

T1306



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

ANTENATAL TAKİPTE SERUM LEPTİN KONSANTRASYONUNUN ÖNEMİ

T1306 / 1-1

UZMANLIK TEZİ

Dr. M. Sinan KURŞUN

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphanesi

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Bilal TRAK

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 2000

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarında değerli yardım ve katkılarını esirgemeyen başta anabilim dalı başkanı ve tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Bilal TRAK olmak üzere çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Mine ÜNER, Sayın Doç. Dr. Ömür TAŞKIN, Sayın Doç. Dr. C. Gürkan ZORLU, Sayın Yrd. Doç. Dr. Tayup ŞİMŞEK, ve öğretim görevlileri Sayın Uzm. Dr. Mehmet ŞİMŞEK ve Sayın Uzm. Dr. İnanç MENDİLCİOĞLU ile emekliye ayrılan Sayın Prof. Dr. Orhan ERMAN ve tezimin laboratuvar çalışmaları aşamasında değerli katkıları bulunan başta Sayın Prof. Dr. Metin ERKİLİÇ olmak üzere tüm İnterlab çalışanlarına, asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire ve yardımcı personele teşekkürlerimle birlikte sevgi ve saygılarımı sunarım

Dr. M. Sinan KURŞUN
Antalya, 2000

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1 - 3
GENEL BİLGİLER	4 - 22
MATERYAL VE METOD	23 - 25
BULGULAR	26 - 34
TARTIŞMA	35 - 53
SONUÇ	54 - 56
ÖZET	57
KAYNAKLAR	58 - 73

GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde sağlıklı bir gebelik için ve daha geniş anlamıyla sağlıklı nesiller için antenatal takibin önemi artık iyi bilinmektedir. Her ne kadar gebelik fizyolojik bir durum olsa da, gebeliklerin %5 ile %20'sinde anne ve fetusun sağlığını tehdit eden patolojik bir durum ile karşılaşmaktadır (1).

Doğum öncesi bakımın amacı, gebe hastanın daha evvel geçirmiş olduğu bir hastalığının erken tanısı kadar, sağlıklı bir gebenin bu gebeliği esnasında ortaya çıkabilecek bir hastalığının da zamanında teşhis edilmesi önem kazanmaktadır (1). Bu sayede annenin sağlığı korunarak, gebeliğin optimal seyri mümkün olabilecektir (2).

Yaygın, sistemik antenatal takibin rutin hale gelmesi ile, maternal ve perinatal mortalite ve morbidite oranlarında önemli bir düşüş görülmektedir (3). Günümüzde antenatal bakım kavramı; risk değerlendirilmesi, tıbbi bakım, sosyal hizmetler, beslenme danışmanlığı, hasta eğitimi ve psikolojik desteği kapsamaktadır (3)

Hatta artık günümüzde gebenin antenatal takibinin yanısıra gebelikten önceki takibi ve varsa gebeliğinin seyrini olumsuz etkileyici faktörlerin ortadan kaldırılması için bir konsensus oluşmuştur. Bu amaçla gebelikten önce beslenme bozukluğu, ilaç alışkanlığı, sigara ve alkol gibi gebeliği olumsuz etkileyen faktörlerin ortadan kaldırılması ve örneğin diabetik hastanın gebelik öncesi metabolik kontrolünün sağlanması büyük önem arz etmektedir (4).

ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) kriterlerine göre gebelik öncesi (prekonsepsiyonel) bakım kriterleri arasında ; hastanın gebelik öncesi aile ve medikal öyküsü, önceki gebelik öyküsü ve buna göre gerekirse genetik danışma, beslenme durumu, ilaç alımı, özellikle hepatit ve rubellaya karşı immünizasyon durumu ve rutin tarama ve laboratuvar testleri yer almaktadır (4).

Antenatal takipte özellikle yüksek riskli gebelik olarak adlandırılan annenin kötü beslenmesine bağlı veya IUGR, prematürite, preeklamsi, DM gibi önlenemez veya düzeltilebilir problemlerin tespiti ile perinatal mortalite ve morbiditenin azaltılabileceği önem taşımaktadır (5). Bu nedenle gebelikte beslenme, dolayısıyla enerji ve kilo alımı, fetal gelişim açısından önemli olarak değerlendirilmektedir

Antenatal takip kapsamında, rutin ultrasonografik ve laboratuvar testlerinin yanısıra, gebelikte yükselen bazı hormonal parametrelerin gebelikteki etkileri, özellikle fetal gelişim üzerinde oynadıkları roller üzerinde durulmaktadır. Gebelikte oluşabilecek komplikasyonların (preeklamsi, IUGR, DM) mümkün olduğunca erken gebelik haftasında tespiti, bu komplikasyonların fetal gelişim üzerine etkisinde azalmaya ve dolayısıyla perinatal mortalite ve morbidite hızlarının azalmasına etki edecektir (5)

Çalışmamızın amacı, gebelikte artan serum leptin konsantrasyonunun fetal gelişim üzerine etkisini saptamak; gebelikte oluşabilecek komplikasyonları önceden tespit etmede leptinin önemini tayin etmektir

Çalışmamızda, ilk defa obez farelerde saptanan protein yapısında bir hormon olan ve başlıca adipoz doku yanısıra plasental dokudan da salgılandığı gösterilen leptinin, gebelikte maternal metabolizmadaki etkileri ve buna bağlı olarak fetal gelişimdeki rolünün ve dolayısıyla perinatal morbidite ve mortaliteye etkisinin araştırılması amaçlanmıştır

Ayrıca leptin hormonunun gebelikte yükselen diğer hormonal parametreler gibi başta yüksek riskli gebelikler olmak üzere tüm gebelerde rutin antenatal takipte kullanılıp-kullanılmayacağı araştırılmıştır

Leptin, yetişkinlerde enerji harcanması ve vücut yağ kütlesinin düzenlenmesinde önemli olan protein yapısında bir hormondur. Ayrıca leptinin pubertal dönemde üreme fonksiyonunun başlangıcı için hipotalamo-hipofizer-gonadal aksta maturasyon ve enerji metabolizmasının yeterliliği ile ilgili metabolik bir sinyal olabileceği düşünülmektedir (6). Ancak leptinin gebelikte maternal ve fetal gelişime etkisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

GENEL BİLGİLER

Leptin, Latince “zayıf” anlamına gelmektedir; genellikle tokluk (satiety) faktörü olarak adlandırılmaktadır. Leptin, yüksek hidrofilik, 167aa içeren, dolaşımdaki 16kDa ağırlığındaki, obez (ob) gen ürünü olan protein yapısında bir hormon olarak bilinmektedir (7,8,9,10)

Leptin hormonunun, primer olarak adipoz dokudan, ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda plasental dokudan da sentez ve sekrete edildiği anlaşılmaktadır (11,12,13,14)

Leptin, başlıca yağ (adipoz) hücrelerinden salgılanarak hipotalamusa feed-back mekanizma ile etki eder; iştah ve metabolizmayı düzenleyerek, besin alımını azaltıp enerji harcanmasını arttırarak, vücut yağ metabolizmasının regülasyonunda rol oynamaktadır (15).

Leptin seviyesi kadınlarda, erkeklerden 2-3 kat fazla olarak saptanmaktadır. Önceleri bu farklılığın östrojene bağlı olduğu düşünülmele birlikte, Considine ve arkadaşları tarafından menapozal dönemde ve östrojen uygulanmamasına rağmen, leptin seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmadığı ve bu farklılığın erkeklerdeki androjen yüksekliğine bağlı olduğu öne sürülmektedir (15).

Primer olarak adipoz doku tarafından üretilen ve protein yapısında olup, obez gen ürünü olarak bilinen leptin hormonu (16,17), gebelikte plasenta ve fetal dokuların yanısıra; non-gestasyonel dönemde meme bezleri, gastrik mukoza ve karaciğer hücreleri gibi vücudun diğer non-adipoz dokularında da üretilmektedir (9,11,13,14).

Gebeliğin başından itibaren ilerleyen gebelik haftasıyla korele olarak serum leptin konsantrasyonlarının sürekli artış gösterdiği, bu artışın özellikle miada yakın dönemde en yüksek seviyeye ulaştığı bilinmektedir (18,19,20,21,22).

Growth faktörleri ve diğer hormonların leptin ekspresyonunda rolü olabileceği üzerinde durulmaktadır (16). GH sekresyonunun regülasyonunda leptinin etkisi olabileceği sonucuna varılmakla birlikte, bu mekanizmanın nasıl olduğu henüz aydınlatılamamıştır (23).

Diğer hormonlara benzer olarak leptin sekresyonu sirkadian ritm göstermektedir. Leptin sekresyonu özellikle artmaktadır. Bu ise, gün boyu gelişen kümülatif hiperinsülinemi ile açıklanabilmektedir (24,25). Çünkü insülin, leptin sekresyonunda potent stimülatör olarak bilinmektedir (16).

Leptin, başlıca adipositlerden sentez ve sekrete edilen ve hipotalamik seviyede gıda alımı ve enerji harcanmasında rolü olan bir hormondur (26).

İnsanlarda vücut ağırlığının uzun süre aynı kalması, sağlıklı kilo vermenin zorluğu, kilo değişiminin metabolik ve davranışsal değişiklikleri vücut yağının biyolojik olarak regüle edildiğini desteklemektedir. Yağ olarak depolanan enerji büyümeyi, fertilitiyi, puberteyi ve tiroid fonksiyonlarını etkiler. Bu ise, adipoz dokuyu yöneten humoral sinyallerin pekçok nöroendokrin sistem ile içiçe olduğunu göstermektedir (27).

Leptin, yağ hücrelerinin hormonu olarak düşünülmeyle birlikte, vücut yağ kitlesi ile olan ilişkisine karşın, salgılanma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Aç bırakılan hayvanlarda **ob** genin (leptin **ob** gen ürünüdür) azaldığı ve açlık sonucu insülin ve glukokortikoidlerin artarak **ob** gende artış yaptığı görülmüş ve bu nedenle leptinin bir tokluk faktörü olarak adlandırılabilceği ileri sürülmektedir (28).

Gıda alımı sırasında feed-back mekanizma ile insülin ve glukokortikoid salınımı uyarılmakta, bu da yağ depolanmasını ve buna bağlı olarak leptin salgısını arttırarak tokluğa neden olmaktadır. Bununla birlikte açlık, hem insülin hem de serum leptin seviyelerini azaltmaktadır. Ayrıca serbest yağ asitleri (FFA), leptin üretiminin kontrolünde önemli bir sinyal oluşturmaktadır. BMI ve insülinde bağımsız olarak leptin değerleri trigliserid konsantrasyonları ile ilişkilidir (29).

Bir çok çalışma intrasellüler serbest yağ asitlerinin artmasının leptin seviyelerini azalttığını göstermektedir. Ayrıca açlık ve soğuğa maruz kalma durumundaki leptin seviyelerinin azalma sebebi, lipoliz ve buna bağlı serbest yağ asidi artmasına bağlanmaktadır. Sonuç olarak insülin, glukokortikoid ve tokluk, leptin seviyelerini arttırırken; serbest yağ asitleri, açlık ve soğuk leptin seviyelerini azaltmaktadır (15).

Glukokortikoidler, hipotalamik NPY m-RNA düzeylerinden bağımsız olarak leptin inhibisyonunu değiştirmeden besin alımını arttırmaktadır (28)

Leptinin, primer fizyolojik fonksiyonunun, vücut yağ oranını, gıda alımını azaltarak veya enerji açığa çıkışını artırarak suprese ettiğini çağrıştırmaktadır (27). Vücut yağ stoklarını suprese etmek yerine, leptinin ana fonksiyonu, vücut yağını beyine sinyaller göndererek kalori alımını ve yağ olarak depolanmış enerjinin yeterli olduğunu bildirerek korumaktır (27)

Beslenme bozukluğu olan kadınlarda vücut yağ kitlesinin leptin sekresyonunun kontrolünde rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (30,31).

Adipoz doku kitlesi kaybı ve hipokalorik beslenme sırasında yağ hücresi başına leptin sentezinin azalması, serum leptin konsantrasyonunu azaltmaktadır. Leptinin santral sinir sistemindeki etkisi, normal vücut ağırlığını kazanmada enerji alım ve verimindeki kompensatuvar değişiklikleri harekete geçirmektir. Bu kompensatuvar değişikliklerin bireysel farklılıklar gösterebileceği ve genetik faktörlere bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (27).

Serum leptin konsantrasyonları, kilo kaybında, kilo alımından daha fazla değişmektedir. Örneğin insanlarda aktif kilo alımı sırasında serum leptin konsantrasyonları ile yağ kitlesi arasındaki ilişki bozulmamaktadır. Ancak kilo kaybı sırasında bu ilişki %50 oranında deprese olmaktadır (27). Leptinin plazma konsantrasyonlarındaki değişikliklerde, vücut yağındaki azalma nutrisyonel duruma göre daha fazla etkilenmektedir (32)

Leptin, dolaşımında serum proteinlerine bağlı olarak bulunur; bu da yarı ömrünü ve biyolojik aktivitesini düzenlemektedir (16,33). Leptin seviyelerinin pulsatif ve diürinal ritmi mevcuttur (25,33)

Total vücut yağ kitlesi, % vücut yağı, ve BMI dolaşımdaki leptin düzeylerinin en iyi belirleyicileridir (24) BMI, dolaşımdaki serbest leptin konsantrasyonlarının göstergesidir (34).

Vücutta enerji dengesi mevcutken, leptin düzeyleri total vücut yağını yansıtmaktadır (24,35,36,37).

Leptinin plazma konsantrasyonu ile vücut yağ dağılımı arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur. Vücut yağ deposunun düzenlenmesinde, enerji ve nutrisyonel dengenin bir feed-back sistem ile ilişkili olduğu ve leptinin bu feed-back kontrol sisteminde rol oynadığı saptanmıştır (38)

Bu feed-back sistemi kontrol eden afferent uyarılar, adipoz dokuda veya plasenta, meme bezleri, gastrik mukoza gibi çeşitli non-adipoz dokularda bulunmaktadır. Dolaşımdaki leptin düzeyi ile vücut yağ oranı arasında sıkı bir ilişki mevcuttur; eksikliğinde masif obezite gelişmektedir (38).

Yağ deposunun düzenlenmesinde beyinde çeşitli anatomik bölgeler rol oynar. Bunlar, özellikle hipotalamus ventromedial-dorsomedial-paraventriküler nukleuslardır (38)

Hipotalamustaki özellikle ventromedial veya paraventriküler nukleusların harabiyetinde masif obezite gelişmektedir (38,39). Leptin eksikliği veya leptin reseptörlerindeki bir defekt de medial hipotalamik merkezlerin hasarlanmasındaki gibi metabolik benzerlik göstererek, masif obeziteye neden olmaktadır (38,39,40,41)

Leptin ve reseptörü ile sitokin-reseptör sistemi arasındaki yapısal benzerlik dolayısıyla hemopoyezis kontrolünde leptinin görevi olup olmadığı araştırılmaktadır (42). Son çalışmalarda hemopoyetik hücrelerin çeşitli aşamalarında leptin reseptör ekspresyonu gösterilmiş; ayrıca leptinin invitro hemopoyetik hücre proliferasyonuna neden olduğu ve diğer sitokinlerle kombinasyonlarında bazı matür hemopoyetik hücre fonksiyonlarını arttırabileceği saptanmıştır (42).

Leptin reseptörlerinin izoformları, interlökin-6 reseptör ailesinin üyesidir, ve beyin dahil pek çok dokuda bulunmaktadır (16) Leptin reseptörleri sitokin ailesinin bir parçasıdır; overde (özellikle granuloza ve teka hücrelerinde), uterusu, testiste fazla miktarda, hipotalamus ve hipofizde daha az, böbrekte ise çok az miktarda eksprese edilmektedir (33).

Leptin reseptörünün uzun ve kısa olmak üzere 2 formu mevcuttur: Kısa formu **ob** , uzun formu **db** olarak tanımlanmıştır. Kısa formu koroid pleksusta; uzun formu hipotalamusta, özellikle arcuat ve ventromedial nukleuslarda mevcuttur (43,44,45,46).

Ayrıca leptin reseptörünün uzun formu term plasentada, sinsityotrofoblastlarda lokalizedir ve fetoplasental gelişimde etkisi olduğu düşünülmektedir (47,48,49)

Leptin ve plasminojen aktivatör inhibitör-1 gibi peptidler; TNF gibi sitokinler; D, C3 ve B gibi kompleman faktörleri yağ dokusunun endokrin bir b z gibi çalıştığını gösteren faktörlerdir (50). Kahverengi yağ hücrelerinde obese gen ekspresyonu ve leptin sekresyonunun protein kinaz-C aracılığı ile TNF- α tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir (51,52).

Yağ dokusunun fizyolojisi:

Yağ dokusu bir enerji deposudur. Bu nedenle enerji dengemiz, vücuttaki yağ dengemiz ile eşdeğer olarak düşünülmelidir. Obezite, yağ içeriği fazla olan diet sonucu ortaya çıkmaktadır.

Yağ dokusundan enerjinin mobilize edilmesi çeşitli enzimler ve nörohormonal ajanların etkisiyle olmaktadır. Yağın, mide ve pankreas lipazlarının etkisiyle parçalanmasından sonra uzun zincirli trigliseridler ve serbest yağ asitlerinin emilimi ince barsakta olmaktadır. Lenf damarlarından sistemik venöz dolaşıma geçen şilomikronlar karaciğer hücreleri tarafından tutulmakta ve lipoprotein şeklinde dolaşıma verilmektedir. Bu lipoprotein, yağ dokusu ile karşılaştığında yağ hücrelerindeki lipoprotein lipazın etkisiyle lipoliz oluşmaktadır (40).

Açığa çıkan yağ asitleri yağ hücresinde gliserofosfat ile yeniden esterifiye olarak trigliseridlere dönüşmektedir. Gliserofosfatın varlığı ve sentezi, lipogenez olayında sınırlayıcı bir faktördür ve ortamdaki glukoz varlığına bağımlıdır. Lipaz aktivitesini uyarıcı çok sayıda ajanın yanında, fizyolojik ortamda tek antagonist hormonun, insülin olduğu dikkati çekmektedir. Ortamda hem glukoz hem de insülin bol miktarda mevcut olduğunda yağ hücreleri içerisine fazla miktarda glukoz taşınmakta ve yağ asitlerini esterifiye etmek üzere gliserofosfat sentezi artmaktadır.

Stresler ve gereksinimlere göre alınan yiyeceklerdeki karbonhidrat ve yağ oranları sürekli olarak değişmektedir. Santral sinir sistemi, enerji sağlamak için sadece glukozu kullanabildiğinden; karbonhidratları gerekli olduğunda kullanmak üzere saklamak amacıyla bir hemostatik bir mekanizmanın bulunması şarttır.

Glukoz bol miktarda mevcut olduğunda, yağ asitlerini yağ dokusunda trigliseridler şeklinde immobilize edebilmek için gliserofosfat sentezinde kullanılmaktadır. Bu durumda kaslarda dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeyi düşük kalmakta ve glukoz tüm dokular tarafından kullanılabilir.

Basit şekliyle düşünüldüğünde, yemek yenildiğinde glukoz açığa çıkmakta, insülin salgılanmakta ve yağ depolanmaktadır. Kişi aç kaldığında glukoz düzeyi düşmekte, insülin salgısı azalmakta ve yağ mobilize olmaktadır.

Yağ hücreleri fetal yaşantının erken döneminde bağ dokusunda gelişmektedir. Yağ depolamak için bekleyen yağ hücrelerinin hiperplaziye uğradığı, hiperplazinin neonatal dönemde yenidoğanın ve hatta fetusun intrauterin dönemdeki beslenmelerinden etkilendiği düşünülmektedir (40)

Tam olarak kanıtlanmamakla birlikte bazı araştırmacılar, kişinin yaşantısının bir döneminde sabit sayıda yağ hücresine sahip olduğunu; adölesan, yenidoğan dönemi ve intrauterin dönemlerin bu yönden kritik dönemler olduğunu düşünmektedirler (40)

Obezitede en önemli endokrin değişiklik bazal kan insülin düzeyinin yükselmesidir. Vücut yağ kitlesindeki artış, vücudun insülin sekresyonunun ve insüline karşı direncinin artmasına neden olmaktadır. İnsülin rezistansını etkileyen en önemli faktörler, vücuttaki yağ dokusunun miktarı, bir günde alınan kalori ve diyetteki karbonhidrat miktarı ile günlük egzersiz miktarıdır. İnsülin rezistansındaki artış, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını etkilemektedir. İnsülin rezistansı sonucunda trigliseridlerin yıkımında azalma ve buna bağlı ateroskleroz oluşumunda en önemli etken olan LDL kolesterolde artış, HDL kolesterolde azalma oluşmaktadır.

İnsülin rezistansını ölçmenin en kolay yolu, açlık kan şekeri değerinin açlık insülin değerine oranının belirlenmesidir. Bu değer 3'ün altında olması obezite için karakteristiktir. Ağırlık arttıkça diabete yakalanma riski de artmaktadır. Aşırı kilolu gebelerde hem gestasyonel diabet, hem de insüline bağımlı diabete yakalanma riski daha yüksektir (40)

Obezitede cevaplanması gereken temel soru, gözlenen metabolik değişikliklerin büyümüş yağ oranına adaptasyon için mi, yoksa metabolik veya hormonal bir defekt nedeniyle mi oluştuğu sorusudur. Bunlardan ilki doğrudur; bu değişiklikler sekonder cevaplardır ve kilo kaybıyla tamamen ortadan kalmaktadır (40).

Obezite ve gebelik

Obezite, yağ hücrelerinde trigliseridlerin aşırı miktarda depolanmasıdır. Obezite ile aşırı kilo arasında bir fark vardır. Obezite, vücut yağında fazlalık olmasıdır; aşırı kilo ise, vücut ağırlığının belli bir standardın veya ideal ağırlığın üzerinde olmasıdır.

Herhangi bir yetişkin için ideal ağırlık, 20 yaşından 30 yaşına kadar olan dönemdeki ideal ağırlığı şeklinde tanımlanabilir (40). İdeal ağırlığa yakın bir ağırlıkta olan bir kişide fazla yağ bulunmamasına rağmen fazla kilo mevcut olabilir. Bu, özellikle düzenli egzersiz yapan kişiler için geçerli olabilir.

Bu nedenle boy ve kilo ölçümünden çok, vücuttaki yağ miktarının tahmini olarak belirlenmesi önem taşımaktadır. Vücuttaki yağ miktarını belirlemede en pratik yöntem, vücut kitle indexinin (BMI) hesaplanmasıdır. BMI, vücut kilosunun uzunluğun karesine ölçümü ile elde edilir ve kg/m^2 cinsinden değerlendirilmektedir. Ortalama bir yetişkinde BMI 25'tir. BMI'in 30 ve üzerinde olması durumunda kişi obez olarak değerlendirilir. Bir başka deyişle, biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonları değiştirerek beklenen yaşam süresini kısaltmaya yetecek kadar yağ dokusuna sahip olan (ideal kilonun %20 veya daha fazlası) kişi obez olarak kabul edilmektedir (40).

Gebelerde BMI hesaplamalarında gebelik öncesi dönem kriter olarak alınmaktadır. BMI ile serum leptin düzeyleri arasında sıkı bir ilişki mevcuttur. BMI, dolaşımdaki serbest leptin konsantrasyonlarını yansıtan bir parametredir.

<u>BMI (Vucut kitle indeksi)</u>	<u>5. Persantil</u>	<u>50. Persantil</u>	<u>95. Persantil</u>
15	1.2 (ng/ml)	2.8 (ng/ml)	6.6 (ng/ml)
20	2.5 (ng/ml)	5.8 (ng/ml)	13.7 (ng/ml)
25	5.1 (ng/ml)	12.0 (ng/ml)	28.3 (ng/ml)
30	10.4 (ng/ml)	24.7 (ng/ml)	58.4 (ng/ml)
35	21.5 (ng/ml)	50.9 (ng/ml)	120.4 (ng/ml)

Tablo: Leptin ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişki (Scholz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmadan)

Obezitede ateroskleroz için dört ana risk faktörü mevcuttur:

- 1-Hipertansiyon
- 2-DM
- 3-Hiperkolesterolemi
- 4-Hipertrigliseridemi

Obezite sıklığının kadınlarda erkeklere oranla daha fazla olduğu bilinmektedir. Vücut yapısındaki ve aktivite düzeyindeki değişiklikler gözönünde bulundurularak yapılan karşılaştırmada bile kadınlarda metabolizmanın daha yavaş olmasının bu farklılığa neden olduğu varsayılmaktadır (40).

Gebelikte kilo alımı, diyetteki kalori ve enerji miktarı ile ilişkilidir. Gebelikte artmış kilo alımı doğum kilosunun artması ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca maternal malnutrisyon ile düşük doğum ağırlıklı bebekler arasında pozitif korelasyon mevcuttur (53).

Obezite ve leptin

Obez popülasyonun %5'inde göreceli olarak leptin eksikliği olabilmektedir (24). Obez insanların büyük çoğunluğunda yağ dokusu miktarı ve buna bağlı olarak **ob** gen miktarı artmıştır; bu da leptin seviyelerinde yükselmeye neden olmaktadır (54). Obezitedeki problemin leptine karşı azalmış sensitivite (leptin rezistansı) olduğu, fakat leptin sinyali ile ilgili olası problemin leptin transportu, sinyal taşınmasında postreseptör defekt veya bozulmuş efektör sistem ile ilgili olabileceği ileri sürülmektedir (33)

Sadece birkaç obez hastada leptin gen veya reseptöründe mutasyon tanımlanmıştır; bu hastalarda da yüksek leptin düzeyleri tespit edilmiştir (55,56)

Considine ve arkadaşları, obez insanlarda ve birçok hayvan modellerinde yaptıkları çalışmalarda obezitenin temel mekanizmalarından birinin; (başta hipotalamus olmak üzere) leptinin etkilerine karşı duyarsızlık olduğunu göstermişlerdir (15). Fakat leptine karşı oluşan bu duyarsızlığın beyindeki leptin reseptörlerine karşı gen mutasyonuna mı, yoksa leptin sinyalindeki postreseptör veya hipotalamik fonksiyonlardaki bir anormalliğe mi bağlı olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Leptin rezistansının insülin rezistansı gibi postreseptör tip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (33).

Serbest, bağlı ve çözülebilir leptin reseptörünün normal ve diabetik gebelerdeki düzeyi ile ilgili bir çalışmada, yüksek çözülebilir leptin reseptör düzeyinin, leptin rezistansına yol açtığına kuşkuyla bakılmaktadır (57)

Leptin adipoz doku kütlesi ile orantılı sekrete edilen sitokin benzeri bir moleküldür; ve multipl nöroendokrin sistemler ile ilişkilidir. Leptin eksikliği veya rezistansının değişik genetik basamakları; hiperfaji, obezite, yağ depolanması, infertilite, DM, hipometabolizm, somatik büyüme zayıflığı ve yükselmiş kan glukokortikoid konsantrasyonları ile sonuçlanır (27,58).

Obezitede sempatik sinir sisteminin önemi büyüktür, periferik veya santral β reseptörler ile beslenme kontrol altında tutulmaktadır; düşük sempatik aktivitede obezite gelişmektedir (38). Bu, yağ hücresi enerji ütilizasyonun düzenlenmesinde leptin ile sempatik aktivite arasındaki ilişkiyi göstermektedir (59).

2 çeşit obezite mevcuttur:

- 1- Merkezi sinir sisteminde bir defekttten kaynaklanan obezite
- 2- Santral mekanizma normal olmasına rağmen metabolik bir problemden kaynaklanan obezite

1940 yılında sıçanlarda ventromedial nukleuslarda bilateral olarak oluşturulan lezyonların deneysel obeziteye yol açtığı gösterilerek iştah merkezinin hipotalamusta bulunduğu kanıtlanmıştır. Ventromedial nukleusun iştah ve açlıkla ilgili bilgileri yorumlayan bir merkez olduğu düşünülmüştür. Oysa aşırı yemek yeme ve obezitenin ventromedial nukleustan çok, bunun hemen yanındaki ventral noradrenerjik demetin harabiyetine bağlı olduğu gösterilmiştir (40).

Leptinin bir tokluk faktörü olması ve gıda alımının beyin tarafından (özellikle hipotalamus) kontrol edilmesi nedeniyle; leptinin gıda alımının regülasyonunda beyinde hangi mekanizmalarla etkili olduğu sorusu gündeme gelmektedir. Bu mekanizmada etkili olan maddelerden biri, iştah stimüle eden faktör, hipotalamik Nöropeptid-Y (NPY) olarak bilinmektedir (60).

Nöropeptid-Y (NPY)'nin hipotalamustaki yüksek konsantrasyonları iştahı arttırarak gıda alımını arttırmakta, fakat düşük konsantrasyonları tam tersi etki göstermektedir (61).

Birçok şışman hayvan modelinde hipotalamik Nöropeptid-Y konsantrasyonlarının yüksek olduğu ve intracerebroventriküler Nöropeptid-Y infüzyonu yapılan normal farelerin şışmanladığı gösterilmiştir (62).

Ob/ob farelerde leptin üretilmediği için hipotalamik Nöropeptid-Y ve mRNA seviyeleri yüksektir. Bu farelere uzun süreli leptin enjekte edildiği zaman, farelerin aşırı gıda alımını azalttıkları ve kilo kaybettikleri ve metabolik hızlarının arttığı gösterilmiştir Aynı zamanda lökomotor sistem aktivitelerinin artması ile birlikte yüksek serum insülin, glukokortikoid ve glukoz seviyelerinin normale döndüğü belirlenmiştir (63) (Şekil 1).

Bu yüzden Nöropeptid-Y, leptinin etki göstermesinde önemli bir role sahiptir. Özellikle leptinin intracerebroventriküler injeksiyonu ile gıda alımındaki azalma, leptinin periferik yoldan verilmesine göre daha fazladır ve bu da leptinin santral sinir sisteminde direkt etkili olduğunu göstermektedir. Bu gözlem aynı zamanda leptinin hipotalamik dokularda yüksek affinitede bağlanma bölgelerinin varlığını göstermektedir (64).

NPY (nöropeptid-Y) m-RNA salgılayan nöronlarda ob proteininin (kısa leptin reseptörü) bulunması, arcuat nukleus NPY nöronlarının leptinin direk hedefi olduğunu göstermektedir (43,65)

NPY, 36aa içeren nöromodulatördür; periferik ve merkezi sinir sisteminden sekrete edilir ve çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda görev alır NPY, leptinin biyolojik aktivasyonunda majör mediatördür (66,67)

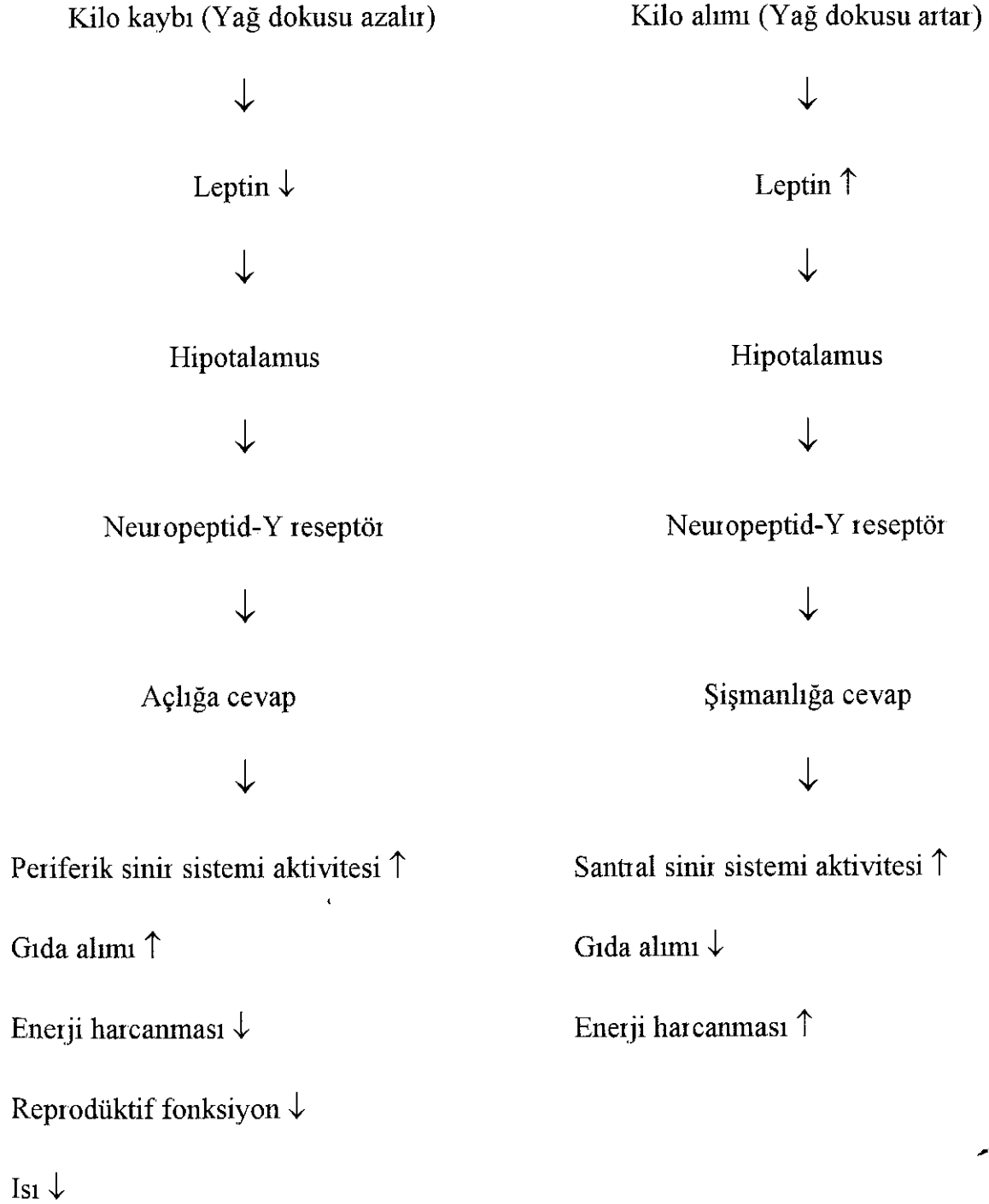
Yapılan hayvan deneyli çalışmalarda; düşük kilolu, hipoleptinematik, hipoinsülinematik, fazla beslenen ratlarda arcuat nukleus ve paraventriküler nukleusta NPY'nin konsantrasyonu arttığı gösterilmiştir. Ancak fazla kilolu, hiperleptinematik, hiperinsülinematik, az beslenen ratlarda ise NPY'de artma olmadığı gösterilmiştir (68). Erken postnatal dönemde fazla emen düşük kilolu ratlarda insülin ve/veya leptin seviyelerinin artmasına hipotalamik NPY'nin kazanılmış rezistansının neden olabileceği üzerinde durulmaktadır (68).

Gıda alımı ve yağ depolanmasında çeşitli nöropeptidler ve monoaminler rol oynamaktadırlar (38) Leptin, insülin, TRH, CRH, α -MSH, serotonin ve norepinefrin gıda alımını azaltırken; NPY gıda alımını arttırmaktadır (38)

Gıda alımı ve iştahın hormonal regülasyonunda merkezi olarak leptin, NPY, CRH ; ve periferik olarak kolesistokinin ve somatostatin rol oynamaktadır. Sex hormonları ve glukokortikoidler uzun süreli regülasyonda önemli görev almaktadırlar (16,38)

Ayrıca leptinin hipotalamik α -MSH üretiminde artışa neden olduğu gösterilmiştir (69). Çünkü leptin aktivasyonunda hipotalamik melanokortin reseptörünün endojen antagonisti agouti-related proteinin (ARGP) negatif rolü olduğu saptanmıştır (69) NPY, α -MSH ve onun reseptörünün leptin düzeylerine biyolojik yanıtın önemli komponentleri olduğu düşünülmektedir (33). Çünkü melanokortin reseptör sistemindeki defekte de obezite gelişmektedir (58)

Yağ dokusu



Şekil 1: Leptinin hipotalamus üzerine etkileri

Gebelik ve leptin

Gebelikte, hızla büyüyen fetus ve plasentanın gittikçe artan ihtiyaçlarını karşılamak için annede belirgin metabolik değişiklikler meydana gelmektedir. Sağlıklı bir gebelikte iştahın düzenlenmesi, nutrisyonel dengenin sağlanması, bazal enerji gereksinimi, termogenezis, lipid, karbonhidrat ve protein metabolizması ile hormonal düzenlemeler gibi birçok fizyolojik değişiklikler olmaktadır (1)

Örneğin gebelikte bazal enerji gereksinimi yaklaşık %20 artıp, 300kcal'lik ek enerji ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Gebeliğin ek kalori tüketimi gebelik süresince eşit dağılım göstermemektedir. Gebe kalmayı izleyen ilk birkaç hafta boyunca en az düzeydedir; 1. trimestrin sonuna doğru hızlı bir artış gösterir ve gebeliğin geri kalan süresi içinde genellikle sabit kalmaktadır. 2 trimestr içinde gebeliğin ek kalori tüketimi, başlıca maternal birimin büyümesine yansır; buna karşılık 3 trimestr tüketimi fetal ve plasental büyümeye aittir (70).

Sağlıklı gebede günlük protein ihtiyacı 1.2 gr/kg'dır. Gıdalarla alınan proteinin etkili kullanımı ancak yeterli kalori alımı ile mümkündür. Aksi takdirde annedeki protein depoları enerji elde etmek için kullanılacaktır. Bu nedenle yeterli karbonhidrat ve yağ alımı pozitif nitrojen dengesinin sağlanması için gereklidir (1).

Plazma lipidleri ve lipoproteinlerinde gebelik sırasında kalitatif ve kantitatif olarak dramatik değişiklikler görülmektedir. Term gebelikte trigliserid düzeyi 2-3 kat, total kolesterol düzeyi %50-60 oranında artış gösterir. Gebelikteki bu lipid ve lipoprotein değişikliklerinin primer amacının, artan trigliseridler ile anneye enerji deposu sağlayıp, fetus için gerekli olan glukoz varlığını korumak olarak değerlendirilmektedir (1).

Normal gebelik, hafif açlık hipoglisemisi, postprandial hiperglisemi ve hiperinsülinemi ile karakterizedir. Gebelerde açlık kan şekeri normale göre daha düşüktür. Düşük açlık kan şekeri değerleri, glukozun sürekli olarak kolaylaştırılmış difüzyonla plasentadan fetusa geçmesi sonucudur. Gastrointestinal traktusun yavaş boşalması da glukoz tolerans eğrisini etkilemektedir. Maternal hipergliseminin neden olduğu fetal hiperglisemi perinatal mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır (1).

Ayrıca 1 trimestrin sonundan itibaren daha çok postreseptör tip olan insülin rezistansı belirgin hale gelmektedir. Bu insülin rezistansında, östrojen, progesteron, kortizol, Growth hormon ve özellikle bir insülin antagonisti olan human plasental laktojen (HPL) gibi faktörler rol oynamaktadır. HPL'nin maymun langerhans hücre kültüründe insülin sentezini uyardığı gösterilmiştir (71).

Gebede glukoz alımını takiben uzamış hiperglisemi, hiperinsülinemi ve glukagon supresyonu gözlenmektedir. Uzamış hipergliseminin nedeni, insüline olan periferik rezistansın artmasıdır. Büyüme hormonu benzeri etkiye sahip olan HPL, insülin rezistansı yanısıra lipoliz artışı ve serbest yağ asidi konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır. Artan yağ asitleri insüline direnci arttırmaktadırlar. Postprandial uzamış hiperglisemi yanında, açlık plazma glukozu, gebe olmayanlara göre azalmıştır ve açlık plazma yağ asidi, trigliseridler ve kolesterol konsantrasyonları azalmıştır. Bu değişiklikler gebede açlık halinde ketonemiye kolaylaştırmaya yönelik düzenlemelerdir. Tüm bu karbonhidrat metabolizma değişiklikleri fetusa yeterli ve devamlı glukoz girişi sağlamaya yöneliktir. Ancak gebeliğin diabeti kolaylaştırıcı özelliğinden de bu mekanizma sorumlu tutulmaktadır (72).

Fetal gelişim ve enerji için major kaynağın glukoz olduğu ve uteroplental glukoz girişinin sadece difüzyonel olduğu bilinmektedir. Ayrıca maternal insülinin plasental geçişi olmadığı için fetal insülin, fetal gelişim hormonu olarak kabul edilebilmektedir. Nondiabetik LGA (large gestational age)'lı bebekleri olan annelerin umbilikal kord insülin düzeylerinin, SGA (small gestational age)'lı bebeklerin umbilikal kord insülin düzeylerinden yüksek saptanması bunu desteklemektedir (72).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, Şubat ile Aralık-1999 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın-Doğum polikliniğine başvuran gebeler prospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya son adet tarihine ve ultrasonografiye göre 18-26 haftalar arasındaki sağlıklı; IUGR, DM, preeklamsi ve prematürite gibi gebeliğin ortaya çıkardığı komplikasyonlar için predispozan faktörler taşımayan gebeler dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan tüm gebelerin nutrisyonel durumları gözden geçirilmiş, beslenme alışkanlıkları, bir gebenin belirli zamanlarda alması gereken besinler ve vitaminler optimize edilmiştir. Çalışmaya alınan tüm gebelere Fe eksikliği anemisine yönelik olarak standart Fe tedavisi ile birlikte folik asit verilmiştir; özellikle plasental kan akımını bozabilecek medikasyonlar alan gebeler çalışma dışı bırakılmıştır.

Daha önceki gebeliklerinde anomalili bebek öyküsü olan 2 hasta ile yine triple test yüksekliği nedeniyle amniosentez yapıp, sonuçlara göre gebeliğin terminasyonuna karar verilen 3 gebe; ve ayrıca yine Plasenta Previa, Plasenta dekolmanı ve plasenta circumvallata gibi fetal beslenmeyi etkileyebilecek plasental problemleri olan 2 gebe ile takibe gelmeyen 4 gebenin çalışma dışı bırakılması ile toplam 95 gebe çalışmaya dahil edilmiştir.

Tüm gebelerin son adet tarihine ve ultrasonografiye göre gebelik haftaları, yaş ve parite gibi demografik özellikleri, sigara içip-içmedikleri, ağırlıkları, BMI'leri, kilo artışları, tansiyon arteriel ve ortalama arteriel basınçları(MAP), değerlendirilmiştir.

Tüm gebelerin TORCH, hemoglobin, trombosit, açlık kan şekeri ve karaciğer fonksiyon testleri (özellikle AST, ALT) gibi rutin laboratuvar tetkikleri yapılmış ve 24-26 haftalarda standart 50 gr OGTT uygulanmıştır

Çalışmaya alınan tüm gebelerin rutin obstetrik takipleri yapılmış; 18-26 haftalar arasında ultrasonografik olarak BPD, FL, FAC ve fetal ağırlık yanı sıra RI, PI ve sistol/diastol gibi doppler indexleri saptanmıştır. Tüm gebelerin 18-26 haftalar arasında maternal serum leptin düzeyleri değerlendirilmiştir. Normal doğum veya sezaryen ile doğum yapan hastaların doğumda umbilikal kord leptin düzeyleri ile doğumdan sonra 1 günde (postpartum 24 saat içinde) maternal serum leptin düzeyleri için kan örnekleri alınmıştır.

18-26 haftalar arasında gebeden, doğumda umbilikal korddan ve doğum sonrası 1 günde yine anneden alınan kan örnekleri +4°C'de saklanıp en fazla 2 gün içerisinde laboratuvara ulaştırılmıştır.

Kullanılan laboratuvar yöntemi: Serum leptin düzeyleri spesifik RIA (radioimmunoassay) yöntemi ile ölçülmüştür. Çalışmada 'Active Human Leptin IRMA-DSL-23100' kiti kullanılmıştır. Toplanan kan örnekleri santrifüj edilip serum ve plazmaları ayrıldıktan sonra bütün reaktifler oda ısısına (25 C) getirilmiştir. Antikor kaplı tüplere standart, kontrol ve hasta serumlarından 100 µL ilave edilip, 200 µL Anti Leptin (I-125) reaktif eklenmiş, 1-2 saniye işleme tabi tutulmuştur. 18-24 saat oda ısısında inkübe edildikten sonra tüpler boşaltılıp, herbirine 3ml yıkama solusyonu katılmıştır. Çalkalanıp boşaltılan tüplerin çevresinden 1cm lik kısmı kurularak sayım için Gamma Counter cihazında 1 dakika süre ile okutulmuştur.

Bulunan değerler kontroller ile karşılaştırılarak standart hale getirilmiştir. Serum leptin düzeyleri 'ng/ml' cinsinden ölçülmüştür.

Doğum sonrası neonatal ağırlık, cinsiyet ve plasental ağırlık gibi parametreler gözönünde bulundurularak serum leptin düzeyleri ile karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel analizde SPSS 9.0.1 istatistiksel paket program kullanılarak; tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, eşleştirilmiş örneklerde t-testi, Mann-Whitney testi, korelasyon analizi ve ki-kare testi uygulanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 95 hasta yaş gruplarına, paritelerine ve sigara içip-içmediklerine göre gruplandırılarak, umbilikal kord ve serum leptin düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Bu 95 gebe, yaş gruplarına göre 25 yaşa kadar, 26-34 yaş arası ve 35 yaş üzeri olmak üzere 3 gruba; paritelerine göre primigravid ve multigravid olarak 2 gruba ayrılmıştır.

Çalışmaya alınan 18 ile 41 yaşları arasındaki gebelerin yaş ortalaması 26.8'dir. Toplam 95 gebenin 34 tanesi primigravid, 61 tanesi ise multigraviddir. Bu hastalardan da, 25 yaş altındaki toplam 42 gebenin 25'i (tüm primigravidlerin %73.5) primigravid, 17'si (tüm multigravidlerin %27.9) multigravid; 26-34 yaş arasındaki toplam 43 gebenin 9'u primigravid (tüm primigravidlerin %26.5), 34'ü (tüm multigravidlerin %55.7) multigravid ve 35 yaş üzerindeki 10 hastanın hepsi (tüm multigravidlerin %16.4) multigraviddir.

Tablo: Yaş ile parite arasındaki ilişki

	25 yaş ve altı	26-34	35 ve üzeri	Toplam
Primigravid	25 % 73.5	9 % 26.5		34 % 100
Multigravid	17 % 27.9	34 % 55.7	10 % 16.4	61 % 100
Toplam	42 % 44.2	43 % 45.3	10 % 10.5	95 % 100

Buna göre ki-kare testinde yaşlara göre multigravid olup-olmama arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p < 0.001$). Ancak gebelerin paritelerine göre (multigravid olup-olmama) maternal serum leptin düzeyleri, umbilikal kord leptin düzeyleri ve doğum sonrası maternal serum leptin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Çalışmaya alınan 95 hastadan 17 gebe sigara içen, 78 tanesi sigara içmeyen grubu oluşturmaktadır. Sigara içen 17 gebeden 10 tanesi multigravid, geriye kalan 7 tanesi primigraviddir. Sigara içen ve içmeyen gebelerle serum leptin değerleri arasında, sigara içen gebelerde ortalama maternal serum, umbilikal kord ve doğum sonrası 1 gün maternal leptin düzeyleri, içmeyenlere göre bir miktar yüksek saptanmakla birlikte (sırasıyla $24.3 \text{ ng/ml} \pm 17.8 \text{SD}$, $28.9 \text{ ng/ml} \pm 22.2 \text{SD}$ ve $32.9 \text{ ng/ml} \pm 29.5 \text{SD}$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Tablo: Sigara içimi ile leptin değerleri arasındaki ilişki

	Sigara içimi	N=95	Ortalama leptin değerleri (ng/ml)
Maternal serum leptin düzeyi	İçen	17	24.3
	İçmeyen	78	19.5
Umbilikal kord leptin seviyesi	İçen	17	28.9
	İçmeyen	78	24.4
Doğum sonrası 1.gün maternal serum leptin düzeyi	İçen	17	32.9
	İçmeyen	78	27.8

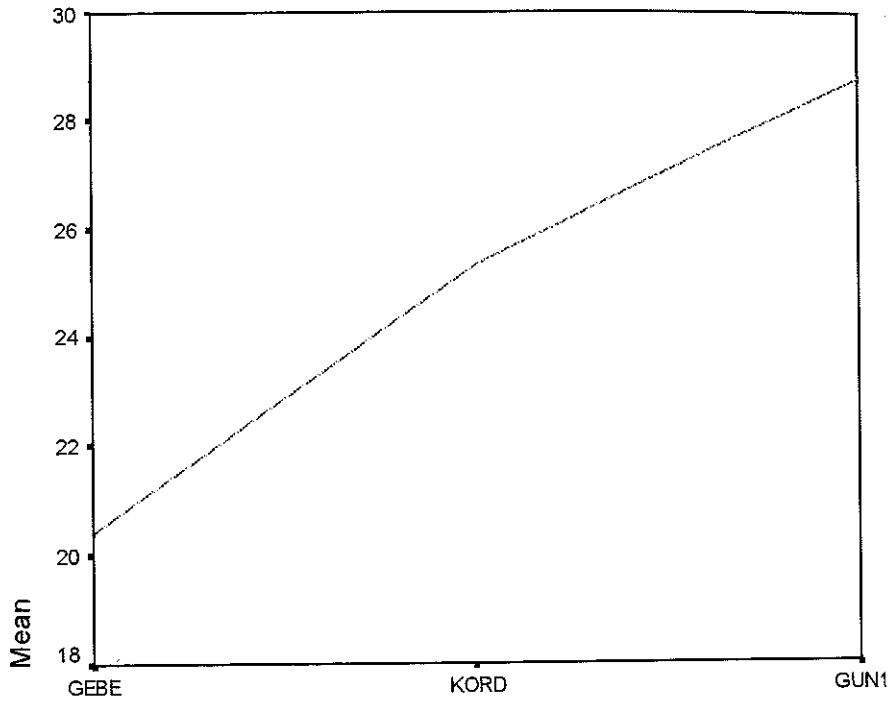
Annenin sigara içiminin serum leptin konsantrasyonlarında belirgin bir azalmaya yol açtığı ve bunun özellikle prematürlerde daha belirgin olduğu bu çalışmada gösterilememiştir ($p > 0.05$).

Tablo: Ortalama leptin düzeyleri ve parite ve sigara içimi ile ilişkisi

	Ortalama leptin seviyeleri	Sigara içimi		Parite	
		İçen	İçmeyen	Multipar	Primipar
Maternal serum leptin düzeyi	20.4 ±15.2 SD	24.3 ±17.8 SD	19.5 ±14.5 SD	19.7 ±14.8	21.5 ±15.9 SD
Umbilikal kord leptin düzeyi	25.2 ±24 SD	28.9 ±22.2 SD	24.4 ±24.5 SD	26.2 ±25.8 SD	23.5 ±20.8 SD
Doğum sonrası 1.gün maternal serum leptin düzeyi	28.7 ±25.1 SD	32.9 ±29.5 SD	27.8 ±24.2 SD	30.1 ±25.8 SD	26.1 ±24 SD

Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi maternal serum leptin düzeyi , umbilikal kord leptin düzeyi ve doğum sonrası maternal serum leptin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık, genel olarak bir artış görülmüştür ($p=0.006$ $p<0.01$).

Paired t-testte (eşleştirilmiş örneklerde t testi) maternal serum leptin düzeyleriyle umbilikal kord leptin düzeyi arasında ve umbilikal kord leptin düzeyi ile doğum sonrası maternal serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunamamakla birlikte, (sırasıyla $p=0.052$ $p>0.05$ ve $p=0.245$ $p>0.05$) maternal serum leptin düzeyi ile doğum sonrası maternal serum leptin düzeyleri arasındaki artış anlamlıdır ($p=0.002$ $p<0.01$).



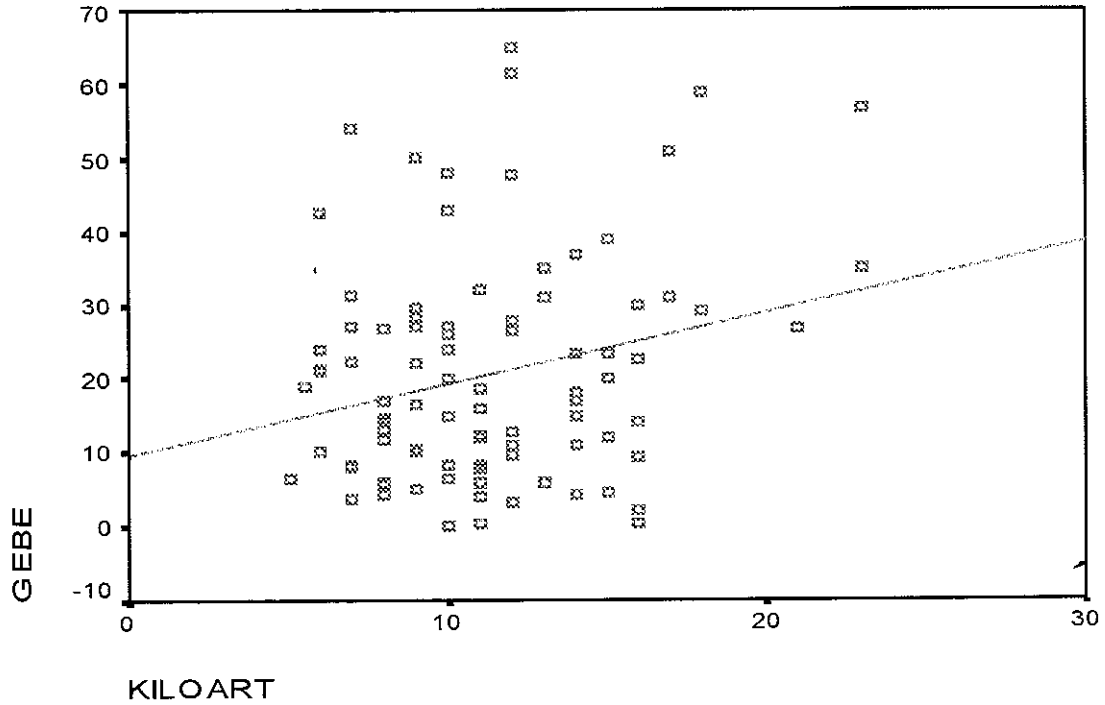
Çalışmaya alınan toplam 95 gebeden 5 tanesinde, standart 50gr OGTT (oral glukoz tolerans testi) standart kabul edilebilir değerlerin üzerinde saptandığı için, test 100gr ile tekrarlanmış; bu hastalardan da sadece 2 tanesinde gestasyonel diabetes mellitus tespit edilmiştir. Bu 2 gebenin maternal serum, umbilikal kord ve doğum sonrası 1 gün maternal serum leptin konsantrasyonları sırasıyla 17.1 ng/ml, 12.5 ng/ml, 13 ng/ml; ve 65 ng/ml, 29 ng/ml, 14.8 ng/ml olarak tespit edilmiştir. 100 gr OGTT uygulanan 5 hastanın ortalama maternal serum, umbilikal kord ve doğum sonrası 1 gün serum leptin düzeyleri sırasıyla 28.6 ng/ml \pm 23.9SD, 18.4 ng/ml \pm 17.7SD ve 25.3 ng/ml \pm 30.1SD olarak tespit edilmiştir. Bu değerlerde, normal sağlıklı gebelere göre, (50gr OGTT yapılan hastalarda ortalama maternal serum leptin düzeyi 19.9 ng/ml \pm 14.6SD'dir.) özellikle maternal serum leptin düzeylerindeki artış kayda değer bulunmakla birlikte anlamlı bir istatistiksel korelasyon saptanmamıştır. Yine aynı şekilde 95 gebenin açlık insülin değerlerinin tüm leptin değerleri ile olan ilişkisinde anlamlı bir istatistiksel korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$)

Çalışmaya alınan 95 gebenin ortalama kilo artışı, ortalama BMI, MAP, ve ortalama plasental ağırlık ve neonatal ağırlıkları değerlendirilmiştir.

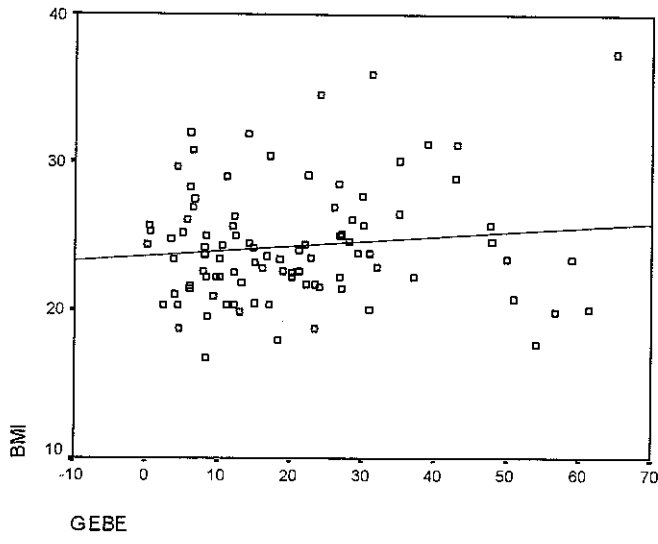
Tablo:Ortalama değerler

	Min.	Max.	Ortalama	St.der.(SD)
Kilo artışı (kg)	5	23	11	3.7
BMI(kg/m ²)	16.8	37.4	24.3	3.9
MAP	56.6	116.6	83.5	10.8
Plasental ağırlık (gr)	370	700	533	51.6
Neonatal ağırlık (gr)	1270	4700	3237	484.9

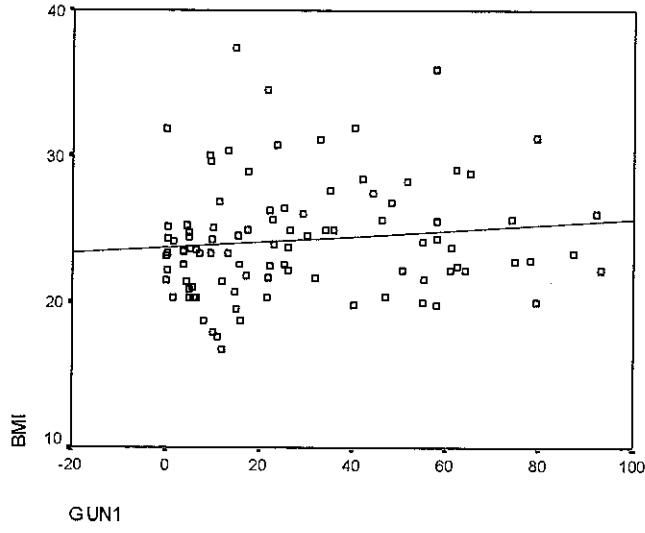
Buna göre hastaların BMI'leri ile maternal serum leptin değerleri arasında anlamlı bir istatistiksel korelasyon bulunamamıştır ($p>0.05$) Ancak gebelikteki kilo artışı ile maternal serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmıştır ($r=0.24$, $p=0.018$, $p<0.05$).



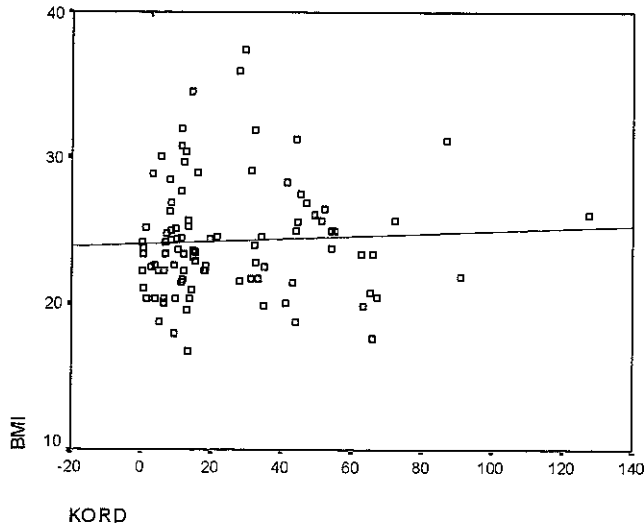
Yukardaki grafikte maternal serum leptin düzeyi ile kilo artışı arasındaki ilişki gösterilmiştir.



BMI ile maternal serum leptin düzeyi arasındaki ilişki



BMI ile doğum sonrası 1 gün maternal serum leptin düzeyi ilişkisi



BMI ile umbilikal kord kanı leptin düzeyi arasındaki ilişki

Çalışmaya alınan gebelerden 6 tanesinde ortalama arteriel basınçlar (MAP), 100 mmHg gibi preeklamsi için kabul edilebilir sınırların üzerinde tespit edilmiştir. Bu 6 gebeden sadece 1 tanesinde kronik böbrek yetmezliği (KBY) mevcuttu; 1 tanesinde ise doppler indexlerinden özellikle RI değeri yüksek olarak (0.85) saptanmıştı. 2 gebenin maternal serum, umbilikal kord ve doğum sonrası maternal serum leptin düzeyleri sırasıyla 31 ng/ml, 41 ng/ml, 79 ng/ml; ve 65 ng/ml, 29 ng/ml, 14.8 ng/ml olarak tespit edilmiştir. MAP yüksek olarak saptanan 6 hastanın 1 tanesi dışında özellikle maternal serum leptin düzeyleri ortalamalara göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Ortalama 20.4 ng/ml olarak tespit edilen maternal serum leptin düzeyleri, bu 6 hastada 31 ng/ml; 65 ng/ml; 39 ng/ml; 56.8 ng/ml; 29.8 ng/ml; ve 15 ng/ml (ortalama 39.4 ng/ml) olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, ortalama arteriel basınçlar (MAP) ile maternal serum leptin düzeyleri arasında yaklaşık %27 oranında bir korelasyon mevcuttur ($r=0.269$, $p=0.008$, $p<0.01$).

Gebeliğin 18-26. haftaları arasında bakılan ve RI (rezistans index) yüksek olarak tespit edilen 3 hastanın maternal serum leptin düzeyleri sırasıyla 14.9 ng/ml, 42.7 ng/ml, ve 65 ng/ml (ortalama 40.8 ng/ml) olarak bulunmuştur. Ancak tüm doppler indexleri (RI, PI, ve sistol/diastol) ile maternal serum, umbilikal kord ve doğum sonrası 1.gün maternal serum leptin değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çalışmaya alınan toplam 95 gebeden 2 tanesinde SGA (small gestational age) saptanmış, bu 2 hasta da 2500 gr altında doğum yapmışlardır. Ayrıca bu 2 hastayla birlikte 2500 gr altında doğum yapan hasta sayısı 4'tür. SGA tespit edilen 2 hastanın maternal serum, umbilikal kord ve doğum sonrası 1.gün maternal serum leptin düzeyleri sırasıyla 22.2 ng/ml, 33 ng/ml, 21.6 ng/ml; ve 14 ng/ml, 32 ng/ml, 0.1 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Bu 2 gebenin ortalama maternal serum, umbilikal kord ve doğum sonrası 1.gün maternal serum leptin konsantrasyonları sırasıyla 18.1 ng/ml \pm 5.7 SD, 32.5 ng/ml \pm 0.7SD ve 10.8 ng/ml \pm 15.2 SD olup; ortalama serum leptin değerlerine göre özellikle doğum sonrası 1 gün maternal serum leptin değerlerindeki azalma belirgin olmakla birlikte, istatistiksel bir anlam ifade etmemektedir ($p>0.05$).

2500 gr altında doğum yapan 4 hastanın ortalama maternal serum, umbilikal kord ve doğum sonrası 1.gün maternal serum leptin değerleri sırasıyla 19.4 ng/ml, 28.7 ng/ml ve 27.6 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Buna göre tüm leptin değerleri -özellikle umbilikal kord serum leptin düzeyi- ile doğum ağırlığı arasında belirli bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

Ayrıca 2500 gr altında doğum yapan 4 hastadan 3 tanesi prematür doğum yapmışlardır. Gebelik haftasına göre 95 gebenin 84 tanesi term, 11 tanesi preterm doğum yapmıştır. Preterm doğum yapan 11 gebenin ortalama maternal serum, umbilikal kord ve doğum sonrası 1.gün maternal serum leptin düzeyleri sırasıyla 24.4 ng/ml \pm 19.1SD, 23.6 ng/ml \pm 21.6SD, 28.7 ng/ml \pm 24.5SD olarak bulunmuştur. Doğumda gebelik haftasının tüm leptin değerleri ile ilişkisi, istatistiki anlam taşımamaktadır ($p>0.05$).

Yine aynı şekilde ayrı ayrı tüm leptin değerleri ile cinsiyet (kız-erkek), plasental ağırlık ve neonatal ağırlık (doğum ağırlığı) arasında istatistiki bir anlam bulunamamıştır ($p>0.05$). Yenidoğan cinsiyetine gore 95 gebenin 50 tanesinde erkek, 45 tanesinde kız cinsiyet meydana gelmiştir. Ortalama maternal serum, umblikal kord ve doğum sonrası 1.gun maternal serum leptin duzeyleri sırasıyla erkek cinsiyette 22.3 ng/ml $\pm 16.9SD$, 27.4 ng/ml $\pm 27.7SD$, 28.3 ng/ml $\pm 23.4SD$; kız cinsiyette ise 18.2 ng/ml $\pm 12.8SD$, 22.8 ng/ml $\pm 19.2SD$, 29.2 ng/ml $\pm 27.1SD$ olarak bulunmuştur.

Çalışmaya alınan 95 gebenin 60 tanesi normal spontan vaginal yolla, geri kalan 35 tanesi sezaryan ile doğum yapmıştır. Normal spontan vaginal yolla doğum yapanların ortalama maternal serum, umblikal kord ve doğum sonrası 1.gun maternal serum leptin duzeyleri sırasıyla 20.4 ng/ml $\pm 15.6SD$, 24.0 ng/ml $\pm 22.3SD$, 29.3 ng/ml $\pm 23.5SD$ iken; sezaryan ile doğum yapanların ortalama değerleri sırasıyla 20.3 ng/ml $\pm 14.6SD$, 27.3 ng/ml $\pm 26.9SD$, ve 27.7 ng/ml $\pm 28.0SD$ olarak bulunmuştur. Normal vaginal yolla doğum yapanlar ile sezaryan ile doğum yapanlar arasında tum leptin değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Bir başka deyişle doğum şeklinin leptin değerleri uzerinde herhangi bir etkisi gosterilememiştir.

TARTIŞMA

Leptinin 1994 yılında ilk defa obez farelerde keşfinden sonra geçen son 6 yıl boyunca yapılan yoğun çalışmalar sonucunda, obez (ob) gen ürünü olan protein yapısında bir hormon olarak, vücuttaki fizyolojisi ve etki mekanizmaları aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Bu nedenle leptinin; üreme sisteminde, gastrointestinal sistemde, angiogenezis ve lipolizis gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda, immün ve proinflamatuvar cevaptaki rollerinden başka; özellikle gebelikte antenatal takipte fetal gelişim üzerindeki etkileri halen yoğun olarak araştırılmaktadır.

Leptinin obez farelerde saptanmasından sonra obezitenin patofizyolojisi ile bağlantısı dolayısıyla, Anorexia nervoza, DM, PCOS, AIDS, kanser, nefropati, tiroid hastalıkları, Cushing sendromu ve GH eksikliği gibi çok çeşitli hastalık ve sendromlarla ilişkisi yoğun bir şekilde araştırılmaktadır (56,73)

Leptinin kadın genital sisteminde, özellikle overde granuloza ve teka hücrelerindeki reseptörleri aracılığı ile otokrin ve parakrin etkileşimlere bağlı olarak gonadal düzeyde üreme sistemini etkilediği düşünülmektedir. PCOS 'da gelişen insülin rezistansı ve hiperinsülinemi sonucu özellikle obez hastalarda daha yüksek leptin konsantrasyonlarının saptanması leptinin genital sistemindeki rolünü desteklemektedir. Ayrıca leptinin GnRH salgılanmasını arttırması, üreme sistemi üzerinde hipotalamik düzeyde santral bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir (74,75). Hatta, leptinin pubertal dönemde üreme fonksiyonunun başlangıcı için hipotalamo-hipofizer-gonadal aksta maturasyon ve enerji metabolizmasının yeterliliği ile ilgili metabolik bir sinyal olabileceği düşünülmektedir (6,76).

Leptin, insan, rodent ve primatlarda enerji dengesi ve beslenme alışkanlıkları düzenlenmesinde ve metabolizmada önemli rolleri olduğu bilinen protein yapısında bir hormondur. Ayrıca leptinin rodentlerde nöroendokrin değişikliklerin düzenlenmesinde rol oynadığı saptanmıştır (77)

Leptin, beyin-hipofiz-yağ dokusu arasında nöroendokrin fonksiyonun düzenlenmesinde rolü olabileceği düşünülen; yağ dokusu ile beyin arasında iletişim sağladığı için, vücut yağ depolarının kontrolünde ve enerji dengesinde düzenleyici faktör olarak, üzerinde yoğun çalışmalar yapılan sitokin ve hormonal özelliği olan bir proteindir (8,18,33,65,78,79).

Gebelikte yağ dokusunun artması, serum leptin konsantrasyonunun artmasına neden olmaktadır. Artan serum leptin konsantrasyonları gebelikte iştah ve metabolizmayı düzenleyerek, besin alımını dengeleyip, enerji harcanmasını arttırmaktadır. Sonuçta vücut yağ metabolizmasının regülasyonunda leptin, önemli rol oynamaktadır (80)

Çalışmamızda, leptinin vücuttaki tüm bu etki ve fonksiyonlarından başka gebelikte antenatal takipte maternal metabolizma üzerindeki ve dolayısıyla fetal gelişimdeki rolleri değerlendirilmiştir. Bu amaca yönelik olarak gebelikte serum ve umbilikal kord leptin konsantrasyonlarının gebeliğe yansması gözden geçirilmiştir.

Bu anlamda, gebelikte artan serum leptin konsantrasyonlarının gebelik prognozunu etkileyebilecek bir metabolik hormonal parametre olabileceği, bu nedenle rutin obstetrik takip kapsamında 2.trimesterde özellikle preeklamsi, DM ve IUGR erken tanısında bir marker olabileceği üzerinde durulmaktadır (21)

Özellikle yüksek riskli gebelik olarak adlandırılan annenin kötü beslenmesine bağlı veya IUGR, prematürite, preeklamsi, DM gibi önlenemez veya düzeltilebilir problemlerin mümkün olduğunca erken gebelik haftasında tespiti, bu komplikasyonların fetal gelişim üzerine etkisinde ve dolayısıyla perinatal mortalite ve morbidite hızlarında azalmaya etki edebileceği bilinmektedir (6).

Rutin ultrasonografik ve laboratuvar testlerinin yanısıra, antenatal takip kapsamında, gebelikte yükselen bazı hormonal parametrelerin gebelikteki etkileri, özellikle fetal gelişim üzerinde oynadıkları roller üzerinde durulmaktadır. Leptinin de, bu hormonal parametrelerden biri olduğuna inanılmaktadır (21). Çünkü gebelikte artan östradiol, insülin ve HCG'nin serum leptin konsantrasyonlarında artışa yol açtığı bilinmektedir (54)

Gebelikte, iştahın düzenlenmesi, termogenezis, lipid ve karbonhidrat metabolizması ve hormonal düzenlemeler gibi birçok fizyolojik değişikliklerde leptinin de önemli rolü olduğu bilinmektedir (81).

Yenidoğan, doğum sonrası erken dönemde soğuk stresine kahverengi yağ dokusunda termogenezisi aktive ederek cevap vermektedir. Yenidoğandaki yüksek serum leptin düzeylerinin kahverengi yağ dokusunu innerve eden sempatik sinir sistemini stimüle ettiğine inanılmaktadır (21). IUGR olan yenidoğanların, düşük serum leptin düzeylerinin, ciltaltı yağ dokusundaki trigliserid depoları yetersiz olduğu için hipotermiye duyarlı olduğuna inanılmaktadır (82)

Başlıca adipoz doku tarafından üretilen ve obeze gen ürünü olan leptinin (16,17), gebelikte plasenta (trofoblastlarda) (11,13,14) ve fetal dokuların (amniotik sıvıda) (13,14) yanısıra; non-gestasyonel dönemde meme bezleri, gastrik mukoz ve karaciğer hücreleri gibi vücudun diğer dokularında da üretilmektedir (9).

Leptinin gebelikte en çok plasental sinsityotrofoblastik aktiviteye bağlı olarak arttığı bilinmektedir (14). Hatta molar gebelik ve diğer gestasyonel trofoblastik hastalıklarda da leptin düzeyinin belirgin yüksekliği dikkat çekmektedir. Ayrıca yapılan in-vitro çalışmalarda preeklamsi gibi utero-plasental yetmezlik sonucu gelişen plasental hipoksik durumlarda, serum leptin düzeyinin yükselmesi gebelikte plasental leptin üretiminin önemini göstermektedir (19). Plasental hipoksik durumlarda, muhtemelen plasental NPY (nöropeptid-Y) azalmaktadır; ve buna bağlı serum leptin düzeyi artmaktadır. Çünkü NPY, potent vazokonstriktördür; dolayısıyla preeklamsi fizyopatolojisinde vazokonstriksiyona sekonder değişikliklerin rol oynadığı halen tartışılmaktadır (19).

Yine doğum sonrası erken dönemde plasentanın doğumunu takiben serum leptin düzeylerindeki belirgin düşüş, gebelikte plasental leptin üretimine işaret etmektedir. Çünkü yapılan hayvan deneyli çalışmalarda leptin reseptör m-RNA ve plasental laktojen-X salgılayan hücrelerin plasentanın özellikle desiduasında değil de, labirent zon olarak belirtilen alanında aynı lokalizasyonda olduğu gösterilmiştir. Plasentanın bu bölgesi anne ile fetus arasında fizyolojik değişimlerin olduğu ve özellikle fetal gelişimi sağlayan hormonların üretildiği bölge olarak bilinmektedir (48).

Ancak ilginç olarak Stejskal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vücut ağırlığı ve plasental glikoprotein olan SP1 ile leptinemi arasındaki negatif korelasyondan yola çıkarak, 2 trimester maternal serum leptin düzeyleri ile plasental sinsityotrofoblastlar arasında negatif korelasyon gösterilmektedir (20).

Literatürde, umbilikal ven leptin düzeyinin, umbilikal arter leptin seviyesinden yüksek olarak saptanması sonucu, fetal sirkülasyondaki leptinin majör kaynağının plasenta olduğuna işaret eden çalışmalar mevcuttur (83,84). Leptinin gebelikte plasental kaynaklı olabileceği yapılan diğer araştırmalarda da gösterilmiştir (11,12,85,86,87,88) Ashworth , Hassink ve Bi'nin arkadaşları ile birlikte yaptıkları farklı çalışmalarda plasental leptin reseptörünün lokalizasyonu belirlenmiştir (89,90,91)

Leptin reseptörünün uzun formu term plasentada, sinsityotrofoblastlarda lokalizedir ve fetoplasental gelişimde etkisi olduğu varsayılmaktadır (47,48,49,92) Çünkü yapılan hayvan deneyli çalışmalarda leptin reseptör m-RNA'nın plasental labirent zon olarak belirtilen bölgedeki (anne ile fetus arasında fizyolojik değişimlerin olduğu ve özellikle fetal gelişimi sağlayan hormonların üretildiği bölge olarak bilinmektedir) varlığı bilinmektedir (48) İlginç olarak, Gavrilova ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gebeliğin geç döneminde gelişen hiperleptinemisinin, leptinin plasentada üretilen leptin reseptörüne duyarsızlığı sonucu geliştiğine inanmaktadırlar (83). Laivuori ve arkadaşları da aynı görüşü desteklemektedirler (93).

Gebeliğin 2 trimestrinde yükselen leptin düzeylerinin başlıca kaynağının, net olmamasına karşın, adipoz doku artışı ve plasental üretime bağlı olduğu bilinmektedir. Ayrıca gebelikte yükselen östradiol, HCG ve insüline bağlı olarak serum leptin düzeylerinin arttığı savunulmaktadır (54). Bu bilgiler ışığı altında; gebelikte leptinin, fetal gelişimde önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir (21).

Serum leptin konsantrasyonunun gebeliğin 6-8 haftasından terme kadar (38-40 haftaya kadar) sürekli arttığı, özellikle 2. trimesterde belirgin artış gösterdiği ve doğumdan sonra maternal serum leptin seviyesinin dramatik olarak azaldığı tespit edilmiştir (18,19,20,21). Daha önceki çalışmalarda da olduğu gibi, çalışmamızda da serum leptin konsantrasyonlarının ilk trimesterden itibaren terme kadar artış gösterdiği, 2. trimesterde ve özellikle miada yakın dönemde bu artışın belirginleştiği; ve doğumdan sonra belirgin olarak düştüğü saptanmıştır (18,19,20,22,80,94).

Miad ve preterm yenidoğanların leptin seviyelerinin postnatal değişikliklerini araştıran çalışmalarda; prematür yenidoğanların, miad yenidoğanlara göre serum leptin konsantrasyonları daha düşük saptanmıştır (77,95). Buna neden olarak plasental leptin gen ekspresyonunun prematürlerde term gebeliklere göre azalması gösterilebilmektedir (19).

Normal veya prematür yenidoğanların umbilikal kord kanı leptin konsantrasyonlarına annenin sigara içimi ve doğum ağırlığının etkisi ile ilgili Mantzoros ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, düşük doğum ağırlığı ve annenin sigara içiminin leptin konsantrasyonlarında azalmaya yol açtığı ve bu etkinin prematürlerde daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Çünkü prematürite, annenin sigara içimi ve düşük doğum ağırlığı nöroendokrin disfonksiyona yol açarak perinatal mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır (77)

Geary ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise annenin sigara içimi ile umbilikal kord leptin konsantrasyonları arasında korelasyon gösterilememiştir (54).

Bizim çalışmamızda da, prematür yenidoğanlarla, miad yenidoğanlar arasında serum leptin konsantrasyonları ile olan ilişki anlamlı bulunmamıştır. Annenin sigara içiminin serum leptin konsantrasyonlarında bir miktar azalmaya yol açmakla birlikte, anlamlı bir korelasyon tespit edilememiş; ve bunun özellikle prematürlerde daha belirgin olduğu çalışmamızda gösterilememiştir. Bu, yeterli sayıda hasta popülasyonunun olmaması ile açıklanabilir.

İlk trimesterde spontan abortus yapan gebelerde serum leptin konsantrasyonlarının miad gebelere göre düşük olarak saptanması, serum leptin konsantrasyonlarının terme kadar sürekli arttığı görüşünü desteklemektedir (80). Zira, normal sağlıklı gebelikte maternal yağ depoları 2. trimester sonuna doğru hızlı bir artış gösterir; buna bağlı olarak yağ depolarının mobilizasyonu sonucu fetal gelişimin hızlanması söz konusudur (22). Yine leptin gebeliğin 30 haftasından itibaren fetal dolaşımında tespit edilmektedir ve fetal yağ dokusuna paralel olarak miada doğru en yüksek seviyeye ulaşmaktadır (96)

Bu bilgiler ışığı altında; gebelikte leptinin, fetal gelişimde önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir (10,21) Yapılan hayvan deneyli çalışmalarda maternal periferal leptin konsantrasyonlarının, plasental leptin m-RNA düzeyleri ile pozitif; gestasyonel yaş (gebelik haftası) ile negatif korelasyonu bu görüşü desteklemektedir (11). Özellikle yüksek riskli gebeliklerde, serum leptin konsantrasyonlarının obezite ve fazla kilo alımının risklerini önceden tahmin edebilmede prenatal takipte kullanılabilecek bir parametre olabileceği bildirilmektedir (97).

Gebeliğin en önemli nutrisyonel problemi obezitenin oluşturduğu komplikasyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır Çünkü gebelikte başlıca maternal enerji kaynağının adipoz doku olduğu bilinmektedir (53) Obez gebelerde kronik hipertansiyon ve diabetes mellitus (DM) gibi maternal medikal komplikasyonların sıklığı artmış olarak bildirilmektedir Hatta bazı otörler, obez gebelerde preeklamsi için artmış risk olduğunu belirtmişlerdir (53). Obez gebelerin bebeklerinde makrozomi (>4000gr) insidensi artmakta, düşük doğum ağırlığı (<2500) insidensi azalmaktadır.

Leptinin, özellikle gebeliğin ileri evresinde yağ depolarını hacim olarak genişleterek maternal enerji ihtiyacını karşılayabileceği; yine aynı şekilde doğumda ve laktasyonda enerji regülasyonunda rol oynayabileceği bildirilmektedir (98,99,100).

Gebelikte, annenin vücut kilosundaki önemli değişiklikler, vücut yağ dokusunda sodyum ve su retansiyonuna bağlı olarak gelişmekle birlikte, maternal ve fetal değişikliklerin yağ dokusundaki düzenleyici mekanizması çok net bilinmemektedir (80)

Yapılan çalışmalarda gebelikte yağ dokusunun artması, serum leptin konsantrasyonunun artmasına neden olmaktadır (20,54,101). Bizim çalışmamızda da vücut yağ oranı belirleyicisi olarak BMI'yi 30 ve üzerinde saptanan 9 gebenin 3 tanesinde serum leptin düzeyleri ortalamalara göre yüksek tespit edilmiştir.

Obez insanların büyük çoğunluğunda yağ dokusu miktarı ve buna bağlı olarak ob gen miktarı artmaktadır; bu da leptin seviyelerinde yükselmeye neden olmaktadır (54). Shaarawy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yüksek serum leptin düzeylerinin maternal obezite ile ilişkili olduğu ve bu durumun intrauterin ve erken neonatal dönemde fetus için risk oluşturabileceği belirtilmektedir (102).

Shekhawat ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışma, bu bulgunun aksini göstermektedir. Yani maternal obezitenin umbilikal kord kanı leptin düzeyinde etkili olmadığı; exojen maternal steroidlerin, neonatal leptin konsantrasyonunu arttırdığı belirtilmektedir (103) Bizim çalışmamızdan elde edilen bulgulara göre maternal obezite ile umbilikal kord kanı leptin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon gösterilememiştir. Bunun çalışmaya alınan gebe sayısının yeterli olmaması sonucuna bağlı olduğu düşünülmektedir.

Obezitedeki problemin, leptine karşı azalmış sensitivite (leptin rezistansı) olduğu, fakat leptin sinyali ile ilgili olası problemin leptin transportu, sinyal taşınmasında postreseptör defekt veya bozulmuş efektör sistem ile ilgili olabileceği ileri sürülmektedir (33).

Gebelikteki çeşitli hormonların adipoz dokuda leptin üretimini stimüle ettiğini destekleyen bulgular mevcuttur (104). Bunlardan Growth hormon, glukokortikoidler, insülin ve özellikle plasental hormon olan HPL'nin, karbonhidrat metabolizmasındaki düzenleyici etkileri ile, fetus gelişiminde gerekli olan glukoz alımının optimal düzeyde tutulması mümkün olabilecektir. Gebelikteki tüm bu metabolik ve hormonal düzenlemelerde leptinin de önemli rolü olduğu bilinmektedir (81,105).

İnsülinin, leptin ekspresyonunun potent stimülatörü olduğu ve bu ekspresyonun β adrenerjik agonistler, c-AMP ile azaldığı gösterilmiştir (16,29). İntrasellüler c-AMP'yi arttıracak durumlarda leptinin, pankreatik β hücrelerinden (INS-1) insülin salgılanmasını inhibe ettiğini gösteren görüş, leptinin insülin üreten hücrelerden insülin salgılanmasını inhibe etmek için c-AMP protein kinaz-A yolunu kullandığını desteklemektedir (106,107).

Leptinin, pankreatik β hücrelerinden insülin salgılanmasının regülasyonu ve adipositlerde ve iskelet kasında enerji metabolizması ve insülin etkisinin regülasyonu gibi multipl periferik etkilerinin de olduğu son çalışmalarla saptanmıştır (16,108). Leptinin özellikle iskelet kasındaki direk etkisiyle glukoz metabolizmasında düzenleyici rolü olduğu bilinmektedir (109).

Gebelikte artan kortizole bağlı olarak adipoz dokuda leptin ekspresyonu artmaktadır. Kısa süreli dexametazonla tedavi insülin sensitivitesinde azalmaya ve dolaşımdaki leptin konsantrasyonlarında artmaya neden olmaktadır. Ancak insülin sensitivitesindeki değişikliklerin derecesinden bağımsız olarak dolaşımdaki leptin konsantrasyonları artmaktadır (101).

Leptinin insülin ile ilişkisinden yola çıkarak gebelikte de metabolik kontrolde önemli bir hormon olduğu ve bu nedenle özellikle diabetik gebelerdeki rolü üzerinde durulmaktadır (110).

Diabetik gebede, maternal dolaşımdaki leptin seviyelerinin modifikasyonu olmaksızın venöz kord kanında leptin ve insülin konsantrasyonunun artmış olması plasentanın leptin sentezinde düzenleyici rolü olduğunu göstermektedir. Bu düzenlemede insülinin de kritik rolünün olduğu bilinmektedir (111)

Umbilikal kord plazma leptin konsantrasyonlarının, diabetik annelerin yenidoğanlarında nondiabetik anne yenidoğanlarına göre daha yüksek olarak saptanması, diabetik gebelerin genellikle obez olmaları ve özellikle plasental leptinin önemli bir göstergesi ile açıklanabilir (110).

Ancak bizim çalışmamızda diabet tespit edilen 2 hastanın umbilikal kord kanı leptin düzeyleri normale göre yüksek olmasına rağmen, bu bulgu istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir.

Diabetik anne yenidoğanlarının umbilikal kord plazma leptin seviyelerinin yüksek olması, fetal leptin metabolizmasında fetal insülin düzenlemelerinin yansması olarak düşünülebilir ve bu da maternal diabetin fetal leptin metabolizmasına etki ettiğini göstermektedir (110,105). Bizim çalışmamızda, açlık insülin düzeyleri ile tüm serum ve umbilikal kord leptin düzeyleri arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Bunun, diabetik gebe grubunun sayısal olarak yeterli olmamasına bağlı olduğu düşünülmektedir

Dolaşımdaki insülin seviyelerindeki küçük değişikliklerde leptinin glukoz toleransına etkisi, leptin düzeyleri ile açlık insülin seviyeleri arasındaki anlamlı ilişkide gösterilmektedir (112). Çünkü glukoz toleransına etki, artmış vücut yağ kitlesi ve/veya yağ dağılımı ile sıkı ilişkilidir; adipoz doku derivesi olan leptinin de insülin ile etkileşimi glukoz toleransındaki önemini göstermektedir (112)

Noninsülin DM'lu hastaların yenidoğanlarında, insülin rezistansının yüksek serum leptin seviyeleri ile korele olması ve bu hastaların çocuklarındaki farklı serum leptin seviyeleri, serum leptin seviyelerindeki insülin duyarlılığı ve farklı yağ dokusu rolüne bağlanmaktadır. İnsülin dirençli fenotip ve insülin sekresyonundaki defekt fenotipinin bu farklılıkta rol oynadığı belirtilmektedir (113).

Ancak çalışmamızda, toplam 95 gebeden 5 tanesinde, standart 50gr OGTT (oral glukoz tolerans testi) kabul edilebilir değerlerin üzerinde saptandığı için, test 100gr ile tekrarlanmış; bu hastalardan da sadece 2 tanesinde gestasyonel diabetes mellitus tespit edilmiştir. Gestasyonel diabet tespit edilen bu 2 hastada özellikle maternal serum leptin düzeyleri normale göre yüksek saptanmıştır. Bu bulgu istatistiki anlam ifade etmemekle birlikte, daha geniş serilerde anlamlı olabileceği düşünülmektedir. 95 gebenin açlık insülin değerlerinin tüm leptin değerleri ile olan ilişkisinde anlamlı bir istatistiksel korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$)

Festa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, normal glukoz toleransı gösteren gebelerle karşılaştırıldığında gestasyonel diabetes mellitusta relatif hipoleptinemi geliştiği gösterilmiştir (114). Reiterer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada insülin konsantrasyonlarındaki postprandial artışın serum leptin konsantrasyonlarında artışa neden olmadığı saptanmıştır. Ancak yine de bu görüş, insülin sekresyonunun uzun dönem kronik stimülasyonun leptin sentezini değiştirebileceği ihtimalini ortadan kaldırmamaktadır (35).

Gestasyonel diabetes mellitusta fetusun hiperglisemik ortama minimal maruz kalmasına yönelik olarak insülin tedavisi için gerekli olan maternal glisemik kriter, açlık kan şekerinin 95mg/dl üzerinde olması şeklinde ifade edilmektedir (115,116).

Stock ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada normal veya diabetik gebelerde plazma leptin seviyelerinin yüksekliği benzer bulunmuştur; leptin seviyeleri ile BMI ve gebelikte kilo alımı arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (117).

Kulik-Rechberger ve arkadaşları ile Shaarawy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda, maternal serum leptin konsantrasyonları ile gestasyonel yaş, gestasyonel ağırlık ve BMI arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (84,102).

Bu çalışmada da önceki çalışmalarda belirtildiği gibi, her ne kadar maternal serum leptin konsantrasyonları ile BMI arasında belirgin bir korelasyon gösterilememişse de, kilo artışı ile maternal serum leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmış ve normal veya diabetik gebelerde plazma leptin düzeylerinin yüksekliği benzer bulunmuştur.

Gebelikte yükselen leptin seviyelerinin postpartum süt üretiminin regülasyonunda rol oynayabileceği; buradan hareketle yenidoğanda obezite gelişimindeki mekanizmalar ile neonatal metabolizmanın aydınlatılabileceği bildirilmektedir (118). Ayrıca leptinin erken yenidoğan döneminde kilo alımının düzenlenmesinde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (119).

Önceki çalışmalarda, umbilikal kord plazma leptin konsantrasyonunun yenidoğan kilo alımı ile olan sıkı ilişkisinin saptanması, normal fetal leptin metabolizmasının bağımsız yansımaları göstermektedir (36,110). Umbilikal kord leptin seviyeleri ile yenidoğan kilosuna arasındaki korelasyon, leptinin iştah ve enerji kullanımının modülasyonunda önemli rolü olduğunu göstermektedir (110)

Umbilikal kord kanı leptin konsantrasyonları, maternal serum leptin konsantrasyonlarından başka, kord kanı insülin konsantrasyonları, hatta plasental ağırlık ile de ilişkili bulunmuştur (120). Bu nedenle serum leptin düzeylerinin plasental ağırlıkla olan ilişkisi çalışmamızda araştırılmış; ancak anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir. Dotsch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da plasental leptin ekspresyonu ile plasental ağırlık arasında ilişki belirlenememiştir (19).

Ayrıca yine Schubring ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada plasental ağırlık ile maternal serum leptin düzeyleri arasındaki negatif korelasyon, Geary ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada gösterilememiştir (54)

Yine umbilikal kord kanı leptin konsantrasyonu, maternal serum konsantrasyonundan düşük olarak saptanmış; doğum ağırlığı ve BMI ile pozitif korelasyonu gösterilmiştir (103,121).

Başka bir çalışmada ise, umbilikal kord leptin konsantrasyonları, maternal serum leptin konsantrasyonlarından düşük bulunmakla birlikte; ilginç olarak maternal serum leptin konsantrasyonları ile maternal yaş, BMI ve kilo artışı arasında korelasyon gösterilememiştir (122).

Çalışmamızda önceki çalışmalardan farklı olarak, hem maternal serum leptin düzeyleri ve hem de umbilikal kord leptin düzeyi ile yenidoğan doğum ağırlığı arasında belirgin bir korelasyon saptanmamıştır. Bu, çalışmamızda yeterli sayıda gebe olmaması ile açıklanabilir

Ancak bir çalışmada, umbilikal kord kanı leptin düzeyinin, doğum ağırlığı ve 2. trimester maternal serum leptini ile pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (102). Serum leptin düzeylerinin, fetal vücut kilo artışı ile korele olması, intrauterin gelişme geriliğinde leptinin önemini göstermektedir (120,123).

Bir çalışmada, intrauterin gelişme geriliği ile doğan çocuklarda büyüme-gelişme sırasında yüksek serum leptin konsantrasyonları saptanmıştır (124). Önceki çalışmalarda normalde BMI ile leptin seviyeleri arasında izlenen korelasyon IUGR ile doğan çocuklarda izlenmemiştir. Buradan hareketle IUGR'lı yenidoğanların büyümeyi sağlamak için adaptif bir leptin rezistansı geliştirdiği savunulmaktadır (124,125). Gebelikte artan serum leptin konsantrasyonu sonucu gelişen leptin rezistansının ise, fetal gelişim üzerinde olumsuz bir metabolik etkiye yol açmadığı gösterilmiştir (20,101)

Sağlıklı yenidoğanların umblikal kord kanında saptanan leptin konsantrasyonları SGA'lı yenidoğanlarda, AGA'lı veya LGA'lı yenidoğanlardan daha düşük olarak bulunmuştur (120,123). Başka bir çalışmada umblikal kord leptin düzeyleri ile SGA'lı ve AGA'lı yenidoğanlar arasında fark olmamakla birlikte, kord kanı leptin düzeyleri LGA'lı yenidoğanlarda AGA'lı yenidoğanlarda yüksek saptanmıştır (105).

Bu çalışmada da 2500 gr altında doğum yapan 4 hastadan 2'sinde saptanan SGA'lı bebeklerin annelerinde serum leptin düzeylerinde normale göre belirgin bir azalma olmakla birlikte anlamlı bir istatistiksel korelasyon tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Plazma plazminojen aktivatör inhibitör-1, adipoz dokuda üretilen ve aterosklerotik komplikasyonlarla birlikte olan protrombotik faktördür. Plazminojen aktivatör inhibitör-1 ile leptin arasında, -plazma insülin ve metabolik parametreler gibi bilinen değişkenlerin etkisi gözardı edildiğinde sıkı bir ilişki mevcut olduğu saptanmıştır. Bu, obez kadınlarda leptinin plazminojen aktivatör inhibitör-1 üzerindeki potansiyel arttırıcı etkisini göstermesi açısından önemlidir (126).

Dolayısıyla preeklamsi fizyopatolojisinde suçlanan tromboxan ve prostosiklin arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkan tromboza eğilim ve buna bağlı olarak gelişen plasental kan akımındaki azalma ile leptin arasında ilişki üzerinde durulmaktadır (12,127). Ayrıca yine preeklamsi patogenezinde önemle üzerinde çalışılan vazospazm ve periferik vasküler rezistans artışının umblikal arter doppler indexine RI'nın artması şeklinde yansması ile serum leptin seviyeleri arasındaki ilişki, leptinin preeklamsi etyopatolojisindeki önemini göstermektedir (128).

Leptinin ve hipotalamik düzeyde leptin mediatörü olan NPY'nin sağlıklı ve preeklantik gebelerde kan basıncının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Çünkü leptinemi ile sağlıklı ve preeklantik gebelerin her ikisinde de sistolik, diastolik ve ortalama arteriel basınçlar (MAP) arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir (108,129)

Bizim çalışmamızda da gebeliğin 18-26. haftalar arasında RI (rezistans index) değeri normalden yüksek saptanan 3 hastada maternal serum leptin konsantrasyonlarının belirgin yüksek olarak tespiti, preeklamsinin erken gebelik haftasında, henüz ciddi komplikasyon oluşturmadan preeklamsi tanısına yönelik önemli bir hormonal parametre olarak değerlendirilebileceğini; ancak bunun için daha geniş serilerde prospektif çalışmalarla teyidinin gerekliliğine ihtiyaç olduğunu göstermektedir

Leptinin, özellikle gebeliğin oluşturduğu ciddi bir komplikasyon olan preeklamsi patogenezinde suçlanan diğer plasental kaynaklı maddeler gibi (steroid hormonlar, eikosonoidler ve sitokinler) rol oynayabileceği sonucuna varılmaktadır (12,127). Çünkü maternal plazma leptininin preeklamside arttığı ve fetal kord leptin konsantrasyonları ile pozitif korelasyon gösterdiği önceki çalışmalarla gösterilmektedir (130) Diğer çalışmalarda da olduğu gibi çalışmamızda da, her ne kadar maternal serum leptin düzeyleri ile özellikle rezistans index (RI) arasındaki ilişki belirgin değilse de (131,132); preeklantik gebelerde normal sağlıklı gebelere göre, maternal serum leptin seviyeleri ile özellikle ortalama arteriel basınçları (MAP) arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (133,134). Yine çalışmamızda MAP yüksek olarak tespit edilen 6 gebenin 1 tanesi dışında umbilikal kord leptin seviyeleri de ortalamalara göre yüksek bulunmuştur

Plazma leptin düzeyleri gestasyonel yaş ve BMI eşit normal gebelerle karşılaştırıldığında, preeklamside anlamlı olarak yüksektir (127) Preeklamsi hipertansif bir bozukluktur ve geç gebelikte özellikle plasental hipoksi ve disfonksiyon ile birlikte (127). Normal gebelerle karşılaştırıldığında leptin m-RNA seviyelerinin preeklamtik gebelerde artığı saptanmıştır (127)

Preeklamtik gebelerde normal sağlıklı gebelere göre, maternal serum leptin seviyeleri, umbilikal kord kan düzeyleri ve amniotik sıvı leptin seviyeleri belirgin olarak yüksektir (133,134)

Leptin sekresyonunun, standart trofoblastik hücre kültürü (%20'lik Oksijen) ile karşılaştırıldığında, hipoksik trofoblastik hücre kültüründe arttığı gösterilmiştir (127). Bu bulgu, preeklamsi etyopatogenezinde suçlanan plasental kan akımının azalması, hipoksi ve iskemi ile giden birtakım değişikliklerde leptine karşı gelişen rezistans mekanizmasının sorumlu tutulabileceği görüşünü desteklemektedir. Bu görüş gebe ratlarda yapılan çalışmalarda, gebelikte ve laktasyonda hipotalamustaki leptin reseptör subtiplerinin m-RNA seviyelerinin düzenlenmesinde adaptif bir leptin rezistansının gelişmesi ile açıklanabilmektedir (135) .

Ayrıca bu çalışmada da anlamlı bir istatistiksel korelasyon saptanamamakla birlikte sigara içen gebelerde serum leptin konsantrasyonlarının ortalamalara göre bir miktar yüksek saptanması, leptin sekresyonunun hipoksik ortamda artmasını destekleyen bir bulgudur

Leptin seviyelerinin fetal cinsiyet ile olan ilişkisini araştıran çalışmalarda, leptin seviyeleri ile testesteron düzeyleri arasında negatif korelasyondan yola çıkarak, yenidoğan kız çocuklarında leptin seviyelerinin daha yüksek olarak saptandığı belirtilmektedir. Gomez, Ertl ve arkadaşlarının yaptıkları farklı çalışmalarda sırasıyla 126 ve 53 vakalık serilerde kız çocuklarında erkek çocuklara göre leptin seviyelerinin yüksek olduğu rapor edilmektedir (96,136).

Yine Schubring ve arkadaşlarının yaptığı geniş serili bir araştırmada kız çocuklarında leptin seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmekle birlikte, literatürde çelişkili yayınlar mevcuttur (21). Zira Shekhawat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada umbilikal kord kanı leptin düzeyleri ile fetal cinsiyet arasında fark olmadığı belirtilmektedir (103).

Kız ocuklarında leptin düzeylerinin yüksek olmasının nedeni, testesteron düzeylerinin leptin seviyeleri üzerinde supresör etkisine bağlanabilmektedir (136). Ancak bunun ilerdeki çalışmalarda hangi mekanizmalarla geliştiğinin saptanması gerekmektedir. Çalışmamızda da yenidoğan cinsiyeti ile serum leptin seviyeleri arasında belirgin bir korelasyon saptanmamıştır.

Leptinin, vücuttaki hormonal ve metabolik düzenlemelerde hangi mekanizmalarla etki ettiğinin gelecekteki çalışmalarla daha iyi anlaşılması ve aydınlatılması, ayrıca rekombinant gen teknolojisindeki gelişmelerin erken yenidoğan dönemi ve hatta pubertal dönemde kilo alımı ve metabolizma ile ilgili problemlere ışık tutacağına inanılmaktadır. Zira rekombinant gen- teknolojisindeki gelişmelerin bir yansıması olarak, intrauterin hayatta fetal gelişimi olumsuz etkileyebilecek faktörler ortadan kaldırılabilir.

SONUÇ

Çalışmamızda; ilk defa obez farelerde tespit edilip, primer olarak adipoz dokudan ve ayrıca plasental dokudan da salgılandığı gösterilen protein yapısında bir hormon olarak leptinin, özellikle fetal gelişimde nasıl ve ne şekilde etkilerinin olduğu; dolayısıyla perinatal morbidite ve mortaliteye nasıl etki edebileceği, gebelikte yükselen diğer hormonal parametreler gibi rutin antenatal takipte tanısal test olarak kullanılıp-kullanılmayacağı araştırılmıştır.

Ayrıca literatürdeki diğer çalışmalara paralel olarak leptinin, gebeliğin oluşturduğu ciddi komplikasyonların (preeklamsi, DM, IUGR) mümkün olabildiğince erken gebelik haftasında tespitine yönelik, bir hormonal marker olup-olmadığı araştırılmıştır. Zira bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak serum leptin düzeylerinin gebeliğin başından itibaren terme kadar belirgin şekilde arttığı ve özellikle doğum sonrası azaldığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada preeklamsi tanısında önemli bir parametre olan MAP yüksekliği saptanan 6 olgunun maternal serum leptin değerlerinin ortalamalara göre yüksek olarak saptanması ve yine erken gebelik haftasında bakılan rezistans index (RI) değeri yüksek saptanan 3 olgunun, ortalama serum leptin değerlerinin ortalamalara göre yüksek olarak tespiti; leptinin, preeklamsi tanısında yol gösterici olduğunu, ancak bunun için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Yine çalışmamızda, önceki çalışmalarla korele olarak 100gr OGTT uygulanarak tespit edilen 2 gestasyonel diabetli hastanın ortalama maternal serum leptin düzeylerinin normale göre yüksek olması, gestasyonel diabet hakkında leptinin önemine yönelik olarak bir fikir vermektedir. Çünkü her ne kadar açlık insülin düzeyi ile leptin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki çalışmamızda gösterilememişse de; leptinin özellikle karbonhidrat ve yağ metabolizmasındaki düzenleyici etkisi bilinmektedir.

Dolayısıyla maternal obezite gibi diabet için riskli gebelerde nutrisyonel durumun ve buna bağlı metabolik dengenin kontrolünde leptinin önemi üzerinde durulmaktadır. Çalışmamızda da tespit edildiği gibi, antenatal takip kapsamında özellikle gebelikte kilo artışı ile maternal serum leptin düzeyi arasındaki ilişki, leptinin gebelikte önemli bir parametre olduğunu ve fetal gelişim ile erken postnatal dönemdeki metabolizmadan sorumlu tutulabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmada önceki çalışmalardaki bulgulara benzer olarak SGA'lı yenidoğanlar ile düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlardaki serum leptin düzeyleri düşük olarak saptanmakla birlikte, anlamlı bir istatistiksel korelasyon gösterilememiştir.

Ayrıca önceki çalışmalarda saptanan annenin sigara içiminin serum leptin konsantrasyonlarında azalmaya yolaçtığı ve bunun prematür yenidoğanlarda daha belirgin olduğu görüşü, bu çalışmada belirgin olarak tespit edilememiştir. Ancak yine de düşük serum leptin düzeylerinin özellikle IUGR takibinde kullanılabilecek bir parametre olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmanın sonucuna göre gebelik haftasına göre term veya preterm doğum arasında ve doğum şekli (sezaryan ve normal spontan vaginal doğum) ile serum leptin düzeyleri arasında belirgin bir ilişki saptanamamıştır.

Bu çalışmadan elde edilen bulgulara göre leptinin antenatal takipte önemli olabileceği, ancak bunun daha geniş serilerde prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekliliği sonucu ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışmadan yola çıkarak leptinin tüm gebelerde veya yüksek riskli gebelerde ciddi komplikasyonların tespitine yönelik olarak rutin tarama testi olarak kullanılması tartışmaya ve ilerdeki çalışmalara açık bir konudur.

ÖZET

Bu çalışmada ilk defa obez farelerde saptanan protein yapısında bir hormon olan ve başlıca adipoz doku yanısıra plasenta da üretildiği gösterilen leptinin, gebelikte maternal metabolizmadaki etkileri ve buna bağlı olarak fetal gelişimdeki rolü araştırılmıştır

Obez gen ürünü olan leptinin, enerji ve yağ metabolizması ile diğer fizyolojik süreçlerdeki rolünün gebelikte ne gibi katkılarının olduğu, özellikle DM'un fizyopatolojisinde insülinle etkileşiminden başka, preeklamsi ve IUGR gibi yüksek riskli gebeliklerdeki etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla gebeliğin geç 2.trimestr, doğumda umbilikal kord ve doğum sonrası maternal serum leptin düzeyleri yaş, parite ve sigara içimi gibi demografik özellikler ve kilo artışı, BMI, MAP, doppler indexleri (özellikle RI), OGTT, neonatal ağırlık ve plasental ağırlık ile karşılaştırılmıştır. Zira bu çalışmada da önceki çalışmalara paralel olarak serum leptin düzeyinin gebeliğin başından itibaren terme kadar belirgin bir artış gösterdiği ve doğumdan sonra azaldığı gösterilmiştir

Bu çalışmadan elde edilen verilere göre preeklamsi ve gestasyonel diabetli gebelerde serum leptin düzeyinin ortalamalara göre yüksek, IUGR'lı gebelerde ise düşük olarak saptanması; serum leptin düzeyinin antenatal takipte yol gösterici olduğunu, maternal ve perinatal mortalite ve morbiditede katkısı olabileceğini, ancak bunun daha geniş serilerde prospektif çalışmalarla ispatlanmasının gerekli olduğunu göstermektedir

KAYNAKLAR

1. Kişnişçi A.H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu L.S Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi 1996 2:4; 242-253.
2. Queenan T. J, Hobbins C. J. Yüksek Riskli Gebeliklerde Tanı ve Tedavi Protokolleri. Çeviri Editörü:Güner H 3 Baskı 1998 2:8;51
3. Scott R.J, DiSaia J.P, Hammond B.C, Spellacy N.W. Obstetrik ve Jinekoloji Çeviri Editörü: Erez S. 6. Baskı 1990 7;143-149
4. Cunningham G.F, MacDonald C.P, Gant F.N, Leveno J. K, Gilstrap C.L, Hankins D.V.G, Clark L.S. Williams Obstetrics 20th Ed 1997 3:9;227-229
5. Cunningham G.F, MacDonald C.P, Gant F.N, Leveno J. K, Gilstrap C.L, Hankins D.V.G, Clark L.S. Williams Obstetrics 20th Ed 1997 3:9;231-232
6. Heger S, Partsch C.J, Peter M, Blum W.F, Kiess W, Sippell W.G. Serum leptin levels in patients with progressive central precocious puberty *Pediatr Res* 1999 Jul;46(1):71-5
7. Helland I.B, Reseland J.E, Saugstad O.D, Drevon C.A. Leptin levels in pregnant women and newborn infants: gender differences and reduction during the neonatal period. *Pediatrics* 1998 Mar;101 (3) :E12
8. Barb C.R. The brain-pituitary-adipocyte axis: role of leptin in modulating neuroendocrine function *J Anim Sci* 1999 May : 77(5);1249-57
9. Marti A, Berraondo B, Martinez J.A. Leptin:physiological actions. *J Physiol Biochem* 1999 Mar;55(1);43-9
- 10.Hoggard N, Hunter L, Duncan J.S, Williams L.M, Trayhurn P, Mercer J.G. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997 Sep 30;94(20);11073-8

11. Henson MC, Castracane VD, O'Neil JS, Gimpel T, Swan KF, Green AE, Shi W. Serum leptin concentrations and expression of leptin transcripts in placental trophoblast with advancing baboon pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Jul ;84(7):2543-9
12. Williams MA, Havel PJ, Schwartz MW, Leisenring WM, King IB, Zingheim RW, Zebelman AM, Luthy DA. Pre-eclampsia disrupts the normal relationship between serum leptin concentrations and adiposity in pregnant women. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999 Apr;13(2):190-204
13. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K. Nonadipose tissue production of leptin; leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997 Sep;3(9):1029-33
14. Senaris R, Garcia-Caballero T, Casabiell X, Gallego R, Castro R, Considine RV, Dieguez C, Casanueva FF. Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinology* 1997 Oct;138(10):4501-4
15. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese human. *N. Engl. J Med.* 1996 334: 292-295,
16. Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME. The biology of leptin: a review. *J Anim Sci* 1998 May 76:5 1405-20
17. Richards MP, Ashwell CM, McMurtry JP. Analysis of leptin gene expression in chickens using reverse transcription polymerase chain reaction and capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence detection. *J Chromatogr A* 1999 Aug 20;853(1-2):321-35
18. Schubring C, Prohaska F, Prohaska A, Englaro P, Blum W, Siebler T, Kratzsch J, Kiess W. Leptin concentrations in maternal serum and amniotic fluid during the second trimester: differential relation to fetal gender and maternal morphometry. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999 Oct 86(2):151-7

19. Dotsch J, Nusken KD, Knerr I, Kirschbaum M, Repp R, Rascher W. Leptin and neuropeptide Y gene expression in human placenta: ontogeny and evidence for similarities to hypothalamic regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Aug;84(8):2755-8.
20. Stejskal D, Ruzicka V, Novak J, Jedelsky L, Bartek J, Horalik D. Serum leptin in women during the third trimester of pregnancy. *Vnitr Lek* 1998 Oct;44(10):593-7.
21. Schubring C, Englaro P, Siebler T, Blum WF, Demirakca T, Kratzsch J, Kiess W. Longitudinal Analysis of Maternal Serum Leptin Levels during Pregnancy, at Birth and Up To Six Steroids and Umbilical Cord Blood Leptin Levels. *Horm Res* 1998 Nov;50(5):276-283.
22. Sattar N, Greer IA, Pirwani I, Gibson J, Wallance AM. Leptin levels in pregnancy: marker for fat accumulation and mobilization? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998 Mar;77(3):278-83.
23. Coutant R, Lahlou N, Bouvattier C, Bougneres P. Circulating leptin level and growth hormone response to stimulation tests in obese and normal children. *Eur J Endocrinol* 1998 Dec;139(6):591-7.
24. Sinha MK, Caro JF. Clinical aspects of leptin. *Vitam Horm* 1998 54: 1-30.
25. Wolthers OD, Heuck C, Skjaerbaek C. Diurnal rhythm in serum leptin. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999 Nov-Dec;12(6):863-6.
26. Casanueva FF, Dieguez C. Neuroendocrine regulation and actions of leptin. *Front Neuroendocrinol* 1999 Oct;20(4):317-63.
27. Michael R, Rudolph LL. The role of leptin in human physiology. *The New England Journal of Medicine* 1999 Sep;341(12):913-914.
28. Solano JM, Jacobson L. Glucocorticoids reverse leptin effects on food intake and body fat in mice without increasing NPY mRNA. *Am J Physiol* 1999 Oct;277(4 Pt 1): E708-E716.

29. Ruige JB, Dekker JM, Blum WF, Stehouwer CD, Nijpels G, Mooy J, Kostense PJ, Bouter LM, Heine RJ. Leptin and variables of body adiposity, energy balance, and insulin resistance in a population-based study. The Hoorn Study. *Diabetes Care* 1999 Jul;22(7):1097-104
30. Nakai Y, Hamagaki S, Kato S, Seino Y, Takagi R, Kurimoto F. Leptin in women with eating disorders. *Metabolism* 1999 Feb;48(2):217-20.
31. Nakai Y, Hamagaki S, Kato S, Seino Y, Takagi R, Kurimoto F. Role of leptin in women with eating disorders. *Int J Eat Disord* 1999 Jul;26(1):29-35
32. Delavaud C, Bocquier F, Chilliard Y, Keisler DH, Gertler A, Kann G. Plasma leptin determination in ruminants: effect of nutritional status and body fatness on plasma leptin concentration assessed by a specific RIA in sheep. *J Endocrinol* 2000 May;165(2):519-526.
33. Nedvidkova. Leptin. *Cesk Fysiol* 1997 Dec 46:4 182-8
34. Brabant G, Horn R, von zur Muhlen A, Mayr B, Wurster U, Heidenreich F, Schnabel D, Gruters-Kieslich A, Zimmermann-Belsing T, Feldt Rasmussen U. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia* 2000 Apr;43(4):438-42
35. Reiterer EE, Sudi KM, Mayer A, Limbert-Zinterl C, Stalzer-Brunner C, Fuger G, Borkenstein MH. Changes in leptin, insulin and body composition in obese children during a weight reduction program. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999 Nov-Dec;12(6):853-62.
36. Clapp JF 3rd, Kiess W. Cord blood leptin reflects fetal fat mass. *J Soc Gynecol Investig* 1998 Nov- Dec;5(6):300-3.
37. Cameron ND, Penman JC, McCullough E. Serum leptin concentration in pigs selected for high or low daily food intake. *Genet Res* 2000 Apr;75(2):209-13
38. Bray GA, York DA. The MONA LISA hypothesis in the time of leptin. *Recent Prog Horm Res* 1998;53:95-117;discussion 117-8

39. Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 1999 Feb;20(1):68-100
40. Speroff L, Glass HR, Kase GN. Çeviri Editörü: Erk A 5. Baskı. *Klinik Jinekolojik Endokronoloji ve İnfertilite* 1996;2(19):651-663.
41. Suga A, Hirano T, Kageyama H, Kashiba M, Oka J, Osaka T, Namba Y, Tsuji M, Miura M, Adachi M, Inoue S. Rapid increase in circulating leptin in ventromedial hypothalamus-lesioned rats: role of hyperinsulinemia and implication for upregulation mechanism. *Diabetes* 1999 Oct;48(10):2034-8.
42. Gainsford T, Alexander WS. A role for leptin in hemopoieses? *Mol Biotechnol* 1999 Apr;11(2):149-58.
43. Baskin DG, Schwartz MW, Seeley RJ, Woods SC, Porte D Jr, Breininger JF, Jonak Z, Schaefer J, Krouse M, Burghardt C, Campfield LA, Burn P, Kochan JP Leptin receptor long-form splice-variant protein expression in neuron cell bodies of the brain and Co-localization with neuropeptide Y m-RNA in the arcuate nucleus. *J Histochem Cytochem* 1999 Mar; 47(3):353-62
44. Dawson R, Pellemounter MA, Millard WJ, Liu S, Eppler B. Attenuation of leptin-mediated effects by monosodium glutamate-induced arcuate nucleus damage. *Am J Physiol* 1997 Jul;273(1pt 1):E202-6
45. Stoving RK, Vinten J, Handberg A, Ebbesen EN, Hangaard J, Hansen-Nord M, Kristiansen J, Hagen C Diurnal variation of the serum leptin concentration in patients with anorexia nervosa *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998 Jun;48(6):761-8
46. Matsuda J, Yokota I, Tsuruo Y, Murakami T, Ishimura K, Shima K, Kuroda Y. Development changes in long-form leptin receptor expression and localization in rat brain *Endocrinology* 1999 Nov;140(11):5233-8.

47. Bodner J, Ebenbichler CF, Wolf HJ, Muller-Holzner E, Stanzi U, Gander R, Huter O, Patsch JR. Leptin Receptor in Human Term Placenta: in Situ Hybridization and Immunohistochemical Localization. *Placenta* 1999 Nov;20(8):677-682.
48. Kawai M, Murakami T, Otani S, Shima K, Yamaguchi M, Kishi K. Colocalization of leptin receptor (OB-R) mRNA and placental lactogen-II in rat trophoblast cells: gestational profile of OB-R mRNA expression in placentae. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 Apr 13;257(2):425-30.
49. Yamaguchi M, Murakami T, Yasui Y, Otani S, Kawai M, Kishi K, Kurachi H, Shima K, Aono T, Murata Y. Mouse placental cells secrete soluble leptin receptor (sOB-R): cAMP inhibits sOB-R production. *Biochem Biophys Res Commun* 1998 Nov 18;252(2):363-7.
50. Barzilai N, Gupta G. Revisiting the role of fat mass in the life extension induced by caloric restriction. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999 Mar;54(3):B89-96; discussion B97-8.
51. Uchida Y, Ohba K, Ogawa A, Wada K, Yoshioka T, Muraki T. Protein kinase C mediates tumor necrosis factor-alpha-induced inhibition of obese gene expression and leptin secretion in brown adipocytes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1999 Dec;360(6):691-8.
52. Clapp JF 3rd, Kiess W. Effects of pregnancy and exercise on concentrations of the metabolic markers tumor necrosis factor alpha and leptin. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Feb;182(2):300-6.
53. Gleicher N, Gall A.S, Sibai M.B, Elkayam U, Galbraith M R, Sarto E G. Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy, Second Edition. 1992;3(20):190-191.

54. Geary M, Pringle PJ, Persaud M, Wilshin J, Hindmarsh PC, Rodeck CH, Brook CG. Leptin concentrations in maternal serum and cord blood: relationship to maternal anthropometry and fetal growth. *Br J Obstet Gynaecol* 1999 Oct;106(10):1054-60.
55. Prolo P, Wong ML, Licinio J. Leptin. *Int J Biochem Cell Biol* 1998 Dec; 30(12):1285-90
56. Reseland JE, Hollung K, Drevon CA. Leptin—a fatty tissue hormone with many functions. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1999 May 30;119(14):2024-7.
57. Lewandowski K, Horn R, O'Callaghan CJ, Dunlop D, Medley GF, O'Hare P, Brabant G. Free Leptin, bound leptin, and soluble leptin receptor in normal and diabetic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Jan;84(1):300-6.
58. Bray GA. Etiology and pathogenesis of obesity. *Clin Cornerstone* 1999;2(3):1-15
59. Sivitz WI, Fink BD, Morgan DA, Fox JM, Donohoue PA, Haynes WG. Sympathetic inhibition, leptin, and uncoupling protein subtype expression in normal fasting rats. *Am J Physiol* 1999 Oct;277(4 Pt 1):E668-E677.
60. Guan XM, Yu H, Trumbauer M, Frazier E, Van der Poeg LH, Chen H. Induction of neuropeptide Y expression in dorsomedial hypothalamus of diet-induced obese mice. *Neuroreport* 1998 Oct 26;9(15):3415-9.
61. Trayhurn P, Duncan JS, Rayner DV. Acute cold-induced suppression of ob (obese) gene expression in white adipose tissue of mice: mediation by the sympathetic system. *Biochem J* 1995 311: 729-733
62. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*, 1995 377: 530-532
63. Rohner-Jeanreanud F. A neuroendocrine reappraisal of the dual-centre hypothesis: its implications for obesity and insulin resistance. *Int J obesity* 1995 19: 517-534

64. Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker MB. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995 269: 540-543
65. Baskin DG, Figlewicz Lattemann D, Seeley RJ, Woods SC, Porte D, Schwartz MW. Insulin and leptin : dual adiposity signals to the brain for the regulation of food intake and body weight. *Brain Res* 1999 Nov 27;848(1-2):114-123.
66. Palmiter RD, Erickson JC, Hollopeter G, Baraban SC, Schwartz MW. Life without neuropeptide Y. *Recent Prog Horm Res* 1998;53:163-99.
67. Smith FJ, Campfield LA, Moschera JA, Bailon PS, Burn P. Brain administration of OB protein (leptin) inhibits neuropeptide-Y-induced feeding in ob/ob mice. *Regul pept* 1998 sep 25;75-76:433-9
68. Plagemann A, Harder T, Rake A, Waas T, Melchior K, Ziska T, Rohde W, Dorner G. Observations on the orexigenic hypothalamic neuropeptide Y-system in neonatally overfed weanling rats. *J Neuroendocrinol* 1999 Jul;11(7):541-6
69. Ebihara K, Ogawa Y, Katsuura G, Numata Y, Masuzaki H, Satoh N, Tamaki M, Yoshioka T, Hayase M, Matsuoka N, Aizawa-Abe M, Yoshimasa Y, Nakao K. Involvement of agouti-related protein, an endogenous antagonist of hypothalamic melanocortin receptor, in leptin action. *Diabetes* 1999 Oct;48(10):2028-33
70. Cunningham G.F, MacDonald C.P, Gant F.N, Leveno J. K, Gilstrap C.L, Hankins D.V G, Clark L.S. *Williams Obstetrics* 20th Edition 1997 3:9;232-235
71. Kuhl C. Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998 Aug;21 Suppl 2:B19-26
72. Gleicher N, Gall A.S, Sibai M.B, Elkayam U, Galbraith M.R, Sarto E.G. *Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy*, Second Edition 1992;13(20):195-196.

73. Fruhbeck G, Jebb SA, Prentice AM. Leptin : physiology and pathophysiology. *Clin Physiol* 1998 Sep;18(5):399-419.
74. Quntion ND, Laird SM, Okon MA, Li TC, Smith RF, Ross RJ, Blakemore AI. Serum leptin levels during the menstrual cycle of healthy fertile women. *Br J Biomed Sci* 1999;56(1):16-9
75. Cunningham MJ, Clifton DK, Steiner RA. Leptin's actions on the reproductive axis: perspectives and mechanisms *Biol Reprod* 1999 Feb; 60(2):261-22
76. Quntion ND and e t. Leptin binding activity changes with age: the link between leptin and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Jul;84(7):2336-41
77. Mantzoros CS, Varvarigou A, Kaklamani VG, Beratis NG, Flier JS. Effect of birth weight and maternal smoking on cord blood leptin concentrations of full-term and preterm newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Sep;82(9):2856-61
78. Clement K. Leptin and the genetics of obesity. *Acta Paediatr Suppl* 1999 Feb;88(428):51-7.
79. Lopez-Soriano J, Lopez-Soriano FJ, Carbo N, Argiles JM. Leptin administration to lactating rats is unable to induce changes in lipid metabolism in white adipose tissue or mammary gland. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999 May;84(1):93-7.
80. Lage M, Garcia-Mayor RV, Tome MA, Cordido F, Valle-Inclan F, Considine RV, Caro JF, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in women throughout pregnancy and the postpartum period and in women suffering spontaneous abortion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999 Feb;50(2):211-6
81. Chien EK, Hara M, Rouard M, Yano H, Phillippe M, Polonsky KS, Bell GI. Increase in serum leptin and uterine leptin receptor messenger RNA levels during pregnancy in rats *Biochem Biophys Res Commun* 1997 Aug 18;237(2):476-80

82. Queenan T J, Hobbins C. J. Yüksek Riskli Gebeliklerde Tanı ve Tedavi Protokolleri Çeviri Editörü: Güner H. 3 Baskı 1998 9:11;517
83. Yura S, Sagawa N, Mise H, Mori T, Masuzaki H, Ogawa Y, Nakao K. A positive umbilical venous-arterial difference of leptin level and its rapid decline after birth. *Am J Obstet Gynecol* 1998 May;178(5):926-30
84. Kulik-Rechberger B, Kaminski K, Rechberger T. Serum leptin ++ concentration in fetal and maternal compartments. *Ginekol Pol* 1998 Oct;69(10):725-9.
85. Gavrilova O, Barr V, Marcus-Samuels B, Reitman M. Hyperleptinemia of pregnancy associated with the appearance of a circulating form of the leptin receptor. *J Biol Chem* 1997 Nov 28;272(48):30546-51.
86. Kawai M, Yamaguchi M, Murakami T, Shima K, Murata Y, Kishi K. The placenta is not the main source of leptin production in pregnant rat: gestational profile of leptin in plasma and adipose tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 1997 Nov 26;240(3):798-802.
87. Amico JA, Thomas A, Crowley RS, Burmeister LA. Concentrations of leptin in the serum of pregnant, lactating, and cycling rats and of leptin messenger ribonucleic acid in rat placental tissue. *Life Sci* 1998;63(16):1387-95
88. Senaris R, Garcia-Caballero T, Casabiell X, Gallego R, Castro R, Considine RV, Dieguez C, Casanueva FF. Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinology* 1997 Oct;138(10):4501-4
89. Ashworth CJ, Hoggard N, Thomas L, Mercer JG, Wallace JM, Lea RG. Placental leptin. *Rev Reprod* 2000 Jan;5(1):18-24.
90. 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 Jul;100(1):E1

91. Bi S, Gavrilova O, Gong DW, Mason MM, Reitman M. Identification of a placental enhancer for the human leptin gene. *J Biol Chem* 1997 Nov 28;272(48):30583-8
92. Green AE, O'Neil JS, Swan KF, Bohm RP Jr, Ratterree MS, Henson MC. Leptin receptor transcripts are constitutively expressed in placenta and adipose tissue with advancing baboon pregnancy. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000 Apr;223(4):362-6
93. Laivuori H, Kaaja R, Koistinen H, Karonen SL, Andersson S, Koivisto V, Ylikorkala O. Leptin during and after preeclamptic or normal pregnancy: its relation to serum insulin and insulin sensitivity. *Metabolism* 2000 Feb;49(2):259-63
94. Fernandez-Real JM, Casamitjana R, Ricart-Engel W. Insulin secretion in women and insulin sensitivity in men constitute independent determinants of serum leptin concentration. *Med Clin (Barc)* 1999 Apr 17;112(13):485-8
95. Matsuda J, Yakota I, Iida M, Murakami T, Yamada M, Saijo T, Naito E, Ito M, Shima K, Kuroda Y. Dynamic changes in serum leptin concentrations during the fetal and neonatal periods. *Pediatr Res* 1999 Jan;45(1):71-5
96. Gomez L, Carrascosa A, Yeste D, Potau N, Rique S, Ruiz-Cuevas P, Almar J. Leptin values in placental cord blood of human newborns with normal intrauterine growth after 30-42 weeks of gestation. *Horm Res* 1999;51(1):10-4
97. Stein TP, Scholl TO, Schluter MD, Schroeder CM. Plasma leptin influences gestational weight gain and postpartum weight retention. *Am J Clin Nutr* 1998 Dec;68(6):1236-40.
98. Schubring C, Blum WF, Kratzch J, Deutscher J, Kiess W. Leptin, the ob gene product, in female health and disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000 Feb;88(2):121-7

99. Mounzih K, Qiu J, Ewart-Toland A, Chehab FF. Leptin is not necessary for gestation and parturition but regulates maternal nutrition via a leptin resistance state. *Endocrinology* 1998 Dec;139(12):5259-62
100. Terada Y, Yamakawa K, Sugaya A, Toyoda N. Serum leptin levels do not rise during pregnancy in age-matched rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1998 Dec 30;253(3):841-4
101. 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 May;178(5):1010-5
102. Shaarawy M, el-Mallah SY. Leptin and gestational weight gain: relation of maternal and cord blood leptin to birth weight. *J Soc Gynecol Investig* 1999 Mar-Apr;6(2):70-3
103. Shekhawat PS, Garland JS, Shivpuri C, Mick GJ, Sasidharan P, Pelz CJ, McCornick KL. Neonatal cord blood leptin: its relationship to birth weight, body mass index, maternal diabetes, and steroids. *Pediatr Res* 1998 Mar;43(3):338-43
104. 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 Nov;179(5):1128-32.
105. Wolf HJ, Ebenbichler CF, Huter O, Bodner J, Lechleitner M, Foger B, Patsch JR, Desoye G. Fetal leptin and insulin levels only correlate in large-for-gestational age infants. *Eur J Endocrinol* 2000 Jun;142(6):623-629
106. Ahren B, Havel Ph. Leptin inhibits insulin secretion induced by cellular cAMP in a pancreatic B cell line (INS-1 cells). *Am J Physiol* 1999 Oct;277(4 Pt 2):R959-R966.
107. Brannian JD, Zhao Y, McElroy M. Leptin inhibits gonadotrophin-stimulated granulosa cell progesterone production by antagonizing insulin action. *Hum Reprod* 1999 Jun;14(6):1445-8

108. Kokot F Adamczak M, Wiecek A, Cieplik J. Does leptin play a role in the pathogenesis of essential hypertension? *Kidney Blood Press Res* 1999;22(3):154-60
109. Berti L, Gammeltoft S. Leptin stimulates glucose uptake in C2C12 muscle cells by activation of ERK2. *Mol Cell Endocrinol* 1999 Nov 25;157(1-2):121-30.
110. Gross GA, Solenberger T, Philpott T, Holcomb WL Jr, Lant M. Plasma leptin concentrations in newborns of diabetic and nondiabetic mothers. *Am J Perinatol* 1998 Apr 15;4:243-7.
111. Lepercq J, Cauzac M, Lahlou N, Timsit J, Girard J, Auwerx J, Hauguel-de Mouzon S. Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy: a critical role for insulin. *Diabetes* 1998 May;47(5):847-50.
112. Leonhardt W, Horn R, Brabant G, Breidert M, Temelkova-Kurktschiev T, Fcker K, Hanefeld M. Relation of free and specifically bound leptin to insulin secretion in patients with impaired glucose tolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107(1):46-52.
113. Vauhkonen I, Niskanen L, Haffner S, Kainulainen S, Uusitupa M, Laakso M. Insulin resistant phenotype is associated with high serum leptin levels in offspring of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 1998 Dec; 139(6):598-604.
114. Festa A, Shnawa N, Krugluger W, Hopmeier P, Schernthaner G, Haffner SM. Relative hypoleptinaemia in women with mild gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999 Aug;16(8):656-62
115. Creasy K.R, Resnik R. *Maternal-Fetal Medicine 4th Edition* 1999 53:964-996
116. Langer O. Maternal glycemic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998 Aug;21 Suppl 2:B91-8
117. Stock SM, Bremme KA. Elevation of plasma leptin levels during pregnancy in normal and diabetic women. *Metabolism* 1998 Jul;47(7):840-3

118. Houseknecht KL, McGuire MK, Portocarrero CP, MCGuire MA, Beerman K. Leptin is present in human milk and is related to maternal plasma leptin concentration and adiposity. *Biochem Biophys Res Commun* 1997 Nov 26;240(3):742-7.
119. Harigaya A, Onigata K, Nako Y, Nagashima K, Morikawa A. Role of Serum Leptin in the Regulation of Weight Gain in Early Infancy *Biol Neonate* 1999 Apr;75(4):234-238.
120. Vargarigou A, Mantzoros CS, Beratis NG. Cord blood leptin concentrations in relation to intrauterine growth. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999 Feb;50(2):177-83
121. Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, Cliver SP. Serum leptin concentrations during pregnancy and their relationship to fetal growth. *Obstet Gynecol* 1998 Mar;91(3):389-95.
122. Kirel B, Tekin N, Tekin B, Kilic FS, Dogruel N, Aydogdu SD. Cord blood leptin levels:relationship to body weight, body mass index, sex and insulin and cortisol levels of maternal-newborn pairs at delivery. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000 Jan;13(1):71-7
123. Harigaya A, Nagashima K, Nako Y, Morikawa A. Relationship between concentration of serum leptin and fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Oct;82(10):3281-4
124. Jaquet D, Leger J, Tabone MD, Czernichow P, Levy-Marchal C. High serum leptin concentrations during catch-up growth of children born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Jun;84(6):1949-53.
125. Ong KK, Ahmed ML, Sherriff A, Woods KA, Watts A, Golding J, Dunger DB. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. ALSPAC study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Mar;84(3):1145-8

126. De Mitrio V, De Pergola G, Vettor R, Marino R, Sciaraffia M, Pagano C, Scaraggi FA, Di Lorenzo L, Giorgino R. Plasma plasminogen activator inhibitor-I is associated with plasma leptin irrespective of body mass index, body fat mass, and plasma insulin and metabolic parameters in premenopausal women. *Metabolism* 1999 Aug;48(8):960-4
127. Mise H, Sagawa N, Matsumoto T, Yura S, Nanno H, Itoh H, Mori T, Masuzaki H, Hasoda K, Ogawa Y, Nakao K. Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Sep;83(9):3225-9
128. Callen W. P. *Obstetrik ve Jinekolojide Ultrasonografi Çeviri Editörü: Güner H.3 Baskı* 1997 24:576
129. Kakot F, Ulman I, Wiecek A, Irzyniec T, Ulman J. Do leptin and neuropeptide Y influence blood pressure regulation in healthy pregnant women and women with preeclampsia. *Pol Arch Med Wewn* 1999 May;101(5):385-90
130. 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 Mar;180(3 Pt 1):731-6
131. Zimmermann P, Eirio V, Koskinen J, Kujansuu E, Ranta T. Doppler assessment of the uterine and uteroplacental circulation in the second trimester in pregnancies at high risk for pre-eclampsia and/or intrauterine growth retardation: comparison and correlation between different Doppler parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997 May;9(5):330-8
132. Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12-16 weeks and the subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997 Feb;9(2):94-100

133. Kokot F, Ulman I, Wiecek A, Irzyniec T, Ulman J. Concentrations of leptin and neuropeptide Y in maternal plasma, umbilical cord blood and in amniotic fluid in pregnant women with EPH-gestosis Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 1998;46(5):311-6.
134. Kokot F, Wiecek A, Adamczak M, Ulman I, Spiechowicz U, Cieplok J, Mesjasz J. Pathophysiological role of leptin in patient with chronic renal failure, in kidney transplant patients, in patients with essential hypertension, and in pregnant women with preeclampsia. Artif Organs 1999 Jan, 23(1): 70-4
135. Garcia MD, Casanueva FF, Dieguez C, Senaris RM. Gestational profile of leptin messenger ribonucleic acid(mRNA) content in the placenta and adipose tissue in the rat, and regulation of the mRNA levels of the leptin receptor subtypes in the hypothalamus during pregnancy and lactation. Biol Reprod 2000 Mar 62(3):698-703
136. Ertl T, Funke S, Sarkany I, Szabo I, Rascher W, Blum WF, Sulyok E. Postnatal changes of leptin levels in full-term and preterm neonates: their relation to intrauterine growth, gender and testosterone. Biol Neonate 1999 Mar;75(3):167-76

UNIVERSITÄT
MANNHEIM