

156838

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA VE KLİNİK BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**PATOLOJİK VE NORMAL GEBELİKLERDE YENİDOĞANLARIN
UMBLİKAL ARTER, VENLERİNDE LEPTİN VE ÇİNKO
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr.Saadet PİLTEN GÜZEL

DANIŞMAN
Yrd.Doç. Dr. Süleyman AYDIN

UZMANLIK TEZİ

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP)
tarafından desteklenmiştir (Proje No:796).

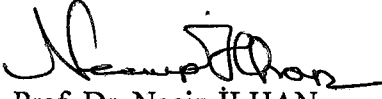
ELAZIĞ-2004

DEKANLIK ONAYI



Prof. Dr. Özge ARDIÇOĞLU
DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.



Prof. Dr. Necip İLHAN
Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş olup, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Süleyman AYDIN
Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

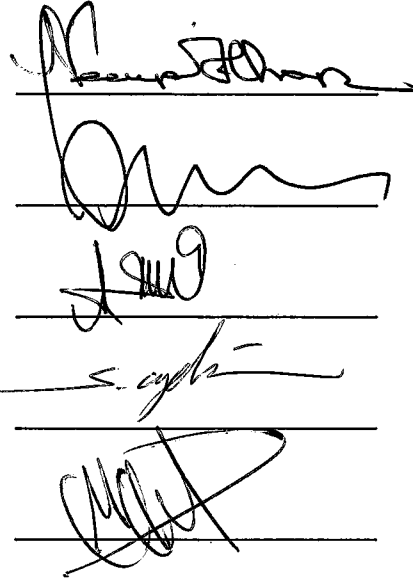
Prof. Dr. Necip İLHAN
.....

Prof. Dr. M. Ferit GÜRSU
.....

Doç.Dr. Nevin İLHAN
.....

Yrd. Doç. Dr. Süleyman AYDIN
.....

Yrd. Doç. Dr. İsmail ÇİFTÇİ
.....



TEŞEKKÜR

Tez konumun seçiminde ve çalışmalarımda yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Süleyman Aydın'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım ve ihtisas sürem esnasında yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Necip İlhan'a ve Biyokimya Anabilim Dalının öğretim üyeleri, Prof. Dr. Ferit Gürsu'ya, Doç. Dr. Bilal Üstündağ'a, Doç. Dr. İhsan Halifeoğlu'na, Doç. Dr. Nevin İlhan'a, Öğretim Görevlisi Dr. Nermin Kılıç'a ve asistan arkadaşlarım ile görevli tüm personele teşekkür ederim.

Deneyisel çalışmalarım sırasında yardımcı olan Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Selahattin Kumru'ya, Arş. Gör.Dr. Ebru Çelik Kavak'a ve görevli tüm personele teşekkür ederim.

Elazığ Sarahatun Doğumevi başhekimisi sayın Op. Dr. Necati KAYA'ya, Uzm. Dr. Gürkan Çıkım'a ve tüm personele teşekkür ederim.

Anneme Babama ve Aileme ithafen...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
1.ÖZET	1
2. ABSTRACT.....	2
3.GİRİŞ	3
3.1. Leptin	3
3.1.1. Tanımı	3
3.1.2. Tarihçesi	4
3.1.3. Fizyolojisi	5
3.1.4. Salınımı	5
3.1.5. Dolaşımdaki Düzeyi	6
3.1.5.1. Gebelikte Leptin Düzeyi	6
3.1.5.2. Kordon Kanında Leptin Düzeyi.....	7
3.1.6. Fetus Ağırlığına Etkisi	8
3.1.7. Nöroendokrin Etkileri	9
3.1.8. Üreme Fonksiyonları Üzerine Etkileri	10
3.1.9. Etkileşimde Olduğu Başlıca Hormonlar	11
3.1.10. Serum Leptin Düzeyini Etkileyen Faktörler	12
3.1.10.1. Yağ Dokusu ve Dağılımı	12
3.1.10.2. Cinsiyet	13
3.1.10.3. Beslenme	13
3.1.10.4. Böbrek Fonksiyonu	14
3.1.10.5. Diurnal Ritm	14

3.2. Çinko	15
3.2.1. Metabolizması	15
3.2.2. Gebelikle İlişkisi	16
3.2.3. Yenidoğanın Ağırlığına Etkisi	17
3.2.4. Leptinle İlişkisi	17
3.3. Patolojik Gebelikler	17
3.3.1. Gestasyonel Hipertansif Hastalıklar	17
3.3.1.1. Kronik Hipertansiyon	18
3.3.1.2. Geçici Hipertansiyon	18
3.3.1.3 Superempoze Preeklampsi	18
3.3.1.4. Preeklampsi-Eklampsi	18
3.3.1.4.1. Hafif Preeklampsi	19
3.3.1.4.2. Ağır (Şiddetli) Preeklampsi	19
3.3.1.4.3. Eklampsi	20
3.3.1.4.4. HELLP Sendromu	20
3.3.1.5. Preeklampsi ve İntrauterin Gelişme Geriliği	20
3.3.1.6. Preeklampsi ve Hipoksi	21
3.3.1.7. Preeklampsi, Leptin ve Çinko	22
3.3.2. Diyabetik Gebelikler	22
3.3.2.1. Diyabetin Fetus ve Yenidoğana Etkileri	23
3.3.2.1.1. Makrozomi	23
3.3.3. Makrozomik Fetus	24
3.3.4. İntrauterin Gelişme Geriliği (IUGR)	25
3.4. Çalışmanın Amacı	25

4. GEREÇ VE YÖNTEM	26
4.1. Çalışma Denklerinin Seçimi	26
4.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	26
4.2.1. Gestasyonel Diyabet Tanı Kriterleri	27
4.3. Preeklampsia	27
4.3.1. Hafif Preeklampsia Tanı Kriterleri	27
4.3.2. Ağır Preeklampsia Tanı Kriterleri	28
4.4. İntrauterin Gelişme Geriliği (IUGR).....	29
4.5. Makrozomik Fetus	29
4.6. Kontrol Grubu Kriterleri	29
4.7. Kullanılan Kimyasal Maddeler	29
4.8. Kullanılan Cihazlar	29
4.9. Leptin Düzeyi Ölçümü	29
4.9.1. Ölçüm Tekniği	30
4.10. Çinko (Zn) Tayini	31
4.10.1. Ayırıcılar	31
4.10.2. Cihazda Gerekli Şartlar	31
4.10.3. İşlem	31
4.11. İstatistiksel Analiz	32
5. BULGULAR	33
5.1. Grupların Demografik Özellikleri	33
5.2. Gruplarda Biyokimyasal ve Hematolojik Parametreler	33
5.3. Grupların Vücut Kitle İndekslerinin Karşılaştırılması	34
5.4. Grupların Maternal Serum Leptin Düzeyleri	35

5.5. Grupların Maternal Serum Çinko Düzeyleri	37
5.6. Gruplardaki Yenidoğanların Arteriyel Kord Kanı Leptin Düzeyleri	39
5.7. Gruplardaki Yenidoğanların Venöz Kord Kanı Leptin Düzeyleri	41
5.8. Gruplardaki Yenidoğanların Arteriyel Kord Kanı Çinko Düzeyleri	44
5.9. Gruplardaki Yenidoğanlarının Venöz Kord Kanı Çinko Düzeyleri	46
5.10. Gruplardaki Yenidoğanların Doğum Ağırlığı	48
5.11. Cinsiyet Farklılığına Göre Gruplardaki Parametreler	51
6. TARTIŞMA.....	55
7. KAYNAKLAR	65
8. ÖZGEÇMİŞ.....	79

TABLO LİSTESİ

	Sayfa no
Tablo 1: Serum leptin düzeyini etkileyen faktörler.....	14
Tablo 2: Gestasyonel diyabet için anormal OGTT kriterleri	27
Tablo 3: Preeklampsi tanı kriterleri	28
Tablo 4: Grupların demografik özellikleri	33
Tablo 5: Gruplarda biyokimyasal ve hematolojik parametreler	33
Tablo 6: Grupların vücut kitle indeksi düzeyleri	34
Tablo 7: Grupların maternal serum leptin düzeyleri	37
Tablo 8: Grupların maternal serum çinko düzeyleri	39
Tablo 9: Grupların yenidoğan arteriyel leptin düzeyleri	41
Tablo 10: Grupların yenidoğan venöz leptin düzeyleri.....	43
Tablo 11: Grupların yenidoğan arteriyel çinko düzeyleri	45
Tablo 12: Grupların yenidoğan venöz çinko düzeyleri.....	47
Tablo 13: Grupların yenidoğan doğum ağırlığı.....	49
Tablo 14: Erkek ve kız yenidoğanlarda arteriyel leptin ve çinko düzeyi	51
Tablo 15: Erkek ve kız yenidoğanlarda venöz leptin ve çinko düzeyi	52

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa no

Şekil 1: Gestasyonel hipertansif hastalıklarda leptinin mekanizması.....	21
Şekil 2: Çinko kalibrasyon eğrisi.....	32
Şekil 3: Grupların vücut kitle indeksleri.....	34
Şekil 4: Gebe VKI ile leptin düzeyleri arasındaki ilişki	35
Şekil 5: Grupların maternal serum leptin düzeyleri	37
Şekil 6: Grupların maternal serum çinko düzeyleri	39
Şekil 7: Grupların yenidoğan arteriyel leptin düzeyleri	41
Şekil 8: Grupların yenidoğan venöz leptin düzeyleri	43
Şekil 9: Grupların yenidoğan arteriyel çinko düzeyleri	45
Şekil 10: Grupların yenidoğan venöz çinko düzeyleri	47
Şekil 11: Grupların yenidoğan doğum ağırlığı	49
Şekil 12: Yenidoğan doğum ağırlığıyla arteriyel leptin düzeyi arasındaki ilişki	50
Şekil 13: Yenidoğan doğum ağırlığıyla venöz leptin düzeyi arasındaki ilişki	50
Şekil 14: Erkek ve kız yenidoğanlarda arteriyel leptin düzeyi	51
Şekil 15: Erkek ve kız yenidoğanlarda arteriyel çinko düzeyi	52
Şekil 16: Erkek ve kız yenidoğanlarda venöz leptin düzeyi	53
Şekil 17: Erkek ve kız yenidoğanlarda venöz çinko düzeyi	53

KISALTMALAR

ACOG	: American College of Obstetricians
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AGA	: Appropriate for Gestational Age (gestasyonel haftasına uygun doğum ağırlığı)
ALT	: Alanin aminotransferaz
AO	: Atomik absorpsiyon spektrofotometresi
AST	: Aspartat aminotransferaz
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GH	: Growth Hormon (Büyüme Hormonu)
hCG	: Human Chorionic Gonadotropin
hCS	: Human Chorionic Somatomammotropin
Hct	: Hematokrit
HELLP	: Hemolysis Elevated Liver Low Platelets
HP	: Hafif Preeklampsi
hPL	: Human Placental Lactogen
IL-1	: Interleukin-1
IUGR	: Intrauterin Growth Restriction
IUMF	: Intrauterin Mort Fetus
LH	: Luteinizan Hormon

LHRH	: Luteinizan Hormon Releasing Hormon
LGA	: Large for Gestational Age (gestasyonel haftasına göre fazla doğum ağırlığı)
MF	: Makrozomik fetus
mRNA	: Mesanger ribonükleik asit
MSH	: Melanosit Stimulan Hormon
NIH	: National Institutes of Health
NPY	: Nöropeptid Y
Ob	: Obezite geni
OB-Rs	: Kısa Lepin geni
OB-RL	: Uzun Lepin geni
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PRL	: Prolaktin
RNA	: Ribonükleik asit
SD	: Standart Deviation
SHBG	: Seks Hormonu Binding Globulin
TSH	: Tiroid Stimule Edici Hormon
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
Zn	: Çinko

1. ÖZET

Son on yıl içerisinde, etiyolojisi belirsiz patolojik gebelikler üzerinde birçok klinik çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmaların birçoğunda leptin, çinko seviyeleri ile gestasyonel diyabet (GD), hafif preeklampsi (HP), ağır preeklampsi (AP), intaruterin gelişme geriliği (IUGR) ve makrozomik fetus arasında ilişkinin olduğu bildirilmiştir. Bundan dolayı, yaptığımız çalışma patolojik gebeliklerle sağlıklı gebelerin maternal serum leptin, çinko ve yenidoğan venöz-arteriyel kord leptin ve çinko arasındaki ilişkinin olup olmadığını belirlemeyi amaçlamıştır.

Kan örnekleri patolojik ve sağlıklı 200 gebeden toplanmıştır. Yenidoğanların venöz ve arteriyel kord kan örnekleri alınmıştır. Leptin ve çinko seviyeleri sırasıyla ELISA ve atomik absorpsiyon spektrofotometresi (AO) ile bakılmıştır.

GD, HP, AP, IUGR, MF gebelerde anlamlı yüksek leptin seviyeleri görülürken; GD, HP, AP, IUGR gebelerde çinko seviyeleri kontrole göre anlamlı düşüktü. MF gebelerde ise çinko kontrolden hafif yüksekti. GD, HP, AP, MF yenidoğanlarda venöz-arteriyel kord leptin seviyesi kontrole göre anlamlı yüksekti. IUGR gebelerde venöz-arteriyel kord leptin seviyesi kontrole göre anlamlı düşüktü. GD, HP, AP, IUGR venöz-arteriyel kord çinko seviyesi kontrole göre anlamlı düşüktü. MF gebelerde venöz-arteriyel kord çinko seviyesi kontrole göre hafif düşüktü.

Bulgularımız, leptin ve çinko konsantrasyonlarının GD, HP, AP, IUGR, ve MF gebelerle ilişkili olduğunu ve bu parametrelerin patolojik gebeliklerin patogenezinde rol oynadığını ileri sürmektedir.

Anahtar kelimeler: Leptin, çinko, patolojik gebelikler

2.ABSTRACT

INVESTIGATION OF NEWBORN UMBILICAL ARTERIAL AND VENOUS LEPTIN AND ZINC LEVELS IN PATHOLOGIC AND NORMAL PREGNANCIES

During the past decade, numerous clinical studies have been done in women with pregnancy pathogenesis, but their etiology are still obscure. Most of recent work are recorded that there are a link between appropriate leptin, zinc level and following gestational disorders: Gestational diabetes (GD), mild pre-eclampsia (MP), severe pre-eclampsia (SP), intrauterine growth restriction (IUGR) and macrosomic fetus (MF). Therefore, the aim of the present work was to determine whether maternal serum leptin, zinc and new born umbilical venous-arterial serum leptin and zinc concentration were associated with a complicated pregnancy and women who had an uncomplicated pregnancy.

Blood samples were obtained 200 women at delivery, identified as having a complicated and uncomplicated pregnancy. Umbilical venous and arterial blood samples were taken from their newborns. Leptin and Zn levels were determined by using ELISA and AO, respectively.

Patients with GD, MP, SP, IUGR, MF showed significantly increased leptin while zinc levels of GD, MP, SP, IUGR were significantly lower than in controls. In MF cases zinc was slightly higher than in controls. Newborns of GD, MP, SP, MF of umbilical venous-arterial showed significantly increased leptin than in controls. In IUGR cases umbilical venous-arterial leptin level was significantly lower than in controls. Newborns of GD, MP, SP, IUGR of umbilical venous-arterial showed significantly decreased zinc than in controls. In MF cases umbilical venous-arterial zinc level was slightly lower than in controls.

Our findings suggested that concentrations of leptin and zinc can accompany GD, MP, SP, IUGR, and MF possibly contribute to the pathogenesis.

Key words: Leptin, zinc, pathological pregnancies

3.GİRİŞ

3.1. LEPTİN

3.1.1. Tanımı

Leptin, Latince'de 'Leptos' kelimesinden türetilmiş olup zayıflatıcı anlamına gelmektedir. Leptin geni (obezite geni), 167 aminoasitlik bir protein olan leptin hormonunu kodlamaktadır. Daha sonra 21 aminoasitlik sinyal kısmı ayrılarak 146 aminoasitlik fonksiyonel protein salgılanmaktadır. Salgılanan bu hormon hematopoetik sitokinlerin yapısına benzemektedir. 4 α sarmal yapar ve Cys 96 – Cys 146 arasında bir disülfit bağı vardır (1). Protein yapısındaki şişmanlık karşıtı bu hormonun başlıca işlevleri; hipotalamusta enerji alınımlı ve tüketimini düzenleyen merkezleri uyarmak, nöroendokrin mekanizmalarla hipotalamohipofizer aksı düzenlemektir. Dolaşımdaki leptin, beyin omurilik sıvısını geçerek hipotalamustaki sinir hücrelerinde kendine özgü reseptörleri aktive ederek, besin alımı, enerji dengesi ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol almaktadır (2, 3). Bunlara ek olarak şunlar da leptinin görevleri arasında rapor edilmiştir.

-Nöropeptid Y (NPY)'nin sentez ve salgılanmasını inhibe etmek (4).

-Beyaz yağ hücrelerinde lipolizi artırmak, kahverengi yağ hücrelerinde glukoz utilizasyonunu artırmak. Asetil koA karboksilaz ve fosfoenolpiruvat karboksikinazı inhibe etmek (5).

- Folikül stimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) salınımını arttırmak. Luteinizan hormon salgılatıcı hormon (LHRH) salınımını arttırmak (4) .

-İntrasellüler siklik adenosin monofosfat (cAMP) düzeyini arttırarak pankreas β -hücrelerinden insülin salınımını inhibe etmek (6).

- Prolaktin sekresyonunu arttırmak (7).
- Adrenokortikotropik hormon (ACTH) ile uyarılmış aldosteron, kortizol ve dehidroepiandrosteron salınımını inhibe etmek (8).
- ACTH ve glukokortikoidleri suprese etmek (8).

Başlangıçta leptinin sadece beyaz yağ dokusundan sentezlendiği düşünülürken daha sonraki çalışmalarla leptinin kahverengi yağ dokusu (5), hipotalamus, pituiter bez (9), gastrik epitelyum (10), iskelet kası (11) ve sinsisyotrofoblast (4) gibi birçok dokudan sentezlendiği gösterilmiştir.

3.1.2. Tarihçesi

Zhang ve arkadaşları tarafından leptin 1994 yılında keşfedilmesine rağmen lipostatik teorisi 1953 yıllarına dayanmaktadır. Bu teoriye göre yağ dokusundan salınan bir hormon organizmaların vücut ağırlığını düzenlemekteydi. Daha sonra 1958'de Hervey dolaşımda doygunluk veren bir faktörün olduğunu ve bu faktörün de hipotalamus üzerinde etkili olabileceği hipotezini ileri sürdü. Yukarıdaki teorileri 1959'da Hausberger ve 1969'da Coleman ve Hummel çalışmalarıyla desteklediler (12). Yapılan bu çalışmalara göre vücut ağırlığını kontrol eden dolaşımdaki bir faktörün olduğu, *ob/ob* farelerde bu faktörün eksikliği, *db/db* farelerde ise bu faktörün etkisine cevapsızlık olduğu rapor edilerek otozomal resesif db mutasyonu tanımlandı. 1991 yılında da homolog ob haritası 7q 31 olarak önerildi. İnsandaki ob geninin 7q 31.3 lokalizasyonunda olduğu ve 3 ekson ve 2 introna sahip olduğu rapor edildi (13). Bu çalışmaları müteakiben moleküler ve biyokimyasal teknikler kullanılarak 1994 yılında pozisyonel klonlama ile leptin geni keşfedildi ve ileri sürülen teoriler kanıtlandı

(3). Yine yapılan bu çalışmanın sonucuna göre fare ve insan leptin amino asit dizilimi % 84 oranında birbirine benzemektedir (3).

3.1.3. Fizyolojisi

Leptinin endokrin, otokrin ve parakrin fonksiyonları vardır. Bu fonksiyonlar reseptörler aracılığı ile yürütülmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda ob geninin leptin hormonunu kodladığı, db geninin ise leptin reseptörlerini kodladığı gösterilmiş ve bu genlerin resesif mutasyonlarının insanlarda sırasıyla obesite ve diyabet ile sonuçlandığı rapor edilmiştir. Reseptörlerin bulunduğu başlıca doku ve organlar ise şunlardır: Hipotalamus, kalp, böbrek, karaciğer, iskelet kası, testis ve adipoz doku (14). Leptin reseptörleri kısaca 2 formda mevcuttur. Bunlar kısa (OB-Rs) ve uzun (OB-RL) formlarıdır (15).

Uzun reseptör formu hipotalamik nöron, damar endoteli, T lenfositleri, pankreas adacık hücreleri, adiposit, böbrek ve akciğerlerde görülüp, besin alımı ve enerji metabolizmasını düzenlemektedir. Uzun tip reseptörün leptin ile bağlanması sonucunda leptinin gen transkripsiyonu meydana gelmektedir (14).

Kısa leptin reseptörleri; karaciğer, böbrekler ve koroid pleksusta bulunmaktadır. Bu reseptörlerin leptinin koroid pleksus, leptomenings ve diğer dokulardan beyne taşınmasına aracılık ettikleri sanılmaktadır (16).

3.1.4. Salınımı

Leptin diurnal ve pulsatil olarak salınır. Serum leptininin en yüksek düzeyi sabah erken saatlerinde (04:⁰⁰) olurken, en düşük düzeyi ise öğleden sonradır (12, 17). İnsanlarda leptinin pulsatilite sıklığı 32 dakikada bir, pulsatilite süresi 33 dakika olup, pik yaptığı saat 04:⁰⁰ de ise pulsatilite sıklığı 44 dakikadır. Obezlerde

leptinin diurnal paterni bozulmamıştır; sadece leptinin pulsatilite sıklığı normal kişilerden fazladır. Leptindeki nokturnal artışın nedeni, günün son yemeğine verilen geç bir cevap veya uykuda iştahın suprese edilmesidir. İnsanda leptinin vücut yağ hücresinin bir sinyali olmasından başka açlık sinyali olarak da görev yaptığı bilinmektedir. İnsanda yemek yedikten sonraki ilk 3 saat boyunca leptin seviyesinde akut değişiklik olmamıştır, 20 saatlik açlıktan sonra son 4 saat içinde leptin seviyesi azalmıştır (18).

3.1.5. Dolaşımdaki Düzeyi

Leptin, kanda serbest ve yüksek molekül ağırlıklı proteinlere bağlı olarak bulunur. Obez olmayan insanlarda leptin; dolaşımda % 50 serbest olarak, % 50 proteinlere bağlanarak taşınır (19). Leptinin sentez ve derişimlerinin yenidoğanlar dahil, cinsiyete göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Serum leptin seviyesi kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir (20). Puberte başlangıcında her iki cinsten leptin seviyesi maksimum seviyeye ulaşmaktadır. Bu artış kızlarda yavaş, erkeklerde hızlı seyretmektedir. Puberte sonrası erkeklerde leptin konsantrasyonu azalır (21). Leptinin cinsiyete göre farklılığının nedeni östrojen tarafından uyarılması ve androjen tarafından suprese edilmesidir. Plazma leptin seviyeleri normal bireylerde; erkeklerde 3.5 ± 0.3 ng/mL, premenopozal kadınlarda 14.9 ± 1.9 ng/mL, postmenopozal kadınlarda 16.3 ± 3.3 ng/mL arasındadır (4).

3.1.5.1. Gebelikte Leptin Düzeyi

Gebelikteki vücut ağırlığının artışının % 50 nedeninin intravasküler volüm artışı, plasenta, fetus ağırlığı ve ödemden kaynaklandığı rapor edilmektedir (24). Fakat vücut ağırlığının kontrolünde rol oynayan bir diğer etken olan leptin de gebelikte plasental trofoblastik hücrelerden maternal dolaşıma önemli miktarda

salgılanmaktadır (25). Leptin, human koryonik gonadotropin (hCG), progesteron ve human koryonik somatotropin gibi plasental bir hormondur (22). Gebelikte, maternal serum leptin seviyelerinin progresif olarak arttığı, 2. trimestirde en yüksek değere ulaştığı ve sonra plato çizdiği, 3. trimestirde ise gebe olmayan kadınlara göre leptin seviyelerinin 3-4 kat yüksek olduğu gösterilmiştir (25). Postpartum dönemde leptin serum seviyesi ise hızlı bir şekilde gebelikteki değerlerinin altına düşmektedir (23).

Gebelik süresince 3-4 misli artan leptinin fizyolojik rolü net olarak bilinmemektedir. Fakat fetoplasental gelişimde etkisi olduğu düşünülmekte olup gebelikte artan vücut yağ kitlesiyle de ilişkili olduğu rapor edilmiştir (22).

Normal gebelerde 20. ve 30. haftalarında yağ depoları pik değere ulaşmakta ve terme kadar yağ depoları hızlı büyüyen fetusu desteklemek amacıyla azalmaktadır. Leptin seviyesindeki bu değişim, vücuttaki yağ birikimi ve kullanımı ile paraleldir (23).

3.1.5.2. Kordon Kanında Leptin Düzeyi

Gebeliğin 29. haftasından sonra hem amnion sıvısında hem de kordon kanında leptin saptanabilmektedir. Amnion sıvısındaki leptin anne kaynaklı olup, kordon kanındaki leptin ise hem fetal dokular hem de plasental kaynaklıdır (26).

Doğum sırasında maternal serum leptin seviyeleri kordon kanındaki seviyelerden önemli derecede yüksek bulunmuştur (27). Ayrıca maternal leptin konsantrasyonlarıyla, kord kanı leptin konsantrasyonlarının aralarında korelasyon olmadığı da öne sürülmüştür. Yapılan açıklamada leptinin kord kanı kaynağının fetus veya plasenta olduğu ve 16 bin kD'luk molekül ağırlıklı leptinin plasentayı geçemeyeceği bildirilmiştir (28). İmmunofloresans analiziyle leptinin plasental

trofoblastlarda ve amnion hücrelerinde *in vivo* ve *in vitro* olarak üretildiği gösterilmiştir (26).

Umblikal vende leptin seviyesinin, umblikal arterden yüksek olduğu, bunun da plasentanın leptin için önemli kaynak olabileceği öne sürülmüştür. Arteriel kord kanındaki leptin seviyelerinin, venöz kord kanına oranla yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (26). Bu sonuçlar leptinin önemli miktarlarda fetustan üretildiğini göstermektedir. Bir başka rapora göre, 18.-24. gebelik haftalarında fetusların akciğer ve karaciğerlerinde yüksek seviyede ve böbreklerinde daha az seviyede OB-reseptör izoformlarına rastlanmaktadır (29). Umblikal leptin seviyelerinin, doğum ağırlığının saptanmasında kullanılmadığı ancak yenidoğan vücut yağ dağılımı hakkında bilgi verebildiği de öne sürülmüştür (30).

3.1.6. Fetus Ağırlığına Etkisi

Gebelik boyunca maternal leptin konsantrasyonları fetal büyümenin kesin göstergesi değildir. Çünkü maternal leptin seviyeleriyle infantların doğum ağırlığı arasında ilişki bulunamamıştır (26). Fakat düşük doğum ağırlıklı fetusların, umblikal kord kanlarında leptin konsantrasyonlarında farklılıklar olduğu; normal fetuslara göre azaldığı (31), veya arttığı öne sürülmüştür (34). Gerçekten Jaguet ve arkadaşları termde düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda serum leptin seviyelerini, normal yenidoğanlara oranla düşük bulduklarını ancak 34. gebelik haftasından önce farklılık görülmediğini belirtmişlerdir (32). Benzer şekilde Çetin ve arkadaşlarının 34. gebelik haftasından sonraki büyüme geriliği olan fetuslarda umblikal kord kan leptin seviyelerini, gestasyonel haftasına uygun ağırlıktaki (AGA) fetuslara oranla düşük bulduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada her kiloya

düşen leptin, fetal ağırlık için ayarlandığında; AGA ve fetal büyüme geriliğinde fark olmadığı gösterilmiştir (33). Gestasyonun 34. haftasından sonra leptin sentez ve sekresyonunun; adipoz dokunun gelişim ve büyümesiyle korele olduğu belirtilmiştir (25). Aksine bazı çalışmalarda büyüme geriliği olan fetusların umbilikal kord kanı leptin seviyelerinin artmış olduğu bildirilmektedir (34). Burada fetal oksijenasyon ve asit baz dengesinin rol aldığı düşünülmektedir; çünkü ciddi fetal distres belirtisi ve büyüme geriliği olan fetuslarda, her bir kiloya düşen leptin konsantrasyonlarının AGA fetuslara oranla arttığı bildirilmiştir (33). Fetal distresi olmayan fetal büyüme gerilikli fetusların, leptin seviyeleri AGA kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Böylece umbilikal kord kanı leptin seviyelerinin adipoz doku ve fetal oksijenasyon durumuna bağlı olduğu belirtilmiştir (25).

3.1.7. Nöroendokrin Etkileri

Dolaşımdaki leptin, beyin omurilik sıvısına geçerek hipotalamustaki sinir hücrelerinde kendisine özgü reseptörleri aktive etmektedir. Bunlardan en önemlileri NPY ve melanosit stimulan hormon (MSH)'dur. Leptinin hipotalamus üzerine başlıca etkisi, NPY'nin kontrollü salınımıdır. Bunu NPY'nin arkuat nukleustan sentezini ve salınımını inhibe ederek yapar. Diğer bir deyişle NPY'nin salgılanmasını baskılayarak yemek yenmesini azaltır ve böylece sekonder olarak insülin seviyesi düşer (35). Düşük insülin seviyesi leptini azaltır. Bu düzenlemede hipotalamohipofizer adrenal aks primer rol almaktadır. NPY beslenmeyi şiddetle stimüle eder iken MSH ise besin alımını azaltmaktadır. NPY ve reseptörleri, düşük leptin düzeyinde aktive olurken, yüksek leptin düzeyinde inhibe olmaktadır. MSH ve MSH'ya ait melanokortin-4 reseptörü yüksek leptin

düzeylerine cevap vermektedir ve böylece besin alımı, enerji dengesi ve vücut ağırlığı düzenlenmektedir (36).

3.1.8. Üreme Fonksiyonları Üzerine Etkileri

Leptinin, erişkin erkek ratlarının ön hipofizinde in vitro ortamda doza bağımlı olarak FSH ve LH salınımını arttırdığı rapor edilmiştir. Yine hipotalamusa düşük konsantrasyonda leptin uygulaması ile LHRH salınımının in vitro ortamda belirgin olarak arttığı da belirtilmektedir (4).

Puberte boyunca gonadotropin sekresyonunda oluşan değişiklikler, leptinin bu dönemdeki değişiklikleriyle paraleldir. Bundan dolayı leptin ve gonadotropin sekresyonu arasında etkileşim olabileceği düşünülmektedir. Leptin eksikliği olan *ob/ob* farelerde obesiteye ilaveten infertilite de mevcuttur. Bu farelere dışarıdan leptin verildiğinde plazma FSH, LH ve testosteron düzeylerinin arttığı, böylece pubertenin başladığı ve infertilitenin düzeldiği gösterilmiştir (37).

Obez olmayan çocuklarda leptin düzeylerinde cinsiyete bağlı farklılık, cinsel olgunlaşma dönemine dek görülmemektedir. Leptin düzeylerinde puberteden sonra ortaya çıkan bu farklılığın, pubertedeki hormonal değişikliklerle ilgili olabileceği düşünülmektedir (12).

Normal çocuklarda leptin düzeyleri puberteden önce artmakta ve pubertenin başlangıcı ile en üst düzeye çıkmaktadır. Bu da leptinin insanlarda pubertenin başlamasını tetiklediğini düşündürmektedir (12). İnsan vücudunun, kendi yağ kitlesini leptin yoluyla algıladığı ve belirli miktarda yağ dokusuna sahip olmayan kadınlarda ovulasyonun inhibe olduğu düşünülmektedir (12).

Serum leptini ile LH konsantrasyonları arasında bir ilişkinin olduğu ve en yüksek seviyesine LH'nın ovulatuar pikinin başlangıcında eriştiği belirtilmiştir

(38). Luteal fazda serum leptin seviyesindeki artışın nedeni: 1-Artan kalorik alım
2- Matür over foliküllerinden artan leptin salınımı olabilir. Bu bulgular ışığında leptinin, menstruel siklus sonucunda eğer gebelik olursa, gebeliğin metabolik ihtiyaçlarını karşılamada bir rolü olabileceği sanılmaktadır.

3.1.9. Etkileşimde Olduğu Başlıca Hormonlar

a) Ghrelin: Yeni bir hormon olan ve birçok dokuda (mide, santral sinir sistemi, plasenta, kalp, böbrekler, ince ve kalın bağırsaklar vb.) sentezlenen ghrelin (açlık hormonu) antagonistik olarak leptin seviyesini düzenlemektedir.

b) Prolaktin: Yağ dokusu üzerine etki ederek leptinin sentez ve salınımını arttırmaktadır (39).

c) Testosteron: Leptin sentezi üzerine inhibe edici etkisi bulunmaktadır. Testosteron tedavisi yapılan yaşlı ve genç erkeklerde leptin düzeyi azalmış, tedavi bırakılınca leptin eski düzeyine gelmiştir (40).

Ayrıca leptin düzeyi ile serbest testosteron, total testosteron, seks hormonu binding globulin (SHBG) ve kortizol düzeyi arasında anlamlı bir negatif korelasyon olduğu da rapor edilmiştir (41).

d) Büyüme hormonu: Birçok çalışmada büyüme hormonuyla yapılan tedavinin vücut ağırlığını azaltarak dolaylı bir şekilde leptin düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Çocuklarda serum leptin düzeyi ile büyüme hormonu arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmaktadır (42). Ek olarak ratlarda leptin *in vitro* olarak hipotalamustan somatostatin sekresyonunu baskılamaktadır (43).

e) İnsülin: Leptin salınımını stimüle etmekte olup hem transkripsiyon hem de salınım aşamasında görev yapmaktadır (44). Son zamanlarda hayvanlarla yapılan çalışmalarda intrasellüler cAMP düzeyini pankreasın β -hücrelerinde

insülin sekresyonunu ve insülin gen uyarımını güçlü bir şekilde inhibe ettiği rapor edilmiştir (6). Ayrıca pankreasın β -hücrelerinde leptin reseptörlerinin olması, leptinin negatif feed-back yolu ile insülin sentezine etki ettiğini göstermektedir. İnsanlarda açlık serum insülin düzeyi ile serum leptini arasında korelasyon mevcuttur ve hiperleptinemi ile insülin direnci arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (45). Obez insanlarda hiperinsülinemi veya insüline karşı direnç gelişmesi durumunda leptin düzeyindeki artış; gıda alımı azalınca veya kilo verilince düşmektedir (46).

Yağ dokusundan leptin salınımı için de insülin varlığı gerekmektedir. Normoglisemik hiperinsülinemi leptin düzeyini etkilememektedir, insülin leptin düzeyini hiperglisemi veya yüksek enerji varlığında artırmaktadır (47). Streptozosin uygulanarak diyabet oluşturulan ratlarda, leptin düzeyinde belirgin ve hızlı bir düşme gözlemlenmiş; insülin ile tedavi edildikten sonra leptin düzeyi normale dönmüştür. İnsülin bağımlı diyabette, glukozun yağ dokusuna girmesindeki azalma leptin üretimini düşürmektedir (48).

3.1.10.Serum Leptin Düzeyini Etkileyen Faktörler

3.1.10.1. Yağ Dokusu ve Dağılımı

Total vücut yağını yansıtan leptin; beslenme ve enerji harcanmasını düzenlemek için feed-back yolu ile etki eder (49). Açlıkta, lipolizin indüklenmesine bağlı olarak plazma leptini azalır ve besin alımı uyarılır. Yağ dokusu hücrelerinde lipid seviyesi arttığında, yani aşırı beslenmede plazma leptin seviyesi artar, besin alımı azalır (50).

Vücut kitle indeksi (VKI); vücut bileşimini en iyi şekilde yansıtır ve vücut yağ kitlesi ile ilişkilidir. $[VKI = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}]$

Leptin; VKI, yağ kitlesi ve yağ kitlesi yüzdesiyle doğru orantılıdır. Serum leptin seviyesinin; yenidoğan, çocuk ve erişkinlerin VKI ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (51).

Obez insanlarda leptin düzeyi yüksektir, kilo kaybından sonra leptin düzeyi düşmektedir. Anoreksia nervoza'da leptin anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (52).

3.1.10.2. Cinsiyet

Leptin 20 yaşına kadar yaşla birlikte artış göstermektedir. Puberte sonu ve ergenlik döneminde cinsiyet farklılığı görülmektedir. Serum leptin düzeyi kadınlarda erkeklere göre 3-4 kat daha fazla saptanmıştır (53). Cinsiyet arasındaki farkın sebebi, östrojenlerin leptini stümüle etmesi ve testosteron ile leptin arasında negatif feed-back ilişkisinin olmasıdır (54).

3.1.10.3. Beslenme

Leptini düzenleyen faktörlerden biri olan beslenme; besinlerin alım zamanı ve alınan besinlerin içeriğiyle ilgilidir. Leptin düzeyinin; glukoz yüklemesi ve karışık öğünlerde hem zayıf hem de obez insanlarda değişmediği; fakat 12 saatten fazla süren açlıkta leptin düzeyinin azaldığı ve aşırı beslenmede arttığı görülmüştür (55, 12). Aşırı beslenme beş haftadan daha uzun sürerse; VKI ve vücut yağ yüzdesine bağlı olarak leptin beklenenden daha çok artmaktadır (55). İnsanlarda vücut ağırlığı ve enerji dengesi sabit tutulduğunda diyetteki kısa süreli değişikliğin leptin üretimini etkilemediği gösterilmiştir. Diyetle uzun süreli karbonhidrat ve total enerji alımı sabitlendikten sonra leptinin, yağ alımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15).

3.1.10.4. Böbrek Fonksiyonu

Leptin renal eliminasyona uğrar, böbrek fonksiyon bozukluğunda plazma leptin düzeyi artmaktadır (56).

3.1.10.5. Diurnal Ritm

Gece yarısı, sabaha doğru pik değere yükselir; öğleden sonra en düşük seviyededir. İnsanlarda leptinin gece salınımındaki artma, uyurken açlığın baskılanmasıyla açıklanmaktadır. Leptinin gece yarısındaki yükselmesi, uzun süre kaybolursa obezite gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir (57).

Soğukta, beyaz yağ dokusundaki β -adrenerjik sempatik aktivite ve cAMP, leptin sentezini ob geninin ekspresyonunu azaltarak düşürmektedir (58). Leptin salınımı endotoksin, tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve interlekin-1 (IL-1) tarafından uyarılır (59).

Yukarıda bu etkiler başlıca aşağıdaki tabloda (Tablo 1) özetlenmiştir.

Tablo I. Serum leptin düzeyini etkileyen faktörler (60)

Artıranlar	Azaltanlar
Besin Alımı, Hiperglisemi	Açlık, Hipoglisemi
Obezite, Vücut yağ deposu artışı	Katekolaminler, Androjenler
İnsülin	cAMP
Glukokortikoidler	Soğuk
Kısa süreli somatotropin	Uzun süreli somatotropin
Endotoksin, tümör nekroz faktör, interlekin-1	Yağ asitleri
Böbrek fonksiyon bozukluğu	Vücut yağ deposunda azalma

3.2. ÇİNKO

Çinko doğada yaygın bileşikler halinde bulunan; insan, bitki ve hayvanlar için esansiyel olduğu kabul edilen bir eser elementtir. İlk olarak 1940 yılında Mann ve Keilin tarafından karbondioksit transportunu katalize eden karbonik anhidraz enziminin yapısında varlığı tesbit edildi. Daha sonra alkalen fosfataz, pankreatik karboksipeptidaz, dehidrogenazlar, aldolazlar ve triptofan desmolaz gibi çok sayıda metalloenzim yapısına girdiği rapor edilmiştir. Bu enzimler karbonhidrat, lipid, protein, nükleik asit sentez ve yıkımını içeren metabolik yollara katılırlar (61).

Ayrıca çinkonun pankreas β -hücrelerinde insülin sentezi, depolanması ve serbestlenmesine katıldığı gösterilmiştir (62). Çinkonun endokrin rolüyle ilgili deneysel çalışmalarda; çinko verilince dolaşımdaki büyüme hormonu (GH), tiroid stimulan hormon (TSH), LH, FSH ve ACTH düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (63). Eksikliğinde aminoasit alımı, deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit (RNA), protein sentezi, hücre replikasyonu, doku büyümesi, ve cinsel gelişimin yavaşladığı gösterilmiştir (61).

3.2.1. Metabolizması

Normal erişkin bir insanda total vücut çinko miktarı 1.4-2.3 g'dır. Bunun büyük bir kısmı kemik ve deride bulunmaktadır. Günlük çinko ihtiyacı doğumdan 6. aya kadar 3mg/gün, 6 ay-1 yaş arası bebeklerde 5 mg/gün, 1-10 yaş arası 10 mg/gün ve erişkinde 15 mg/gün olarak bildirilmektedir. Gebe ve emziren kadınlarda gereksinim daha fazla olup gebelerde 20 mg/gün, emziren kadınlarda 25 mg/gün şeklindedir (61, 64).

Diyetle alınan çinkonun % 15-30'u absorbe edilir. Absorbsiyon başlıca duodenum (% 60), ileum (% 30) ve jejunumdan (% 10) olmaktadır (64). Kalsiyum, bakır, fosfat ve tahıl tanelerinin fitatları (inositol fosfatlar) çinko emilimini azaltırlar (61).

Çinko plazmada % 98 oranda proteinlere bağlı olarak taşınmaktadır. Çinkonun % 80-85'i albümine gevşek olarak bağlıdır, % 15'i ise α_2 -globuline sıkı bir şekilde bağlıdır ve dokulara difffüze olmaz. Transferrin, seruloplazmin, haptoglobulin ve gammaglobulinlere de önemli miktarda çinko bağlanmaktadır (64). Çinkonun % 1-2 kadarı serbest halde bulunur (65)

Erişkinde plazma çinko konsantrasyonu 80-130 $\mu\text{g}/100\text{ mL}$ 'dir. Serum çinko seviyesi plazma düzeyinden % 16 daha fazladır. Çinko atılımı esas olarak gaita ile olur. Gastrointestinal yol dışında idrarla, terle, deriden deskuamasyonla, saçla ve tırnakla da vücuttan çinko atılmaktadır (64).

3.2.2. Gebelikle İlişkisi

Nükleik asit sentezine katıldığı için büyüme ve gelişmede özellikle fetal yaşam gibi hızlı hücre çoğalmasının olduğu gebelikte, kesinlikle hayati önem taşıyan bir esansiyel elementtir (66).

Çinko eksikliğinde alkalen fosfataz ve alkol dehidrogenaz belirgin düşüş göstermektedir. Çinko ilavesi ile alkalen fosfatazda artış, çinko eksikliği tanısının destekleyici bulgusu olarak sayılmaktadır. Hemodilüsyon, serum östrojeni ve kortikosteroid konsantrasyonunda artış gibi endokrin değişiklikler ve fetal gereksinim çinko eksikliğinde sorumlu faktörlerin bazılarıdır. Gebelikte plazma volümü artışının ve başta albümin olmak üzere kanda çinkoyu bağlayan protein düzeylerinde düşmenin çinkonun düşük bulunmasına yol açacağı ileri

sürülmüştür. Ancak gebelerde serum çinko düzeyinin, gebe olmayanlarla aynı veya yüksek olduğunu belirten çalışmalar da vardır (66-68).

3.2.3. Yenidoğanın Ağırlığına Etkisi

Gebeliğinde çinkodan eksik diyetle beslenen sıçanların fetuslarında, doğum ağırlığının azaldığı bildirilmiş, bu nedenle gebelik süresince çinko verilmesi önerilmiştir. Gebe sıçanlar üçüncü trimestir sırasında çinkodan eksik diyetle beslendiğinde; intrauterin gelişme geriliği, beyin ağırlığında % 12, karaciğerde % 35, plasentada % 7 azalma görüldüğü bildirilmiştir. McKenzie ve arkadaşları çinkonun fetal büyüme ile belirgin ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (69).

3.2.4. Leptinle İlişkisi

Çinkonun fetal büyümeyi etkilediği ve besinsel çinkonun dolaşımdaki leptin seviyelerini değiştirdiği bildirilmiştir (70).

3.3. Patolojik Gebelikler

3.3.1. Gestasyonel Hipertansif Hastalıklar

Bilindiği gibi Gestasyonel Hipertansif Hastalıklarda farklı sınıflandırmalar yapılmaktadır. Fakat en son olarak The Committee on Terminology of the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ve National Institutes of Health (NIH) Working Group on Hypertension In Pregnancy gruplarının sınıflaması benimsenmiştir. Buna göre gestasyonel hipertansif hastalıklar kronik hipertansiyon, geçici hipertansiyon, preeklampsi ve eklampsinin eklendiği kronik hipertansiyon (superimpoze preeklampsi), preeklampsi ve eklampsi olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmada kullanılan terminolojik tanımlar ise kısaca şöyledir (71, 72):

3.3.1.1. Kronik Hipertansiyon:

Gebelik öncesi var olan ve postpartum dönemde de devam eden hipertansiyon varlığıdır. 20. gebelik haftasından önce hipertansiyon tespit edilir, doğum sonrasında da devam eder. Kronik hipertansiyon bazı kadınlarda sorun oluşturmazken, bazılarında hipertansiyona ödem ve proteinüri de eklenir ve superempoze preeklampsii tanısı konulur (73).

3.3.1.2. Geçici Hipertansiyon:

Geçici hipertansiyon vakaları; gebeliğin ileri evrelerinde ve doğum sonrası ilk 24 saatte hipertansiyonun görüldüğü vakalar olup öncesinde hipertansiyon hikayesi yoktur. Proteinüri ve ödem eşlik etmez. Kan basıncı doğum sonrası tamamen normale döner, ancak sonraki gebeliklerde hipertansiyon sıklıkla tekrarlar (74).

3.3.1.3. Superempoze Preeklampsii:

Kronik hipertansiyonlu kadınlarda, preeklampsinin eşlik etmesiyle anne ve fetus için risk artmıştır. Bu hastaların diğer gebeliklerinde, preeklampsinin daha erken ve daha şiddetli olarak tekrarlama olasılığı artmıştır (72).

3.3.1.4. Preeklampsii-Eklampsii:

Preeklampsii tüm gebeliklerin % 6-8'inde, nulliparaların ise % 5-10'unda görülen ve 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyona ilave olarak proteinürinin görüldüğü klinik bir durumdur. Preeklampsinin gelişiminde plasenta şüphesiz ana rol oynamasına rağmen kesin nedeni bilinmemektedir. Fakat bu güne kadar yapılan birçok çalışmada, plasental perfüzyon yetersizliğinden dolayı vazokonstriksiyonunun artmasıyla oluşan hipertansiyonun, multipl organ yetersizliğine neden olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca plasental perfüzyon

yetersizliğinin, oksidatif stresi ve lipit peroksidleri artırdığı ve maternal dislipidemiye kolaylaştırdığı hipotezi de öne sürülmüştür. Bu metabolik bozukluklar, endotelial hücre aktivasyonunu artırmaktadır. Endotelial dilatörlerin sentezinde ve lökosit aktivasyonunda azalma olup annede, hipertansiyon ve protrombotik duruma neden olmaktadır (75).

Genç hastalarda preeklampsinin parite ile ilişkisi varken, yaşlı hastalarda bu ilişki saptanamamıştır. Diyabetik gebelerde preeklampsisi riski % 50'dir. Kronik hipertansiyonlu hastalarda preeklampsisi riski % 20-40 arasındadır. Obezite de preeklampsisi için riskli bir durumdur ve bunun insülin rezistansı aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. İkiz gebeliklerde parite dikkate alınmadığında risk % 30'dur (72). Tipleri ise şunlardır:

3.3.1.4.1. Hafif Preeklampsisi :

Gebelikten önce kan basıncı bilinmeyenler için kan basıncı, 140/90 mmHg veya gebelikten önce kan basıncı bilinenler için diastolik basıncın 15 mmHg, sistolik basıncın ise 30 mmHg arttığı görülmektedir. Proteinüri 0.3-2 g/24 saat arasındadır. Baş ağrısı, görme bozukluğu, epigastriumda ağrı yoktur. 24 saatlik idrar miktarı 400 ml'nin üzerindedir (71).

Laboratuvar bulgularında serum kreatinini normaldir, hiperbilirubinemi ve trombositopeni görülmez. Karaciğer enzimlerinde yükselme yoktur (71).

3.3.1.4.2. Ağır (Şiddetli) Preeklampsisi:

Ağır preeklampside kan basıncı 160/110 mmHg üzerindedir. Veya diastolik kan basıncı 110 mmHg'yi geçmiştir. Proteinüri 2g/24 saatten fazladır. 24 saatlik idrar miktarı 400 ml'nin altındadır. Hemolize bağlı hiperbilirubinemi ve trombositopeni görülmektedir. Serum kreatinini ve karaciğer enzimlerinde

yükselme tesbit edilir. Fetusta gelişme geriliği görülebilir ve pulmoner ödem ve siyanoz tabloya eşlik edebilir (71).

3.3.1.4.3. Eklampsi

Eklampsi, preeklampsi tablosuna konvülziyonların eklenmesidir. Konvülziyonların yaklaşık % 25'i antepartum dönemde, % 50'si doğumda ve % 25'i postpartum dönemde meydana gelir. Konvülziyonların nedeni serebral vazospazmdir (75,76).

3.3.1.4.4. HELLP Sendromu

Hemoliz (H), yükselmiş karaciğer enzimleri (EL) ve düşük trombosit sayısı (LP) ile karakterize bir sendromdur. Hemoliz, mikroanjiyopatik hemolitik anemi neticesinde periferik yaymada büzüşmüş eritrositler, eritrosit fragmanları ile karakterizedir. Dolaşımdaki trombositlerin azalmasının nedeni, prostasiklin ve intravasküler koagülasyon sonucu artan yıkıma bağlıdır (77,78).

3.3.1.5. Preeklampsi ve İntrauterin Gelişme Geriliği (IUGR)

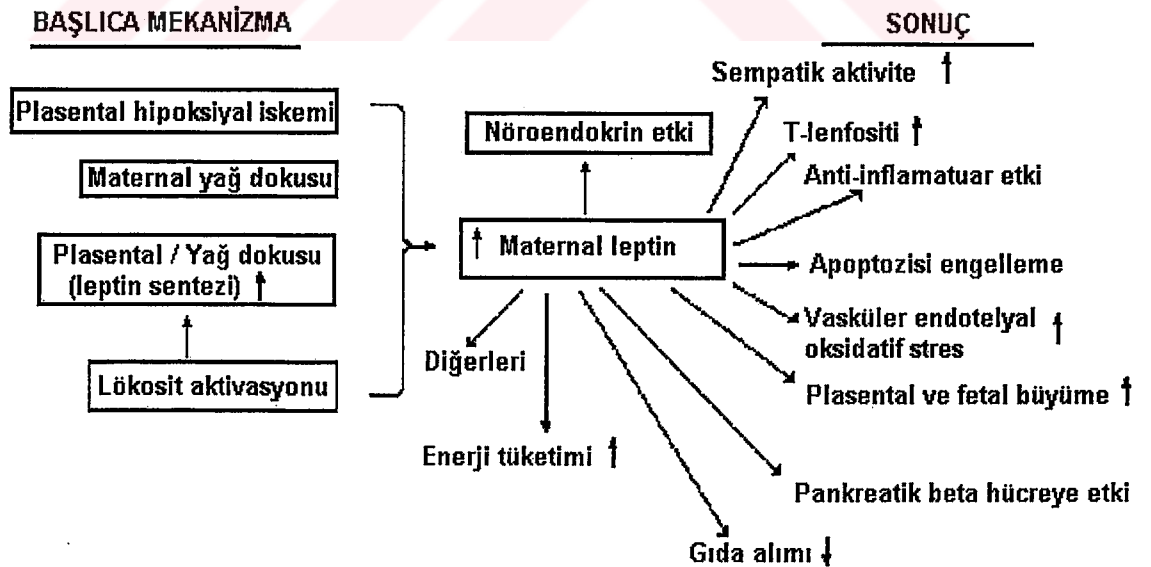
Dotsch ve arkadaşları (79) preeklampside; artmış plasental leptin ekspresyonunun düşük plasental NPY messenger ribonükleik asit (mRNA) seviyelerine eşlik ettiğini belirtmişlerdir. Çünkü NPY potent vazokonstriktördür ve plasental NPY-leptin döngüsü plasentada preeklempsik değişikliklerle beraber vazokonstriktör etki gösterir. Fetal büyüme geriliği olan fetusların annelerinde, hipoksinin ilk işareti plasental leptin üretiminin artışıdır ve bu maternal serum leptin seviyelerinde artışla birlikte görülmektedir (22,79).

Fetal büyüme geriliğinde hipoksi olup olmadığı ayırımı için uterin ve plasental kan akımının incelenmesine ihtiyaç duyulurken, maternal serum leptin seviyelerinin fetal hipoksi için bir gösterge olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (25).

3.3.1.6. Preeklampsi ve Hipoksi

Ağır preeklampside, plasental kaynaklı leptin üretimi, plasental hipoksi nedeniyle artmaktadır. Mise ve arkadaşları (22) hipoksik şartlar altında insan trofoblastik hücre kültüründe artmış leptin konsantrasyonları bulmuşlardır ve plasental trofoblastlardan kaynaklanan BeWo hücrelerinin leptin sentezinde kuvvetli uyarıcı olduklarını belirtmişlerdir. Grossfield ve arkadaşları (80) hipoksiye verilen cevabın BeWo hücrelerindeki ob geninin promotör bölgesinde olduğunu bildirmişlerdir. 1.87 ve 1.20 kb'lık promotör bölgelerin hipoksiye sırasıyla yüksek ve düşük cevap verdikleri bilinmektedir. Hipoksi, promotör bölgede transkripsiyon mekanizmayla plasental leptinde pozitif regülasyon yapmakta ve preeklampside plasental leptin sentezi artışı için fazla uyarı oluşturmaktadır (81, 82).

Gestasyonel hipertansif hastalıklarda leptinin muhtemel mekanizması aşağıda kısaca özetlenmiştir (Şekil 1):



Şekil 1. Gestasyonel hipertansif hastalıklarda leptinin mekanizması.

3.3.1.7. Preeklampsi, Leptin ve Çinko

Preeklampsi IUGR ile birlikte dir. Elde edilen sonuçlarda preeklamp tik kadınların çinko ve leptin konsantrasyonlarının çelişkili olduğu belirtilmektedir. Preeklampside maternal dolaşımdaki leptin seviyelerinin artmış veya değışmediğı bulunmuştur (22, 83).

Preeklampside, umbilikal kord ve maternal serumda çinko konsantrasyonları düşük bulunmuştur. Preeklampside maternal çinko konsantrasyonlarının arttığı veya değışmediğine dair çalışmalar da mevcuttur. Normal gebelerle preeklamp tik gebelerin çinko seviyeleri karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark görülmemiştir (84).

3.3.2. Diyabetik Gebelikler

Diyabetes Mellitus, insülinin göreceli veya mutlak yokluğuna bağılı olan metabolik bir bozukluktur. Diyabetik hastada komplikasyonların oluşumunda hiperglisemi ve diyabet süresi önemlidir. Normal bir gebede karbonhidrat metabolizmasını etkileyerek gestasyonel diyabeti tetikleyen faktörler; gebede proinsülin salgısı artışı, periferik dokuların insüline duyarlılığın azalması, plasental hormon aktivitelerinin human plasental laktojen (hPL), prolaktin (PRL), human koriyonik somatomammotropin (hCS) insülin rezistansını arttırması ve gebelik ilerledikçe bu etkinin belirginleşmesi ve glikojen / insülin oranının değışmesidir (85). Fakat bilindiğı gibi gebelikteki insülin rezistansının gelişimi komplekstir; çünkü plasenta, insülinin maternal duyarlılığını azaltan steroid ve peptid hormonların sentez ve sekresyonunda görev almaktadır. Gebelikte, maternal metabolizma artışı ve fetoplasental ihtiyacın olması kalori ihtiyacını arttırmaktadır. Yine gebelikte artan östrojen ve progesterondan dolayı pankreasta

β -hücre hiperplazisi oluşur ve insülinin glukoza cevabı artmıştır. Glukozun periferik tüketilmesindeki artış annenin açlık kan şekerinde düşüşe neden olmaktadır. Gebeliğin ilk trimestirinde sıklıkla hipoglisemi, 2. trimestirde katabolik faz gerçekleşir. Human plasental laktojen (hPL) artmıştır ve plasenta kitlesiyle doğru orantılıdır (86).

hPL, insülin salındığı halde hücrelerin insüline duyarlılığını azaltarak insülin rezistansı yapar ve gliseminin artmasıyla diyabetojenik etki görülür. Gebelikte insülin reseptörlerinde azalma yoktur. Ancak gebelik öncesinde yeterli insülin sağlayabilen, gebelikte insülin rezistansı artışını tolere edemeyen kadında gestasyonel diyabet oluşmaktadır (87).

3.3.2.1. Diyabetin Fetus ve Yenidoğana Etkileri

3.3.2.1.1. Makrozomi :

Takipsiz diyabetik gebede sıkça görülen bir komplikasyondur ve klinik olarak makrozomi fetal ağırlığın 4000-5000 gr ve üstünde olması olarak tanımlanmıştır. Bugün makrozomiye; gebelik yaşına göre büyük bebek demek doğru sayılmaktadır (88). LGA, gebelik yaşına göre beklenen fetal ağırlığın % 90 persantilin üzerinde olmasıdır. Makrozomi multifaktöryel etkiyle gelişir. Fetusun gelişimi süresince hormon bağımlı ve hormon bağımsız mekanizmalar vardır. Hormon bağımlı mekanizmada en önemli hormon insülinidir (89). İnsülin, intrauterin hayatta fetal büyümeyi önemli ölçüde etkilemektedir. İnsülin plasental bariyeri geçemediği için, fetus pankreas beta hücrelerinden gebeliğin 8-9. haftalarından itibaren salgılanmaktadır. Fetus karaciğerinde insülin reseptörleri, gebeliğin 19-25. gebelik haftasında maksimum seviyededir ve maksimum affinite son trimestirde olmaktadır. Makrozominin, rölatif bir fetal hipoksiye yol açarak

glukoz kullanımında değişiklik yaptığı ve böylece yağ hücrelerinde alfa-gliserofosfat sentezinin artışıyla fetal yağ dokusunda artış görüldüğü de rapor edilmiştir (90).

Yenidoğanda görülen diğer etkiler ise hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi ve fetal travmadır (90).

3.3.3. Makrozomik Fetus (Gebelik yaşına göre fazla doğum ağırlıklı fetuslar)

Fetal makrozomi veya gestasyon yaşına göre irilik, doğum ağırlığının 4000 gramın veya doksanncı persantilin üzerinde olması şeklinde tanımlanmaktadır. Fetal makrozomide birçok risk faktörü rol alır. Bu riskler; erkek cinsiyet, önceki kardeşte makrozomi, annede obezite, annede diyabet, yapısal nedenler ve Beckwith-Wiedemann sendromudur (88).

Maternal hipoinsülinemik ortamda buna cevap olarak artmış plazma glukozu, plasental difüzyon ile fetusa geçer. Artan fetal kan glukoz seviyeleri; fetal pankreas β -hücrelerinden insülin salınımına neden olmaktadır. Böylece fetal karaciğerde glikojen ve trigliserit sentezi artar. Bu artış fetusta ağırlık artışı ve makrozomi oluşturmaktadır (91).

Freinkel ve Metzger tarafından öne sürülen bu teoriye göre plazma glukozu artışının yanı sıra aminoasit ve lipit seviyelerindeki artış bu besinlerin plasenta diffüzyonuyla fetal dolaşıma geçmesi, 2. trimestirde oluşan anabolik etkiyle aşırı ve erken insülin salınımına neden olmaktadır (91). Makrozomi gelişimi, maternal dolaşımda minimal plazma glukoz seviyesi artışında bile görülmektedir (92).

3.3.4. Intrauterin Gelişme Geriliği (IUGR)

Doğum ağırlığı gebelik yaşına göre 10. persantilin altında olan bebekler olarak tanımlanmaktadır (93).

3.4. Çalışmanın Amacı

İnsanlarda vücut ağırlığındaki küçük değişiklikler serum leptin düzeyinde büyük değişikliklere yol açmaktadır. Gebelik vücut ağırlığının ve bir çok hormonal, hematolojik dengenin değiştiği fizyolojik bir durumdur. Leptin de gebelik boyunca değişkenlik gösteren hormonlardan biri olup diurnal ve pulsatil olarak salınmaktadır (12). Gebelik süresince 3-4 misli artan leptinin fizyolojik rolü net olarak bilinmemektedir (94). Fakat plasental doku ve yenidoğanın kanındaki yüksek leptin seviyelerinin, hem uterus içi fetal büyüme ve gelişmesine hem de yenidoğanın büyüme ve gelişmesine katkısı olduğu rapor edilmektedir (95). Bu etkide çinkonun da regülatör olarak görev yaptığı bildirilmektedir (70).

Tüm bunlara rağmen gestasyonel hipertansif hastalığı olan annelerde ve çocuklarında serum çinko ve leptinin rolü ise henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Dolayısı ile bu tez, hem maternal hem de yenidoğanların arteriel ve venöz kanlarında leptin ve çinko miktarlarının taramasını yaparak aşağıdaki belirtilen durumlara açıklık getirmeyi amaçlamaktadır.

1- Normal ve patolojik gebeliklerde [hipertansif gebelik, Diyabetik gebelik, IUGR, Makrozomik (Gebelik yaşına göre iri fetaller)] maternal ve fetal leptin ve çinko düzeylerinin değişip değişmediği ve leptin ile çinko arasında ilişki olup olmadığı,

2- Normal ve patolojik gebeliklerde intrauterin cinsiyet farklılıkları ile yenidoğanların leptin ve çinko düzeylerinin etkileşimi ve aralarındaki ilişki.

4.GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Çalışma Deneklerinin Seçimi

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ile Elazığ Sarahatun Doğumevi'ne gelen toplam 200 gebe brakial ven ve 200 yenidoğan göbek kordonlarından (arter-ven) kan alındı. Numuneler derhal 4000 rpm de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Hasta serumlarında glukoz, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri ölçüldükten sonra kalan serumlar çinko ile leptin seviyeleri analiz edilinceye kadar -70 °C de saklandı. EDTA'lı tüplere alınan kanlarda ise hematokrit (Hct) düzeylerine bakıldı. Çalışmaya başlanmadan önce Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay (Onay No: 13, 28.11.2002) alındı ve hastalar bilgilendirildi. Gebe kadınlar seçilirken birbirine yakın VKI ve aynı zaman dilimlerine (6:⁰⁰ - 12:⁰⁰) rastlayan (leptinin sirkadien ritmi nedeniyle) doğumlar olmasına dikkat edildi. Gebelerin demografik (yaş, parite vs) özellikleri not edildi, sistolik ve diastolik kan basınçları ölçüldü. Çalışmada gestasyonel diyabetik (n=33), hafif preeklampitik (n=34), şiddetli preeklampitik (n=33), İUGR fetusu olan gebelik (n=33), makrozomik fetusu olan gebelik (n=33) ve normal (kontrol) gebelik (n=34) olmak üzere 6 grup oluşturuldu. Bu grupları oluşturulmasında bir kadın doğum uzmanından yardım alındı. Sınıflandırmada dikkate alınan kriterler şunlardır:

4.2.Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel diyabetes mellitus, ilk kez gebelikte saptanan karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanmaktadır. Gestasyonel diyabet gebeliğin geç dönemlerinde görüldüğü için, 1. trimestirde saptanan diyabet, pregestasyonel diyabet olarak adlandırılmaktadır (96).

24-28. gebelik haftaları arası tüm gebelere 1 saat 50 gram oral glukoz testi yapılmaktadır. 140 mg/dl üzeri olgular 100 gr'lık 3 saat oral glukoz tolerans testine (OGTT) aday olmaktadır (97).

4.2.1. Gestasyonel Diyabet Tanı Kriterleri

1990 yılında Chicago Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus Universal tarama programında, 24-28 gebelik haftaları arası tüm gebelere 1 saat 50 g oral glukoz testi önerilmiştir. Bu tarama testi için kabul edilen eşik değer hakkında tam bir fikir birliği olmayıp, 140 mg/ dl ve üzeri olgular 100 gr'lık OGTT'ye aday olmaktadır. 140 mg/dl eşik değeri esas alındığında, olguların yaklaşık % 10-15'inde 3 saatlik 100 g OGTT'ye geçilmektedir. Bu testin uygulandığı gebelerin % 20-40'ı gestasyonel diyabet tanısı almaktadır(Tüm test edilen gebelerin yaklaşık % 7'si) (86). Hastaları seçerken alınan tanı kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu kriterlerden en az 2 tanesinin bulunması halinde gestasyonel diyabet tanısı konulur.

Tablo 2. Gestasyonel diyabet için anormal OGTT kriterleri

Ölçüm Zamanı	Venöz Tam Kan
Açlık	90 mg/dl
1. saat	155 mg/dl
2. saat	165 mg/dl
3. saat	140 mg/dl

4.3. Preeklamps

4.3.1 Hafif Preeklamps Tanı Kriterleri

Gebelik öncesi kan basıncı ölçümü yapılmamışsa, kan basıncı 140/90 mmHg veya gebelik öncesi ölçüm yapılmışsa, diastolik basıncın 15 mmHg, sistolik basıncın 30 mmHg artışı dikkate alındı. Proteinüri 0.3-2 g/24 saat

arasındaydı. Gebelerde baş ağrısı, görme bozukluğu, epigastriumda ağrı şikayeti yoktu ve 24 saatlik idrar miktarı 400 ml'nin üzerindeydi.

Gebelerin laboratuvar bulgularında serum kreatinini normaldi, hiperbilirubinemi ve trompositopeni görülmedi. Ayrıca karaciğer enzimlerinde yükselme yoktu.

4.3.2. Ağır (Şiddetli) Preeklampsia Tanı Kriterleri

Gebelerde kan basıncı 160/110 mmHg üzerindeydi veya diastolik kan basıncı 110 mmHg'yi geçmişti, proteinüri 5g/24 saat'ten fazlaydı, 24 saatlik idrar miktarı 400 ml'nin altındaydı. Gebelerde hemolize bağlı hiperbilirubinemi ve trombositopeni görülmekteydi. Serum kreatinini ve karaciğer enzimlerinde yükselme tespit edildi. Bazı gebelerin fetuslarında gelişme geriliği görüldü ve pulmoner ödem ve siyanoz tabloya eşlik etti. Preeklampsia tanı kriterleri tablo 3'te kısaca özetlenmiştir.

Tablo 3. Preeklampsia tanı kriterleri

HAFİF PREEKLAMPSİ	AĞIR PREEKLAMPSİ	EKLAMPSİ	HELLP SENDROMU
Kan Basıncı 140/90 mmHg	Kan Basıncı 160/110 mmHg veya Diastolik basınç 110 mmHg'dan fazla	Konvülsiyon	Hemoliz (H)
Diastolik Basıncı 15 mmHg artış	Proteinüri 2 g'dan fazla/24 saat	Preeklampsia tablosu eşlik eder	Yükselmiş karaciğer enzimleri (EL)
Sistolik basınçta 30 mmHg artış	İdrar miktarı 400 ml'den az /24 saat		Düşük trombosit sayısı (LP)
Proteinüri 0,3-2 g/24 saat	Hiperbilirubinemi, trombositopeni		
İdrar miktarı 400 ml'den fazla/24 Saat	Serum kreatinini artışı		
	Karaciğer enzimlerinde artış		
	Fetusta gelişme geriliği		
	Pulmoner ödem, siyanoz		

4.4. İntrauterin Gelişme Geriliği (IUGR)

Doğum ağırlığı gebelik yaşına göre 10. persantilin altında olan yenidoğanların umbilikal kord arter-veninden kan alındı.

4.5. Makrozomik Fetus

Fetal makrozomi veya gestasyon yaşına göre iri yenidoğan veya doğum ağırlığının 4000 gramın veya doksanuncu persantilin üzerinde olan yenidoğanların umbilikal kord arter-venlerinden kan alındı.

4.6. Kontrol Grubu Kriterleri

Kronik hastalığı olmayan, sigara, alkol ve herhangi bir ilaç kullanmayan ve gebeliği normal seyreden 37-39. gestasyonel haftadaki 34 gebeyi kontrol grubumuza dahil ettik.

4.7. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Araştırmamızda kullanılan bileşikler kimyaca analitik saflıkta olup bunların adları, formülleri ve temin edildikleri firmalar aşağıda gösterilmiştir.

4.8. Kullanılan Cihazlar

Kullanılan aletlerin adları, ve özellikleri ve temin edildikleri firmalar aşağıda gösterilmiştir:

- Santrifüj (JOUAN B4i, Fransa)
- Atomik absorbsiyon spektrofotometresi (SHIMADZU AA-6701F)
- ELISA cihazı (TRİTURUS, Barselona, İspanya)
- Dijital boy ölçerli tartı aleti (boy ve kilo ölçümü için)

4.9. Leptin Düzeyi Ölçümü:

Leptin sandwich ELISA yöntemine dayalı solid faz Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) tekniğiyle DRG leptin kiti (DRG International,

Inc.USA) kullanılarak ölçüldü. Leptinde kullanılan ELISA cihazı: TRITURUS, Barselona, İspanya üretilmiştir. Mikrotiter kuyucuklar monoklonal antileptin antikoruyla kaplanmıştır. Endojen leptin içeren hasta örneği, spesifik bir rabbit antileptin antikoru ile kaplı kuyucukta inkube edildi.

Bir sandwich kompleksi oluştu. İnkubasyondan sonra bağlanmayan materyal yıkanarak atıldı ve bağlı leptini tespit etmek için antirabbit peroksidaz konjugatı eklendi. Substrat solüsyonunun eklenmesiyle oluşan rengin yoğunluğu, hasta örneğindeki leptin konsantrasyonuyla orantılıydı.

4.9.1. Ölçüm Tekniği:

1. Kuyucuklara 15'er µl standart, kontrol, örnek bırakıldı.
2. Her bir kuyucuğa 100 µl ölçüm tamponu ilave edildi.
3. 2 saat oda sıcaklığında inkube edildi.
4. Kuyucukların içeriği boşaltıldı. Kuyucuklar, 300 µl sulandırılmış yıkama solüsyonuyla 3 kez yıkandı.
5. Kuyucuklara 100 µl spesifik rabbit antikoru eklendi.
6. Oda sıcaklığında 30 dakika inkube edildi.
7. Kuyucukların içeriği boşaltılır. Kuyucuklar 300 µl sulandırılmış yıkama solüsyonuyla 3 kez yıkandı.
8. Her bir kuyucuğa 100 µl enzim kompleksi (HRP) eklendi.
9. Oda sıcaklığında 30 dakika inkube edildi.
10. Kuyucukların içeriği boşaltıldı. Kuyucuklar 300 µl sulandırılmış yıkama solüsyonuyla 3 kez yıkandı.
11. Herbir kuyucuğa 100 µl substrat solüsyonu ilave edildi.

12. Oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildi. Herbir kuyucuğa belirli zaman aralıklarıyla 50 µl stop solüsyonu ilave edilerek enzimatik reaksiyon durdurulup ve 450 nm’de kuyucukların absorbansı belirlendi.

4.10.Çinko (Zn) Tayini

Zn analizi SHIMADZU marka AA-6701F model Atomik Absorbsiyon spektrofotometresi ile yapıldı. Atomik absorbsiyon spektrofotometre ile Zn tayininin bütün aşamalarında plastik tüpler kullanıldı. Bu metoda göre (98) çinko tayini için deiyonize su ile beş kat sulandırılmış serum, atomik absorbsiyon alevine aspire edildi ve elde edilen sinyaller gliserol ile sulandırılarak (5 ml/dl) hazırlanmış çinko standardı ile mukayese edilerek örnekteki çinko düzeyi tespit edildi.

4.10.1. Ayıraçlar

1. Sulandırılmış gliserol: 50 ml saf gliserol deiyonize su ile litreye tamamlanarak hazırlandı. Çalışma standartlarının hazırlanmasında bu ayıraç kullanıldı.

2. Stok Standart: Konsantrasyonu belli (1g/l) ve ticari olarak hazırlanmış standart kullanıldı.

3. Çalışma standartları: Stok standarttan 25, 50, 100, 200 µg/L Zn konsantrasyonlarında çalışma standartları hazırlanarak çalışma grafiği çizildi.

4.10.2. Cihazda Gerekli Şartlar

Çinko için seçilecek dalga boyu 213.9, yarık genişliği (slit width) 0.5 nm ve yakıcı gaz karışımı olarak hava-asetilen karışımı kullanıldı.

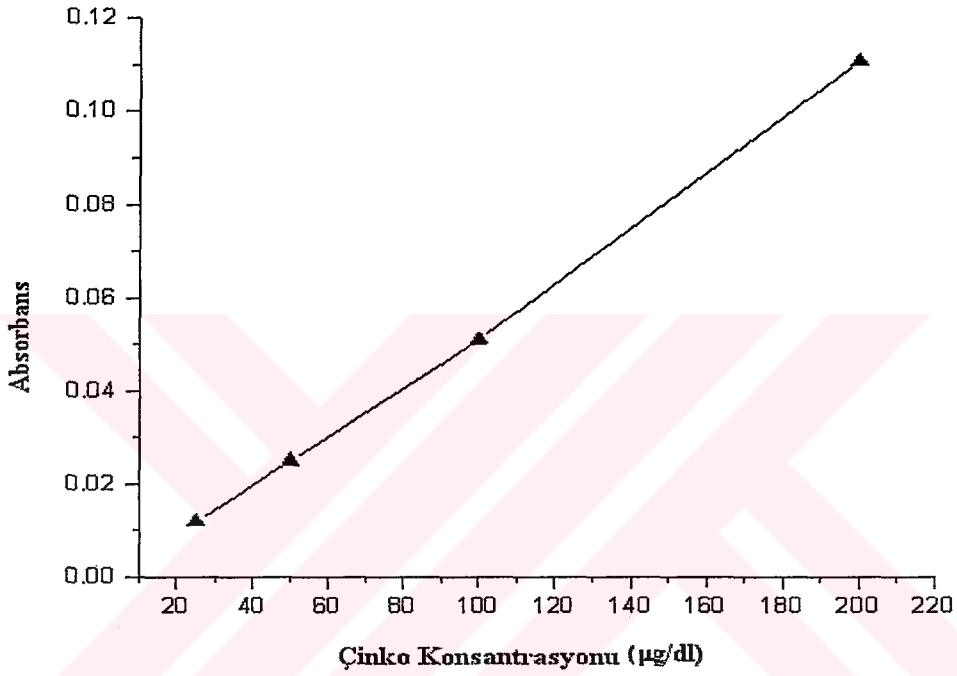
4.10.3. İşlem

1. Serum oda ısısına getirilip dikkatlice karıştırıldı.

2. 0.5 ml örnek 16-mm'lik plastik test tüpüne alınıp deiyonize su ile 2.0ml'ye tamamlanarak dikkatlice karıştırıldı.

3. Cihazın ön hazırlıkları yapılarak cihaz hazırlandı.

4. Standartlar sırası ile aspire edilerek kararlı bir absorbsiyon elde edildi ($\pm 0.002A$). Sonuçların değerlendirilmesi için çalışma grafiği çizilerek örneklerin aspirasyonu yapıp çinko sonuçları alındı.



Şekil 2. Çinko kalibrasyon eğrisi.

4.11. İstatistiksel Analiz

Çalışma sonucunda elde edilen veriler ortalama $\pm$ standart sapma (standart deviation=SD) olarak verildi. Gruplar arasındaki sürekli verilerin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA, Post-hoc testleri olarak da Tukey-B testleri) kullanıldı ve $p < 0,05$ olarak değerler anlamlı kabul edildi. Gruplar arası korelasyonun değerlendirilmesinde sperman korelasyon testi kullanıldı. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 12.00 paket programı kullanıldı.

5. BULGULAR

5.1. Grupların Demografik Özellikleri:

200 gebenin demografik bilgileri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir

Tablo 4. Grupların demografik özellikleri

Gruplar	Grup 1 (n=33)	Grup 2 (n= 34)	Grup 3 (n=33)	Grup 4 (n=33)	Grup 5 (n=33)	Grup 6 (n=34)
Yaş	30.24±4.42	28.35±7.41	29.42±8.68	25.76±6.08	28.15±5.90	26.12±5.00
Parite	3	2	2	1	2	2
Gestasyonel Hafta	37.55±1.35	36.25±1.83	35.25±1.95	35.02±1.74	39.58±1.34	38.34±1.11
Maternal Sistolik Basınç (mmHg)	109.55±8.33	142.80±9.31	164.85±11.8	121.52±17.7	116.67±18.3	110.59±7.76
Maternal Diastolik Basınç (mmHg)	65.91±6.05	91.62±8.85	113.03±8.83	76.06±15.10	70.61±10.59	66.47±6.91

Grup 1: Gestasyonel Diyabet, Grup 2: Hafif Preeklampsi, Grup 3: Şiddetli Preeklampsi, Grup 4: IUGR fetusu olan gebe, Grup 5: Makrozomik fetusu olan gebe, Grup 6: Kontrol grubu.

5.2. Gruplarda Biyokimyasal ve Hematolojik Parametreler:

200 gebede bazı biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin ölçüm sonuçları Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Gruplarda biyokimyasal ve hematolojik parametreler

Gruplar	Grup 1 (n=33)	Grup 2 (n= 34)	Grup 3 (n=33)	Grup 4 (n=33)	Grup 5 (n=33)	Grup 6 (n=34)
Glukoz	92.94±26.05	101.68±21.96	96.76±31.14	91.94±22.87	91.64±19.48	90.79±15.17
Hct	33.82±3.87	36.97±5.64	34.98±4.32	32.91±5.14	36.42±3.95	33.95±3.05
AST	17.21±4.31	24.97±5.57	50.48±7.27	23.09±7.84	21.52±6.90	19.94±6.79
ALT	15.30±4.10	26.56±5.43	39.39±9.30	17.14±4.65	16.61±5.23	15.94±5.06

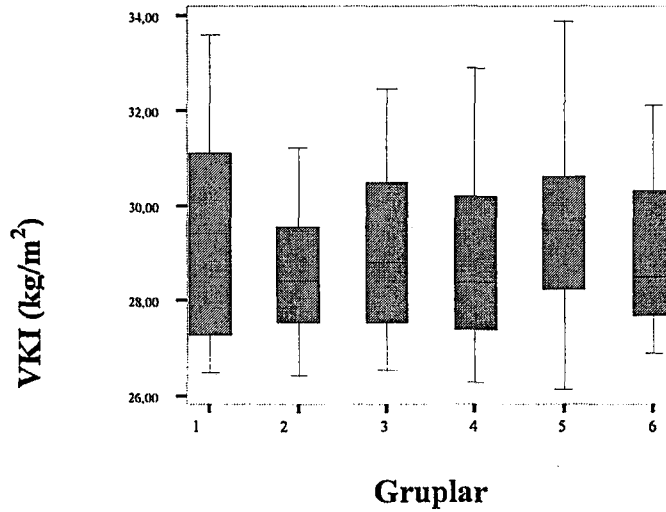
Grup 1: Gestasyonel Diyabet, Grup 2: Hafif Preeklampsi, Grup 3: Şiddetli Preeklampsi, Grup 4: IUGR fetusu olan gebe, Grup 5: Makrozomik fetusu olan gebe, Grup 6: Kontrol grubu.

5.3.Grupların Vücut Kitle İndekslerinin Karşılaştırılması:

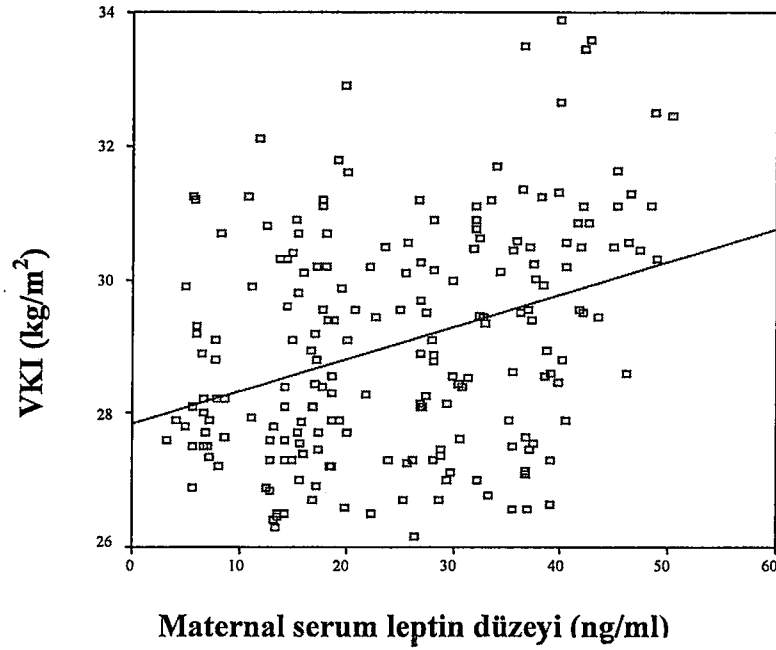
200 gebenin VKI arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 6, Şekil 3). Fakat gebe vücut kitle indeksiyle maternal venöz leptin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı ($p < 0.05$, $r = 0.348$) (Şekil 3). Gebe vücut kitle indeksiyle maternal venöz çinko düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır. ($p > 0.05$, $r = -0.008$)

Tablo 6. Grupların vücut kitle indeksi düzeyleri

Grup	n	VKI (kg/m^2)	
		Ortalama $\pm$ SD	
1 Gestasyonel Diyabet	33	29.32 $\pm$ 2.04	
2 Hafif Preeklampsi	34	28.58 $\pm$ 0.22	
3 Ağır Preeklampsi	33	29.02 $\pm$ 1.67	
4 IUGR	33	28.91 $\pm$ 1.82	
5 Makrozomik fetus	33	29.54 $\pm$ 1.80	
6 Sağlıklı/ kontrol gebelik	34	28.98 $\pm$ 1.47	



Şekil 3. Grupların vücut kitle indeksleri.



Şekil 4. Gebe VKI ile leptin düzeyleri arasındaki ilişki ($p<0.05$, $r=0.348$, $n=200$)

5.4. Grupların Maternal Serum Leptin Düzeyleri:

Serum leptin düzeyleri gestasyonel diyabetik gebe grubunda (33.34 ± 7.52 ng/ml); sağlıklı (8.08 ± 3.17 ng/ml), hafif preeklampitik (19.18 ± 4.12 ng/ml) ve IUGR fetusu olan (16.27 ± 3.09 ng/ml) gebe gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p<0.05$); ağır preeklampitik gebe grubuna göre (40.65 ± 4.35 ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı düşük ($p<0.05$); makrozomik fetusu olan gebe grubuna göre (32.13 ± 4.39 ng/ml) ise anlamlı olmayan yüksek ($p>0.05$) olarak bulundu (Şekil 5, Tablo 7).

Hafif preeklampitik gebe grubunda serum leptin düzeyi (19.18 ± 4.12 ng/ml); sağlıklı gebe grubuna göre (8.08 ± 3.17) istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p<0.05$) bulundu. Ağır preeklampitik (40.65 ± 4.35 ng/ml) ve makrozomik

fetusu olan gebe gruplarına göre (32.13 ± 4.39 ng / ml) anlamlı düşük ($p<0.05$) olarak bulundu. IUGR fetusu olan gebe grubuna göre (16.27 ± 3.09 ng/ml) anlamlı olmayan yükseklik görüldü ($p>0.05$) (Şekil 5, Tablo 7).

Ağır preeklampitik gebe grubunda serum leptin düzeyi (40.65 ± 4.35 ng/ml); sağlıklı (8.08 ± 3.17 ng/ml), IUGR fetusu olan (16.27 ± 3.09 ng/ml) ve makrozomik fetusu olan (32.13 ± 4.39 ng/ml) gebe gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$) (Şekil 5, Tablo 7).

IUGR fetusu olan gebe grubunda serum leptin düzeyi (16.27 ± 3.08 ng/ml); sağlıklı (8.08 ± 3.17 ng/ml) ve makrozomik fetusu olan (32.13 ± 4.39 ng/ml) gebe gruplarına göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p<0.05$) (Şekil 5, Tablo 7).

Makrozomik fetusu olan gebe grubunda serum leptin düzeyi (32.13 ± 4.39 ng/ml), sağlıklı gebe grubuna göre (8.08 ± 3.17 ng/ml) anlamlı yüksek ($p<0.05$) olarak bulundu (Şekil 5, Tablo 7).

Sağlıklı gebe grubuna kıyasla gestasyonel diyabetik gebelerde maternal venöz leptin düzeyi 3 kat, hafif preeklampitik gebelerde 2 kat, şiddetli preeklampitik gebelerde 5 kat, IUGR fetusu olan gebelerde 2 kat ve makrozomik fetusu olan gebelerde 3 kat artış saptanmıştır.

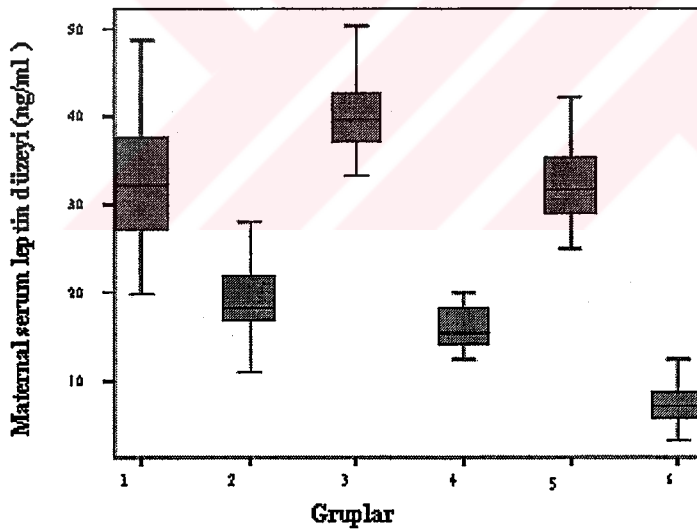
Tablo 7. Grupların maternal serum leptin düzeyleri

		Serum leptin düzeyi (ng/ml)	
Grup		n	Ortalama $\pm$ SD
1	Gestasyonel diyabet	33	33.34 $\pm$ 7.52
2	Hafif preeklampsi	34	19.18 $\pm$ 4.12 ^a
3	Ağır preeklampsi	33	40.65 $\pm$ 4.35 ^{a,b}
4	IUGR	33	16.27 $\pm$ 3.09 ^{a,c}
5	Makrozomik fetus	33	32.13 $\pm$ 4.39 ^{b,c,d}
6	Sağlıklı/ kontrol gebelik	34	8.08 $\pm$ 3.17 ^{a,b,c,d,e}

^a: p<0.05, Grup 1 ile karşılaştırıldığında; ^b: p<0.05, Grup 2 ile karşılaştırıldığında

^c: p<0.05, Grup 3 ile karşılaştırıldığında; ^d: p<0.05, Grup 4 ile karşılaştırıldığında;

^e: p<0.05, Grup 5 ile karşılaştırıldığında.



Şekil 5. Grupların maternal serum leptin düzeyleri.

5.5. Grupların Maternal Serum Çinko Düzeyleri:

Ortalama maternal serum çinko düzeyleri gestasyonel diyabetik gebe grubunda ($48.87 \pm 8.20 \mu\text{g/dl}$); sağlıklı ($80.62 \pm 15.08 \mu\text{g/dl}$), hafif preeklampsik

($57.31 \pm 9.96 \mu\text{g/dl}$), ağır preeklampitik ($63.20 \pm 13.43 \mu\text{g/dl}$) ve makrozomik fetusu olan ($85.45 \pm 13.23 \mu\text{g/dl}$) gebe gruplarına göre anlamlı düşük olarak bulundu ($p<0.05$). IUGR fetusu olan ($56.83 \pm 9.90 \mu\text{g/dl}$) gebe grubuna göre ise anlamlı olmayan düşüklük görüldü ($p>0.05$) (Şekil 6, Tablo 8).

Hafif preeklampitik gebe grubunda serum çinko düzeyi ($57.31 \pm 9.96 \mu\text{g/dl}$); sağlıklı ($80.62 \pm 15.08 \mu\text{g/dl}$) ve makrozomik fetusu olan ($85.45 \pm 13.23 \mu\text{g/dl}$) gebe gruplarına göre anlamlı düşük olarak bulundu ($p<0.05$). Ağır preeklampitik gebe grubuna göre ($63.20 \pm 13.43 \mu\text{g/dl}$) anlamsız düşük ($p>0.05$) ve IUGR fetusu olan gebe grubuna göre ($56.83 \pm 9.90 \mu\text{g/dl}$) anlamsız yüksek ($p>0.05$) bulundu (Şekil 6, Tablo 8).

Ağır preeklampitik gebe grubunda serum çinko düzeyi ($63.20 \pm 13.43 \mu\text{g/dl}$); sağlıklı ($80.62 \pm 15.08 \mu\text{g/dl}$) ve makrozomik fetusu olan ($85.45 \pm 13.23 \mu\text{g/dl}$) gebe gruplarına göre anlamlı düşük olarak bulundu ($p<0.05$). IUGR fetusu olan gebe grubuna göre ($56.83 \pm 9.90 \mu\text{g/dl}$) ise anlamsız yükseklik görüldü ($p>0.05$), (Şekil 6, Tablo 8).

IUGR fetusu olan gebe grubunda serum çinko düzeyi ($56.83 \pm 9.90 \mu\text{g/dl}$) sağlıklı ($80.62 \pm 15.08 \mu\text{g/dl}$) ve makrozomik fetusu olan ($85.45 \pm 13.23 \mu\text{g/dl}$) gebe gruplarına göre anlamlı düşük ($p<0.05$) olarak bulundu (Şekil 6, Tablo 8).

Makrozomik fetusu olan gebe grubunda serum çinko düzeyi ($85.45 \pm 13.23 \mu\text{g/dl}$), sağlıklı gebe grubuna göre ($80.62 \pm 15.08 \mu\text{g/dl}$) anlamsız yüksek ($p>0.05$) olarak bulundu (Şekil 6, Tablo 8).

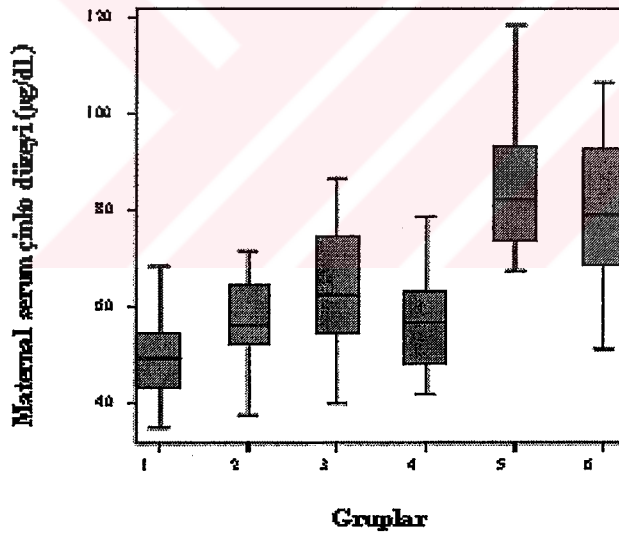
Sağlıklı gebe grubuna kıyasla gestasyonel diyabetik gebelerde maternal venöz çinko düzeyi 0.6 kat, hafif preeklampitik gebelerde 0.7 kat, ağır preeklampitik gebelerde 0.85 kat ve IUGR fetusu olan gebelere 0.7 kat azalmış; makrozomik fetusu olan gebelerde ise 1.06 kat artmıştır.

Tablo 8. Grupların maternal serum çinko düzeyleri

		Serum çinko düzeyi (µg/dl)	
Grup		n	(Ortalama ± SD)
1	Gestasyonel diyabet	33	48.87 ± 8.20
2	Hafif preeklampsi	34	57.31 ± 9.96 ^a
3	Ağır preeklampsi	33	63.20 ± 13.43 ^a
4	IUGR	33	56.83 ± 9.90
5	Makrozomik fetus	33	85.46 ± 13.23 ^{a,b,c,d}
6	Sağlıklı/ kontrol gebelik	34	80.62 ± 15.08 ^{a,b,c,d}

^a: p<0.05, Grup 1 ile karşılaştırıldığında; ^b: p<0.05, Grup 2 ile karşılaştırıldığında

^c: p<0.05, Grup 3 ile karşılaştırıldığında; ^d: p<0.05, Grup 4 ile karşılaştırıldığında;



Şekil 6. Grupların maternal serum çinko düzeyleri

5.6. Gruplardaki Yenidoğanların Arteriyel Kord Kanı Leptin Düzeyleri:

Arteriyel kord kanı leptin düzeyleri gestasyonel diyabetik yenidoğan grubunda (7.28 ± 1.33 ng/ml); sağlıklı (3.69 ± 0.75 ng/ml), hafif preeklampsik

(5.45 ± 1.23 ng/ml) ve IUGR olan (1.78 ± 0.38 ng/ml) yenidoğan gruplarına göre anlamlı yükseklik görüldü ($p < 0.05$). Ağır preeklampitik yenidoğan grubuna göre (7.45 ± 1.69 ng/ml) anlamsız düşük ($p > 0.05$) ve makrozomik yenidoğan grubuna göre ise (13.08 ± 1.90 ng/ml) anlamlı düşük ($p < 0.05$) olarak bulundu (Şekil 7, Tablo 9).

Hafif preeklampitik yenidoğan grubunda arteriyel kord kanı leptin düzeyi (5.45 ± 1.23 ng/ml); sağlıklı (3.69 ± 0.75 ng/ml) ve IUGR olan (1.78 ± 0.38 ng/ml) yenidoğan gruplarına göre anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$). Ağır preeklampitik (7.45 ± 1.69 ng/ml) ve makrozomik (13.08 ± 1.90 ng/ml) yenidoğan gruplarına göre anlamlı düşük ($p < 0.05$) olarak bulundu (Şekil 7, Tablo 9).

Ağır preeklampitik yenidoğan grubunda arteriyel kord kanı leptin düzeyi (7.45 ± 1.69 ng/ml); sağlıklı (3.69 ± 0.75 ng/ml) ve IUGR olan (1.78 ± 0.38 ng/ml) yenidoğan gruplarına göre anlamlı yüksek ($p < 0.05$); makrozomik (13.08 ± 1.90 ng/ml) yenidoğan grubuna göre ise anlamlı düşük ($p < 0.05$) olarak bulundu (Şekil 7, Tablo 9).

IUGR olan yenidoğan grubunda arteriyel kord kanı leptin düzeyi (1.78 ± 0.38); sağlıklı (3.69 ± 0.75 ng/ml) ve makrozomik (13.08 ± 1.90 ng/ml) yenidoğan gruplarına göre anlamlı düşük ($p < 0.05$) olarak bulundu (Şekil 7, Tablo 9).

Makrozomik yenidoğan grubunda arteriyel kord kanı leptin düzeyi (13.08 ± 1.90 ng/ml), sağlıklı yenidoğan grubuna göre (3.69 ± 0.75 ng/ml) anlamlı yüksek ($p < 0.05$) olarak bulundu (Şekil 7, Tablo 9).

Sağlıklı yenidoğan grubuna kıyasla gestasyonel diyabetik yenidoğanlarda ortalama arteriyel kord kanı leptin düzeyi 2.3 kat, hafif preeklampitik yenidoğanlarda 1.7 kat, şiddetli preeklampitik yenidoğanlarda 2.3 kat ve

makrozomik yenidoğanlarda 4.3 kat artmış; IUGR olan yenidoğanlarda ise 0.16 kat azalmıştır.

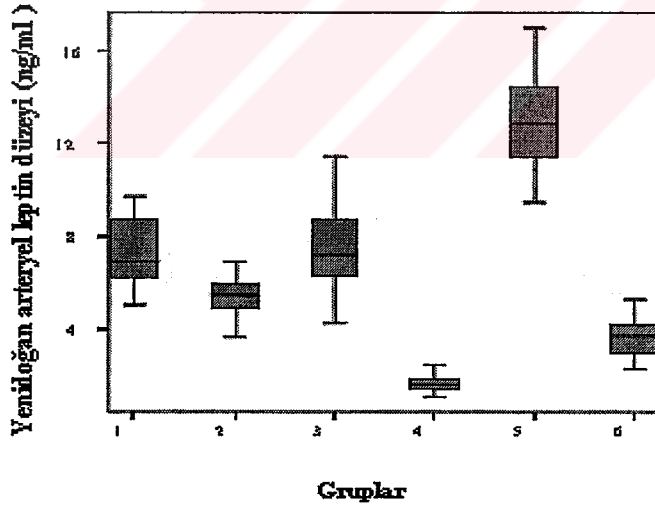
Tablo 9. Grupların yenidoğan arteriyel leptin düzeyleri

Grup	n	Arteriyel leptin düzeyi (ng/ml) (Ortalama $\pm$ SD)
1 Gestasyonel diyabetik yenidoğan	33	7.28 $\pm$ 1.33
2 Hafif preeklampitik yenidoğan	34	5.45 $\pm$ 1.23 ^a
3 Ağır preeklampitik yenidoğan	33	7.45 $\pm$ 1.69 ^b
4 IUGR olan yenidoğan	33	1.78 $\pm$ 0.38 ^{a,b,c}
5 Makrozomik yenidoğan	33	13.08 $\pm$ 1.90 ^{a,b,c,d}
6 Sağlıklı yenidoğan	34	3.69 $\pm$ 0.75 ^{a,b,c,d,e}

^a: p<0.05, Grup 1 ile karşılaştırıldığında; ^b: p<0.05, Grup 2 ile karşılaştırıldığında

^c: p<0.05, Grup 3 ile karşılaştırıldığında; ^d: p<0.05, Grup 4 ile karşılaştırıldığında;

^e: p<0.05, Grup 5 ile karşılaştırıldığında.



Şekil 7. Grupların yenidoğan arteriyel leptin düzeyleri.

5.7. Gruplardaki Yenidoğanların Venöz Kord Kanı Leptin Düzeyleri:

Yenidoğan venöz kord kanı leptin düzeyleri; gestasyonel diyabetik yenidoğan grubunda (7.61 $\pm$ 1.28 ng/ml); sağlıklı (4.16 $\pm$ 0.76 ng/ml), hafif

preeklampitik (5.89 ± 1.16 ng/ml) ve IUGR olan (2.09 ± 0.30 ng/ml) yenidoğan gruplarına göre anlamlı yüksek ($p<0.05$); ağır preeklampitik yenidoğan grubuna göre (7.92 ± 1.62 ng/ml) anlamsız düşük ($p>0.05$) ve makrozomik yenidoğan grubuna göre (13.70 ± 1.85 ng/ml) anlamlı düşük olarak bulundu ($p<0.05$), (Şekil 8, Tablo 10).

Hafif preeklampitik yenidoğan grubunda venöz kord kanı leptin düzeyi (5.89 ± 1.16 ng/ml); sağlıklı (4.16 ± 0.76 ng/ml) ve IUGR olan (2.09 ± 0.30 ng/ml) yenidoğan gruplarına göre anlamlı yüksek ($p<0.05$); ağır preeklampitik (7.92 ± 1.62 ng/ml) ve makrozomik (13.70 ± 1.85 ng/ml) yenidoğan gruplarına göre anlamlı düşük olarak bulundu ($p<0.05$), (Şekil 8, Tablo 10).

Ağır preeklampitik yenidoğan grubunda venöz kord kanı leptin düzeyi (7.92 ± 1.62 ng/ml); sağlıklı (4.16 ± 0.76 ng/ml) ve IUGR olan (2.09 ± 0.30 ng/ml) yenidoğan gruplarına göre anlamlı yüksek ($p<0.05$); makrozomik yenidoğan grubuna göre ise (13.70 ± 1.85 ng/ml) anlamlı düşük olarak bulundu ($p<0.05$), (Şekil 8, Tablo 10).

IUGR olan yenidoğan grubunda venöz kord kanı leptin düzeyi (2.09 ± 0.30 ng/ml); sağlıklı (4.16 ± 0.76 ng/ml) ve makrozomik (13.70 ± 1.85 ng/ml) yenidoğan gruplarına göre anlamlı düşük olarak bulundu ($p<0.05$), (Şekil 8, Tablo 10).

Makrozomik yenidoğan grubunda venöz kord kanı leptin düzeyi (13.70 ± 1.85 ng/ml); sağlıklı yenidoğan grubuna göre (4.16 ± 0.76 ng/ml) anlamlı yüksek olarak bulundu ($p<0.05$), (Şekil 8, Tablo 10).

Sağlıklı yenidoğan grubuna göre gestasyonel diyabetik yenidoğanlarda kord kanı venöz leptin düzeyi 3.5 kat, hafif preeklampitik yenidoğanlarda 2.5 kat,

ağır preeklampitik yenidoğanlarda 3.5 kat ve makrozomik yenidoğanlarda 6.5 kat artmış; IUGR olan yenidoğanlarda ise 0.5 kat azalmıştır.

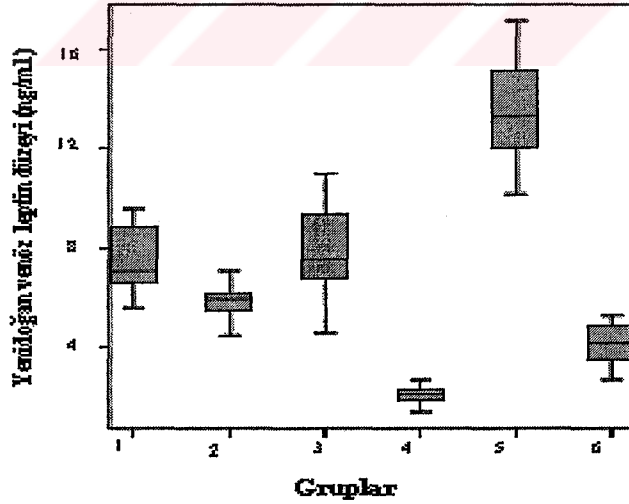
Tablo 10. Grupların yenidoğan venöz leptin düzeyi.

Grup	n	Venöz leptin düzeyi(ng/ml) (Ortalama $\pm$ SD)
1 Gestasyonel diyabetik yenidoğan	33	7.61 $\pm$ 1.28
2 Hafif preeklampitik yenidoğan	34	5.89 $\pm$ 1.16 ^a
3 Ağır preeklampitik yenidoğan	33	7.92 $\pm$ 1.62 ^b
4 IUGR olan yenidoğan	33	2.09 $\pm$ 0.30 ^{a,b,c}
5 Makrozomik yenidoğan	33	13.70 $\pm$ 1.85 ^{a,b,c,d}
6 Sağlıklı yenidoğan	34	4.16 $\pm$ 0.76 ^{a,b,c,d,e}

^a: p<0.05, Grup 1 ile karşılaştırıldığında; ^b: p<0.05, Grup 2 ile karşılaştırıldığında

^c: p<0.05, Grup 3 ile karşılaştırıldığında; ^d: p<0.05, Grup 4 ile karşılaştırıldığında;

^e: p<0.05, Grup 5 ile karşılaştırıldığında.



Şekil 8. Grupların yenidoğan venöz leptin düzeyleri.

5.8. Gruplardaki Yenidoğanların Arteriyel Kord Kanı Çinko

Düzeyleri:

Arteriyel kord kanı çinko düzeyleri gestasyonel diyabetik yenidoğan grubunda ($59.98 \pm 12.27 \mu\text{g/ dl}$); sağlıklı ($102.76 \pm 13.45 \mu\text{g/ dl}$), hafif preeklampitik ($75.05 \pm 11.76 \mu\text{g/ dl}$), ağır preeklampitik ($79.71 \pm 9.26 \mu\text{g/ dl}$), IUGR olan ($78.79 \pm 16.73 \mu\text{g/ dl}$) ve makrozomik ($97.38 \pm 14.95 \mu\text{g/ dl}$) yenidoğan gruplarına göre anlamlı düşük olarak bulundu ($p<0.05$), (Şekil 9, Tablo 11).

Hafif preeklampitik yenidoğan grubunda arteriyel kord kanı çinko düzeyi ($75.05 \pm 11.76 \mu\text{g/ dl}$); sağlıklı ($102.76 \pm 13.45 \mu\text{g/ dl}$) ve makrozomik yenidoğan gruplarına göre ($97.38 \pm 14.95 \mu\text{g/ dl}$) anlamlı düşük ($p<0.05$); ağır preeklampitik ($79.71 \pm 9.26 \mu\text{g/ dl}$) ve IUGR olan yenidoğan gruplarına göre ($78.79 \pm 16.73 \mu\text{g/ dl}$) anlamsız düşük olarak bulundu ($p>0.05$), (Şekil 9, Tablo 11).

Ağır preeklampitik yenidoğan grubunda arteriyel kord kanı çinko düzeyi ($79.71 \pm 9.26 \mu\text{g/ dl}$); sağlıklı ($102.76 \pm 13.45 \mu\text{g/ dl}$) ve makrozomik yenidoğan gruplarına göre ($97.38 \pm 14.95 \mu\text{g/ dl}$) anlamlı düşük ($p<0.05$); IUGR olan yenidoğan grubuna göre ($78.79 \pm 16.73 \mu\text{g/ dl}$) anlamsız yüksek olarak bulundu ($p>0.05$), (Şekil 9, Tablo 11).

IUGR olan yenidoğan grubunda arteriyel kord kanı çinko düzeyi ($78.79 \pm 16.73 \mu\text{g/ dl}$), sağlıklı ($102.76 \pm 13.45 \mu\text{g/ dl}$) ve makrozomik yenidoğan gruplarına göre ($97.38 \pm 14.95 \mu\text{g/ dl}$) anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$), (Şekil 9, Tablo 11).

Makrozomik yenidoğan grubunda arteriyel kord kanı çinko düzeyi ($97.38 \pm 14.95 \mu\text{g/ dl}$); sağlıklı yenidoğan grubuna göre ($102.76 \pm 13.45 \mu\text{g/ dl}$) anlamsız düşük olarak bulundu ($p>0.05$), (Şekil 9, Tablo 11).

Sağlıklı yenidoğan grubuna kıyasla gestasyonel diyabetik yenidoğanlarda arteriyel kord kanı çinko düzeyi 0.6 kat, hafif preeklampitik yenidoğanlarda 0.7 kat, şiddetli preeklampitik yenidoğanlarda 0.8 kat, IUGR olan yenidoğanlarda 0.8 kat ve makrozomik yenidoğanlarda 0.9 kat azalmıştır.

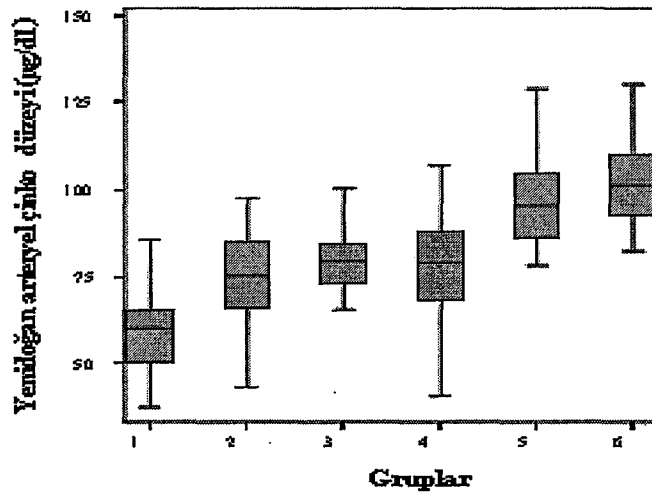
Yenidoğan doğum ağırlığıyla yenidoğan kord kanı arteriyel çinko düzeyi arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$, $r=0.036$; $n=200$).

Tablo 11. Grupların yenidoğan arteriyel çinko düzeyleri

Grup	n	Arteriyel çinko düzeyi ($\mu\text{g/dl}$) (Ortalama $\pm$ SD)
1 Gestasyonel diyabetik yenidoğan	33	59.98 $\pm$ 12.27
2 Hafif preeklampitik yenidoğan	34	75.05 $\pm$ 11.76 ^a
3 Ağır preeklampitik yenidoğan	33	79.71 $\pm$ 9.26 ^a
4 IUGR olan yenidoğan	33	78.79 $\pm$ 16.73 ^a
5 Makrozomik yenidoğan	33	97.38 $\pm$ 14.95 ^{a,b,c,d}
6 Sağlıklı yenidoğan	34	102.76 $\pm$ 13.45 ^{a,b,c,d}

^a: $p<0.05$, Grup 1 ile karşılaştırıldığında; ^b: $p<0.05$, Grup 2 ile karşılaştırıldığında

^c: $p<0.05$, Grup 3 ile karşılaştırıldığında; ^d: $p<0.05$, Grup 4 ile karşılaştırıldığında.



Şekil 9. Grupların yenidoğan arteriyel çinko düzeyleri.

5.9. Gruplardaki Yenidoğanlarının Venöz Kord Kanı Çinko Düzeyleri:

Yenidoğan venöz kord kanı çinko düzeyleri; gestasyonel diyabetik yenidoğan grubunda ($62.87 \pm 10.83 \mu\text{g/ dl}$); sağlıklı ($99.92 \pm 18.97 \mu\text{g/ dl}$), ağır preeklampitik ($74.77 \pm 13.67 \mu\text{g/ dl}$), IUGR olan ($79.76 \pm 14.83 \mu\text{g/ dl}$) ve makrozomik ($91.49 \pm 17.71 \mu\text{g/ dl}$) yenidoğan gruplarına göre anlamlı düşük ($p<0.05$); hafif preeklampitik yenidoğan grubuna göre ise ($71.02 \pm 18.23 \mu\text{g/ dl}$) anlamsız düşük olarak bulundu ($p>0.05$), (Şekil 10, Tablo 12).

Hafif preeklampitik yenidoğan venöz kord kanı çinko düzeyi ($71.02 \pm 18.23 \mu\text{g/ dl}$); sağlıklı ($99.92 \pm 18.97 \mu\text{g/ dl}$) ve makrozomik ($91.49 \pm 17.71 \mu\text{g/ dl}$) yenidoğan gruplarına göre anlamlı düşük ($p<0.05$); ağır preeklampitik ($74.77 \pm 13.67 \mu\text{g/ dl}$) ve IUGR olan ($79.76 \pm 14.83 \mu\text{g/ dl}$) yenidoğan gruplarına göre ise anlamsız düşük olarak bulundu ($p>0.05$), (Şekil 10, Tablo 12).

Ağır preeklampitik yenidoğan grubunda venöz kord kanı çinko düzeyi ($74.77 \pm 13.67 \mu\text{g/ dl}$); sağlıklı ($99.92 \pm 18.97 \mu\text{g/ dl}$) ve makrozomik ($91.49 \pm 17.71 \mu\text{g/ dl}$) yenidoğan gruplarına göre anlamlı düşük ($p<0.05$); IUGR olan yenidoğan grubuna göre ise ($79.76 \pm 14.83 \mu\text{g/ dl}$) anlamsız düşük olarak bulundu ($p>0.05$), (Şekil 10, Tablo 12).

IUGR olan yenidoğan grubunda venöz kord kanı çinko düzeyi ($79.76 \pm 14.83 \mu\text{g/ dl}$); sağlıklı ($99.92 \pm 18.97 \mu\text{g/ dl}$) ve makrozomik ($91.49 \pm 17.71 \mu\text{g/ dl}$) yenidoğan gruplarına göre anlamlı düşük olarak bulundu ($p<0.05$), (Şekil 10, Tablo 12).

Makrozomik yenidoğan grubunda venöz kord kanı çinko düzeyi ($91.49 \pm 17.71 \mu\text{g/ dl}$), sağlıklı ($99.92 \pm 18.97 \mu\text{g/ dl}$) yenidoğan grubuna göre anlamsız düşük olarak bulundu ($p>0.05$), (Şekil 10, Tablo 12).

Sağlıklı yenidoğan grubuna kıyasla gestasyonel diyabetik yenidoğanlarda venöz kord kanı çinko düzeyi 0.6 kat, hafif preeklampitik ve ağır preeklampitik yenidoğanlarda 0.7 kat, IUGR olan yenidoğanlarda 0.8 kat ve makrozomik yenidoğanlarda 0.9 kat azalmıştır.

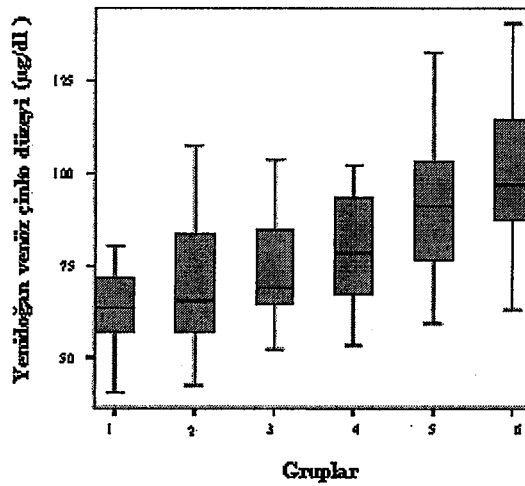
Yenidoğan doğum ağırlığı ile yenidoğan venöz kord kanı çinko düzeyi arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$, $r = 0.09$, $n= 200$).

Tablo 12. Grupların yenidoğan venöz çinko düzeyleri

Grup	n	Venöz çinko düzeyi ($\mu\text{g/dl}$) (Ortalama $\pm$ SD)
1 Gestasyonel diyabetik yenidoğan	33	62.87 ± 10.83
2 Hafif preeklampitik yenidoğan	34	71.02 ± 18.23
3 Ağır preeklampitik yenidoğan	33	74.77 ± 13.67^a
4 IUGR olan yenidoğan	33	79.76 ± 14.83^a
5 Makrozomik yenidoğan	33	$91.49 \pm 17.71^{a,b,c,d}$
6 Sağlıklı yenidoğan	34	$99.92 \pm 18.97^{a,b,c,d}$

^a: $p<0.05$, Grup 1 ile karşılaştırıldığında; ^b: $p<0.05$, Grup 2 ile karşılaştırıldığında

^c: $p<0.05$, Grup 3 ile karşılaştırıldığında; ^d: $p<0.05$, Grup 4 ile karşılaştırıldığında.



Şekil 10. Grupların yenidoğan venöz çinko düzeyleri.

5.10. Gruplardaki Yenidoğanların Doğum Ağırlığı:

Yenidoğan doğum ağırlığı, gestasyonel diyabetik yenidoğan grubunda (3.70 ± 0.41 kg); sağlıklı (3.06 ± 0.29 kg), hafif preeklampitik (2.91 ± 0.57 kg), ağır preeklampitik (2.60 ± 0.59 kg) ve IUGR olan (2.06 ± 0.29 kg) yenidoğan gruplarına göre anlamlı yüksek ($p<0.05$); makrozomik yenidoğan grubuna göre (4.20 ± 0.16 kg) anlamlı düşük olarak bulundu ($p<0.05$), (Şekil 11, Tablo 13).

Hafif preeklampitik yenidoğan grubunda doğum ağırlığı (2.91 ± 0.57 kg); sağlıklı yenidoğan grubuna göre (3.06 ± 0.29 kg) anlamsız düşük ($p>0.05$); ağır preeklampitik (2.60 ± 0.59 kg) ve IUGR olan (2.06 ± 0.29 kg) yenidoğan gruplarına göre anlamlı yüksek ($p<0.05$) ve makrozomik yenidoğan grubuna göre (4.20 ± 0.16 kg) anlamlı düşük olarak bulundu ($p<0.05$), (Şekil 11, Tablo 13).

Ağır preeklampitik yenidoğan grubunda doğum ağırlığı (2.60 ± 0.59 kg); sağlıklı (3.06 ± 0.29 kg) ve makrozomik (4.20 ± 0.16 kg) yenidoğan gruplarına göre anlamlı düşük ($p<0.05$); IUGR olan yenidoğan grubuna göre (2.06 ± 0.29 kg) anlamlı yüksek olarak bulundu ($p<0.05$), (Şekil 11, Tablo 13).

IUGR olan yenidoğan grubunda doğum ağırlığı (2.06 ± 0.29 kg); sağlıklı (3.06 ± 0.29 kg) ve makrozomik (4.20 ± 0.16 kg) yenidoğan gruplarına göre anlamlı düşük olarak bulundu ($p<0.05$), (Şekil 11, Tablo 13).

Makrozomik yenidoğan grubunda doğum ağırlığı (4.20 ± 0.16 kg) sağlıklı yenidoğan grubuna göre (3.06 ± 0.29 kg) anlamlı yüksek olarak bulundu ($p<0.05$), (Şekil 11, Tablo 13).

Sağlıklı yenidoğan grubu ile gestasyonel diyabetik yenidoğanlarda doğum ağırlığı aynı iken; hafif preeklampitik yenidoğanlarda 0.7 kat, ağır preeklampitik

yenidoğanlarda 0.9 kat ve IUGR olan yenidoğanlarda 0.7 kat azalmış; makrozomik yenidoğanlarda ise 1.4 kat artmıştır.

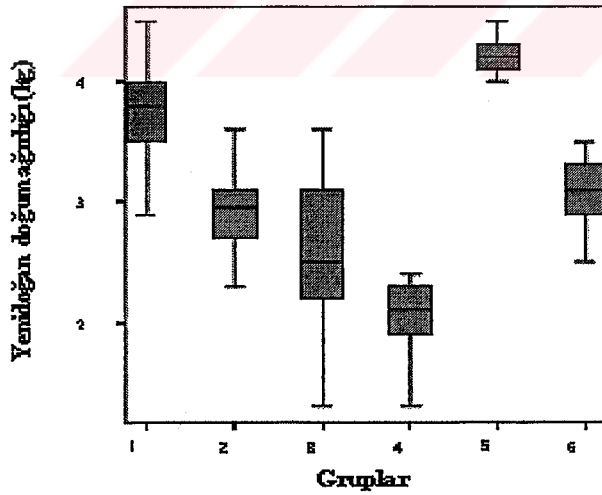
Tablo 13. Grupların yenidoğan doğum ağırlığı.

Grup	n	Doğum ağırlığı (kg) (Ortalama $\pm$ SD)
1 Gestasyonel diyabetik yenidoğan	33	3.70 $\pm$ 0.41
2 Hafif preeklampitik yenidoğan	34	2.91 $\pm$ 0.57 ^a
3 Ağır preeklampitik yenidoğan	33	2.60 $\pm$ 0.59 ^{a,b}
4 IUGR olan yenidoğan	33	2.06 $\pm$ 0.29 ^{a,b,c}
5 Makrozomik yenidoğan	33	4.20 $\pm$ 0.16 ^{a,b,c,d}
6 Sağlıklı yenidoğan	34	3.06 $\pm$ 0.29 ^{a,c,d,e}

^a: p<0.05, Grup 1 ile karşılaştırıldığında; ^b: p<0.05, Grup 2 ile karşılaştırıldığında;

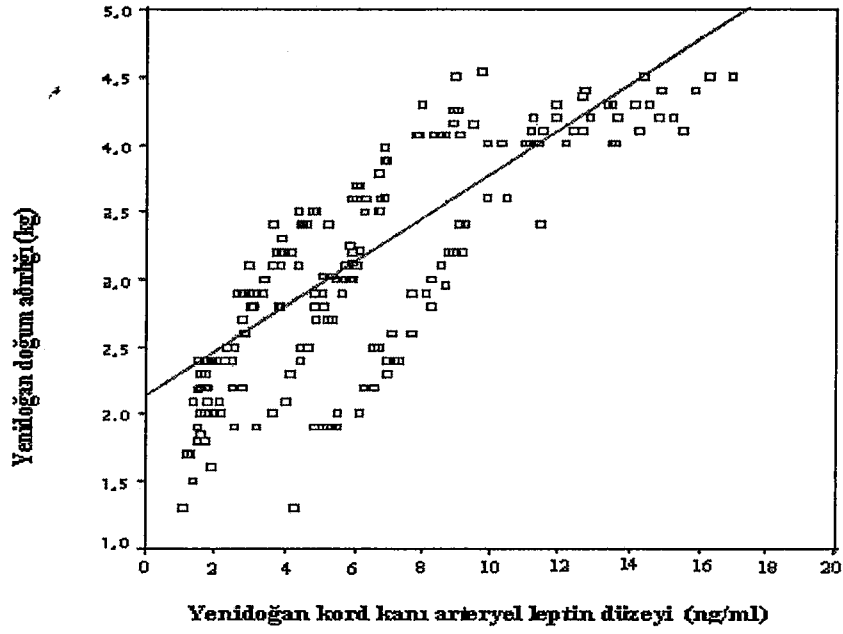
^c: p<0.05, Grup 3 ile karşılaştırıldığında; ^d: p<0.05, Grup 4 ile karşılaştırıldığında;

^e: p<0.05, Grup 5 ile karşılaştırıldığında.



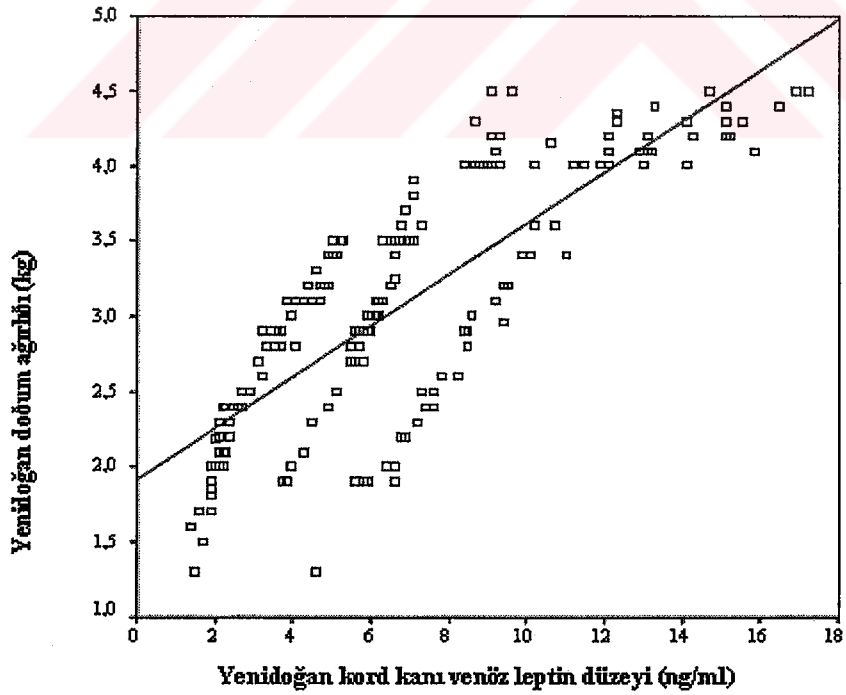
Şekil 11. Grupların yenidoğan doğum ağırlığı.

Yenidoğan doğum ağırlığıyla yenidoğan kord kanı arteryel leptin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0.001$, $r=0.809$, $n=200$) (Şekil 12).



Şekil 12. Yenidoğan doğum ağırlığıyla arteriyel leptin düzeyi arasındaki ilişki ($p<0.001$, $r=0.809$, $n=200$).

Yenidoğan doğum ağırlığıyla venöz kord kanı leptin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0.001$, $r=0,790$, $n=200$) (Şekil 13).



Şekil 13. Yenidoğan doğum ağırlığıyla venöz leptin düzeyi arasındaki ilişki ($p<0.001$, $r=0.790$, $n=200$).

5.11. Cinsiyet Farklılığına Göre Gruplardaki Parametreler:

Cinsiyet farklılığına göre yenidoğanların kord kanı arteriyel leptin düzeyine bakıldığında; erkek yenidoğanların arteriyel leptin düzeyi (6.26 ± 2.53 ng/ml) kız yenidoğanların arteriyel leptin düzeyine göre (9.34 ± 3.28 ng/ml) anlamlı düşük olarak bulundu ($p < 0.05$), (Tablo 14, Şekil 14).

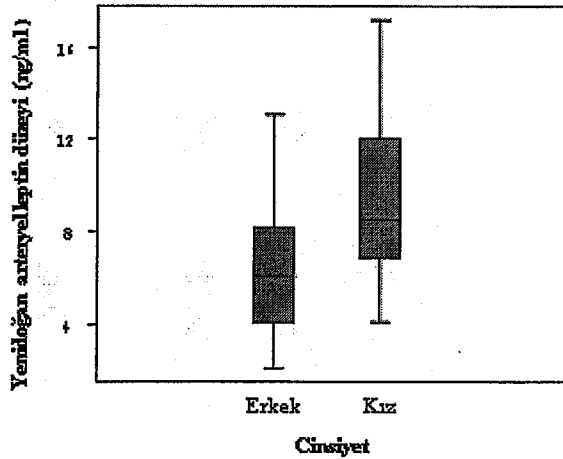
Erkek yenidoğanların kord kanı arteriyel leptin düzeyi, kız yenidoğanlara göre 0.7 kat azalmıştır.

Erkek yenidoğanların kord kanı arteriyel çinko düzeyi (80.13 ± 18.96 µg/dl), kız yenidoğanların kord kanı arteriyel çinko düzeyinden (84.65 ± 19.77 µg/dl) anlamsız düşük olarak bulundu ($p > 0.05$), (Tablo 14, Şekil 15).

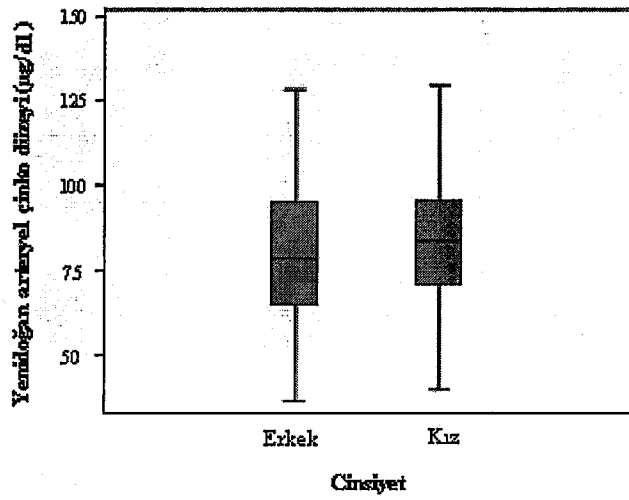
Erkek yenidoğanların kord kanı arteriyel çinko düzeyi, kız yenidoğanlara göre 0.9 kat azalmıştır.

Tablo 14. Erkek ve kız yenidoğanlarda arteriyel leptin ve çinko düzeyi

	n	Arteriyel leptin düzeyi (Ortalama $\pm$ SD)	p	Arteriyel çinko düzeyi (Ortalama $\pm$ SD)	p
Erkek	97	6.26 ± 2.53	<0.001	80.13 ± 18.96	> 0.05
Kız	103	9.34 ± 3.28		84.65 ± 19.77	



Şekil 14. Erkek ve kız yenidoğanlarda arteriyel leptin düzeyi.



Şekil 15. Erkek ve kız yenidoğanlarda arteriyel çinko düzeyi.

Cinsiyet farklılığına göre yenidoğanların venöz kord kanı leptin düzeyi karşılaştırıldığında; erkek yenidoğanların venöz leptin düzeyi (7.12 ± 2.50 ng/ml), kız yenidoğanların venöz leptin düzeyine göre (10.32 ± 3.41 ng/ml) anlamlı düşük olarak bulundu ($p < 0.05$), (Tablo 15, Şekil 16).

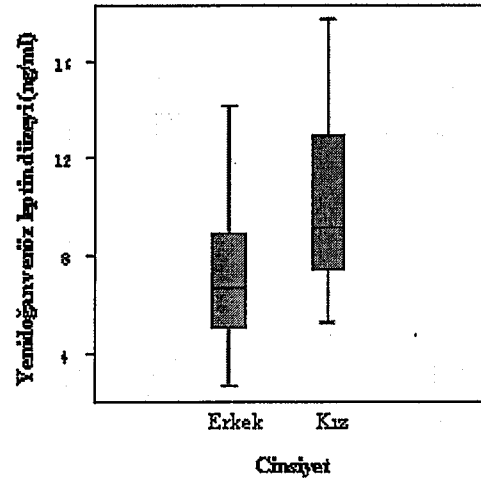
Erkek yenidoğanların kord kanı venöz leptin düzeyi, kız yenidoğanlara göre 0.7 kat azalmıştır.

Erkek yenidoğanların venöz kord kanı çinko düzeyi (80.07 ± 13.91 µg/dl), kız yenidoğanların kord kanı venöz çinko düzeyinden (75.55 ± 14.50 µg/dl) anlamsız yüksek olarak bulundu ($p > 0.05$), (Tablo 15, Şekil 17).

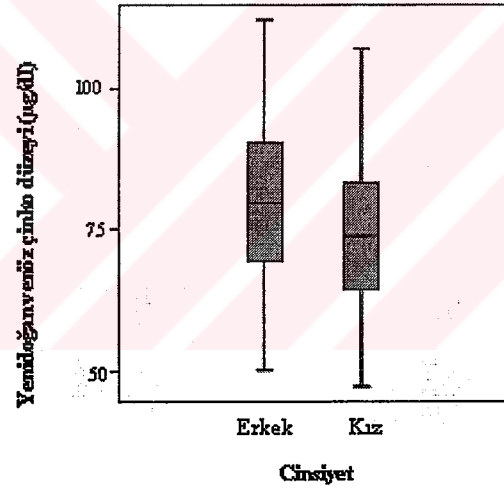
Erkek yenidoğanların venöz kord kanı çinko düzeyi, kız yenidoğanlara göre 0.9 kat artmıştır.

Tablo 15. Erkek ve kız yenidoğanlarda venöz leptin ve çinko düzeyi.

	n	Venöz leptin düzeyi (Ortalama $\pm$ SD)	p	Venöz çinko düzeyi (Ortalama $\pm$ SD)	p
Erkek	97	7.12 ± 2.50	< 0.001	80.07 ± 13.91	> 0.05
Kız	103	10.32 ± 3.41		75.55 ± 14.50	



Şekil 16. Erkek ve kız yenidoğanlarda venöz leptin düzeyi.



Şekil 17. Erkek ve kız yenidoğanlarda venöz çinko düzeyi.

Erkek yenidoğanlarda arteriyel kord kanı çinko düzeyi arttıkça, leptin düzeyi azalmaktadır ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$, $r = -0.059$, $n = 97$).

Erkek yenidoğanlarda venöz kord kanı çinko düzeyi arttıkça, leptin düzeyi de artmaktadır ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$, $r = 0.021$, $n= 97$).

Kız yenidoğanlarda arteriyel kord kanı çinko düzeyi arttıkça, leptin düzeyi de artmaktadır ancak bu artma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$, $r = -0.099$, $n= 103$).

Kız yenidoğanlarda venöz kord kanı çinko düzeyi arttıkça, leptin düzeyi azalmaktadır ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$, $r = -0.004$, $n= 103$).



6. TARTIŞMA

Gebelik, son fertilizasyon günü ile doğum arasında geçen ve yaklaşık olarak 280 gün süren fizyolojik bir süreçtir. Bu fizyolojik sürecin ilerlemesiyle birlikte fetusun gelişimine paralel olarak annenin kilo alımı artmakta, buna bağlı anne ve fetusu etkileyebilecek preeklampsi, diyabet gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu hastalıkların etkisi ile fetusta İUGR, makrozomi ve intrauterin mort fetal (IUMF) gibi çeşitli komplikasyonlar gelişebilmektedir (32). Fetusta gözlenen makrozomi ve IUGR doğumda anne ve fetusun, doğum sonrası ise fetusun morbidite ve mortalitesini artırmaktadır. Bu nedenle maternal ve fetal komplikasyonların erken belirlenmesini sağlayan parametre ve belirteçler anne ve yenidoğan sağlığı açısından önem arz etmektedir (24).

Yapılan bu çalışmada; preeklampsi, gestasyonel diyabet gibi patolojik gebeliklerde ve buna bağlı gelişen IUGR ve makrozomide maternal ve fetal leptin, çinko düzeylerini tespit etmeyi hedefledik. Ayrıca bu parametrelerin birbirleriyle ilişkisini belirlemeyi sonraki aşamada ise bu parametrelerin erken tanıda kullanılıp kullanamayacağını saptamayı amaçladık.

Diyabet, toplum sağlığı açısından önemi son yıllarda giderek artan, mortalite ve morbidite riskini yükselten sistemik bir hastalıktır. Etkilerinin önemli olduğu durumlardan birisi de gebeliktir. Gebelikte meydana gelen gestasyonel diyabet, gebelik öncesi diyabet tanısı almamış, 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan diyabet olarak tanımlanmakta ve hiperglisemi derecesine bağlı olarak gebeliği etkileyen pek çok soruna neden olabilmektedir (99).

Leptin, adipozitlerde sentezlenerek kan dolaşımına salınan ob geninin 16 kDa ağırlığında, 167 aminoasitlik protein ürünüdür (23). Hipotalamusta besin alımı ve vücut ağırlığının düzenlemesinde görevli birçok nöropeptid ve nörotransmitterlerden biridir. Bunlardan NPY besin alımını uyarır ve termogenezi azaltır. Ayrıca NPY; düşük leptin düzeyinde aktive olurken, yüksek leptin düzeyinde inhibe olmaktadır. MSH ise yüksek leptin düzeylerine cevap vererek besin alımını azaltmaktadır. Yağ dokusundan kana salınan leptin, etkisini kan beyin bariyerini geçerek hipotalamustaki kendine ait reseptörlerle gerçekleştirmektedir. Kilo kaybında azalan leptin düzeylerine bağlı olarak NPY aktive olmakta, besin alımını artırarak enerji tüketimini azaltmaktadır. Kilo alımıyla beraber artan leptin; NPY inhibisyonuna ve MSH uyarılmasına neden olarak besin alımı azalmakta ve enerji tüketiminde artış izlenmektedir. Leptin ile insülin arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır. Yapılan hayvan deneylerinde leptinin pankreas beta hücrelerinde insülin gen ekspresyonunu ve insülin sekresyonunu inhibe ettiği öne sürülmüştür. İnsanlarda serum leptiniyle açlık insülin düzeyi arasında korelasyon görülmüş ve hiperleptinemiyle insülin direnci arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Yağ dokusunda leptin salınımı için insülin salınımı gereklidir (35). Friedman ve arkadaşları mutant bir gen olan *ob/ob* geni bulunan farelerde saptadıkları bir proteinin seviyesinin düştüğünü, bunun da obeziteye sebep olduğunu belirtmişlerdir (3). İnsanlarda bu gen 'lep' geni olarak bilinmektedir. Lep geninin ürünü olan leptin, vücut yağı ile nöroendokrin mekanizmalar arasındaki ilişkilerin açıklanmasına yardım etmiştir ve enerji dengesi, şişmanlık üzerindeki araştırmaların anlaşılmasına ışık tutmuştur (99). Leptinin enerji balansı, metabolik substratlar ve insülinle ilişkisine bakıldığında

gestasyonel diyabet taraması için kullanılabilirliği araştırılmaya değer bulunmuştur (47).

Okereke ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 37-40. gebelik haftalarında doğan 34 gestasyonel diyabetik yenidoğanın umbilikal kan leptin düzeyi 44 sağlıklı yenidoğana oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (100). Vitoratos ve arkadaşları 34. gebelik haftasında doğan 17 gestasyonel diyabetik yenidoğanın umbilikal kan leptin düzeyini 17 sağlıklı yenidoğana göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlardır (101). Simmons ve arkadaşlarının 36. gebelik haftasında doğan toplam 116 yenidoğanda yaptıkları çalışmada, gestasyonel diyabetik yenidoğanların umbilikal kan leptin düzeyi sağlıklı yenidoğanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (102).

Liu ve arkadaşlarının 36 gestasyonel diyabetik ve 24 sağlıklı gebede yaptıkları çalışmada maternal leptin seviyelerine bakılmış ve gestasyonel diyabetik gebelerde maternal leptin seviyeleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (103). Qiu ve arkadaşlarının çalışmasında 13. gebelik haftasından itibaren doğuma kadar izlenen sağlıklı ve gestasyonel diyabetik gebelerden, ileride gestasyonel diyabeti olanlarda maternal leptin seviyesinin arttığı tesbit edilmiştir (104).

Yapılan bu çalışmada gestasyonel diyabetik gebelerde ve yenidoğanlarında leptin düzeyi sağlıklı gebe ve yenidoğanlarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu sonuç yukarıdaki yapılan çalışmalarla uygunluk göstermektedir. Yüksek leptin düzeylerinin gebelik süresince artan maternal ve fetal kilo artışından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Giderek artan yağ dokusu leptin düzeylerini artırmaktadır. Diyabetik gebelerde, leptinin etki göstermesini

sağlayan reseptörlere karşı direnç oluşmakta bu durum ise serum leptin düzeylerinin artışına neden olmaktadır.

Diğer taraftan yüksek leptin düzeylerinin gebelikte artışının bir nedeni de leptinin plesanta tarafından salgılanması olarak düşünülebilir. Diyabetik gebelerde meydana gelen artışın nedeni ise bu gebelerde reseptör direncinin daha fazla artmış olmasına bağlanabilir. Artmış leptin düzeylerinin insülini baskıladığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca artan glukozu yetersiz kalan artmış insülin cevabının leptini artırabileceği de bilinmektedir. Tüm bu durumlar göz önüne alındığında leptinin gestasyonel diyabette yükseldiği erken tanıda ve prognozun takibinde kullanılabilecek bir parametre olabileceği düşünülmektedir.

Fetal gelişim için vitamin ve minerallerin gerekliliği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir. Gebelikte fetal büyüme ve gelişmenin hızlı olmasına bağlı olarak nükleik asit sentezine katılan çinko, hayati önem taşıyan bir esansiyel elementtir (66, 82). Gebelerde serum çinko değerleri genelde düşük bulunmuştur.

Anetor ve arkadaşlarının 40 gebe ve 25 gebe olmayan toplam 65 hastada yaptıkları çalışmada serum çinko seviyelerine bakılmıştır. Gebeliğin üç trimestiri boyunca toplanan örneklerden özellikle son iki trimestirde serum çinko seviyeleri gebe olmayan kadınlara oranla düşük bulunmuştur (105).

Kuga ve arkadaşlarının 97 gebe ve 30 gebe olmayan toplam 127 hastada yaptıkları çalışmada üç trimestir boyunca serum çinko seviyeleri ölçülmüştür. Gebeliğin ilk trimestirinde serum çinko seviyelerinin gebe olmayanlara kıyasla değişmediği, ikinci ve üçüncü trimestirde azaldığı görülmüştür (106). Wang ve arkadaşları üçüncü trimestirdeki gestasyonel diyabetik gebelerde serum çinko seviyesini sağlıklı gebelere göre anlamlı düşük bulmuşlardır (107). Wibell ve

arkadaşlarının çalışmasında 20 gestasyonel diyabetik gebedeki serum çinko seviyesi 23 sağlıklı gebeye oranla düşük saptanmıştır (108).

Yapılan bu çalışmada gestasyonel diyabetik gebe ve yenidoğanlarında kord kanı çinko düzeyleri sağlıklı gebe ve yenidoğanlarına göre anlamlı şekilde düşük bulundu.

Bulunan düşük çinko seviyesinin nedeninin, büyüyen fetusun artan gereksinimi olduğunu ve gebelikte meydana gelen plazma volümü artışı nedeniyle hemodülsiyona bağlı olarak geliştiğini düşünmekteyiz. Ayrıca kanda çinkoyu bağlayan ve gebelikte konsantrasyonları azalan başta albümin olmak üzere çinko bağlayan protein düzeylerindeki düşmeye bağlı olabilir. Ayrıca çinkonun düşük bulunmasının nedeni olarak serum östrojeni ve kortikosteroid konsantrasyonunda artış gibi endokrin değişiklikler de gösterilmektedir (67).

İncelediğimiz diğer önemli bir patoloji de gebelikte görülen preeklampsidir. Preeklampsi, 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyona ilave olarak proteinürinin görüldüğü klinik bir durum olarak tanımlanmaktadır (75).

Sattar ve arkadaşlarının üçüncü trimestir gebelik döneminde 12 sağlıklı, 9 preeklampitik gebe ve 18 gebe olmayan kadında yaptıkları çalışmada maternal serum leptin düzeyleri ölçülmüş ve preeklampitik gebelerde serum leptin düzeyleri sağlıklı olanlara kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur (109). McCarthy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada VKI'si eşitlenen 24 preeklampitik gebede serum leptin düzeyi 24 sağlıklı gebeye oranla anlamlı yüksek bulunmuştur (110). Anim-Nyame ve arkadaşlarının; 16, 20, 24, 28, 32, 36 ve 38. gebelik haftalarında 19 preeklampitik ve 13 sağlıklı gebede yaptıkları çalışmada maternal serum leptin düzeyleri incelenmiştir. Preeklampitik ve sağlıklı gebelerde 20. gebelik haftasında

leptin düzeylerinin en yüksek olduğu, 32.haftaya kadar giderek arttığı ve 32.haftadan itibaren düştüğü gözlemlenmiştir. Ayrıca preeklampitik gebelerde leptin seviyelerinin sağlıklı gebelere kıyasla anlamlı yüksek bulunduğu belirtilmiştir (111). Laivuori ve arkadaşlarının çalışmasında; 3. trimestirdeki 22 preeklampitik gebede serum leptin düzeyi, 16 sağlıklı gebeye göre yüksek bulunmuştur (112). Vitoratos ve arkadaşlarının 28-34.gebelik haftalarında 18 ağır preeklampitik, 15 hafif preeklampitik ve 17 sağlıklı gebelerin yenidoğanlarında yaptıkları çalışmada yenidoğan umbilikal kord seviyeleri ölçülmüştür. Preeklampitik gebelerin yenidoğanlarında kord leptin seviyeleri, hafif preeklampitik gebelere kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur. Hafif preeklampitik gebelerin kord leptin düzeyi de sağlıklı gebelere göre anlamlı yüksek bulunmuştur (113).

Yapılan bu çalışma yukarıdaki çalışmalarla uygunluk göstermektedir. Yüksek leptin seviyesinin nedeni olarak; preeklampside artan kan basıncının arteriolar vazokonstriksiyon oluşturması ve bunun uteroplental kan akımında düşüşle sonuçlanmasıdır. Bu nedenle plasental dolaşımın bozulmasıyla (plasental hipoksi) leptin ve diğer bazı maddelerin düzeylerinin artmış olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca preeklampside görülen volüm azalması da hemokonsantrasyona bağlı olarak leptin düzeyi artışına neden olabilir. Diğer yandan bazı araştırmacılar, yüksek leptin düzeylerinin preeklampsiye neden olduğunu ve artan leptinin oksidatif rol oynayarak preeklampsiyi meydana getirdiğini belirtmişlerdir. Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalarda preeklampside plasental hipoksi gelişmesinin, plasental leptini arttığı ve artan leptinin maternal dolaşıma geçtiği saptanmıştır (83).

Ayrıca bu çalışmada preeklampsisi grubu, ağır ve hafif preeklampitik grup olarak incelendi. Ağır preeklampitik hasta grubunda leptin düzeyinin, hafif preeklampitik gruba göre anlamlı şekilde arttığı görüldü. Ağır preeklampside plasental bariyer bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak plasental leptinin maternal dolaşıma geçtiğini ve leptinin bu nedenle yükseldiğini düşünmekteyiz.

Kumru ve arkadaşları 3. trimestirde 30 preeklampitik gebe grubunda serum çinko seviyesini 30 sağlıklı gebeye kıyasla düşük olarak bulmuşlardır (114). İlhan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 3.trimestirde 21 preeklampitik gebede serum çinko seviyesi 30 sağlıklı gebeye kıyasla düşük bulunmuştur (115). Lao ve arkadaşları da preeklampitik gebelerde plazma çinko seviyelerini sağlıklı gebelere kıyasla düşük ölçmüşlerdir (116). Kiilholma ve arkadaşlarının 20 sağlıklı, 10 hafif preeklampitik ve 10 ağır preeklampitik gebede yaptıkları çalışmada maternal serum çinko seviyeleri araştırılmıştır. Hafif preeklampitik ve ağır preeklampitik gebelerin serum çinko seviyesinin kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır (117). Cherry ve arkadaşları (118), Adeniyi ve arkadaşları (119), Chisolm ve Handorf (120) ve Diaz (82) preeklampitik gebelerde benzer sonuçlar bulmuşlardır.

Yapılan bu çalışmada da ağır ve hafif preeklampitik gebe ve yenidoğan kord kanında çinko seviyeleri düşük bulundu. Araştırmacılar preeklampside serum çinko seviyesinin düşük olmasını, normal gebelik boyunca serum kortizol seviyelerinin artması ve preeklampside bu artışın daha belirgin olup, maternal çinko seviyelerini düşürmesine bağlamaktadır. Bununla birlikte yapılan diğer bir çalışmada düşük çinko seviyesinin, düşük östrojen ve düşük çinko bağlayan plazma protein seviyeleriyle ilgili olduğu belirtilmiştir (115). Gebelerde taşıyıcı proteine bağlanan kortizol gibi bileşikler artmaktadır. Yapılan bu çalışmada çinko

seviyesinin düşük olmasının, çinkonun kanda dolaşımını sağlayan taşıyıcı proteinlere başka maddelerin bağlanmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Gestasyonel diyabet, preeklampsi-eklampsi gibi gebeliği etkileyen bir çok durum maternal ve fetal komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bunların en önemlilerinden bazıları; IUGR, makrozomi ve IUMF dir (89).

Yapılan bu çalışmada IUGR ve makrozomik yenidoğanlarda leptin ve çinko düzeylerini sağlıklı AGA grubuna göre karşılaştırdık.

Arslan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 25 IUGR olan yenidoğanda kord kanı leptin seviyesinin 19 sağlıklı yenidoğana kıyasla düşük olduğu saptanmıştır (121). Marcella ve arkadaşlarının 38. gebelik haftasında, 27 IUGR ve 43 AGA da yaptıkları çalışmada umbilikal ve maternal leptin seviyeleri saptanmıştır. IUGR fetusu olan gebelerde serum leptin seviyeleri sağlıklı gebelere kıyasla yüksek bulunmuştur. IUGR fetusların kord leptin düzeyi sağlıklı fetuslara oranla anlamlı düşük bulunmuştur (25). Lepercq ve arkadaşlarının çalışmasında 39-40. gestasyonel haftadaki 28 makrozomik yenidoğanda kord kanı leptin seviyesi 21 AGA yenidoğana kıyasla arttığı tesbit edilmiştir (122).

Yapılan bu çalışma yukarıdaki çalışmalarla uygunluk göstermektedir. IUGR fetusu olan gebelerde serum leptin seviyesini sağlıklı gebelere kıyasla anlamlı yüksek, kord kanı leptin seviyelerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük bulduk Ayrıca makrozomik fetusu olan gebelerde ve fetuslarında leptin seviyelerini sağlıklı gebelere kıyasla anlamlı yüksek bulduk. Araştırmacıların yaptıkları çalışmada IUGR'ye bağlı plasental hipoksinin plasental leptin üretimini artırmasıyla, fetal büyüme geriliği olan fetusların annelerinde serum leptin

seviyelerinin arttığı belirtilmiştir. Ayrıca IUGR fetusta leptin seviyesinin düşük olmasının, fetusun doğum ağırlığıyla ilişkili olduğu kanaatindeyiz.

Roungsipragarn ve arkadaşları 3. trimestirde IUGR fetusu olan gebelerde serum çinko seviyesini AGA fetusu olan gebelere kıyasla düşük olduğunu saptamışlardır (123). Richter ve arkadaşlarının 50 IUGR olan kız ve 43 sağlıklı kız fetuslarda yaptıkları çalışmada maternal ve umbilikal çinko seviyeleri ölçülmüştür. IUGR maternal ve umbilikal çinko seviyelerinin kontrol grubuna oranla düşük olduğu görülmüştür (124). Atinmo ve arkadaşlarının 20 IUGR ve 30 AGA fetusda yaptıkları çalışmada maternal ve kord çinko seviyelerine bakılmıştır. IUGR maternal ve umbilikal çinko seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük olduğu görülmüştür (125).

Yapılan bu çalışma yukarıdaki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. IUGR fetusu olan gebe ve kord kanı çinko seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük bulundu. Makrozomik fetusu olan gebelerde çinko seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olmayan yükseklik ve kord kanı çinko seviyeleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur.

Araştırmacılar genel olarak IUGR fetusu olan gebelerde serum çinko seviyelerinin düşük olmasının sebebini gebelerdeki hemodilüsyona bağlamışlardır (125). Biz yukarıdaki açıklamalara ek olarak, IUGR nedenlerinden birisi olan yetersiz beslenmenin ve buna bağlı olarak gelişen mineral ve vitamin eksikliğinin çinko eksikliğinin nedeni olabileceğini düşünmekteyiz.

Leptinin temel olarak yağ dokusundan salgılanan ve vucut kitle indeksi ile ilgili bir hormon olduğu ve buna bağlı cinsiyetler arası farklılık göstereceği

bilinmektedir. Bu nedenle yaptığımız çalışmada kız ve erkek cinsiyette leptin ve çinko düzeylerini de araştırdık.

Bellone ve arkadaşları (126) ile Tsai ve arkadaşlarının (127) yaptıkları çalışmalarda, kız yenidoğanların leptin seviyelerinin erkek yenidoğanlara kıyasla anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Lam ve arkadaşları da yaptıkları iki ayrı çalışmada kız yenidoğanların leptin seviyelerini erkek yenidoğanlara oranla yüksek olarak tespit etmişlerdir (28, 31).

Yapılan bu çalışma da yukarıdaki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda erkek yenidoğanların kord kanı leptin düzeyleri, kız yenidoğanlara göre anlamlı düşük bulundu. Kız yenidoğanlardaki leptin yüksekliğini, kızlardaki vücut kitlesinin fazla olmasına veya genetik farklılığa bağlayabiliriz.

Srinivas ve arkadaşları erkek yenidoğanlarda serum çinko seviyelerini kız yenidoğanlara oranla yüksek bulmuşlardır (128).

Yukarıdaki çalışma yapılan çalışma ile paralellik göstermektedir. Erkek yenidoğanların kord kanı venöz çinko düzeyleri, kız yenidoğanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan yükseklik gösterdi. Yapılan diğer çalışmalarda kız yenidoğanlarda leptin düzeyleri yüksek, erkeklerde ise düşük bulunmuştur. Artmış olan leptin, NPY'yi inhibe etmektedir. İnhibe olan NPY, içinde vitamin-minerallerin de olduğu besinlerin alımının azalmasına yol açmaktadır. Buna bağlı olarak erkelerde kızlara göre çinko düzeyinin yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, yapılan bu çalışmada patolojik gebeliklerde leptin ve çinkonun erken tanıda kullanılabilecek önemli parametreler olduğu saptanmıştır. Ayrıca patolojik gebeliklerde diğer eser elementlerin düzeylerinin saptanmasının yararlı olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Rock FL, Altmann SW, van Heek M, Kastelein RA, Bazan F. The leptin haemopoietic cytokine fold is stabilized by an intrachain disulfide bond. *Horm Metab Res.* 1996; 28: 649-652.
2. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998; 395: 763-770.
3. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372: 425-432.
4. Isidori AM, Strollo F, More M, Caprio M, Aversa A, Moretti C, Frajese G, Riondino G, Fabbri A. Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 1954-1962.
5. Siegrist-Kaiser CA, Pauli V, Juge-Aubry CE, Boss O, Pernin A, Chin WW, et al: Direct effects of leptin on Brown and white adipose tissue. *J Clin Invest* 1997; 100: 2858-2864.
6. Ahren B, Havel PJ. Leptin inhibits insulin secretion induced by cellular cAMP in a pancreatic B cell line (INS-1 cells). *Am J Physiol* 1999; 277: 959-966.
7. Yu WH, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94: 1023-1028.
8. Glasow A, Haidan A, Hilbers U, Breidert M, Gillespie J, Scherbaum WA, Chrousos GP, Bornstein SR. Expression of Ob receptor in normal human adrenals: differential regulation of adrenocortical and adrenomedullary function by leptin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 4459-4466.
9. Morash B, Li A, Murphy PR, Wilkinson M, Ur E. Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. *Endocrinology.* 1999; 140: 5995-5998.

10. Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, Moizo L, Lehy T, Guerre-Millo M, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJ. The stomach is a source of leptin. *Nature*. 1998; 394: 790-793.
11. Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rosetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat *Nature*. 1998; 393: 684-688.
12. Öztürk Y, Yılmaz Ş, Büyükgebiz B. Leptin. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2001; 44: 382- 390.
13. Frederich RC, Lollmann B, Hamann A, Napolitano- Rosen A, Kahn BB, Lowell BB, Flier JS. Expression of ob mRNA and its encoded protein in rodents. Impact of nutrition and obesity. *J Clin invest*. 1995; 96: 1658-1663.
14. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: indentification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell*. 1996; 84-491-945.
15. Ceddia RB, William WN Jr, Lima FB, Carpinelli AR, Curi R. Pivotal role of leptin in insülin effects. *Braz J Med Biol Res*. 1998; 31:715-722.
16. Sinha MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol*. 1997; 136: 461-464.
17. Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev*. 1999; 20: 68-100.
18. Sinha MK, Sturis J, Ohannesian J, Magosin S, Stephens T, Heiman ML, Polonsky KS, Caro JF. Ultradian oscillations of leptin secretion in humans. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996; 228: 733-738.
19. Lammert A, Kiess W, Bottner A, Glasow A, Kratzsch J. Soluble leptin receptor represents the main leptin binding activity in human blood. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 283: 982-988.

20. Ertl T, Funke S, Sarkany I, Szabo I, Rascher W, Blum WF, Sulyok E. Postnatal changes of leptin levels in full-term and preterm neonates: their relation to intrauterine growth, gender and testosterone. *Biol Neonate*. 1999; 75: 167-176.
21. Mantzoros CS, Flier JS and Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 1066- 1070.
22. Mise H, Sagawa N, Matsumoto T, Yura S, Nanno H, Itoh H, Mori T, Masuzaki H, Hosoda K, Ogawa Y, Nakao K. Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 3225-3229.
23. Schubring C, Englaro P, Siebler T, Blum WF, Demirakca T, Kratzch J, Kiess W. Longitudinal analysis of maternal serum leptin levels during pregnancy, at birth and up to six weeks after birth: relation to body mass index, skinfolds, sex steroids and umbilical cord blood leptin levels. *Horm Res*. 1998; 50: 276-283.
24. Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, Cliver SP. Serum leptin concentrations during pregnancy and their relationship to fetal growth. *Obstet Gynecol*. 1998; 91: 389-395.
25. Pighetti M, Tommaselli GA, D'Elia A, Di Carlo C, Mariano A, Di Carlo A and Nappi C. Maternal serum and umbilical cord blood leptin concentrations with fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2003; 102: 535-543.
26. Schubring C, Kiess W, Englaro P, Rascher W, Dotsch J, Hanitsch S, et al. Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82 : 1480-1483.
27. Ong KK, Ahmed ML, Sherriff A, Woods KA, Watts A, Golding J, Dunger DB. Cord Blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 1145- 1148.

28. Laml T, Hartmann BW, Reuecklinger E, Preyer O, Soeregei G, Wagenbichler P. Maternal serum leptin concentrations do not correlate with cord blood leptin concentrations in normal pregnancy. *J Soc Gynecol Investig.* 2001; 8: 43-47.
29. Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ, Smith-Gbur J, Mikhail A, Platika D, Snodgrass HR. Novel B219/OB receptor isoforms: Possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nat Med.* 1996; 2: 585-589.
30. Mantzoros CS, Moschos SJ, Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clin Endocrinol.* 1998; 49:551-567.
31. Laml T, Preyer O, Schulz-Lobmeyr I, Ruecklinger E, Hartmann BW and Wagenbichler P. Umbilical venous leptin concentration and gender in newborns. *J Soc Gynecol Investig.* 2001; 8: 94-97.
32. Jaquet D, Leger J, Levy Marchal C, Oury JF, Czernichow P. Ontogeny of leptin in human fetuses and newborns: effect of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:1243-1246.
33. Cetin I, Morpurgo PS, Radaelli T, Taricco E, Cortelazzi D, Bellotti M, et al. Fetal plasma leptin concentrations: relationship with different intrauterine growth patterns from 19 weeks to term. *Pediatr Res.* 2000; 48: 646-651.
34. Shekhawat PS, Garland JS, Shivpuri C, Mick GJ, Sasidharan P, Pelz CJ, et al. Neonatal cord blood leptin: its relationship to birth weight, body mass index, maternal diabetes, and steroids. *Pediatr Res.* 1998; 43: 338-343.
35. Guerre-Millo M. Regulation of ob gene and overexpression in obesity. *Biomed Pharmacother.* 1997; 51: 318-323.
36. Jequier E, Tappy L. Regulation of body weight in humans. *Physiol Rev.* 1999; 79: 451-480.

37. Ahima RS, Dushay J, Flier SN, Prabakaran D, and Flier JS. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest.* 1997; 99: 391-395.
38. Messinis IE, Milingos S, Zikopoulos K, Kollios G, Seferiadis K, Lolis D. Leptin concentrations in follicular phase of spontaneous cycles and cycles superovulated with follicle stimulating hormone. *Hum Reprod.* 1998; 13: 1152-1156.
39. Gualillo O, Lago F, Garcia M, Menendez C, Senaris R, Casanueva FF, Dieguez C. Prolactin stimulates leptin secretion by rat white adipose tissue. *Endocrinology.* 1999; 140: 5149-5153.
40. Luukkaa V, Pesonen U, Huhtaniemi I, Lehtonen A, Tilvis R, Tuomilehto J, Koulu M, Huupponen R. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:3243-3246.
41. Haffner SM, Miettinen H, Karhapaa P, Mykkanen L, Laakso M. Leptin concentrations, sex hormones and cortisol in nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:1807-1809.
42. Fors H, Matsuoka H, Bosaeus I, Rosberg S, Wikland KA, Bjarnason R. Serum leptin levels correlate with growth hormone secretion and body fat in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 3586-3590.
43. Quintela M, Senaris R, Heiman ML, Casanueva FF, Dieguez C. Leptin inhibits in vitro hypothalamic somatostatin secretion and somatostatin mRNA levels. *Endocrinology.* 1997; 138: 5641-5644.
44. Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, Christoffersen CT, Englaro P, Heinze E. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes.* 1996; 45: 1435-1438.
45. Pi-Sunyer FX, Laferrere B, Aronne LJ, Bray GA. Therapeutic controversy: Obesity- a modern- day epidemic. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:3-12.

46. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Nyce MR, Ohannesian JP, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996; 334: 292-295.
47. Remesar X, Rafecas I, Fernandez-Lopez JA, Alemany M. Is leptin an insulin counter-regulatory hormone? *FEBS Lett.* 1997; 402: 9-11.
48. Havel PJ, Uriu-Hare JY, Liu T, Stanhope KL, Stern JS, Keen CL, Ahren B. Marked and rapid decreases of circulating leptin in streptozotocin diabetic rats: reversal by insulin. *Am J Physiol.* 1998; 274: 1482-1491.
49. Geldszus R, Mayr B, Horn R, Geithovell F, von zur Muhlen A, Brabant G. Serum leptin and weight reduction in female obesity. *Eur Endocrinol.* 1996; 135: 659-662.
50. Boden G, Chen X, Mozzoli M, and Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 3419-3423.
51. Clayton PE, Gill MS, Hall CM, Tillmann V, Whatmore AJ, Price DA. Serum leptin through childhood and adolescence. *Clin Endocrinol.* 1997; 46: 727-733.
52. Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N, Satoh N, Okazaki T, Shigemoto M, et al. Human obese gene expression. *Diabetes.* 1995; 44: 855-858.
53. Ellis KJ, Nicolson M. Leptin levels and body fatness in children: effects of gender, ethnicity, and sexual development. *Pediatr Res.* 1997; 42: 484-488.
54. Nagy TR, Gower BA, Trowbridge CA, Dezenberg C, Shewchuk RM, Goran MI. Effects of gender, ethnicity, body composition, and fat distribution on serum leptin concentrations in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 2148-2152.
55. Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannesian J, Marco C, Opentanova I, Nyce MR. Response of leptin to short-term fasting and refeeding in humans: a link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes.* 1996; 45: 1511-1515.

56. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, Klein S, Santiago JV, Hmiel SP, Landt M. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 847-850.
57. Matkovic V, Ilich JZ, Badenhop NE, Skugor M, Clairmont A, Klisovic D, Landoll JD. Gain in body fat is inversely related to the nocturnal rise in serum leptin level in young females. *Clin Endocrinol and Metab.* 1997; 82: 1368-1372.
58. Cinti S, Frederich RC, Zingaretti MC, De Matteis R, Flier JS, Lowell BB. Immunohistochemical localization of leptin and uncoupling protein in white and brown adipose tissue. *Endocrinology.* 1997; 138: 797-804.
59. Ergün A. Obesite, besin alımı ve vücut ağırlığının kontrolünde leptin. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri.* 1998; 18: 220-225.
60. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet.* 1998; 351: 737-742.
61. Prasad AS: Clinical, endocrinological and biochemical effect of zinc deficiency. *Clin Endocrinol Metab.* 1985; 14: 567-589.
62. Adams MJ, Blundell TL, Badson GG, Vijayan M. Structure of rhombohedral zinc insulin crystals. *Nature.* 1969; 224: 491.
63. Henkin RI. Trace metals in endocrinology. *Med Clin North Am.* 1976; 60: 779-797.
- 64 Leary WP, Olhaberry JV, Reyes AJ, Lockett CJ. Zinc metabolism under physiological conditions. *S Afr Med J.* 1983; 64: 283-284.
- 65 Delves HT. Assesment of trace element status. *Clin Endocrinol Metab.* 1985; 14: 725-760.
66. Altıntaş G, Anarat A, Ateşer A, Erkman H, Etiz L. İntrauterin büyüme geriliği olan bebeklerde ve annelerinde serum ve eritrosit çinko düzeyleri. *C. U. Tıp Fak. Der.* 1989; 2: 274.

67. Voss Jepsen L, Clemmensen K. Zinc in Danish women during late normal pregnancy and pregnancies with intra-uterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1987; 66: 401-405.
68. Beksac MS, Genç O, Inal A, Kişnişçi HA, Göksin E, Aksöyek A. Plasma zinc and estradiol levels in postmenopausal and pregnant women. *Acta Reprod Turc* 1. 1979; 55.
69. McKenzie JM, Fosmire GJ, Standstead HH. Zinc deficiency during the latter third of pregnancy: effects on fetal rat brain, liver, and placenta. *J Nutr.* 1975; 105: 1466-1475.
70. Mantzoros CS, Prasad AS, Beck FW, Grabowski S, Kaplan J, Adair C, Brewer GJ. Zinc may regulate serum leptin concentrations in humans. *J Am Coll Nutr.* 1998; 17: 270-275.
71. Pritchard JA, MacDonald PC, Gant NF. Hypertensive disorders in pregnancy in : *Willams Obstetrics Appleton Century-Crofts*, 1985; 525-554.
72. Roberts JM. Pregnancy-Related Hypertension. In Creasy R. Resnik R.: *Maternal Fetal medicine* 4th Ed. USA: WB Saunders Company. 1999; 833-871.
73. Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Oosthuisen MM. Antioxidants in the treatment of severe pre-eclampsia: an explanatory randomised controlled trial. *Br J Obstet and Gynaecol.* 1997; 104: 689-696.
74. Scott JR. Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları: Danforth Obstetrik ve Jinekoloji 7. ed. J.B. Lippincott Company & Yüce Yayın A.Ş. 1994; 351-365.
75. Miller DA. Hypertension in Pregnancy. In: Mishell DR, Goodwin M, Brenner PF, eds. *Management of common problems in obstetric and gynecology.* Fourth edition. Blackwell Publishing, Los Angeles; 2002; 112-119.
76. Bolte AC, van Geijn HP, Dekker GA. Management and monitoring of severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 96: 8-20.

77. Van Dam PA, Reiner M, Baekelandt M, Buytaert P, Uyttenbroeck F. Disseminated intravascular coagulation and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1989; 73: 97-102.
78. Thiagarajah S, Bourgeois FJ, Harbet GM, Coudle MR. Thrombocytopenia in preeclampsia: associated abnormalities and management principles. *Am J Obstet Gynecol.* 1984; 150:1-7.
79. Dotsch J, Adelmann M, Englaro P, Dotsch A, Hazne J, Blum WF, et al. Relation of leptin and neuropeptide Y in human blood and cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci.* 1997; 151: 185-188.
80. Grosfeld A, Turban S, Andre J, Cauzac M, Challier JC, Hauguel-de Mouzon S, Guerre-Millo M. Transcriptional effect of hypoxia on placental leptin. *FEBS Lett.* 2001; 502: 122-126.
81. Poston L. Leptin and preeclampsia. *Semin Reprod Med.* 2002; 20: 131-138.
82. 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.* 2002; 33: 40- 47.
83. Bartha JL, Romero-Carmona R, Escobar-Liompert M, Comino-Delgado R. The relationships between leptin and inflammatory cytokines in women with preeclampsia. *BJOG.* 2001; 108: 1272-1276.
84. Adeniyi FA. The implications of hypozincemia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1987; 66: 579-582.
85. Baird JD. The State of the art in diabetic pregnancy. *Diabetes Mellitus Oathophysiology and Therapy.* Springer Verlag, Bayer Symposium. 1998; 262-267.
86. Cengiz L. Gebelik ve Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları. *Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji ÇG.(Ed.)/Bektaş MS, Demir N, Koç A (Koordinatörler).* Obstetrik; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji. Ankara: Medical Network. 2001; 589-615.

87. Bükülmez O, Durukan T. Gestasyonel Diyabet-Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Kişnişçi HA, Göksin E. (Editörler) Güneş Kitabevi, 1.Baskı Ankara. 1996; 378-383.
88. Buyru F. Anne hastalıklarının fetus ve yenidoğana etkileri. Dağöglü T, (editör). Neonatoloji. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 2000; 77-89.
89. Langer O. Prevention of macrosomia. Bailliers Clin Obstet Gynecol. 1991; 5: 333-347.
90. Jovanovic-Peterson L, Kitzmiller JL, Peterson CM. Randomized trial of human versus animal species insulin in diabetic pregnant women: improved glycemic control, not fewer antibodies to insulin, influences birth weight. Am J Obstet Gynecol. 1992; 167: 1325-1330.
91. Freinkel N, Metzger BE. Pregnancy as a tissue culture experience: the critical implications of maternal metabolism for fetal development. In pregnancy metabolism, diabetes and the fetus. Ciba Found Symp.1978; 63: 3-28.
92. Owen J, Phelan ST, Landon MB, Gabbe SG. Gestational diabetes survey. Am J Obstet Gynecol. 1995; 172: 615-620.
93. Yurdakök M. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerin izlemi. Katkı Pediatri Dergisi.1999; 20: 107-121.
94. Christou H, Serdy S, Mantzoros CS, Leptin in relation to growth and developmental processes in the fetus. Semin Reprod Med. 2002; 20: 123-130.
95. Matsuda J, Yokota I, Lida M, Murakami T, Naito E, Ito M, et al. Serum leptin concentration in cord blood: relationship to birth weight and gender. Clin Endocrinol and Metab. 1997; 82: 1642-1644.
96. American Diabetes Association. Medical management of pregnancy complicated by diabetes. 1995; 2nd ed Jovanovic, Peterson L (ed) Alexandria Virginia.

97. Harris SB, Caulfield LE, Sugamori ME, Whalen EA, Henning B. The epidemiology of diabetes in pregnant Native Canadians: A risk profile. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1422-1425.
98. Milne DB, Trace Elements, Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 3.Baski, Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1999; 1029-1056.
99. Trayhurn P, Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV. Leptin: fundamental aspects. *Obes Relat Metab Disord*. 1999; 23: 22-28.
100. Okereke NC, Uvena-Celebrezze J, Hutson-Presley L, Amini SB, Catalano PM. The effect of gender and gestational diabetes mellitus on cord leptin concentration. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187: 798-803.
101. Vitoratos N, Chrystodoulacos G, Salamalekis E, Kassanos D, Kouskouni E, Creatsas G. Fetoplacental leptin levels and their relation to birth weight and insulin in gestational diabetic pregnant women. *J Obstet Gynaecol*. 2002; 22:29-33.
102. Simmons D, Breier BH. Fetal overnutrition in polynesian pregnancies and in gestational diabetes may lead to dysregulation of the adipoinsular axis in offspring. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1539-44.
103. Liu ZJ, Liu PQ, Ding Y, Wang AM, Zhang JJ, Zhao XF. Maternal plasma leptin levels and their relationship to insulin and glucose in pregnant women with gestational diabetes mellitus and gestational impaired glucose tolerance. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2003; 38: 261-263.
104. Qiu C, Williams MA, Vadachkoria S, Frederick IO, Luthy DA. Increased maternal plasma leptin in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2004;103: 519-525.
105. Anetor JJ, Adelaja O, Adekunle AO. Serum micronutrient levels, nucleic acid metabolism and antioxidant defences in pregnant Nigerians: implications for fetal and maternal health. *Afr J Med Med Sci*. 2003; 32: 257-262.

106. Kuga M, Ikeda M, Suzuki K, Takeuchi S. Changes in gustatory sense during pregnancy. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2002; 546:146-153
107. Wang Y, Tan M, Huang Z, Sheng L, Ge Y, Zhang H, Jiang M, Zhang G. Elemental contents in serum of pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res.* 2002; 88: 113-118.
108. Wibell L, Gebre-Medhin M, Lindmark G. Magnesium and zinc in diabetic pregnancy. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1985;320: 100-106.
109. Sattar N, Greer IA, Pirwani I, Gibson J, Wallace AM. Leptin levels in pregnancy: marker for fat accumulation and mobilization? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998; 77: 278-283.
110. McCarthy JF, Misra DN, Roberts JM. Maternal plasma leptin is increased in preeclampsia and positively correlates with fetal cord concentration. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: 731-736.
111. Anim-Nyame N, Sooranna SR, Steer PJ, Johnson MR. Longitudinal analysis of maternal plasma leptin concentrations during normal pregnancy and pre-eclampsia. *Hum Reprod.* 2000; 15: 2033-2036.
112. Laivuori H, Kaaja R, Koistinen H, Karonen SL, Andersson S, Koivisto V, Ylikorkala O. Leptin during and after preeclamptic or normal pregnancy: its relation to serum insulin and insulin sensitivity. *Metabolism.* 2000; 49: 259-263.
113. Vitoratos N, Chrystodoulacos G, Kouskouni E, Salamalekis E, Creatsas G. Alterations of maternal and fetal leptin concentrations in hypertensive disorders of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 96: 59-62.
114. Kumru S, Aydin S, Simsek M, Sahin K, Yaman M, Ay G. Comparison of serum copper, zinc, calcium and magnesium levels in preeclamptic and healthy pregnant women. *Biol Trace Elem Res.* 2003; 94:105-112.

115. Ilhan N, Ilhan N, Simsek M. The changes of trace elements, malondialdehyde levels and superoxide dismutase activities in pregnancy with or without preeclampsia. *Clin Biochem.* 2002; 35: 393-397.
116. Lao TT, Chin RK, Swaminathan R, Mak YT. Plasma and erythrocyte zinc concentrations in pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1989; 30: 117-122
117. Kiilholma P, Paul R, Pakarinen P, Gronroos M. Copper and zinc in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1984; 63: 629-631.
118. Cherry FF, Bennett EA, Bazzano GS, Johnson LK, Fosmire GJ, Batson HK. Plasma zinc in hypertension/toxemia and other reproductive variables in adolescent pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 1981; 34: 2367-2375.
119. Adeniyi FA. The implications of hypozincemia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1987; 66: 579-582.
120. Chisolm JC, Handorf CR. Zinc, cadmium, metallothionein, and progesterone: do they participate in the etiology of pregnancy induced hypertension? *Med Hypotheses.* 1985; 17: 231-242.
121. Arslan M, Yazici G, Erdem A, Erdem M, Arslan EO, Himmetoglu O. Endothelin 1 and leptin in the pathophysiology of intrauterine growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004; 84: 120-126.
122. Lepercq J, Lahlou N, Timsit J, Girard J, Mouzon SH. Macrosomia revisited: ponderal index and leptin delineate subtypes of fetal overgrowth. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181: 621-625.
123. Rounsipragarn R, Borirug S, Herabutya Y. Plasma zinc level and intrauterine growth retardation: a study in pregnant women in Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai.* 1999; 82: 178-181.

124. Richter J, Hajek Z, Pfeifer I, Subrt P. Relation between concentration of lead, zinc and lysozyme in placentas of women with intrauterine foetal growth retardation. *Cent Eur J Public Health*. 1999;7: 40-42.
125. Atinmo T, Mbofung C, Osinusi BO. Relationship of zinc and copper concentrations in maternal and cord blood and birth weight. *Int J Gynaecol Obstet*. 1980; 18: 452-454.
126. Bellone S, Rapa A, Petri A, Zavallone A, Strigini L, Chiorboli E, et al. Leptin levels as function of age, gender, auxological and hormonal parameters in 202 healthy neonates at birth and during the first month of life. *J Endocrinol Invest*. 2004; 27: 18-23.
127. Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Chiou CH, Hsu YW, et al. Cord plasma concentrations of adiponectin and leptin in healthy term neonates: positive correlation with birthweight and neonatal adiposity. *Clin Endocrinol*. 2004; 61: 88-93.
128. Srinivas, Awasthi S, Kumar S, Srivastav RC. Plasma zinc levels in early infancy in north India. *Indian Pediatr*. 2003; 40: 235-238.

ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Erzincan'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 1999 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. 2000 yılında sağlık ocağında göreve başladım. 2001 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinde Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalında göreve başladım ve halen devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk annesiyim.

