

163273

T.C.  
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ  
DÜZCE TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**UMBLİKAL KORD BÜYÜME FAKTÖRLERİNİN  
FETAL BÜYÜME ÜZERİNE  
ETKİSİ**

**Dr. Mahmut KESKİN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Enver ŞİMŞEK**

**DÜZCE 2005**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca akademik ve kişisel olarak gelişmeye katkıda bulunan Anabilim Dalı Başkanımız ve değerli Hocam Sayın Prof. Dr. Kenan KOCABAY'a , tezimi hazırlarken bilimsel ve kişisel desteğini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Enver ŞİMŞEK'e, akademik ve kişisel olarak gelişmeye katkıları olan değerli Hocalarım Sayın Doç. Dr. Dursun Ali ŞENSES'e, Prof. Dr. Ayten PAMUKÇU UYAN'a, Yrd. Doç. Dr. Taner YAVUZ'a , Yrd. Doç. Dr. Hamit ÖZYÜREK'e, tezimin hazırlanmasında bana maddi destekte bulunan Yrd. Doç. Dr. Alper ŞAFAK'a ve Yrd. Doç. Dr. İsmail ÖZDEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Bana her zaman yakın ilgi ve desteğini hissettiren eşim Dr. Ebru YILMAZ KESKİN'e, büyük özveri ve sabırla beni bugüne kadar destekleyen aileme, birlikte Düzce'de bulunduğumuz sürece yakın dostluklarını hissettiğim ve her alanda benden desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşlarım Dr. Yaşar SERTBAŞ'a, Dr. Yılmaz AFŞAR'a, Dr. İlker ÖZER'e , asistan arkadaşlarım ve Servisimizin değerli Hemşireleri başta olmak üzere tüm Pediatri Servisi çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mahmut KESKİN

# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	III
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İntrauterin Büyüme Fizyolojisi	2
2.2. İntrauterin Büyüme Üzerine Etkili Faktörler	4
2.3. Maternal Faktörler	5
2.4. Plasental Faktörler	5
2.5. Fetal Faktörler	6
2.5.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (IGF-I ve IGF-II)	6
2.5.2. Fetal Büyüme Düzenleyen Diğer Faktörler	12
2.6. Fetal Büyüme Etkileyen Hormonlar	14
2.6.1. Leptin	14
2.6.2. İnsülin	17
2.6.3. Büyüme Hormonu	18
2.6.4. Human Plasental Laktojen Hormonu	18
2.6.5. Tiroid Hormonları	19
2.6.6. Adrenal Steroidler	20
2.6.7. Gonadal Steroidler	20
2.7. Postnatal Büyüme Etkileyen Faktörler	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ	38
7. ÖZET	40
8. SUMMARY	41
7. KAYNAKLAR	42

## KISALTMALAR

- İUBG : İntrauterin büyüme geriliği (İntrauterine growth retardation)
- SGA : Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı (Small for gestational age )
- AGA : Gestasyon yaşına göre uygun doğum ağırlığı (Appropriate for gestational age )
- LGA : Gestasyon yaşına göre yüksek doğum ağırlığı (Large for gestational age )
- IGF : İnsülin benzeri büyüme faktörü (Insulin-like growth factor )
- IGFBP: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (Insulin-like growth factor binding protein)
- PI : Ponderal indeks
- USG : Ultrasonografi
- BH : Büyüme hormonu (Growth hormone)
- BHRH: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (Growth hormone releasing hormone)
- hPLH : Human plasental laktojenik hormon
- FGF : Fibroblast büyüme faktörü ( fibroblast growth factor)
- EGF : Epidermal büyüme faktörü (Epidermal growth factor)
- NGF : Sinir büyüme faktörü (Nevre growth factor)
- PDGF : Platelet derive büyüme faktörü (platelet derived growth factor)
- NPY : Nöro peptid Y
- PRL : Prolaktin
- T3 : Triiodotironin
- T4 : Tiroksin
- TSH : Tiroid stimulan hormon (Thyroid stimulating hormone)
- FT4 : Serbest tiroksin (Free thyroxine)
- FT3 : Serbest triiodotironin Free triiodothyronine)
- BMI : Vücut kitle indeksi (body mass index)
- MLR : Multipl lojistik regresyon

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fetal büyüme dinamik bir süreç olup fertilizasyon ile başlayıp doğum ile sonlanır. Fetal büyümenin düzenlenmesi kompleks ve multifaktöriyeldir. Maternal, fetal ve plasental faktörlerin ortak etkileşimi fetal büyümeyi belirleyen başlıca faktörlerdir. Bunlardan plasental büyüme faktörlerinin fetal büyüme üzerine olan etkileri henüz tam anlamıyla açıklanmış değildir.

Intrauterin dönemde fetal organların farklılaşma ve büyüme hızları tamamen farklıdır. Bu fark gestasyon haftaları arasında da belirgindir. Birinci trimester embriyogenez ve organların farklılaşmasının olduğu dönem olup, nutrisyonel ve hormonal faktörlerden genellikle bağımsızdır. Organ büyümesi hiperplazi şeklinde gerçekleşir. İkinci trimester ise fetusun farklılaşmasını tamamladığı, organların hipertrofi ile büyümelerinin olduğu dönemdir. Üçüncü trimesterde nutrisyonel faktörlerin fetal büyüme üzerine önemli etkileri vardır. Bu dönemde maternal ve plasental büyüme faktörleri, hormonlar ve çevresel faktörlerin önemli etkileri olur.

Perinatal periyotta büyüme hormonunun fetal büyüme üzerine önemli bir etkisi yoktur. Günümüze kadar fetal büyüme üzerine etkisi belirlenmiş endokrin büyüme faktörleri arasında insülin ve insulin-like growth factors (IGF) sistemi bulunmaktadır. Bununla birlikte fetusta insulin like growth factor-I (IGF-I) ve insulin-like growth factor-II (IGF-II) ve insulin-like growth factor binding proteins-3 (IGFBP-3) seviyeleri bunların nasıl düzenlendikleri ve fetus üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir. Diğer bir plasenta büyüme faktörü leptindir. Daha önceki çalışmalar leptin seviyesi ile doğum ağırlığı arasında pozitif ilişki olduğunu göstermiştir. Ancak leptinin fetal yaşamdaki fizyolojik rolü henüz açıklık kazanmamıştır.

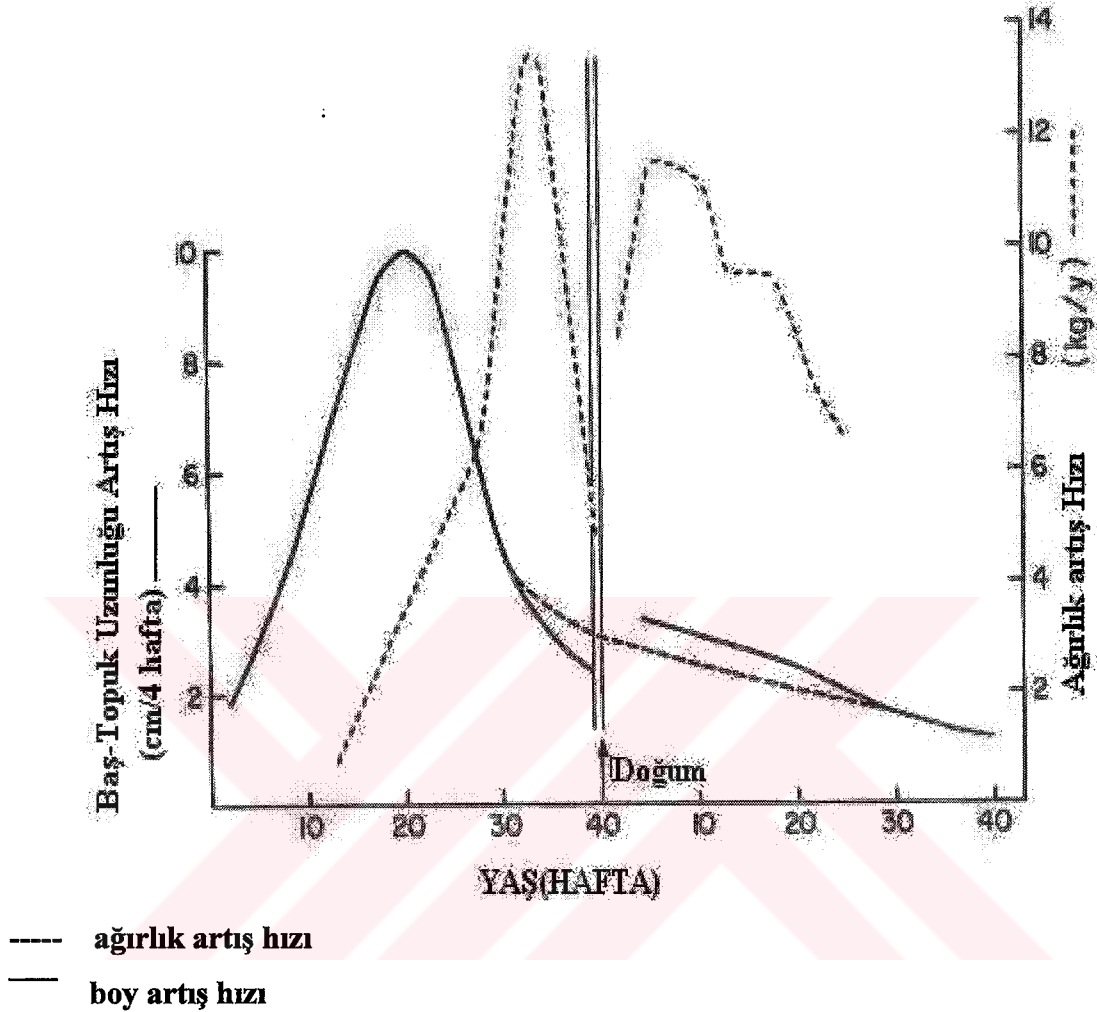
Bu çalışmada miadında doğan bebeklerin kord venöz kanı örneğinde leptin, IGF-I, IGF-II, IGFBP-3 ve kord arteriyel kanında insülin, kortizol ve büyüme hormonlarına bakılarak bunların fetal büyüme üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İntrauterin Büyüme Fizyolojisi

Büyümenin en hızlı olduğu dönem intrauterin dönemdir. Döllenen tek bir hücre ile yaşama başlayan fetus 200'den fazla değişik hücre tipine farklılaşır. İntrauterin yaşamın ilk 52-60 günü embriyonal dönemdir. Embriyonal dönemin sonundan doğuma kadar geçen süre ise fetal dönem olarak adlandırılır. İlk trimesterin ilk üç haftasında embriyonik diskten ektoderm, mezoderm ve endoderm gelişir. Dört ve sekizinci haftalarda hızlı büyüme ve farklılaşma ile organ sistemleri gelişir. Embriyo insan vücuduna benzer şekil alır. İskelet kası ve vertebranın öncüleri belirginleşir. (Tablo-1)<sup>1</sup>

Fetal dönem dokuzuncu haftada başlar ve doğuma kadar sürer. Bu dönemde somatik değişiklikler, birçok organ sisteminin yapısal değişimi, hücre sayı ve büyüklüğünde artış olur. İkinci trimesterde fetusta en belirgin olay hücre hiperplazisidir. Bu dönem fetal büyümenin en hızlı olduğu dönemdir. Üçüncü trimesterde ise büyüme hızı azalmaya başlar.<sup>2</sup> Ağırlık 3 kat, boy 2 kat artar. Doğuma kadar fetal kitle  $44 \times 10^7$  kat artarken, doğumdan erişkin dönemine kadar 20 kat artar. Yine boy doğumdan erişkin yaşa kadar 3-4 kat uzarken intrauterin dönemde 3850 kat uzar.<sup>3</sup> Boy gelişiminin en hızlı olduğu dönem yirminci haftaya rastlar. Ağırlık gelişiminin zirvesi ise yaklaşık 34'üncü haftaya rastlar. Embriyonal dönemde boy artışı ağırlık artışından daha fazladır. Ağırlık artışını sınırlayan faktörlerin, uterus büyüklüğü ve plasental fonksiyonlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>4</sup> Yenidoğan döneminde ise büyüme yeniden hızlanır. (Şekil-1)<sup>4,5</sup>



Şekil-1. İntrauterin ve postnatal büyüme hızı

Erken ve geç fetal hayatta büyüme üzerine etkili faktörler ve bunların düzenlenmesi tamamen farklıdır. Embriyonal dönemde doku ve organlarda hücre büyüklüğünden çok hücre sayısındaki artış daha belirgindir. Bu dönemdeki büyümenin esasını hiperplazi oluşturur. Daha sonraki büyüme döneminde ise hücre sayısındaki artış devam ederken hücre büyüklüğünde de artış olur. Bu dönemde ise hiperplazi ve hipertrofi birlikte etkili olur. Büyümenin son dönemi ise hipertrofik faz olup, yalnızca hücre büyüklüğü artar.<sup>4,6</sup> Büyümei olumsuz etkileyen maternal, fetal ve plasental faktörler hiperplazi evresini etkilerse, organlarda hücre sayısı normalden daha az, ancak hücrelerin büyüklüğü normal olur. Eğer hipertrofi evresini etkilerse, hücre sayısı normal ancak hücre hacmi küçük olacaktır.<sup>6</sup>

Her dokunun vücut ağırlığındaki değişikliğe katkısı fetal ve postnatal gelişim boyunca farklılık gösterir. Total vücut ve ekstrasellüler sıvı içeriği fetüs ve bebeğin matüritesi arttıkça

azalır, eş zamanlı olarak da vücut protein ve yağ içeriği artar. Fetal doku proteinlerindeki artış yavaş yavaş olurken, vücut yağındaki artış hızı protein artış hızından daha fazla olur.<sup>4</sup>

**Tablo-1. Prenatal gelişim basamakları**

Hafta	Gelişimsel bulgular
1	Fertilizasyon ve implantasyon
2	Endoderm ve ektoderm belirginleşir ( bilaminar embriyo)
3	Mezoderm belirginleşir ( trilaminar embriyo)
4	Nöral tüp katlantısı, embriyo insana benzer şekil almaya başlar, el ve ayak taslakları belirir.
5	Lens plağı, primitif ağız, el parmakları
6	Primitif burun, filtrum, primer damak
7	Göz kapakları
8	Overler ve testisler seçilebilir
9	Fetal periyod başlar ( boy 5cm, ağırlık 9gr)
10	Dış genital yapılar seçilebilir
20	Dış ortamda yaşayabilirliğin en alt sınırı ( boy 19cm, ağırlık 460gr)
25	3. trimester başlar (boy 25cm, ağırlık 900gr)
28	Göz açma fetus başı aşağı döner, ağırlık 1300gr
38	Term

## 2.2. İntrauterin Büyüme Üzerine Etkili Faktörler

Fetal büyüme, organ ve dokuların büyüme, farklılaşma ve matürasyon süreci ile karakterizedir. Fetal büyüme üzerine maternal plasental ve fetal faktörler etkilidir.<sup>7</sup> Sağlıklı fetüs, genetik olarak belirlenmiş somatik büyüme ve fonksiyonel maturasyonuna ulaşır. Buna rağmen fetal büyüme ve gelişme için her zaman optimal koşullar gerçekleşmeyebilir. Bunun

sonucu olarak aynı cinsteki ve gestasyon yaşındaki bebeklerin doğum ölçümleri arasında farklılıklar ortaya çıkar.

### 2.3. Maternal Faktörler

Anne beslenmesi fetal büyümede önemli rol almaktadır. Karbonhidrat ve protein alımı doğumda fetal boyutları etkilemektedir. Plazma fetal insülin regülasyonu için aminoasit desteği gereklidir. Hipoaminoasidemide fetusta insülin sekresyonu “down” regülasyona uğrar. Mikronutrientler de fetal büyümede önemlidir. Çinko insülin depolanma ve sekresyonunda önemli role sahiptir. Ayrıca sıçanlarda çinko eksikliğinde hidrosefali, kısa ekstremiteler ve fetal büyümeyi engelleme gibi etkileri olduğu gösterilmiştir.<sup>8</sup> Vitamin E'nin insülin ve Plasental büyüme hormonu sekresyonu üzerinde benzer etkisi olup olmadığı bilinmemektedir.<sup>8</sup> Ayrıca folik asit yetersizliğinin deneysel çalışmalarda İntrauterin büyüme geriliğine (İUBG) neden olduğu gösterilmiştir.<sup>9</sup> Folik asit yetersizliğinin ayrıca göz defektleri, nöral tüp defektleri, dudak yarığı, karın ve göğüs duvarı kapanma defektlerine de sebep olduğu gösterilmiştir.<sup>9</sup>

Anne yaşının 17'den küçük veya 40'tan büyük olması İUBG riskini arttırmaktadır.<sup>10</sup> Onyediyen yaşından küçük annelerde toksemi ve anemi gibi sorunların fazla görülmesi nedeniyle fetal büyüme etkilenmektedir.<sup>10</sup>

Toksemi, hipertansiyon, maternal kronik hastalıklar, enfeksiyonlar, orak hücreli anemi, ciddi kronik malnutrisyon, alkol, sigara, kokain gibi maddelerin kullanımı da fetal büyümeyi olumsuz etkileyen faktörlerdir.<sup>7</sup>

### 2.4. Plasental Faktörler

Plasenta besin maddelerinin fetüse geçmesini, fetüsün metabolitlerinin uzaklaştırılmasını sağlar ve endokrin organ olarak fetüsün gelişimine katkıda bulunur.<sup>4</sup> Plasental yetmezlik, plasenta ağırlığı veya yüzey alanında azalma, infarkt, tümör, plasental ayrılma, ikiz gebelikler fetal büyümeyi olumsuz etkiler.<sup>11</sup> İkiz gebeliklerde İUBG'nin nedeni ikizden ikize transfüzyon, plasental yetersizlik, uterus içi yer darlığı veya preeklampsi gibi anneye ilişkin komplikasyonların ikizler üzerinde farklı etki yapmasıdır.<sup>12</sup>

Plasental yetmezliğin klinik şiddetini belirlemede fetal kalp hızı ve doppler ile bakılan umbilikal arter pulsatilite indeksi önem taşır.<sup>13</sup> Patolojik bulunan fetal kalp hızı ve pulsatilite indeksi artmış hipoksemi ve laktik asidemi ile karakterizedir. Bunun sonucunda transplasental glukoz geçişi ve esansiyel aminositlerin transportu ciddi anlamda düşer. Bu da IUBG'ye neden olur.<sup>13</sup>

## **2.5. Fetal Faktörler**

Fetal büyümeyi etkileyen fetüse ait faktörler; genetik (ırksal, etnik ve populasyon farklılıkları, kromozomal hastalıklar (özellikle trizomi 13 ve 18), cinsiyet, konjenital anomaliler), fetal hormonlar ve büyüme faktörleri olarak sınıflandırılabilir.<sup>7</sup>

Fetal endokrin sistem, normal maturasyon ve büyümede oldukça önemlidir.<sup>14</sup> Gestasyonel dönemin 3. fazında fetüsün gelişimini sağlayan başlıca hormonlar; İnsülin, insülin benzeri büyüme faktörleri (İGF), human plasental laktojenik hormon (hPLH) ve leptindir.<sup>14</sup> Büyüme faktörleri hücre çoğalma ve farklılaşmasında anahtar düzenleyiciler olarak görev alan peptid ve proteinlerdir.<sup>14</sup> İntrauterin yaşamda büyüme hormonu ve tiroid hormonlarının fetal büyüme üzerine önemli etkileri yoktur.<sup>3</sup> Bunun en güzel kanıtı konjenital hipotiroidi veya büyüme hormonu eksikliklerinde yenidoğan ölçüleri sağlıklı yenidoğana benzerlik gösterir.

### **2.5.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (IGF-I ve IGF-II)**

İnsülin benzeri büyüme faktörleri ilk kez 1957'de Salmon ve Daughaday tarafından sülfasyon faktörü olarak tanımlanmıştır.<sup>15</sup> IGF-I, 70 aminoasit içeren bir peptid olup, insülin ile %50 aminoasit benzerliği gösterir. Yapısındaki A ve B zincirlerini bağlayan 12 aminoasit uzunluğundaki bölge pro-insülinin C-peptid bölgesinden farklı özelliktedir. IGF-I aynı zamanda karboksi ucunun aminoasit yapısı ile de pro-insülininden farklıdır. Pro-insülin ile olan yapısal benzerliği nedeniyle IGF-I insülin reseptörüne, insülin de IGF-I reseptörüne bağlanabilir.<sup>16</sup>

IGF-II 67 aminoasitten oluşmuş bir peptiddir. A ve B zincirleri arasında bağlayıcı bölge 8 aminoasit uzunlukta olup IGF-I gibi proinsülinin C-peptid bölgesine benzerlik göstermez. IGF-I ve IGF-II birbirleri ile % 60, insülin ile %40 homologdur. Yenidoğanlarda IGF-II düzeyleri erişkin düzeylerinin yaklaşık %50'si kadar olup yaklaşık bir yaşlarında erişkin düzeylerine ulaşır.<sup>16</sup> IGF-I geni 12. kromozomun uzun kolunda, IGF-II geni ise 11. kromozomun kısa kolunda yerleşmiştir.<sup>16,17</sup> IGF-I üretiminin %50'si karaciğerde olmakla birlikte vücut dokularının hemen hepsinde ekspresyonu gerçekleşmektedir. Bu durum IGF-I'in endokrin etkisinin yanısıra parakrin ve otokrin etkilerini de açıklamaktadır.<sup>16</sup>

IGF'ler etkilerini iki reseptör aracılığı ( Tip 1 ve Tip 2 ) ile gösterirler. Tip 1 reseptör, insülin reseptörü ile benzerlik gösterir ve büyümenin düzenlenmesinde en önemli reseptördür. Tip 1 IGF reseptörü başlıca IGF-I'i, daha az oranda da IGF-II ve insülini bağlar.<sup>18</sup> Tip 2 IGF reseptörünün ise IGF-II affinitesi fazladır. Her iki reseptör de hem intrauterin hem de postnatal dönemde dokularda ve plasentada yaygın olarak bulunmaktadır.<sup>19</sup>

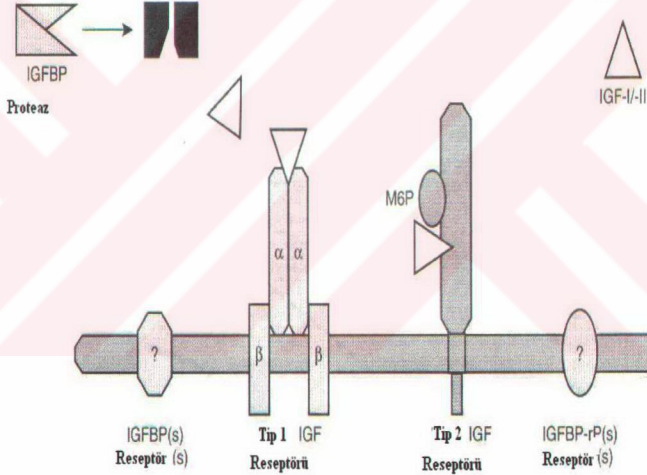
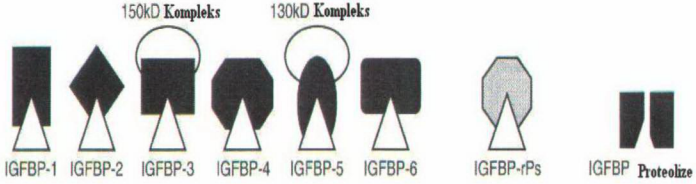
IGFBP proteazları olarak adlandırılan bir grup enzim IGFBP'leri dolaşımdan uzaklaştırarak IGF'nin fonksiyonlarını potansiyel olarak düzenlerler.<sup>18</sup>

Büyüme hormonu (BH) postnatal somatik büyümede primer düzenleyici hormondur.<sup>18</sup> BH karaciğer ve diğer hedef organlarda BH IGF'ler olarak adlandırılan (IGF-I, IGF-II) somatomedinlerin yapımını uyarır. Somatomedinler özellikle IGF-I pek çok doku ve hücre tipinin proliferasyonunda ve somatik büyümede direkt etkiye sahiptir.<sup>18</sup> IGFBP'ler ise IGF'lerin yarılanma ömürlerini, transkapiller geçişlerini ve reseptörle etkileşimini değiştirerek etkilerini düzenleyen bağlayıcı proteinlerdir.<sup>18</sup> Dokularda IGFBP'ler parakrin ve otokrin faktörler olarak salgılanıp IGF'lerin etkilerini yönlendirmektedir. En az altı bağlayıcı proteinden biri olan IGFBP-3, serumdaki IGF'nin %95'inden fazlasını bağlar.<sup>18</sup> Geriye kalan kısmı IGFBP-1 ile bağlanır. Dolaşımdaki IGF'lerin %5'i serbest, %10-20'si bağlayıcı proteinlerle ikili kompleks, %75-85'i ise üçlü kompleks oluşturarak bulunurlar. Üçlü kompleks dolaşımdan dokulara geçemediği için dolaşımda IGF rezervi olarak görev yapar. IGF'ler etkilerini spesifik reseptörlere bağlanarak gösterirler. Ancak IGF'nin reseptörle etkileşebilmesi için bağlayıcı proteinlerden ayrılması gerekmektedir. Bu aşamada proteazlar görev almaktadır.<sup>16</sup> IGF-II'nin postnatal dönemdeki fizyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir. IGF aksı Şekil-2'de gösterilmiştir.<sup>20</sup>

## İNSÜLİN-BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ AKSI

Yüksek Affiniteli Bağlayıcı Proteinler

Düşük Affiniteli Bağlayıcı Proteinler



Şekil-2. IGF Sisteminin Şematik Görünümü<sup>20</sup>

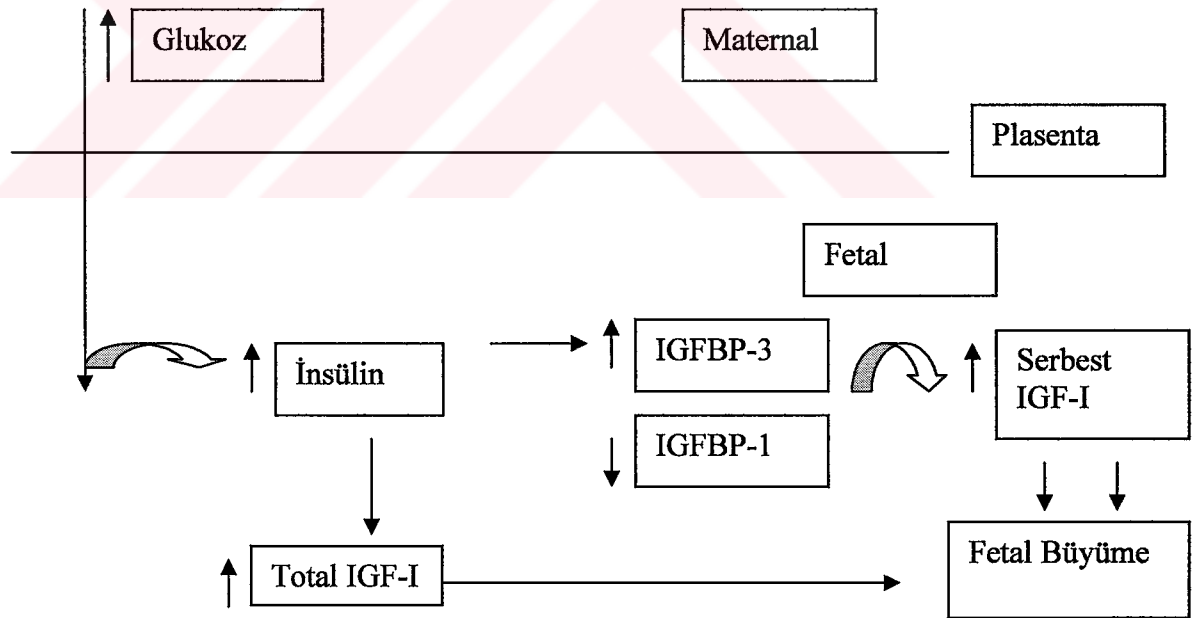
(M6P: Manno 6 fosfat)

(IGFBP-rP: IGFBP related Protein)

Embriyonal farklılaşma ve fetal büyümenin düzenlenmesinde insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF-I ve IGF-II), reseptörleri (tip1 ve 2) ve bağlayıcı proteinleri önemlidirler.<sup>19</sup> Postnatal yaşamda IGF-I yapımını düzenleyen en önemli faktörler BH ve beslenme.<sup>18</sup> Fetüste ise IGF-I yapımı BH'dan bağımsız olarak düzenlenir.<sup>18</sup> Maternal beslenmenin fetal IGF-I sentezi üzerinde en önemli faktör olduğu gösterilmiştir.<sup>18,19</sup> Fetal büyümenin,

postnatal büyümeden en belirgin farkı, postnatal dönemde büyümeyi normal fizyolojik koşullarda genetik faktörler belirler. Fetal büyümeyi ise anne ve plasenta ile ilgili faktörler de sınırlar. Bu sınırlamayı uteroplasental ünitenin fetüse oksijen ve besin sağlama kapasitesi düzenler. Yani fetal büyümeyi etkileyen en önemli faktör fetüsün beslenmesidir.<sup>19</sup> Fetal oksijen ve besin öğeleri DNA, RNA, protein ve lipidler gibi kompleks makromoleküllerin sentezi için gereklidir.

Gebelikte maternal açlık durumlarında maternal adipoz doku mobilizasyonu maternal serbest yağ asitleri ve keton cisimciklerinin artışı ile izlenir. Maternal yağ dokusu mobilizasyonu azalmış insülin ve artmış human plasental somatomammotropin düzeyleri ile daha da kolaylaşır. Glukoza alternatif substrat olarak keton cisimleri plasentayı geçerek fetal büyüme ve gelişmeyi sağlamada görev alırlar. Ancak kronik açlık durumlarında fetal büyüme olumsuz etkilenir. Postnatal dönemde büyümeden primer sorumlu olduğu kabul edilen BH fetal büyümeyi hemen hiç etkilemez. Fetüsün büyümesini kontrol eden önemli hormonlar, insülin, IGF-I ve IGF II'dir. (Şekil-3)<sup>4,18</sup>

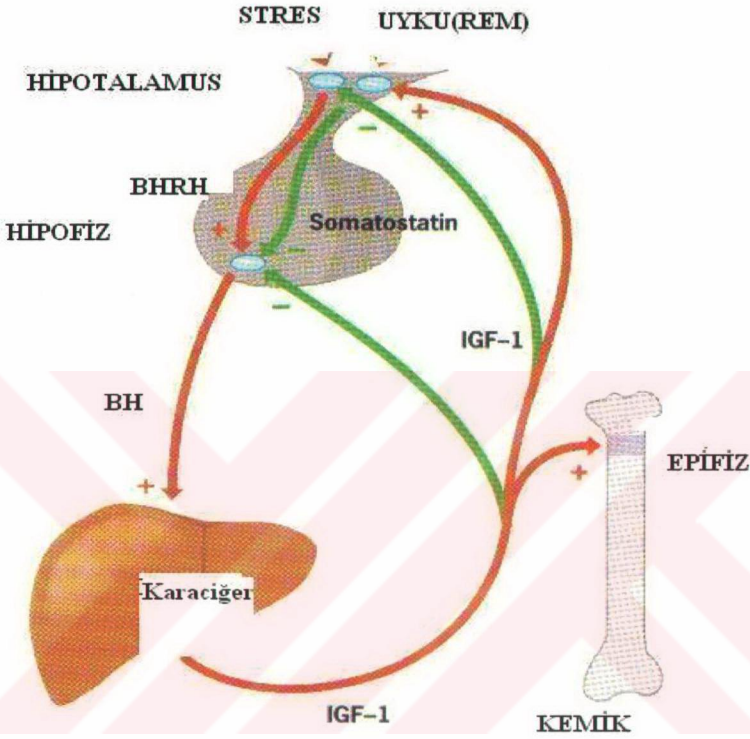


Şekil-3. Fetal büyümenin düzenlenmesinde maternal ve fetal glukoz, insülin, IGF-I, IGFBP-1 ve IGFBP-3 arasındaki ilişki

Trofoblastlarda IGF-II mRNA'sı gebeliğin 12-18. günlerinde tespit edilmiştir.<sup>18</sup> IGF-I ve II gestasyonun 15. hafta gibi erken dönemlerinde fetal plazmada saptanabilir. Ancak hücre bölünmesinde endokrin faktör olmaktan çok parakrin ve otokrin faktör olarak görev alırlar.<sup>4,21</sup>

Fetal büyümenin IGF'ler ve bağlayıcı proteinlerle regüle edilme mekanizmaları dinamik bir süreçtir ve gestasyonel yaş ile değişir. Erken gestasyonel dönemde lokal olarak yapılan IGF'ler ve bağlayıcı proteinler, başlıca otokrin ve parakrin mekanizmalarla fonksiyonlarını gerçekleştirerek hücre düzeyinde büyümeyi düzenlerler.<sup>21</sup> Gestasyonel yaş ilerledikçe ve fetus ekstrauterin yaşama hazırlanırken endokrin mekanizmalar daha önemli olmaya başlar. Sonuçta dolaşımdaki IGF düzeyleri ve formları değişir.<sup>22</sup> IGF-I'den önce IGF-II ekspresyonunun olması erken embriyogenesiste IGF-II'nin önemini göstermiştir.<sup>18</sup>

Kord kanı IGF-I düzeyleri ile doğum ağırlığı arasındaki korelasyon birçok çalışmada gösterilmiştir.<sup>23,24</sup> Özellikle son trimesterde fetal IGF-I salınımı üzerine en önemli faktör, plasentadan glukoz transportudur. Glukoz transportu fetal insülin salınımını ve böylece fetal IGF-I sekresyonunu değiştirir.<sup>18</sup> Ayrıca insülin lipojenik etkilidir ve diyabetik anne bebeklerinde olduğu gibi fetal insülin yüksekliğinde lipogenez artar. Gestasyonun sonlarına doğru IGF-I sekresyonu kısmen BH ile kontrol edilir.<sup>25</sup> IGF ile BH arasındaki ilişki Şekil-4'te gösterilmiştir.<sup>26</sup>



Şekil-4. Büyüme hormonu ile insülin benzeri büyüme faktörü arasındaki ilişki

Ratlarda fetal gelişimde IGF-II'nin en önemli IGF olduğu gösterilmiştir.<sup>27</sup> İnsanlarda IGF-II'nin fetal ağırlıkla korelasyonunu gösteren çalışmalar olduğu gibi korele olmadığını gösteren çalışmalar da vardır.<sup>23,28</sup> Yine IUBG'li bebeklerde IGF-II düzeyinin düşük olduğu bilinmektedir.<sup>27</sup> Kord kanı serumunda IGFBP profili erişkindekinden farklıdır. Kord kanında IGFBP-1 düzeyleri erişkin değerinin 10 katı kadardır ve yaşamın ilk haftasında önemli oranlarda azalır. Fetal IGFBP-1 serum düzeyleri doğum ağırlığı ile ters ilişkilidir ve fetal dokulardaki IGF-I ile yapımı baskılanır. IGFBP-2'nin de IUBG'de azaldığı bilinmektedir.<sup>18</sup>

Fetal IGFBP-3 serum düzeyleri genellikle IGF-I'ine paralellik gösterir ve IUGR fetüslerde azalırken yüksek doğum ağırlıklı fetüslerde artar.<sup>4</sup>

Gluckman ve Harding ratlarda maternal IGF-I ve BH tedavisi ile hem Glut 1 hem de Glut-3 (insülin bağımsız glukoz taşıyıcısı) ekspresyonunun oluştuğunu ve maternal endokrin aksın fetal büyüme ve plasental fonksiyonu düzenlemede kullanılabileceğini göstermişlerdir.<sup>29</sup>

## **2.5.2.Fetal Büyüme Düzenleyen Diğer Faktörler .**

### **Fibroblast Büyüme Faktörleri**

Fibroblast büyüme faktörleri (fibroblast growth factors=FGF) peptid yapısında bir sitokin ailesidir. En iyi tanımlananlar asidik FGF (aFGF veya FGF-1), bazik FGF (bFGF veya FGF-2) ve keratinosit büyüme faktörü (KGF veya FGF-7) olmak üzere 7 farklı FGF bulunmuştur.<sup>30</sup> Bunlar etkilerini üç farklı reseptöre bağlanarak gösterirler (FGFR1, FGFR2 ve FGFR3). FGF'ler organ büyüme ve farklılaşmasında başlıca otokrin ve parakrin fonksiyon yaparlar.<sup>31</sup> Somatik büyümeden daha çok organ büyüme ve farklılaşmasında ve karsinogenezde etkilidirler.<sup>5</sup> FGFR3 gen mutasyonunun akondroplaziye, FGFR2'deki mutasyonun kraniosinostozise neden olması, FGFR sisteminin normal osteojenik büyüme için gerekli olduğunu düşündürmüştür.<sup>18</sup> Farelerde bazı FGF ve FGFR genlerinde oluşan destrüksiyonların çeşitli gelişim kusurlarına yol açtığı gösterilmiştir. FGF'lerin somatik büyüme ve doku büyümesine etkisi üzerinde yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>32</sup>

### **Sinir (Nerve) Büyüme Faktörleri (Nerve Growth Factor=NGF)**

Santral sinir sistemini (SSS) oluşturan hücrelerin gelişimi spesifik büyüme faktörlerinin etkisi altında düzenlenir (sinir büyüme faktörü, nörotensin ve nöral kaynaklı büyüme faktörleri gibi). Sinir büyüme faktörü (NGF=nerve growth factor) periferik hücrelerde sentezlenir ve nöronal aks ile retrograd olarak hücre gövdesine taşınır, nöral krestten köken alan hücreleri etkiler (ö; SSS ve periferik sinir sistemi nöronları, immun ve endokrin hücreler).<sup>33</sup> Maternal NGF (nerve growth factor) otoantikorları ratlar ve tavşanlarda

inutero otonom sinir sisteminin gelişimini bozduğu gösterilmiştir.<sup>34</sup> Bu bozukluk sempatik ve dorsal kök ganglion ve periferel organların otonomik innervasyonu ile olur.<sup>34</sup> NGF, mitozu stimüle eder. Androjenik nöronların ve sempatik sinir sisteminin maturasyonunda görev alır.<sup>4</sup> NGF sentezi testosteron ve tiroksin gibi hormonların kontrolü altındadır.<sup>18</sup> Ayrıca NGF subunitinin IGFBP proteazı olarak görev yaptığı da gösterilmiştir.<sup>35</sup>

### **Epidermal Büyüme Faktörü (Epidermal Growth Factor = EGF)**

Epidermal büyüme faktör (EGF=epidermal growth factor) ve reseptörleri pek çok dokuda yaygın olarak bulunur. EGF ailesi üyelerinin fetal dokularda reseptörleri tanımlandığından fetal büyüme ve embriyogenezde rol alabilecekleri düşünülmüştür.<sup>36</sup> EGF'lerin mitojenik etkisi hücre kültürlerinde yoğun olarak çalışılmıştır. EGF reseptörü tirozin kinazları da kapsayan bir sinyal ileticisi karakterinin prototipidir.<sup>37</sup> İn vitro çalışmalar EGF'lerin çeşitli hücre fonksiyonlarını göstermiştir. Neonatal göz kapağının açılması ve diş erüpsiyonu gibi gelişimsel işlemlerde de rol aldıkları bilinmektedir.<sup>4,18</sup> Bugün fetal büyümedeki rolleri tam olarak bilinmemektedir.<sup>37</sup>

### **“Platelet-Derived” Büyüme Faktörü (Platelet Derived Growth Factor=PDGF)**

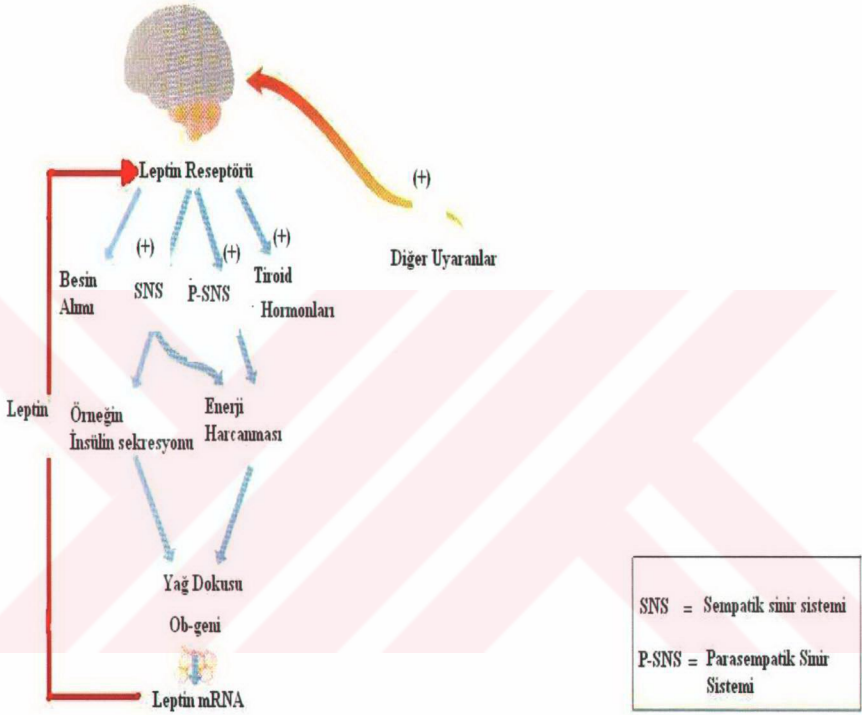
A ve B zincirleri olarak adlandırılan iki ayrı peptid zincirinden oluşmaktadır. Bu zincirler ayrı genlerle kodlanırlar ve üç izomeri bulunmaktadır. PDGF en fazla trombositlerde bulunur ve buradaki PDGF'nin %70'ini AB konfigürasyonu oluşturur. AA genellikle neoplastik dokularda üretilirken normal büyüme ve gelişmede BB izomeri pek çok dokuda eksprese edilir.<sup>18</sup> PDGF konnektif doku için mitojenik bir faktördür.<sup>4</sup>

## 2.6. Fetal Büyüme Etkileyen Hormonlar

### 2.6.1. Leptin

Leptin başlıca adipoz dokuda ve daha az miktarda plasentada üretilen bir hormondur.<sup>38</sup> 1994'te fare ve insan ob geni DNA'sı klonlanmış, fare ob geninin insan, maymun ve rat ob genleri ile homolog olduğu gösterilmiştir.<sup>39</sup> Ob geni beyaz adipoz dokuda eksprese edilir. Bu genin kodladığı protein olan leptin reseptörleri hipotalamustadır. Leptin ince anlamına gelen leptos sözcüğünden gelmektedir. Yağ eriten hormon olarak da adlandırılır.<sup>40</sup> Leptin dolaşımında bulunan 16 kDa ağırlığında ve 167 aminoasitten oluşan monomerik bir proteindir. Yarılanma ömrü yaklaşık 25 dakikadır.<sup>41</sup> İnsanlarda leptin geni 7. kromozomun uzun kolunun 3. bölgesinde (7q31.3) lokalizedir.<sup>41</sup> 15000 baz çifti içeren bir DNA yapısına sahiptir. Leptin hormonu ve leptin reseptörlerinin yapısı sitokinlere benzemektedir. Bu nedenle sitokin ailesinin bir üyesi olarak kabul edilirler.<sup>42</sup> Leptinin yapısı IL-6 ve IL-11 ile benzerlik gösterirken, leptin reseptörleri de IL-6 ile benzerlik göstermektedir. Dolaşımında esas olarak çözünabilir leptin reseptörlerine bağlı olarak bulunmaktadır. Santral ve periferik etki gösterirler.<sup>42</sup> Leptin hipotalamus, koroid pleksus ve leptomeninkslerde bulunan spesifik leptin reseptörleri ile etkisini gösterir(Şekil-5). Leptin gıda alımının güçlü stimulatörü olan Nöro Peptid Y'nin (NPY) sentezini ve salınımını inhibe ederek etki eder. Bu özelliği ile aşırı yemeyi ve kilo alımını azaltır.<sup>38</sup>

Leptin reseptörleri (ob/R) Klas-I sitokin reseptör ailesinden olup hipotalamus başta olmak üzere diğer dokularda da bulunur. Adipoz hücrenin büyüklüğü ob mRNA ekspresyonu için major belirleyicidir. Aynı kişilerden elde edilen büyük hücreler, küçük hücrelerden daha fazla ob RNA içermektedir.<sup>41</sup>



Şekil-5. Leptinle etkileşime giren periferel ve santral faktörler

Sinha ve arkadaşları obez ve nonobez erişkinlerde ve insüline bağımlı olmayan diyabetli hastalarda 24 saatlik leptin düzeyi profilini çalışmışlardır.<sup>43</sup> Bu çalışma leptinin gece yarısı ile sabahın erken saatleri arasında anlamlı bir artış gösterdiği, öğleden sonra ise en düşük seviyeye indiğini göstermiştir.<sup>43</sup> Benzer veriler sağlıklı prepubertal ve pubertal çocuklarda da bulunmuştur.<sup>44</sup> Sinha ve arkadaşları nokturnal leptin artışının, uyurken iştahın baskılanmasında rol alabileceğini ileri sürmüşlerdir. Normal gıda alımının tersine aşırı beslenme, yüksek leptin düzeyleriyle ilişkilidir. Bunun nedeni leptin direncidir.<sup>38</sup>

Adipoz dokuda leptin yapımı nöroendokrin kontrol altındadır. Kültüre edilmiş insan yağ hücrelerinde leptin yapımını hem insülin hem de kortizol uyarır.<sup>45</sup> Oysa insanlarda kısa süreli hipertiroidizm leptin düzeylerini etkilememiştir.<sup>46</sup> Bu da tiroid hormonlarının direkt olarak leptin serum konsantrasyonlarını düzenlemediğini düşündürmektedir. Günümüzde leptinin invivo BH sekresyonunu regüle ettiği bilinmektedir. Çocuklarda glukokortikoidler de akut olarak leptin düzeylerini arttırmırlar.<sup>38</sup>

İnsülin leptin yapımını ob gen ekspresyonu ile indirekt olarak regüle eder. Bu etkinin insülinin adipoz dokudaki trofik etkisiyle ilgili olduğu düşünülmektedir.<sup>47</sup> Akut olarak soğuğa maruz kalındığında sempatik sinir sisteminin aktivasyonu beyaz yağ dokusunda leptin mRNA ekspresyonunda belirgin azalmaya yol açar.<sup>38</sup> Hayvan deneyinde noradrenalinin (nonspesifik  $\beta$  adrenerjik agonist) ob gen ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.<sup>48</sup> Bu sonuçlar sempatik sinir sisteminin beyaz yağ dokusuna negatif “feed-back” etki oluşturduğunu düşündürmektedir.

Yenidoğan bebek ve adölesanlarda leptin düzeyleri vücut kitle indeksi (body mass index=BMI), ile daha az oranda da vücut ağırlığı ile korelasyon gösterir. Vücut yağ kitlesi ve vücut yağ yüzdesi ile güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu ilişkinin cinsine bağımlı olduğunu gösteren çalışmalar yanında cinsine bağımlı olmadığını gösteren çalışmalar da vardır.<sup>38,49</sup> Prepubertal cinsiyet farklılığının, leptin sentezindeki ve/veya klirens hızındaki ve/veya transportundaki farklılığa mı bağlı olduğu kesin bilinmemektedir. Seksüel gelişimin her evresinde kızlarda erkeklerden daha yüksek düzeydedir. Bu dönemdeki cinsiyet farklılığının nedeni testosteronun leptin düzeyini baskılamasıdır.<sup>38</sup> Yenidoğan döneminde ise doğumda yüksek olan leptin düzeyi daha sonra azalır. Erişkinlerde yaşla ters orantılıdır ve 60 yaşından sonra yaklaşık %50 oranında azalır.<sup>50</sup>

Doğumda kord kanı leptin düzeyi ile doğum ağırlığı arasında korelasyon saptanırken anne kanı leptin düzeyi ile korelasyon bulunmaz.<sup>51,52</sup> Bu bulgu leptinin fetal kaynaklı olduğunu, büyüme ve gelişmede önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Normal gebeliklerde leptin düzeyi gebelik boyunca artar ve en yüksek düzeyine doğumdan önce ulaşır. Doğumdan sonra annede leptin düzeyi hızla azalarak altı haftada gebelik öncesi düzeye düşer.<sup>53,54</sup> Muhtemelen gebelikte yağ kitlesi dışındaki çeşitli faktörler de leptin düzeyini etkilemektedir.

Leptin başlıca beyaz yağ dokusunda üretilir.<sup>38</sup> Ratlarda interkapsüler kahverengi yağ dokusundaki ob geni ekspresyonunun retroperitoneal yağ dokusundakinin ancak % 10’u kadar olduğu gösterilmiştir.<sup>55</sup> Yenidoğanda kahverengi yağ dokusu fazladır. Yenidoğanın ısı üretim

bölgesidir ve ekstrauterin yaşama adaptasyonda soğğun indüklediği termogeneizde önemli rol almaktadır.<sup>56</sup> Embriyonal veya immatür yağ dokusu olarak da adlandırılır. Beyaz yağ dokusunun prekürsörü olmadığına dair kanıtlar daha fazladır. Kahverengi yağ dokusu sırtta skapulalar arasında beyaz yağ dokusunun altında (interkapsüler veya hibernating gland olarak da adlandırılır), batında ise en fazla suprarenal ve böbrek loju ile aortanın etrafında bulunmaktadır.<sup>57</sup>

### 2.6.2. İnsülin

İntrauterin büyümede rol alan hormonlardan biri de insülin dir. İnsülin plasentayı geçemediğinden fetal insülin fetal orijinlidir.<sup>4</sup> İnsülin fetal lipojenik aktiviteyi düzenler ve hepatik glikojen depolanmasını ve protein sentezini uyarır.<sup>4</sup> Fetal büyümede insülinin metabolik etkileri özellikle son trimesterde gözlenir ve hızla adipoz doku birikimine neden olur. Fetal hiperinsülinemi ile ilişkili klinik durumlarda insülin, insülin reseptörleri yoluyla (yağ dokusu ve KC'de) veya tip-1 İGF-I reseptörü yoluyla etkili olur. İnsülin aynı zamanda IGF-I salınımının regülasyonunda da rol alır.<sup>58</sup>

Diyabetik annelerin hiperinsülinemik bebeklerinin makrosomik olması, insülinin fetal büyümedeki rolünü göstermektedir. Yine pankreatik agenezisi olan veya anormal insülin reseptörü olan ("leprauchan" sendromu) bebeklerde IUBG'nin gözlenmesi, insülinin etkisini gösteren klinik örneklerdendir.<sup>3,14</sup> İnsülin reseptör geni yokluğunda fetal farelerde neonatal erken ölüm meydana geldiği gösterilmiştir.<sup>59</sup> İnsan fetüsündeki yokluğu ise; kas kitlesinde azalma, subkutanöz yağ dokusu yokluğu, İUGR, hirsutizm ve bebeklik çağında ölüm şeklinde kendini gösterir.<sup>58</sup>

### 2.6.3. Büyüme Hormonu (BH)

Fetal plazmada büyüme hormonu düzeyi akromegalik erişkinlerde rapor edilen düzeylerden daha yüksek olmasına rağmen doğum boyunu BH'nun çok az etkilediği düşünülmektedir. BH eksikliği olan bebeklerin hatta anensefalik olanların (bu bebeklerde hipotalamik salgılatan faktörler eksiktir) bile doğum boyları normaldir.<sup>3</sup> Doğumda normal yenidoğanlarda BH düzeyleri yüksek olmasına rağmen IGF-I düzeyleri oldukça düşüktür. Fetüste büyüme hormonu düzeyleri yüksek olmasına rağmen pituitier BH'nun fetal büyümede

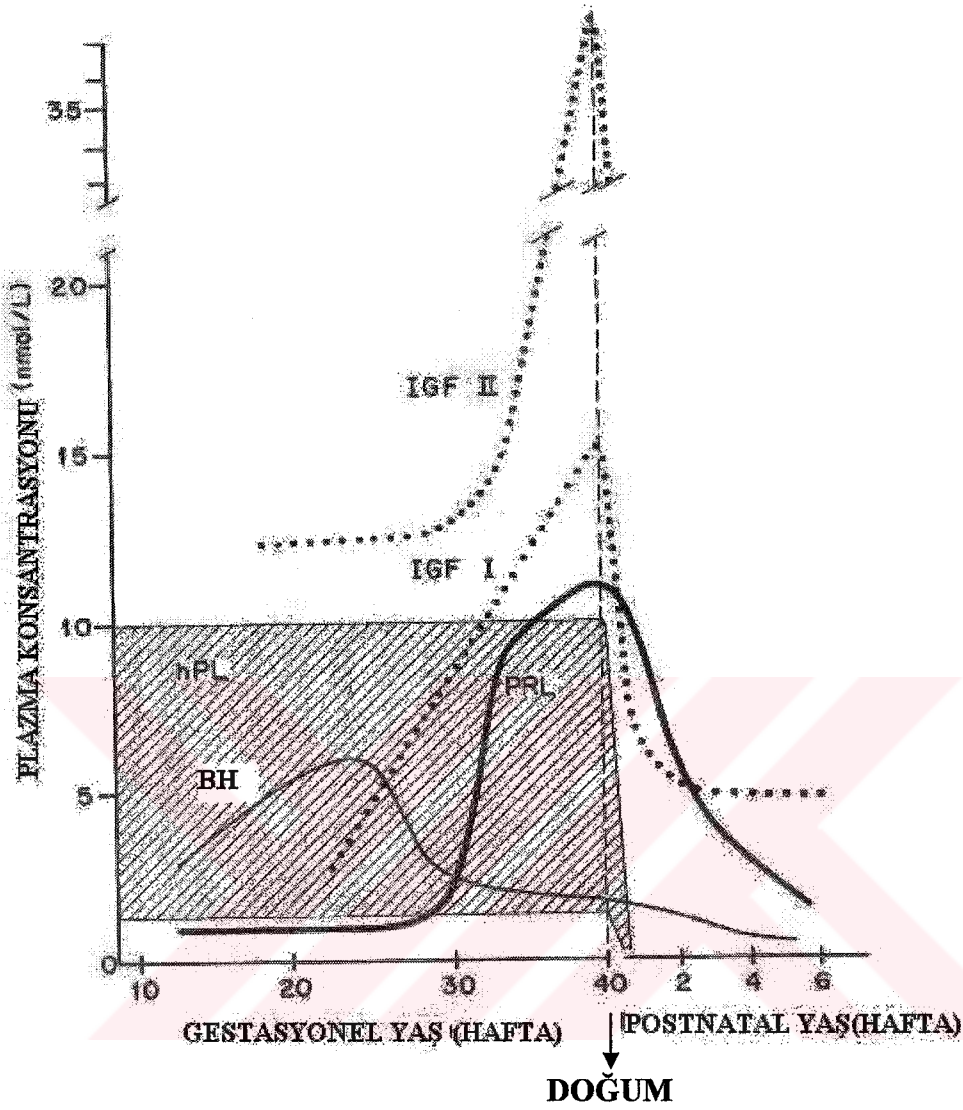
önemli rol almadığı düşünülmektedir.<sup>14</sup> Son zamanlarda BH eksikliği olan bebeklerin doğum boylarının kısa olduğu ancak belirgin boy kısalığının postnatal olarak geliştiği bildirilmiştir.<sup>25</sup> BH'nun fetal büyümeyi önemli oranda etkilemediği düşünülmektedir. Çünkü fetal karaciğerde BH reseptör sayısı çok azdır. Doğumdan sonra karaciğerdeki BH reseptör sayısı belirgin olarak artar. Bu artışı oluşturan sinyalin ne olduğu bilinmemektedir.<sup>4</sup> Pulsatil olarak BH'nun koyun fetüslerine verilmesiyle büyümenin hızlandığı, fakat bu cevabın plazma IGF-I düzeylerinden bağımsız olduğu gösterilmiş, intrauterin dönemde BH'nun başka bir yoldan muhtemelen human plasental laktojen reseptörleri ile etkili olduğu ileri sürülmüştür.<sup>60</sup> BH'nun spesifik doku proliferasyonunu etkilediği ratlarda, erken gestasyonel dönemde BH'nun adacık hücre proliferasyonunu stimüle ettiği bildirilmiştir.<sup>61</sup>

Hipofizer büyüme hormonundan farklı olan plasental büyüme hormonu anne kanında gebeliğin ortalarına doğru çıkar ve gebeliğin sonuna kadar konsantrasyonu yükselir.<sup>16</sup>

#### **2.6.4. Human Plasental Laktojen Hormonu ( hPL=Human Koriyonik Somatomammotropin)**

İnsan koriyonik somatomammotropin (hCS) yapısı BH ve prolaktine benzeyen plasental bir hormondur. Plasentadan sinsisyotrofoblastlardan sentez edilip salgılanır.<sup>62r</sup> Maternal serumda 20-30. gebelik haftasında tespit edilir.<sup>62</sup> 191 aminoasitten oluşur ve moleküler ağırlığı 21600 daltondur.<sup>62</sup> Bu proteini kodlayan gen, BH gen ailesi içinde yer alır. Plasental laktojenin de fetal büyümenin düzenlenmesinde rolü vardır. Maternal nutrisyonel durum fetal karaciğerde Human Plasental Laktojen (hPL) reseptörünün sayısını etkiler.<sup>14</sup> Human plasental laktojen fetal dokularda IGF-I ve IGF-II yapımını uyarır.<sup>19</sup> hPL'nin serum ve plasental konsantrasyonu, plasental ağırlık ve sinsisyotrofoblast kütlesiyle ilişkilidir.

Fetal ve neonatal dönemde plasental laktojen, BH, prolaktin, IGF-I, IGF-II'de gözlenen değişimler Şekil-6'de gösterilmiştir.<sup>63</sup>



Şekil-6. Human Plasental Laktojen (hPL), Büyüme Hormonu (BH), Prolaktin (PRL), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I ve II (IGF-I, IGF-II)'de fetal ve neonatal dönemde gözlenen değişimler.

### 2.6.5. Tiroid Hormonları

Tiroid hormonlarının yetersizliği postnatal dönemde mental gelişimi olumsuz etkilemesine karşın tiroid agenezisi olan yenidoğanların doğumda boyları normaldir. Fetal yaşamda tiroid hormonlarının etkisi hipofiz, beyin ve kıkırdak doku üzerinde belirgindir. Hatta bu bebeklerin gebelik süreleri daha uzun süreli olduğundan boyları ortalamadan daha uzun olabilir.<sup>3</sup> Tiroid hormon konsantrasyonu fetüste düşük düzeydedir. Fetal tiroid

triiodotironin (T3) düzeyinin düşük oluşu nedeni fetal karaciğerde iyodotironin deiyodinaz aktivitesinin düşük oluşuna bağlıdır.<sup>6,9</sup> Tiroksinin büyümeye etkisi minimal olup epifizyal maturasyonu hızlandırır. Ayrıca epidermal büyüme faktörü yapımını uyarır.<sup>4</sup> Fetal kanda revers T3 (rT3) 20-24. gestasyonel haftalarda yükselmeye başlamaktadır. Bu artış muhtemelen karaciğerde tiroksinin (T4) rT3'e dönüşümünün aktif olarak yapılabilmesine bağlıdır.<sup>64</sup>

### **2.6.6. Adrenal Steroidler**

İntrauterin büyümede adrenal steroidlerin rolü olmamasına rağmen pulmoner, gastrointestinal ve sinir sistemi gibi pek çok organ sisteminin matürasyonunda önemli görev alır, matürasyonu hızlandırır. Ayrıca intrauterin yaşamdan ekstrauterin yaşama başarılı geçişi sağlarlar.<sup>65</sup>

### **2.6.7. Gonadal Steroidler**

Androjenlerin fetal yaşamda serum konsantrasyonları yüksek olmasına rağmen büyümeye etkileri minimaldir. Spesifik reseptörleri gonadal dokuda bulunur.<sup>4</sup> İntrauterin yaşamda seks farklılaşmasında rol alırlar.<sup>14</sup>

## **2.7. Postnatal Büyüme Etkileyen Faktörler**

### **Genetik Faktörler**

Prenatal dönemde olduğu gibi postnatal dönemde de büyümeyi etkiler. Gerek X gerekse Y kromozomu üzerinde büyümeyi düzenleyen genler vardır. X kromozomu üzerinde büyümeyi ve vücut oranlarını düzenleyen genler bildirilmiştir. Ayrıca 17. kromozomun uzun kolunda BH genini oluşturan birbirine benzer beş gen vardır. Bu genlerden ikisi BH, ikisi plasental laktojenler biri de plasental laktojenlere benzer proteinler içindir. Genetik faktörler erişkin boyu etkiler. Kısa boylu ailelerin çocukları kısa, uzun boylu ailelerin çocukları uzun olurlar. Buna en güzel örnek çocuğun boyu ile anne-baba boy ortalamasının iyi bir korelasyon

göstermesidir. Çocuk genetik potansiyeline uygun persentil eğrisine 18 aylıktan sonra yerleşir.<sup>66</sup>

## **Beslenme**

Ağır malnütrisyonunda bazı endokrin değişiklikler olur. Büyüme hormonu reseptörlerinde ve IGF-I düzeyinde azalma olur. Malnütrisyonun en tipik bulgusu artmış BH ve azalmış IGF-I düzeyleridir.<sup>32</sup>

Normal hücre büyümesi için protein alımı önemlidir. Kemik mineralizasyonu için dengeli bir kalsiyum, fosfor metabolizması gereklidir. A ve D vitaminleri normal büyüme için önemlidir. Çinko ve bakır gibi eser elementler birçok enzim için kofaktör olduğundan normal büyüme ve cinsel gelişim için gereklidir.<sup>66</sup>

## **Hormonal Faktörler**

Büyüme sağlayan başlıca hormon BH ve IGF'lerdir. Bunun dışında tiroid hormonu, adrenal androjenler, seks steroidleri, glukokortikoid, leptin, ve insülin büyüme sağlar.

BH ön hipofizden salgılanır. BH büyüme IGF-I ve onun ana bağlayıcı proteini olan IGFBP-3'ü uyarmak yolu ile sağlar. Beslenmesi normal bir organizmada IGF-I'in ana düzenleyicisi BH'dur. Beslenme bozukluğu olanlarda IGF-I düzeyi düşüktür. Ayrıca karaciğerden salgılanan IGF-I düzeyi üzerine insülin, tiroid hormonu ve kortizolün etkisi vardır. Puberte döneminde artan seks hormonları IGF-I'i de artırır.<sup>32</sup>

Tiroid hormonu postnatal dönemlerin hepsinde büyüme sağlayan ana hormonlardan birisidir. Ancak büyüme hormonu olmadan tek başına hücre çoğalmasını sağlayamaz. BH ile tiroid hormonu arasında sinerji mevcuttur. Tiroid hormonu eksikliğinde somatotrop hücrelerde ve BH salınımında azalma olur. BH uyarı testleri cevapsız kalır. Postnatal hipotiroidizmde büyüme ve kemik olgunlaşmasında gerilik olur. Tiroid hormonu doğrudan epifiz kıkırdağını etkilediği gibi dolaylı olarak BH-IGF-I aksını da etkileyerek büyüme sağlar.<sup>66</sup>

Ergenlikte büyümenin hızlanmasını sağlayan en önemli etken BH ve seks steroidleridir. Kızlarda overlerden salgılanan östrojen, erkeklerde ise testosterondan

ekstraglandüler dokularda aromataz enzimlerinin etkisiyle dönüşen östradiol BH salgısını artırır.

Androjenler doğrudan IGF-I üretimini uyarır. Seks steroidleri osteoblastları da etkileyerek kemik olgunlaşmasını ve sonuçta epifiz plağının kapanmasını sağlayarak uzun kemiklerde büyümenin sonlanmasına neden olur. Ergenliğin önemli bir olayı olan bu durum daha çok östrojen tarafından sağlanır. Testosteron doğrudan kas büyümesini sağlar.

Aşırı miktarda glukokortikoid hem BH salınımını somatostatini arttırmak yolu ile baskılar, hem de doğrudan kondrositlerde büyüme hormonu ve IGF-I'in etkisini önleyerek büyümeyi bozar.

### **Kronik Hastalıklar**

Postnatal dönemde büyüme ve gelişmenin normal devamı için önemli koşullardan biri sağlık durumunun iyi olmasıdır. Doğumsal veya edinsel kronik hastalıklar kişide neden oldukları kronik hipoksi, beslenme bozukluğu, sık infeksiyonlar, hastalık için kullanılan tedaviler (kortikosteroid, radyoterapi, vb) nedeni ile büyüme ve gelişmeyi durdurur ve bozar.<sup>66</sup>

### **Psikolojik Faktörler**

Aile içi huzursuzluklar, stresler veya psikiyatrik hastalıklar gerek endokrin fonksiyonları bozarak, gerekse beslenme bozukluğuna neden olarak büyümeyi durdurabilirler.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi (AİBÜ) Düzce Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Doğum Servisi ve Düzce Devlet Hastanesi Doğum Servisinde Şubat-Mart 2004 tarihleri arasında gerçekleştirilen doğumlardan planlandı. Doğum öncesi anneleri hamilelikleri ve sağlık durumlarıyla ilgili standart form dolduruldu. Çalışma ile ilgili eşlere bilgi verilerek çalışma protokolü izah edilerek yazılı izin alındı. Klinik veriler standardize formlar ile toplandı. Çalışmaya alınmama kriterleri olarak güvenilir gestasyon öyküsü vermeyen, hamileliğe bağlı hipertansiyon (eklampsi, preeklampsi), diabetes mellitus, veya gestasyonel diabetes mellitus, daha önce kronik hastalık öyküsü (epilepsi, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, hematolojik hastalık, kronik ilaç kullanımı) olanlar olarak belirlendi. Gestasyonel yaş, son adet tarihine, birinci trimesterdeki ultrasonografi bulgularına ve Ballard Skoruna göre belirlendi. Yenidoğanları ağırlık ve uzunlukları standardize edilmiş tartı ve ölçüm cihazlarıyla belirlendi. Vücut kitle indeksi (BMİ) ağırlık (kg)/uzunluk (m<sup>2</sup>) formülüne göre hesaplandı. Yenidoğanlarda çalışma dışında tutulma kriterleri dismorfik özellikleri, major konjenital malformasyonları, intrauterin enfeksiyon, organik bozukluk veya kromozomal bozukluk olanlar olarak belirlendi.

#### **Biyokimyasal Analiz Yöntemleri**

Doğum sırasında plasentadan umbilikal venden alınan kanların serumları ayrıldıktan sonra -20 °C'de çalışma gününe kadar saklandı. Ölçümler ikişer kez tekrarlanarak gerçekleştirildi. Plasental venöz kord kanı serumundan IGF-I, IGFBP-3 ve arteriyel kord kanı serumundan insülin ve BH seviyeleri "chemiluminescent immunometric assay" kitlerinde tanımlanan üretici firmanın protokolüne (Diagnostic Products Corp., Los Angeles, USA) göre yapıldı. Analitik sensitivite limiti olarak IGF-I için 20 ng/ml, IGFBP-3 için 0,02 ng/ml, insülin için 2 µu/ml, BH için 0,01 ng/ml idi.

Serum leptin ve IGF-II seviyeleri RIA tekniğiyle ölçüldü, bu amaçla ticari mevcut kitler (Diagnostic system laboratories, Webster, Tx., U.S.A.) kullanıldı. Leptin için sensitivite

indeksi 0,10 ng/ml, IGF-II için sensitivite indeksi 12 ng/ml idi. Leptin için “interassay” ve “intraassay” değişkenlik sırasıyla %4,8 ve %11,2 idi. IGF-II analizi için yine “interassay” ve “intrassay” değişkenlikleri sırasıyla %3,2 ve %6,5 idi.

## **İstatistiksel Değerlendirme**

Elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde sonuçlar ortalama  $\pm$  SD olarak verildi. Cinsiyete göre farklılıklar student-t testi ile çalışıldı. İki parametre arasındaki farklılıklar Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Bağımsız parametre olarak yenidoğanların ağırlık ve uzunluğu üzerine etkili parametrelerin belirlenmesi için lojistik regresyon analizi yapıldı. Etkin parametreler belirlendikten sonra bu parametrelerden oluşan yeni bir model oluşturuldu. Bu model içerisinde değişken parametre olarak ayrı ayrı insülin, leptin, BH, IGF-I ve plasental ağırlığın multipl lojistik regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel analizler için SPSS 11.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) kullanıldı.  $P < 0.05$  altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Yenidoğanların ve annelerinin klinik verileri tablo-2’de verildi.

**Tablo-2. Yenidoğanların ve Annelerinin Klinik Verileri**

	Ortalama	± SD	Aralık
Gestasyonel yaş (hafta)	39.6	0.7	38-41
Doğum ağırlığı (gr)	3289	511	1850-4450
Uzunluk (cm)	49.4	1.8	41.5-52.4
Baş çevresi (cm)	34.4	0.9	31-36
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	13.3	1.5	9.9-16.8
Plasental ağırlık (gr)	560	102	305-760
Anne yaşı (yıl)	26.1	6.1	17.4-47.2
Anne vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	27.1	4.8	18.5-49.9

Bu çalışmaya 82 sağlıklı yenidoğan (37 kız, 45 erkek) alındı. Tablo-3’te cinsiyete göre hormon değerleri arasındaki farklılıklar gösterildi. Hormon değerleri arasında cinsiyete göre anlamlı fark saptanmadı.(p>0.05)

**Tablo-3. Cinsiyete göre hormon değerleri arasındaki farklılıklar**

	Kız (n=37)	Erkek (n=45)	P
Kortizol (µg/dl)	9.9 ± 5.3	12.5 ± 9.0	p>0.05
İnsülin (µIU/ml)	7.9 ± 6.7	6.1 ± 5.4	p>0.05
Leptin (ng/mL)	19.4 ± 13.9	18.0 ± 12.7	p>0.05
IGF-I (ng/mL)	97.1 ± 39.8	91.5 ± 40.1	p>0.05
IGF-II (pg/mL)	657 ± 336	665 ± 212	p>0.05
IGFBP3 (ng/mL)	2.27 ± 0.86	2.10 ± 0.84	p>0.05
BH (ng/ml)	17.23±9.07	17.91±11.7	p>0.05

Yenidoğanların antropometrik ölçümleri ile kord kanı hormon değerleri arasındaki korelasyon tablo-4’te verildi.

**Antropometrik ölçümler ile hormon değerleri arasındaki korelasyonlar:**

Kord kanı IGF-I seviyeleri doğum ağırlığı ( p<0.01; r= 0,27); (grafik-1), boy (p<0.01; r=0.26) (grafik-2) ve plasental ağırlık (p<0.01; r= 0.32) (grafik-3), ile anlamlı korelasyon gösterdi. IGF-II ile plasental ağırlık arasında negatif korelasyon saptandı. (p<0.05; r=-0.23) (grafik-4) Kord kanı leptin seviyesi ile doğum ağırlığı (p<0.05; r=0.23) (grafik-5) ve vücut kitle indeksi (p<0.01; r=0.33) (grafik-6) arasında pozitif korelasyon saptandı. Kord kanı BH değerleri ile yenidoğanın uzunluğu (p<0.01; r=-0.31) ve doğum ağırlığı (p<0.01; r=-0.31) arasında negatif korelasyon saptandı. Doğum ağırlığı, plasental ağırlık ve vücut kitle indeksi ile kord insülin, kortizol ve IGFBP-3 seviyeleri arasında korelasyon saptanmadı. Plasental ağırlık ile doğum ağırlığı (p<0.001; r=0.8), uzunluk (p<0.001; r=0.62), baş çevresi ((p<0.001; r=0.47) ve vücut kitle indeksi (p<0.001; r=0.71) arasında anlamlı korelasyon saptandı. Doğum ağırlığı ile anne yaşı ve anne vücut kitle indeksi arasında korelasyon saptanmadı.

**Tablo-4. Yenidoğanların antropometrik ölçümleri ile kord kanı hormon değerleri arasındaki korelasyon**

	Ağırlık (gr)	Uzunluk(cm)	Bebek vücut kitle indeksi(kg/m <sup>2</sup> )	Baş çevresi (cm)	Anne vücut kitle indeksi(kg/m <sup>2</sup> )	Plasental ağırlık(gr)
Kortizol (µg/dl)	r=0.01 p>0.05	r=0.17 p>0.05	r=0.01 p>0.05	r=0.01 p>0.05	r=0.03 p>0.05	r=0.13 p>0.05
BH (ng/mL)	r=- 0.31 p<0.01*	r=- 0.31 p<0.01*	r=- 0.21 p<0.05*	r=-0.02 p>0.05	r=0.01 p>0.05	r=0.12 p>0.05
İnsülin (µIU/ml)	r=0.13 p>0.05	r=0.07 p>0.05	r=0.09 p>0.05	r=-0.10 p>0.05	r=0.18 p>0.05	r=0.13 p>0.05
Leptin (ng/mL)	r=0.23 p<0.05*	r=-0.06 p>0.05	r=0.34 p<0.01*	r=-0.02 p>0.05	r=0.04 p>0.05	r=0.18 p>0.05
IGF-1 (ng/mL)	r=0.27 p<0.01*	r=0.26 p<0.01*	r=0.20 p>0.05	r=0.10 p>0.05	r=0.10 p>0.05	r=0.32 p<0.01*
IGF-2 (pg/mL)	r=- 0.07 p>0.05	r=- 0.03 p>0.05	r=- 0.11 p>0.05	r=0.02 p>0.05	r=0.04 p>0.05	r=-0.23 p<0.05
IGFBP-3 (ng/mL)	r=0.05 p>0.05	r=0.08 p>0.05	r=0.06 p>0.05	r=-0.13 p>0.05	r=0.08 p>0.05	r=0.06 p>0.05
Plasental ağırlık (gr)	r=0.8 p<0.001**	r=0.62 p<0.001**	r=0.71 p<0.001**	r=0.47 p<0.001**	r=-0.11 p>0.05	

### Hormonal değişkenler arasındaki korelasyon analizi sonuçları:

Hormonal değişkenler arasındaki korelasyon analizi sonuçları tablo-5'te verildi. Venöz kord serum IGF-I değerleri ile BH arasında negatif korelasyon saptandı. ( $p < 0.05$ ;  $r = -0.21$ ) Venöz kord serum leptin seviyesi ile IGF-I seviyesi arasında korelasyon saptanmadı. Venöz kord kanı serum leptin seviyesi ile arteriyel kord serum insülin seviyesi arasında korelasyon saptandı. ( $p < 0.01$ ;  $r = 0.37$ ) IGFBP-3 ve kortizol diğer hormonal parametreler ile korelasyon göstermedi.

**Tablo-5. Hormonal değişkenler arasındaki korelasyon**

	Leptin (ng/mL)	IGF-1 (ng/mL)	IGF-2 (pg/mL)	IGFBP-3 (ng/mL)	BH (ng/mL)	İnsülin ( $\mu$ IU/ml)
IGF-1 (ng/mL)	$r = 0.15$ $p > 0.05$					
IGF-2 (pg/mL)	$r = 0.01$ $p > 0.05$	$r = 0.12$ $p > 0.05$				
IGFBP-3 (ng/mL)	$r = 0.19$ $p > 0.05$	$r = 0.17$ $p > 0.05$	$r = 0.14$ $p > 0.05$			
BH (ng/mL)	$r = 0.01$ $p > 0.05$	$r = -0.21$ $p < 0.05^*$	$r = 0.03$ $p > 0.05$	$r = -0.09$ $p > 0.05$		
İnsülin ( $\mu$ IU/ml)	$r = 0.37$ $p < 0.01^*$	$r = 0.07$ $p > 0.05$	$r = 0.04$ $p > 0.05$	$r = 0.06$ $p > 0.05$	$r = 0.03$ $p > 0.05$	
Kortizol ( $\mu$ g/dl)	$r = 0.01$ $p > 0.05$	$r = 0.01$ $p > 0.05$	$r = 0.03$ $p > 0.05$	$r = 0.08$ $p > 0.05$	$r = -0.01$ $p > 0.05$	$r = -0.175$ $p > 0.05$

Yenidoğanların ağırlık ve uzunluk üzerine etkin parametrelerin lojistik regresyon ve multipl regresyon analizleri tablo-6'da verilmiştir. Lojistik regresyon analizinde ağırlık üzerine en etkin parametreler sırasıyla plasenta ağırlığı (p <0.001; r=0.7), leptin (p <0.001; r=0.4) ve annenin gebelik sırasında aldığı kilo (p=0.001; r=0.12) olduğu saptandı. IGF-I (p=0.01; r=0.081) ve BH'nun (p<0.05; r=0.095) ağırlık üzerine zayıf etkisi olduğu saptandı. Lojistik regresyon analizine göre yenidoğanların uzunluğu üzerine en etkin parametreler sırasıyla plasental ağırlık (p <0.001; r=0.5), leptin (p <0.001; r=0.2) ve annenin aldığı kilo (p=0.001; r=0.13) olarak saptandı. Uzunluk üzerine BH'nun (p=0.006; r=0.09) ve IGF-I'in (p=0.019; r=0.066) zayıf etkisi olduğu saptandı.

#### **Ağırlık üzerine etkili parametrelerin multipl lojistik regresyon analizleri (MLR=multipl lojistik regresyon):**

MLR analizinde plasenta ağırlığının ağırlık üzerine etki gücünde yükselme izlendi.(r=0.66; MR=0.82) Leptinin MLR analizinde etki gücünde belirgin yükselme izlendi.(r=0.39; MR=0.62) Aynı şekilde annenin gebelikte aldığı kilonun da ağırlık üzerine etki gücünde lojistik regresyona göre MLR analizinde artış izlendi.(r=0.12; MR=0.35) Aynı şekilde BH'nun ağırlık üzerine etki gücünde MLR analizinde artış gözlemlendi.(r=0.095; MR=0.308) IGF-I'in ağırlık üzerine etki gücünde MLR'da artış izlendi.(r=0.08; MR=0.28) İnsülinin ağırlık üzerine etki gücünde MLR analizinde artış görüldü.(r=0.05; MR=0.22) MLR analizi sonucu ağırlık üzerine etkin parametre olarak sırasıyla plasenta ağırlığı (MR=0.82), leptin (MR=0.63), ve annenin aldığı kilo (MR=0.35) olarak belirlendi. IGF-I , insülin ve BH'nun zayıf etkisi olduğu izlendi.

#### **Yenidoğanların uzunlukları üzerine etkin parametrelerin MLR analizi sonuçları:**

MLR analizine göre uzunluk üzerine en etkin parametreler sırasıyla; plasental ağırlık (r=0.47; MR=0.68), leptin (r=0.16; MR=0.41) ve annenin aldığı kilo (r=0.13; MR=0.37) olarak belirlendi. BH'nun ve IGF-I'in uzunluk üzerine etki gücünde MLR analizinde artış saptandı.( sırasıyla: r=0.091; MR=0.30 : r=0.066; MR=0.257)

**Tablo-6. Yenidoğanların ağırlık ve uzunluk üzerine etkin parametrelerin lojistik ve multipl lojistik regresyon analizleri**

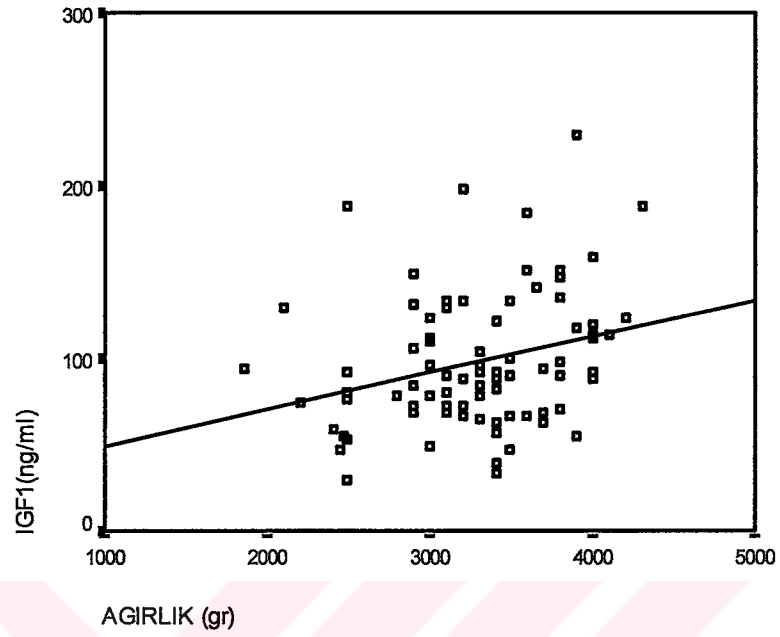
	LR				MLR	
	Uzunluk (cm)		Ağırlık (gr)		Uzunluk (cm)	Ağırlık (gr)
	p	r	p	r	MR	MR
Leptin (ng/ml)	p<0.001**	r=0.168	p<0.001*	r=0.4	MR=0.409	MR=0.627
İnsülin (µu/ml)	p>0.05	r=0.009	p<0.05*	r=0.053	MR=0.096	MR=0.229
BH (ng/ml)	p=0.006*	r=0.092	p<0.05*	r=0.095	MR=0.302	MR=0.308
IGF-I (ng/ml)	p<0.05*	r=0.066	p=0.01*	r=0.081	MR=0.257	MR=0.284
Annenin aldığı kilo (kg)	P=0.001*	r=0.139	p=0.01*	r=0.121	MR=0.372	MR=0.347
Plasental ağırlık (gr)	p<0.001**	r=0.467	p<0.001**	r=0.7	MR=0.683	MR=0.815

LR: lojistik regresyon

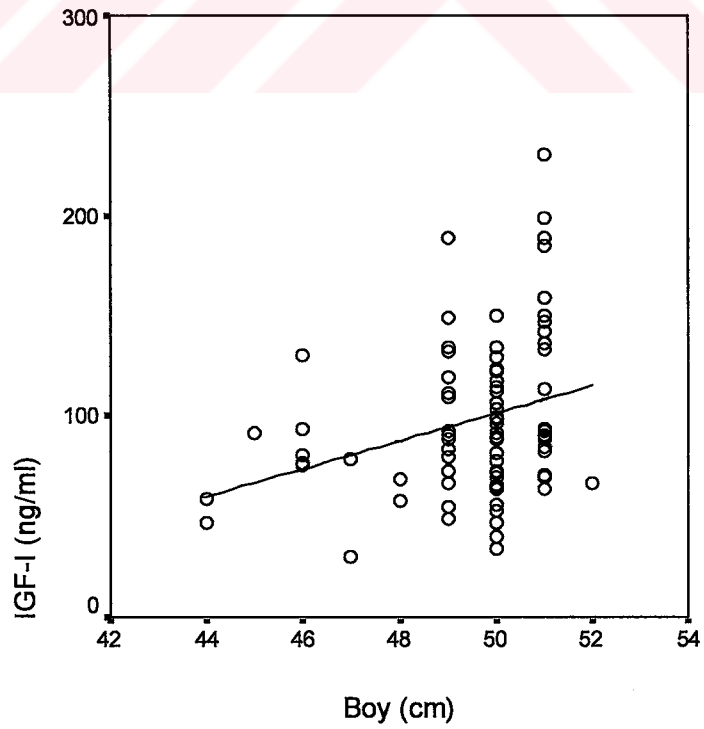
MLR: multipl lojistik regresyon

MR: multipl regresyon

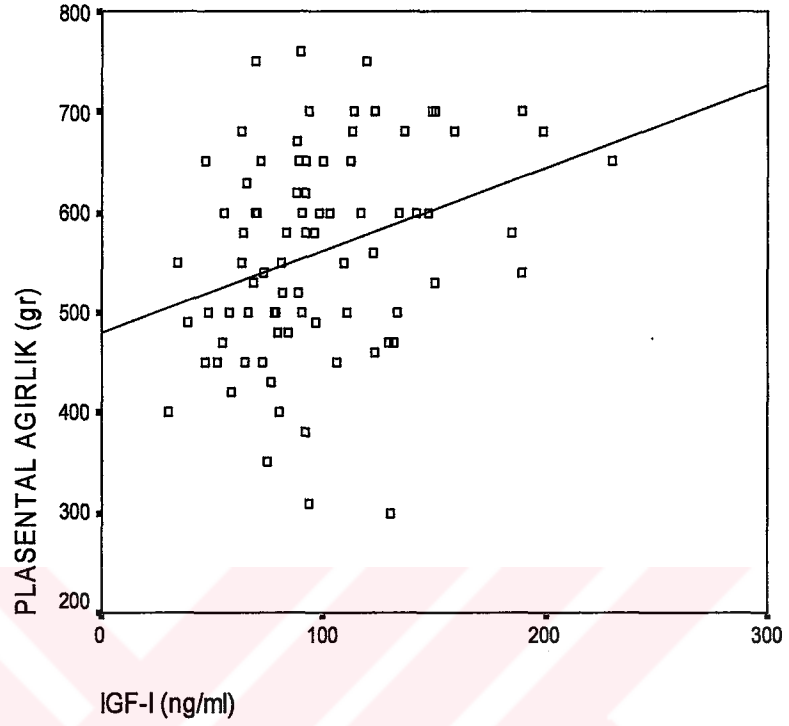
**Grafik-1. IGF-I ile ağırlık arasındaki korelasyon**



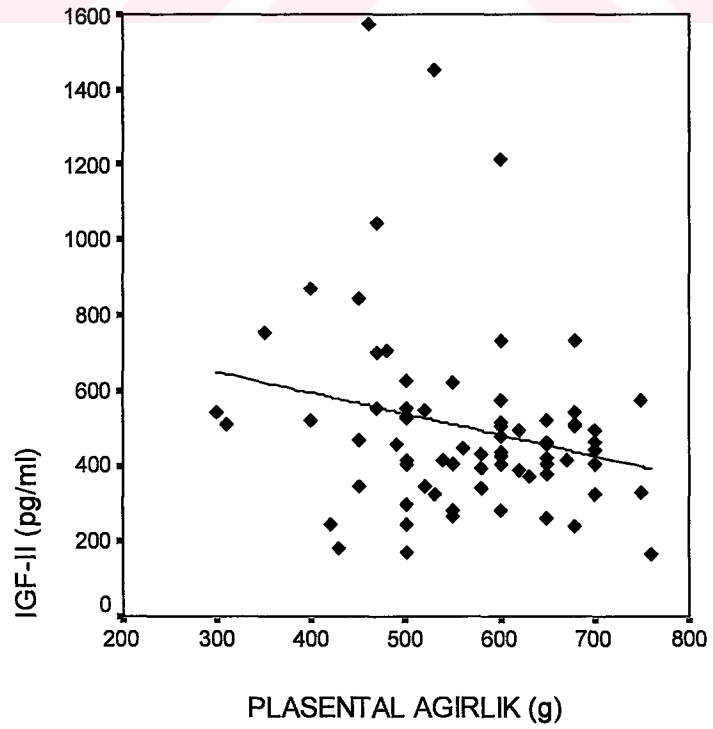
**Grafik-2. IGF-I ile boy arasındaki korelasyon**



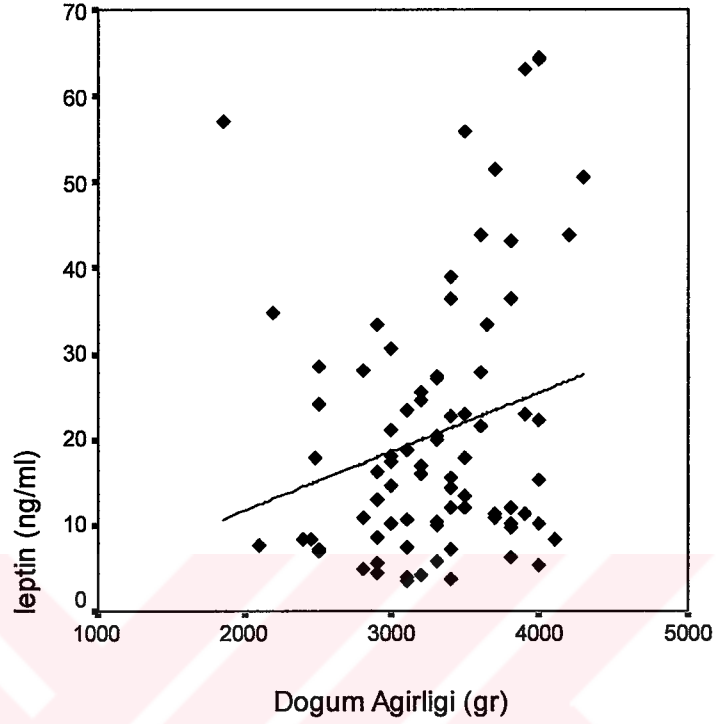
**Grafik-3. Plasental ağırlık ile IGF-I arasındaki korelasyon**



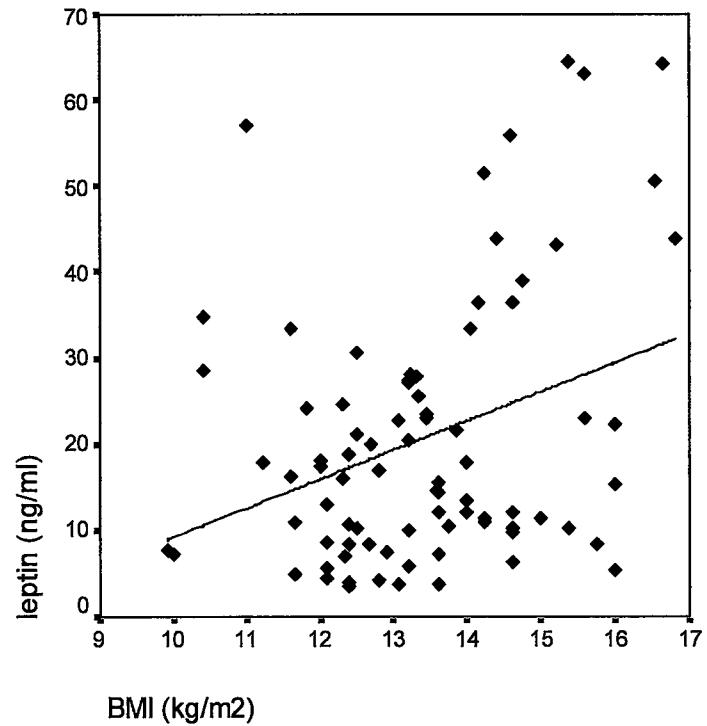
**Grafik-4. IGF-2 ile plasental ağırlık arasındaki korelasyon**



**Grafik-5. Leptin seviyesi ile doğum ağırlığı arasındaki korelasyon**



**Grafik-6. Leptin ile BMI arasındaki korelasyon**



## 5. TARTIŞMA

İnsülin benzeri büyüme faktörleri ve bunların bağlayıcı proteinlerinin fetal büyümede önemli etkileri olduklarına inanılmaktadır.<sup>67</sup> Çalışmamızda kord kanındaki IGF-I seviyelerinin bebek doğum ağırlığı, vücut kitle indeksi ve plasental ağırlık ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Kord serum IGF-I seviyeleri, doğum ağırlığı ve ponderal indeks arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir.<sup>68,69</sup> Wiznitzer ve arkadaşları<sup>49</sup>, kord kanındaki IGF-I seviyelerinin doğum ağırlığı ile anlamlı bir korelasyona sahip olduğunu, ancak plasental ağırlık ile anlamlı bir korelasyon göstermediğini saptamışlardır.

Kord kanındaki BH seviyeleri kord kanındaki IGF-I seviyeleri ile anlamlı korelasyon göstermedi. BH değerleri bebeğin doğum ağırlığı ve uzunluğu ile negatif bir korelasyon gösterdi. Bu bulgular, fetal IGF-I seviyelerinin fetal büyüme potansiyelinin düzenlenmesi üzerine büyük ölçüde etkili olduğu izlenimini vermektedir. Bu bulgu bu düzenlenmenin BH'dan bağımsız olduğunu bildiren geçmişteki çalışmaların<sup>70,71</sup> sonuçları ile uyumludur. Ayrıca çalışmamızda saptanan Multipl Lojistik Regresyon (MLR) analizinde IGF-I'in hem ağırlık hem de uzunluk üzerine olan etkilerinin tek başına düşük, fakat IGF-I diğer faktörlerle değerlendirildiğinde etkisinin önemli ölçüde artmış bulunması IGF-I'in diğer faktörlerle etkileşime girerek bu etkiyi yaptığı sonucunu çıkarmaktadır.

BH'nun fetal büyümeyi önemli oranda etkilemediği düşünülmektedir. Çünkü fetal karaciğerde BH reseptör sayısı çok azdır. Çalışmamızda BH ile doğum ağırlığı arasında negatif korelasyon saptandı. Leger ve arkadaşları BH düzeyini İUBG infantlarda yüksek bulmuşlar ve bunun IGF-I'in negatif etkisindeki azalmaya bağlı olduğu BH rezistansı ile ilişkili olabileceğini ve bu ikisinin ayrımının BH reseptörünün ölçümüyle olabileceğini vurgulamışlardır.<sup>72</sup> Doğumdan sonra karaciğerdeki BH reseptör sayısı belirgin olarak artar. Bu artışı oluşturan sinyalin ne olduğu bilinmemektedir.<sup>4</sup> Fetüste büyüme hormonu düzeyleri yüksek olmasına rağmen pituiter BH'nun fetal büyümede önemli rol almadığı düşünülmektedir.<sup>14</sup>

Çalışmamızda, daha önceki bir çalışmanın<sup>71</sup> sonuçlarının aksine, kord kanı IGFBP-3 seviyeleri IGF-I, BH ve doğum ağırlığı ile anlamlı olmayan bir korelasyon gösterdi. Fetal dönemde IGF'lerin ve IGFBP'lerin hipofizer BH'dan bağımsız olarak düzenleniyor olması olasıdır. IGF-II, intrauterin dönemde postnatal dönemdekine göre yüksektir. IGF-II seviyeleri

IGF-I'e göre kord serumunda daha yüksek seviyelerde bulunur.<sup>73</sup> Bazı araştırmacılar<sup>71</sup> IGF-II ile fetal ağırlık arasında bir korelasyon bulmuşlardır. Bunun aksine, diğer bazı çalışmalarda<sup>74,75</sup> böyle bir korelasyon gösterilmemiştir. Çalışmamızda IGF-II ile plasental ağırlık arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Ancak, IGF-II ile yenidoğanların doğum ağırlığı ve BMİ değerleri arasında anlamlı olmayan bir korelasyon bulunmuştur. MLR analizde de IGF-II'nin diğer faktörlerle de etkileşime girmediği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda<sup>67,76,68</sup> intrauterin büyüme geriliğine sahip olan fetüslerin kord kanında anlamlı olarak düşük IGF-II seviyelerinin bulunduğu bildirilirken bu sonuç diğer bazı çalışmalarda<sup>74,75,77</sup> bulunmamıştır. IGF-II ile ilgili olan bulgularımız IGF-II'nin fetal büyüme için gerekli olmadığını düşündürmektedir. Ancak bu sonucun detaylı prospektif çalışmalar ile de doğrulanması gerekmektedir.

Plazmadaki leptin vücut ağırlığını ve besin alımını düzenleyen *ob* geninin ürünüdür.<sup>78, 79</sup> Son zamanlarda leptinin fetal büyümede olası rolü olan bir faktör olduğu gündeme gelmiştir.<sup>80,81</sup> Leptinin fetal büyüme üzerine olan etkisinin mekanizması bilinmemektedir. Leptin doğum ağırlığı ile pozitif bir ilişkiye sahiptir,<sup>52,82,83</sup> ancak bu ilişkinin mekanizması ya da mekanizmaları halen bilinmemektedir. Wiznitzer ve arkadaşları<sup>49</sup> kord kanındaki leptin seviyelerinin bebek doğum ağırlığı ile anlamlı bir korelasyona sahip olduğunu; ancak kord kanı leptin seviyeleri ile plasental ağırlık arasında korelasyon olmadığını saptamışlardır.. Varvarigou ve arkadaşları<sup>84</sup> leptinin doğum ağırlığı ve uzunluğu ile korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Çalışmamızda leptin düzeyleri doğum ağırlığı ve BMİ ile pozitif korelasyon göstermiş, ancak aynı düzeylerin doğum uzunluğu ve plasental ağırlık ile pozitif korelasyonu saptanmamıştır. Bu bulgular fetüs dolaşımındaki leptin seviyelerinin sadece yenidoğanlardaki yağ kitlesini yansıttığını düşündürmektedir.

Birçok çalışmada, postnatal yaşamda leptinin, insülin<sup>85,81</sup> ve glukokortikoidler<sup>86,87</sup> ile korelasyon gösterdiği ve leptin seviyelerinin dolaşımdaki BH ve IGF konsantrasyonları ile pozitif bir ilişkiye sahip olduğu<sup>88,89</sup> gösterilmiştir. Çalışmamızda kord kanındaki serum leptin düzeylerinin sadece kord kanı serum insülin seviyeleri ile korelasyon gösterdiği, ancak bu durumun serum leptin düzeyleri ile IGF, kortizol ve BH arasında geçerli olmadığı saptanmıştır. Leptinin bebek ağırlığı üzerine olan etkisi MLR analizde tek başına olan etkisine göre oldukça artmış bulunmuştur. Bu bulgu leptinin diğer faktörlerle birlikte doğum ağırlığını etkilediği özellikle de insülinle birlikte bu etkiyi yaptđı sonucunu göstermiştir. İnsülin ve leptin arasındaki ilişkinin mekanizması halen bilinmemesine rağmen leptinin fetal

büyüme üzerine olan etkisi bağımsız şekilde olmayan insülin aracılı bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir.

Serumdaki leptin ve kord kanındaki IGF-I düzeyleri arasındaki ilişki ile ilgili olan bulgularımız, yenidoğanlarda kord kanındaki leptin ve IGF-I düzeyleri arasında bir korelasyon bulunmadığını bildiren önceki çalışmalarla <sup>83,90</sup> uyumlu bulunmuştur. Bu bulgu, kord kanı leptin ve IGF-I seviyelerinin fetal büyümenin bağımsız göstergeleri olduğunu ve bunların intrauterin yaşamdaki düzenlenmelerinin ekstrauterin yaşamdaki düzenlenmelerinden farklı olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda kord kanı leptin konsantrasyonlarında bazı çalışmalarla uyumlu <sup>91,92</sup> bazılarıyla ise uyumsuz <sup>82,93</sup> olacak şekilde, cinsiyete göre anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durum, fetal cinsiyetin kord kanındaki leptin konsantrasyonlarını etkilemediğini göstermektedir. Aynı zamanda, venöz kord kanı leptin seviyelerinin maternal BMİ ile korelasyon göstermediğini saptarken leptinin doğum ağırlığı ile pozitif korele olduğunu saptadık. Daha önceki bazı çalışmalarda <sup>82,49</sup> maternal leptin ve kord kanı leptin seviyeleri arasında bir korelasyon bulunmamıştır. Bu bulgular maternal leptinin plasental bariyeri geçmediğini düşündürmektedir. Venöz kord kanı serumundaki leptin seviyeleri ve doğum ağırlığı arasındaki pozitif korelasyon, leptinin fetal kilo alımının düzenlenmesi üzerine etkili olduğunu ve leptinin plasental dokularda üretildiğini düşündürmektedir. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda <sup>81,94</sup> plasental dokularda leptin messenger proteinleri ve leptin immünoreaktif proteinlerinin bulunduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda bulunan bir başka sonuç ise venöz kord kanındaki leptin düzeylerinin plasental ağırlık ile korelasyon göstermemiş olmasıdır. Venöz kord kanındaki leptinin plasenta üzerinde parakrin etkiye sahip olmaması olası bir durumdur.

Çalışmamızda plasental ağırlık, BMİ ile doğum ağırlığı ve boy ile pozitif bir korelasyon gösterdi. Birçok çalışmada plasentanın bebek doğum ağırlığı ve boy ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. <sup>95,96</sup> Plasental ağırlığın hem tek başına ve hem de diğer hormonlarla birlikte olan ağırlık ve boy üzerine etkisi diğer tüm faktörlerden daha fazladır. MLR' da tek başına olan etkisi artmaktadır. Böylece plasenta tek başına da ağırlık, BMİ ve boy üzerine güçlü bir şekilde etkide bulunmaktadır. Bu etki gücü diğer hormonlarla birlikte artmaktadır. Plasentanın ağırlık, BMİ ve boy üzerine tek başına olan etkisini gösteren en iyi klinik veri preeklampitik ve eklampitik annelerin doğan çocuklarının çoğunun İUBG ile doğmasıdır. Bu annelerin plasentaları histolojik olarak normal bulunsa da bebeklerin ağırlık,

BMI ve boyları etkilenmektedir. Bu da plasentadan birçok büyüme faktörünün salgılandığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmadaki veriler, kord kanındaki leptin ve IGF-I seviyelerinin fetal büyümenin düzenleyicisi olduğunu desteklemektedir. Fetal leptin seviyeleri, fetal uzunluğun aksine fetal kilo alımının düzenlenmesini önemli ölçüde etkiliyor gibi görünmektedir. Fetal yaşamda insülin ve leptin pozitif bir etkileşme göstermektedir. Leptin ve IGF-I'in intrauterin yaşamdaki regülasyonları, ekstrauterin yaşamlarından tamamen farklıdır. Aynı şekilde plaseenta bir endokrin organ olarak görülmekte ve salgıladığı faktörlerle fetal büyümeye önemli katkıda bulunmaktadır. BH, IGF-II ve IGFBP-3'ün fetal büyüme üzerine etkisi bulunmamaktadır.

İUBG'nin önlenmesi veya oluşuktan sonra tedavisiyle ilgili çalışmaları yapabilmek için fetal büyümeyi etkileyen bu faktörlerin iyi bilinmesi gerekmektedir. İUBG'nin tedavisinde bu hormon ve faktörler birçok yeni çalışmada denenmiş olup kesin veriler yoktur. Kesin verilere ulaşmak için daha çok çalışmanın yapılması gerekmektedir. .

## 6. SONUÇLAR

İUBG beraberinde birçok metabolik, solunumsal, endokrinolojik vb. birçok sorunun eşlik ettiği ve normal yenidoğanlara göre morbidite ve mortalitenin belirgin şekilde arttığı bir durumdur.

- 1- Yenidoğanların cinsiyetlerine göre hormon değerleri arasında farklılık saptanmadı.
- 2- Kord kanı IGF-I seviyeleri bebek doğum ağırlığı, boy ve plasental ağırlık ile pozitif korelasyon gösterdi.
- 3- Kord kanı leptin seviyeleri ile bebek doğum ağırlığı ve BMİ arasında pozitif korelasyon saptandı.
- 4- Leptin ile insülin arasında pozitif korelasyon saptandı.
- 5- Leptinin MLR analizde tek başına olan etkisinden daha fazla etkide bulunması pozitif korelasyon gösterdiği insülinle beraber etkileştiğini gösterir.
- 6- Leptin ile IGF-I arasında korelasyon olmaması bu iki hormonun fetal büyüme üzerine olan etkisinin birbirinden bağımsız olduğunu göstermiştir.
- 7- IGF-I'in fetal büyüme üzerine olan etkisi postnatal dönemdeki BH ile birlikte etkisinden farklı olarak BH'dan bağımsızdır.
- 8- Plasental ağırlığın, bebek BMİ, ağırlık ve boy üzerine olan etkisi hem tek başına hem de diğer büyüme üzerine etkin olan faktörlerle birlikte çok fazladır.

Sonuçlar göz önüne alındığında IGF-I, leptin ve plasental ağırlığın fetal büyümeye önemli etkileri olduğu saptanmıştır. İUBG'nin önlenmesi veya oluştuktan sonra tedavisiyle ilgili çalışmaları yapabilmek için fetal büyümeyi etkileyen bu faktörlerin iyi bilinmesi gerekmektedir. İUBG'nin tedavisinde bu hormon ve faktörler birçok yeni çalışmada denenmiş olup kesin veriler yoktur. Kesin verilere ulaşmak için daha çok çalışmanın yapılması gerekmektedir. Placenta bir endokrin organ olarak görülmekte ve salgıladığı faktörlerle fetal büyümeye önemli katkıda bulunmaktadır



## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada miadında doğan bebeklerin kord venöz kanı örneğinde leptin, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I (IGF-I), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-II (IGF-II), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3 (IGFBP-3) ve kord arteryel kanında insülin, kortizol ve büyüme hormonlarına bakılarak bunların fetal büyüme üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

**Materyal-Metod:** Çalışmaya 82 sağlıklı anneden doğan term yenidoğanlar (37 kız, 45 erkek) ve anneleri alındı. Vakaların antropometrik ölçümleri, plasental ağırlığı, annelerin gebelik boyunca aldığı kilo artışı tespit edildi. Umbilikal kord kanında IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, leptin, kortizol, büyüme hormonu (BH), insülin düzeyleri analiz edildi.

**Bulgular:** Kord kanı IGF-I seviyeleri ile bebek doğum ağırlığı ( $p<0.01$ ;  $r=0.27$ ); boy ( $p<0.01$ ;  $r=0.26$ ) ve plasental ağırlık ( $p<0.01$ ;  $r=0.32$ ) arasında anlamlı korelasyon saptandı. Kord kanı leptin seviyesi ile bebek doğum ağırlığı ( $p<0.05$ ;  $r=0.23$ ) ve vücut kitle indeksi ( $p<0.01$ ;  $r=0.33$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı. Plasental ağırlık ile doğum ağırlığı ( $p<0.001$ ;  $r=0.8$ ), uzunluk ( $p<0.001$ ;  $r=0.62$ ), baş çevresi ( $p<0.001$ ;  $r=0.47$ ) ve vücut kitle indeksi ( $p<0.001$ ;  $r=0.71$ ) arasında anlamlı korelasyon saptandı. Venöz kord kanı serum leptin seviyesi ile arteryel kord serum insülin seviyesi arasında korelasyon saptandı ( $p<0.01$ ;  $r=0.37$ ). Multipl Lojistik Regresyon (MLR) analizi sonucu ağırlık üzerine etkin parametre olarak sırasıyla plasenta ağırlığı (MR=0.82) ve leptin (MR=0.63), olarak belirlendi. IGF-I, insülin ve BH'nun zayıf etkisi olduğu izlendi. MLR analizine göre uzunluk üzerine en etkin parametreler sırasıyla; plasental ağırlık ( $r=0.47$ ; MR=0.68) ve leptin ( $r=0.16$ ; MR=0.41) olarak belirlendi.

**Sonuç:** Bu çalışmadaki veriler, kord kanındaki leptin, IGF-I seviyeleri ve plasentanın fetal büyümenin düzenleyicisi olduğunu desteklemektedir. Fetal leptin seviyeleri, fetal uzunluğun aksine fetal kilo alımının düzenlenmesini önemli ölçüde etkiliyor gibi görünmektedir. Fetal büyüme üzerine insülin ve leptin pozitif bir etkileşme göstermektedir. Plasenta bir endokrin organ olarak görülmekte ve salgıladığı faktörlerle fetal büyümeye önemli katkıda bulunmaktadır.

## SUMMARY

**Aim:** The aim of this study was to determine the levels of leptin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), insulin-like growth factor-II (IGF-II) and insulin-like growth factor-binding protein 3 (IGF-BP3) in venous cord blood, and the levels of insulin, cortisol and growth hormone (GH) in arterial cord blood of term neonates, and to search the effects of these factors on fetal growth.

**Material and Method:** In this study, 82 term newborns (37 female, 45 male infants) born to healthy mothers, and their mothers were included. Anthropometric measurements of the cases, placental weight and weight gain of the mothers during pregnancy were all recorded. The levels of IGF-I, IGF-II, IGF-BP3, leptin, cortisol, GH and insulin in cord blood were analyzed.

**Results:** A significant correlation was found between IGF-I levels and birthweight ( $p<0.01$ ;  $r=0.27$ ), birth length ( $p<0.01$ ;  $r=0.26$ ) and placental weight ( $p<0.01$ ;  $r=0.32$ ). In addition, a positive correlation was shown between cord blood leptin levels and birth weight ( $p<0.05$ ;  $r=0.23$ ), and body mass index ( $p<0.01$ ;  $r=0.33$ ). Apart from these, a significant correlation was found between placental weight and birth weight ( $p<0.001$ ;  $r=0.80$ ), birth length ( $p<0.001$ ;  $r=0.62$ ), head circumference ( $p<0.001$ ;  $r=0.47$ ) and body mass index ( $p<0.001$ ;  $r=0.71$ ). Additionally, a correlation was shown between venous cord blood leptin levels and arterial cord serum insulin levels ( $p<0.01$ ;  $r=0.37$ ). Through “Multiple Logistic Regression” analysis (MLR), parameters affecting the weight were shown as placental weight (MR=0.82), and leptin (MR=0.63) in decreasing order regarding MR values. It was noted that IGF-I, insulin and GH only slightly affected the birth weight. Using MLR analysis, it was found out that parameters affecting birth length were placental weight ( $r=0.47$ ; MR=0.68), and leptin ( $r=0.16$ ; MR=0.41), in decreasing order regarding MR values.

**Conclusion:** The findings of this study supported the hypothesis that leptin and IGF-I levels in cord blood, and placenta regulate fetal growth. Fetal leptin levels seem to influence the regulation of fetal weight gain in contrast to fetal length. Insulin and leptin exhibit a positive interaction regarding fetal growth. Placenta is regarded as an endocrin organ, and it contributes significantly to the fetal growth through the factors it secretes.

## **Kaynaklar**

1. Needlman RD. Fetal growth and development. Behrman RE, Kliegman RM, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004; 27-30
2. Mac Gillivray MH. Disorders of growth and development. In: P. Felig, LA. Frohman (eds). Endocrinology and Metabolism , (4th ed.), Newyork, London. Mc Grow-Hill inc, 2002:1265-1314
3. Styne D. Growth. In: Greenspan FS, Strewlwr GJ (eds). Basic and Clinical Endocrinology. 5th ed. Appleton and Lange, London, 1997, 157-191.
4. Kliegman RM. Intrauterine growth retardation. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and infant. 6th ed. Mosby-Year Book, Inc St louis, Baltimore, 1997, 203-240.
5. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. Larsen PE, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: Saunders, 2003; 1003-1008.
6. Hensinger RN. Standarts and measurements: fetus and neonate. In: Polin RA, Fox WW (eds) Fetal and Neonatal Physiology. 2nd ed. WB sounders Co, Philedelphia, 1998, 2386-2394.
7. Barbara JS and Kliegman RM. The high risk infant. Behrman RE, Kliegman RM, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders, 2004; 547-559.
8. Simmer K and Thompson RP. Zinc in the fetus and newborn. Acta Pediatr. Scand. 1985; 319:158-163.
9. Charlton V. Fetal growth: Nutritional issues (perinatal and long-term consequences). Taeusch HW, Ballard RA editors. Avery's Diseases of The Newborn. Philadelphia: Saunders, 1998; 45-57.

10. Van Katwijk, C. And Peeters LL. Clinical aspects of pregnancy after the age of 35 years: a review of the literature. *Hum. Reprod. Update.* 1998;4: 185-194.
11. Gomella TL. Intrauterine growth retardation, In: Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE (eds). a LANGE Clinical Manuel-Neonatology 4th ed. Appleton and Lange, New York, 1999; 441-447.
12. İnce Z. İntrauterin büyüme geriliği. Neyzi O, Ertuğrul TY, editörler. *Pediatri.* Nobel 2002; 338-343
13. Pardi G, Marconi AM, Cetin I. Placental-fetal interrelationship in IUGR fetuses: a review. *Placenta.* 2002; A:S: 136-141.
14. Washaw JB. Intrauterine growth retardation. In: Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology.* 3rd ed. Marcel Dekker, Inc, Newyork, 1996, 95-101.
15. Salmon WD Jr and Doughaday WH. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med.* 1957; 6: 825-836.
16. Rosenfald RG. Disorders of growth hormone and insulin-like growth factor secretion and action. In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology.* WB Saunders Co, Philedelphia, 1996, 117-171.
17. Hill DJ, Logan A. Growth Factors and prenatal development: Recent lessons from molekuler biology. In: Brook CGD (ed). *Clinical Pediatric Endocrinology.* 3th ed. Blackwell Science, oxford, 1995, 69-85.
18. Katz LEL, Cohen P. Growth factor regulation of fetal growth. In: Polin RA, Fox WW (eds). *Fetal and Neonatal Physiology.* 2nd ed. WB Saunders Co, Philedelphia, 1998, 2401-2409.

19. Wollmann HA. The regulation of fetal growth. In: Ranke MB, Christiansen JS (eds). The complexity of endocrine systems: Interactions of fetal growth hormone, insulin-like growth factors and growth hormone-releasing peptides. J&J Verlag, Mannheim, 1996, 90-100.
20. Reiter OE, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. Larsen RP Kronenberg HM, editors. Williams Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders, 2003; 1008-1034.
21. D'Ercole AJ, Hill DJ, AJ, Underwood LE. Tissue and plasma somatomedin-C/insulin-like growth factor-I concentrations in the human fetus during the first half of gestation. *Pediatr Res* 1986; 20: 253-255.
22. Osorio M, Torres J, Moya F, et al. Insulin-like growth factors (IGFs) and binding proteins-1,-2, and -3 in newborn serum: relationship to fetoplacental growth at term. *Early Human Development* 1996; 15-26.
23. Klauwer D, Blum WF, Hanitsch S, Rascher W, Lee PDK, Kiess W. IGF-I, IGF-II, free IGF-I and IGFBP-1, -2 and -3 levels in venous cord blood: relationship to birthweight, length and gestational age in healthy newborns. *Acta Paediatr* 1997; 86: 826-833.
24. Svan H Hall K, Ritzen M, Takano K, Skottner A. Congenital. Somatomedin A and B in serum from neonates, their mothers and cord blood *Acta Endocrinologica* 1977; 85; 636-643.
25. Gluckman PD, Gunn AJ, Wray A. Congenital idiopathic growth hormone deficiency is associated with prenatal and early postnatal growth failure. *J Paediatr* 1992; 121:920-923.
26. Dury PL, Howlet TA. The growth axis. Kumar P, Clark M, editors. *Clinical Medicine*. Philadelphia: Saunders, 1999; 926-930.
27. Adams SO, Nissley SP, Handwerger S, Rechler MM. Developmental patterns of insulin-like growth factor I and II synthesis and regulation, in rat fibroblast. *Nature* 1983; 302: 150-153.

28. Samaan NA, Schultz PN, Johnston DA, Creasy RW, Gonik B. Growth hormone, somatomedin C, and nonsuppressible insulin-like activity levels in premature, small, average birthweight, and large infants. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1524-1528.
29. Gluckman PD, Harding JE. Fetal Growth Retardation: underlying endocrine mechanisms and postnatal consequences. *Acta Paediatr Suppl* 1997; 422: 69-72.
30. Cohen P, Rosenfeld RG. Growth regulation. In: Griffin JE and Ojeda SR (eds) *Textbook of endocrine physiology* (4th ed). Oxford 2000; 286-302.
31. Reiter OE, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. Larsen RP Kronenberg HM, editors. *Williams Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders. 1998:1427-1505
32. Günöz H. Büyüme bozuklukları. Günöz H, Öcal G, editörler. *Pediyatrik Endokrinoloji*. Kayseri: Pediyatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, 2003; 65-131.
33. Yan Q, Eliot J, Snider WD. Brain derived neurotrophic factor reserves spinal motor neurons from axotomy-induced cell death. *Nature* 1992; 360:753-755.
34. Padbury JF, Lam RV, Polk DH. Autoimmune sympathectomy in fetal rabbits. *J Dev Physiol* 1986; 8: 369-376.
35. Rajah R, Bhala A, Nunn SE, Peehl DM Cohen P. 7S Nerve growth factor is an insulin-like growth factor-binding protein protease. *Endocrinology* 1996; 137: 2676-2682
36. Fisher DA, Lakshmanan J. Metabolism and effects of EGF and related growth factors in mammals. *Endocr Rev* 1990; 11: 418-442.
37. Rotwein PS. Peptide growth factors other than insulin like growth factors or cytokines. In: De Groot LJ and Jameson JL (eds). *Endocrinology* (4th ed) vol 1 Philadelphia : WB Saunders. 2001; 461-467.

38. Kiess W, Siebler T, Englaro P et al. Leptin as a metabolic regulator during fetal and neonatal life and in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 483-496.
39. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional Cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
40. Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Obesity, leptin and the brain. *N Engl J Med* 1996; 334 (5): 324-325.
41. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996 334: 292-295.
42. Ünal M. Leptin. *İst. Tıp Fak. Mecmuası* 2004; 67: 62-67.
43. Sinha MK, Ohanessian JP , Heiman ML et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1996;97: 1344-1347.
44. Pombo M, Herrera-Justiniano E, Considini RV et al. Nocturnal rise of leptin in normal prepubertal children and in patients with perinatal stalk-transection syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2751-2753.
45. Pierroz DD, Catzeflis C, Aebi AC, Rivier JE, Aubert ML. Chronic administration of NPY into the lateral ventricle inhibits both the pituitary-testicular axis and GH and IGF-I secretion in intact adult male rats. *Endocrinology* 1996; 137: 3-12.
46. Mantzoros CS, Rosen HN, Greenspan SL, Flier JS, Moses AC. Short-term hyperthyroidism has no effect on leptin levels in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 497-499.
47. Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes* 1996;45: 1435-1438.

48. Trayhurn P, Thomas MEA, Duncan JS, Rayner DV. Effects of fasting and refeeding on ob gene expression in white adipose tissue of lean and obese (ob/ob) mice. *FEBS Lett* 1995; 368: 488-490.
49. Wiznitzer A, Furman B, Zuili I, Shany S, Reece EA, et al. Cord leptin level and fetal makrosomia. *Obstetrics and Gynecology* 96:1,2000: 707-713.
50. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Ginerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3909-3913.
51. Tome MA, Lage M, Camina JP, Garcia-Mayor RV, Dieguez C, Casanueva FF. Sex-based differences in serum leptin concentrations from umbilical cord blood at delivery. *Eur J Endocrinol* 1997; 137: 655-658
52. Schubring C, Kiess W, Englaro P et al. Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1480-1483
53. Butte NF, Hopkinson JM, and Nicolson MA. Leptin in human reproduction: serum leptin levels in pregnant and lactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 585-589.
54. Schubring C, Englaro P, Siebler T, et al. Longitudinal analysis of maternal serum leptin levels during pregnancy, at birth and up to six weeks after birth:relation to body mass index, skinfolds, sex steroids and umbilical cord blood leptin levels. *Horm Res* 1998; 50: 276-283.
55. Murakami T, Lida M and Shima K. Dexamethasone regulates obese expression in isolated rat adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1995; 214: 1260-1267.

56. Morages A, Toran N. Prenatal development of brown adipose tissue in man. *Biol Neonate*. 1983; 43: 80-83.
57. Aherne W, Hull D. The site of heat production in the newborn infant. *Proc R Soc Med* 1966; 59: 1172-1173.
58. Hill DJ, Milner RDG. Insulin as a growth factor. *Pediatr res*.1985; 19:879-886.
59. Acilci D, Drago J, Lee EJ. Early neonatal death in mice homozygous for a null allele of the insulin receptor gene. *Nat Genet*. 1996; 12: 106-109.
60. Gluckman PD. Growth Hormone and prolactin. In: Polin RA, Fox WW (eds). *Fetal and Neonatal Physiology*. 2nd ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1998, 2409-2419.
61. Rabinovitch A. Growth hormone stimulates islet  $\beta$ -cell replication in neonatal rat pancreatic monolayer cultures. *Diabetes* 1983; 32: 307-309.
62. Braunstein GD. Placental hormone production. Larsen RP, Kronenberg HM, editors. *Williams Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders, 2003; 799-811.
63. Fisher DA. Fetal endocrine system. Larsen RP, Kronenberg HM, editors. *Williams Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders, 2003; 816-827.
64. Polk DH, Fisher DA. Fetal and neonatal thyroid physiology. In: Polin RA, Fox WW (eds). *Fetal and Neonatal physiology*. 2nd ed. WB Sounders Co, Philadelphia, 1998, 2460-2467.
65. Rose JC, Schwartz J, Kerr DR. Development of the corticotropin-releasing factor adrenocorticotropic hormone/ beta-endorphin system in the mammalian fetus. In: Polin RA, Fox WW (eds). *Fetal and neonatal physiology*. 2nd ed. WB Sounders Co, Philadelphia, 1998, 2431-2442.
66. Bundak R. Postnatal büyüme. Günöz H, Öcal G, editörler. *Pediyatrik Endokrinoloji*. Kayseri: Pediyatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, 2003; 45-50.

67. Giudice LC, de Zegher F, Gargosky SE, Dsupin BA, de las Fuentes L, Crystal RA, et al. Insulin-like growth factors and their binding proteins in term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1548-55.
68. Verhaege J, Van Bree R, Van Herck E, Laureys J, Bouillon R, Van Assche FA. C-peptide, the insulin-like growth factors I and II, and IGF-binding protein 1 in umbilical cord serum: correlations with birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 89-97.
69. Bernstein IM, Goran MI, Copeland KC. Maternal insulin sensitivity and cord blood peptides: relationships to neonatal size at birth. *Am J Obstet Gynaecol* 1997; 90: 780-3.
70. Turner RC, Cohen NM. The role of insulin and growth hormone in fetal growth. *Dev Med Child Neurol* 1974; 16: 371-5.
71. Klauwer D, Blum WF, Hanitsch S, Rascher W, Lee PDK, Keiss W. IGF-I, IGF-II, free IGF-1, -2, and -3 levels in venous cord blood: relationship to birth weight, length and gestational age in healthy newborns. *Acta Paediatr* 1997; 86: 826-33.
72. Leger J, Noel M, Limal MJ, Czernichow P. Growth factors and intrauterine growth retardation. II. Serum growth hormone, insulin-like growth factor(IGF) I, and IGF-binding protein 3 levels in children with intrauterine growth retardation compared with normal control subject: prospective study from birth to two years of age. *Pediatric Research*. 1996;40: 101-106.
73. Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocrinol Rev* 1995; 16: 3-34.
74. Gluckman PD, Johnson-Barret JJ, Butler JH, Edgar BW, Gunn TR. Studies of insulin-like growth-factor-I and -II by specific radioligand assay in umbilical cord blood. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1983; 19: 405-13.

75. Lassarre C, Hordouin S, Daffos F, Forestier F, Frankenne F, Binoux M. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1991; 29: 219-25.
76. Bennett A, Wilson DM, Liu F, Nagashima R, Rosenfeld RG, Hintz RI. Levels of insulin-like growth factor-I and -II in human cord blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:609-12.
77. Susa JB, Widness JA, Hintz R, Liu F, Sehgal P, Schwartz R. Somatomedins and insulin in diabetic pregnancies: effects of fetal macrosomia in the human and rhesus monkey. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 1099-105.
78. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Chait BT, Bennett L, Chang D, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269: 543-6.
79. Masuzaki H, Ogawa Y, Issue N, Satoh N, Okazaki T, Shigemot M, et al. Human obese gene expression: adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes* 1995; 44: 855-8.
80. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 3: 1029-33.
81. Lepercq J, Cauzac M, Lahlou N, Timsit J, Girard J, Auwerx J, et al. Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy: a critical role for insulin. *Diabetes* 1998; 47: 847-50.
82. Matsuda J, Yokota I, Iida M, Naito E, Ito M, Shima K, Kuroda Y. Serum leptin concentration in cord blood: relationship to birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1642-4.

83. Christou H, Connors JM, Ziotopoulou M, Hatzidakis V, Papathanassoglou E, Ringer SA, Mantzoros CS. Cord blood leptin and insulin-like growth factor levels are independent predictors of fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 935-8.
84. Varvarigou A, Mantzoros CS, Beratis NG. Cord blood leptin concentrations in relation to intrauterine growth. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 177-83.
85. Cusin I, Sainsbury A, Doyle P, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. The ob gene and insulin. *Diabetes* 1995; 44: 1467-70.
86. De Vos P, Saladin R, Auwerx J, Staels B. Introduction of ob gene expression by corticosteroids is accompanied by body weight loss and reduced food intake. *J Biol Chem* 1995; 270:15958-61.
87. Papaspyrou-Rao S, Schneider SH, Peterson RN, Fried SK. Dexamethasone increases leptin expression in humans in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1635-7.
88. Carro E, Senaris R, Considine RV, Casanueva FF, Dieguez C. Regulation of in vivo growth hormone secretion by leptin. *Endocrinology* 1997; 138: 2203-6.
89. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease; a review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 671-80.
90. Lepercq J, Lahlou N, Timsit J, Girard J, Hauguel-de Mouzon S. Macrosomia revisited: ponderal index and leptin delineate subtypes of fetal over-growth. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 621-5.
91. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83: 1263-71.
92. Shwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte JrD. Cerebrospinal fluid leptin levels: Relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nature Med* 1996; 2: 589-93.

93. Ong KKL, Ahmed ML, Sherriff A, Woods KA, Watts A, Golding J, The ALSPAC study Team, Dunger DB. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1145-8.
94. Hensen MC, Swan KF, O'Neil JS. Expression of placental leptin and leptin receptor transcripts in early pregnancy and at term. *Obstet Gynecol* 1998;92:1020-8.
95. Hills FA, English J, Chard T. Circulating levels of IGF-I and IGF-binding protein-1 throughout pregnancy: relation to birthweight and maternal weight. *J Endocrinol* 1996; 148: 303-309.
96. Ong KK, Dunger DB. Birth Weight, infant growth and insulin resistance. *Eur J Endocrinol*. 2004;Nov 151,suppl 3:U 131-139.