsyon 2	0.5 ml	0.5 ml	-
Süpernatant	-	-	2.0 ml
Solüsyon 3	1.0 ml	1.0 ml	1.0 ml

Absorbanans ölçümlerinde Hitachi 220 UV-VIS marka spektrofotometre kullanıldı.

Hesaplama;

$Bakır\ konsantrasyonu = 200 \times A_{örnek} / A_{standart}$ (Mikrogram/dl) formülü ile yapıldı. (3.1)

3.4 Diğer veriler ve istatistik

Maternal kilo tayinleri seyyar baskül ile yatak başında yapıldı. Maternal boy ölçümleri ise kişilere sorularak kaydedildi, bilmeyenlerin veya emin olamayanların boy ölçümleri yapıldı. Bebek ve plasenta ağırlıkları ise doğumhanede mevcut bulunan standart tartım aleti ile saptandı.

Vakalardan elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (10 ver)' na yüklendi. Çalışmada, gebelikteki değişimler amaçlanmadığı için, kontrol grubu kullanılmadı. İstatistiksel değerlendirilme yapılabilmesi için bebekler doğum ağırlıklarına göre sıralanarak doğum tartısı düşük (2210-3160 g), orta (3170-3600 g) ve doğum ağırlığı yüksek grup (3610-4700 g) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Gruplar; grup I, grup II, grup III olarak isimlendirildi. İstatistiksel değerlendirmeler, bu 3 grup üzerinde yapıldı. İstatistiksel incelemede ANOVA, independent t testi ve korelasyon analizleri kullanıldı.

BULGULAR

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi kadın-doğum servisinde ve Sivas doğumevi hastanesinde çalışmaya aldığımız yaşları 16 ile 42 (ortalama: 26.10 ± 5.3 yıl) arasında olan 88 annenin ağırlıkları 54 Kg ile 105 Kg (ortalama: 73.28 ± 10.25 Kg), boyları 1.43 m ile 1.75 m (ortalama: 161.05 ± 5.72) arasında değişmekteydi. Annelerin VKI 21.50 Kg/m^2 ile 38.20 Kg/m^2 arasındaydı ve ortalaması $28.24 \pm 3.71 \text{ Kg/m}^2$ olarak bulundu.

Bu annelerden doğan 88 bebeğin doğum ağırlıkları 2120 g ile 4460 g (ortalama: 3374.60 ± 474.27) arasında bir değişiklik gösterdi. Doğumdan sonra incelenen plasentaların en küçüğü 350 g, en büyüğü 1170 g olarak saptandı (ortalama: 585.21 ± 127.29 g). Annelerin 60'ı (%68.2) kırsal, 28'i (% 31.8) kent yerleşimli, dünyaya gelen bebeklerin 43'ü kız, 45'i erkekti. Çalışmaya alınan annelerin tamamı miadındadır.

Çalışmaya aldığımız 88 hamile kadın, onlardan doğan bebekler ve plasenta ile ilgili bilgiler *tablo 4. 1* de verilmiştir.

Tablo 4.1 Çalışma grubu ile ilgili veriler

	En düşük	En yüksek	Ortalama \pm Sd
Anne Yaş (yıl)	16	42	26.10 ± 5.3
Anne Kilo (Kg)	54.0	105.0	73.28 ± 10.25
Anne Boy (cm)	143	175	161 ± 5
Anne VKI (Kg/m^2)	21.50	38.20	28.24 ± 3.71
Bebek kilo (g)	2120.0	4460.0	3374.60 ± 474.27
Plasenta (g)	350.0	1170.0	587.21 ± 127.29

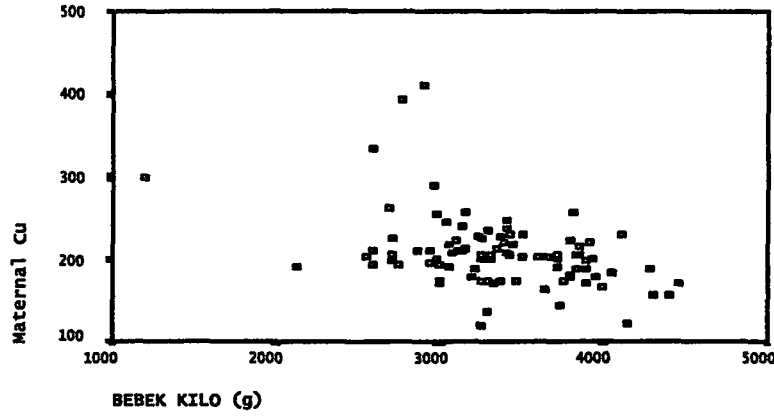
Bebekler doğum ağırlıklarına göre sıralanarak 3 gruba ayrıldı. Grup I=2120-3169 g (n=29), Grup II=3170-3609 g (n=30), Grup III= 3610-4700 g (n=29). İstatistiksel değerlendirmeler oluşturulan bu üç grup üzerinden yapıldı. Anne ve bebeklerden alınan serumlardan çinko, bakır ve leptin analizleri sonucunda elde edilen verilerin değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) kullanıldı. Bulgular toplu olarak *tablo 4.2* de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Her 3 grupta Anne serumu ve bebek kord serumu çinko, bakır, leptin düzeyleri

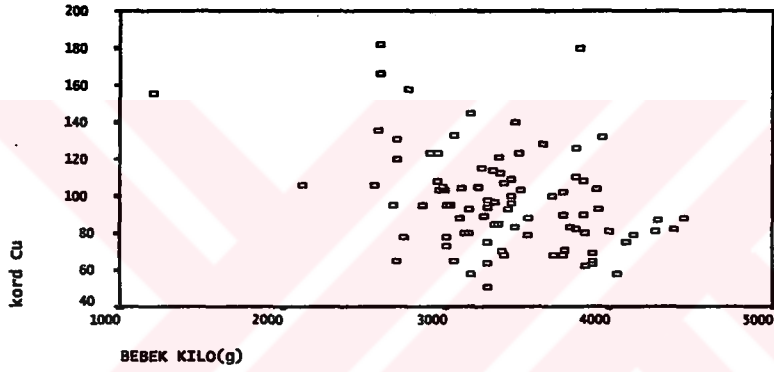
Doğum ağırlığı	GRUP I 2110-3169 g ± Sd (n=29)	GRUP II 3170-3609g ± Sd (n=30)	GRUP III 3610-4700 g ± Sd (n=29)	
Anne Serum Bakır X ± Sd µg/dl	231,75 ± 58,91*	202,36 ± 29,51	189,06 ± 27,68	F=8,18 p<0,05
Kord Serum Bakır X ± Sd µg/dl	108,26 ± 29,73*	94,76 ± 21,11	88,86 ± 25,37	F=4,38 p<0,05
Anne Serum Çinko X ± Sd mg/L	2,000±0,59	1,966±0,61	1,724±0,75	F=1,52 p>0,05
Kord Serum Çinko X ± Sd mg/L	1,103±0,66	1,261±0,51	1,159±0,89	F=0,38 p>0,05
Anne Serum Leptin X ± Sd ng/ml	45,60±26,64	40,52±26,69	48,70±30,46	F=0,64 p>0,05
Kord Serum Leptin X ± Sd ng/ml	17,01 ± 10,70	18,68 ± 10,46	21,45 ± 13,35	F=1,06 p>0,05

Anne serum bakır düzeyleri I., II. ve III. gruplarda sırasıyla; 231,75 ± 58,91 µg/dl, 202,36 ± 29,51 µg/dl ve 189,06 ± 27,68 µg/dl olarak bulundu. Anne serum bakır düzeylerinin doğum ağırlığı ile zıt bir ilişkisi saptandı ($r = -0,422$ $p < 0,05$). Doğum ağırlığı yüksek olan grupta (grup III) bakır düzeyleri düşük, doğum ağırlığı düşük olan grupta (grup I) bakır düzeyleri daha yüksektir. Kord serumu bakır düzeyleri ise her 3 grupta sırasıyla 108,26 ± 29,73 µg/dl, 94,76 ± 21,11 µg/dl, 88,86 ± 25,37 µg/dl olarak saptandı. Kord serumu bakır düzeyleri de anne serum bakır düzeyleri gibi doğum ağırlığı ile istatistiksel açıdan belirgin bir zıt ilişki gösterdi ($r = -0,382$ $p < 0,05$). Bakır düzeyleri ve doğum ağırlığı arasındaki ilişki grafik 4.1 ve 4.2 de verilmiştir.

Anne serum çinko düzeyleri I. II. ve III. grupta sırasıyla 2,00±0,59 mg/L, 1,966±0,61 mg/L, 1,724±0,75 mg/L ve kord serumu çinko düzeyleri yine sırasıyla 1,103±0,66 mg/L, 1,261 ± 0,51 mg/L, 1,159±0,89 mg/L olarak saptandı. Her iki parametrede de doğum ağırlığı grupları ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p > 0,05$).

Grafik 4.1: Maternal serum bakır düzeyleri.

$$(r=-0,422 \ p<0,05)$$

Grafik 4.2: Kord serumu bakır düzeyleri.

$$(r=-0,382 \ p<0,05)$$

Anne serum leptin düzeyleri her üç grupta sırasıyla $45,60 \pm 26,64$ ng/ml, $40,52 \pm 26,69$ ng/ml ve $48,70 \pm 30,46$ ng/ml olarak saptandı, anne serumu leptin düzeylerinin doğum ağırlığı ile anlamlı bir ilişkisi olmamasına karşılık ($p > 0,05$). Kord serumu leptin düzeyleri doğum ağırlığı yüksek olan gruplara gidildikçe artış göstermekteydi (Grup I: $17,01 \pm 13,70$ ng/ml, Grup II: $18,68 \pm 10,46$ ng/ml, Grup III: $21,45 \pm 13,35$ ng/ml). Fakat tek yönlü varyans analizi uygulandığında bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Her 3 grubun anne yaşı ile ilişkili bilgileri *tablo 4.3*' de verilmiştir. Tek yönlü varyans analizi sonucu, anne yaşı ile doğum ağırlığı grupları arasında istatistiksel olarak bir bağlantı bulunamadı ($p > 0,05$).

Tablo 4.3: Doğum ağırlığı gruplarında anne yaşları

	GRUP I 2210-3169 g \pm Sd (n=29)	GRUP II 3170-3609 g \pm Sd (n=30)	GRUP III 3610-4700 g \pm Sd (n=29)	
Anne yaş ort. (yıl)	26,41 \pm 6,15	24,86 \pm 4,68	27,06 \pm 4,90	F=1,35 p>0.05

Anneleri VKI değerlerine göre sıraladığımızda elde edilen üç grup (A grubu < 26,1 Kg/m², B grubu 26,1-29,0 Kg/m², C grubu >29,1 Kg/m²) üzerinde yapılan tek yönlü varyans analizlerinde şu sonuçlar alındı. Doğum ağırlıkları A, B ve C gruplarında sırasıyla 3245,2 \pm 399,7 g, 3352,5 \pm 385,8 g ve 3526,9 \pm 585,8 g olarak bulundu. Anne vücut kitle indeksi ile bebek doğum ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (P>0,05). Plasenta ağırlığı her üç grupta sırasıyla 563,3 \pm 109,4 g, 567,3 \pm 84,1 g, 631,7 \pm 167,3 g olarak saptandı. Plasenta ağırlığı da doğum ağırlığı gibi anne VKI ile bir ilişki göstermedi. Anne VKI ile anne serum leptin düzeyleri (A grubu: 29,34 \pm 20,95 ng/ml, B grubu 48,23 \pm 26,86 ng/ml, C grubu: 57,00 \pm 28,48 ng/ml) incelendiğinde, anne serum leptin düzeylerinin anne VKI' i ile anlamlı şekilde arttığı saptandı (p<0,05).

Kord serumu leptin düzeyleri (A grubu: 18,04 \pm 9,84 ng/ml, B grubu: 21,32 \pm 15,34 ng/ml, C grubu: 17,70 \pm 8,61 ng/ml) böyle bir ilişki göstermedi (p>0,05). *Tablo 4.4* 'de maternal VKI ile ilgili parametreler verilmiştir.

Tablo 4.4: Anne VKI değişimlerinde doğum ağırlığı, plasenta ağırlığı, anne serumu ve kord serumu leptin düzeyleri.

	Doğum ağırlığı (g)+Sd	Plasenta ağırlığı (g) \pm Sd	Anne Serum leptin (ng/ml)+Sd	Kord serum leptin (ng/ml)+Sd
A grubu n=30 <26,1Kg/m ²	3245,2 \pm 399,7	563,3 \pm 109,4	29,34 \pm 20,95	18,04 \pm 9,84
B Grubu n=30 26,1-29,1 Kg/m ²	3352,5 \pm 385,8	567,3 \pm 84,1	48,23 \pm 26,86*	21,32 \pm 15,34
C Grubu n=29 >29,1 Kg/m ²	3526,9 \pm 585,8	631,7 \pm 167,3	57,00 \pm 28,48*	17,70 \pm 8,61
	F=2,71 p>0,05	F=2,75 p>0,05	F=8,81 p<0,05	F=0,82 p>0,05

Annelerin gebelik süresindeki kilo kazanımı ile bebeklerin doğum ağırlığı arasında istatistiksel bir bağlantı bulunamadı (p>0.05).

Çalışmaya alınan annelerin 28'i kırsal kökenli, 60'ı kent yerleşimlidir. *Tablo 4.5* ' da kırsal kesimden gelen ve kent içinde yaşayan annelerden doğan bebeklerin doğum kiloları,

(kırsal: 3380,58±62,47 g, kentte yaşayan: 3287,53±112,39), plasenta ağırlıkları (kırsal: 588,91±15,50 g, kentte yaşayan: 578,96±26,61 g), annelerin çinko düzeyleri (kırsal: 1,90±8,79 mg/L, kentte yaşayan: 1,89±0,11 mg/L) ve bakır düzeyleri (kırsal: 210,03±5,60 µg/dl, kentte yaşayan: 206,00±9,19 µg/dl) gösterilmiştir. Her dört parametrede kırsal-kentsel ayrımın istatistiksel olarak bir farklılığı yoktur ($p>0,05$).

Tablo 4.5: Kırsal kesimde yaşayan ve kentte yaşayan annelerin çinko, bakır düzeyleri ve bu annelerden doğan bebeklerin doğum kilosu, plasenta ağırlığı.

	Bebeklerin doğum kilo. (g) X±Sd	Plasenta ağırlığı (g) X±Sd	Anne serum çinko düzeyi mg/L X ± Sd	Anne serum bakır düzeyi µg/dl X ± Sd
Kırsaldan gelen (n=60)	3380,5±483,9	588,9±120,1	1,12±1,09	210,03±43,4
Kentte yaşayan (n=28)	3361,8±461,3	583,6±143,7	1,09±0,59	202,6±46,9
	$t=0,17$ $p>0,05$	$t=0,18$ $p>0,05$	$t=0,73$ $p>0,05$	$t=0,18$ $p>0,05$

Çalışma sırasında dünyaya gelen bebeklerin 43'ü kız, 45'i erkektir. Kord kanı leptin düzeyleri, kız bebeklerde ve erkek bebeklerde sırasıyla 19,55±13,0 ng/ml ve 18,48±10,0 ng/ml olarak tespit edildi. Kord kanı leptin düzeylerinin cinsiyetle anlamlı olarak değişmediği görüldü ($p>0,05$). (Tablo 4.6)

Tablo 4.6: Cinsiyete bağlı kord kanı leptin düzeyleri.

	Kordon kanı leptin düzeyi ng/ml±Sd
Kız n=43	19,55±13,0
Erkek n=45	18,48±10,0
	$t:0,42$ $p>0,05$

Plasenta ağırlıkları ile kord serumu leptin düzeyleri ve anne serumu leptin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı bulunamadı ($p>0,05$). Ancak plasenta ağırlığı, doğum ağırlığı ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon göstermektedir ($p<0,05$). Elde edilen bulgular *tablo 4.7'* de verilmiştir.

Tablo 4.7: Doğum ağırlığı gruplarında plasenta ağırlıkları

Doğum ağırlığı	Plasenta ağırlığı+Sd
GRUP I 1200-3160 g (n=29)	521,21±81,89
GRUP II 3170-3600 g (n=30)	562,33±93,50
GRUP III 3610-4700 g (n=29)	678,96±143,83

F=16,20 p<0,05

Anne serumundaki bakır ve çinko ve leptin düzeyleri ile bebek kord serumu leptin düzeyleri arasında *bivariate korelasyon analizi* yapıldı. *Tablo 4.8'de* ortalamaları sunulan anne serumu bakır, çinko ve leptin düzeylerinin kord serumu leptin düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanamadı ($p>0,05$). Anne serum leptin düzeyleri ortalaması, kord serumu leptin düzeylerinin ortalamasından 2.36 kat fazla bulundu. Aynı şekilde anne serum bakır ve çinko düzeylerinin, kord serumu bakır ve çinko düzeylerine oranı sırasıyla 2,13 ve 0,94 olarak belirlendi. Ayrıca anne serumu çinko/bakır oranları ile kordon kanı leptin düzeyleri arasında *bivariate korelasyon analizinde* istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamadı.

	Anne serumu	Kord serumu	
Bakır µg/dl ±Sd	207,6±44,4	97,3±26,6	
Çinko mg/L ±Sd	1,11±0,72	1,17±0,70	
Leptin ng/ml ±Sd	44,89±27,86	19,02±11,56	p>0.05

Tablo 4.8: Anne ve kord serumu, ortalama bakır, çinko ve leptin düzeyleri

TARTIŞMA

İlk olarak 1994 yılında keşfedilen leptin üzerinde çalışmaların yoğunlaşması ile, leptin'in sadece enerji dengesinde rolü olmadığı, gelişme, büyüme ve üreme ile de ilgisi olduğu ortaya konulmuştur. Bu gelişme ile kord serumu ve maternal serum leptin düzeyleri üzerine çalışmalar yoğunlaşmış, bunun dışında çinko, bakır, steroid hormonlar ve IGF-I gibi pek çok parametrenin, doğum ağırlığı ile ilişkisi araştırılmıştır (105).

Leptin insan plasentasında sinsityo trofoblast ve amniyon hücrelerinde üretilir. Kord serumu leptin düzeylerinden başlıca plasenta ve fetal dokuların sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (106,107). Kord serumu leptin düzeyleri maternal sigara içimi ile ve preterm doğumda azalır. Gestasyonal yaşı büyük olanlarda küçük doğanlardan daha yüksektir (43,108). Kord serumu leptin düzeyleri ile ilgili daha önce yapılan çalışmaların tamamına yakınında kord serumu leptin düzeyleri doğum ağırlığı ile anlamlı olarak artmaktadır (2,3,19-28). Çalışmamızda kord kanı leptin düzeylerinin doğum ağırlığı ile arttığı saptanmıştır, ancak, bu artış anlamlı değildir ($p>0.05$). Bu sonucun olası sebepleri arasında kord serumu elde edilirken bir miktar hemoliz meydana gelmesinin engellenememesi, serum örneklerinin uzun bir süre -20°C de bekletilmek zorunda kalınması sayılabilir.

Tamura (2), Papadopoulou (3), Helland (19), Schulz (21), ve Lu (26) yaptığı çalışmalarda maternal VKI ile maternal leptin düzeyleri arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Schubring (24) ise yaptığı çalışmada böyle bir ilişki saptayamamıştır. Çalışmamızda maternal leptin düzeyleri ilk sayılan çalışmalara paralel bir şekilde, maternal VKI ile korelasyon göstermiştir ($p<0,05$). İnsan plasentasının leptin üretimine katkıda bulunması ve sistemik dolaşımında leptin düzeylerini artırması, gebelik fiziyojisi düşünüldüğünde "istenilen bir durum değildir" gibi görünmektedir. Bilindiği gibi yüksek leptin düzeyleri, iştahı azaltmakta ve enerji harcanmasını artırmaktadır, oysa gebelikte, annenin iyi beslenmesi ve fetus'un ihtiyaçlarını karşılaması gerekir. Buna ek olarak, ikinci ve üçüncü üç aylık dönemdeki hamilelerde leptin düzeylerinin, birinci üç aylık dönemde olan hamilelere ya da hamile olmayan kadınlara göre %150-200 daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (109). Acaba gebelikte yüksek leptin düzeylerinin nedeni ne olabilir? Bu konuda en akla yatkın fikir gebelikte artan leptin düzeylerinin anneyi laktasyona hazırlaması ve fetusun daha iyi beslenmesini sağlaması olabilir, yani leptin, gebelikte otokrin ya da parakrin bir role sahiptir. Diğer bir olasılık ise, bilindiği gibi, insanlarda yüksek leptin

düzeylerine genellikle obesite görülen durumlarda rastlanır ve gebelikte obesite görülür. Son ihtimal ise “gebelikte leptin düzeyinin yüksekliği evrimsel sürecin tesadüfî bir sonucudur”. Son yıllarda tüm bu olasılıklar üzerine araştırmalar yoğunlaşmıştır.

Maternal leptin düzeyleri, daha önce yapılan çalışmaların tamamında, kord kanı leptin düzeylerinden açıkça yüksektir fakat aralarında bir korelasyon yoktur. Bu çalışmada benzer bir sonuç elde edildi. Maternal leptin düzeylerini kord kanı leptin düzeylerinin 2.13 katı olarak bulduk ve aralarında korelasyon saptanamadı. Bu sonuç “kord kanı leptin düzeylerinin maternal üretimden bağımsız olduğu” şeklinde yorumlanabilir.

Helland (19) ve Hassink'in (22) araştırmalarında, dişi cinsiyetle doğan bebeklerde kord serumu leptin düzeyleri, erkek cinsiyeti ile doğan bebeklerden belirgin yüksek iken, Tamura (2), Papadopoulou (3), Marchini (20) ve Schubring' in (24) çalışmalarında böyle bir ilişki görülmemiştir. Çalışmamızda, dişi ve erkek bebeklerde kord serumu leptin düzeyleri sırasıyla $19,55 \pm 13,0$ ng/ml ve $18,48 \pm 10,0$ ng/ml olarak saptandı. Dişi bebeklerde leptin düzeyleri daha yüksek olmasına rağmen bu farklılık, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yapılan bir çok çalışmada birbirleri ile çelişen sonuçların olması, çalışılan gruplara bağlanabilir. Büyük bir olasılıkla cinsiyet farkı, yeni doğanlarda leptin düzeyleri için belirleyici bir faktör değildir, ya da, yeni doğanda yağ kitlesi cinsiyetle çok fazla değişmemektedir.

Papadopoulou'nun (3) yaptığı çalışmada, plasenta ağırlığı, doğum ağırlığı ile uyumsuzdur. Bizim çalışmamızda ise, plasenta ağırlığı, doğum ağırlığı ile iyi bir korelasyon göstermektedir ($p < 0,05$). Schulz ve arkadaşları (21) plasental ağırlık ile kord leptin düzeyleri arasında bir korelasyon bulamamışlardır. Sözü edilen ikinci çalışmada bulunan sonuç bizim çalışmamız ile uyum göstermektedir. Plasenta, fetal leptin üretimine katkıda bulunmakta fakat plasenta büyüklüğü fetal leptin düzeylerini tek başına belirlememektedir.

Hassink ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, maternal ağırlık ile doğum ağırlığı arasında bir ilişki olmadığını ileri sürmüşlerdir (22). Hassink'in Amerika Birleşik Devletlerinde yaptığı çalışmada, gebe grubunun VKI ortalaması $31,5 \text{ Kg/m}^2$ iken, bizim çalışma grubumuzda $28,20 \text{ Kg/m}^2$ idi. Annenin hamilelik sürecinde kilo alımı birkaç vaka dışında kayıtlar esas alınarak saptandı. Kayıt dışı kalanlar şifahi olarak elde edildi. Araştırmamızda, yüksek VKI'ne sahip olan annelerin bebekleri daha iri değildir ($p > 0,05$) ve annenin gebelik süresinde aldığı kilo bebek doğum ağırlığı ile korelasyon göstermemektedir ($p > 0,05$). Hamilelik sırasında kilo kazanımı, bebek doğum ağırlığı üzerinde etkili bir faktör olarak görünmedi. Bunun olası izahı, bu süre zarfında alınan kiloların büyük kısmının plazma volüm artışından kaynaklanmasıdır. Çünkü plazma volümünde olan bu artışlar her bireyde

farklı düzeylerde olmaktadır. Anne adayı malnütrisyonu girmedikçe, maternal kilo alımının doğum ağırlığını etkilemediği düşünülebilir.

Kord kanında ve maternal kanda, eser elementlerin doğum kilosu, ya da, bebeğin antropolojik değerleri ile bağlantısı, pek çok araştırmacının ilgi alanına girmiştir. Fakat konu ile ilgili yayınlar tam anlamıyla birbirini destekler mahiyette değildir (4-16,110-114).

Maternal ve kord kanı çinko düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran yayınlar açık bir şekilde birbirleri ile çelişmektedir. Ette (12), Veena (110) ve Makinde (111) maternal ve kord kanı çinko düzeyleri arasında bir korelasyon bulamazken, Ong (112) ve Srivastava (113), kord kanında çinko düzeylerini maternal kandan düşük, buna karşılık Okonofua (9), İqbal (14) ve Jezerniczky (114) ise, daha yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda maternal serum ve kord serum çinko düzeyleri sırasıyla, $1,11 \pm 0,72$ mg/L, $1,18 \pm 0,70$ mg/L olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Bu sonuç, Ette (12), Veena (110) ve Makinde (111)'nin çalışmaları ile uyumludur. Bir çok biyokimyasal reaksiyonda, protein sentezi ve nükleik asit metabolizmasında rol oynayan çinko, gebelik ve fetal gelişim için de vazgeçilmez bir eser elementtir. Kord kanı çinko düzeyleri ile maternal çinko düzeyleri arasında büyük farklılıklar olmaması, plasentanın çinko için bir bariyer olmadığı düşüncesini vermektedir.

Jeswani (13) ve arkadaşları preterm bebeklerde kord çinko düzeylerini düşük olarak saptarken, Bro (16) yaptığı çalışmada böyle bir farklılık bulamamıştır. Frkoviç (7) ve Wasowicz (8) ise preterm bebeklerde daha yüksek çinko değerleri saptamıştır. Araştırmamız tamamı ile gestasyonal yaşa uygun bebekleri kapsadığı için, sadece gestasyonal yaşa uygun bebeklerde kord çinko düzeyleri ve maternal çinko düzeyleriyle doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi inceledik. Araştırma sonucunda, ne kord çinko düzeylerinin ne de maternal çinko düzeylerinin doğum ağırlığı ile istatistiksel olarak bir bağlantısı saptanamadı ($p > 0,05$). Elde edilen bu sonuç Wasowicz (8), Okonofua (9) ve Marsal'ın (11) çalışmaları ile paralel, buna karşılık, kord çinko düzeyi ile doğum ağırlığı arasında pozitif bir korelasyon saptayan Ette (12), Jeswani (13) ve Bahl'ın (15) çalışmaları ile uyumsuzdur.

Değişik ülkelerde ve hatta aynı ülke içerisinde birbiri ile tutarlı olamayan sonuçların, birkaç sebebi olabilir. Bunlardan birincisi, gebelik sırasında plazma çinko konsantrasyonunu değerlendirmek zordur. Çünkü, gebelikte plazma volümü artar ve bu artış tüm gebelerde eşit değildir. Ayrıca, plazma çinko konsantrasyonu egzersizle ve beslenme ile değişmektedir. Maternal örnek alımında egzersiz ve beslenme kontrol altına alındığında, elde edilen sonuçlar daha tatminkar olacaktır.

Kord kanı çinko düzeyleri ile doğum ağırlığı ilişkisindeki çelişkili sonuçların açıklanması ise daha zordur. Çünkü plasentanın çinko geçişi için bir bariyer teşkil etmediği düşünüldüğünde, anne için geçerli olan sebepler bebek için de söz konusu olacaktır. Eğer maternal-plasental geçişte bir engelleme söz konusu ise gestasyonal yaşa uygun doğumlarda, kord serumu çinko düzeyleri, doğum ağırlığı ile diğer faktörlerden (bebeğin cinsiyeti, annenin yaşı, soy, ağırlık, gebelikte kilo kazanımı, sigara, alkol tüketimi vb.) daha fazla bir anlam ifade etmemektedir. Ette (12), Jeswani (13) ve Bahl'ın (15) bulduğu gibi, kord kanı çinko düzeyleri, doğum ağırlığı ile ilişkili ise, bu sonuçların, cinsiyet, annenin yaşı, soy, ağırlık, gebelikte alınan kilo gibi faktörleri kapsayan bir regresyon analizi yapılarak doğrulanması gerekir.

Fetus kord kanı ve anne kanı bakır düzeylerinin doğum ağırlığı ile ilişkisini araştıran yayınlar çinkoda olduğu gibi çok çelişkili değildir. Wasowicz (8), Okonofua (9), Ette (12), İqbal (14) ve Bro (16) gibi araştırmacılar, maternal bakırı kord bakırından 2 ila 5 kat yüksek bulmuşlar ve kord kanı bakır düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında negatif bir korelasyon olduğunu ortaya koymuşlardır. Araştırmamızda çıkan sonuçlar yukarıda sayılan çalışmalar ile uyumludur. Maternal serum bakır düzeyleri, fetus kord serumu bakır düzeylerinin 2,13 katıdır ve gerek maternal serum bakır düzeyleri, gerek kord serumu bakır düzeyleri, doğum ağırlığı ile negatif korelasyon göstermektedir. Maternal serum bakır düzeyleri, doğum ağırlığı gruplarında sırasıyla $231,75 \pm 58,91 \mu\text{g/dl}$, $202,36 \pm 29,61 \mu\text{g/dl}$, $189,06 \pm 27,68 \mu\text{g/dl}$ 'dir ve doğum ağırlığı arttıkça bakır düzeyi azalmaktadır ($F=8,18$, $p>0,05$). Kord serumu bakır düzeyleri ise, gruplarda sırasıyla $108,26 \pm 29,73 \mu\text{g/dl}$, $94,76 \pm 21,11 \mu\text{g/dl}$, $88,86 \pm 25,37 \mu\text{g/dl}$ olarak bulunmuştur ve aynı maternal serum bakır sonuçları gibi, doğum ağırlığı ile negatif bir korelasyon göstermektedir.

Gebelik sırasında maternal kan bakır ve seruloplazmin konsantrasyonları, belirgin artış gösterir. Gebelikte bakır retansiyonu artar. Bu, gebelikte meydana gelen hormonal değişikliklerin biliyer bakır atılımını azaltmasına bağlı olabilir (97). Maternal bakır düzeylerinin çinkoda olduğu gibi fetusa yansımaması plasentanın bakır geçişine bir engel teşkil edebileceğini düşündürür. Bakır her ne kadar gerekli bir element olsa da, yüksek bakır düzeyleri, toksik etkiler yapabilir. Böyle bir bilginin doğrulanması için plasentanın kuru ağırlığına oranla bakır düzeylerinin saptanması gerekir. Saptanan oranların maternal bakır, fetal bakır ve doğum ağırlığı ile birlikte değerlendirecek istatistiksel çalışmaların yapılması faydalı bilgiler kazandıracaktır.

İlk olarak 1998 yılında Mantzoros ve arkadaşları, çinkonun, serum leptin konsantrasyonlarını düzenleyebileceğini ileri sürmüşlerdir. Yaptıkları çalışmada, çinko eksikliğinde leptin düzeyleri azalmakta, çinko verilmesi ile tekrar yükselmektedir ve daha önemli olarak, leptin düzeylerindeki değişikliğin büyüklüğü hücresel çinko düzeylerindeki değişikliklerle orantılıdır (17). Bu konuyla ilgili çalışmalar daha sonra artmıştır.

Plazma leptin ve çinko değerlerinin sirkadyan değişikliklerin ritmi açısından obes bireylerde ve onların zayıf kontrolleri arasında belirgin bir farklılık yoktur. Bundan da öte obes bireyler, zayıf kontrollere göre yüksek leptin ve düşük çinko düzeylerine sahiptir.

Araştırmalar, çinko eksikliği sırasında plazma leptin düzeylerinin, down regülasyona uğradığını göstermektedir. Çinko eksikliği sırasında iştah azalmakta, dolaşımdaki leptin konsantrasyonları düşmektedir. Çinko eksikliği sırasında, hipotalamik nöropeptit Y ve bunun mRNA içeriğinin arttığı rapor edilmiştir (115,116). Ortaya çıkan bu durum leptin düzeylerindeki azalma ile uyumlu fakat çinko eksikliğinden kaynaklanan iştah azalması ile uyumsuzdur. Çünkü, artan nöropeptit Y düzeylerinin iştahı açması beklenir. Selvais, 1997 yılında ratlarda yaptığı çalışmada, çinko eksikliği durumunda, iştah azaltıcı etkisi olan galanin peptid düzeylerinde azalma saptamıştır (115). Bunun dışında, çinko eksikliği sırasında melanosit stimulan hormon ya da kortikotropin releasing hormon gibi diğer iştah düzenleyen hormonlar hakkında bilinenler çok fazla değildir. Büyük olasılıkla bu peptitler, çinko eksikliği sırasında iştah azalmasına eşlik etmektedirler. Lee ve arkadaşları, çinko eksikliği sırasında nöropeptit Y'ye karşı bir direnç olabileceğini düşünmüşlerdir (116). Çünkü nöropeptit Y yüksek, iştah ise düşüktür. Alternatif bir fikir de, çinko eksikliği sırasında normal pro-NPY oluşumu sağlanamamaktadır. Tam olarak oluşamayan NPY, leptin'in iştah uyarıcı etkisine aracılık etmeyebilir (18). Çinko eksikliği sırasında, iştah azalması, NPY artışı ve düşük leptin arasındaki paradoksu çözmek için yapılacak çalışmalar değerli bilgiler kazandıracaktır.

Yapılan literatür taramalarında, Chen'in yaptığı ve tiroid fonksiyon bozukluğu olan kadınlarda Zn/Cu oranlarının leptinle ilişkisini araştıran çalışması bir kenara bırakılırsa, bakır düzeylerinin leptinle bağlantısını ortaya koyan bir çalışmaya rastlanmadı. Chen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, leptin ve Zn/Cu oranı arasında zayıf bir korelasyon saptamışlardır (117).

Çalışmamızda yapılan istatistiksel analizler, maternal çinko, bakır ile kord kanı leptin düzeyleri arasında bir ilişki ortaya koymadı. Maternal çinko düzeyleri dışında, Zn/Cu oranları da, kord kanı leptin düzeyleri ve doğum ağırlığı ile istatistiksel bir korelasyon göstermedi. Elde edilen bu sonuçlarla, hamilelerde Zn/Cu oranlarının, beslenme durumunu takipte ve doğum kilosunu tahmin etmede kullanılması zordur.

Çinko leptin bağlantısını araştıran son iki çalışmada, Gaetke ve arkadaşları, ratlarda, yiyecek alımında azalmanın esas nedeninin, çinko düşüklüğü değil, plazma leptininin aktivite düzeyindeki ve metabolik hızındaki değişiklikler ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (118). Diğerinde ise, Tallman ve arkadaşları, ratlarda, adipoz doku çinko konsantrasyonunun azalmasını ve adipoz doku çinko konsantrasyonu ve serum leptin düzeyleri arasında saptanan negatif korelasyonun obesite, leptin ve çinko metabolizması arasındaki ilişkiden kaynaklandığı şeklinde yorumlayarak daha önce ifade edilen fikirleri desteklemişlerdir (119).

Bizim çalışmamız sırasında Diaz ve arkadaşları, preeklampsili hamileler üzerinde yaptıkları bir çalışmayı yayınlamışlardır. Diaz ve arkadaşları fetus kord kanı leptin ve plasental çinko düzeylerinin doğum ağırlığı ile korelasyon gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (120).

Bizim çalışmamızda, maternal çinko düzeylerinin, kord kanı leptin düzeyleri ile ilişkisinin saptanamamasının nedenleri arasında ilk olarak, çalışılan populasyonda marjinal çinko eksikliği bulunmaması, bunun sonucu olarak normal çinko düzeylerindeki küçük artış ve azalışların, kord kanı leptin düzeylerini istatistiksel açıdan belirgin olarak etkilememiş olması sayılabilir. Bir diğer olasılık ise, daha önce belirtildiği gibi, kan örneklerinde saptanan çinko düzeyleri, vücudun çinko durumunu belirtmekten uzak bir parametredir. Özellikle gebelerde yapılan önceki çinko araştırmalarında görülen çelişkiler düşünüldüğünde en akla yatkın olasılık budur. Bu konu ile ilgili yapılacak çalışmalarda kan çinko düzeyinden ziyade bireyin çinko durumunu daha iyi yansıtan çinko bağımlı bazı serum enzimleri (alkalen fosfataz, karbonik anhidraz, laktat dehidrojenaz) ya da eritrosit çinko ölçümleri daha sağlıklı sonuçlar verecektir.

Önceki çalışmalarda kord kanı bakır düzeyi ile doğum ağırlığı arasında gösterilen negatif korelasyon ve kord kanı leptin düzeyi ile doğum ağırlığı arasında olduğu ileri sürülen pozitif korelasyon, sanki bakır düzeyleri ile leptin düzeyleri arasında bir korelasyon olasılığını akla getirmişti, oysa beklenen sonuç elde edilemedi. Bakır, çinko için daha önce söylendiği gibi leptin salınımı üzerinde herhangi bir etkiye sahip değildir diyebiliriz.

Çalışmamızda, annenin yaşadığı yer (kırsal-kent) açısından, eser element durumunu yansıtan veriler değerlendirildiğinde ise doğum ağırlığı ve maternal çinko (kırsal: 1.12 ± 1.09 mg/L, kent: 1.09 ± 0.59 mg/L) ve bakır (kırsal: 210.03 ± 43.40 µg/dl, kent: 202.60 ± 46.9 µg/dl) düzeyleri istatistiksel olarak belirgin bir farklılık göstermedi. Çalışmaya alınan populasyon, büyük olasılıkla benzer beslenme özelliklerine sahiptir. Kırsal-kent farklılığı güden çalışmaların sağlıklı bir sonuç vermesi açısından, deneklerin ekonomik göstergelerinin de

dikkate alınması gerekir. Bunun dışında, farklı bölgelerde meydana gelen doğumlardan kan örnekleri alınması, anlamlı bir sonuç elde edilmesine katkı sağlayabilir.



Sonuç ve Öneriler

En az 20 yıldır bir çok çalışmaya konu olan, bundan sonra da büyük olasılıkla çalışılacak olan, maternal ve fetal kord kanı bakır, çinko ve leptin düzeylerinin araştırılması bizim vardığımız sonuçlara benzer şekilde doyurucu sonuçlar vermekten uzaktır. Bundan sonra yapılacak bir çalışmanın daha verimli olabilmesi için konsepsiyondan itibaren başlamalı, maternal ve paternal faktörler ilk günden itibaren kayıt altına alınarak genetik farklılıklar işlenmeli, metabolik hastalıklar ve doğum ile ilgili olası komplikasyonlar titizlikle takip edilmelidir. Gebeliğin başlangıcında ve gebeliğin ilerleyen dönemlerinde serum elde edilmesi, doğum sırasında alınan tek bir örneğe bağımlı kalmayı engelleyecek ve değerlendirmelerin sağlıklı yapılmasını sağlayacaktır. Hatta mümkünse, doku çalışmalarına ağırlık verilmelidir. Çünkü, hamilelik döneminde elde edilen serum örnekleri, mineral düzeyleri hakkında istenilen bilgiyi vermemektedir. Ayrıca, özellikle eser elementler açısından, farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalar beslenme durumlarındaki değişikliklere bağlı olarak farklı bulgulara yol açmaktadır.

Besinsel faktörlerden bakır ve hormonal bir faktör olan leptin, bizim beklentilerimizin aksine fetal gelişim üzerinde bir etkileşim içinde değildir. Çinko, bakır düzeyleri ile leptin düzeyleri arasında bir bağlantı saptanamamıştır.

Sonuç olarak elde ettiğimiz bulgulara bakarak, kord serumu leptin düzeyleri ile maternal ve kord serumu eser element düzeylerinin, doğum ağırlığı üzerine olan etkileri birbirlerinden bağımsızdır denilebilir.

KAYNAKLAR

1. **Jackson AA, Langley-Evans SC, McCarthy HD** Nutritional influences in early life upon obesity and body proportions. *Ciba Found Symp.*;201:118-29; discussion 129-37, 188-93. 1996
2. **Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, Cliver SP** Serum leptin concentrations during pregnancy and their relationship to fetal growth. *Obstet Gynecol.* Mar;91(3):389-95. 1998
3. **Papadopoulou FG, Mamopoulos AM, Triantos A, Constantinidis TC, Papadimas J, Assimakopoulos EA, Koliakos G, Mamopoulos M** Leptin levels in maternal and cord serum: relationship with fetal development and placental weight. *J Matern Fetal Med.* Sep-Oct;9(5):298-302. 2000
4. **King JC** Determinants of maternal zinc status during pregnancy. *Am J Clin Nutr* May;71(5 Suppl):1334-43. 2000
5. **Perveen S, Altaf W, Vohra N, Bautista ML, Harper RG, Wapnir RA** Effect of gestational age on cord blood plasma copper, zinc, magnesium and albumin. *Early Hum Dev.* Oct;69(1-2):15-23. 2002
6. **Sharma R, Tewari K, Singhal KC, Gupta M, Veena R** Zinc levels in maternal and cord blood and in amniotic fluid--a possible marker for foetal malformation. *Indian J Physiol Pharmacol.* Oct;38(4):300-2. 1994
7. **Frkovic A, Medugorac B, Alebic-Juretic A.** Zinc levels in human milk and umbilical cord blood. *Sci Total Environ.* Dec 2;192(2):207-12. 1996
8. **Wasowicz W, Wolkanin P, Bednarski M, Gromadzinska J, Sklodowska M, Grzybowska K** Plasma trace element (Se, Zn, Cu) concentrations in maternal and umbilical cord blood in Poland. Relation with birth weight, gestational age, and parity. *Biol Trace Elem Res.* Aug;38(2):205-15. 1993
9. **Okonofua FE, Isinkaye A, Onwudiegwu U, Amole FA, Emofurieta WA, Ugwu NC** Plasma zinc and copper in pregnant Nigerian women at term and their newborn babies. *Int J Gynaecol Obstet.* Jul;32(3):243-5. 1990
10. **Okonofua FE, Amole FA, Emofurieta WO, Ugwu NC** Zinc and copper concentration in plasma of pregnant women in Nigeria. *Int J Gynaecol Obstet.* May;29(1):19-23. 1989

11. **Marsal K, Furgyik S** Zinc concentrations in maternal blood during pregnancy and post partum, in cord blood and amniotic fluid. *Acta Obstet Gynecol Scand.*;66(7):653-6. 1987
12. **Ette A, Ibeziako PA** Plasma zinc and copper concentrations in pregnant Nigerian women and newborn. *Afr J Med Med Sci.* Mar-Jun;14(1-2):99-103. 1985
13. **Jeswani RM, Vani SN** A study of serum zinc levels in cord blood of neonates and their mothers. *Indian J Pediatr.* Sep-Oct;58(5):683-6. 1991
14. **Iqbal AS, Shahidullah M, Islam MN, Akhter S, Banu S** Serum zinc and copper levels in the maternal blood and cord blood of neonates. *Indian J Pediatr* Jun;68(6):523-6. 2001
15. **Bahl L, Chaudhuri LS, Pathak RM.** Study of serum zinc in neonates and their mothers in Shimla hills (Himachal Pradesh). *Indian J Pediatr.* Sep-Oct;61(5):571-5. 1994
16. **Bro S, Berendtsen H, Norgaard J, Host A, Jorgensen PJ** Serum zinc and copper concentrations in maternal and umbilical cord blood. Relation to course and outcome of pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest.* Dec;48(8):805-11. 1988
17. **Mantzoros CS, Prasad AS, Beck FWJ, Grabowski S, Kaplan J, Adair and Brewer GJ** Zinc may regulate serum leptin concentrations in humans, *Am. Coll. Nutr.* 17 270-275. 1998
18. **Ott ES, Shay NF** Zinc deficiency reduces leptin gene expression and leptin secretion in rat adipocytes. *Exp Biol Med (Maywood).* Oct;226(9):841-6. 2001
19. **Helland IB, Reseland JE, Saugstad OD, Drevon CA** Leptin levels in pregnant women and newborn infants: gender differences and reduction during the neonatal period. *Pediatrics.* Mar;101(3):E12. 1998
20. **Marchini G, Fried G, Ostlund E, Hagenas L** Plasma leptin in infants: relations to birth weight and weight loss. *Pediatrics.* Mar;101(3 Pt 1):429-32. 1998
21. **Schulz S, Hackel C, Weise W** Hormonal regulation of neonatal weight: placental leptin and leptin receptors. *BJOG.* Dec;107(12):1486-91. 2000
22. **Hassink SG, de Lancey E, Sheslow DV, Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, Considine RV, Opentanova I, Dostal K, Spear ML, Leef K, Ash M, Spitzer AR, Funanage VL** Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development? *Pediatrics.* Jul;100(1):E1. 1997

23. **Harigaya A, Nagashima K, Nako Y, Morikawa A** Relationship between concentration of serum leptin and fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* Mar;84(3):3106. 1999
24. **Schubring C, Kiess W, Englaro P, Rascher W, Dotsch J, Hanitsch S, Attanasio A, Blum WF** Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. *J Clin Endocrinol Metab.* May;82(5):1480-3. 1997
25. **Liu T, Shang T, Rui G** Study on the relationship between leptin and neonatal weight and the expression of leptin in placenta. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* May;36(5):287-9. 2001
26. **Lu Y, Hao X, Weng X** Study on the relationships between leptin levels and weights of mothers and infants and the relationships of cord serum leptin to C-peptide, insulin and insulin like growth factor-II. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* Oct;35(10):603-5. 2000
27. **Laml T, Hartmann BW, Ruecklinger E, Preyer O, Soeregi G, Wagenbichler P** Maternal serum leptin concentrations do not correlate with cord blood leptin concentrations in normal pregnancy. *J Soc Gynecol Investig.* Jan-Feb;8(1):43-7. 2001
28. **Lin KC, Hsu SC, Kuo CH, Zhou JY** Difference of plasma leptin levels in venous and arterial cord blood: relation to neonatal and placental weight *Kaohsiung J Med Sci.* Dec;15(12):679-85. 1999
29. **Kennedy GC** The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proceedings of the royal society* 140:578-592. 1953
30. **Coleman DL** Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 9 :294-298. 1973.
31. **Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al.** Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 372: 425-432, 1994
32. **Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM.** Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science.* Jul 28;269(5223):543-6. 1995
33. **Cinti S, Frederick RC, Zingaretti MC, et al.** Immunohistochemical localization of leptin and uncoupling protein in white and brown adipose tissue. *Endocrinology.*138:797-804. 1997.

34. **Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, et al.** Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med.*3:1029-33. 1997
35. **Sone M, Osamura RY** Leptin and the pituitary. *Pituitary.* Jan-Apr;4(1-2):15-23. 2001
36. **Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al.** Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 334:292-5. 1996
37. **Montague CT, Prins JB, Sanders L, Digby JE, O'Rahilly S** Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes.* 46:342-7. 1997
38. **Flier JS** Leptin expression and action: new experimental paradigms. *Proc Natl Acad Sci USA.* 94:4242-5.1997
39. **Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Skakkebaek NE, Birkett M, Heiman M, Attanasio A, Kiess W, Rascher W** Serum leptin levels in healthy children and adolescents: Dependence on body mass index, body fat mass, gender, developmental stage and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* Sep;82(9):2904-10. 1997
40. **Matsuda J, Yokota I, Iida M, Murakami T, Naito E, Ito M, Shima K, Kuroda Y** Serum leptin concentration in cord blood: Relationship to birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab.* May;82(5):1642-4. 1997
41. **Jockenhovel F, Blum WF, Vogel E, Englaro P, Müller-Wieland D, Reinwein D, Rascher W, Krone W** Testosterone substitution normalizes elevated leptin serum levels in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* Aug;82(8):2510-3. 1997
42. **Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R, et al.** Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: studies in vivo and in vitro. *Diabetes.* 45:699-701. 1996.
43. **Mantzoros CS, Liolios AD, Tritos NA, Kaklamani VG, Doulgerakis DE, Griveas I, et al.** Circulating insulin concentrations, smoking and alcohol intake are important independent predictors of leptin in young healthy men. *Obes Res.* 6:179-86. 1998.
44. **Miell JP, Englaro P, Blum WF,** Dexamethasone induces an acute and sustained rise in circulating leptin levels in normal human subjects. *Horm Metab Res.* 28:704-707. 1996
45. **Masuzaki H, Ogawa Y, Hosoda K, Miyawaki T, Hanaoka I, Hiraoka J, et al.** Glucocorticoid regulation of leptin synthesis and secretion in insulin humans elevated

- plasma leptin levels insulin cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 82:2542-2547, 1997
46. **Bornstein SR, Uhlmann K, Haidan A, et al.** Evidence for a novel peripheral action of leptin as a metabolic signal to the adrenal gland. Leptin inhibits cortisol release directly. *Diabetes.* 46:1235-1238,1997.
 47. **Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollack A, Moser A, Freidman J, Feingold KR,** Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J Clin Invest.* 97:2152-2157. 1996
 48. **Hardie Lj, Rayner DV, Holmes S, Trayhurn P** Circulating leptin levels are modulated by fasting, cold exposure and insulin administration in lean but not zucker (fa/fa)rats as measured by ELISA. *Biochem Biophys Res Commun.* 223:660-665. 1996
 49. **Stenvinkel P** Leptin and its clinical implications in chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab.* Jul-Dec;25(4-6):298-302. 1999
 50. **Thompson DB, Ravussin E, Bennett PH, Bogardus C** Structure and sequence variation at the human leptin receptor gene in lean and obese Pima Indians. *Hum Mol Genet.* May;6(5):675-9. 1997
 51. **Elmqvist JK, Bjorbaek C, Ahima RS, Flier JS, Saper CB** Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *J Comp Neurol.* Jun 15;395(4):535-47. 1998
 52. **Sharma K, Considine RV** The Ob protein (leptin) and the kidney. *Kidney Int.* Mar;55(3):1129-30. 1999
 53. **Seeley RJ, Schwartz MW** Neuroendocrine regulation of food intake. *Acta Paediatr Suppl.* Feb;88 (428):58-61. 1999
 54. **Mizuno TM, Kleopoulos SP, Bergen HT, Roberts JL, Priest CA, Mobbs CV** Hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA is reduced by fasting in ob/ob and db/db mice, but is stimulated by leptin. *Diabetes.* 47:294-7. 1998
 55. **Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, et al.** Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature.* 393:72-6. 1998
 56. **Ge H, Huang L, Pourbahrami T, Li C** Generation of soluble leptin receptor by ectodomain shedding of membrane-spanning receptors in vitro and in vivo. *J Biol Chem.* Nov 29;277(48):45898-903. Epub Sep 20. 2002
 57. **Auwerx J, Staels B** Leptin. *Lancet* 351: 737. 1998

58. **Mix H, Widjaja A, Jandl O, Cornberg M, Kaul A, Goke M, Beil W, Kuske M, Brabant G, Manns MP, Wagner S** Expression of leptin and leptin receptor isoforms in the human stomach. *Gut*. Oct;47(4):481-6. 2000
59. **Michael C. Henson V. Daniel Castracane** Leptin in Pregnancy *Biology of Reproduction* 63, 1219-1228. 2000
60. **Sun C, Li Y, Liu R, Sun M** Study on changing regularity of leptin, estradiol and testosterone during peripuberty in girls. *Wei Sheng Yan Jiu*. Jan;32(1):37-9. 2003
61. **Houseknecht KL, Mantzoros CS, Kuliawat R, Hadro E, Flier JS, Kahn BB** Evidence for leptin binding to proteins in serum of rodents and humans: modulation with obesity. *Diabetes*. 45; 1638-1643. 1996
62. **Coleman JE** Zinc proteins: enzymes, storage proteins, transcription factors, and replication proteins, *Ann. Rev. Biochem.* 61. 897-946 1992
63. **Lonnerdal B** Dietary factors influencing zinc absorption. *J Nutr.* May;130(5S Suppl):1378S-83S 2000
64. **O'Dell BL.** Cysteine-rich intestinal protein (CRIP): a new intestinal zinc transport protein. *Nutr Rev.* Aug;50(8):232-3. 1992
65. **Krebs NF** Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *J Nutr.* May;130(5S Suppl):1374S-7S. 2000
66. **Tietz NW** Textbook of clinical chemistry. Saunders Company, Philadelphia. 8C-Trace elements s:976,1998
67. **Cacic M, Percl M, Jadresin O, Kolacek S** The role of zinc in the initial treatment of Wilson's disease in children *Lijec Vjesn.* Mar;122(3-4):77-81. 2000
68. **Kirsch T, Harrison G, Worch KP, Golub EE** Regulatory roles of zinc in matrix vesicle-mediated mineralization of growth plate cartilage. *J Bone Miner Res* Feb;15(2):261-70. 2000
69. **Prasad AS** Zinc deficiency in human subjects *Prog Clin Biol Res* ;129:1-33. 1983
70. **Laity JH, Lee BM, Wright PE** Zinc finger proteins: new insights into structural and functional diversity. *Curr Opin Struct Biol* Feb;11(1):39-46. 2001
71. **Meier CA** Regulation of gene expression by nuclear hormone receptors. *J Recept Signal Transduct Res.* Jan-May;17(1-3):319-35. 1997
72. **MacDonald RS** The role of zinc in growth and cell proliferation. *J Nutr.* May;130(5S ppl):1500S-8S 2000
73. **Prasad AS, Mantzoros CS, Beck FW, Hess JW, Brewer GJ** Zinc status and serum testosterone levels of healthy adults: *Nutrition* May;12(5):344-8 1996

74. **Arnold LE, Pinkham SM, Votolato N** Does zinc moderate essential fatty acid and amphetamine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder? *J Child Adolesc Psychopharmacol* SUMMMER;10(2):111-7. 2000
75. **Bray TM, Bettger WJ** The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free Radic Biol Med.*;8(3):281-91. 1990
76. **Baum MK, Shor-Posner G, Campa A** Zinc status in human immunodeficiency virus infection. *J Nutr.* May;130(5S Suppl):1421-3. 2000
77. **Hennig B, Meerarani P, Toborek M, McClain CJ** Antioxidant-like properties of zinc in activated endothelial cells. *J Am Coll Nutr.* Apr;18(2):152-8. 1999
78. **Couinaud C** Zinc *J Chir (Paris).* Oct;121(10):611-21. 1984
79. **Baudin B** New aspects on angiotensin-converting enzyme: from gene to disease: *Clin Chem Lab Med.* Mar;40(3):256-65. 2002
80. **Prasad AS** Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. *J Infect Dis.* Sep;182 Suppl 1:S62-8. 2000
81. **Ploysangam A, Falciglia GA, Brehm BJ** Effect of marginal zinc deficiency on human growth and development. *J Trop Pediatr.* Aug;43(4):192-8. 1997
82. **Tamura T, Konishi Y, Makino Y, Mikoshiba K** Mechanisms of transcriptional regulation and neural gene expression. *Int Neurochem.* Dec;29(6):573-81 1996
83. **Ganapathy S, Volpe SL** Zinc, exercise, and thyroid hormone function. *Crit Rev Food Sci Nutr.* Jul;39(4):369-90. 1999
84. **Semrad CE** Zinc and intestinal function. *Curr Gastroenterol Rep.* Oct;1(5):398-403. 1999
85. **Michaelsson G, Ljunghall K** Patients with dermatitis herpetiformis, acne, psoriasis and Darier's disease have low epidermal zinc concentrations. *Acta Derm Venereol* ;70(4):304-8. 1990
86. **Hambidge M** Human zinc deficiency. *J Nutr.* May;130(5S Suppl):1344-9. 2000
87. **Karcioglu ZA** Zinc in the eye. *Surv Ophthalmol* Sep-Oct;27(2):114-22. 1982
88. **Takeda A** Movement of zinc and its functional significance in the brain. *Brain Res Brain Res. Rev* Dec;34(3):137-48. 2000
89. **Jameson S** Zinc status in pregnancy: the effect of zinc therapy on perinatal mortality, prematurity, and placental ablation. *Ann N Y Acad Sci.* Mar 15;678:178-92. 1993
90. **Rathi SS, Srinivas M, Grover JK, Mitra D, Vats V, Sharma JD** Zinc levels in women and newborns. *Indian J Pediatr* Sep-Oct;66(5):681-4. 1999

91. **Davies NT, Williams RB** The effect of pregnancy and lactation on the absorption of zinc and lysine by the rat duodenum in situ. *Br J Nutr.* 38:417–23. 1977
92. **Swanson CA, King JC** Zinc utilization in pregnant and nonpregnant women fed controlled diets providing the zinc RDA. *J Nutr.* 112:697–707. 1982
93. **Tietz NW** Textbook of clinical chemistry. WB Saunders Company, Philadelphia. 8C-Trace elements s:981-984, 1998
94. **Milne DB** Copper intake and assessment of copper status. *Am J Clin Nutr.* May;67(5 Suppl):1041-1045. 1998
95. **Uauy R, Olivares M, Gonzalez M** Essentiality of copper in humans. *Am J Clin Nutr.* May;67(5 Suppl):952-959. 1998
96. **Berkaw R** The Merck Manuel. Çev. Mehmet Pekus, cilt 1. Merck yayıncılık İstanbul s:695-6, 1986
97. **Williams DM** Copper deficiency in humans. *Semin Hematol.* 20:118–28. 1983
98. **Hirase N, Abe Y, Sadamura S et al.** Anemia and neutropenia in a case of copper deficiency: Role of copper in normal hematopoiesis. *Acta Haematol (Basel)* 87:195. 1992
99. **Kelley DS, Daudu PA, Taylor PC, Mackey BE, Turnlund JR** Effects of low-copper diets on human immune response. *Am J Clin Nutr.* 62:412–6. 1995
100. **Klevay LM** Dietary copper and risk of coronary heart disease *Am J Clin Nutr.* May;71(5):1213-4. 2000
101. **King JC** Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *Am J Clin Nutr.* May;71(5 Suppl):1218-25. 2000
102. **Osman K, Akesson A, Berglund M, Bremme K, Schutz A, Ask K, Vahter M** Toxic and essential elements in placentas of Swedish women. *Clin Biochem.* Mar;33(2):131-8. 2000
103. **Miles LEM, Lipschitz DA, Bieber CP, Cook JD** Measurement of serum ferritin by a 2-site immunoradiometric. *Analyt Biochem.* 61:209-224. 1974
104. **Zak B** Simple procedure for the single sample determination of serum copper and iron. *Clin Chim Acta.* Jul;3(4):328-34. 1958
105. **Christou H, Serdy S, Mantzoros CS** Leptin in relation to growth and developmental processes in the fetus. *Semin Reprod Med.* May;20(2):123-30. 2002
106. **Linnemann, K., Malek, A., Sager, R., Blum, W. F., Schneider, H. and Fusch, C** Leptin production and release in the dually in vitro perfused human placenta. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 4298-4301 2000

107. **Sivan E, Lin WM, Homko CJ, Reece EA, Boden G** Leptin is present in human cord blood. *Diabetes*. 46:917-9. 1997
108. **Mantzoros CS, Varvarigou A, Kaklamani VG, Beratis NG, Flier JS** Effect of birth weight and maternal smoking on cord blood leptin concentrations of full-term and preterm newborns. *J Clin Endocrinol Metab*. 82:2856-61. 1997
109. **Shaarawy M, el-Mallah SY** Leptin and gestational weight gain: relation of maternal and cord blood leptin to birth weight. *J Soc Gynecol Investig*. Mar-Apr;6(2):70-3. 1999
110. **Veena R, Narang AP, Banday AW, Bhan VK** Copper and zinc levels in maternal and fetal cord blood. *Int J Gynaecol Obstet*. May;35(1):47-9. 1991
111. **Makinde OO, Amole F, Ogunniyi SO** Serum copper, zinc and magnesium in maternal and cord blood at delivery. *West Afr J Med*. Apr-Jun;10(2):168-70. 1991
112. **Ong CN, Chia SE, Foo SC, Ong HY, Tsakok M, Liouw P** Concentrations of heavy metals in maternal and umbilical cord blood. *Biometals*. Spring;6(1):61-6. 1993
113. **Srivastava S, Mehrotra PK, Srivastava SP, Siddiqui MK** Some essential elements in maternal and cord blood in relation to birth weight and gestational age of the baby. *Biol Trace Elem Res*. May;86(2):97-105. 2002
114. **Jezerniczky J, Nagy Z, Dvoracek E, Nagy B, Ilyes I, Csorba S** Trace elements in the serum of mothers and their children. *Acta Paediatr Acad Sci Hung*. 17(3):193-7. 1976
115. **Selvais PL, Laboche C, Ninh NX, Ketelslegers JM, Deaef JF, And Mainer DM** Cyclic feeding behavior and changes in hypothalamic galanin and neuropeptide Y gene expression induced by zinc deficiency in the rat. *J Neuroendo* 9, 55-62 1997
116. **Lee RG, Rains TM, Tovar-palacio C, Beverly JL, Shay NF** Zinc deficiency induced anorexia and hypothalamic neuropeptide Y *FASEB J*, 10, 1284 1996
117. **Chen MD, Song YM, Tsou CT, Lin WH, Sheu WH** Leptin concentration and the Zn/Cu ratio in plasma in women with thyroid disorder. *Biol Trace Elem Res* summer;75(1-3):99-105 2000
118. **Gaetke LM, Frederich RC, Oz HS, McClain CJ** Decreased food intake rather than zinc deficiency is associated with changes in plasma leptin, metabolic rate, and activity levels in zinc deficient rats. *Journal of nutritional biochemistry* 13;237-244, 2002

119. Tallman DL, Taylor CG Effects of dietary fat and zinc on adiposity, serum leptin and adipose fatty acid composition in C57BL/6J mice. *J Nutr Biochem* Jan;14(1):17-23. 2003
120. Diaz E, Halhali A, Luna C, Diaz L, Avila E, Larrea F Newborn birth weight correlates with placental zinc, umbilical insulin-like growth factor I, and leptin levels in preeclampsia. *Arch Med Res*. Jan-Feb;33(1):40-7. 2002



Ek:1

**MATERNAL SERUMVE FETUS KORD SERUMU BAKIR,
ÇİNKO VE LEPTİN DÜZEYLERİ VE DOĞUM AĞIRLIĞI
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

No:	
Anne adı Soyadı:	ANNE:
Yaş:	Çinko:
Kilo:	Bakır:
Boy:	Leptin:
BMI:	
Sigara içimi:	BEBEK:
Alkol alımı:	Doğum kilosu:
Yaşadığı yer:	Boy:
Gebelik öncesi kilosu:	Cinsiyet:
Gebelikte alınan kilo:	Çinko:
Gebelik haftası:	Bakır:
Antenatal kontrol var mı: Sayısı:	Leptin:
Ailede diyabet var mı:	
Ailede hipertansiyon var mı:	PLASENTA:
Hamilelik döneminde hastalık :	Ağırlık:
Hamilelik döneminde ilaç kullanımı:	