

**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI**

**ZEKAI TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**İNTRAUTERİN BÜYÜME VE GELİŞME GERİLİĞİ VEYA PRETERM  
DOĞUM OLAN GEBELİKLERDE MATERNAL SERUM VE UMBİLİKAL  
KORD KANI LEPTİN DÜZEYLERİNİN SAPTANMASI VE BEBEK  
DOĞUM AĞIRLIĞINA ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ**

**(Uzmanlık Tezi)**

**Dr. Füsun KARBANCIOĞLU CANTÜRK**

**Ankara, 2006**

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI

ZEKAI TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Başhekim: Op.Dr. Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU

İNTRAUTERİN BÜYÜME VE GELİŞME GERİLİĞİ VEYA PRETERM  
DOĞUM OLAN GEBELİKLERDE MATERNAL SERUM VE UMBLİKAL  
KORD KANI LEPTİN DÜZEYLERİNİN SAPTANMASI VE BEBEK  
DOĞUM AĞIRLIĞINA ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Füsun KARBANCIOĞLU CANTÜRK

Tez Danışmanı

Doç Dr. Nuri DANIŞMAN

Ankara, 2006

## ÖNSÖZ

Eğitimim süresince sağlamış oldukları imkanlardan ve ortamdan dolayı hastanemiz başhekimi **Op. Dr. Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU**'na;

Tamamlamış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemi sağlayan değerli hocalarıma;

Tüm asistanlık eğitimim boyunca bana her zaman yardımcı olan çok değerli ağabeylerim ve ablalarıma;

Asistanlık eğitim süreci dahilinde beraber çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma ,tüm klinik hemşire ve personeline;

Tezimin biyokimyasal çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen hastanemiz hormon laboratuvarı çalışanlarına;

Sevgisini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen **anneme, babama ve kardeşlerime**;

Sevgili eşim **Mehmet**'e ve biricik kızım **İpek**'e;

Burada ismini anmadığım herkese en içten saygı ve sevgilerimi sunar teşekkür ederim.

**Dr.Fusun KARBANCIOĞLU CANTÜRK**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler .....	3
1. İntrauterin Büyüme ve Gelişme Geriliği.....	3
2. Vücut-Kitle İndeksi.....	13
3. Leptin.....	14
4. Preterm Eylem ve Doğum.....	28
Materyal ve Metod.....	39
Bulgular.....	41
Tartışma.....	52
Sonuç.....	60
Kaynaklar.....	61

## TABLO LİSTESİ

Tablo1 .....	13
Tablo2 .....	36
Tablo3 .....	39
Tablo4 .....	41
Tablo5 .....	41
Tablo6 .....	41
Tablo7 .....	42
Tablo8 .....	42
Tablo9 .....	43
Tablo10.....	44
Tablo11 .....	44
Tablo12 .....	45
Tablo13 .....	45
Tablo14 .....	47
Tablo15 .....	51
Tablo16 .....	51

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 .....	43
Şekil 2 .....	45
Şekil 3 .....	46
Şekil 4 .....	46
Şekil 5 .....	47
Şekil 6 .....	48
Şekil 7 .....	48
Şekil 8 .....	49
Şekil 9 .....	49
Şekil 10 .....	50
Şekil 11 .....	50
Şekil 12 .....	50

## GİRİŞ VE AMAÇ

İntrauterin gelişme geriliği önemli bir neonatal mortalite ve morbidite nedenidir. Fetal gelişme geriliği olan yenidoğanlarda mortalite hızı normal gelişen yenidoğanlara göre 5-6 kat daha yüksektir. Kongenital anomaliler, intrauterin enfeksiyonlar, perinatal asfiksi, hipotermi, hipoglisemi, pulmoner hemoraji ve mekonyum aspirasyonu bu bebeklerdeki önemli mortalite ve morbidite nedenleridir. Eğer intrauterin dönemde veya doğum sonrası erken dönemde gelişme geriliğini tespit edebilirsek buna bağlı olarak ortaya çıkan morbidite ve mortaliteyi de azaltma şansımız olacaktır.

Leptin, esas olarak vücut ağırlığının regülasyonunda ve enerji hemostazında rol oynayan polipeptid yapıda bir hormondur. İlk kez 1994 yılında tanımlanmıştır. Majör kaynağı adipoz dokudur. Leptin seviyesi vücut yağ oranı ile orantılı olarak artar. Fetal leptin konsantrasyonları, maternal seviyelere göre daha düşük olmasına rağmen doğumda saptanabilir ve muhtemelen leptin, fetal adipoz doku tarafından üretilmektedir. Kord kanı leptini, fetal yağ dokusu artışı destekler tarzda, 34. haftaya kademeli olarak artar. Leptinin fetal büyüme ve gelişmeyi düzenlediği düşünülmektedir. Fetal vücut ağırlığıyla leptin seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon vardır ve termde umbilikal kord kanı leptin seviyeleriyle, doğum ağırlığı pozitif korelasyon gösterir.

Yaptığımız çalışmada; intrauterin gelişme geriliği olan olan gebelerde kord kanında ve maternal serumda leptin düzeylerini termde ve normal gelişim gösteren ve preterm ve normal gelişim gösteren gebelerdeki leptin düzeyleri ile karşılaştırdık ve fetal gelişme geriliğinin tanısında maternal serum ve fetal kord kanı leptin konsantrasyonlarının faydalı olup olmadığını araştırdık. Çalışmamıza preterm gebeleri de alarak gelişme geriliği olan fetusları hem son adet tarihine göre uygun olan term bebeklerle hem de ultrasonografik olarak uygun olan preterm bebeklerle karşılaştırmayı amaçladık. Ayrıca çalışmamızda fetal cinsiyetin, doğum şeklinin, paritenin, maternal yaşın ve vücut ağırlığının leptin düzeyi üzerindeki etkilerini araştırdık.

Fetal serum leptin konsantrasyonu intrauterin gelişme geriliğinin saptanmasında yeni bir tanı yöntemi olarak araştırılmaktadır. Düşük leptin düzeyinin,

IUGR'ı erken dönemde gösterebileceği çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Böylece objektif bir tanı mümkün olabilecektir.



# GENEL BİLGİLER

## 1. İNTRAUTERİN BÜYÜME VE GELİŞME GERİLİĞİ (IUGR)

### 1.1. Normal Fetal Büyüme:

İntrauterin büyüme ve gelişme geriliğinin anlaşılabilmesi için, önce normal fetal büyüme kavramının anlaşılması gerekir. IUGR'ın etiyolojisini bilmek ve fetal morbidite ve mortalite üzerine etkisini değerlendirmek, tanı ve tedavi yaklaşımı için gereklidir.(1,2)

Moleküler mekanizmalar; gebelik haftası ilerledikçe değişmekte, beslenme ve aktif büyüme faktörleri ile kontrol edilmektedir. Büyümede, embriyonik dönemin yanı sıra, plasental gelişmeyi regüle eden mekanizmalar ve endokrin fonksiyonlar önemlidir. Embriyoda, insülin benzeri büyüme faktörün (IGF) tespit edilmesi, implantasyondan önce de büyümenin etkilenebileceğinin bir göstergesidir. (2,3)

Fetal büyüme, hücre sayısı ve büyüklüğü ile karakterizedir. Hücre sayısı (mitotik aktivite), total DNA içeriği ile; hücre büyüklüğü ise, DNA'nın kodladığı protein içeriği ile ilişkilidir. Deneysel olarak; yetersiz beslenme ortamı sağlandığında, hiperplazi döneminde hücre sayısında azalma, hipertrofi döneminde ise hücre büyüklüğünde azalma gözlenmiştir. Bu durum, klinik fetal büyüme geriliği şekillerinin hücre düzeyinde anlaşılabilmesi için önemlidir. (2).

### 1.2.Fetal Büyümenin Belirteçleri:

#### 1.2.1. Genetik Faktörler:

Kromozomal anomaliler ve multifaktoriyel kongenital malformasyonlar, IUGR'ların %20'sinden sorumludur(4). İlk trimesterdeki baş-popo uzunluğu (crown-rump length,CRL) ölçümü ile kromozomal anomaliler arasındaki ilişki incelenmiş; trizomi 13 ve 18'de CRL düşük bulunurken, trizomi 21, seks kromozom trizomileri veya 45X karyotipinde CRL'de önemli bir fark tespit edilmemiştir. Trizomik fetuslarda, hücre siklusunun G2 evresinde %50 yavaşlama tespit edilmiş ve genellikle DNA sentezinde azalma ile beraber gittiği gözlenmiştir. Gelişme geriliği olan trizomik fetusların plasentaları incelenmiş ve plasentadaki küçük musküler arter sayısında azalma saptanmıştır(4).

### 1.2.2. Büyüme Faktörleri:

İntrauterin büyüme, fetoplacentomaternal üniteden salgılanan pozitif ve negatif düzenleyicilerin etkisi altındadır. Büyüme faktörlerinden en önemli olanları, plasentanın üretim yeri olduğu, IGF ve IGF-BP (insulin-like growth factor binding protein) 'dir. IGF-1 reseptörünün aktivasyonu sonucunda, hücre metabolizması aktive olmaktadır ve DNA sentezi başlamaktadır. IGF-1 ve IGF-2, intrauterin gelişimin değişik evrelerinde ve farklı hücre tiplerinde etkili olan hücresel mitojenlerdir. IGF-2, erken gebelikte mevcut olup, gebelik haftası ilerledikçe seviyesi azalmaktadır. IGF-1 ise, ileri gebelik haftalarında etkili olup, beslenme durumundan etkilenir ve fetal büyüme ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yüksek glikoz seviyeleri insülin düzeyini artırır ki bu da IGF-1 üzerinden büyümeyi etkiler. (5). Ayrıca, EGF reseptörleri fetusta bol miktarda bulunmakta ve özellikle mezodermal ve ektodermal yapılar üzerine etkili olmaktadır.(6,7,8).

### 1.2.3. Plasental Etkiler:

Fetal büyüme ve gelişme için plasental büyüme şarttır. Mikroskopik düzeyde plasentanın fonksiyonel alanları olan villuslar, gebelik ilerledikçe artmaktadır. Fetal büyümede asıl etkili olan, plasentanın fonksiyonel komponentidir. Bunun ispatı, preeklampatik annelerin SGA (small for gestational age) bebeklerinde plasental hacim, villöz alan ve parenkim dokusundaki azalmadır. Bu durum, besin transferinde azalma ve fetal büyümede geriliğe sebep olur.(6)

Normal gebelikte, fetus ve plasenta farklı hızlarda büyürler. Plasenta erken yayılır ve büyük bir tersiyer villus yapısına dönüşerek, madde alışverişine elverişli maksimum yüzey alanına yaklaşık 37. gebelik haftası civarında ulaşır. Bu plasental gelişimin, uçlarına trofoblast hücrelerinin yerleşmiş olduğu, uterusun açık spiral arterleri ve kotiledonlarını yıkayan oksijenlenmiş maternal kan ortamına cevaben olduğu sanılmaktadır. 37. haftada plasentanın ağırlığı yaklaşık 500 gramdır. Bu haftadan sonra, doğuma kadar, mikroinfarktın oluşması nedeniyle, plasenta yüzeyi azalır. Amniyotik sıvı hacmi, insan plasental laktojen (hPL) düzeyleri gibi pek çok gebelik parametresinin 37. haftada maksimum düzeyine ulaşması da bunu destekler, bu dönemde plasental fonksiyon maksimumdur. Fetal büyüme, normal gebelik boyunca devam eder; ancak 36-37. haftalardan başlayarak, ağırlık artışı yavaşlamaya

başlar. Mutlak kilo alışıındaki azalmaya rağmen, kalori birikimi hızla miada kadar devam eder. Fetusun büyümesi için temel öğeler şunlardır: Yeterli yüzeye sahip bir plasenta, yeterli umbilikal ve uterin kan akımı, yeterli esas maddeler (özellikle oksijen, glikoz, aminoasitler) ve büyüme faktörleri.

Uteroplasental kan akımının fetal büyümedeki rolü çok önemlidir. Deneysel olarak hayvan modellerinde, plasental damarlara embolizasyon yapılmasının, trofoblastlarda DNA sentezini ve fetal sol ventrikül duvar kalınlığını azalttığı tespit edilmiştir. Myokardiumdaki bu DNA sentezindeki azalmanın, düşük doğum ağırlığı ve yetişkin dönemdeki kardiyovasküler riskten sorumlu olduğu düşünülmektedir. Azalmış uteroplasental kan akımı kendini klinik olarak, IUGR ve artmış Doppler rezistans indeksleri ile gösterir. (7)

#### **1.2.4. Fetal Lipid Metabolizması ve Büyüme Üzerine Etkisi:**

Fetal yağ depoları, gebeliğin son trimesterında, fetal ağırlığın %1'inden %15'ine yükselir. Bu durum, aktif plasental lipid transportundan kaynaklanmaktadır. Plasental lipid transportu, annenin nutrisyonel durumuna ve diyet kompozisyonuna bağlıdır. (9)

#### **1.2.5. Leptin:**

Leptin, adipoz dokudan dolaşıma salgılanan ve vücut yağ oranı ile ilişkili olarak artan bir proteohormondur. Bu hormon, 167 aminoasitten oluşup 16 kDa moleküler ağırlığa sahiptir. Leptin düzeyine göre vücut yağ kitlesinden üst merkezler haberdar edilerek hipotalamik enerji alımı ve harcanması kontrol edilmiş olmaktadır.(1,10,11), (Bkz. Bölüm 3)

#### **1.2.6. Çevresel Faktörler:**

Çevresel faktörlerin fetus üzerine etkisi; gestasyonel yaş, fetal farmakokinetik ve metabolizma, kişisel hassasiyet gibi çeşitli değişkenlere bağlıdır. Hatta konsepsiyon öncesi bazı maddelere maruz kalmanın fetal IUGR üzerine etkili olduğuna dair kanıtlar vardır. Bazı çevresel toksinler şunlardır: kokain, amfetamin, eroin, metadon, alkol, pencyclidine hydrochloride, sigara, propranolol, trimetadione,

antimetabolitler, civa, perinatal enfeksiyonlardan toksoplazma, rubella, sitomegalovirus, herpes simpleks virus.(2,12,13,14).

Sigara içiminin, doğum ağırlığını 135g – 300g arasında azalttığı gösterilmiştir(13). Bu durum içilen sigara sayısı ve süresine göre değişkenlik gösterir. Kesin mekanizmalar bilinmemekle birlikte karbonmonoksit(CO) ve nikotine bağlı mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. CO plasentayı geçerek hemoglobine bağlanır ve hemoglobinin oksijen bağlama kapasitesini azaltır. Böylece fetal hipoksiye neden olur. Nikotinin de plasentadan geçerek uterin kan akımını %38 azalttığı gösterilmiştir (15).Yine nikotin norepinefrin ve epinefrin salınımını arttırarak, fetal büyümeyi azalttığı gösterilmiştir.

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

Kokain presinaptik uçlarda dopamin ve norepinefrin geri alınımı üzerine etki ederek, vazokonstriksiyon ve hipertansiyona sebep olur. Kokainin doğum ağırlığını ~300g kadar azalttığı gösterilmiştir(14).

### **1.2.7. Fiziksel Faktörler:**

Araştırmacılar, kronik amnion sıvı kaybının, maymun ve koyunlarda alveol sayı ve büyüklüğünde azalmaya sebep olduğu göstermişlerdir. Bunun en güzel kanıtı, 26. gebelik haftasından önce gelişen oligohidramniosun, akciğer gelişimini ve simetrik olarak fetal büyümeyi etkilemesidir(16).

### **1.3. Fetal Büyüme ve Gelişme Geriliği Tarihiçesi ve Tanımı:**

Büyüme geriliği olan bebekler, ilk olarak 1919 yılında Ylppo tarafından doğum ağırlıkları 2500g altı bebekler olarak tanımlanmıştır. 1946 yılında McBurney bu bebeklerin “term ama yeterli beslenememiş” olduklarını söylemiştir(12). 1954 yılında Clifford büyüme geriliği olan bebekleri, uzun ama ince görümlü, subkütanöz, subareolar ve kalça bölgelerinde yağ dokusu azalmış, kaburgaları

belirgin, uzun tırnaklı bebekler olarak tanımlamıştır. Bu bebeklerin boyları normal olmakla beraber, kiloları düşüktür.(13)

1963 yılında Lubchenco ve ark.'ları, Denver'da, gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığı normogramları çıkartmışlar ve büyüme geriliği olan yenidoğanları tanımlamışlardır(4,12). Takiben 1967'de Lubchenco ve Battaglia, gestasyonel yaşa göre infant ağırlığı %10 persantilin altındaki grubu "small for gestational age"(SGA), %10 – 90 persantil arası olan grubu "appropriate for gestational age"(AGA) ve %90 persantil üzeri grubu ise "large for gestational age"(LGA) olarak sınıflandırılmışlardır. SGA bebeklerde, neonatal mortalite, AGA olanlara göre artmıştır. %10 persentilin altında olmasına rağmen, patolojik gelişme geriliği bulunmayan, yapısal olarak doğum ağırlığı düşük olan bir grup vardır ki bu bebekler SGA tanısı alanların dötte biridir. Maternal etnik grup, parite, ağırlık ve boy standardize edilirse, bu bebeklerde patolojik gelişme geriliği olmadığı tespit edilir.

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

SGA bebekler, matematiksel olarak vücut ağırlığı %10 persentilin altındaki grup olarak kabul edilirken; IUGR olan bebekler, %10 persentilin altında olan ve aynı zamanda klinik olarak anormal ve disfonksiyonel büyüme olan bebekleri tanımlar.(4).

#### **1.4. Mortalite ve Morbidite:**

SGA bebeklerdeki yağ ve glikojen depolarının azlığı nedeniyle, hipotermi ve hipoglisemi gelişme riski ve dolayısıyla mortalite artmıştır. SGA bebeklerin üçte birinde, önemli derecede fetal kalp hızında deselerasyonlar, beşte birinde ise fetal asidoz ve düşük Apgar skorları mevcuttur. Bu durum, yetersiz plasentasyona bağlı maternal-fetal oksijen transferindeki azalmadan dolayıdır. IUGR'da kordosentez çalışmaları; bu fetuslarda önemli derecelerde kronik hipoksi, hiperkapni, asidoz ve hiperlaktisemi olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, atravmatik bir doğumu takiben, neden SGA bir fetusun asfiktik doğabileceğini göstermektedir.(2,4,12) .

SGA bebeklerde, respiratuar disstres gelişme riski fazla olmamakla birlikte, mekonyum aspirasyonu riski artmıştır. Kronik intrauterin hipoksiye bağlı pulmoner vazokonstriksiyon gelişebilir, iskemik myokardiyal hasar oluşabilir. Nörolojik

anormalliklerin görülmesi sıktır. Hipoksik iskemik ensefalopatiye bağlı konvülsiyonlar görülebilir.(2,4,12)

SGA fetus, pekçok metabolik probleme karşı yüksek riske sahiptir. IUGR'ın derecesi arttıkça, hipermetabolik durum da artmaktadır. Artmış kalori ihtiyacı, muhtemelen artmış oksijen tüketimine bağlıdır. Hipoglisemi; glikojen depolarındaki azlık, azalmış glikoz üretimi, artmış metabolik ihtiyaçlar ve glikoz tüketiminin %75'inden sorumlu olan, relatif olarak büyümüş beyin klirensine bağlıdır. IUGR olan fetuslarda, hipoglisemi ile orantılı hipoksi olduğu gösterilmiştir. (2,4,12).

Hipervizkosite, SGA bebeklerin %20'sinde mevcuttur. Bu durum, muhtemelen, fetal hipoksi sonucunda ortaya çıkan yüksek eritropoetin düzeylerine bağlıdır.(2,4,12).

SGA olan fetuslarda, bozulmuş hücrel ve humoral immünite sözkonusudur. Bu durum azalmış T lenfosit sayısı, compleman 3'te azalma, beyaz küre, fagositler ve opsonik aktivitede azalma ve düşük IgG,M,A düzeylerine bağlıdır.(18)

### **1.5. Simetrik ve Asimetrik Gelişme Geriliği Şekilleri:**

Simetrik gelişme geriliği; erken gebelik haftasında ortaya çıkan, beyin dahil tüm organları eşit derecede etkileyen, genellikle teratojenite, ilaç kullanımı, enfeksiyöz ajanlar ve uzun dönem nutrisyonel yetmezliğin sebep olduğu gelişme geriliğidir. (2,12).

Asimetrik gelişme geriliği ise; SGA fetusların %80'inde görülen, beyin hariç, böbrek, karaciğer ve subkütanöz dokuyu etkileyen gelişme geriliğidir. Subkütanöz yağ kitlesi ile birlikte, kas kitlesi de azalır. Genellikle uteroplental perfüzyonun bozulmasına bağlı oluşmaktadır. Beyin, en umutsuz koşullarda bile, "beyin esirgeyici etki"(brain sparing effect) sayesinde büyümeyi sürdürür. Bu nedenle beyin, IUGR'da en son etkilenen organdır. Karaciğer gibi depolama organları, büyüme sürecinin çok erken evrelerinde etkilendiklerinden, fetal beslenmenin çok daha iyi göstergeleridir. Asimetrik gelişme geriliği, daha çok gebeliğin geç dönemlerinde görülen, hipertansiyon veya başka nedenlere bağlı plasental yetersizlik nedeniyle ortaya çıkar. (2,12).

## 1.6. SGA Nedenleri:

Düşük doğum ağırlığı için başlıca risk faktörleri şunlardır(2,4,12) :

- Demografik riskler: Yaş(annenin 17 yaşından küçük veya 34 yaşından büyük olması), ırk(siyah ırk), düşük sosyoekonomik düzey ve düşük eğitim durumu(bunlara bağlı yetersiz antenatal bakım).
- Gebelik öncesi tıbbi riskler: Parite(nullipar veya 4'ten fazla doğum yapmış olmak), yapısal olarak küçük anne, boya göre kilonun az olması, genitoüriner anomaliler, kronik maternal vasküler hastalıklar(diabetes mellitus, hipertansiyon...), SGA veya prematür bebek doğurma öyküsü, kötü obstetrik öykü, birden fazla spontan düşük, şiddetli veya kronik maternal malnutrisyon, maternal anemi veya hemoglobinopati, kronik hipoksi(yüksek rakımda yaşamak, astım, siyanotik kalp hastalıkları,...).
- Mevcut gebelikteki riskler: Çoğul veya sık gebelikler, gebelikte yetersiz kilo alımı, hiperemesis gravidarum, malabsorpsiyon sendromları, birinci veya ikinci trimester kanamaları, spontan erken membran rüptürü, hipertansiyon, preeklampsi, fetal enfeksiyonlar, plasenta ve kord anomalileri, kongenital malformasyonlar, izoimmünizasyon, oligohidramnios, polihidramnios, servikal yetmezlik, teratojenler, ilaçlar, riskli alışkanlıklar(tütün kullanımı, aşırı alkol veya benzeri maddelerin alımı,...).

## 1.7. IUGR'da Tarama ve Tanı:

Önceki gebeliklerinde, IUGR olan bebek veya fetal/neonatal ölüm hikayesi olan gebeler, IUGR açısından dikkatli takip edilmelidir. Erken gestasyonel yaş tespiti ve dikkatli fundus yüksekliği ölçümü, pekçok anormal fetal gelişimin tespit edilebilmesini sağlar. Tanı, önce basit, pahalı olmayan klinik tarama ve ardından tanıyı doğrulayacak veya inkar edecek daha pahalı laboratuvar testleri ile konur. Tanıda kullanılan teknikler şunlardır(2,12,19):

1) Simfizis pubis-fundus yüksekliği ölçümü: Basit,güvenilir ve ucuz bir yöntemdir. Abdominal kurvatur boyunca, mesane boş iken, simfizis üzerinden, fundus üst sınırına kadar yapılan ölçüm, santimetre cinsinden, 18-30. gebelik haftaları arasında, gestasyon haftasına eşittir. Eğer ölçülen değer ile beklenen değer arasında 2 cm'den daha fazla fark varsa, anormal gelişimden şüphelenilir.

2) Ultrasonografik ölçümler: Fetal ultrasonografik ölçümler hakkında literatürde pekçok tablo ve normogram mevcuttur. Bu ölçümler içinde en çok kullanılanlar; baş-popo uzunluğu (CRL), biparietal çap (BPD), karın çevresi (AC), femur uzunluğu (FL), humerus uzunluğu (HL) ve baş çevresi (HC)'dir. Bu normogramlarda, %10 ile %90 persentil arası normal kabul edilirken; %10 persentilin altı gelişme geriliği olan fetusları ve %90 persentilin üzeri aşırı gelişmiş fetusları tanımlar. (19).

Gestasyon haftasına göre geçerliliği en yüksek olan ölçümler şunlardır:

7-10. hf: CRL

10-14. hf: CRL, BPD, FL

15-28. hf: BPD, FL, HC, binocular uzaklık

29. hf ve üzeri: FL, HL, BPD, HC

IUGR'da seri ultrasonografik takip önemlidir. 16-20. gebelik haftaları arasında gestasyonel yaşın kesin olarak tespit edilmesi ve 32. haftada büyümenin kontrol edilmesi gerekir. Serebellum, IUGR'daki büyüme yavaşlamasından etkilenmeyen bir organ olduğu için, IUGR'da gebelik yaşını saptamada kullanılabilir.(19).

Oligohidramnios ve IUGR arasındaki ilişki uzun süredir bilinmekte ve kabul edilmektedir. Divon ve arkadaşlarına göre, 2 cm'nin altında amniotik sıvı cebinin olması, SGA'ya işaret eder ve beraberinde abdominal çevre ve/veya femur uzunluk ölçümünün küçük olması da bu durumu destekler. (19).

Doppler ultrasonografi ses dalgalarından yararlanılarak, damar içi akımın incelenmesidir. Elde edilen ses dalgası analizi ile, bazı oranlar ve indeksler hesaplanabilmekte (Sistol/diyastol oranı, pulsatilite indeksi, rezistans indeksi) ve böylece uteroplasental kan akım dinamiği hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir.

$$\text{Pulsatilite indeksi(PI)} = \frac{S-D}{(S+D)/2}, \quad \text{Rezistans indeksi(RI)} = \frac{S-D}{S}$$

Günümüzde, umbilikal arter, fetal aorta ve orta serebral arterden yapılan Doppler akım ölçümleri ile hesaplanan PI ve RI normogramları çıkartılmıştır. Bu normogramlarda, 2 standart deviasyon(SD) altında ve üstünde bulunan değerler, anormal kabul edilmektedir. IUGR ve bozuk biyofizik profili olan gebeliklerden elde

edilen Doppler bulgularındaki PI ve RI artışları ile birlikte; orta serebral arter ve çıkan aorta oranında artış tespit edilmektedir. Anormal bir umbilikal arter S/D oranı (3.0'dan fazla), plasental vasküler direnci gösterir. Uterin arterlerde ise, diyastolik akımın azalması veya ters akımın oluştuğunun gösterilmesi, bozulmuş uteroplental perfüzyon ile ilgili olup fetal morbidite ve mortalitenin arttığına göstergesidir.(2,12,19,20).

3)Biyokimyasal ölçümler: Erken 2. trimester döneminde hPL, AFP, hCG, estriol ölçülebilir. Açıklanamamış tek yüksek maternal AFP değerinin gelişme geriliği riskini 5-10 kat arttırdığı gösterilmiştir.

4)Kordosentez: IUGR tanısında kullanılması tartışmalıdır. Bu işlemle elde edilen hipoksemi ve asidemi hakkındaki bilgiler NST ve BFP gibi noninvaziv testlerle elde edilebilir.

## **1.8. IUGR'ın Yönetimi-Tedavisi:**

Gelişme geriliği olduğundan şüphelenilen bir fetus varsa, öncelikle tanı kesinleştirilmelidir. Fetusta anomali olup olmadığı ve fizyolojik durumunun kötü olup olmadığı anlaşılmalıdır. Bazı hekimler hızlı karyotipleme için kordosentezi tercih ederler. ACOG(American College of Obstetricians and Gynecologists), IUGR'ın yönetiminde kordosentez yapılması için yeterli bilginin olmadığına karar vermiştir. Doğumun zamanlaması çok önemlidir ve preterm doğumun riskleri ile fetal ölüm riski açısından dikkatli karar verilmelidir.(2)

**1.8.1. Terme yakın gelişme geriliği:** Fetus açısından en iyisi doğumun en kısa zamanda gerçekleşmesidir. Oligohidramnios varsa ve gebelik yaşı 34 hafta ve üzerinde ise doğum gerçekleştirilmelidir. Eğer fetal kalp atım hızı ve paterni uygunsuzsa vajinal doğum denenebilir. Ancak ne yazık ki, bu fetusların çoğu vajinal doğumu kaldıramazlar ve sezeryanla doğum gerekli olur. Önemli olarak, eğer IUGR tanısı kesin değilse, akciğer maturasyonundan emin olunmadan girişimde bulunulmamalıdır.

**1.8.2. Termden uzak gelişme geriliği:** Gebelik yaşı 34 haftadan küçük bir fetusta gelişme geriliği saptandığında, amniotik sıvı hacmi ve antepartum fetal survi normal ise, gözlem önerilir. Fetal anomaliler için ultrasonografi yapılmalıdır ve 2-3 haftada

bir ultrasonografi tekrarlanmalıdır. Fetal büyüme devam ediyorsa ve fetal değerlendirme normal kalıyorsa, fetal maturite sağlanıncaya kadar gebeliğin devam etmesine izin verilmelidir. Akciğer maturasyonunun değerlendirilmesi için amniosentez yapılması yararlı olabilir.

Termden uzak gelişme geriliği için spesifik bir tedavi yoktur. Yatak istirahatinin durumu iyileştirdiğine dair bir kanıt yoktur. Buna rağmen, birçok klinisyen, yan pozisyonda yatak istirahati önermektedir. Beslenme desteği, plasma volümünün artırılması, oksijen tedavisi, antihipertansif ilaçlar, heparin ve aspirin tedavide kullanılan ancak etkinliği kanıtlanmamış yöntemlerdir.

Terme yakın gelişme geriliği tanısı konan durumların çoğunda spesifik bir neden bulunamaz. Bu durumda karar, antepartum değerlendirmenin ve takibin devam etmesi durumunda olabilecek fetal ölüm ile, preterm doğumun relatif riskleri karşılaştırılarak verilmelidir. Fetal iyilik halinin değerlendirilmesinde kullanılan testlerin çoğu takipte güvenilir olsa da, uzun süreli nörolojik gelişim ve sonuç açısından değerlendirme iyi yapılmalıdır. Nonstres test, biyofizik profil, umbilikal arter Doppler akım hızı çalışmaları gibi testlerin hiçbiri uzun süreli nörolojik defisit gelişim riskini göstermezler.

### **1.9. Travay ve Doğum:**

Gelişme geriliği olduğundan şüphelenilen fetuslar, doğum eylemi boyunca fetal kalp atım hızı açısından monitorize edilmelidirler. Fetal gelişme geriliği sıklıkla yetersiz plasental perfüzyona bağlıdır ve doğum eylemi sırasında durum iyice ağırlaşır. Eğer oligohidramnios varsa kord kompresyonu açısından ayrıca dikkatli olunmalıdır. Makat prezentasyon, bu fetuslarda daha sıktır.

Fetusun hipoksik doğma ve mekonyum aspire etme riski artmıştır. Doğum esnasında bebeğin bakımını ve tedavisi yapabilecek yetenekte personel ve ekipman hazır bulunmalıdır. Hipotermi, hipoglisemi, polisitemi, hiperviskosite riski artmıştır.(2)

## 2.VÜCUT-KÜTLE İNDEKSİ (BODY-MASS İNDEX:BMI)

“Food and Nutrition Board of The Institute of Medicine”, klinisyenler için uygun obezite tanımının, vücut-kütle indeksi(BMI)’ne göre yapılmasını önermektedir.(Tablo1)(21)

$$\text{BMI} = \frac{\text{Ağırlık(kg)}}{\text{Boy}^2(\text{m}^2)} \text{ olarak hesaplanır .}$$

**Tablo 1**

Vücut ağırlığı klasifikasyonu	Zayıf	normal	Kilolu	Obez
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	≤19.5	19.8-26.0	26.1-29.0	≥29.0

### 3.LEPTİN

Leptin, esas olarak vücut ağırlığının regülasyonunda ve enerji hemostazında rol oynayan polipeptid yapıda bir hormondur. Kelime olarak Yunanca “zayıf” anlamına gelen “leptos kelimesinden türetilmiştir. İlk kez 1994 yılında tanımlanmıştır(10,11,22). Majör kaynağı adipoz dokudur.

Leptin seviyesi vücut yağ oranı ile orantılı olarak artar. Santral sinir sistemi üzerine olan etkileri aracılığıyla yeme alışkanlığı ve enerji dengesinin kontrolünde fonksiyonları olduğu düşünülmektedir. Leptin düzeyine göre, vücut yağ kitlesinden üst merkezler haberdar edilerek, hipotalamus tarafından enerji alımı ve harcaması kontrol edilmektedir(1,10,11). İlk olarak bir antiobesite hormonu olduğu düşünülen leptinin son 10 yıldır devam eden araştırmalar sonucunda sadece yağ dokusu kaynaklı enerji depolarının miktarını gösteren bir mesajcı olmadığı, aynı zamanda inflamasyon, anjiyogenez, hematopoez, immün fonksiyonlar ve en önemlisi üreme gibi pek çok fizyolojik olayda rolü olan kritik bir hormon/sitokin olduğu gösterilmiştir(23,24,25). Leptinin; anoreksiya nevroza, diabetes mellitus, polikistik over sendromu(PCOS), kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS), Cushing Sendromu, nefropatiler, tiroid hastalıkları, çeşitli kanserler, büyüme hormonu eksikliği gibi pek çok konudaki rolü halen araştırılmaktadır.(11)

Leptin, obesite(ob)geninin 16 kDa ağırlığında, 167 aminoasitlik protein ürünüdür. Obesite geni, kemirgenlerde ve insanlarda 3 exon ve 2 introndan oluşmaktadır. Ob gen mRNA'sı büyük çoğunlukla adipositlerde kodlanmakla birlikte, düşük düzeylerde kalp ve plasentada da kodlandığı gösterilmiştir. Preadipositlerde mRNA kodlanması olmadığı; ancak olgun adipositlerde mRNA kodlanması olduğu gösterilmiştir. Bu gen farelerde 6. kromozomda, insanlarda ise 7. kromozomda 7q31.3 seviyesinde lokalizedir (10).

#### 3.1. Leptinin Fizyolojisi

Leptin, 167 aminoasitten(aa) oluşan globüler yapıda bir proteindir. Dolaşıma salgılandığında, amino ucundaki 21 aa'lik sekretuar kısmın ayrılması nedeniyle, tersiyer yapısı sitokinlerin tersiyer yapısına benzeyen, 146 aa'lik bir protein şeklindedir (11,22). Başlangıçta beyaz adipoz doku kaynaklı olduğu düşünülen leptinin; araştırmalar sonucunda hipotalamus(26), hipofiz(27), fundik gastrik

epitel(28), iskelet kası (29), sinsitiyotrofoblast(30), meme epiteli(31), karaciğer(11), kemik iliği yağ hücreleri gibi diğer çeşitli dokular tarafından da salgılandığı gösterilmiştir. Adipoz dokuda önemli miktarda leptin depolanması yoktur, üretilen leptin dolaşıma salgılanır. Kemik iliği yağ hücrelerinden salınan leptinin, hematopoez ve osteogenezde rolü olduğu düşünülmektedir. İnsan plasentası, hem fetal sirkülasyona hem de amniyotik sıvıya leptin salgılar. Leptinin plasentadan salgılanması, onun bir büyüme faktörü olarak veya anne ve fetus arasında enerji-besin alışverişini düzenleyici faktör olarak düşünülmesine yol açmıştır.(11,32,33)

Kemiricilerde leptin salınımının diurnal bir ritmi olduğu gösterilmiş olup bu ritim yemek yeme ile yakından ilişkilidir. Serum leptin seviyesi gece yüksek olup, pik değeri yaklaşık saat 04:00'da yapar, gündüz ise düşük düzeyde seyrederek.(34,35). İnsanlarda ise serum leptin düzeyinin yemek yeme ile ilişkili olduğu bildirilmemiştir.(36) Leptin seviyesi sabah ile öğle arası bazal seviyede olup, daha sonra sabah erken saatlerde (04:00) pik yapacak tarzda yükselir.(37) İnsanlarda leptin pulsatil olarak salgılanmaktadır. Puls sıklığı 32 dk.da bir, puls süresi 33 dk. olup, pik yaptığı zaman olan saat 04:00 sıralarında ise pulsatilite sıklığı 44 dk.dır. Obezlerde leptinin diurnal ritmi bozulmamıştır, ancak puls amplitüdü normal kişilerden daha fazladır.(36)

İnsanlarda leptin salınımının diurnal ritminin nedeni henüz tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte, ACTH ve kortizol ritmine bağlı olabileceği veya sempatik sinir sistemi tarafından regüle ediliyor olabileceği bildirilmiştir(1,11,38). Leptindeki nokturnal artışın nedeni, günün son yemeğine verilen geç bir cevap veya uykuda iştahın supresyonunu sağlamak için olabilir.(39).

Kandaki leptin konsantrasyonu, başlıca adipoz doku olmak üzere diğer dokular tarafından da salgılanan miktarın oranı ile, atılım hızı tarafından belirlenir. Leptinin yarılanma ömrü insanlarda 25 dk., ratlarda 3-10 dk., farelerde 1-3 saattir.(11) 24 saatte 3,6 puls olarak, genellikle yemeklerden 2-3 saat sonra salınır. Salınım miktarı adipoz doku miktarına göre değişmektedir. Leptinin büyük bir kısmı böbreklerde yıkılarak vücuttan atılır; bir miktarı da splanknik organlar, özellikle de karaciğer tarafından atılır.(40,41).

Serum leptin konsantrasyonları vücut yağ kitlesi ve kalori alımıyla değişmektedir. Serum leptini en fazla vücut yağ yüzdesi, ikincil olarak da BMI ile koreledir. Kilo kaybı ile leptin düzeyleri düşer (42,43). Kilo alımı ile leptin düzeyleri artar (44). Bir günde masif beslenme ile (120 kal/kg/12 saat) , leptin düzeyinde %40

artış tespit edilmiştir. İnsanlarda kemirgenlerden farklı olarak, öğüne bağlı olarak leptin düzeyinde değişiklik olmaz, yani leptin kısa dönem sinyal değildir.

Ortalama leptin düzeyi zayıflarda (BMI:  $18,9 \pm 3,1$  kg/m<sup>2</sup>)  $7,8 \pm 6,5$  ng/ml iken, obezlerde (BMI:  $34,4 \pm 7,76$  kg/m<sup>2</sup>)  $38,6 \pm 21,0$  ng/ml'dir. Leptin düzeyi çocuklarda da erişkinlerde olduğu gibidir.(45)

Leptin, enerji metabolizması üzerindeki etkisini muhtemelen nöropeptid Y(NPY)'nin arkuat nükleustan salınımını baskılayarak yapmaktadır. NPY yiyecek alımının güçlü bir uyaranıdır ve çok sayıda pitüiter hormonun regülasyonunda rol oynar. NPY enerji harcanmasını azaltırken, yiyecek alımını artırır. Leptin, NPY mRNA ekspresyonunu inhibe ederek yiyecek alımını azaltır ki bu da insülin seviyelerinin azalmasına neden olur. Öte yandan, düşük insülin seviyeleri, leptinin down regülasyonuna neden olur(10).

Leptin geninin ekspresyonu çeşitli hormonlar, büyüme faktörleri, sitokinler tarafından düzenlenir.(46)

Serum leptin seviyesini artıran faktörler şunlardır: TNF, IL1, glukokortikosteroidler, östrojen, insülin, yüksek miktarda yemek yeme, endotoksin, bozulmuş böbrek fonksiyonu, kısa süreli büyüme hormonu.(11)

Serum leptin seviyesini azaltan faktörler şunlardır: Andojenler, katekolaminler, cAMP, açlık, uzun süreli büyüme hormonu, soğuğa maruziyet, somatostatin, melatonine kronik maruziyet.(11)

Leptin, vücut kütle indeksi(BMI) ve insülinin güçlü bir göstergesidir. Leptin ve insülin ilişkisi karmaşıktır. Kemirgenlere insülin enjekte edildiğinde ob geni mRNA kodlanmasının arttığı; streptozosin verilerek sebep olunan diyabette ise %90 azaldığı tespit edilmiştir(47,49,49). İnsanlarda ise insülin leptin üretimini artırır ve bu açlık ve hiperprolaktinemi gibi insüline direncin arttığı durumlardaki plasma leptin seviyesindeki düşüşe katkıda bulunabilir(50,51). Ancak hiperinsülinemik, öglisemik durumun leptin salınımını arttırmadığı gösterilmiştir(52,53). Dahası postprandiyal insülin yükselmesinin serum leptin düzeyini değiştirmedeği gözlenmiştir. Fakat 3 günlük hiperglisemik dönemden sonra dolaşımdaki leptin düzeyinde önemli bir artış tespit edilmiştir. İn vitro çalışmalarda insülin stimülasyonunun leptin salınımını artırması için geçen süre minimum 48-72 saattir. İnsülin, insanlarda akut olarak ob mRNA salınımına etki etmez; leptin konsantrasyonları yiyecek alımı sonrası akut olarak değişmez. Muhtemelen insülinin ob mRNA sentezine etkisi bazı metabolik olaylara sekonderdir; insülin adipositler üzerindeki trofik etkisi veya

glukokortikosteroid aracılı bir mekanizma ile indirekt olarak etki ediyor olabilir. İnsülinin, leptin seviyesini 6 saatten az bir süre içinde etkilemediği, ancak daha uzun bir sürede ob geninin ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir (40,42).

Glukokortikosteroidler, insülin direnci üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak, leptin geni ekspresyonunu artırırlar(51), fakat aynı zamanda leptinin aktivitesini inhibe ederek dolaylı bir leptin direnci uyarabilirler(54). Açlıkta hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksı aktive olur. HPA'nın en önemli ürünü kortizoldür. Kortizol hepatik glukoneogenezi uyararak, beynin açlık halindeki glukoz ihtiyacını karşılar. Serum leptin seviyesinin düşmesi HPA aksını aktive eder. Açlıkta leptin seviyesi azalır. Şiddetli leptin eksikliğinde ya da rezistansında HPA aksı aktive olmaktadır(55,56,57). Diğer taraftan leptinin hipotalamustaki paraventricüler nükleusta CRH mRNA'sının ekspresyonunu artırdığı da bildirilmiştir (58). Santral olarak CRH uygulaması yemek alımını azaltırken, kahverengi yağ dokusuna sempatik iletiyi de artırır (57). CRH'nın birbirinin zıttı gibi görünen bu etkilerini açıklamak için yapılan çalışmalar sonucunda paraventricüler nükleusta CRH nöronlarının anatomik ve fonksiyonel olarak ikiye ayrıldığı kabul edilmektedir. Bir kısım CRH nöronları median eminence'a gider ve burada salınan CRH, hipofizden ACTH salgılatır. Bir kısım CRH nöronları ise beyin sapındaki otonomik preganglionik merkezlere gider, dolayısıyla leptinin CRH üzerine etkisi birbirine zıt farklı nöronlardan kaynaklanıyor olabilir(59,60,61).

Proinflamatuvar sitokinler, TNF  $\alpha$  ve IL-1 gibi, direkt olarak leptin geni ekspresyonunu uyarabilirler (62,63).

Leptin hipotalamustan TRH gen ekspresyonunu stimüle eder (64). Açlıkta leptin seviyesi düşer, TRH ekspresyonu azalır, tiroid hormonları özellikle T3 seviyesi ve bazal metabolizma hızı azalır(65).

Leptin reseptörleri(OB-Rs) hipotalamus, anterior hipofizin gonadotrof hücreleri(27), overin granuloza, teka, interstisiyel hücreleri(66), endometrium(67), ve Leydig hücrelerinde (68) saptanmıştır. Leptinin bu multifokal ekspresyonu ve hipotalamus-hipofiz-gonad aksında (HPG) reseptörlerin yoğun olarak bulunması; HPG aksının parakrin ve/veya endokrin olarak düzenlenmesi için; üremenin besinsel/leptin regülasyonunda çeşitli seviyelerde kompleks etkileşimler olduğunu gösterir.(69).

Serum leptin seviyesi ile LH konsantrasyonları arasında bir ilişkinin olduğu ve leptinin en yüksek seviyesine LH'nın ovulatuvar pikinin başlangıcında eriştiği

iddia edilmiştir(61). Luteal fazda serum leptin seviyesindeki artışın nedeni matür over foliküllerinden artan leptin salınımı olabilir. Bu bulgular, leptinin, eğer menstrüel siklus sonunda gebelik oluşursa, gebeliğin metabolik ihtiyaçlarını karşılamak gibi bir rolünün olabileceğini düşündürmektedir (58).

Östrojenler leptin üretimini artırırken androjenler baskılar. Bu, serum leptin seviyelerindeki seksüel farklılığı açıklayabilir.(70,71)

### 3.2. Leptinin Fonksiyonları

Yapılan çalışmalarda leptinin fonksiyonları şu konularda odaklanmıştır: (11,38,72,73)

- 1) Tokluk faktörü olarak yiyecek alımını azaltır.
- 2) Enerji harcanmasını uyarır ve devamını sağlar.
- 3) Üreme sisteminde fertilité üzerinde olumlu etkileri vardır.
- 4) Puberteye geçişi hızlandırır.
- 5) Pankreasta langerhans adacıklarına etki ederek insülin salgılanmasını inhibe eder.
- 6) Glikoz yıkımını artırır.
- 7) İmmün sistemde rol oynar, inflamatuvar sitokin yapımını artırır.
- 8) Yağ hücrelerinde lipolizi uyarır, trigliserid sentezini azaltır.
- 9) Overde steroidogenezi etkiler.
- 10) Hematopoiezi uyarır.

Leptinin iştah üzerine olan etkisi oreksijenik( iştah açıcı) ve anoreksijenik( iştah azaltıcı) maddeler aracılığı ile olmaktadır. Leptin, iştah açıcı maddelerin salınımını azaltarak ya da iştah azaltıcı maddelerin salınımını artırarak ya da her iki etkiyi birarada göstererek yemek yemeyi azaltır. Bazı oreksijenik maddeler; nöropeptid – Y (NPY), galanin (GAL), endojen opioid n-peptidler, melanine concentrating hormon (MCH), bazı aminoasitler (glutamat, gamaaminobütirikasit) hipokretinler/hiporeksinlerdir. Bazı anoreksijenik maddefler; kortikotropin salgılatıcı hormon ailesinden peptidler, nörotensin, glukagon benzeri peptid, melanokortin, kokain, amfetamindir (74,75,76,77).

Leptin periferden kaynaklanıp, nöroendokrin ve periferik sistemleri etkileyebilen metabolik bir sinyaldir.(78,79). Adiposite, doygunluk ve aktivite arasında bağ olarak fonksiyon gören leptinin; puberte, konsepsiyon, gebelikte fetal büyüme ve gelişme için gerekli olması ve prepubertal dönemde leptin düzeyinin artması, çocuk büyüme ve gelişiminde de önemli bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır.(79,80)

Vücut kütle indeksinden bağımsız olarak yapılan çalışmalarda, erişkin insanlarda, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, siroz, arteriyel hipertansiyon ve serebrovasküler olaylarda, serum leptin düzeylerinin yükselmiş olduğu saptanmıştır.(81)

Postoperatif 3. günde serum leptin düzeylerinin; kortizol, serbest yağ asitleri, C-reaktif protein(CRP) ile birlikte, stresin bir göstergesi olarak arttığı gösterilmiştir.(82). Benzer şekilde, akut sepsis sonrası leptin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. (83). Bir operasyon veya akut inflamatuvar bir uyarı sonrası 18. saat civarında, leptinin doruk salınım noktasına ulaştığı görülmüş ve bunun yaklaşık 12 saat öncesinden salınan kortizolün uyarıcı etkisi sonucu olduğu öne sürülmüştür.(82,84). Bu bulgular, leptinin vücut kütle indeksi ile ilgisinden başka, cerrahi stres veya daha geniş anlamda stres ile ilgili olabileceğini düşündürmüştür.(85)

### **3.3. Leptin Reseptörleri**

Leptin, birçok hormon gibi etkisini reseptörleri aracılığıyla gösterir. Leptin reseptörleri, değişken uzunlukta protein kodlayan “db/db” geninin ürünü olup, class 1 sitokin ailesine dahildir. Bu ailenin diğer üyeleri IL2, IFN, GH reseptörleridir.(86)

Leptin reseptörlerinin; beyinde, yağ hücrelerinde, hepatositlerde, hematopoietik hücrelerde, pankreas adacık hücrelerinde ve overleri de içeren periferik dokularda yerleştiği gösterilmiştir.(87,88).

İnsanlarda 2 tür leptin reseptörü(LR) vardır:

1. Uzun isoform (L-RL)
2. Kısa isoform (L-Rs)

L-RL tipteki reseptör biyolojik olarak aktif olan tiptir ve en yoğun olarak hipotalamusta bulunur. L-Rs daha çok beyin korteksinde bulunur. Bunların fonksiyonları henüz net olarak anlaşılamamıştır.(86).Leptin kan-beyin bariyerini

konsantrasyon gradiyentine göre geçerek hipotalamusa etki eder.(89) Reseptörüne bağlandıktan sonra janus kinaz enzimini aktive eder. Reseptörün sitoplazmik kısmında tirozin fosforilasyonu gerçekleşir. Fosfotirozin, STAT(signal transducer and activator of transcription) signal 3,5,6 proteinlerine bağlanır. Bu proteinler dimer halinde reseptörden ayrılarak nükleusa girerler ve hedef gendeki DNA'da "STAT responsive element" bölgesinde transkripsiyonu başlatırlar.(90,91) STAT'ın aktivasyonu leptin miktarına bağlıdır.(92,93) L-RL ile neurotransmitter/neuromodulator ürünleri sentezleyen golgi aparatı nörön içinde birbirine çok yakındır. Leptinin bu ürünler aracılığıyla etkisini gösterdiği ileri sürülmektedir.(94)

### **3.4. Leptin ve Obesite**

Leptin, adipostatik özellikte bir madde olup antiobesite hormonu olarak da nitelendirilebilir. Leptinin kan seviyesi yağlanmanın artışı ile birlikte artar, böylece daha fazla kilo alınması engellenir. Vücuttaki adipostatik mekanizmaların tümü, istemsiz fazla beslenmeye cevap niteliğinde olup, vücut ağırlığının belli bir seviyede tutulmasına yöneliktir. Bu mekanizmalar; iştahın azalması ve termogenezin artmasıdır. Dolaşımda artan leptin seviyesi beyne "fazla enerji yağ formunda depolanıyor" şeklinde bir mesaj gönderilmesini sağlar. Bu mesaj sonucunda; beyin, obesiteye rezistans oluşturacak adaptasyon mekanizmalarını harekete geçirir. Bu mesajın eksikliğinde ise, beyin enerji depolarını yetersiz olarak algılar, sonuç olarak iştahta artış, enerji harcanmasında azalma meydana gelir.(74,95,96)

Farelerde, intraperitoneal leptin enjekte edildiğinde, zaman ve doza bağımlı olarak vücut ağırlığında azalma tespit edilmiş; ancak leptin reseptör defekti olanlarda bu durum görülmemiştir. Ob/ob farelerde, leptinin kilo kaybettirici etkisi; oksijen tüketiminin artması, vücut sıcaklığında ve lökomotor aktivitede artış olması ve yiyecek alımında azalma olması ile açıklanabilir. Leptin reseptörlerinde mutasyon olan farelerde, bu mutasyonun, leptine cevap vermemelerine ve obez olmalarına yol açtığı düşünülmektedir.(38)

İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise serum leptin seviyesinin, BMI ve vücut yağ oranı ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (11,59,70). Obez kişilerin kilo vermesi, 8-12 hafta içinde serum leptin seviyesinde düşme ve yağ hücresinin mRNA ekspresyonunda azalma meydana getirir.(11,37,43). Diğer taraftan obez kişilerin

santral sinir sistemindeki leptin seviyeleri normal kişilerden çok hafif yüksek bulunmuştur (97). Bunun sebebinin leptinin santral sinir sistemine transportunda bir defekte bağlı olabileceği sanılmaktadır.(70)

Obez insanların, yüksek leptin seviyelerine rağmen yemek yeme istekleri, paradoks oluşturmaktadır. Bu sebeple obezite için, “leptin rezistansı” teorisi ortaya atılmıştır. Ancak, yapılan çalışmaların hemen hemen hiçbirinde, leptin reseptör mutasyonuna rastlanmamıştır. Bu vakaların hepsi obez ve hiperfajiktir. Günümüzde, leptin veya reseptör genlerinde görülen mutasyonların, farelerin aksine insan obesitesinin nadir görülen sebeplerinden biri olduğu kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar, plazma leptin seviyesinin öğünlerden önce ve sonra akut değişiklikler göstermediğini ortaya koymaktadır. Leptinin düşük seyrettiği bazı durumlarda (kongenital veya edinsel lipodistrofiler, akut travma; AIDS, kanser, malnütrisyon gibi kaşeksi yaratan hastalıklar, anoreksiya nevrosa vs.) nadiren hiperfaji izlenir. Bu hastalarda, doyumluk yaratacak eşik seviyesinin çok düşük olduğu ve bu seviyelerin üstüne çıkılmasının hiperfaji yönünde daha fazla etki göstermediği sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlara göre, obez hiperleptinemik kişilerde leptin rezistansının yerine, leptin konsantrasyonlarının, bu hormonun fizyolojik anorektik etkilerini gösterdiği muhtemel sınır değerini aşmış olduğu düşünülebilir.(11)

Leptin tek yönlü olarak kan-beyin bariyerini geçer, serebrospinal sıvının(CSF) normal reabsorpsiyon fonksiyonu ile temizlenir. İnsanlarda “Western Blot” yöntemi ile CSF’deki düşük leptin düzeyleri bile ölçülebilmektedir. CSF leptin düzeyi, kan leptin düzeyi 25 ng/ml olduğu zaman tam saturasyonda olup, daha fazla yükselme göstermez. Serum leptini 25 ng/ml’nin üzerinde olduğunda, CSF/serum leptin oranı, CSF saturasyonundan dolayı, BMI artışına giderek düşen oranlar şeklinde cevap verir. Bu nedenle obez kişilerde tam saturasyondan sonra CSF’de leptin rezistansından bahsedilir. Fakat, 25 ng/ml serum leptin düzeyi, zayıf olgulardakinin yaklaşık 3 katıdır. O halde beyinde başka bir primer defekt söz konusu olabilir.(98)

### 3.5. Leptin ve Üreme Sistemi

Leptin, vücut ağırlığının ve enerji homeostazının regülasyonunda kritik bir hormon olup, hayvanlarda ve insanlarda üreme fonksiyonu için önemli rollere sahiptir. Leptin, ovarian gelişimin ve steroidogenezin düzenlenmesine yardımcı olabilir ve pubertenin başlangıcında primer sinyal veya seksüel maturasyonun “izin verici” düzenleyicisi olarak çalışıyor olabilir.(99)

Leptinin serum düzeyinin düşük olduğu aç farelerde üremenin olmadığı ve leptin enjeksiyonu ile bu farelerin yeniden fertil olduğu gözlenmiştir.(38,39). Kronik az beslenme veya uzun dönem vücut yağının korunmasındaki farklılıkların üreme fonksiyonunu etkileyebileceği bildirilmiştir.(38)

Leptin, hipotalamik arkuat nöronlarda, doza bağımlı olarak, GnRH ‘in pulsatilitesini artırır, ancak puls amplitüdünü değiştirmez. (100) Leptinin GnRH sekresyonunu dolaylı olarak; kokain ve amfetamin transkripsiyon peptidi, galanin benzeri peptid gibi nöropeptidler salgılayan internöronlar yoluyla; artırdığına inanılmaktadır.(101,102,103).

Leptin HPG aksında pitüiter seviyede de direkt etkiler gösterir. Pars tuberalis’teki gonadotrofların %90’ı,pars distalis’teki gonadotrofların ise %30’u leptin reseptörlerine sahiptir. Leptin; gonadotroflarda, NO sentaz aktivasyonu yoluyla, LH ve daha az oranda da FSH salgılanmasını direkt olarak uyarabilir. (104)

Leptin gonadal organlar üzerinde de önemli etkiler gösterir. Overin foliküler hücrelerinde, granulosa hücrelerinde, teka hücrelerinde, interstisyel hücrelerde ve Leydig hücrelerinde leptin reseptörleri bulunur. Leptinin, in vivo veya in vitro olarak enjekte edilmesiyle, büyüme faktörünün artırıcı etkisi eksikliğinde steroid sekresyonunda değişiklik olmamasına veya preovulatar folikül sayısında değişiklik olmamasına rağmen, ovulasyonu azalttığı gözlenmiştir.(105)

Leptinin, orta-yüksek dozlarda (10 ng/ml ve üzeri), ovarian folikül ve teka hücrelerinde, menstrüel siklus boyunca, çeşitli büyüme faktörlerinin ( IGF-1, TGF- $\beta$  ) ve hormonların (insülin, glukokortikoidler), gonadotropinler tarafından uyarılan steroidogenez üzerindeki artıcı etkisini antagonize ettiği gözlenmiştir. Yani, yüksek leptin konsantrasyonları overlerde östradiol üretimini baskılayabilir ve dominant folikül gelişimini ve oosit maturasyonunu engelleyebilir.(106-111)

Östradiolün, adipositlerden leptin üretiminin regülasyonunda önemli bir rolü olduğu ileri sürülmüştür. Bilateral oofektomi yapılan normal kadınlarda, leptin

düzeinin azaldığı gösterilmiştir. Operasyondan sonraki ilk haftada, siklusun heriki fazında, çok düşük düzeylerde leptin düzeyi tespit edilmiştir. Bu hastalarda, BMI'in leptin düzeyleri ile ilişkili asıl önemli faktör olduğu ve östradiol ile progesteronun, menstrüel siklus boyunca, leptin üretiminin kontrolüne katıldığı bildirilmektedir.(11)

Leptinin HPG aksı üzerinde doza bağımlı olarak bimodal aktivite gösterdiği kabul edilmektedir. Leptin eksikliği hipotalamik disfonksiyona yol açar. Düşük dozlarda leptin verilmesi, açlıkta ve yeme hastalıklarındaki gibi, gonadotropin sekresyonunu düzenleyen santral ağlar üzerinde "izin verici" etkiye sahip olabilir. Leptin, obez insanlarda olduğu gibi yüksek düzeylerinde ise, gonadlar üzerinde inhibitör etki gösterebilir.(112)

Leptin sadece seks steroid üretimini etkilemez, aynı zamanda hedef organlar üzerinde de etkisini gösterir. Menstrüel siklus boyunca endometrial hücrelerde leptin reseptörlerinin mevcut olduğu ve mRNA ekspresyonunun siklus boyunca değişikliğe uğradığı saptanmıştır. Erken foliküler fazda leptin reseptörleri düşük düzeyde iken giderek artarlar ve erken sekretuar fazda pik yaparlar. Leptin fertilize yumurtanın implantasyonunda ve erken embriyonik gelişimde rol oynuyor olabilir.(113). Normal serum steroid seviyesine ve normal endometrial steroid fonksiyonuna sahip, ancak endometrial maturasyon defekti olduğu kanıtlanmış subfertil hastalarda, endometriyumda leptin reseptör ekspresyonunda defekt olduğu gösterilmiştir.(114)

Yiyecek kısıtlaması pubertenin gecikmesine veya erişkin üreme fonksiyonlarında değişikliğe yol açar. Bu, puberteden önce kritik bir vücut ağırlığının veya yağ kitlesinin kazanılması gerektiği hipotezinin ortaya atılmasına yol açmıştır (115). Puberteyi uyaran ilk sinyalin ne olduğu tam olarak bilinmemektedir. Ancak leptin, HPG aksı ve GH/IGF-1 aksının aktivasyonunu içeren majör hormonal değişikliklerin sonucu pubertenin başladığı düşünülmektedir.(69). İnsanlarda, progresif pubertal gelişim evreleri sırasında leptin seviyeleri bariz değişiklikler gösterir ve bu değişikliklerin dağılımı kızlar ve erkekler arasında farklıdır. Erkeklerde, serum leptin seviyeleri erken Tanner evrelerinde, puberteden hemen önce pik yapar ve testosteron seviyeleri arttıkça azalır, bazal seviyeye iner. Kızlarda ise puberte boyunca düzenli bir artış görülür.(116-120). Ek olarak, serum leptin seviyeleriyle menarşın başlaması arasında anlamlı bir ilişki vardır; serum leptin seviyesinde 1ng/ml artış olması, menarşın 1 ay daha erken olmasına neden olur.(121)

### 3.6. Leptin ve Gebelik

Leptinin, gebelikteki rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Leptin, gebelik ve laktasyon sırasında, maternal beslenmenin düzenlenmesinde ve metabolik adaptasyonda önemli olabilir. Daha spesifik olarak gebelik, hormonal değişiklikleriyle(özellikle insülin, glukokortikoidler, östrojenler ve prolaktin), bir fizyolojik hiperleptinemi ve leptin dirençli durum gibi gözükmetedir (122,123). Yani leptin, lipolitik etkiye sahiptir ve yağ dokusundan yağ asiti mobilizasyonunu, periferik kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu teşvik ediyor olabilir (124,125,126). Maternal hiperleptinemi, azalmış yiyecek alımıyla birlikte değildir; bu durum leptin rezistansını göstermektedir. Fizyolojik leptin rezistans durumu, hipotalamik leptin reseptör ekspresyonundaki değişikliklerden kaynaklanabilir. İştahın kontrolü açısından leptin, gebelik sonucunun iyileştirilmesi için önemli olabilir. Gebelikte leptinin olası görevleri arasında; gebeliğin endokrin cevaplarının kolaylaştırılması, maternal glikoz hemostazının korunması, maternal insülin salınımının düzenlenmesi, maternal yakıt depolama ve kullanımının korunması, fetal büyüme ve gelişmenin saptanması bulunmaktadır.(11,127).

Gebelik sırasında, maternal serum leptin konsantrasyonları, gebe olmayan kadınlara göre daha yüksektir (59). Erken gebelik sırasında, kilo artışı olmadan leptin seviyelerinde artış görülmesi, yağ dokusu artışı dışında başka mekanizmaların da (plasental üretim) maternal serum leptin seviyelerinin ayarlanmasında önemli olduğunu göstermektedir (128). Yapılan cross-sectional çalışmalara göre, ikinci trimasterda, 22-27. haftalar arasında, leptin seviyeleri pik yapar ve doğuma kadar yüksek kalır. Longitudinal çalışmalara göre ise; gebelik boyunca leptin seviyeleri yükselir, ancak doğumdan hemen önce bir düşüş olur(99).

Fetal leptin konsantrasyonları, maternal seviyelere göre daha düşük olmasına rağmen doğumda saptanabilir ve muhtemelen leptin, fetal adipoz doku tarafından üretilmektedir (129). 6-10 haftalık embriyoların subkütanöz dokularının immünositokimyasal yöntemle boyanmasıyla yapılan çalışmalar göstermiştir ki leptin lipidogenezin ve diferansiyasyonun başlamasından itibaren, fetusun gelişmekte olan yağ hücreleri tarafından sentezlenebilmektedir (130). Kord kanı leptini, fetal yağ dokusu artışını destekler tarzda, 34. haftaya kademeli olarak artar (127,131-134). Leptinin fetal büyüme ve gelişmeyi düzenlediği düşünülmektedir (8,129,135-138).

Fetal vücut ağırlığıyla leptin seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon vardır ve termde umbilikal kord kanı leptin seviyeleriyle, doğum ağırlığı pozitif korelasyon gösterir. (32,80,139,140,141). Neonatal yağ kitlesiyle umbilikal kord kanı leptin seviyeleri daha yüksek korelasyon gösterir (129). Leptinin, prenatal dönemde, GH ve IGF-1 ile birlikte, fetal büyümede önemli rolü olduğu düşünülmektedir (3,135). Maternal serum leptin seviyeleriyle kord kanı seviyeleri arasında ise korelasyon olmadığı saptanmıştır (32,142). Amniotik sıvı leptin seviyelerinin, maternal serum leptin seviyeleriyle orantılı olması, amniotik sıvıdaki leptinin maternal kaynaklı olduğunu düşündürmektedir (11,32).

Leptin seviyesinin, umbilikal vende umbilikal artere göre daha yüksek olması ve doğumu takiben neonatal seviyelerin hemen düşmesi, plasentanın, fetal sirkülasyondaki leptin için önemli bir kaynak olabileceğini göstermektedir (32,143). Placenta leptinin hem kaynağı hem de, leptin reseptörlerine sahip olduğundan, onun aktivitesinin hedef organı olabilir (89,144).

Gebelik ilerledikçe artan maternal leptinin bir kısmı placenta kaynaklıdır(145). Trofoblastik neoplazmi olan hastalarda leptin seviyeleri oldukça yüksektir ve tedaviden sonra düşer (11,127,136). Maternal serum leptin seviyesi; adipoz dokudan ve plasentadan salgılanan leptin tarafından belirlenir. Plasentanın maternal leptin seviyesinin artışına katkıda bulunduğunu gösteren nedenler vardır: Maternal BMI ile leptin değişimi arasında tam bir korelasyon yoktur. BMI'yi düşük gebelerde, maternal serum leptin seviyeleri BMI ile korele değildir, fakat BMI yüksek ise koreledir. Ayrıca, doğumdan sonra plasentanın çıkışını takiben, maternal serum leptin seviyeleri hızla düşer. Bir de gebeliğin başlangıcında, daha maternal kilo artışı olmadan leptin seviyeleri artmaya başlar (11,128,136,146).

Leptin geni, fetal kan ile direkt kontakt halinde olan villöz vasküler endotelial hücrelerde de eksprese edilir (146). Plasental içeriği gestasyonel yaşla artar; östradiol ve beta hCG ile pozitif korelasyon gösterir. Gestasyonel hormonların, özellikle östradiol ve kortizolün, adipoz dokudan leptin salınımını uyardığı ve gebe kadına steroid verilmesinin fetal leptin seviyelerini yükselttiği saptanmıştır (139,147,148).

Gebelikte maternal serum leptin seviyeleri, hCG seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterir (59). Bu, gebeliğin devamı için, plasental steroidler ve polipeptid hormonlar arasında düzenleyici bir ilişkinin varlığını gösteriyor olabilir. Leptin ve hCG arasında bir ilişki olduğunu destekleyen bir bulgu da; ilk trimesterde plasental

villöz doku tarafından salgılanan leptin miktarının termde salgılanandan yaklaşık 50 kat fazla olmasıdır. Leptinin bu pik yapma dönemi hCG'ninkiyle benzerlik gösterir. (149).

Leptin, gebeliğin devamı için önemlidir. Yapılan çalışmalarda, gebeliği abortusla sonuçlanan kadınlarda düşük leptin seviyeleri, preeklampitik ve diyabetik gebelerde ise yüksek leptin seviyeleri saptanmıştır(150). Laird ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, tekrarlayan abortus hikayesi olan gebelerde serum leptin seviyeleri ölçülmüş ve gebelik sonuçları normal gebelerle karşılaştırılmıştır. Gebeliği abortus ile sonuçlanan kadınlarda, canlı doğum yapanlara oranla daha düşük leptin seviyeleri saptanmıştır.(151). Preeklampitik gebelerde, serum leptin seviyesi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (83,127,132,136,150,152-155). Bu yükseklik, plasental üretimin artmasından kaynaklanıyor olabilir. Preeklampside, leptin yüksekliğinin, plasental yetmezliği ve hipoksiyi gösterdiği ve hipoksinin, plasental leptin mRNA'sının ekspresyonunu arttırdığı ileri sürülmüştür. (156). Preeklampside, TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlere artmış cevap olarak, plasental leptin mRNA'sının arttığı gösterilmiştir (154). IUGR saptanan, plasental kan akımının bozulmuş olduğu gebeliklerde, maternal ve kord kanı leptin düzeylerinin arttığı saptanmıştır (136).

Leptinin, glikozla uyarılan insülin salınımını baskılayabildiğine dair kanıtlar vardır. Bu durum, fetal büyümenin önemli bir düzenleyicisi olan insülin ile leptin arasında bir negatif feed-back mekanizması olduğunu düşündürmektedir(1,136). Çalışmalar, gestasyonel diyabetik kadınlardaki leptin seviyelerinin, tip 1 diyabetik olanlar ve normal glikoz toleransı olanlardan yüksek olduğunu göstermiştir. (127,147,148,157). İnsuline bağımlı diabetes mellitus'u olan annelerin çocuklarının, kontrol grubuna göre, daha yüksek kord kanı leptin seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur. (134,158).

Fetal ve plasental gelişimin düzenlenmesinde rolü olduğu düşünülen leptinin, laktasyon ve neonatal gelişimde de önemli olabileceği düşünülmektedir. Erken laktasyon döneminde hızla düşen maternal serum leptin seviyeleriyle prolaktin seviyeleri negatif korelasyon gösterir(159). Ancak maternal serum leptin seviyeleri emziren annelerde emzirmeyenlere oranla dramatik olarak daha yüksek bulunmuştur(123). Ek olarak, koyunlarda meme epitel hücrelerinde, leptin reseptör mRNA transkriptlerinin eksprese edildiğinin gösterilmesi, meme glandlarının büyüme ve gelişiminde leptinin rolü olabileceğini düşündürmüştür (160). Kolostrum

ve anne sütünün de leptin içerdđđi saptanmıştır. Bu, meme epitel hücreleri tarafından üretilir ve bir kısmı da maternal sirkülasyondan difüzyon yoluyla geçer (31).



#### 4. PRETERM EYLEM VE DOĞUM

Preterm eylem, doğum tartısından bağımsız olarak son adet tarihine göre 20-37. gebelik haftaları arasında başlayan doğum eylemine, prematür doğum ise bu haftalar içinde olan doğumlara verilen isimdir.(161). Prematür doğumlar gelişmiş ülkelerde anomalisi olmayan infantlarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. (162). Yaklaşık olarak her on doğumdan birinde prematür eylem ve doğum olmaktadır.(163). Farklı populasyonlarda değişmekle beraber insidansı %5-15 arasındadır.(164).

Preterm infantlar organ sistemlerinin immatüritesi nedeniyle risk altındadırlar. Prematüriteye bağlı gelişen en önemli sorunlar; respiratuar distress sendromu, intraventriküler kanama, sepsis, nekrotizan enterokolit, patent duktus arteriozus, hiperbilirubinemi ve uzamış fototerapi ya da exchange transfüzyon, hipoglisemi ve hipokalsemidir. Bu sorunlar gebelik haftası ilerledikçe azalmaktadır.(162).

##### 4.1. Epidemioloji:

Genellikle, preterm eylemin birden fazla sebebi olduğu ve birden fazla mekanizma ile başladığı kabul edilmektedir.

Spontan preterm eylem, anne ve fetusta aşikar hastalık olmaksızın ortaya çıkan erken doğum eylemidir. Erken doğumların yaklaşık %75'i spontandır.

İndüklenmiş erken doğum, anne ve/veya fetusu riske sokan obstetrik veya medikal hastalıkları takip eden doğumlardır. Bunlar 37. haftadan önce olan doğumların %20-30'unu oluşturur. (165)

Preterm eylemden sorumlu olabilecek etkenler genel olarak;

- 1) Sosyoekonomik koşullar ve demografik durum
- 2) Uterus ve servikse ait nedenler
- 3) Sistemik hastalıkların etkisi
- 4) Gebelik komplikasyonlarının sonuçları
- 5) Diğer olası nedenler

şeklinde sıralanabilir.

### 1) Sosyoekonomik koşullar ve demografik durum:

Düşük sosyoekonomik durum ile preterm eylem arasında güçlü bir bağlantı vardır. Sosyoekonomik durum ayrıca annenin beslenme durumunu belirlemektedir.

Yaş spektrumunun iki ucu arasındaki hastalarda, erken doğum eylemi insidansı artar. Anne yaşı 15'in altında ise preterm eylem riski kaçınıcı gebelik olursa olsun artmaktadır. 35 yaş üzerinde ise sadece ilk gebelikte risk artmaktadır. (161).

Gebe kaldığında vücut ağırlığı 50 kg ve altında olan annelerin, erken doğum eylemi riski, 57 kg ve üzerindeki annelere oranla 3 kat daha yüksektir.(166). Gebelik süresince yeterli kilo alınmaması preterm eylem riskini %50-60 oranında arttırmaktadır.(167)

Uzun süre ayakta kalma, ağır işlerde çalışma, ağır psikolojik travmalar ve sigara içimi preterm eylem riskini artırır.(168,169).

### 2) Uterus ve servikse ait nedenler:

Preterm doğumların yaklaşık %15-30'u uterin anomalilere bağlıdır. Uterusta septum varlığında erken doğum eylemi riski %4-17, diğer uterin anomalilerde ise %20-80 arasındadır.(170). Uterusun özellikle submukozal ve intramural myomları erken doğum ile ilişkilidir.

Daha önceden bir veya daha fazla preterm doğumu olan kadınlar, takip eden gebeliklerinde %17-47 oranında yeniden preterm doğum yapmaktadırlar. (161,171). Preterm doğum sayısı ikinin üzerine çıktıkça oran daha da yükselmekte ya da preterm eylemi takiben normal term doğum yapılması oranı azalmaktadır. Önceki erken doğumun gebelik haftası azaldıkça risk daha da artar.(172).

İlk trimasterda düşük yapmış olmak preterm eylem riskini arttırmamaktadır. Ancak ikinci trimaster düşüklüklerinden sonra artış olup olmadığı bilinmemektedir. (172)

Servikal yetmezlik geç düşüklere veya erken doğumlara yol açabilmektedir. Serklaj ameliyatlarından sonra preterm eylem oranı %30'dur. (173).

### 3) Sistemik hastalıkların etkisi:

Gebelikte sistemik hastalıkların bir kısmında (hipertansiyon,preeklampsi, eklampsi, hipofiz adenomları, hepatit, anemi, obstetrik kolestaz, hipertiroidi, kalp hastalıkları) preterm eylem riski artmaktadır.(161). Gestasyonel diabete polihidamnios eşlik ediyorsa bu durumda da preterm eylem riski artmaktadır.

Enfeksiyon ve erken doğum arasındaki ilişki en çok incelenen konulardan biridir. Sistemik enfeksiyonlarda bakteri endotoksinleri myometrial aktiviteyi

uyarmaktadır.(161). Asemptomatik bakteriüri mevcut gebelerde erken doğum riski 2 kat artar. (174-175). Tedavi edilmemiş akut pyelonefrit, %30 erken eylem riski taşır. Diğer enfeksiyonlar da erken eylem riskini artırır. Örneğin, pnömoni vakalarında %25 erken eylem riski vardır. Malaria ve tifo gibi sistemik enfeksiyonlar %50'yi aşan preterm eylem riski taşır. (176)

Klinik belirti vermeyen intrauterin enfeksiyonların erken doğumların %15-30'undan sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. (177). Amniotik kavite normal şartlarda sterildir. Mikroorganizmalar genellikle amniotik kaviteye vajen ve serviksten asendan yolla ulaşırlar. Membranların rüptüre olduğu olgularda, rüptür yerinde histolojik koryoamnionit bulgularını olması da bu düşüncüyü destekler. Bakteriyel invazyon prostaglandin sentezini değişik şekillerde artırarak preterm eylemi stimüle eder: Bakteriyel invazyon, membranlarda amniotik hücreleri yıkıma uğratarak fosfolipaz salgılamasına yol açar. Bakteriler kendileri fosfolipaz ve endotoksin salgılayarak amniotik hücreleri uyarırlar, makrofajlar ve lökositleri ortama çekerek IL-1 ve TNF salgılamasına yol açarlar. En sık izole edilen mikroorganizmalar; ureoplasma ureolyticum, chlamydia trachomatis, grup B streptokoklar, gardrenella vaginalis, listeria monocytogenes, troponema pallidum, mikobakteriler ve viral etkenlerdir. Genellikle birden fazla mikroorganizma bulunur. (178-179). Bir çalışmada ikinci trimesterde bakteriyel vaginosis tespit edilen gebelerin düşük doğum ağırlıklı prematür infant doğurma riskinin %40 arttığı bulunmuştur.(180-181)

Maternal hemotokritle erken doğum arasındaki ilişkiyi Lu ve arkadaşları araştırmışlar ve tek değişkenli analizle, %37'nin altında olan erken gebelik hemotokritinin, erken doğumla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. (182).

Gebelikte abdominal cerrahi önemli bir preterm eylem nedenidir.(161)

Kokain ve uyuşturucu kullananlarda preterm eylem sık görülmektedir.(161).

#### 4) Gebelik komplikasyonlarının sonuçları:

Zarların erken yırtılması erken eylemin sık rastlanan bir nedenidir. Membran rüptürü sonrası 24 saat içinde eyleme girme olasılığı %50'den fazladır. 7 gün içinde eylemin başlama olasılığı da %75-90'dır.(161)

Çoğul gebelikler, bebek sayısı ile paralel olarak preterm eylem oranını arttırmaktadır. (%30-50) (183)

Yardımcı üreme teknikleriyle (IVF, ICSI, GIFT,vb.) elde edilen gebeliklerin yaklaşık %25'i erken eylemle sonuçlanmaktadır. (183).

Multipl kongenital anomaliler veya santral sinir sistemi anomalilerinde de preterm doğum riski yüksektir. Maternal serum AFP düzeyinin gebeliğin ilk yarısındaki artışı, preterm eylemle ilişkili bulunmuştur. 3 MOM (multipl of median) üzerindeki artışlarda %25 oranında preterm doğum görülmüştür. (184).

Amniosentez ve kordosentez gibi uterusu yapılan girişimler de prematür eyleme neden olabilmektedir.

Plasenta yerleşim anomalileri ve plasentanın erken ayrılması uterus kasılmalarına yol açar ve sıklıkla erken eylem ve doğum riskini artırır. (161)

#### 5) Diğer olası nedenler:

Fetusun cinsiyeti erken doğum eylemi riskini etkileyebilir. Erkek bebek doğuran kadınlarda erken eylem riskinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Erkek fetuslardaki daha kısa gebelik süresi, fetal büyüklüğün ve doğum ağırlığının fazla olmasına ve uterus gerginliğinin artmasına bağlanmıştır. (161).

Orgazm uterus kasılmalarına yol açarak eylemi başlatabilir, koitus da vajinal yoldan absorbe olan sperm sıvısındaki yüksek prostaglandin yoğunluğuna bağlı olarak kasılmalara yol açabilir. Ancak bu konudaki görüşler çelişkilidir. Bazı yayınlara göre koitus erken doğum eylemi riskini arttırmamaktadır. (185-186)

## **4.2. Fizyopatoloji:**

En çok kabul edilen teori, amnio-koryonik-desidual enfeksiyon ve lokal inflamasyondur. (187). Alt ürogenital yolda kolonize olan mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyon ve inflamasyon fetal zarlarda ve desiduada endotoksin ve sitokinlerin (IL-1 ve TNF) üretiminde artışa neden olur. Bu sitokinler, amniokoryonik zar ve desiduada prostanoit birikimine yol açar, lökotrien ve endotelin üretimini de arttırarak, kontraksiyonların başlamasına neden olur. Bu etkiler IL-1 ve TNF etkisiyle, IL-6 üretimindeki artışla daha da kuvvetlenir. Bu olay amniokoryonik zar ve ekstrasellüler matriks yıkımına yol açan kollogenaz ve elastaz gibi proreazları aktive eder. Ek olarak artan IL-8, polimorfonükleer lökositlerin bölgede toplanmasına neden olur. Kollogenaz ve elastaz aktivitesi sonucunda servikal değişiklikler oluşur. Koryonun desiduadan ayrılarak membranların prematür olarak açılmasına zemin hazırlar (188).

Enflamatuvar süreç sırasında gelişen desidual vaskülopati, uterus kan akımında azalma ve uteroplasental iskemiye neden olur. Serbestleşen lipid peroksidazlar ve

serbest radikaller etkisiyle lokal doku hasarı giderek artar. Desidual yıkım ve kanama uteroplasental vasküler yetersizliğe neden olur. Bu olay fetal hipoksemiye neden olabilecek kadar yoğun olabilir.

Fetusta hipoksi ve annede enfeksiyon nedenli oluşan stres durumu çeşitli stres hormonlarının salınımına neden olur. Plasenta, desidua ve amniokoryonda kortikotropin releasing hormon(CRH) miktarı artar. Bu hormonun parakrin etkisiyle lokal prostanoid üretimi daha da artarak kontraksiyonların şiddeti ve sıklığının artmasına neden olur.

Stres durumuna yanıt olarak artan CRH, fetal hipofiz ve adrenal bezi uyarır. CRH, fetal adrenal bezi uyararak, plasentada östrojen yapımı için kullanılan dehidroepiandrostenodion sülfat yapımını artırır. Bu etki gebelik östrojeni olarak bilinen östriol düzeyinin artışı ile sonuçlanır. Yükselen östrojen düzeyi prostaglandin üretimini, myometriumda oksitosin reseptör ve gap junction formasyonunu, interlökin ve prostaglandin prekürsörlerini arttırarak uterin kontraksiyonlarını başlatır(189-190).

#### **4.3. Tanı:**

##### **4.3.1. Preterm Eylemin Tanı Kriterleri (161) :**

- 20-37. gebelik haftaları arasında uterin kontraksiyon ( her 10 dakikada enaz 2 kontraksiyon olması.)
- Kontraksiyonların enaz 30 sn. sürmesi
- Progresif servikal değişiklik olması
- Servikal dilatasyonun 2 cm'den fazla olması
- Servikal silinmenin %80'den fazla olması

Preterm eylem tehdidinde servikal değişiklik olmadan kontraksiyonlar vardır.

### 4.3.2. Preterm Eylemin Önceden Belirlenmesi:

Preterm eylemin belirtileri; bel ağrısı, menstrüel tarzda kramplar, suprapubik bası hissi, uyluğa vuran ağrı, vajinal akıntıda değişiklik, diaredir. İlk belirtilerin genellikle silik olması tanıyı geciktirebilir. Bu nedenle ilerlemekte olan doğum sürecinin fark edilerek önceden önlem alınması önemlidir. Bu amaçla kullanılan parametreler klinik belirteçlere ve biyokimyasal ölçütlere dayanır.

#### 4.3.2.1. Klinik parametreler: (191)

1) Daha önceden varolan ya da gebelikte gelişen risk etkenlerinin belirlenmesi

2) Serviksteki değişikliklerin elle ya da ultrasonografi yardımıyla saptanması

3) Kontraksiyon sıklık ve şiddetinin giderek arttığının belirlenmesi

4) Vajinal kanamanın varlığı

5) Eylemle birlikte fetusta olan değişikliklerin saptanmasıdır.

Papiernik ve arkadaşları, 38. gebelik haftasında gebelerin %30'unun serviksinde, doğum öncesi değişikliklerin oluştuğunu ve bunların hepsinde belirti veren uterus kontraksiyonları veya vajinal kanama olduğunu ortaya koymuşlardır. (192). Cooper ve arkadaşları 25-36. gebelik haftalarında 2 cm'nin altındaki servikal dilatasyonun preterm eylem için %60 sensitif olduğunu göstermişlerdir. (193). Serviksin elle muayenesi erken doğum eyleminin önceden belirlenebilmesi için gerekli duyarlılığa sahip değildir.

Servikal kanalın uzunluğu, ultrasonografi ile internal ve eksternal servikal os arası uzunluk ölçülerek belirlenebilir.(194) Çeşitli çalışmaların sonuçlarına göre, kesim ölçütü olarak servikal uzunluğun 30 mm'nin altında olması alındığında, transvajinal sonografinin erken doğum eylemini ayırdedebilmek için duyarlılığı %100, özgüllüğü %55, pozitif belirleyici değeri %55 ve negatif belirleyici değeri %100'dür. Servikal uzunluk dışında kullanılan bir diğer parametre ise servikal indekstir. (servikal indeks: servikal açıklık uzunluğu+1/endoservikal uzunluk ). Gomez ve arkadaşlarının bir çalışmasında indeks  $\geq 0.52$  değeri preterm doğum için optimal prediktör olarak gösterilmiş, sensitivite %76, spesifisite %94, pozitif belirleyici değer %89, negatif belirleyici değer %86olarak bildirilmiştir. (195).

Hastaların yaklaşan doğum eyleminin ön belirtisi olabilecek uterus kontraksiyonlarını algılayabilmesi yetersizdir ve tokodinamometri risk altındaki hastaların ayırt edilmesinde daha duyarlıdır.(196).

İlk trimesterde vajinal kanama varlığının erken doğum riskini 2 kat arttırdığı, kanamanın 2. trimesterde da sürmesinin riski 3 kat arttırdığı öne sürülmüştür. (197-198). Çeşitli çalışmalar, vajinal kanama varlığının erken doğum eyleminin önceden belirlenmesinde düşük duyarlılığına karşın, pozitif belirleyici değerinin yüksek olduğunu ortaya koymaktadır.

Bessinger, 26-34. gebelik haftaları arasındaki erken doğum eylemi tanısı ile hastaneye yatırılan hastalara fetal solunum hareketlerini araştırmak için ultrasonografi uygulamış, fetal solunum hareketinin kaybolmasını izleyen ilk 48 saat içinde doğumun gerçekleştiğini tespit etmiştir. Duyarlılık %96.7, özgüllük %80'dir. (199). Bu bulgu erken tanıdan çok tanıyı kesinleştirmede önemlidir.

#### **4.3.2.2. Biyokimyasal Ölçütler:**

Son yıllarda erken doğum eyleminin fizyopatolojisine yönelik çalışmalar erken tanı için birçok biyokimyasal belirteci gündeme getirmiştir. Bunlardan bazıları; CRH, östriol, östrodiol, ferritin, CRP, albumin, kollagenaz, elastaz, fetal fibronektin, IGFBP-1'dir.

Servikovajinal sitokinler: Amniokoryonik ve desidual enfeksiyonlar erken doğum ve erken membran rüptürü ile yakından ilişkilidir. Bu sitokinler doğrudan fetal membranlarda ve desiduada prostaglandinlerin birikimine neden olurlar. Bu etkiler IL-1 ve TNF etkisiyle IL-6 üretimindeki artışla daha da kuvvetlenir. Amnion sıvısında ve desiduada IL-6 konsantrasyonlarının artışı, intramniotik enfeksiyon varlığı ve erken doğum eylemiyle bağlantılı bulunmuştur. (200).

Serum ve servikovajinal proteazlar: enflamatuvar süreç, sitokinler üzerinden, desidua, fetal membranlar ve servikte ekstrasellüler matriks yıkımında etkili proteazların aktive olmasına neden olur. IL-1 artışı ile kollagenaz aktive olur. Ayrıca ; amnionik, koryonik, desidual ve servikal hücrelerde IL-8 artışı olur. Bu da elastaz salınımına neden olur. (201). Kanamaya ve arkadaşları erken doğum eylemi ve erlen membran rüptürü öncesi granulosit elastaz  $\alpha$ -1 antiproteaz kompleksinin servikovajinal sekresyonda artışının saptanabileceğini göstermiştir.(202).

Enfeksiyon belirteçleri: Ferritin, CRP, alkalen fosfataz,  $\beta$ 2 mikroglobulin,  $\alpha$ -2 makroglobulin, seruloplasmin, albumin, prealbumin, retinol bağlayıcı protein, serum lökosit sayımı ve formülde sola kayma gibi enfeksiyon belirteçleri erken doğum eylemi için belirleyici olabilir. Godenberg ve arkadaşları 24'üncü gebelik haftasındaki ferritin değerinin doğumdaki gebelik yaşı ile ters orantılı olduğunu bildirmektedir. Yine bu haftalarda yükselen alkalen fosfataz seviyelerinin, erken doğum eylemi ile bağlantılı olabileceğini ileri sürmektedir.(203) Mayer ve arkadaşları da 2. trimesterde plasental alkalen fosfataz düzeylerinin artmasının erken doğum için bir risk oluşturduğunu bildirmişlerdir.(204) Handwerker ve arkadaşları erken doğum eylemi olduğu bilinen hastalarda, CRP değerini 0,8mg/dl üzerinde bulduklarında, %63-85 oranında bir hafta içerisinde erken doğuma ilerleme olduğunu göstermişlerdir.(205)

Fetal ve maternal stres belirleyicileri: Annenin ya da fetusun streste olmasının erken doğum eylemiyle ilişkili olduğu saptanmıştır.(201). İntrauterin gelişme geriliği ve plasental vasküler lezyonlar preterm doğan fetuslarda daha sık izlenir.(206). Fetal distress ve hipoksemi, fetal hipofizden ACTH salınımı ve buna bağlı olarak adrenal bezden kortizol ve DHEA salınımını artırır. DHEA artışıyla DHEAS, E1, E2, E3 sentezi de artar. Fetal distrese bağlı erken doğum eyleminde, anne serumunda E1 ve E3 düzeylerinin artması beklenir.(201). Jackson ve arkadaşları tükürükte E3düzeylerini 26. gebelik haftasından başlayarak ELİSA yöntemi ile ölçmüşler ve 22ng/mlt üzerindeki değerlerin %71 duyarlılık ve %77 özgüllükle erken doğum eylemini önceden belirleyebileceğini göstermişlerdir. (207). Stres nedenli erken doğum eylemlerinde CRHönemli bir rol oynamaktadır. Erken doğum eylemine giren annelerin serumlarında CRH düzeyleri yüksek bulunmuştur. (208).

Fetal fibronektin: Fibronektin, fetal membranlar ve desidua arasında adezyonlarda rol aldığı düşünülen bir ekstrasellüler matriks komponentidir. 21-37'inci gebelik haftalarında hastaların %3-4'ünde servikovajinal sekresyonlarda görülür.(209-210) Fibronektin, asemptomatik gebelerde preterm doğum riskini saptamak için tarama amacıyla, semptomatik gebelerde tanı amacıyla önerilmiştir. Fetal fibronektin pozitifliği; %92 duyarlılık, %51 özgüllük, %46 pozitif belirleyici değer, %93 negatif belirleyici değerle, preterm doğum riskini 3.8 kat artırmaktadır.(211)

İnsülin like growth factor binding protein-1(IGFBP-1): Kekki ve arkadaşları tarafından, 22-36'ncı gebelik haftalarındaki 63 semptomatik gebede yapılan bir çalışmada servikovajinal sekresyonlarda IGFBP-1 saptana gebelerin hepsinin 35. haftaya ulaşmadan doğurduğu bildirilmiştir. IGFBP-1'in erken doğum riskini saptamada kullanılabileceği önerilmektedir.(212)

#### 4.3.2.3. Risk Skorlama Sistemleri:

**Tablo 2 Creasy Risk Skorlama Sistemi**

skor	Kişisel veriler	Anamnez	Alışkanlıklar	Şimdiki gebelik
0	Evde çocuk yok Yüksek SED*	Düşük yok. Son doğumdan sonra geçen süre>1yıl	Hafif iş Minimal stres	Genel sağlık iyi
1	Evde 2 çocuk	Son doğumdan sonra geçen süre<1yıl	Dışarıda iş	Olağandışı yorgunluk
2	Yaş<20veya>40 Tek eş Orta SED*	2 indükte abortus	Günde>10sigara Anksiete	32.haftada<6kg kilo alımı. Proteinüri. Hipertansiyon.
3	Boy<150cm Kilo<45kg Kötü beslenme Kötü SED	3 indükte abortus	Ağır iş	32.haftada makat Başın34.haftadan önce angaje olması. Ateşli hastalık Myom
4	Yaş<18	Pyelonefrit	12.hf'dan sonra kanama Serviks dilate ve efase	
5		Uterin anomali 2.trimaster abortusu Geçirilmiş konizasyon	Plasenta previa Hidramnios	
10		Pretermdoğumanamnezi Tekrarlayan2.trimaster abortusu	Çoğul gebelik Abdominal cerrahi	

İdiopatik preterm eylemin önceden belirlenmesi için geliştirilmiş bazı sistemler epidemiolojik verilere dayanır. Creasy risk skorlama sistemi en çok bilinendir. (Tablo 2)

Eşik değer olarak skorun 10'dan büyük olması alındığında sistemin preterm eylemi belirlemedeki sensitivitesi %38, spesifitesi %89, pozitif belirleyici değeri %18 bulunmuştur. Bu oranlar yalancı pozitifliğin yüksek olduğu anlamına gelmektedir. Preterm doğumların sadece %39.6'sı yüksek riskli grupta, %60.4'ü ise düşük riskli grupta gerçekleşmektedir. Risk skorlama sistemleri tüm sorunları çözmekten uzaktır. (213)

#### **4.4. Tedavi:**

Gebeliği sürdürmede bir kontrendikasyon yoksa ve bebeğin yaşaması bekleniyorsa preterm eylemin tıbbi tedavisi başlatılmalıdır. Tıbbi tedavi uygulanacak hasta grubu sınırlıdır. Zarların erken yırtılması, plasentanın erken ayrılması, koryoamnionitis, preeklampsi, HELLP sendromu, fetal distress ve fetusu yaşatmayacak türden önemli kongenital anomaliler gibi ciddi maternal ve fetal hastalıkların varlığı durumunda ve ilerlemiş eylemdeki hastalarda tıbbi tedavi kontrendikedir. Geriye kalan, tıbbi tedaviye cevap verebilecek grup, toplam erken eylem vakalarının yaklaşık %25'idir.(161)

##### **4.4.1. Tedavi Yöntemleri:**

**4.4.1.1. Yatak İstirahati ve Hidrasyon:** Yatak istirahati ve hidrasyon uterin kan akımını artırarak intrauterin ortamı düzelmek ve uterusu yatıştırmak için faydalıdır. Hastaya hemen 500 ml ringer laklat veya %5'lik dekstroz solusyonu 60 dakika içinde verilir, kontraksiyonlar duruncaya kadar saatte 150 ml devam edilir. Servikal değişiklik yoksa ve uterin kontraksiyonlar kesilirse gebe takibe alınır.

**4.4.1.2. Sedasyon:** Sedatiflerin kullanılması hastalarda mevcut olan korku ve anksieteyi azaltmakta faydalı olabilir. Altı saat ara 100 mg fenofarbital p.o. veya i.m. verilebilir.

**4.4.1.3. Tokoliz:** Eylemi durdurmak veya yavaşlatmak ve hastanın neonatal yoğun bakım imkanı olan bir kliniğe sevkini sağlamak, birlikte verilecek kortikosteroid tedavisiyle akciğer maturasyonunu indüklemek için zaman kazanmak amacıyla verilir. Tokoliz uygulanabilmesi için bazı şartların mevcut olması gereklidir:

- .Gebelik 20-37. haftalar arasında olmalıdır
- .Fetus sağlıklı olmalı ve önemli bir kongenital anomalisi olmamalıdır
- .Serviks en fazla 4cm açıklıkta olmalıdır.
- .Servikal silinme en fazla %80 olmalıdır.
- .Amniotik membranlar intakt olmalıdır.

Tokoliz kontrendikasyonları şunlardır:

-Kesin kontrendikasyonlar:

- .Şiddetli preeklampsi
- .Plasenta dekolmanı
- .Ağır vaginal kanama
- .Koryoamnionit
- .Fetal ölüm
- .Hayat ile bağdaşmayan fetal anomali
- .Ağır intrauterin gelişme geriliği

-Relatif kontrendikasyonlar.

- .Hafif preeklampsi
- .Stabil plasenta previa
- .Maternal kardiyak problem
- .Hipertiroidi
- .Konrol altına alınamayan diabet
- .Fetal distress
- .Hafif IUGR
- .Eritroblastosis fetalis
- .>5cm servikal dilatasyon

Beta adrenerjik reseptör agonistleri, oksitosin inhibitörleri, aromataz inhibitörleri, magnezyum sülfat, antiprostaglandinler, kalsiyum kanal blokörleri, etil alkol, progesteron önemli tokolitik etkili ajanlardır.

## MATERYAL-METOD

Bu çalışmaya 01.09.2005-01.03.2006 tarihleri arasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran toplam 51 gebe kadın alınmıştır. Bu kadınların hepsi en az 3 kez antenatal takibe gelen ve gebelik haftaları son adet tarihine göre belirlenen ve en az bir kez I. veya II. Trimester USG ile gebelik haftaları doğrulanan hastalardır.

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin, gebelik öncesi normal vücut-kitle indeksi(BMI) değerlerine sahip olmasına dikkat edilmiştir. Ayrıca leptin seviyesini etkileyeceği düşünülerek ;gestasyonel diabetes , hipertansiyon, polikistik over sendromu tanısı olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

51 gebeden; 20 tanesi intrauterin gelişme geriliği olan gebeler(grupI), 15 tanesi preterm doğum yapan gebeler(grupII) ve 16 tanesi de termde doğum yapan ve normal fetal gelişim olan gebelerdir(grupIII). Doğumun hemen öncesinde yapılan USG ile hesaplanan gebelik haftası, son adet tarihi ve I. ve/veya II. trimesterde yapılan USG'ye göre hesaplanan gebelik haftasına göre en az 2 hafta geride olan ve tahmini fetal ağırlığı fetal ağırlık standart eğrilerinden Brenner ve arkadaşlarının 1976 da Cleveland'da yaptığı grafikte %10 persentilin altında kalan gebeler grup I'de yer almıştır. Fetusun gelişiminin normal olduğu belirlenen ve 37. gebelik haftasından önce doğum yapan gebeler grupII'de, 37. gebelik haftasından sonra doğum yapan gebeler grupIII'de yer almıştır.

**Tablo 3**

	N( Olgu Sayısı)	% (Olgu Yüzdesi)
GrupI(IUGR)	20	39
GrupII(Preterm)	15	29
GrupIII(Kontrol)	16	32
Toplam	51	100

Tüm hastaların doğum salonuna yattıkları zaman kiloları tartılmış ve boyları ölçülmüştür. Maternal vücut yağ oranı, indirekt bir ölçüm metodu olan ve klinik çalışmalarda en sık kullanılan metod olan BMI ile değerlendirilmiştir (BMI:kg/m<sup>2</sup>). BMI<26kg/m<sup>2</sup> normal olarak değerlendirilmiştir.

Tüm hastalardan doğumu takiben ilk 5 dakika içerisinde antekübital venden 5ml kan alınmıştır. Doğumu takiben fetal kord klemplenmeden hemen önce 5ml kord kan örneği alınmıştır. Alınan kan örnekleri 2000 devirde 10 dakika sentrifüj edilerek serum örnekleri -20 °C derecede saklanmıştır.

Maternal serum ve fetal kord kanları BioSource Leptin Easia Kit (Biosource Europe S.A. rue de l'Industrie 8 B – 1400 Nivelles Belgium) kullanılarak analiz edilmiş ve leptin düzeyleri belirlenmiştir. 3,6 – 9,6 ng/ml aralığında kalan değerler normal sınırlardadır.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılmıştır.. Nitelik değişkenler için ki – kare testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren verilerde gruplar arası farklılık tek yönlü varyans analizi ile incelenmiştir (oneway ANOVA). Farklılık önemli bulunduğu çoklu karşılaştırma Tukey testi ile yapılmıştır. Normal dağılım göstermeyen verilerde karşılaştırma Kruskal-Wallis testi ile yapılmıştır. Farklılık önemli bulunduğu ikili karşılaştırma Bonferroni düzeltmesi yapılarak Mann-Whitney U Testi ile incelenmiştir. Leptin ile değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için Spearman Sıra Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır. P<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 51 gebenin yaşları 17 ile 33 arasında dağılım göstermekteydi. Ortalama yaş  $24,86 \pm 3,58$  idi. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. ( $P > 0.05$ ) (Tablo4)

**Tablo 4**

YAŞ	MİNİMUM	MAKSİMUM	ORTALAMA
Grup I	21	32	$24,35 \pm 3,10$
Grup II	20	30	$24,73 \pm 3,43$
Grup III	17	33	$25,63 \pm 4,33$
TOPLAM	17	33	$24,86 \pm 3,58$

Hastaların gebelik öncesi ortalama vücut kitle indeksi  $21,50 \pm 2,31$  idi. Vücut kitle indeksi 16,61 ile 24,98 arasında dağılım göstermekteydi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. ( $P > 0.05$ ) (Tablo5)

**Tablo 5**

BMI(kg/m <sup>2</sup> )	MİNİMUM	MAKSİMUM	ORTALAMA
Grup I	16.61	24.98	$21.25 \pm 2.58$
Grup II	18.82	24.97	$21.91 \pm 2.24$
Grup III	18.83	24.97	$21.63 \pm 2.14$

Hastaların doğum sırasında ortalama vücut kitle indeksi  $26,65 \pm 2,62$  idi. Vücut kitle indeksi 20,76 ile 31,64 arasında dağılım göstermekteydi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. ( $P > 0.05$ ) (Tablo6)

**Tablo 6**

BMI(kg/m <sup>2</sup> )	MİNİMUM	MAKSİMUM	ORTALAMA
Grup I	20.76	30.49	$26.03 \pm 3.13$
Grup II	22.59	30.12	$26.03 \pm 2.49$
Grup III	24.03	31.64	$27.38 \pm 2.21$

İntrauterin gelişme geriliği saptanan gebelerde (GrupI), son adet tarihine göre gebelik haftası 33 hafta ile 41 hafta 3gün arasında değişmekteydi. Ortalama gebelik haftası 38 hafta 3 gün olarak hesaplandı. Preterm doğum yapan grupta gebelik haftası 27 hafta 5gün ile 36 hafta 3 gün arasında değişmekteydi. Ortalama gebelik haftası 33 hafta 2 gün idi. Kontrol grubunda ise gebelik haftası 37 hafta 4 gün ile 41 hafta 3 gün arasında değişmekteydi. Ortalama gebelik haftası 39 hafta 1 gün idi.(Tablo7). Grup I ile grup III arasında gebelik haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.( $p>0.05$ )

**Tablo 7**

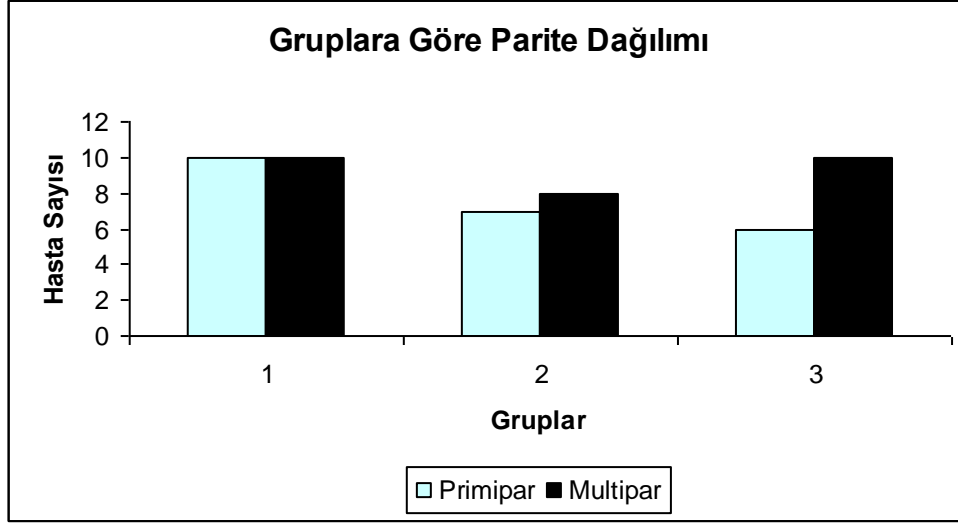
GEBELİK HF	MİNİMUM	MAKSİMUM	ORTALAMA
Grup I	33,0	41,3	38,3±2,2
Grup II	27,3	36,3	33,2±2,4
Grup III	37,4	41,3	39,1±1,2

Çalışmaya katılan gebelerin 23 tanesi (%45.1) primipar, 28 tanesi (%54.9) multipar idi. Parite açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. ( $p>0.05$ ) (Tablo8)

**Tablo 8**

PARİTE	PRİMİPAR	MULTİPAR	TOPLAM
Grup I	10(%50)	10(%50)	20(%100)
Grup II	7(%46.7)	8(%53.3)	15(%100)
Grup III	6(%37.5)	10(%62.5)	16(%100)
TOPLAM	23(%45.1)	28(%54.9)	51(%100)

Şekil 1



Çalışmaya katılan gebelerin doğum öncesi yapılan ultrasonografilerinde amniotik indeks de değerlendirildi. Amniotik indeks <50mm olanlar oligohidramnios olarak kabul edildi. Oligohidramnios oranı GrupI'de %75; GrupII'de %26,7; GrupIII'te %6,3 idi. Oran GrupI'de anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,05$ ). (Tablo 9).

Tablo 9

AMNİOTİK İNDEKS	OLİGOHİDRAMNİOS	NORMAL	TOPLAM
Grup I	15(%75)	5(%25)	20(%100)
Grup II	4(%26.7)	11(%73.3)	15(%100)
Grup III	1(%6.3)	15(%93.8)	16(%100)
TOPLAM	20(%39.2)	31(%60.8)	51(%100)

Doğum şekline bakıldığında; sezaryen(C/S abdominale) ile doğum oranı GrupI'de %65; GrupII'de %20,0; GrupIII'te %37,5 olarak bulundu. GrupI'de sezaryen ile doğum anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,05$ ). (Tablo10). Gruplar arasında sezaryen endikasyonlarının dağılımı Tablo11'de gösterilmiştir. Sezaryen endikasyonlarına baktığımızda GrupI'de fetal distrese bağlı C/S abdominale ile doğum oranı Grup II ve GrupIII'e göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,05$ ).

GrupIII'te eski C/S endikasyonu ile sezaryen oranı GrupII ve GrupIII'e göre anlamlı olarak daha yüksekti( $p<0,05$ ).

**Tablo 10**

DOĞUM ŞEKLİ	VAJİNAL DOĞUM	C/S ABDOMİNALE	
Grup I	7(%35)	13(%65)	20(%100)
Grup II	12(%80)	3(%20)	15(%100)
Grup III	10(%62.5)	6(%37.5)	16(%100)
TOPLAM	29(%56.9)	22(%43.1)	51(%100)

**Tablo 11**

C/S ABDOMİNALE ENDİKASYONLARI	FETAL DİSTRESS	ESKİ C/S	DİĞER*	TOPLAM
GrupI	7(%53)	2(%15)	4(%32)	13(%100)
GrupII	1(%33.3)	0	2(%66.7)	3(%100)
GrupIII	1(%16.7)	4(%66.6)	1(%16.7)	6(%100)
TOPLAM	9(%40.9)	6(%27.3)	7(%31.8)	22(%100)

\*Sefalopelvik uyumsuzluk(CPD), primigravid makat geliş.

Bebek doğum ağırlığına bakıldığında; grupI'de bebek doğum ağırlığı ortalama  $2395\pm461$ g ve minimum 1560g maksimum 3130g idi. GrupII'de bebek doğum ağırlığı ortalama  $2142\pm464$ g ve minimum 1340g maksimum 2980g idi. GrupIII'de bebek doğum ağırlığı ortalama  $3472\pm419$ g ve minimum 2600g maksimum 4130g idi. Bebek doğum ağırlığı açısından grup I ile grup III ve grup II ile grup III arasında anlamlı farklılık vardı( $p<0.05$ ). Grup III'de bebek doğum ağırlığı daha yüksekti. Grup I ile Grup II arasında anlamlı istatistiksel farklılık yoktu( $p>0.05$ ). (Tablo12)

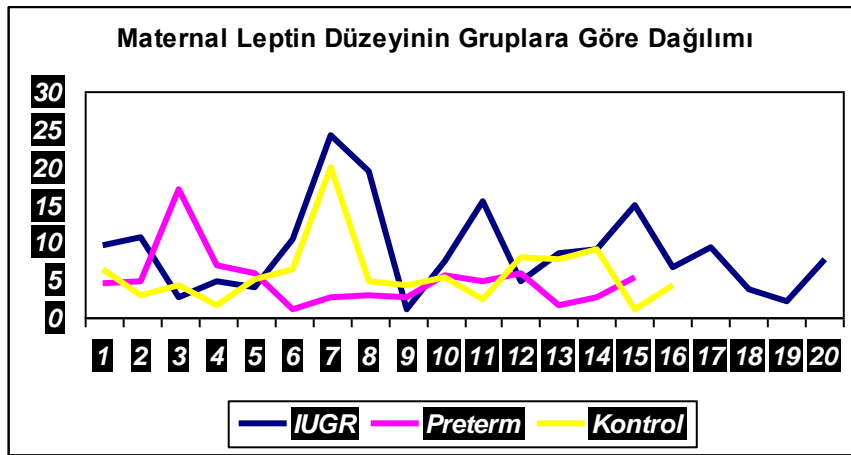
**Tablo 12**

BEBEKDOĞUM AĞIRLIĞI(g)	MİNİMUM	MAKSİMUM	ORTALAMA
Grup I	1560	3130	2895±461
Grup II	1340	2890	2142±464
Grup III	2600	4130	3472±419

Maternal serum leptin seviyeleri; grup I’de 1.01 ile 24.08 arasında değişmekteydi. Ortalama 8.79±5.92 ,ortanca ise 8.02 idi. Grup II’de 1.07 ile 17.00 arasında değişmekteydi. Ortalama 4.91±3.76 ,ortanca ise 4.73 idi. Grup III’de 1.19 ile 19.8 arasında değişmekteydi. Ortalama 5.83±4.36, ortanca ise 4.95 idi. Maternal serum leptin seviyeleri karşılaştırıldığında, grup I ile grup II arasında ve grup I ile grup III arasında anlamlı farklılık saptandı.(p<0.05) Grup I’de maternal serum leptin seviyeleri daha yüksekti. Grup II ile grup III arasında anlamlı farklılık yoktu.(p>0.05)(Tablo13).

**Tablo 13**

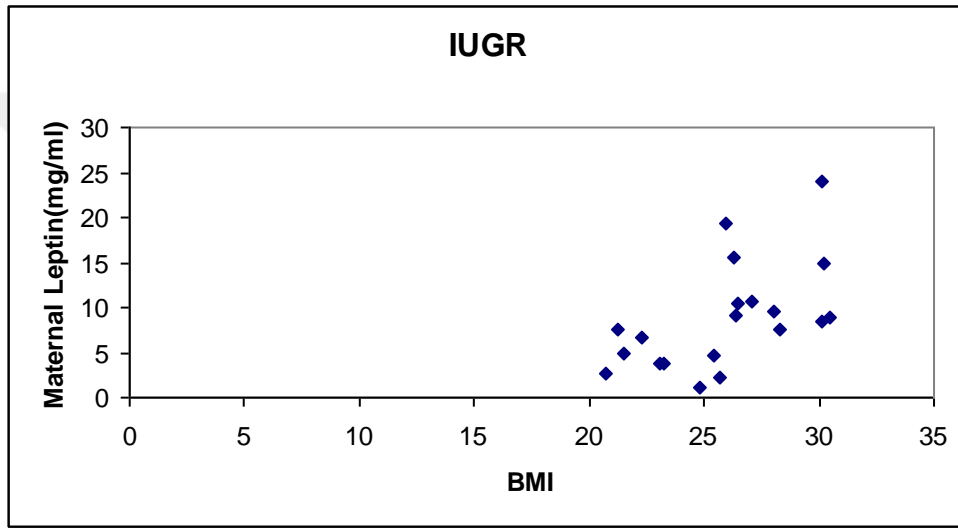
MATERNAL LEPTİN(ng/ml)	MİNİMUM	MAKSİMUM	ORTALAMA	ORTANCA
Grup I	1.01	24.08	8.79±5.92	8.02
Grup II	1.07	17.00	4.91±3.76	4.73
Grup III	1.19	19.80	5.83±4.36	4.95

**Şekil 2**

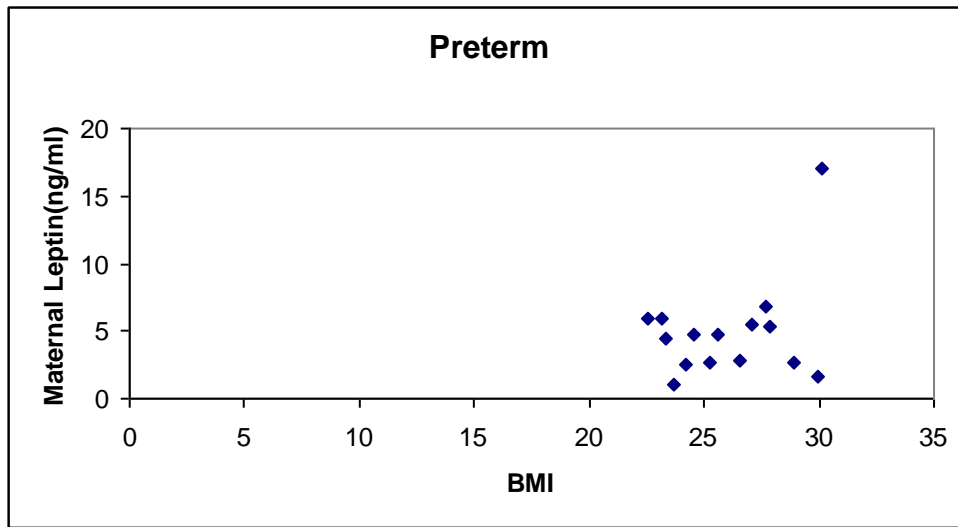
Gebelik haftasına göre maternal serum leptin konsantrasyonunun değişimine baktığımızda ise her üç grupta da bu iki değişken arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.( $p>0.05$ ).

Doğum sırasındaki BMI ile maternal serum leptin konsantrasyonu arasındaki ilişkiye baktığımızda; grup I ve grup III'de bu iki değişken arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulduk.( $p<0.05$ ). Grup II'de ise BMI ile maternal serum leptin konsantrasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık.( $p>0.05$ )(Şekil 3,4,5).

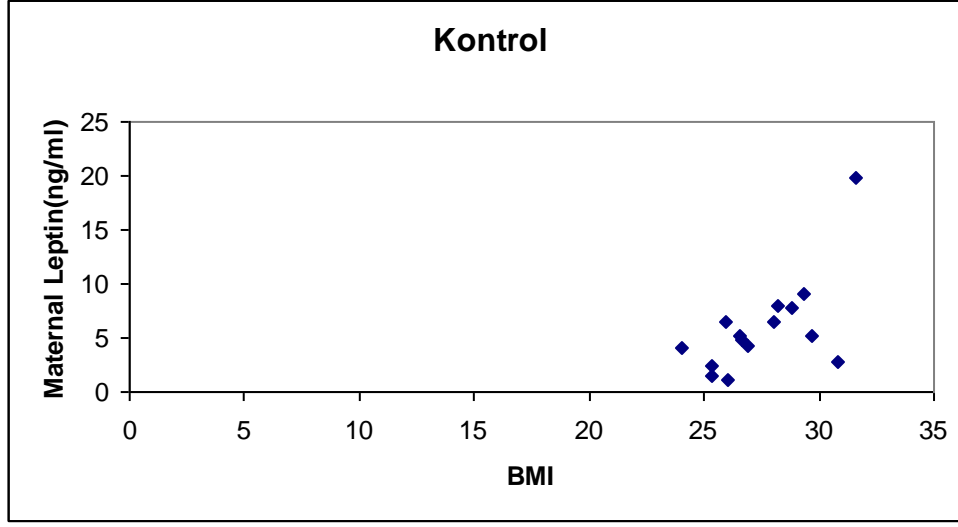
Şekil 3



Şekil 4



Şekil 5

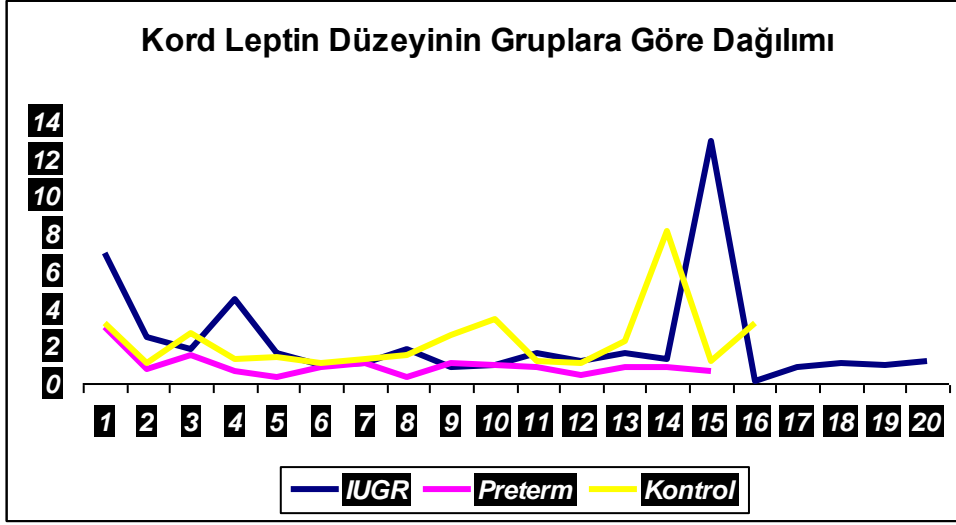


Kord leptin seviyeleri; grup I'de 0.15 ile 12.90 arasında değişmekteydi. Ortalama  $2.29 \pm 2.92$ , ortanca ise 1.23 idi. Grup II'de 0.27 ile 2.94 arasında değişmekteydi. Ortalama  $0.93 \pm 0.64$ , ortanca ise 0.85 idi. Grup III'de 1.07 ile 8.13 arasında değişmekteydi. Ortalama  $2.26 \pm 1.78$ , ortanca ise 1.41 idi. Kord leptin seviyeleri karşılaştırıldığında; grup I ile grup II arasında ve grup II ile grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ( $P < 0.05$ ). Grup II'de kord leptin seviyeleri anlamlı olarak daha düşüktü. Grup I ile grup III arasında anlamlı farklılık yoktu. ( $P > 0.05$ ).

Tablo 14

KORD LEPTİN(ng/ml)	MİNİMUM	MAKSİMUM	ORTALAMA	ORTANCA
Grup I	0.15	12.90	$2.29 \pm 2.92$	1.23
Grup II	0.27	2.94	$0.93 \pm 0.64$	0.85
Grup III	1.07	8.13	$2.26 \pm 1.78$	1.41

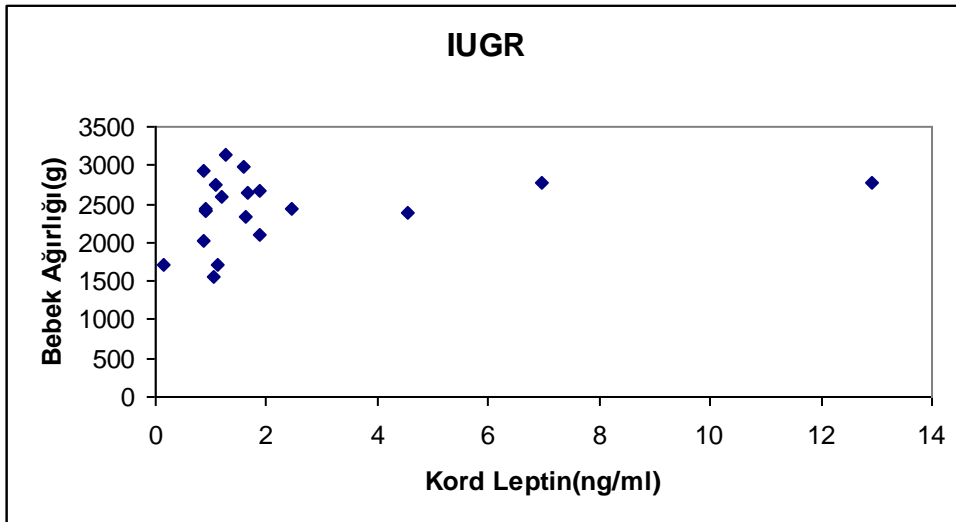
Şekil 6



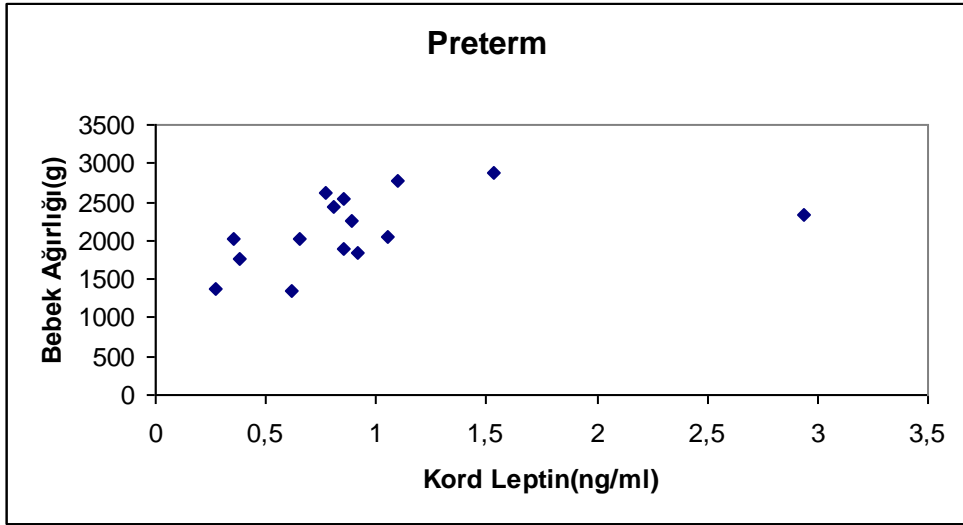
Gebelik haftasına göre kord leptin konsantrasyonunun değişimine baktığımızda; her üç grupta da bu iki değişken arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.( $p>0.05$ ).

Kord leptin konsantrasyonu ile bebek doğum ağırlığı arasındaki ilişkiye baktığımızda; grup II'de bu iki değişken arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulduk.( $p<0.05$ ). Grup I ve grup III'de ise bu iki değişken arasında bir ilişki saptayamadık.(Şekil 7,8,9).

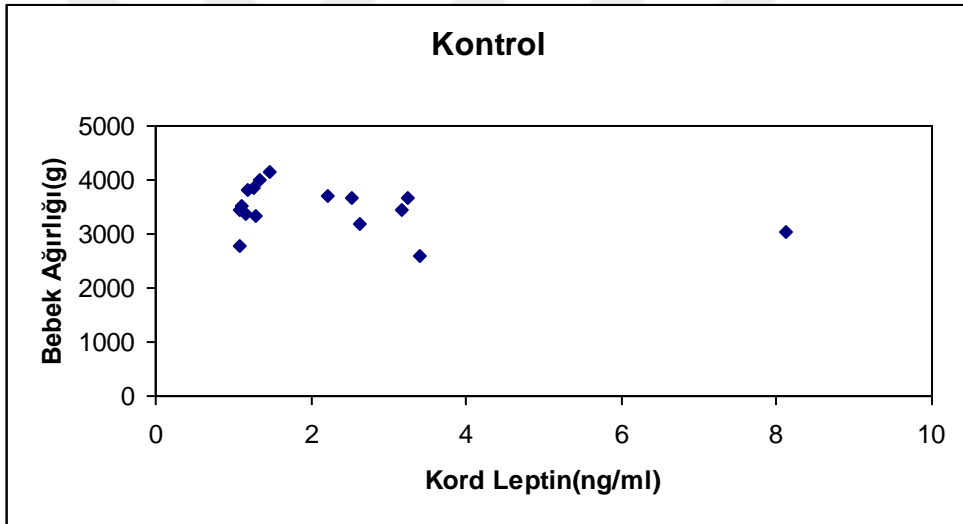
Şekil 7



Şekil 8

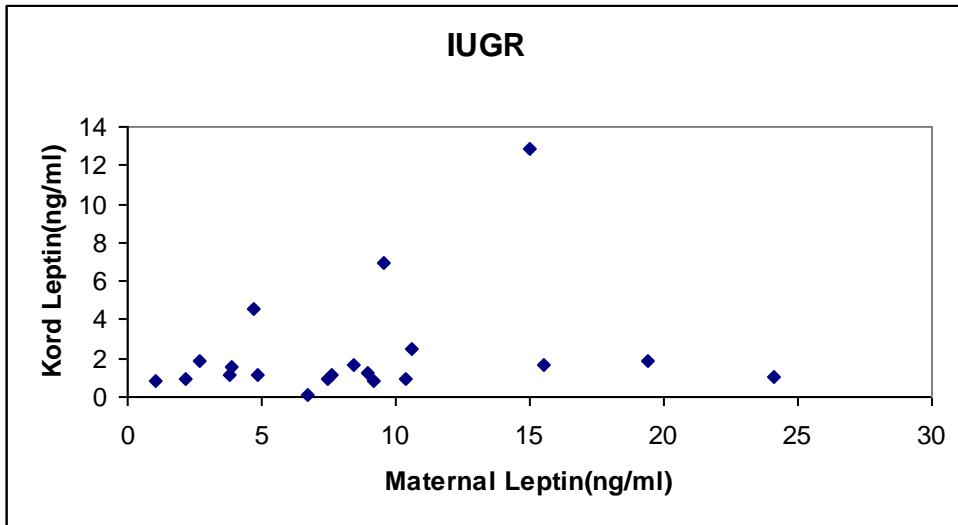


Şekil 9

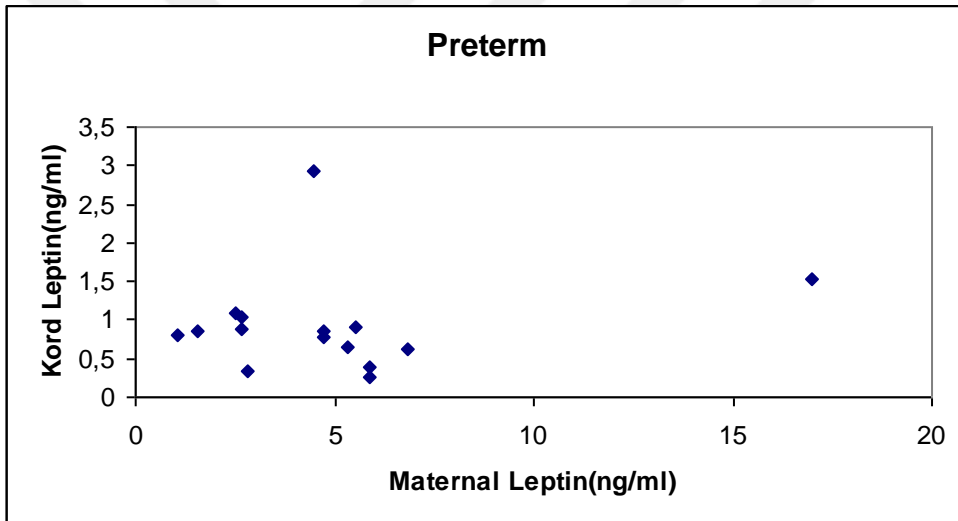


Maternal leptin konsantrasyonu ile kord leptin konsantrasyonu arasında her üç grupta da anlamlı bir ilişki saptayamadık. ( $p > 0.05$ ). (Şekil 10,11,12).

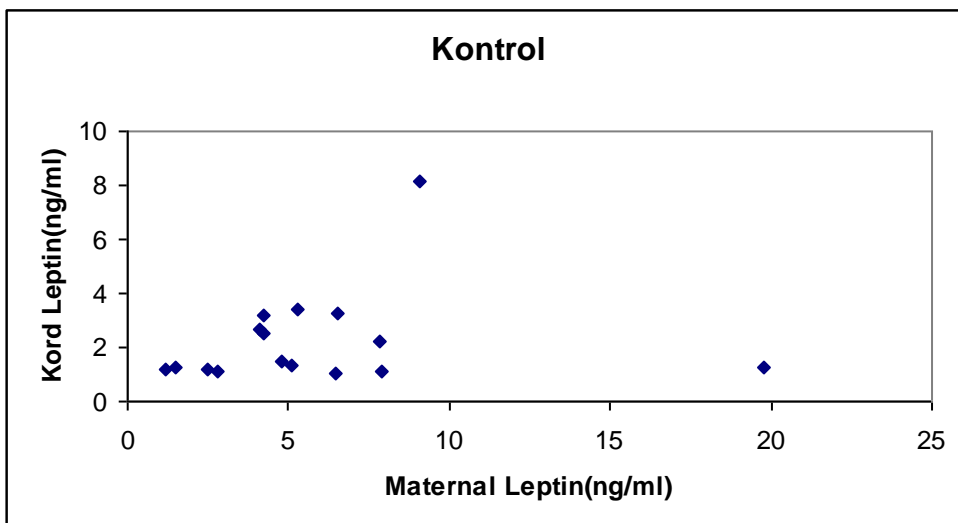
Şekil 10



Şekil 11



Şekil 12



Gruplar arasında fetal cinsiyetin dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.( $p>0.05$ ) Fetal cinsiyet ile kord leptin konsantrasyonu arasında her üç grupta da anlamlı bir ilişki saptanmadı.( $p>0.05$ )(Tablo 15)

**Tablo 15**

FETUSUN CİNSİYETİ	KIZ	ERKEK	TOPLAM
Grup I	13(%65)	7(%35)	20(%100)
Grup II	6(%40)	9(%60)	15(%100)
Grup III	6(%37,5)	10(%62,5)	16(%100)
Toplam	25(%49)	26(%51)	51(%100)

Doğum şekli ile kord leptin konsantrasyonu arasındaki ilişkiye baktığımızda IUGR grubunda sezaryen ile doğmuş olan bebeklerde ortalama kord leptin konsantrasyonu  $2.78\pm 0.94$  ng/ml, vajinal yolla doğmuş olan bebeklerde ise  $1.38\pm 0.35$  ng/ml idi. Kord leptin konsantrasyonu sezaryen ile doğmuş olan bebeklerde vajinal yolla doğmuş olan bebeklerdekine göre anlamlı olarak daha yüksekti.( $p<0.05$ ). Preterm eylem ve kontrol grubunda ise doğum şekli ile kord leptin konsantrasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.( $p>0.05$ ). Preterm ve sezaryen ile doğan bebeklerde ortalama kord leptin konsantrasyonu  $1.49\pm 0.34$  ng/ml, preterm ve vajinal yolla doğan bebeklerde ortalama kord leptin konsantrasyonu  $0.98\pm 0.29$  ng/ml; term ve sezaryen ile doğan bebeklerde ortalama kord leptin konsantrasyonu  $2.41\pm 0.92$  ng/ml, term ve vajinal yolla doğan bebeklerde ortalama kord leptin konsantrasyonu  $2.31\pm 1.02$  ng/ml olarak bulundu.(Tablo16).

**Tablo 16**

KORD LEPTİN(NG/ML)	VAJİNAL DOĞUM	C/S ABDOMİNALE	
Grup I	$1.38\pm 0.35$	$2.78\pm 0.94$	$p<.05$
Grup II	$0.98\pm 0.29$	$1.49\pm 0.34$	$p>0.05$
Grup III	$2.31\pm 1.02$	$2.41\pm 0.92$	$p>0.05$

## TARTIŞMA

İntrauterin gelişme geriliği önemli bir neonatal mortalite ve morbidite nedenidir. Fetal gelişme geriliği olan yenidoğanlarda mortalite hızı normal gelişen yenidoğanlara göre 5-6 kat daha yüksektir. Kongenital anomaliler, intrauterin enfeksiyonlar, perinatal asfiksi, hipotermi, hipoglisemi, pulmoner hemoraji ve mekonyum aspirasyonu bu bebeklerdeki önemli mortalite ve morbidite nedenleridir. Eğer intrauterin dönemde veya doğum sonrası erken dönemde gelişme geriliğini tespit edebilirsek buna bağlı olarak ortaya çıkan morbidite ve mortaliteyi de azaltma şansımız olacaktır.

Leptin, esas olarak vücut ağırlığının regülasyonunda ve enerji hemostazında rol oynayan polipeptid yapıda bir hormondur(10,11). Leptin seviyesi vücut yağ oranı ile orantılı olarak artar. Kilo kaybı ile leptin düzeyleri düşer(42,43), kilo alımı ile leptin düzeyleri artar(44). Considine ve arkadaşları yaptıkları çalışmada insan serum leptin konsantrasyonu ile vücut yağ kitlesi yüzdesi ve BMI arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, kadınlarda BMI>27.8 kg/m<sup>2</sup>, erkeklerde BMI>27.3 kg/m<sup>2</sup> obezite sınırı olarak kabul edilmiş ve 27 obez 27 normal kiloda hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Obezlerde ortalama serum leptin konsantrasyonu 31.3±24.1ng/ml, normal kilolularda 7.5±9.3 ng/ml olarak bulunmuş ve vücut yağ oranı ile serum leptin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir.(r=85.0, p<0.001).

Biz çalışmamızı 51 gebe ile yaptık. Doğum sırasındaki maternal leptin seviyelerini etkileyeceğini düşünerek çalışmaya aldığımız gebelerinin hepsinin gebelik öncesinde normal BMI değerlerine sahip olmasına dikkat ettik. BMI>26.0 olanlar obez kabul edilerek çalışmaya alınmadı(21). Hastalarımızın gebelik öncesi ortalama BMI değeri 21.5±2.31 idi, 16.61 ile 24.98 arasında değişmekteydi. Hastalarımızın doğum sırasında ortalama vücut kitle indeksi 26,65±2,62 idi ve 20,76 ile 31,64 arasında değişmekteydi. Yaptığımız çalışmada doğum sırasındaki BMI ile maternal serum leptin konsantrasyonu arasında, IUGR saptanan (grup I) ve kontrol grubunu oluşturan (grup III) gebelerde anlamlı pozitif bir ilişki bulduk.(p<0.05). Grup II'de ise BMI ile maternal serum leptin konsantrasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık.(p>0.05)

Tamura ve arkadaşları çalışmalarında gebelik sırasındaki serum leptin seviyesinin fetal gelişim üzerine etkilerini araştırmışlardır. Çalışmaya alınan 135 gebenin 66 tanesi fetal gelişme geriliği saptanan gebeler, 69 tanesi normal fetal gelişim gösteren gebelerdir. Her grup tekrar gebelik öncesi BMI değerlerine göre 3 alt gruba ayrılmıştır. (<19.8, 19.8-28.9, >29). Leptin seviyesi ile gebelik öncesi BMI değerlerinin korele olduğunu ve 22-27 hafta arası maternal serum leptin seviyesinin maksimum olduğunu takiben terme kadar yavaş yavaş düştüğünü bulmuşlardır. Maternal serum leptin seviyesi açısından IUGR olan ve olmayan grupta anlamlı bir fark bulmamışlardır. Maternal serum leptin seviyesi ile bebek doğum ağırlığı arasında da bir ilişki saptayamamışlardır. Ortalama kord kanı leptin konsantrasyonlarının maternal serum leptin konsantrasyonlarından daha düşük olduğunu ve bebek doğum ağırlığıyla korele olduğunu bulmuşlardır. ( $r=0.61$ ,  $p<0.001$ ). (80).

Tamas ve arkadaşları gebelik sırasındaki maternal serum leptin seviyesindeki değişiklikleri incelemişlerdir. 12'inci gestasyon haftasından terme kadar leptin düzeylerini ölçmüşler ve serum leptin düzeylerinin birinci ve ikinci trimesterde progresif olarak arttığını ve 28'inci haftada pik yaptığını takiben hafif bir düşme yaptığını bulmuşlardır. ( $p<0.05$ ) (142).

Plasenta, gebelik sırasında leptinin ana kaynağıdır. (30). Gebeliğin ilk iki trimesterinde maternal serum leptin seviyeleri progresif olarak artar, bunda plasental leptinin katkısı olabilir. Üçüncü trimesterde ise östrojen ve progesteronun leptin sekresyonu üzerindeki etkileri pik yapmasına ve plasental ağırlığın maksimum olmasına rağmen maternal leptinin neden artmaya devam etmediği tam olarak açıklanamamıştır.

Pighetti ve arkadaşları yaptıkları çalışmada fetal gelişme geriliğinde maternal serum ve umbilikal kord kanında leptin konsantrasyonlarını ölçmüşlerdir. 70 gebe ile yaptıkları çalışmada birinci grupta termde normal fetal gelişim gösteren 43 gebe, ikinci grupta gelişme geriliği saptanan 27 gebe yer almıştır. Tüm gebelerin gebelik öncesi normal BMI değerine sahip olmasına dikkat etmişlerdir. İkinci grupta maternal serum leptin seviyesinin (ortalama 45.0 ng/ml, 34.2-54.9 arasında) birinci gruba göre (ortalama 29.0, 24.7-33.3 arasında) anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. ( $p<0.01$ ). Umbilikal kord kanı leptin seviyelerinin ise ikinci grupta (8.4 ng/ml, 3.6-13.2 arasında) birinci gruba göre (ortalama 13.1ng/ml, 9.7-16.5 arasında) anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulmuşlardır. ( $p<0.01$ ). Maternal serum leptin

seviyeleri ile bebek doğum ağırlığı arasında ve maternal BMI arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Umbilikal kord kanı leptin konsantrasyonları ile bebek doğum ağırlığı arasında ise her iki grupta pozitif bir ilişki saptamışlardır.(214).

Yaptığımız çalışmada, gruplar arasında maternal serum leptin seviyelerini karşılaştırdığımızda, grup I ile grup II arasında ve grup I ile grup III arasında anlamlı bir fark saptadık.( $p<0.05$ ). Pighetti ve arkadaşlarının bulguları ile benzer olarak IUGR grubunda (Grup I) maternal serum leptin seviyeleri diğer iki gruba göre daha yüksekti. Grup II ile grup III arasında ise bu iki değişken açısından anlamlı farklılık yoktu.( $p>0.05$ )

IUGR saptanan gebeliklerde maternal serum leptin konsantrasyonunun neden daha yüksek bulunduğunu açıklamak zordur. Leptin farelerde hipotalamusta nöropeptid Y salgısını inhibe eder ve benzer bir ilişki insanlarda da olabilir(217). Stephens ve arkadaşları yaptıkları çalışmada leptinin düşük serum konsantrasyonunda hipotalamusta nöropeptid Y konsantrasyonunu artırarak enerji tüketiminin azalmasına yol açtığını göstermişlerdir. Leptin konsantrasyonundaki artış da enerji tüketimini artırır. Büyümekte olan bir fetusta enerji dengesinin pozitif olması gerektiğinden, fetal büyüme için fizyolojik olarak düşük konsantrasyonda leptin seviyesi uygundur. Hipoksinin koryokarsinoma hücrelerinde leptin üretimini artırdığı gösterilmiştir. Dotsch ve arkadaşları preeklampside, yüksek plasental leptin ekspresyonuna düşük plasental nöropeptid Y ribonükleik asit ekspresyonunun eşlik ettiğini göstermişlerdir.(218). Nöropeptid Y potent bir vasokonstriktör olduğundan şu hipotez ileri sürülebilir ki plasental nöropeptid Y-leptin aksisi plasentada preeklampitik değişikliklere bağlı olarak gelişen vasokonstriksiyonda ters yönde etki gösterir. Fetal gelişme geriliği ile komplike gebeliklerde de hipoksinin ilk belirtisi plasental leptin üretiminde artış olabilir, bu da maternal serum leptin seviyesinde artış olarak karşımıza çıkar.(219). Ancak maternal serum leptin seviyesini fetal hipoksida bir marker olarak kullanabilmemiz için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca Schubring ve arkadaşları normal gebeliklerde plasenta ağırlığı ile maternal serum leptin seviyeleri arasında ters bir ilişki olduğunu göstermişlerdir.(32). Yani, gelişme geriliğinde genellikle olan düşük ağırlıklı plasenta varlığında, kompanseuar bir mekanizma olarak leptin sekresyonu ve dolayısıyla maternal serum leptin konsantrasyonu artıyor olabilir.

Çalışmamızda gebelik haftasına göre maternal serum leptin konsantrasyonunun değişimine baktığımızda ise her üç grupta da bu iki değişken

arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.( $p>0.05$ ). İntrauterin gelişme geriliği saptanan gebelerde (GrupI), son adet tarihine göre ortalama gebelik haftası 38 hafta 3 gün olarak hesaplandı. Preterm doğum yapan grupta ortalama gebelik haftası 33 hafta 2 gün, kontrol grubunda ise ortalama gebelik haftası 39 hafta 1 gün idi. Maternal serum leptin seviyeleri; grup I'de ortalama  $8.79\pm 5.92$ , grup II'de ortalama  $4.91\pm 3.76$ , grup III'de ise ortalama  $5.83\pm 4.36$  idi.

Harigaya ve arkadaşları serum leptin konsantrasyonları ile fetal gelişim arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. 91 term, 25 preterm, toplam 116 gebe ile yaptıkları çalışmada term infantları AGA( $n=44$ ), SGA( $n=19$ ), LGA( $n=28$ ) olarak 3 alt gruba ayırmışlardır. 48 infantda da doğum sonrası serum leptin konsantrasyonlarını ölçmüşlerdir. Bu 48 infantın doğum sırasındaki kord kanındaki leptin konsantrasyonları ile doğum sonrası ilk 6 saatteki leptin konsantrasyonları arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Yaşamın ilk 6 saatinde SGA ve LGA bebeklerde serum leptin konsantrasyonları AGA bebeklere göre sırasıyla yüksek ve düşük bulunmuştur.( $p<0.01$ ). Yaşamın ilk 6 saatindeki serum leptin konsantrasyonları ile bebek doğum ağırlığı arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlardır.( $p<0.01$ ).(216).

Matsuda ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 82 tane yenidoğanı incelemişler, fetal ağırlık ile kord serumu leptin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlardır.( $r=55$ ,  $p<0.001$ ).(140).

Clapp ve arkadaşları kord kanı leptin düzeylerini; maternal ağırlık, gebelikteki kilo alımı, maternal vücut yağ yüzdesi, plasental ağırlık, doğum ağırlığı ve neonatal yağ kitlesi yüzdesi ile karşılaştırmışlar ve sadece neonatal yağ kitlesi ile kord serum leptin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon tespit etmişlerdir.(129).

Geary M ve arkadaşları 14-32 hafta arasındaki 10 AGA ve 10 IUGR saptanan gebe ve 39 termde normal fetal gelişim olan gebe ile yaptıkları çalışmalarında AGA ve IUGR saptanan gebelerde kordosentez örneğinde leptin seviyelerini ölçmüşler ve bu sonuçları 39 term gebenin kord serum leptin konsantrasyonları ile karşılaştırmışlardır. AGA ve term gebelerde serum leptin konsantrasyonlarının 38 haftaya kadar çok az değiştiğini daha sonra ise yükseldiğini saptamışlardır. Bu yükselmenin muhtemelen vücut yağ oranındaki değişimden kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. AGA ve IUGR olan fetuslarda serum leptin konsantrasyonlarını benzer bulmuşlardır. Term bebeklerde kord serum leptin konsantrasyonları ile bebek doğum

ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki saptamışlar( $r=0.58$ ,  $p<0.001$ ) ancak AGA ve IUGR olan bebeklerde benzer bir ilişki bulamamışlardır.(131).

Cetin ve arkadaşları 19 haftadan term kadar farklı intrauterin gelişme sürecindeki fetuslarda plazma leptin seviyelerini ölçerek yaptıkları çalışmalarında 34'üncü gebelik haftasından sonra; gelişme geriliği saptanan fetuslarda AGA olan bebeklere göre umbilikal kord kanı leptin konsantrasyonlarının daha düşük olduğunu göstermişlerdir.(134). Jaquet ve arkadaşları da termde fakat gelişme geriliği olan fetuslarda kord leptin konsantrasyonlarının AGA olan fetuslara göre daha düşük olduğunu fakat 34'üncü haftadan önce fark bulamadıklarını açıklamışlardır.(143). Her iki çalışmada da araştırmacılar; AGA ve IUGR olan fetuslarda fetal ağırlığa göre ayarlama yapıldığında leptin konsantrasyonları açısından fark olmadığını göstermişlerdir. Her iki çalışma da göstermektedir ki 34'üncü haftadan sonra leptin sentezi ve salınımı fetal gelişim ve adipoz doku büyümesiyle koreledir.

Bazı çalışmalarda, IUGR olan gebeliklerde umbilikal kord leptin konsantrasyonunun yüksek olduğu bulunmuştur.(215). Bu leptinin fetal oksijenizasyon ve asit baz dengesi ile ilgili rolüne bağlı olabilir. Cetin ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada(134) ciddi fetal distres olan IUGR'lı fetuslarda leptin/bebek doğum ağırlığı oranının AGA'lı bebeklere göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Takahashi ve arkadaşları ciddi IUGR olan fetuslarda kord kanı leptin seviyesinin arttığını saptamışlardır. IUGR olan fetuslarda hem kronik olarak hem de doğum eylemi sırasındaki kontraksiyonlara bağlı olarak meydana gelen akut asfiktik koşullar nedeniyle umbilikal kord kanı leptin seviyelerinin etkilendiğini ileri sürmüşlerdir. Fetusun asfiktik oluşu koşullarda kord kanı hipertrigliseridemi önemli bir enerji kaynağıdır. Fetal hipoksi fetal adrenal bezlerden artmış katekolamin ve kortizol salınımına neden olur ve glikojenden artmış glikoz elde edilmesini hızlandırır. Fetus stres ile karşı karşıya kaldığında, artmış glikoz tüketimi nedeniyle, ikinci bir enerji kaynağı olarak serbest yağ asitleri salınımını artırır; bu araştırmacılar, leptinin de bu mekanizma ile bağlantılı olduğu için arttığını ileri sürmüşlerdir.(85). Leptinin, fetal yağ kütlesi kontrolü yanında akut stres hormonu olarak da görevi olabilir.

Anormal umbilikal Doppler kan akımı olan SGA fetuslarda, kord kanı leptin seviyesinin arttığı saptanmıştır. Uteroplental ve umbilikal kan akımında kronik bir azalma gösteren gebeliklerde plasental kütle ve damarlanma etkilenir. Plasentada, hem leptin üretiminin olduğu, hem de plasental hücre membranlarında leptin reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir. Bu nedenle plasentada üretilen leptinin,

fetal büyüme uyarıcı bir rolü olduğu öne sürülmüştür. IUGR'da da artmış kord serum leptin konsantrasyonlarının, azalmış uterin ve umbilikal kan akımına karşı bir adaptasyon mekanizmasının sonucu olduğu düşünülmüştür. (222).

Biz çalışmamızda kord leptin seviyelerinde; IUGR(grup I) grubu ile preterm grubu (grup II) arasında ve preterm grubu ile kontrol grubu (grup III) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptadık.( $P<0.05$ ). Grup II'de kord leptin seviyeleri anlamlı olarak daha düşüktü. Grup I ile grup III arasında ise anlamlı farklılık yoktu.( $P>0.05$ ). Gebelik haftasına göre kord leptin konsantrasyonunun değişimine baktığımızda; her üç grupta da bu iki değişken arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Her üç grupta da kord leptin konsantrasyonları maternal serum leptin konsantrasyonlarından anlamlı olarak daha düşüktü. Bebek doğum ağırlığı açısından grup I ile grup III ve grup II ile grup III arasında anlamlı farklılık vardı( $p<0.05$ ), grup I ile grup II arasında anlamlı istatistiksel farklılık yoktu( $p>0.05$ ). Grup III'de bebek doğum ağırlığı daha yüksekti. Kord leptin konsantrasyonu ile bebek doğum ağırlığı arasındaki ilişkiye baktığımızda; grup II'de bu iki değişken arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulduk.( $p<0.05$ ). Grup I ve grup III'de ise bu iki değişken arasında bir ilişki saptayamadık. IUGR grubunda doğum sırasında fetal distress oranı diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksekti. IUGR olan fetuslarda stress bulguları kord kanı leptin düzeylerinin artmasına neden olmuş olabilir ve bu durum IUGR olan fetuslarda kord kanı leptin konsantrasyonunun neden kontrol grubuna göre daha düşük olmadığını ve fetal ağırlıkla korele olmadığını açıklayabilir.

Bazı yayınlarda, IUGR olan fetuslarda leptin düzeylerinin düşük olduğu saptanmış ve bunun in-utero azalmış yağ kütle miktarının bir göstergesi veya azalmış plasental leptin üretiminin bir sonucu olabileceği öne sürülmüştür.(83,134,223,224,225). Hytinantti ve arkadaşları(83) preterm IUGR olan yenidoğanlarda kord kanı leptin seviyelerinin yüksek olduğunu ve kord kanı leptin düzeyleri ile fetal doğum ağırlığı arasındaki pozitif korelasyonun ancak IUGR ve preeklampitik anne fetusları çalışma dışı bırakılınca mevcut olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Biz çalışmamızda, maternal serum leptin konsantrasyonu ile kord leptin konsantrasyonu arasında her üç grupta da anlamlı bir ilişki saptayamadık. Ayrıca bebek doğum ağırlığı ile maternal serum leptin konsantrasyonları arasında her üç grupta da anlamlı bir ilişki bulamadık.

Shaarawy ve arkadaşları yaptıkları çalışmada maternal serum leptin seviyesi ile gestasyonel ağırlık ve umbilikal kord leptin düzeyi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir.(135). Schubring ve arkadaşları ise maternal serum leptin düzeyi ile fetal ağırlık ve kord leptin düzeylerinin korele olmadığını gösteren bir çalışma sunmuşlardır.(32).

Yoshimitsu ve arkadaşları doğum şeklinin umbilikal kord kanı leptin seviyeleri üzerine etkisini araştırmışlar, vajinal doğum sonrası ölçülen kord kanı leptin düzeylerinin, sezaryen ile doğanlardakine oranla daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Araştırmacılar plasental leptin salınımının vajinal doğum ile artmış olabileceğini düşünmüşlerdir. Bunun nedeni preeklampside olduğu öne sürüldüğü gibi trofoblastik hücrelerin hipoksik koşullara cevap vermesi ve leptin salınımını artırması olabilir. Normal doğum eyleminde, preeklampsi veya plasental disfonksiyon mevcut olmasa bile aralıklı uterin kontraksiyonlar nedeniyle teorik olarak hipoksik koşullar ortaya çıkmaktadır. Vajinal yolla doğmuş yenidoğanlar elektif sezaryen ile doğmuş olanlarla karşılaştırıldığında daha fazla stres ile karşı karşıya kalırlar. Spontan vajinal doğum ile elektif sezaryende kord kanı leptin düzeylerinin ana farkını açıklayabilecek faktörün bu olduğu düşünülmüştür.(226).

Bizim çalışmamızda doğum şekli ile kord leptin konsantrasyonu arasındaki ilişkiye baktığımızda IUGR grubunda sezaryen ile doğmuş olan bebeklerde kord leptin konsantrasyonunun vajinal yolla doğmuş olan bebeklerdekine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulduk.( $p<0.05$ ). Preterm eylem ve kontrol grubunda ise doğum şekli ile kord leptin konsantrasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.( $p>0.05$ ). IUGR grubunda doğumların %65'i sezaryen ile gerçekleşti ve sezaryenlerin ise %53'ünün endikasyonu fetal distress idi. Kord leptin konsantrasyonu fetusun hipoksik olmasına, stres ile karşı karşıya kalmasına yanıt olarak artmış olabilir. Yoshimitsu ve arkadaşlarının çalışmasında sezaryen ile doğumlar elektif idi. Bizim çalışmamızda preterm eylem ve kontrol grubunda da sezaryen ile doğumların hiçbiri elektif şartlarda gerçekleşmedi. Bu hastaların hepsinde doğum eylemi, uterin kontraksiyonlar başlamıştı. Fetal distress bulguları olduğunda fetus vajinal doğum sırasında kaldığından daha fazla stress ile karşı karşıya iken doğum eylemi başladıktan sonra yapılan sezaryen ile doğumlarda vajinal doğum ile benzer oranlarda hipoksik kalması nedeniyle kord leptin konsantrasyonları arasında anlamlı fark olmayabilir.

Birçok çalışmada kord kanı leptin seviyesinin kız fetuslarda erkeklerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Helland ve arkadaşları postpartum 4'üncü ve 14'üncü haftalarda kızlarda ve erkeklerde ölçülen serum leptin düzeylerini karşılaştırmışlar ve kızlarda anlamlı bir yükseklik olduğunu göstermişlerdir.(220). Matsuda ve arkadaşları da kızlarda daha yüksek serum leptin seviyeleri olduğunu bulmuşlardır.(140). Maria A. Tome ve arkadaşları doğum sırasında umbilikal kord leptin düzeylerini ölçmüşler ve kız çocuklarda belirgin bir yükseklik olduğunu bulmuşlardır.(221). Bu cinsiyete bağlı leptin yüksekliğinin nedeninin fetal adipositlerde leptin üretim ve salınımını etkileyen testosteron veya östrojen olabileceği düşünülmüştür. İn vitro deneylerde ve erişkin erkeklerde testosteronun leptin salınımını baskıladığı gösterilmiştir(227). Ancak doğumdan beş yaşına kadar, dolaşan testosteron seviyeleri cinsiyetler arasında fark göstermemektedir. Bu nedenle kız fetuslardaki yüksek leptin seviyesinin, seks steroidlerinin dışında başka faktörlerden etkilendiğini düşünmek gerekir; kord kanı leptini ile testosteron ve seks hormon bağlayıcı globulin arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır(33,140,221). Bazı çalışmalarda ise cinsiyetler arasında kord kanı leptin konsantrasyonları açısından fark bulunamamıştır. Çetin ve arkadaşları da arada bir fark bulamamışlar ve Tome ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kız fetuslarda leptini daha yüksek bulmasının nedeninin bu çalışmadaki kız fetuslardaki ortalama plasental ağırlığın daha fazla olmasından kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir(134). Biz de çalışmamızda kız ve erkek fetuslarda kord kanı leptin konsantrasyonu arasında anlamlı bir fark bulamadık.

## SONUÇ

Leptin esas olarak vücut ağırlığının regülasyonunda ve enerji hemostazında rol oynayan bir hormondur. Yapılan pekçok çalışmada leptinin fetal ve neonatal gelişim üzerinde de önemli rolü olduğunu düşündüren sonuçlara ulaşılmıştır. Yaptığımız çalışmada maternal serum leptin seviyesinin vücut yağ oranı ile korele olduğunu bulduk. Maternal serum leptin düzeyi ile fetal ağırlık ve kord kanı leptin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Preterm ve normal gelişim gösteren fetuslarda fetal ağırlık ile kord kanı leptin düzeyi arasında anlamlı pozitif bir ilişki saptadık. Çalışmamızdaki gelişme geriliği olan grupta ise doğum sırasındaki strese bağlı hipoksiye yanıt olarak plasental leptin üretiminin ve salınımının artmış olabileceğini ve bunun da maternal serum ve fetal kord kanı leptin düzeylerinin artmasına yol açabileceği sonucuna vardık. Gelişme geriliği olan fetuslarda kord kanı leptin düzeyi ile fetal ağırlık arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Leptinin, fetal yağ kütlesi kontrolü yanında akut stres hormonu olarak da görevi olabilir. Hipoksik olmayan koşullarda bu fetuslarda da leptin düzeyi daha düşük ve fetal ağırlıkla korele olabilir.

Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar ve literatürdeki diğer çalışmalara baktığımızda çok çelişkili sonuçlar bulunmasına rağmen leptinin fetal ve neonatal gelişim üzerinde önemli etkileri olduğu kabul edilmektedir. Daha ileri düzeyde ve daha geniş hasta popülasyonlarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Wolf HJ, Ebenbichler C-F, Huter O, Bodner J, Leichleitner M, Föger B, Patsch JR, Desoye G. Fetal leptin and insulin levels only correlate in large for gestational age infants. *Eur J Endocrinol* 2000;142:623-9
2. Fetal growth disorders. In: Williams Obstetrics. Ed. Cunningham FG, Gant NF, Levano KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. McGraw-Hill Companies Inc.,USA,2001: 743-765.
3. Ochoa R, Zarate A, Hernandez M, Galvan R, Basurto L. Serum leptin and somatotropine components correlate with neonatal birth weight. *Gynecol Obstet Invest* 2001;52: 243-7.
4. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002;99: 490-6.
5. Hormones biosynthesis metabolism and mechanism of action. In: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Ed: Speroff L, Glass RH, Kase NG. Lippincott Williams and Wilkins Inc., Baltimore. 2001: 31-106.
6. The plasenta and fetal membranes. In: Williams Obstetrics. Ed: Cunningham FG, Gant NF, Levano KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. McGraw-Hill Companies Inc.,USA,2001: 85-128.
7. Ross MG, Ervin MG, Bissonnette J. Placental and fetal physiology. In: Obstetrics; normal and problem pregnancies. Ed: GabbeSG, Nielby JR, Simpson JL. Churchill Livingstone Inc., New York, 1996: 65-90.
8. Lo HC, Tsao LY, Hsu WY, Chen HN, Yu WK, Chi CY. Relation of cord serum levels of growthhormone, insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins, leptin and interleukine 6 with birth weight, birth length and head circumference in term and preterm neonates. *Nutrition* 2002; 18: 604-8.
9. Fetal growth and development. In: Williams Obstetrics. Ed. Cunningham FG, Gant NF, Levano KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. McGraw-Hill Companies Inc.,USA,2001: 129-165.
10. Obesity. In: In: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Ed: Speroff L, Glass RH, Kase NG. Lippincott Williams and Wilkins Inc., Baltimore. 2001: 781-804.

11. Casanueva FF, Dieguez C. Neuroendocrine regulation and actions of leptin. *Front Neuroendocrinol* 1999; 20(4): 317-63.
12. Bernstein I, Gabbe SG. Intrauterine growth restriction. In: *Obstetrics; normal and problem pregnancies*. Ed: GabbeSG, Nielby JR, Simpson JL. Churchill Livingstone Inc., New York, 1996: 863-887.
13. Clifford SG. Postmaturity with plasental dysfunction. *J Pediatr* 1954;44:1.
14. Lieberman E,Gremy I,Lang JM, Cohen AP. Low birth weight at term and the timing of fetal exposure to maternal smoking. *Am J Public Health* 1994; 84(7): 1127-31.
15. Kaye K, Elkind L, Goldberg D, Tytun A. Birth outcomes for infants of drug abusing mothers. *NY State J Med* 1989; 89(5): 256-61.
16. Suzuki K, Minei LJ, Johnson EE. Effect of nicotine upon uterine blood flow in pregnant rhesus monkey. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 1009-1013.
17. Hislop A, FairWeather DV, Blackwell RJ, Howard S. The effect of amniocentesis and drainage of amniotic fluid on lung development in *Macaca fascicularis*. *Br J Obstet gynecol* 1984; 91(9): 835-42.
18. Ferguson AC, Lawlor GJ, Neumann CG. Decreased rosette forming lymphocytes in IUGR. *J Pediatr* 1974;85:717
19. Manning FA. Intrauterine growth retardation; diagnosis, prognostication and management based on ultrasound methods. In: *Sonography in obstetrics and gynecology; principles and practice*. Ed: Fleisher, Manning, Jeanty, Romero. Prentice-Hall International Inc., USA, 1996: 517-536.
20. Romero R, Goncalves LF, Ghezzi F, Munoz H, Cohen J, Gomez R, Mazor M. Doppler velocimetry of the uteroplacental circulation. In: *Sonography in obstetrics and gynecology; principles and practice*. Ed: Fleisher, Manning, Jeanty, Romero. Prentice-Hall International Inc., USA, 1996: 311-327.
21. Olson C, Wilson J, Pirkin RM. *Nutrition during pregnancy and lactation*. National Academy Press 1992.
22. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
23. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity,inflamation and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000;68:437-46.

24. Bouloumie A, Drexler HC, Lafontan M, Busse R. Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res* 1998;83:1059-66.
25. Mantzoros CS. Role of leptin in reproduction. *Ann NY Acad Sci* 2000;900:174-83.
26. Morash B, Li A, Murphy PR, Wilkinson M, Ur E. Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. *Endocrinology* 1999; 140: 5995-8.
27. Jin L, Zhang S, Burguera BG, Couce ME, Osamura RY, Kulig E, Lloyd RV. Leptin and leptin receptor expression in rat and mouse pituitary cells. *Endocrinology* 2000; 142:333-9.
28. Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, et al. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998;394:790-3.
29. Wang J, Liu r, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998; 393:684-8.
30. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, et al. Nonadipose tissue production of leptin: Leptin is a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997;3:1029-33.
31. Smith-Kirwin SM, O'Conner DM, D Johnston J, Lancey ED, Hassink SG, Funanage VL. Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1810-3.
32. Schubring C, Kiess W, Englaro P, Rascher W, Dotsch J, Hanitsch S, Attanasio A, Blum WF. Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid and arterial and venous cord blood: Relation to neonatal and plasental weight. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(5):1480-3.
33. Laml T, Preyer O, Schultz-Lobmeyr I, Ruecklinger E, Hartmann BW, Wagenbichler P. Umblical venous leptin concentration and gender in newborn. *J Soc Gynecol Invest* 2001;8:94-7.
34. Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horwath TL, Karla Ps. Interacting appetite regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocrine Review* 1999;20:68-100.
35. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996;382:250-2.

36. 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;228:733-8.
37. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S, et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese and noninsulin dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1996;97:1344-7.
38. Mann DR, Plant TM. Leptin and pubertal development. *Semin Reprod Med* 2002;20(2):93-102.
39. Ahima RS, Dushay J, Flier SN, Prabakaran D, Flier JS. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest* 1997;99:391-5.
40. Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A, Sharma A, Michael R, Jinagouda SD, Boyadjian R, Steil GM. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(2):453-9.
41. Meyer C, Robson D, Rackovsky N, Nadkarni V, Gerich J. Role of the kidney in human leptin metabolism. *Am J Physiol* 1997;273(5 Pt 1):E903-7.
42. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-5.
43. Maffei M, Halaass J, Ravussin E, Pratley RE. Measurement of plasma leptin and ob mRNA in obese and weight reduced subjects. *Nature Med* 1995;1:1155-61.
44. Kolaczynski JW, Ohannesian J, Considine RV, Marco C. Response of leptin to short term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;91:4162-65.
45. Hassink SG, Shesdow DV, de Lancey E, Opentanova I. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatr* 1996;98:201-3.
46. Mantzoros CS, Moschos SJ. Leptin. In search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:551-67.
47. Cusin I, Sainsburg A, Doyle P, Rohrer-Jeanrenaud F. The obese gene and insulin. *Diabetes* 1995;44:1467-70.

48. Saladin R, De Vor P, Guerro Millo M, Leturgue A. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995;337:527-9.
49. Mac Dougald OA, Hwang CS, Fan H, Lane MD. Regulated expression of the obese gene product leptin in white adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:9034-37.
50. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999;130:671-80.
51. Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, Christoffersen CT, Englaro P, Heinze E, et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes* 1996;45:1435-8.
52. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. *Diabetes* 1996;45:699-701.
53. Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J. Plasma leptin and insulin relationship in obese and nonobese humans. *Diabetes* 1996;45:695-8.
54. Zakrzewska KE, Cusin I, Sainsbury A, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: toward an understanding of leptin resistance. *Diabetes* 1997;46:717-9.
55. Heiman ML, Ahima RS, Craft LS, Shoner B, Stephens TW, Flier JS. Leptin inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress. *Endocrinology* 1997;138:3859-63.
56. Bornstein SR, Uhlmann K, Haidan A, Ehrhart-Bornstein M, Scherbaum WA. Evidence for a novel peripheral action of leptin as a metabolic signal to the adrenal gland: leptin inhibits cortisol release directly. *Diabetes* 1997;46:1235-8.
57. Levine AS, Billington CJ. Why do we eat? A neural system approach. *Ann Rev Nutr* 1997;17:597-619.
58. Hakansson ML, Hulting AL, Meister B. Expression of leptin receptor mRNA in the hypothalamic arcuate nucleus relationship with NPY neurons. *Neuroreport* 1996;47:101-6.
59. Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D, Fowler P. Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clin Endocrinol* 1997;47:101-6.

60. Riad-Gabriel MG, Jinagouda SD, Sharma A, Boyadjian R, Saad MF. Changes in plasma leptin during the menstrual cycle. *Eur J Endocrinol* 1998;139:528-31.
61. Messinis IE, Milingos S, Zikopoulos K, Kollios G, Seferiadis K, Lolis D. Leptin concentrations in follicular phase of spontaneous cycle and cycles superovulated with follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 1998;13:1152-56.
62. Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, Kaklamani V, Liolios A, Doulgerakis DE, et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor-alpha system in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3408-13.
63. Janik JE, Curti BD, Considine RV, Rager HC, Powers GC, Alwold VG, et al. Interleukin one alpha increases serum leptin concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3084-6.
64. Legradi G, Emorson CH, Ahima RS, Flier JS, Lechan RM. Leptin prevents fasting induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone mRNA in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1997;138:2569-76.
65. Collins S, Kuhn CM, Petro AE, Swick AG, Chrnyk BA, Sunvit RS. Role of leptin in fat regulation. *Nature* 1996;380:677.
66. Karsson C, Lindell K, Svensson E, Bergh C, Lind P, Billig H, et al. Expression of functional leptin receptors in human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4144-8.
67. Kitawaki J, Koshihara H, Ishihara H, Kusuki I, Tsukamoto K, Honjo H. Expression of leptin receptor in human endometrium and fluctuation during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1946-50.
68. Caprio M, Isidori AM, Carta AR, Moretti C, Dufau ML, Fabbri A. Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cells. *Endocrinology* 1999;140:4939-47.
69. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril* 2002;77(3):433-44.
70. Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y, Futawatari T, Ohtani K, Sato N, Mori M. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol* 1997;154:285-92.

71. Luukkaa V, Pesunen U, Huhtaniemi I, Lehtonen A, Tilvis R, Tuomilehto J, et al. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3243-6.
72. Poitout V, Rouault C, Guerro-Millo M, Briaud I, Reach G. Inhibition of insulin secretion by leptin in normal rodent islets of Langerhans. *Endocrinology* 1998;139(3):822-6.
73. Wolden-Hanson T, Mitton DR, McCants RL, Yellon SM, Wilkinson CW, Matsumoto AM, Rasmussen DD. Daily melatonin expression to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin dependent food intake and total body fat. *Endocrinology* 2000;141(2):487-97.
74. Hakansson ML, Brown H, Ghilardi N, Skoda RC, Meister B. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *J Neurosci* 1998;18:559-72.
75. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, Hale J, Hoffinan J, Hsiung HM, Kriauciunas A. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995;377:530-32.
76. Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA. Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology* 1997;138:4489-92.
77. Thornton JE, Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of hypothalamic proopiomelanocortin mRNA by leptin in ob/ob mice. *Endocrinology* 1997;138:5063-66.
78. Sattar N, Greer I, Pinvani I, Gibson J, Wallace M. Leptin levels in pregnancy, marker for fat accumulation and mobilization? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:278-83.
79. Anim-Nyame N, Sooranna SR, Ster PJ, Johnson MR. Longitudinal analysis of maternal plasma leptin concentrations during normal pregnancy and preeclampsia. *Hum Reprod* 2000;15:2033-36.
80. Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, Cliver SP. Serum leptin concentrations during normal pregnancy and their relationship to fetal growth. *Obstet Gynecol* 1998;91:389-95.

81. Hendricksen JH, Holst JJ, Moller S, Andersen UB, Bendtsen F, Jensens G. Elevated circulating leptin levels in arterial hypertension: Relationship to arteriovenous overflow and extraction of leptin. *Clin Sci* 2000;99:527-34.
82. Wallace AM, Sattor N, McMillan DC. The coordinated cytokine/hormone response to acute injury incorporates leptin. *Cytokine* 2000;12:1042-5.
83. Hytinantti T, Koistinen HA, Koivisto VA, Karonen SL, Rutanen EM, Anderson S. Increased leptin concentrations in preterm infants of preeclamptic mothers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:F13-F16.
84. Modan-Moses D, Ehrlich S, Kanety H, Dagan O, Pariente C, Esrahi N, Lotan D, Vishne T, Barzilay Z, Paret G. Circulating leptin and the perioperative neuroendocrinological stress response after pediatric cardiac surgery. *Crit Care Med* 2001;29:2377-82.
85. Takahashi Y, Yokoyama Y, Kawabata I, Iwasa S, Tamaya T. Leptin as an acute stress-related hormone in the fetoplacental circulation. *Obstet Gynecol* 2002;100:655-8.
86. Ihle JN. STATs: Signal transducers and activators of transcription. *Cell* 1996;84:331-4.
87. Bai Y, Zhang S, Kim KS, Lee JK, Kim KH. Obese gene expression alters the ability of 30A5 preadipocytes to respond to lipogenic hormones. *J Biol Chem* 1996;271:13939-42.
88. Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, Wang MY, Trieu F, Lee Y, Newgard CB, Unger RH. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4637-41.
89. Henson MC, Swan KF, O'neil JS. Expression of placental leptin and leptin receptor transcripts in early pregnancy and term. *Obstet Gynecol* 1998;92:1020-28.
90. Ghilardi N, Skoda RC. The leptin receptor activates janus kinase 2 and signals for proliferation in a factor dependent cell line. *Mol Endocrine* 1997;11:393-9.
91. Vaisse C, Halaas JL, Harvath CM, Darnell JE, Friedman JM. Leptin activation of Stat 3 in the hypothalamus of wild type and ob/ob mice but not db/db mice. *Nat Genet* 1996;14:95-7.

92. Ghilardi N, Ziegler S, Wiestner A, Staffel R, Heim MR, Skoda RC. Defective STAT signaling by the leptin receptor in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:6231-5.
93. Mccowen KC, Chow JC, Smith RJ. Leptin signalling in the hypothalamus of normal rats in vivo. *Endocrinology* 1998;139:4442-7.
94. Diano S, Kalra SP, Horwath TL. Leptin receptor immunoreactivity is associated with the golgi apparatus of hypothalamic neurons and glial cells. *J Neuroendocrinol* 1998;10:647-50.
95. Huang XF, Koutcherov I, Lin S, Wang HQ, Storlien L. Localization of leptin receptor mRNA expression in mouse brain. *Neuroreport* 1996;7:2635-8.
96. Schwartz MW, Baskin DG, Bukowski TR, Kuijper JL, Foster D, Lasser G, Prunkard DE, Porte D Jr, Woods SC, Seeley RJ, Weigle DS. Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice. *Diabetes* 1996;45:531-5.
97. Zeeman GG, Dekker GA. Pathogenesis of preeclampsia: A hypothesis. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:317.
98. Caro CF, Kolaczynski JW, Nyce MR. Decreased cerebrospinal fluid-serum leptin ratio in obesity. *Lancet* 1996;348:159-62.
99. Henson MC, Castracane VD. Leptin in pregnancy. *Biol Reprod* 2000;63:1219-28.
100. Lebrethon MC, Vandersmissen E, Gerard A, Parent AS, Junien JL, Bourguignon JP. In vitro stimulation of the prepubertal rat gonadotropin releasing hormone pulse generator by leptin and neuropeptide Y through distinct mechanisms. *Endocrinology* 2000;141:1464-9.
101. Parent AS, Lebrethon MC, Gerard A, Vandersmissen E, Bourguignon JP. Leptin effects on pulsatile gonadotropin releasing hormone secretion from the adult rat hypothalamus and interaction with cocaine and amphetamine regulated transcript peptide and neuropeptide Y. *Regul Pept* 2000;92:17-24.
102. Lebrethon MC, Vandersmissen E, Gerard A, Parent AS, Bourguignon JP. Cocaine and amphetamine regulated transcript peptide mediation of leptin stimulatory effect on the rat gonadotropin releasing hormone pulse generator in vitro. *J Neuroendocrinol* 2000;12:383-5.

103. Jureus A, Cunningham MJ, McClain ME, Clifton DK, Steiner RA. Galanin-like peptide (GALP) is a target for regulation by leptin in the hypothalamus of the rat. *Endocrinology* 2000;141:2703-6.
104. Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. Role of leptin in hypothalamic pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1023-8.
105. Duggal PS, Van Der Hoek KH, Milner CR, Ryan NK, Armstrong DT, Magoffin DA, Norman RJ. The in vivo and in vitro effects of exogenous leptin on ovulation in the rat. *Endocrinology* 2000;141:1971-6.
106. Brannian J D, Zhao Y, McElroy M. leptin inhibits gonadotropin stimulated granulosa cell progesterone production by antagonizing insulin action. *Hum Reprod* 1999;14:1445-8.
107. Spicer LJ, Francisco CC. Adipose obese gene product, leptin, inhibits bovine ovarian thecal cell steroidogenesis. *Biol Reprod* 1998;58:207-12.
108. Agarwal SK, Vogel K, Weitsman SR, Magoffin DA. Leptin antagonizes the insulin-like growth factor-1 augmentation of steroidogenesis in granulosa and thecal cells of the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1072-6.
109. Zachow RJ, Weitzman SR, Magoffin DA. Leptin impairs the synergistic stimulation by transforming growth factor-beta of follicle stimulating hormone -dependent aromatase activity and messenger ribonucleic acid expression in rat ovarian granulosa cells. *Biol Reprod* 1999;61:1104-9.
110. Barkan D, Jia H, Dantes A, Vardimon L, Amsterdam A, Rubinstein M. Leptin modulates the glucocorticoid-induced ovarian steroidogenesis. *Endocrinology* 1999;140:1731-8.
111. Kitawaki J, Kusuki I, Koshiba H, Tsukamoto K, Honjo H. Leptin directly stimulates aromatase activity in human luteinized granulosa cells. *Mol Hum Reprod* 1999;5:708-13.
112. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999;341:879-84.
113. Gonzalez RR, Caballero-Campo P, Jasper M, Mercader A, Devoto L, Pellicer A, Simon C. Leptin and leptin receptor are expressed in the human

- endometrium and endometrial leptin secretion is regulated by the human blastocyst. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4883-8.
114. Alfer J, Muller-Schottle F, Classen-Linke I, von Rango U, Happel L, Beier-Hellwig K, Rath W, Beier HM. The endometrium is a novel target for leptin: differences in fertility and subfertility. *Mol Hum Reprod* 2000;6:595-601.
115. Frish RE. Pubertal adipose tissue: is it necessary for normal sexual maturation? Evidence from the rat and human female. *Fed Proc* 1980;39:2395-400.
116. Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. A longitudinal assesment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1066-70.
117. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Muller J, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on boy mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2904-10.
118. Clayton PE, Gill MS, Hall CM, Tillmann V, Whatmore AJ, Price DA. Serum leptin during childhood and adolescence. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1997;46:727-33.
119. Garcia-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones, and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2849-55.
120. Horlick MB, Rosenbaum M, Nicolson M, Levine LS, Fedun B, Wang J, et al. Effect of puberty on the relationship between circulating leptin and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2509-18.
121. Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, Badenhop NE, Goel P, Clairmont A, et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3239-45.
122. Mounzih K, Qiu J, Eward-Toland A, Chehab FF. Leptin is not necessary for gestation and parturition but regulates maternal nutrition via a leptin resistance state . *endocrinology* 1998,139:5259-62.

123. Mukherjea R, Castonguay TW, Douglass LW, Moser-Veillon P. Elevated leptin concentrations in pregnancy and lactation: possible role as a modulator of substrate utilization. *Life Sci* 1999;65:1183-93.
124. Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997;389:374-7.
125. Zhou YT, Shimabukuro M, Koyama K, Lee Y, Wang MY, Trieu F, et al. Induction by leptin of uncoupling protein-2 and enzymes of fatty acid oxidation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:6386-90.
126. Schneider JE, Zhou D. Interactive effects of central leptin and peripheral fuel oxidation on estrous cyclicity. *Am J Physiol* 1999;277:1020-4.
127. Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J. Leptine placentaire et pathologies de la grossesse. *Gynécol Obstét Fertil* 2001;29:534-7.
128. Highman TJ, Friedman JE, Huston LP, Wong WW, Catalano PM. Longitudinal changes in maternal serum leptin concentrations, body composition and resting metabolic rate in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1010-15.
129. Clapp III JF, Kiess W. Cord blood leptin reflects fetal fat mass. *J Soc Gynecol Invest* 1998;5:300-3.
130. Atanassova P, Popova L. Leptin expression during the differentiation of subcutaneous adipose cells of human embryos in situ. *Cells Tissues Organs* 2000;166:15-19.
131. Geary M, Pringle PJ, Persaud M, Wilshin J, Hindmarsh PC, Rodeck CH, Brook CGD. Leptin concentrations in maternal serum and cord blood: relationship to maternal anthropometry and fetal growth. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1054-60.
132. Teppa RJ, Ness RB, Crombleholme WR, Roberts JM. Free leptin is increased in normal pregnancy and further increased in preeclampsia. *Metabolism* 2000;49(8):1043-8.
133. Vatten L, Nilsen ST, Ødegård RA, Romundstad PR, Austgulen R. Insulin-like growth factor one and leptin in umbilical cord plasma and birth size at term. *Pediatrics* 2002;109:1131-5.
134. Çetin I, Morpurgo P, Radaelli T, Taricco E, Cortelazzi D, Bellotti M, Pardi G, Beck-Peccoz P. Fetal plasma leptin concentrations: relationship with

- different intrauterine growth patterns from 19 weeks to term. *Pediatr Res* 2000;48:646-51.
135. Shaarawy M, El-Mallah SY. Leptin and gestational weight gain: relation of maternal and cord blood leptin to birth weight. *J Soc Gynecol Invest* 1999;6:70-3.
136. Sagawa N, Yura S, Itoh H, Mise H, Kakui K, Korita D, Takemura M, Nuamah MA, Ogawa Y, Masuzaki H, Nakao K, Fujii S. Role of leptin in pregnancy-A review. *Plasenta* 2002;23(supp.A16):S80-S86.
137. Laml T, Hartmann BW, Ruecklinger E, Preyer O, Soeregi G, Wagenbichler P. Maternal serum leptin concentrations do not correlate with cord leptin concentrations in normal pregnancy. *J Soc Gynecol Invest* 2001;8:43-7.
138. Laml T, Preyer O, Hartmann BW, Ruecklinger E, Soeregi G, Wagenbichler P. Decreased maternal serum leptin in pregnancies complicated by preeclampsia. *J Soc Gynecol Invest* 2001;8:89-93.
139. Sivan E, Whittaker PG, Sinha D, Homko CJ, Lin M, Reece EA, Boden G. Leptin in human pregnancy: the relationship with gestational hormones. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1128-32.
140. Matsuda J, Yokoda I, Iida M, Murakami T, Naito E, Ito M, Shima K, Kuroda Y. Serum leptin concentration in cord blood: relationship to birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1642-44.
141. Lin KC, Hsu SC, Kuo CH, Zhou JY. Difference of plasma leptin levels in venous and arterial cord blood: relation to neonatal and placental weight. *Kao Hsiung I Hsueh K'o Hsueh Tsa Chih* 1999;15:679-85.
142. Tamas P, Sulyok E, Szabo I, Vizer M, Ertl T, Rascher W, Blum WF. Changes of maternal serum leptin levels during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1998;46:169-71.
143. Jaquet D, Leger J, Levy-Marchal C, Oury JF, Czernichow P. Ontogeny of leptin in human fetuses and newborns: effect of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1243-6.
144. Hassink SG, de Lancey E, Sheslow DV, Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, Considine RV, Opentanova I, Dostal K, Spear ML, Leef K, Ash M,

- Spitzer AR, Funanage VL. Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development? *Pediatrics* 1997;100(1/e1):1-6.
145. Ashworth CJ, Hoggard N, Thomas L, Mercer Jg, Wallace JM, Lea RG. Placental leptin. *Rev Reprod* 2000;5:18-24.
146. Hoggard N, Crabtree J, Allstaff S, Abramovich DR, Haggarty P. Leptin secretion to both the maternal and fetal circulation in the ex vivo perfused human term placenta. *Placenta* 2001;22:347-52.
147. Vitoratos N, Salamalekis E, Kassanos D, Loghis C, Panayotopoulos N, Kouskouni E, Creatsas G. Maternal plasma leptin levels and their relationship to insulin and glucose in gestational-onset diabetes. *Gynecol Obstet Invest* 2001;51:17-21.
148. Kautzky-Willer A, Pacini G, Tura A, Bieglmayer C, Schneider B, Ludvik B, Prager R, Waldhausl W. Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia* 2001;44:164-72.
149. Yura S, Sagawa N, Ogawa Y, Masuzaki H, Mise H, Matsumoto T, Ebihara K, Fujii S, Nakao K. Augmentation of leptin synthesis and secretion through activation of protein kinases A and C in cultured human trophoblastic cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3609-14.
150. Solomon CG, Seely EW. Hypertension in pregnancy: a manifestation of the insulin resistance syndrome? *Hypertension* 2001;37:232-9.
151. Laird SM, Quinton ND, Anstie B, Li TC, Blakemore AI. Leptin and leptin binding activity in women with recurrent miscarriage: correlation with pregnancy outcome. *Hum Reprod* 2001;16(9):2008-13.
152. Bartha JL, Romero-Carmona R, Escobar-Llompert M, Comino-Delgado R. The relationship between leptin and inflammatory cytokines in women with preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:1272-6.
153. Vitoratos N, Chrystodoulacos E, Kouskouni E, Salamalekis E, Creatsas S. Alterations of the maternal and fetal leptin concentrations in hypertensive disorders of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 2001;96:59-62.
154. Chappell LC, Seed PT, Briley A, Kelly FJ, Hunt BJ, Charnock-Jones S, Mallet AI, Poston L. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:127-36.

155. 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;180:731-6.
156. Grosfeld A, Turban S, André J, Cauzac U, Challier JC, Hauguel-de Mouzon S, Guerro-Millo M. Transcriptional effect of hypoxia on placental leptin. *FEBS Lett* 2001;502:122-6.
157. Hytinatti TK, Juntunen M, koistinen HA, Koivisto VA, Karonen SL, Andersson S. Postnatal changes in concentrations of free and bound leptin. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F123-F126.
158. Wiznitzer A, Furman B, Zuili I, Shany K, Reece EA, Mazor M. Cord leptin and fetal macrosomia. *Obstet Gynecol* 2000;96:707-13.
159. Butte NF, Hopkinson JM, Nicolson MA. Leptin in human reproduction: serum leptin levels in pregnant and lactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:585-9.
160. Laud K, Gourdou I, Belair L, Keisler DH, Digiane J. Detection and regulation of leptin receptor mRNA in ovine mammary epithelial cells during pregnancy and lactation. *FEBS Lett* 1999;463:194-8.
161. Creasy RK, Resnik R. *Preterm Labor and Delivery in Maternal Fetal Medicine*, 4th ed. WB. Saunders Company, Philadelphia, Ch.32, pp511, 1999.
162. Iams JD; Preterm birth in. Gabbe SG, Nielby RC, Simpson RJ (Eds) *Obstetrics Normal and Problem Pregnancies*, 3rd ed. New York. Churchill Livingstone 1996:723-820.
163. Copper RL, Goldenerg RI, Creasy Rk, et al: A multienter study of preterm birth weight and gestational age specific mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 163:467.
164. JM Suigos, JS Robinson, R Vigneswaran. Threatened and actual preterm laborincluding mode of delivery in David k. James, Philip J. Steer, Coil P. Weiner, Brenard Gonik(eds). *High Risk Pregnancy Management Options* 2nd ed. WB. Saunders Company 1999;999-1013.
165. Meis PJ, Michielitte R, Peters TJ, et al: Factors associated with spontaneous preterm birth in Cardiff, Wales: indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:597.

166. Abrahams B, Newman V, Key T: Maternal weight gain and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1989;74:577.
167. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad A, Iams JD. The preterm prediction study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174: 1885-95.
168. Mc Donald AD, Mc Donald JC, Armstrong B, O'Loughlin JA, Jolley P. Prematurity and work in pregnancy. *Br J Indust Med* 1988;45:56-61.
169. Lobel M, Dunkel-Schlettel C. Serim Shaw PC. Prenatal maternal stress and prematurity. A prospective study of socioeconomically disadvantage women. *Health Psychol* 1992;11:32-38.
170. Henonen PK, Saarikoski S, Pystynen P: Reproductive performance of women with uterine anomalies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982;61:157.
171. Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK, et al: Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary centers from US. 1983 tr 1986. *Am J Obstet Gynecol* 166: 1629-92.
172. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad A , et al: Prediction of spontaneous prematurity based on prior obstetric outcome. ( Abstract no.522 ) *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:404.
173. Rush RW, Isaacs S, Mc Pherson K, Jones L, Chalmers I, Grant A. A randomized controlled trial of cervical cerclage in women at high risk of spontaneous preterm delivery. *Br J Obstet Gynecol* 1984; 91:724-32.
174. Mittendorf R, Williams MA, Kass EH. Prevention of preterm delivery and low birth weight associated with asymptomatic bacteriuria. *Clin Infec Dis* 1992;14:927.
175. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, et al: Meta analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1989; 73:576.
176. Minkoff H. Prematurity: Infection as an etiologic factor. *Obstet Gynecol* 1983; 62:137.
177. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschanbach DA, Godsy RK: A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166: 1515-23.
178. Mc Donald HM, Oiloughlin JA, Jolley P, et al: prenatal microbiological risk factors associated with preterm birth. *Br J Obstet Gynecol* 1992;99:190.

179. Romaro R, Masor M, Oyarzum E, et al: Is genital colonization with mycoplasma hominis or ureoplasma ureolyticum associated with prematurity or low birth weight? *Obstet Gynecol* 1989;73:532.
180. Hillier SL, Nugest RP, Eschenbach DA, et al: Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low birth weight infant. *N Engl J Med.* 1995;333:1737-42.
181. Centers for Disease Control and Prevention. 1998 Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR Mortal Wkly Rep*:47 (RR-1):70-77,1998.
182. Lu JM, Goldenberg RL, Cliver Sp. The relationship between maternal hematocrit and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1991;77:190.
183. Neilson JP, Verkurly DAA, Crowther CA: Preterm labor in twin pregnancies: prediction by cervical assesment. *Obstet Gynecol* 1988;72:719.
184. Wenstrom KD, Sipes SL, Williamson RA, et al: Prediction of pregnancy outcome with single versus serial maternal serum AFP tests. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1529.
185. Goodlin RC, Keller DW, Raffin M. Orgazm during late pregnancy possible deleterious effects. *Obstet Gynecol* 1971;38:916.
186. Klebanoff MA, Nugent RP, Dhoods GG. Coitus during prennancy: Is it safe? *Lancet* 1984;2:914.
187. Bennett PR, Elder MG. The mechanism of preterm labor: Common genital tract pathogens do not metabolize arachidonic acid to prostaglandins or to other eicanoids. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1541.
188. Bennett PR, Elder MG. The mechanism of preterm labor: The interaction between amnion cells and leucocytes in the metabolism of arachidonic acid. Prostaglandins. *Am J Obstet Gynecol* 1992;43:87.
189. Smith DA, Essed GG, de Hann J. Predictive value of uterine contractility and the serum levels of progesterone and estrogens with regard to preterm labour. *Gynecol Obstet Invest* 1984;18:252-263.
190. Mazor M, Hershkovitz R, Chaim W, et al. Human preterm birth associated with sistemic and local changes in progesterone/17 beta estradiol ratios. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:231-36.
191. Demir N. Preterm doğum tedavisinde yeni görüşler. *Perinatoloji dergisi* 1996;4:133.

192. Papiernik E, Bouger J, Colin D. Precocious cervical ripening and preterm labor. *Obstet Gynecol* 1986;67: 238.
193. Cooper RL, Goldenberg RL, Davis RO. Warning symptoms, uterine contractions, cervical examination findings in women at risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:748.
194. Iams JP. The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. In Pitkin RM, Scott JR(Eds) *Clinical Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia. Lippincott Co, 1995;38.4:675-687.
195. Gomez R, Galasso M, Romero R: Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:956.
196. Newman RB, Campbell BA, Stramm SL Objective tocodynamometry identifies labor and onset earlier than subjective maternal perception. *Obstet Gynecol* 1990; 76:1089.
197. Batzofin JH, Fielding WL, Friedman EA Effect of vaginal bleeding in early pregnancy on outcome. *Obstet Gynecol* 1984;63:515.
198. Funderburk SJ, Guthrie D, Meldrum D Outcome of pregnancies complicated by early vaginal bleeding. *Br J Obstet Gynecol* 1980;87:100.
199. Bessinger RE, Compton AA, Hayashi RH The presence or absence of fetal movements as a predictor of outcome in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:733.
200. Lockwood CJ, Ghidini A, Wein R. Increased IL-6 concentrations in cervical secretions are associated with preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1097.
201. Iams JP, Paraskos J, Landon MB, Teteris JN, Johnsson FF. Cervical sonography in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1994;84:40-46.
202. Kanayama N, Terao T. The relationship between granulocyte elastase-like activity of cervical mucus and cervical maturation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1991;70:29.
203. Goldenberg R, Tamura T, Johnston M. Plasma alkaline phosphatase as predictor of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174:469.

204. Mayer RE, Thompson SJ, Addy CL. Maternal serum placental alkaline phosphatase level and risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:181.
205. Handwerder SM, Tejani NA, Verma UL. Correlation of maternal CRP with outcome of tocolysis. *Obstet Gynecol* 1984;63:220.
206. Arias F, Rodriguez L, Rayne SC. Maternal plasental vasculopathy and infection; two distinct groups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecology* 1993;168:585.
207. Jackson GM, Mc Gregor JA, Lachelin GCL, Goodwin TM. Salivary estriol rise predicts preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:406-412.
208. Warren WB, Patrick SL, Goland RS. Elevated maternal plasma CRH levels in pregnancies complicated with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1198.
209. Lockwood CJ, Sengei AE, Dische MR et al. Fetal fibronectin cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Eng J Med* 1991;325:669.
210. Goldenberg RL, Mercer MB, Meis PJ et al. The preterm prediction study. Fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1996;87:463.
211. Turgay Şener:Preterm eylem ve doğum. Kişnişci H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu L. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*, Ankara:Güneş Kitabevi 1996:1465-1480.
212. Kekki M, Kurki T, Korkkainen T, Hiilesma A, Paavonen J. IGFBP-1 in cervical secretions as a predictor of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001 Jun 80(6) 546-51.
213. Creasy RK, Grummer BA, Liggins GC. A system for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1980;55:692.
214. Pighetti M, Tommaselli GA, et al. Maternal serum and umbilical kord blood leptin concentrations with fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2003;102:535-43.
215. Shekawat PS, Garland SJ, Shivpuri C, Mick GJ, et al. Neonatal kord blood leptin: Its relationship to birthweight, body mass index, maternal diabetes, and steroids. *Pediatr Res* 1998;43:338-43.

216. Harigaya A, Nagashima K, Nako Y, Morikawa A. Relationship between concentration of serum leptin and fetal growth. *J Clin Endoc Metab* 1997;82:3281-4.
217. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995;377:530-2.
218. Dotsch J, Adelman M, Englaro A, et al. Relation of leptin and neuropeptide Y in human blood and cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci* 1997;151:185-8.
219. Mise H, Sagawa N, Matsumoto T, Yura S, et al. Augmented placentation of leptin in preeclampsia: Possible involvement of placental hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3225-9.
220. Helland IB, Roseland JE, Goldenberg MD, Kelly E, et al. Serum leptin concentrations during pregnancy and their relationship to fetal growth. *Obstet Gynecol* 1998;91:389-95.
221. Tome MA, Lage M, Camina JP, et al. Sex-based differences in serum leptin concentrations from umbilical cord blood at delivery. *Eur J Endocrinol* 1997;137:655-8.
222. Buchbinder A, Lang U, Baker RS, Khoumry JC, Mershon J, Clark KE. Leptin in the ovine fetus correlates with fetal and placental size. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:786-91.
223. Ben X, Qin Y, Wu S, Zhang W, Cai W. Placental leptin correlates with intrauterine fetal growth and development. *Chin Med J* 2001;114:636-9.
224. Phillips DIW, Fall CHD, Cooper C, Norman RJ, Robinson JS, Owens PC. Size at birth and plasma leptin concentrations in adult life. *Int J Obes* 1999;23:1025-9.
225. Koistinen HA, Koivisto VA, Andersson S, Karonen SL, Kontula K, et al. Leptin concentration in cord blood correlates with intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3328-30.
226. Yoshimitsu N, Douchi T, Kamio M, Nagata Y. Differences in umbilical venous and arterial leptin levels by mode of delivery. *Obstet Gynecol* 2000;96:342-5.
227. Ertl T, Funke S, Sarkany I, Szabo I, et al. Postnatal changes of leptin levels in full-term and preterm neonates: Their relation to intrauterine growth, gender and testosterone. *Biol Neonate* 1999;75:167-76.