

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**DİABETİK ANNE BEBEKLERİNDE DERİ KIVRIM KALINLIĞI
İLE LEPTİN, GHRELİN, ADİPONECTİN, RESİSTİN DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Mustafa KARA

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Zerrin ORBAK

Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER.....	i
ONAY.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Diabetik Anne Bebeği.....	4
2.1.1.Diabetik Anne Bebeğinin Sorunları.....	4
2.1.2.Diabetik Anne Bebeklerinde Klinik Bulgular ve Metabolik Bozukluklar.....	6
2.1.3.Respiratuvar Distres.....	6
2.1.4.Kardiyolojik Bulgular.....	8
2.1.5.Konjenital Anomaliler.....	8
2.1.6.Hematolojik Bulgular.....	9
2.1.7.Hipokalsemi-hipomagnezemi.....	10
2.1.8.Hipoglisemi.....	10
2.1.9.Makrozomi.....	12
2.2.Antropometrik Ölçümler.....	14
2.2.1.Vücut kitle indeksi (Body mass index, Quetelet index).....	14
2.2.2.Rölatif Tartı (boya göre ideal ağırlık).....	15
2.2.3.Deri kıvrım kalınlığı ölçümü (DKK).....	15
2.2.4.Abdominal yağlanmanın değerlendirilmesi.....	15
2.3.Enerji Metabolizmasının Düzenlenmesi.....	16
2.4.Ghrelin.....	17
2.4.1.Ghrelin Hormonunun Dokulardaki Dağılımı.....	19
2.4.2.Ghrelin Sekresyon Mekanizması.....	19
2.4.3.Ghrelin Ekspresyonunun ve Sekresyonunun Düzenlenmesi.....	20

2.4.5.Ghrelın ve Büyüme Hormonu.....	21
2.4.6.Ghrelın ve Enerji Dengesi.....	21
2.4.7.Fetüste ve Yenidoğanda Ghrelın.....	23
2.4.8.Ghrelının Etkileri.....	24
2.4.9.Yemek Yeme ve Uyku Üzerine Etkisi.....	24
2.4.10.Hücre Proliferasyonu.....	26
2.4.11.Kardiovasküler Etkileri.....	26
2.4.12.Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri.....	26
2.4.13.Yağ Dokusuna Etkileri.....	27
2.4.14.Gastrointestinal Etkiler.....	27
2.4.15.Pankreatik Ekzokrin ve Endokrin Fonksiyon Üzerine Etkisi....	28
2.4.16.Diğer Endokrin Etkiler.....	28
2.4.17.Leptin Üzerine Etkileri.....	28
2.4.18.Otonomik Sinir Sistemi Üzerine Etkileri.....	29
2.5.Leptin.....	29
2.5.1.Leptinin salınım kontrolü ve etkileri.....	29
2.5.2.Leptinin Fetal ve Neonatal Dönemdeki Yeri.....	31
2.5.3.Leptinin Metabolik Etkileri.....	32
2.5.4.Büyüme Hormonu Salınımındaki Rolü.....	33
2.6.Adiponectin.....	33
2.7.Resistin.....	34
3.MATERYAL METOD.....	38
3.1.Hasta Gruplarının Belirlenmesi.....	38
3.2.Antropometrik Ölçümlerin Yapılması.....	38
3.3.Kan Örneklerinin İncelenmesi.....	39
3.4.Verilerin Değerlendirilmesi.....	40
4.BULGULAR.....	41
5.TARTIŞMA.....	50
6.SONUÇLAR.....	59
7.KAYNAKLAR.....	61

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 11.11.2008 tarih ve 1 nolu kürsü kurulu kararı ile “Diabetik Anne Bebeklerinde Deri Kıvrım Kalınlığı ile Leptin, Ghrelin, Adiponectin, Resistin Düzeyleri Arasındaki İlişki“ adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Mustafa Kara tarafından çalışılması uygun görülmüş, seçilen konu incelenmek üzere etik kurula gönderilmiştir. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 21.11.2008 tarih ve 6 nolu toplantısında 45 karar nosu ile ve Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 26.11.2008 tarih ve 3 nolu oturumunda 28 karar nosu ile onaylanmış ve karar Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na iletilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin bu safhasına kadar yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma, tezimin hazırlanmasının her aşmasında katkılarından, bilgi ve deneyiminden faydalandığım sayın hocam Prof.Dr. Zerrin ORBAK'a, ayrıca Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU' nun şahsında tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, laboratuvar çalışmalarında yardımlarından dolayı Prof.Dr. Fatih AKÇAY'a, istatistiksel analizde değerli katkılarından dolayı Dr. Korhan KILIÇ'a ve ihtisasım süresince birlikte olduğum ve pek çok şeyi paylaştığım asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma, çalışmamda yardımlarını esirgemeyen tüm laboratuvar teknisyenlerine ve emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Maddi manevi her türlü desteği sağlayan aileme, eşime ve varlığıyla hayatıma anlam katan oğullarım Alperen ve H. Göktuğ'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mustafa KARA

2010

ÖZET

Kara M. Diabetik Anne Bebeklerinde Deri Kıvrım Kalınlığı ile Leptin, Ghrelin, Adiponectin, Resistin Düzeyleri Arasındaki İlişki. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Erzurum 2010.

Diabetes Mellitus gebelik süresince fetal gelişimi olumsuz etkileyen ve yenidoğanda önemli metabolik bozukluklara yol açan bir hastalıktır. Gebelikte Tip 1 diabet % 0.1-0.5, gestasyonel diabet % 3-12 oranında görülürken, diabetik anne bebeğine 1000 canlı doğumda 1 olarak rastlanılmaktadır. Çalışmamızda diabetik anne bebeklerinin deri kıvrım kalınlığı ile leptin, ghrelin, adiponectin ve resistin hormon düzeyleri arasındaki ilişkinin açıklanması amaçlandı. Bu çalışma gebeliğin 24-28. haftalarında yapılan Oral Glukoz Tolerans Testi(OGTT) ne göre gestasyonel diabet tanısı alan anneler ve bu annelerin bebekleri dahil edildi. Gebelikte OGTT yapılan ve normal olarak değerlendirilen 15 sağlıklı anne ve bebeği de kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Kronik sistemik bir hastalığı bulunan, hipertansiyonu olan, gebelikte kortikosteroid ve diğer hormonal tedavileri alan anneler çalışma kapsamına alınmadı. Major konjenital anomalisi, kromozomal bozukluğu olan ve ispatlanmış perinatal enfeksiyonlu infantlar çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya alınan diabetik anne bebeklerinin 6'sı (% 40) kız, 9'u (% 60) erkek, sağlıklı anne bebeklerinin ise 7'si (%46.7) kız, 8'i (% 53.3) erkekti. Diabetik anne ve kontrol grubu annelerin HbA1C düzeyleri normaldi ve iki grup arasında farklılık yoktu. Çalışmamızda diabetik anne bebekleri ve kontrol grubu arasında Body Mass Index (BMİ), abdominal çevre, kol çevresi ve biceps deri kıvrım kalınlığı ölçümleri açısından fark olmadığını, triceps ve subscapuler bölgelerden yapılan ölçümlerin ise diabetik anne bebeklerinde anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. Ayrıca çalışmamızda diabetik anne bebeklerinde deri kıvrım kalınlığı ile leptin, ghrelin, adiponectin ve resistin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon olmadığı tespit edildi. Bu bulgular, gestasyonel diabetin erken tanısı ve uygun diyet veya insülin tedavisi ile kontrol altında tutulmasının gestasyonel diabetik annelerin bebeklerini diabetin fetus üzerindeki olumsuz etkilerinden koruma konusunda etkili olabileceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Diabetik anne bebeği, deri kıvrım kalınlığı, leptin, ghrelin, adiponectin, resistin

ABSTRACT

Kara M. The Relation Between Skinfold Thickness and Leptin, Ghrelin, Adiponectin and Resistin Levels in Infants of Diabetic Mothers. Department of Pediatrics, Medical Faculty of Atatürk University. Erzurum 2010.

Diabetes mellitus is a disease that has adverse effects on fetal development, and results in severe metabolic disturbances in infants of diabetic mothers. The frequency of Type 1 diabetes during pregnancy is about 0.1-0.5%, and gestational diabetes is 3-12%. However, the frequency of infant of diabetic mothers is about 1/1000. In this study we aimed to investigate the relation between skinfold thickness and serum leptin, ghrelin, adiponectin and resistin levels in infants of diabetic mothers. The mothers who were diagnosed as having gestational diabetes by an Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) performed between 24-28 gestational weeks, and their babies were included into this study. The mothers and their babies in whom the OGTTs were normal, were formed the control group. The mothers who had chronic systemic diseases and hypertension, and were taking corticosteroids and other hormone drugs were excluded. Also the infants with major congenital anomalies, chromosomal anomalies and proven perinatal infections were excluded. The 9 (60%) of the infants of diabetic mothers and the 8 (53.3%) of the control babies were male. Mean HbA1C level between diabetic and control mothers were not significantly different. Mean Body Mass Index (BMI), abdominal circumference, upper extremity circumference, and biceps skinfold thickness were not significantly different between infants of diabetic mother and control infants. However, mean subscapular and triceps skinfold thicknesses were significantly lower in infants of diabetic mother. In our study it was seen that there is no significant correlation between skinfold thickness and leptin, ghrelin, adiponectin, resistin levels in infants of diabetic mothers. Our results indicates that early diagnosis of gestational diabetes and control by appropriate diet or insulin treatment may be effective in protection of fetuses of diabetic mother from the negative effects of gestational diabetes.

Keywords: Infant of diabetic mother, skinfold thickness, leptin, ghrelin, adiponectin, resistin

TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Diabetik anne çocuklarında sık karşılaşılan sorunlar.....	5
Tablo 2: Ghrelin salgılanımını etkileyen faktörler.....	20
Tablo 3: Diabetik anne bebekleri ve kontrol grubunun doğumda antropometrik ölçümlerinin ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırması.....	41
Tablo 4: Diabetik anne bebekleri ve kontrol grubunun doğumdaki leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, glukoz, insülin ve c-peptid düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması.....	42
Tablo 5: Diabetik anne bebekleri ve kontrol grubunun 1. ayda antropometrik ölçümlerine ait ortalama değerler ve istatistiksel karşılaştırma.....	43
Tablo 6: Diabetik anne bebekleri ve kontrol grubunun 1. ayda leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, glukoz, insülin ve c-peptid ölçümlerine ait ortalama sonuçları ve istatistiksel karşılaştırmaları.....	44
Tablo 7: Diabetik anne bebeklerinin doğumdaki ve 1. ay kontroldeki antropometrik ölçümlerinin ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırması.....	45
Tablo 8: Diabetik anne bebeklerinin doğumdaki ve 1. aydaki leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, glukoz, insülin ve c-peptid ölçümlerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 9: Kontrol grubunun doğumdaki ve 1. aydaki kilo, boy, göbek çevresi, orta kol çevresi, triceps, biceps ve subscapuler deri kıvrım kalınlıklarının ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırması	46
Tablo 10: Kontrol grubu bebeklerin doğumdaki ve 1. aydaki leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, glukoz, insülin ve c-peptid ölçümlerinin karşılaştırılması.....	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1: Açıllanmış ghrelinin insan ve sıçandaki aminoasit dizilimi.....	17
Şekil 2: Rat, insan ve domuz ghrelinin yapısı: NH ₂ ucunun 3. aa olan serine oktanil grubunun bağlanmasıyla aGAH oluşmaktadır.....	18
Şekil 3 : Ghrelin hormonunun büyüme hormonu üzerine etkisi.....	21
Şekil 4: Resistin ve leptinin yağ hücresinden salgılandıktan sonra etki yerleri ve tip-2 diabet ilişkisi.....	36

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) organizmanın karbonhidrat, lipid ve protein dengesini etkileyen önemli bir metabolik bozukluktur. Hamilelik öncesi ve hamilelikte mevcut olan diabet, anne ve yenidoğanda perinatal morbidite ve mortaliteyi artırır. Gebelikte dikkatli izlem yapılması nedeniyle günümüzde maternal hiperglisemi azalmıştır. Buna rağmen, diabetik anne bebeği (DAB)'nde morbidite; halen önemli oranda devam etmektedir (1- 3).

Glukoz, fetusun büyüme ve gelişme için kullandığı ana yakıttır. Doğumdan önce fetus anneden transplasental yolla olan sürekli glukoz akışına bağımlıdır. Son trimesterde fazla miktardaki glukoz fetus tarafından hepatik glikojen olarak veya yağlara dönüştürülerek kahverengi yağ dokusu olarak depolanır ve erken postnatal dönemdeki önemli enerji kaynağını oluşturur.

Gebelikte nisbi bir insülin direnci oluşur ve karşıt düzenleyici hormon düzeylerinde artış vardır (human plasental laktojen, kortizol, progesteron ve prolaktin). Bu durum diabete yatkınlık oluşturur. Gebelik sırasında diabetik kadınlarda insülin ihtiyacı üç kat artar ve hepatik keton yapımında artış olur. Her ne kadar maternal insülin plasentayı geçemese de, annenin hiperglisemisi fetal hiperglisemiye yol açar ve fetal pankreatik yanıt fetal hiperinsülinemiye neden olur; fetal hiperinsülinemi ve hiperglisemi daha sonra artmış hepatik glikoz alımı ve glikoz sentezinde artışa; hızlanmış lipogenez ve artmış protein sentezine yol açar. Sonuçta insülin özellikle üçüncü trimesterde glikojen depolanmasına, yağ ve protein sentezine neden olarak anabolizan rol oynar.

Vücut yağının düzenlenmesi intrauterin dönemden başlar. İntrauterin dönemin ikinci yarısından itibaren yağ hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofi nedeniyle yağ dokusu artar. Doğumda vücut ağırlığının %16'sını yağ dokusu oluşturur. Yağ kitlesi süt çocukluğu döneminde artarken, beş-altı yaş civarında azalarak vücut ağırlığının %12,5-15,3'üne iner. Daha sonra vücut yağı sabit bir hızla artar ve bu durum 'adipoz rebound' olarak adlandırılır (4, 5).

Enerji alımını oroksijenik (iştah artırıcı) ve anoroksijenik (iştah azaltıcı) faktörler etkiler. Enerji alımını artıran faktörler; noradrenalin, opiatlar (β endorfin, dinorfin, medenkefalin), büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH), nöropeptit-Y

(NPY), melanin konsantre edici hormon (MCH), galanin, ghrelin, kortizol, aguti related protein (AGRP), oreksin, GABA, glutamat, norepinefrin α -reseptör'dür. Enerji alımını azaltan faktörler; insülin, leptin, ürokortin, kolesistokinin, glukagon, bombesin, amilin, glukagon benzeri peptit-I, α - melanin stimüle edici hormon (MSH), proopiomelanokortin (POMC), melanokortin reseptörler (MC3R, MC4R), dopamin, serotonin, nörotensin, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), kokain ve amfetamin regulated transkript (CART), nörepinefrin β -reseptör, kalsitonin geni related peptit adrenomedüllindir (6,7,8).

Ghrelin ve leptin, iştahın düzenlenmesinde, insan vücudunun karbonhidrat lipid metabolizması ve enerji dengesinin sağlanmasında rol oynayan, yeni keşfedilen metabolik hormonlardır (9,10). Ghrelin ilk kez fare midesinden izole edilmiştir (9). Salınımı açlıkta artan ve beslenme ile inhibe olan ghrelin, NPY ve AGRP'yi aktive eder. Bu yolla enerji alımını artırarak yağ depolanmasına neden olur (11).

Leptin aktif transport ile kan-beyin bariyerini geçerek hipotalamustaki spesifik reseptörler yoluyla etkisini gösterir (12, 13-15). NPY salınımı baskılayarak iştahın azalmasına neden olur. Leptinin vücut ağırlığı ve özellikle vücut kitle indeksi ile pozitif ilişkisi yenidoğan ve puberte dönemi dahil olmak üzere her yaş grubunda gösterilmiştir (16, 17).

Adiponectin, adipoz dokuda yer alan ve preadipositlerin diferansiasyonunu düzenleyen ve matür adipositlerin oluşumunu kolaylaştıran önemli bir otokrin/parakrin faktördür. Adiponectin ayrıca bir endokrin faktör olarak da fonksiyon göstererek hedef organlar üzerinde gösterdiği etkiler yoluyla tüm vücut metabolizmasını etkilemektedir (18). Adipositlerden salgılanan bir protein olan adiponectin; antiinflamatuvar, antiaterojenik, antidiabetik etkilere sahiptir. Başlıca glukoz toleransında rol oynamakta ve insülin duyarlılığını artırmaktadır (19-21).

Resistin ise glukoz hemostazında potansiyel bir düzenleyici olarak periferik dokularda insülin karşıtı görev yapan yağ dokusuna spesifik salgılatıcı hormon olarak daha önce bulunmuştur (22). Obesitede resistin ve leptin düzeylerinin her ikisi birden artmaktadır. Fakat leptin daha net bir hipoglisemik etkiye sahip olmasına rağmen resistin glukoz toleransını olumsuz etkilemektedir (23).

Bu metabolik hormonlarla ilgili hızlı gelişmelere rağmen yenidoğanlarda ve erken postnatal yaşlarda birbirleriyle farklı kategorilerdeki ilişkileri sistematik olarak

değerlendirilememiştir. Bu hormonların vücut kitle indeksi ve metabolizma üzerine olan etkileri bilinmekle beraber yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Leptin, ghrelin, adiponectin ve resistin ile insülin etkileşimleri çok iyi bilinmesine rağmen bu hormonların diabetik anne bebeklerinde yağ dokusu artışına etkileri ve birirleriyle olan etkileşimleri hala açık değildir. Bu çalışmada diabetik anne bebeklerinde deri kıvrım kalınlığı ile plazma leptin, ghrelin, adiponectin, resistin düzeyleri arasında bir ilişkinin olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Diabetik Anne Bebeği

Diabetes Mellitus (DM) gebelik süresince fetal gelişimi olumsuz etkileyen ve yenidoğanda önemli metabolik bozukluklara yol açan bir hastalıktır. Günümüzde özellikle gebelik öncesi veya gebeliğin ilk haftalarında diabetin tanımlanması ve hipergliseminin kontrol altına alınmasıyla, hastalığın neden olduğu konjenital anomaliler azalmış, uygun perinatal ve neonatal yaklaşımlarla fetal-perinatal ölümler %3'ün altına düşürülmüştür (24-27). Maternal hipo-hiperglisemi, ketoasidoz, preeklampsi, üriner sistem enfeksiyonu, hipertansiyon ve hidramniyoz diabetik gebelerde sık görülmekte ve fetusu olumsuz etkilemektedir. Erken devrede görülen maternal hipoglisemi fetusu etkilemez. Hiperglisemi ise 24-28. gebelik haftasından başlayarak belirginleşir, fetal kayıplar bu devreden sonra artar. Ölüm nedeni açık olmamakla birlikte, diabetik gebelerde yükselen HbA1C'nin oksijen taşıma kapasitesinin az oluşuna bağlı olarak gelişen doku hipoksisi, maternal metabolik asidoz ve hiperglisemi mortalite ve morbiditeden sorumlu tutulmaktadır (26,28). Gebelikte Tip 1 diabet %0.1-0.5, gestasyonel diabet %3-12 oranında görülürken, diabetik anne bebeği (DAB) ne 1000 canlı doğumda 1 olarak rastlanılmaktadır (29).

2.1.1.Diabetik Anne Bebeğinin Sorunları

Diabetik anne bebeklerini doğumdan sonra tanımak kolaydır. Genellikle yüksek doğum tartılı olan bu bebeklerin yanakları tombul ve kırmızıdır (domates yüzü). Yüz görünüşleri sıkıntılıdır ve adeta “ beni rahat bırakın “ der gibidirler. Genellikle hafif hipotonik ve solunum sıkıntıları olan, pletorik bebeklerdir (29). Diabetik anne bebeklerinde sık karşılaşılan sorunlar Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Diabetik anne çocuklarında sık karşılaşılan sorunlar (29).

-
- Makrozomi
 - Hipoglisemi
 - Solunum sıkıntısı
 - Konjenital anomaliler
 - Polisitemi
 - Hiperbilirubinemi
 - Perinatal asfiksi
 - Doğum travması
 - İntrauterin büyüme geriliği
 - Hipokalsemi
-

Diabetin fetus üzerindeki en önemli etkisi "makrozomi" (irilik)dir. Vasküler komplikasyonlu diabetli gebelerde plasental yetersizliğe bağlı olarak intrauterin gelişme geriliği (small for gestational age=SGA) görülürken, bunun dışındaki diabetik gebelerde %20-40 oranında fetus gelişimi gebelik yaşına göre fazladır. Fetal makrozomi "Pederson hipotezi" ile açıklanmak istenmektedir: Annede insülin yetersizliğine veya etkisizliğine bağlı olarak gelişen hiperglisemi, plasentadan kolaylaştırılmış diffüzyon yoluyla fetusta hiperglisemiye neden olmakta, bu da fetal pankreasta "adacık hücre" hipertrofi ve hiperplazisine yol açmaktadır. Hiperinsulinemi, lipid ve serbest aminoasitlerin insulinojenik etkilerinin yanı sıra plasental yapı ve fonksiyon değişikliğinin de fetal makrozomi gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir (30).

İnsülin fetusta "growth promoting factor" olarak etki yaparak, özellikle üçüncü trimesterde glikojen depolanmasını, yağ ve protein sentezini arttırarak anabolizan rol oynamakta ve böylece hücre gelişimini uyarmaktadırlar. Bu olgularda plasental ağırlık da artmıştır. Amnion sıvısı ve kordon kanında yükselen C-peptid düzeyi ile makrozomi arasında pozitif korelasyonun olması bu görüşü destekler niteliktedir (27,31,32). Diabetik anne bebeklerinde hücrelerde insülin reseptör sayısının arttığı saptanmıştır. Growth hormon (GH), glukokortikoidler (GK) ve glukagonun makrozomi de etkisi olmadığı belirtilmektedir. Diabetik anne bebeklerinde plazma GH ve GK düzeyleri

normal, glukagon düzeyi düşük bulunmuştur. Somatomedinler ise (insülin like growth factor =IGF1, IGF2) değişkenlik göstermektedir (33).

Hiperinsulinemi makrozomiden tek başına sorumlu tutulmamaktadır. Nitekim maternal diabetin oldukça iyi kontrol edilmesine karşın diabetik anne bebeklerinin yüksek oranda (%30) gebelik yaşına göre büyük saptanması (large for gestational age=LGA), olayın karmaşık metabolik-endokrin bozukluklar zinciri sonucu geliştiğini göstermektedir. Annenin enerji alım ve harcamaları, yüksek plasma serbest yağ asitleri ve aminoasit düzeyleri, maternal obesite ve annenin kendi doğum tartısı makrozominin gelişiminde belirleyici rol oynamaktadır (24,27).

2.1.2.Diabetik Anne Bebeklerinde Klinik Bulgular ve Metabolik Bozukluklar

Diabetik anne bebekleri iri yuvarlak yüzlü ve pletorik görünümündedir. Kulaklarda kıllanma (hipertrikosis) sık görülür. İntrauterin gelişme geriliği, vasküler komplikasyonlu diabetiklerde saptanır. Kemik yaşı gebelik yaşına göre normal veya daha küçüktür. Beyin büyümesi vücuda oranla geri kaldığından başı küçük görülür. Organ büyümesi selektif olup özellikle karaciğer, kalp ve sürrenallerde daha belirgindir. Hepatomegalinin nedeni, hematopoietik sistem hiperplazisi ve parankim hücrelerinde glikojen ve yağ depolanmasıdır. Pankreasta beta hücrelerinde hiperplazi vardır. Miyokardta yağ ve glikojen depolanmasından çok miyofibril hacmi artmıştır (25).

Bebeklerin iri olması nedeniyle klavikula kırığı, brakial pleksus ve frenik sinir zedelenmesi, sefal hematoma ve intrakranial kanama gibi doğum travmaları normal bebeklerden daha sık görülür (24,32). Sezaryenle doğanlarda bu riskler azalmaktadır.

2.1.3.Respiratuvar Distres

Diabetik anne bebeklerinde solunum güçlüğü %40-50 oranında görülür. İlk saatlerde ortaya çıkan ve üç gün içerisinde kaybolan yenidoğanın geçici takipnesi (wet lung disease), doğum travmayı gerçekleşmeden yapılan elektif sezaryenle doğan term bebeklerde daha sık görülür. Travmayla oluşan noradrenalin sekresyonunun olmamasına bağlı olarak gelişen akciğer sıvısının resorpsiyonunun gecikmesi neden olarak gösterilmektedir. Diabetik anne bebeğinin en önemli sorunu ise "respiratuvar distres sendromu" (RDS)'dur. Benzer gebelik yaşında doğan normal bebeklerden 5-6 kat fazla

sıklıkta görülür. Respiratuar distresin esas nedeni fetal hiperinsülinizmdir. İnsülin kortizolün sürfaktan sentezine olan katkısını antagonize etmekte ve bunu glukokortikoid reseptörlerini bloke ederek veya fosfolipid sentezinde rol oynayan enzimleri inhibe ederek yapmaktadır. Diabet ve gebelik komplikasyonları nedeniyle prematür ve/veya sezeryanla doğum RDS gelişimini kolaylaştırmaktadır. Vasküler bozukluk olmayan diabetik anne bebeklerinde sürfaktan yapımı azalırken, vasküler komplikasyonlu anne bebeklerinde uzun süreli hipoksiye bağlı olarak akciğer matürasyonu hızlanmakta ve sürfaktan yapımı artmaktadır (25,27,34).

Akciğer matürasyonunu değerlendirmek için kullanılan amnios sıvısı lesitin/sfingomyelin (L/S) indeksi diabetik anne bebekleri için her zaman güvenilir değildir. %20 yalancı pozitiflik mevcuttur. Zira diabetli gebede görülen polihidramnios ve fetal sık solumadan dolayı lesitin amnios sıvısına karışmaktadır. Bu nedenle fosfatidilgliserol (PG) tayini daha güvenilir sonuç vermektedir. Bazı diabetik anne bebeklerinde L/S oranı 3'den fazla olduğu halde PG'un yeterli ölçüde bulunmadığı gösterilmiştir (24). Sürfaktan yapı ve kompozisyon bozukluklarının ve "surfactant associated protein" (SP-A gibi) lerin düşük düzeylerinin RDS gelişiminde önemli rolü olduğu belirtilmektedir (24). Doğum travayı gerçekleşmeden yapılan sezaryenle doğan diabetik anne bebeklerinde daha sık gözlenen yenidoğanın geçici takipnesi, ilk saatlerde RDS ile ayırıcı tanıda karıştırılırsa da, daha çok termde bebeklerde görülmesi, akciğer havalanmasının olması, hipoksi (pO_2) ve hiperkarbinin (pCO_2) ağır olmaması, küvoz içi veya başlıkla (hood) %60 konsantrasyonu geçmeyen oksijen gereksinimi ($FiO_2 < \%60$) ve ilk üç günde giderek düzelmesi ile tanı kolaylıkla konulur. Solunum zorluğu gösteren diabetik anne bebekleri doğum sonrası uygun ısıdaki kuvöze alınmalı, nemlendirilmiş oksijen verilmeli, solunum sayısı, nabız ve tansiyonu yakından izlenmeli, kan gazları alınmalı ve akciğer grafisi çekilmelidir. Giderek şiddetlenen inleme, takipne, interkostal-subkostal çekilmeler, hipotansiyon, akciğerlerde havalanma yetersizliği, akciğer grafisinde havalanma fazlalığı, retikülogranüler veya buzlu cam görünümü, %60-100 konsantrasyonda oksijen verilmesine karşın asidoz ($pH < 7.2$), hipoksi ($pO_2 < 40 \text{ mmHg}$), hiperkapni ($pCO_2 > 55 \text{ mmHg}$) durumunda RDS tanısı ile ventilatör uygulanmasına geçilmelidir (24-27).

2.1.4.Kardiyolojik Bulgular

Diabetik anne bebeklerinde hipertrofik miyokarda bağlı kardiyomegali (hipertrofik kardiyomiyopati) %50, konjestif kalp yetmezliği ise %5-17 oranında görülür. %40 olguda elektrokardiyografide tek veya biventriküler hipertrofi, dal blokları gözlenebilir (35). Ekokardiyogramda başta simetrik septal hipertrofi olmak üzere, ventrikül duvar kalınlaşması ve ventrikül çıkım darlığı görülebilir. Kalpteki hipertrofik değişiklikler 2-12 ay içerisinde düzelme gösterir. Kardiak tutulum derecesi maternal diabet kontrolü ve feto-neonatal hiperinsülinizme bağlıdır. Hipoglisemi derecesi ile kardiak belirtiler korelasyon göstermektedir. Konjestif kalp yetmezliği bulguları ilk 2-4 hafta arasında ortaya çıkmaktadır (35,36).

2.1.5.Konjenital Anomaliler

Diabetik anne bebeklerinde perinatal mortalitenin en önemli nedenini oluşturur. Annedeki diabetin kontrolüne karşın bebekte malformasyon görülme sıklığında anlamlı bir azalma görülmemektedir. Vasküler komplikasyonlu ve Tip 1 diabetli anne bebeklerinde daha fazla görülmektedir. Görülme sıklığı %6.4 olup normalden 2-4 kat daha fazladır (25).

Başlıca anomaliler şunlardır: (37,38).

a)Kardiyak anomaliler; ventriküler septal defekt, atrial septal defekt, büyük damar traspozisyonu, aort koarktasyonu.

b)Gastrointestinal anomaliler; anorektal atrezi, küçük sol kolon, duodenal atrezi, trakeoözofajiyal fistül, situs inversus.

c)Santral sinir sistemi anomalileri; anensefali, holoprosensefali, meningomyelosel.

d)Genitoüriner sistem anomalileri; renal agenezi, kistik böbrek, üreteral duplikasyon, genital agenezi.

e)İskelet sistemi anomalileri; kaudal regresyon, femoral hipoplazi, vertebral füzyon, hemivertebral.

Diabetik embriyopatinin nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörler, maternal vasküler bozukluklar, maternal diabetin metabolik etkileri sorumlu tutulmaktadır. Çalışmalar genetik faktörlerin önemli rol oynamadığını düşündürmektedir. Zira diabetli babaların bebeklerinde sıklık artmamıştır. Konjenital

anomalilerin organogenezis esnasında diabetteki intrauterin çevreye bağlı olarak geliştiği ve ilk yedi haftalık embriyonal dönemin bu açıdan önemli olduğu kabul edilmektedir (37,38).

Bazı araştırmacılara göre, maternal hiperglisemi intrasellüler askorbik asit düzeyini azaltırken, ekstrasellüler dehidroksiaskorbat düzeyini arttırmaktadır. Azalan hücre içi askorbat heksosmonofosfat şant aktivitesini azaltmakta ve böylece DNA sentezi bozulmaktadır. Bu da mitozun durmasına neden olmakta ve hücre bölünmesi engellenmektedir (30). Ancak hipergliseminin tek başına teratojenik etkisi kesinlik kazanmamıştır. İnsülinin ise teratojenik olmadığı bilinmektedir. Zira erken gebelikte plasenta insüline geçirgen değilken, fetusta on haftadan önce beta hücreleri görülmemektedir. Deneysel çalışmalarda hiperketoneminin "somatomedin inhibiting factor" düzeyini arttırdığı ve nöroektodermal miyoinositol konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Son zamanlardaki insülin analoğu olan "relaxin" sekresyonundaki bozuklukların potansiyel teratojenik etkisi olduğu düşünülmektedir. Uzun süreli hipogliseminin deneysel hayvan çalışmalarında embriotoksik olabileceği belirtilmektedir (24,39,40).

2.1.6.Hematolojik Bulgular

Serumda glikoze hemoglobinler (HbA1C ve HbF1) artmıştır. İnsülinin gen ekspresyonunu etkilemesine bağlı olarak gamma globulinden beta globuline geçiş gecikmiştir. HbA1C'nin oksijen taşıma kapasitesinin düşüklüğü ve diabette vasküler komplikasyonlara bağlı olarak gelişen plasental yetersizliğin oluşturduğu hipoksi nedeniyle fetal eritropoietin artmıştır. Artan eritropoietin %20-40 olguda polistemi ve hipervizkoziteye neden olmaktadır (24). Polisitemi-hiperviskoziteli diabetik anne bebeklerinde venöz hematokrit %65'in üzerinde ise plazma, serum fizyolojik veya albumin solüsyonu ile parsiyel exchange transfüzyon uygulanmalıdır. Konjestif kalp yetmezliğinde beta blokerler (örn. propranolol) verilir. Dijital ve diğer inotropik ajanlar ventrikül çıkım darlığını arttırdıkları için kontrendikedir (24,41).

Diabetik anne bebeklerinde ekstrameduller hematopoiezis de gözlenebilir. Trombositlerde proagregatör endoperoksitler artarken PGI₂ azalmakta, trombosit agregasyonu kolaylaşmaktadır. Hipervizkozitenin etkisiyle damarlarda mikrotrombüs olmakta ve renal ven trombozu gibi hastalıklar normal yenidoğandan daha sık

görülmektedir (24,27). Diabetik anne bebeklerinde indirekt hiperbilirubinemi sıklıkta yüksektir (%20-30). Hemoliz, artmış eritropoiezis, artmış nonhemoglobin katabolizmasının yanısıra bu bebeklerde sürrenallerden salınan glukortikoidlerin glukuronil transferaz enzimini inhibe etmeleri, preterm ve solunum güçlüğü olan bebeklerde duktus venozusun açık kalarak bilirubin klirensinin azalmasına yol açması ve anneden geçen nonesterifiye yağ asitlerinin karaciğerde Y ve Z proteinlerinin bilirubine bağlanmalarını engellemesi ve doğum travmasına bağlı sefal hematoma indirekt hiperbilirubinemiye neden olmaktadır (25,26,42).

2.1.7.Hipokalsemi-hipomagnezemi

Yenidoğanda serum kalsiyum düzeyinin 7 mg/dl veya iyonize kalsiyumun 3.5 mg/dl'nin altında bulunması hipokalsemi olarak değerlendirilmektedir. Hipokalsemi, gebelik yaşı ve maternal diabet kontrol derecesine bağlı olarak değişmektedir. %15-30 oranında görülür ve sıklıkta birinci günün sonunda ortaya çıkar, genellikle belirti vermez (43). Hipomagnezemi ise %30 olguda gözlenir, hipokalsemi ve hiperfosfatemi ile birlikte olabilir. Diabetli gebelerin son dönemlerinde yükselen serum kalsiyumunun bebekte fonksiyonel hipoparatiroidiye yolaştığı ve buna bağlı olarak hipokalseminin geliştiği ileri sürülmektedir. Gestasyonel diabette paratiroid hormonun azaldığı gösterilmiştir. Hipomagnezeminin ise direkt olarak paratiroid hormonunu süprese ettiği saptanmıştır. Doğum asfiksisine bağlı olarak gelişen hücre yıkımının yolaştığı hiperfosfateminin de hipokalsemiyi arttırabileceği belirtilmektedir (43,44,45). Hipokalsemili olgularda %10'luk kalsiyum glukonat solüsyonu (1 ml'sinde 9 mg elementer, 99 mg birleşik kalsiyum vardır) 200 mg/kg yarı yarıya sulandırılarak yavaş verilir. Hızlı verilmesi bradikardiye neden olur. Gerekirse 6 saatte bir tekrarlanır veya idame tedavisi olarak 400-500 mg/kg/gün infüzyon şeklinde verilir. Hipomagnezemi de %50'lik MgSO₄ 0.2 cc/kg (günde iki kez İM) uygulanır (25,34).

2.1.8.Hipoglisemi

Hipoglisemi tanımı tartışmalı olmakla beraber, plazma glukoz konsantrasyonunun 50 mg/dl altında olması hipoglisemi olarak kabul edilmektedir (46). Diabetik anne bebeklerinde hipoglisemi %40-50 oranında görülür. Ancak semptomatik bebek sayısı, uzamış ağır hipoglisemi ve geç dönem hipoglisemisi daha az sıklıktadır.

Genellikle hipoglisemi postnatal ilk dört saat içinde gelişmekte ve sıklıkla spontan düzelmektedir. Geçici hipoglisemi, sağlıklı full-term bebeklerin %0,5-4'ünde, prematüre bebeklerin ise %15'inde görülür. Perinatal distres geçiren bebeklerde hipoglisemi daha fazladır. Hipoglisemi, diabetik anne bebeklerinin yaklaşık üçte birinde görülür ve özellikle doğumdan sonraki ilk 30-60 dk. içinde ortaya çıkar. Görülme sıklığı, maternal glukoz kontrolüne, diabet süre ve şiddetine, kordon kanında glukoz, insülin, C-peptid ve HbA1C düzeyine bağlı olarak değişiklik gösterir. Neonatal hipoglisemide doğum sırasındaki maternal kan glukoz düzeyi de etkili olmaktadır. Nedeni, maternal glukoz desteğinden yoksun bebekte saptanan hiperinsülinizmdir. Anneden sürekli olarak plasenta yoluyla gelmekte olan glikoz alımının doğum ile birden bire kesilmesi, buna karşılık hiperinsulineminin devam etmesi hipoglisemiye neden olur. İnsülin, glikojenolizi, glikoneogenezi ve lipolizi inhibe ettiği için bu kompensatuar mekanizmalar da devreye giremez (29). Henüz antiinsülin hormonları devreye girmemiştir, postnatal 2-4. saatlerde artması gereken glukagon düzeyi düşüktür. Serum noradrenalin düzeylerinde artış gözlenirken, kortikosteroid düzeylerinde değişiklik bulunmamıştır. Bu hormonların hipogliseminin kontregülasyonunda etkisiz kaldığı düşünülmektedir. Karaciğerden glukoz oluşumu azalmıştır. Hiperinsülinemiye bağlı olarak serbest immunoreaktif insülin düzeyi on kat, C-peptid immüno-reaktivitesi ise üç kat artmıştır, proinsülin düzeyi de yüksektir. Plazma serbest yağ asitleri, D-beta hidroksi bütirat; gliserol ve hepatik glukoz yapım oranında azalma, eksojen verilen intravenöz glukoz düzeylerinin hızlı düşüşü, hiperinsülineminin indirekt bulgularını oluşturur (24,25,47).

Başlıca hipoglisemi belirtileri, tremor, apne, laterji, emme güçlüğü, hipotoni, hipotermi, tiz ağlama, siyanoz ve konvülsiyondur. Hipogliseminin her hastada belirtiyeye yol açmamasının nedeni belli değildir. Beyinde enerji için keton cisimlerinin kullanılmasının ve artan glikojenin medulla ve spinal korda yayılarak santral sinir sistemine enerji kaynağının oluşturmasının bebeklerde daha çok asemptomatik seyir göstermesine yol açtığı düşünülmektedir (24,25,47).

Diabetik anne bebeklerinde perinatal mortalite ve morbiditenin azaltılabilmesi için gebelik öncesi ve gebelik sırasında diyet ve insülin dozlarının düzenlenmesi, ketozisten kaçınılması, gerekirse diabet kontrolü için uzun süre hastanede izleme alınması gerekmektedir (48). Diabetik anne bebeklerinde hipoglisemi çoğunlukla

asemptomatik olup, doğum sonrası ilk saatlerde ortaya çıkar. Kan şekerine doğum sonrası, 30. dakika, 1., 2., 4., ve 6. saatlerde bakılmalıdır. Test stripleri diabetik anne bebeklerinde artmış eritrosit volümü nedeniyle kan glukoz düzeyini düşük göstermesine karşın plazma glukoz düzeyi normal bulunabilir. Bu nedenle özellikle polisitemik bebeklerde plazma glukoz düzeyi dikkate alınmalıdır. Geçici asemptomatik hipoglisemi doğum sonrası erken (1-2 saatlerde) beslenme ile çoğu kez düzelmektedir. 10 ml/kg anne sütü kan glukoz düzeyini 1 mg/dl arttırmaktadır. Semptomlu veya beslenmeye rağmen kan şekeri çok düşük olan bebeklere önce %10'luk dekskroz 200 mg/kg (2 ml/kg) intravenöz (IV) bolus verilmeli (bir dakikanın üzerinde), daha sonra infüzyona geçilmelidir. İnfüzyon hızı 6-8 mg/kg/dk olmalıdır. %25-50'lik dekstroz solüsyonları rebound hipoglisemiye yol açtığından verilmemelidir. Erken beslenme IV sıvı gereksinim süresini ve hipoglisemi derecesini azaltmaktadır. Eğer hipoglisemi %10'luk dekstrozun 12 mg/kg/dk verilmesine karşın devam ediyorsa hidrokortizon 10 mg/kg/gün (2 dozda IV) verilmelidir. Ayrıca glukagon 300 pgr/kg (IV) verilebilir ve gerekirse aynı doz birkaç saat sonra tekrarlanabilir. Glukagonun "rebound" etkisi unutulmamalıdır. SGA'lı bebeklerde ise glikojen deposu az olduğundan glukagonun etkinliği azalmaktadır. Epinefrin, antiinsülin ve glikojenolitik aktiviteye sahip olmasına karşın taşikardi ve laktik asidoza neden olduğundan kullanılmamaktadır. Kontrol altına alınan hipoglisemili bebeklerde tekrarlayan hipoglisemi görülebileceğinden IV infüzyon ani kesilmemelidir. Kan glukoz düzeyi en az 12 saat 70 mg/dl'nin üzerinde stabil ise, beslenme arttırılırken dekstrozu her 24 saatte bir 2 mg/kg azaltılarak kesilmelidir (24,34).

Doğum zamanını saptamak önemlidir. Eğer anne ve bebek yönünden sakıncası yoksa termde doğum zamanı seçilmelidir. En uygun zaman 37-38. gebelik haftalarıdır. LGA'lı bebekler için sezaryen en uygun doğum şeklidir. Doğum öncesi ve sırasında yenidoğan uzmanı ile işbirliği sağlanmalı ve doğumda resusitasyon şartlarının oluşturulması gerekmektedir (24).

2.1.9.Makrozomi

Term yenidoğanlarda doğum ağırlığının 4000 gr üzerinde olması makrozomi olarak açıklanır. Tüm doğumlar içinde makrozomi %1,7-8 arasında gözükmektedir bu oran diabetik anne bebeklerinde %26'ya kadar çıkabilmektedir. Diabetik anne bebekleri

incelendiğinde %60'a yakın kısmının makrozomik, %40 civarının normal tartıda olduğu, küçük bir bölümünün ise SGA olduğu görünür. Gebelikteki ortalama kan şekeri düzeyi ne kadar yüksekse (>105 mg/dl) makrozomi riski o kadar artar. Makrozomiyle ilişkili diğer risk faktörleri arasında multiparite, daha önceden makrozomik bir bebek doğurmuş olmak ve gebelik ağırlık artışı da sayılabilir (29).

Makrozominin nedeni hiperinsülinemidir. İlk kez Pedersen tarafından 1971 yılında ortaya atılan hipoteze göre annede meydana gelen hiperglisemi atakları fetusa da yansır ve fetusta hiperglisemi meydana gelir (49). Böylece fetal pankreastan bol miktarda insülin salınmaya başlar. Fetustaki hiperinsülinemi, plasentayıda içeren birçok organı etkiler. İnsülin öncelikle fetal gelişmede anabolik hormon olarak görev yapar. Kalp ve karaciğer başta olmak üzere organomegaliye neden olur. Glukoz gibi aşırı substrat varlığında yağ sentezi ve depolanması üçüncü trimester boyunca devam eder. Fetal makrozomi, beyin ve böbrek hacminde artış olmaksızın artmış yağ ve kas dokusu ile organomegalinin sonucudur (50).

Aminoasitlerin, beta hücresi gelişimini uyardığı ve fetuslarda insülin benzeri büyüme faktörlerinin arttığı gösterilmiştir. Diabetik anne çocuklarında makrozomiye neden olan, bebeğin kendi yaptığı insulindir. Plasentadan normal şartlarda insülin geçmez. Ancak nadiren annedeki antikorlar annenin insülinini fetusa taşıyıp makrozomi gelişimine katkıda bulunabilirler (29). 3. trimesterdeki maternal HbA1C, insülin ve C-peptid düzeyleri ile doğum tartısı arasında doğrusal bir ilişki vardır. Yine bu bebeklerde kordon kanındaki leptin düzeyleri ile doğum tartısı da doğru orantılıdır. Özellikle 20-30. haftalar arasında maternal kan şekerinin sıkı kontrolü, makrozomi riskini azaltır; daha sonraki dönemde yapılan kontrolün etkisi, beklenildiği kadar fazla olmayabilir. Son zamanlarda makrozominin genetik bir temeli olabileceği de öne sürülmüştür (29).

Yapılan bir çalışmada diabetli anne fetüslerinin biparyetal uzunlukları ve karın çevresi ölçülmüş, kontrol grubuna göre biparyetal uzunluk benzer olurken karın çevresi diabetik anne bebeklerinde daha fazla bulunmuştur. Bu bebeklerde doğum sonrası insülin konsantrasyonları diğerlerine göre yüksek saptanmış ve doğum ağırlıkları ile subkutan yağ dokusu ölçümü fazla olduğu bildirilmiştir (52).

Makrozomiye bağlı komplikasyonlardan en önemlisi doğum travmasıdır. Bu bebeklerin baş büyüklükleri normal olduğu için spontan vaginal doğum sırasında, baş normal olarak çıktıktan sonra sıklıkla omuz takılması olur. Omuzların çıkamaması

sonucu klavikula kırıkları ve/veya brakial pleksus felçleri sık görülür. Bu nedenden dolayı Diabetik anne çocuklarında sezeryan ile doğum oranı %50 ler civarındadır (29).

2.2.Antropometrik Ölçümler

Büyümenin değerlendirilmesi için benzer ırk ve çevre popülasyonundan elde edilen değerlerle oluşturulmuş persantil eğrileri kullanılır. Gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre oluşturulan persantil diagramı 10-90 persantildeki bebekleri belirlemek için kullanılır. İntrauterin büyüme ve gelişme eğrilerine göre yenidoğan bebekler üç gruba ayrılır:

1.Doğum ağırlığı belirlenmiş olan gebelik haftasına göre 10-90. persantil arasında olan bebekler normal doğum tartılı bebeklerdir. (Appropriate for gestational age- AGA)

2.Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı 10. persantilin altında olan bebekler intrauterin büyüme geriliği veya gebelik haftasına göre düşük doğum tartılı bebekler (small for gestational age- SGA)

3.Gebelik haftasına doğum ağırlığı 90. Persantilin üzerinde olan bebekler gebelik haftasına göre fazla tartılı bebekler (Large for gestational age- LGA) olarak kabul edilir.

Her üç grup bebek preterm veya miadında doğmuş olabilir. Yenidoğan bebekler gebelik yaşı doğru bir şekilde belirlenerek preterm veya miadında AGA, SGA veya LGA olarak gruplandırılır.

Term bebek için SGA sınırı 2500 gr, LGA sınırı ise 4000 gr olarak belirlenmiştir. Büyümede ağırlık daha çok kullanılsa da doğru ölçülen boy da dikkate alınmalıdır. Bu nedenle bebeklerin bir kısmı ağırlık, bir kısmı boy, bir kısmı da hem boy hem ağırlık yönünden SGA veya LGA grubuna alınabilmektedir (51).

2.2.1.Vücut kitle indeksi (Body mass index, Quetelet index)

Ölçülen ağırlığın (kg), boyun (m) karesine oranıdır. Vücut kitle indeksi (VKİ) şişmanlığın değerlendirilmesi için kullanılan en pratik yöntemlerden biridir. VKİ, aşağıdaki formüle göre hesaplanır. Çocuklarda yaşa ve cinse göre değişkenlik gösterir ve yaşa ve cinse göre hazırlanan VKİ'nin persentillerine göre değerlendirilir (53).

$$VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m)}^2$$

2.2.2.Rölatif Tartı (boya göre ideal ağırlık)

Çocuklar kilo açısından değerlendirilirken özellikle boyları göz önüne alınıp, çocuğun ağırlığı ideal ağırlığı ile karşılaştırılmaktadır. İdeal ağırlığın belirlenmesinde her ülkenin kendi standartlarını kullanması önerilmektedir. Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve vücut ağırlığını içeren tablolardan yararlanarak çocuğun boy yaşına uygun ağırlığı bulunur. Boyunun 50 persentilde olduğu yaşı 50 persentildeki ağırlığı, o çocuğun ideal ağırlığıdır. Çocuğun ölçülen ağırlığının ideal ağırlığına oranlanması ile boya göre ağırlık hesaplanır.

$$RT \% = (\text{Hastanın ölçülen ağırlığı} / \text{Aynı boydaki normal çocuğun ağırlığı}) \times 100''$$

formülü ile hesaplanır ve boya göre ağırlığın %120'nin üzerinde olması, obezite olarak kabul edilmektedir (54).

2.2.3.Deri kıvrım kalınlığı ölçümü (DKK)

Deri altı yağ dokusunu belirlemek için deri kıvrım kalınlığı ölçümü yapılır. Ölçüm “kaliper” adı verilen özel geliştirilmiş aletlerle yapılmaktadır. Deri kıvrımları aletin uçları arasında tutulur ve kalınlık göstergeden okunur. Değişik kaliperler geliştirilmişse de en yaygın kullanılanları “Harpender” ve “Lange” kaliperleridir. Metodun basit oluşu, çabuk kullanılabilme ve travmatik olmama özellikleri yanında vücut yağ kitlesini belirleyen doğrudan yöntemlerle yüksek derecede uyum göstermesi nedeni ile gerek klinikte gerekse saha araştırmalarında kullanılmaktadır (53,55).

Triseps, biseps, subskapular ve suprailiak bölgelerde ölçüm yapılabilmektedir. Yaygın olarak kullanılan triseps deri kıvrım kalınlığının ölçümüdür. Deri kıvrım kalınlığı ölçümlerinden elde edilen sonuçlar çeşitli denklemlere konarak total vücut yağının hesaplanmasında kullanılabilir. Çocuklarda da derialtı ve abdominal yağlanmayı değerlendirmede DKK kullanılmaktadır (56,57).

2.2.4.Abdominal yağlanmanın değerlendirilmesi

Abdominal yağlanmanın değerlendirilmesinde, bel çevresi ölçümü ile bel çevresi/kalça çevresi, bel çevresi/boy oranları kullanılmaktadır. Fetusda 24. haftalarda görülmeye başlanan yağ dokusu, 30. haftadan sonra hızlı gelişim gösterir. Yenidoğan

bebeğin yağ dokusu, annenin beslenme durumuna ve gebelik süresine göre değişmektedir. Hayatın ilk yılı boyunca yağ hücrelerinin sayısı ve içerdiği yağ miktarı artar. Bu artış geç çocukluk dönemi ve ergenlikte de devam eder.

Orta kol çevresi: Beslenme durumunun yeterliliğinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan ölçümlerdendir. Kronik hastalıkların katabolik durumlarını değerlendirmede de sıklıkla kullanılır (58).

2.3.Enerji Metabolizmasının Düzenlenmesi

Organizmada vücut ağırlığının sabit kalmasını sağlayan çeşitli düzenleyici mekanizmalar vardır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda uzun süreli açlık ya da aşırı beslenme durumlarında çeşitli uyum mekanizmalarının rolü olduğu saptanmış; bunlardan bazılarının moleküler temelleri aydınlatılmıştır. Beyin, enerji homeostazının düzenlenmesini sağlayan en önemli organ olup başlıca üç mekanizma ile düzenler (59).

- 1.Açlık ve tokluk hissinin ayarlanması
- 2.Enerji tüketim hızının düzenlenmesi ve
- 3.Enerji depolarının düzenlenmesinde rol alan hormonların salgılanması.

Hipotalamus, enerji homeostazı ile ilgili organizmadan gelen uyarıları alan ve bunlara cevap veren beynin bu konudaki en işlevsel bölgesidir. Yapılan çalışmalarda hipotalamusun ventromedial (VMH) çekirdeğinin uyarılmasının gıda alımını baskıladığı, lateral hipotalamik çekirdeğin (LHA) uyarılmasının ise ters etki yaptığı gösterilmiştir (59).

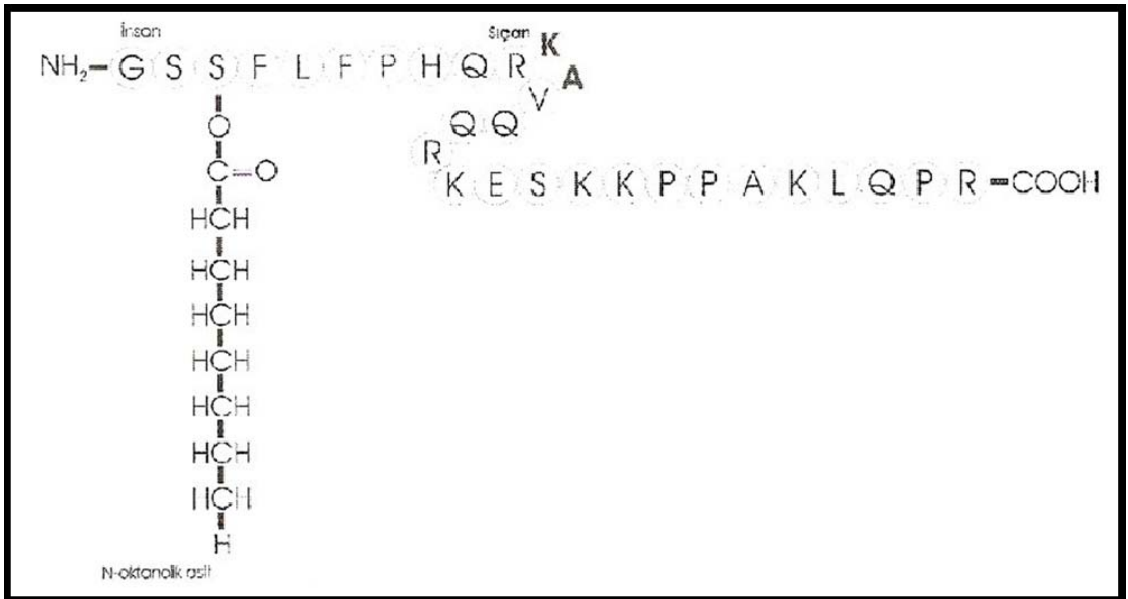
İştah, gıda alımı ve enerji kullanımını kontrol eden nörofizyolojik mekanizmalar hormonları ve nörotransmitter sistemleri ilgilendirmektedir. Vücut yağının düzenlenmesi intrauterin dönemde başlar. İntrauterin dönemin ikinci yarısından itibaren yağ hücrelerindeki hiperplazi ve hipertrofi nedeniyle yağ dokusu artar. Doğumda vücut ağırlığının %16'sını yağ dokusu oluşturur. Yağ kitlesi süt çocukluğu döneminde artarken, 5–6 yaş civarında azalarak vücut ağırlığının %12,5–15,3'üne iner (60).

Vücut ağırlığının ve yağ dokusu miktarının değerlendirilmesinde çok değişik yöntemler kullanılmaktadır. Ancak kullanılan yöntemin güvenilir, tekrarlanabilir, ekonomik, değişikliklere duyarlı, adipoziteyi belirleyici, mortalite ve morbidite hakkında bilgi verici olması gerekir (61). Bu amaçla sıklıkla indirekt ölçüm yöntemleri

kullanılır. Bunlardan antropometrik ölçümler, beslenme durumunun saptanmasında protein ve yağ deposunun göstergesi olması nedeniyle önem taşımaktadır.

2.4.Ghreltin

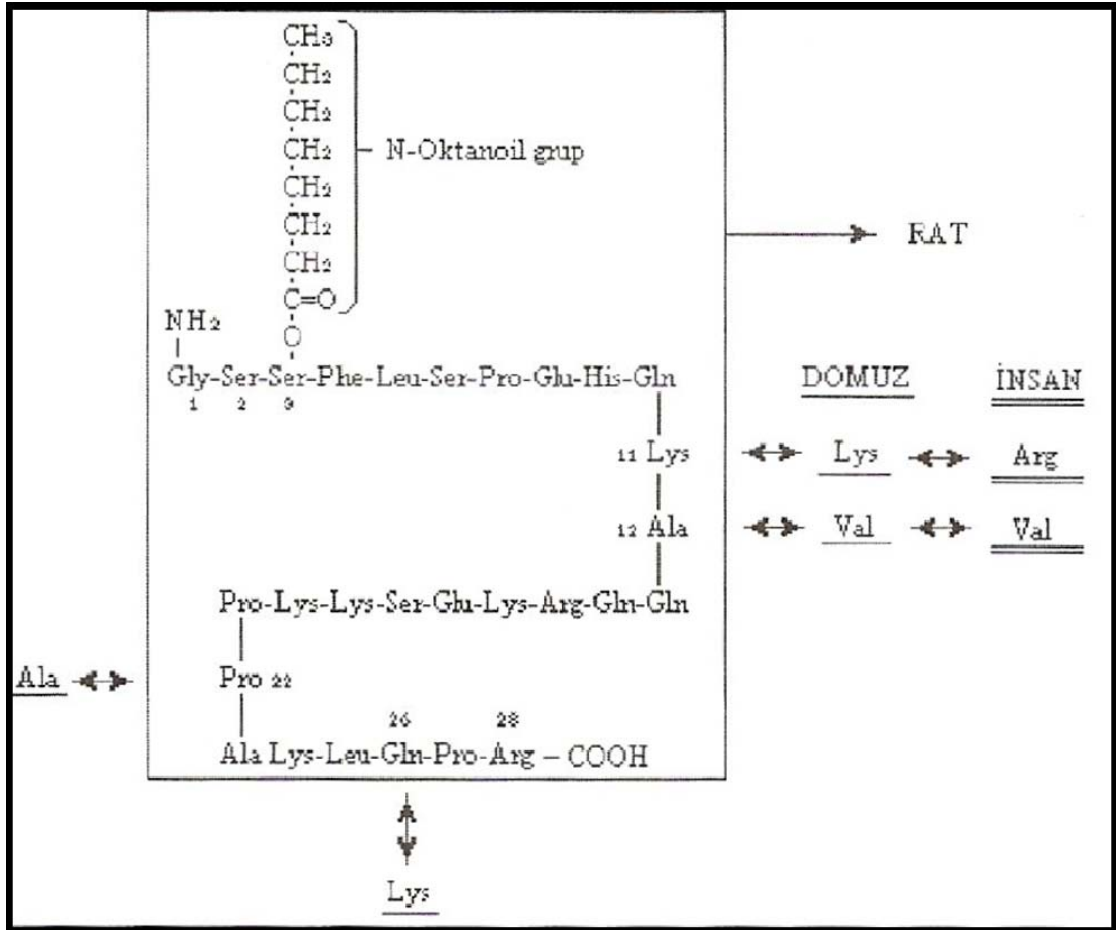
Ghreltin ilk defa 1999 yılında Masayasu Kojima tarafından tanımlanmış büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörüne (GHS-R1a) bağlanmış endojen bir ligand hormondur. Ghreltin kelimesi “ghre” yani büyüme ve “reltin” büyüme hormonu salgılatıcı aktivite anlamındaki iki kelimenin birleşimiyle oluşmuştur (62). Ghreltin keşfedilmeden önce 1996’ da reseptörü (GHS-R) tanımlanmıştır. Reseptörün tanımlanmasından sonra bunun endojen ligandı olan ghreltin tanımlanmıştır. Ghreltin 28 aminoasitten oluşmuş bir polipeptiddir. Posttranslasyonel olarak N-terminal üçüncü aminoasidi olan serin kalıntısına n-oktanoik asit bağlanması ile ghreltin fizyolojik olarak aktif şekline dönüşür. Ghreltinde oluşan bu açıl modifikasyonu aktivitesi için ve GHS-R’e bağlanması için gereklidir ve açılasyon sonucunda ghreltin kan-beyin bariyerini rahatlıkla geçebilir. Ghreltin ilk olarak sıçan midyesinden izole edilmiş ve aminoasit dizilişi incelenmiştir. Sıçan ve insan ghreltin prekürsörü olan pre-pro-ghreltin 117 aminoasitten oluşmuştur ve birbirlerinden sadece iki aminoasit bakımından farklıdır (62). Açıllanmış ghreltinin insan ve sıçandaki aminoasit dizilimi Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1: Açıllanmış ghreltinin insan ve sıçandaki aminoasit dizilimi (63).

Pre-pro-ghrelin olarak sentezlenen ghrelin, N terminalinde sinyal peptidi (23 aa) ve C terminalinde kuyruk (96 aa)'dan oluşmuştur. C terminal proghrelin konsantrasyonu insanlarda ölçülmüş ve ghrelinden 1.5 kat daha yüksek bulunmuştur ve BMI'i ile ghrelin arasında korelasyon bulunmamıştır (64).

Ghrelinin aminoasit dizilişini belirlemek için HPLC ve kütle spektrofotometresi kullanılmıştır. Ghrelindeki 3. serin kalıntısına bağlı n-oktanoil grubu hormonun biyolojik aktivitesi için gereklidir. Sıçan midesinde Des-Gln14-ghrelin adı verilen ikinci bir tip ghrelin peptidi izole edilmiştir; bu tip de aynı şekilde 3. serin kalıntısından açillenmiştir ancak diğer ghrelinden farkı 14. aminoasit glutaminin olmaması ve dolayısıyla 27 aminoasitten oluşmasıdır. Ana ürün etkin yapı olan ghrelin, 28 aminoasitten oluşur ve moleküler ağırlığı 3314 daltondur (65). Rat, insan ve domuz ghrelinin yapısı aşağıdaki Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2: Rat, insan ve domuz ghrelinin yapısı: NH₂ ucunun 3. aa olan serine oktanil grubunun bağlanmasıyla aGAH oluşmaktadır (66).

İnsan midesinden izole edilen ghrelin ise dört tiptir (67). Açılmemiş, oktanoillenmiş (C8:0), dekanooillenmiş (C10:0) ve büyük olasılıkla dekenooillenmiş (C10:1) ghrelin. Ghrelinin 3. aminoasidi olan serin kalıntısının daha uzun alifatik zincirlerle, doymamış veya dallanmış oktanoil grupları ile açılasyonu ghrelin aktivitesini değiştirmez ancak daha kısa hidrofobik gruplar asetil grupları gibi grupların bağlanması peptidin aktivitesini azaltır. Daha kısalmış ghrelin molekülleri in vitro olarak GH arttırıcı etki gösterir ancak in vivo olarak etki göstermez. Açılmemiş (dezoktanoil veya deaçil) ghrelin, açılmemiş forma göre çok yüksek oranlarda organizmada sirküle olur. Ancak bu form in vivo olarak sıçanlarda ve insanlarda büyüme hormonu salgılatmaya yeterli değildir. Bunun dışında değişik ghrelin peptidleri de bulunmuştur. Bunlar açıl zincirleri 10 veya 11 C'lu olanlar veya ghrelinin 28. aa'i olan argininin olmadığı 27 aa'den oluşmuş farklı formlardır (9,68).

2.4.1.Ghrelin Hormonunun Dokulardaki Dağılımı

Vücutta ghrelin üretimi ile ilişkili iki hücresel alan bulunmaktadır. Birincisi oksintik bez, ikincisi ise nöronal hücre gruplarının sinaptik ileti ile ghrelin salımının yapıldığı santral sinir sistemi. Ghrelin çoğunlukla mide fundus mukozasında oksintik bezleri içerisindeki X/A benzeri hücreler tarafından üretilir (9). Ghrelinin, midenin oksintik mukozasında yer alan endokrin fonksiyonlara sahip X/A hücreleri tarafından üretildiği saptanmıştır. Ghrelinin ayrıca daha az oranda bağırsak, böbrek, hipofiz bezi, plasenta ve hipotalamus tarafından da üretilip dolaşıma verildiği gösterilmiştir (69,70). Bu hücreler sıçan ve insan sindirim sisteminde ışık ve elektron mikroskopisi immünohisto-kimyasal yöntemi, ayrıca in situ hibridizasyon metodu kullanılarak tanımlanabilmiştir (11). Ghrelin mRNA'sının ekspresyonu revers transkripsiyonu PCR yöntemiyle az miktarda da plasenta, testis, böbrek, hipofiz, prostat, ince barsak, pankreas, beyin ve diğer birçok organda gösterilmiş olması, onun birçok biyolojik aktivitede düzenleyici rol oynayan bir peptid olduğunu göstermektedir (11,71- 74).

2.4.2.Ghrelin Sekresyon Mekanizması

Ghrelin pozitif hücreler kapillerlere yakın yerleşimlidir ve oksintik bez lümeni ile irtibatı yoktur. Buda salınımın gastrointestinal kanala değil gastrik damarlara olduğunu göstermektedir. Böylelikle de tüm vücudu dolaşır (75). Ghrelin hipotalamusta lateral

arkuat (besin alınınının düzenlendiği merkez), ventromedial, dorsomedial ve paraventriküler hipotalamik çekirdekler arasında bulunan bir takım nöronlardan da salınır. Hipotalamustaki bu bölge suprakiazmatik nükleustan gelen uzantılarla içiçe girer (76). Ghrelinin yarı ömrü 60 dakikadan kısadır (77). Çünkü plazma esterazı tarafından kolayca yıkılır ve des-octanoyl-ghrelin'e dönüşür ki bu molekül inaktiftir. Plazma konsantrasyonu 200-600 ng/L'dir fakat %80'i deamide ghrelindir, yani biyolojik aktiviteden yoksundur (11).

2.4.3. Ghrelin Ekspresyonunun ve Sekresyonunun Düzenlenmesi

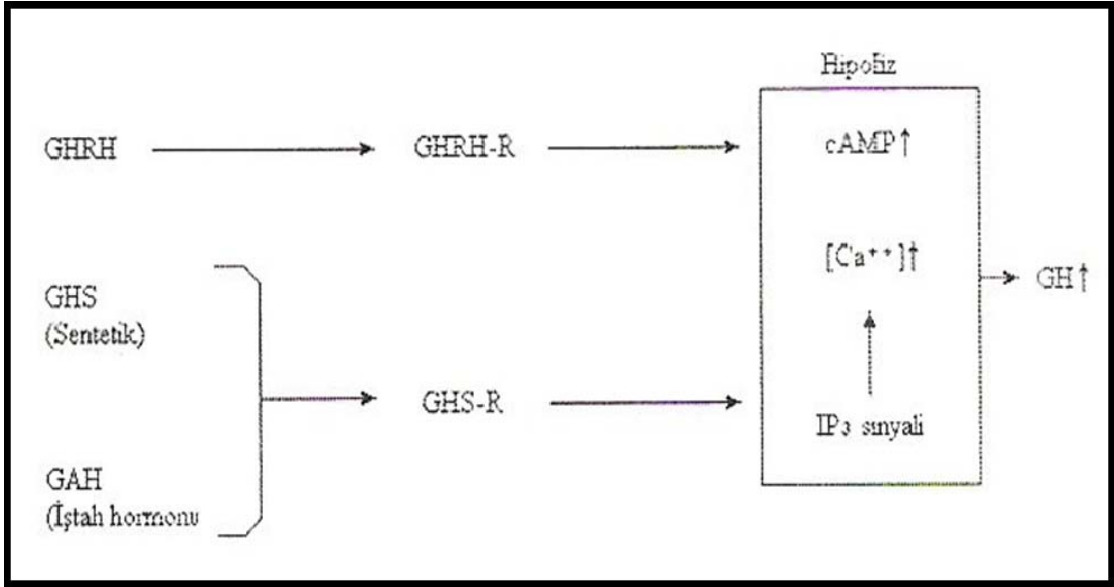
Ghrelin salgılanmasının düzenlenmesinde en önemli faktör yemek yemektir. Plazma ghrelin konsantrasyonları açlıkta yüksektir ve gıda alımı sonrasında azalır (78). Ancak bu faktörlerin ghrelin salgılanmasının düzenlenmesi üzerine etkili olup olmadığı açıklık kazanmamıştır. Oral ve intravenöz glukoz uygulanması plazma ghrelin düzeylerini düşürür (79). İnsanlarda plazma ghrelin düzeyi gece 02:00 dolayında tepe noktasına ulaşarak nokturnal artış gösterir. Yemekten önce artar ve yemekten 1 saat sonra başlangıç değerine düşer (80). Su alımı sonucu midenin dolması ile plazma ghrelin konsantrasyonları değişmez. Düşük protein diyeti ile beslenmede ghrelin düzeyleri artar ve yüksek yağlı diyetle beslenmede düşer (81) Gastrik by-pass ameliyatından sonra da düştüğü gösterilmiştir (82). Ghrelin salgılanımını arttıran ve azaltan faktörler Tablo 2' de gösterilmiştir (63).

Tablo 2: Ghrelin salgılanımını etkileyen faktörler

Ghrelin Salgılanmasını Arttıranlar	Ghrelin Salgılanmasını Azaltanlar
Açlık	Gıda alımı
Düşük BMI	Yüksek BMI
Leptin (?)	Glikoz
GHRH	İnsülin(?)
Hipotiroidizm	Somatostatin
Testosteron	GH
Parasempatik aktivite	GHS. ghrelin
	Ürokortin -I

2.4.5. Ghrelin ve Büyüme Hormonu

Büyüme hormonu salgılatıcıları (GHS) büyüme hormonu salgılamasını tetikleme yeteneğine sahip olan ve bunu özelleşmiş reseptörleri vasıtasıyla gerçekleştiren bir grup sentetik bileşiklerdir. Bu bileşiklerin hipofizer GH salınımına yol açtığı gösterilmiştir. GH Salgılatıcı Reseptör (GHS-R) ilk kez 1996'da tanımlanmıştır ancak bu reseptöre bağlanan ligand ghrelin bulunana kadar tanımlanamamıştır (84). İnsan GHS-R'ü Howard ve arkadaşlarınca tanımlanmış ve klonlanmıştır (85). GHS-R mRNA'sının tip 1a ve 1b olarak tanımlanan iki izoformu vardır (86). Bu iki tip reseptör de beyin ve periferik organlarda yaygın bir şekilde bulunmaktadır. Sentetik GH salgılatıcılar GHS-R1a ile doğrudan bağlanarak hipofiz bezi somatotrop hücrelerinden GH salınımına yol açarlar. Ghrelin'in etkisini GHS-R1a üzerinden gösterdiği bilinmektedir. Des-acyl ghrelin, ghrelin'den daha yaygın olarak bulunmasına rağmen GHS-R1a'ya bağlanmaz ve endokrin aktivitesi yoktur. Ghrelin hormonunun büyüme hormonu üzerine etkisi Şekil 3'te gösterilmiştir (87).



Şekil 3 : Ghrelin hormonunun büyüme hormonu üzerine etkisi

2.4.6. Ghrelin ve Enerji Dengesi

Nitrik oksit (NO) mitokondri iç membranında nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığıyla L-arginin'den sentezlenir. NOS enzimi sitokrom P450 protein ailesindendir ve L-NAME gibi bazı arginin analogları ile inhibe olur. NO'nun besin alınınının önemli bir düzenleyicisi olduğu bilinmektedir. İntraserebroventriküler ghrelin

uygulaması hipotalamusdaki NOS seviyelerini artırır. Ghrelin'in gıda alımını artırıcı etkisinin N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) uygulanımı ile inhibe olduğu gözlenmiştir. Bu durum ghrelinin en azından bir kısım etkilerini NO üzerinden gerçekleştirdiğini düşündürmektedir (88).

Ekzojen ghrelin farelerde besin alımını arttırmakta, yağ kullanımını azaltmakta ve sonuçta yağ dokusu artışına neden olmaktadır. Ghrelinin yağ dokusunu ve iştahı artırıcı etkilerinin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve bunun leptinin de aracı olduğu santral sinir sistemindeki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (89).

İnsanlarda ghrelin düzeyleri obezite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda artmaktadır (90,91). Buradan yola çıkarak ghrelinin enerji depolarının boşalmasını ve kaşeksiyi önleyen bir hormon olduğu, her öğün öncesi düzeylerinde artış olması nedeniyle iştahı uyardığı düşünülmektedir (92). Farelerde açlığın ghrelin salınımını uyardığı, karbonhidrat alımının ise bunu azalttığı gösterilmiştir (78). Vücudun metabolik dengesinin düzenlenmesinde görev alan santral sinir sistemindeki bölgelerin belirlenmesi, fare beyinlerinde bazı bölgelere zarar verilerek ortaya çıkan sonuçların gözlemi ile sağlanmıştır. Hipotalamusta ventromedial çekirdek ile beraber paraventriküler ve dorsomedial çekirdeklere zarar verilmesi sonucunda hiperfajinin oluşmadığı gösterilmiştir (93). Diğer taraftan lateral çekirdeğe zarar verilmesi ise besin alımını azaltmaktadır (94). Nöropeptit Y (NPY) santral sinir sisteminde besin alımını uyaran başlıca peptittir (95). Besin alımını uyaran diğer peptitler melanin konsantre edici hormon (MCH) ve oreksinler olup lateral hipotalamusun perifornikal bölgesinde üretilmektedir (96,97).

Son yıllarda bu aileye katılan diğer bir hormon ise NPY ile birlikte arkuat nukleusta üretilen "agouti-related protein" (AGRP) dir. Besin alımını baskılayan nöropeptitler ise arkuat nukleusun perikarya bölümünde üretilen propiomelanokortin (POMC) kökenli hormonlar ve alfa-melanosit uyarıcı hormondur (98).

Ghrelin midede üretildikten sonra ön hipofiz ve hipotalamik bölgedeki reseptörlerine ulaşır büyüme hormonu salınımını uyarmakta ve enerji hemostazını düzenlemektedir. Beyinde hipotalamik nukleusta, hipokampusta, substansia nigra, ventral tegmental bölgede, dorsal ve median rafe çekirdeğinde ghrelin reseptörleri bulunmaktadır (99).

Son yıllarda santral enerji metabolizmasının düzenlenmesinde ghrelinin de leptin gibi yukarıda sözedilen hipotalamik peptiderjik sistemler içinde yer aldığı gösterilmiştir. Ghrelinin santral olarak verilmesi sonrasında hücrel aktiviteyi gösteren ve erken bir proto-onkogen olan *c-fos*'un NPY ve AGRP hücrelerinin bulunduğu mediyal arkuat çekirdekte aktivitesinin arttığı izlenmiştir (100). Ghrelinin santral sinir sisteminde iştah arttırıcı etkilerini esas olarak bu iki sistem üzerinden yaptığı düşünülmektedir. Nöropeptit Y1 reseptör antagonistleri ile birlikte verilen ghrelinin iştahı arttırmaması bu görüşü desteklemektedir. Ancak son yıllarda NPY'den yoksun farelerde ghrelinin iştah üzerinde düzenleyici etkilerinin devam etmesi ghrelinin enerji dengeleri üzerine etkilerinin düzenlenmesinde AGRP sisteminin anahtar rol oynadığını düşündürmektedir (89). İnsanlarda enerji alımı ve vücut ağırlığı hipotalamustaki merkezler tarafından kontrol edilmektedir (101). Hipotalamik merkezler periferden gelen uyarılar doğrultusunda kontrol mekanizmalarını düzenlerler. Yağ dokusu kökenli leptin, beyine yağ dokuları konusunda bilgi götürerek besin alımını azaltır ve fazla yağ birikimini engeller (102). Ghrelin ise beyine besin alımını ve yağ dokusunu arttırıcı nitelikte bilgiler iletmektedir (89). Wren ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yaşları 21-32 arasında değişen dokuz sağlıklı bireye verilen ghrelin infüzyonunun arttırılması ile beraber büyüme hormonu salınımının da doza bağımlı olarak arttığı gözlenmiştir. Ghrelin infüzyonu yapılan vakalarda enerji alımı %28 oranında artmıştır. Ghrelin infüzyonu yapılan bireylerde kalori alımı kontrol grubuna göre %9-40 oranında artmıştır. Karbonhidrat, yağ ve proteinden alınan kalori dağılımında ise fark saptanmamıştır. Ayrıca bu bireylerde günün ilerleyen saatlerinde kompensatuvar olarak kalori alımında azalma gözlenmemiştir (102). Büyüme hormonu tedavisi sırasında enerji alımının uzun süreli artışı, artan metabolik ihtiyaçlara cevap olarak ortaya çıkmakla birlikte ani olarak besin alımında artış bildirilmemiştir (103,104). Ghrelin ile uyarılmış kilo alımı, büyüme hormonu eksik olan farelerle normal fareler arasında fark göstermemektedir. Bütün bunlar göz önüne alındığında ghrelinin iştahı uyarıcı etkisinin büyüme hormonundan bağımsız olduğu açıktır (89).

2.4.7.Fetüste ve Yenidoğanda Ghrelin

İmmunoreaktif ghrelin kan örneklerinde hamileliğin 20. haftasından itibaren yetişkinle aynı konsantrasyonlarda ghrelin saptanmıştır (105). Göbek kordonu total

ghrelin konsantrasyonları anne kanından daha yüksek miktardadır; cinsiyet veya etnik kökenden etkilenmez. Fetal ghrelin kaynağı bilinmemektedir. Postmortem çalışmalar, ghrelinin fetal tiroid, akciğer ve pankreasta çok, ancak fetal midede daha az bulunduğunu göstermiştir (106). Ghrelinin perinatal dönemde kilo artışı ve GH sekresyonuna etkisi bilinmemektedir. Kordon kanındaki yüksek GH konsantrasyonları ghreline bağlı olabilir. Bununla birlikte GH düzeyleri ile göbek kordonu ghrelin düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon gösterilmemiştir. Fetal midede ghrelin ekspresyonu doğumdan sonra başlar (107).

2.4.8.Ghrelinin Etkileri

Ghrelinin organizmada çok çeşitli sistemler üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (63).

1. Yemek yeme ve uyku üzerine etkisi
2. Hücre proliferasyonu üzerine etkisi
3. Kardiovasküler etkiler
4. Karbonhidrat metabolizması ve enerji metabolizması üzerine etkileri
5. Pankreasın ekzokrin ve endokrin fonksiyonu üzerine etkisi
6. Gastrointestinal sistem üzerine etkisi
7. Diğer endokrin etkiler
8. Leptin üzerine etkileri
9. Obestatin üzerine etkileri
10. Otonom sinir sistemi üzerine etkileri
11. Vagus sinirine etkileri

2.4.9.Yemek Yeme ve Uyku Üzerine Etkisi

Yemek yemek yaşamak için vazgeçilmez bir ihtiyaçtır. Bu nedenle, iştahın beyin tarafından kontrol edildiği ve yemek yemenin merkezi sinir sistemindeki ve özellikle hipotalamustaki kompleks mekanizmalar tarafından düzenlendiği kabul edilmektedir (108). Ghrelinin yemek yeme üzerine etkisi GH'dan bağımsızdır. GHS'ların (MK-0677, Pamorelin, hekzarelin ve farmakolojik HS analogları) yemek yeme üzerine pozitif etkili olduğu 1995 yılından itibaren ratlar üzerinde gösterilmiştir.

Ghrelinin oreksijenik etkisi ob/ob leptin eksikliği olan farelerde gözlenmiştir ve ghrelinin antagonisti olan D-Lys3- GHRP-6 ile inhibe edilmiştir (109).

Memelilerde ghrelinin oreksijenik ve adipogenik yağ depolanmasını artırıcı bir moleküldür. Oreksijenik etki hızlı ve kısa ömürlüdür. Hipotalamus, enerji homeostazisi için kontrol merkezidir. Ghrelinin hipotalamusta iştah üzerine etkisini üç yolla yapar:

1. Mideden salgılanan ghrelinin kan yoluyla ARC (Arkuat nükleus) hücrelerine ulaşır ve kan-beyin bariyerini geçerek aktif transport yolu ile diğer beyin hücrelerine ulaşır.

2. Periferde sentezlenen ghrelinin, vagal etkileşimlerle GHS-R ekspresyonunu sağlar ve vagal etkileşimler nükleus traktusa erişerek hipotalamusu etkiler.

3. Ghrelinin lokal olarak hipotalamusta sentezlenir ve NYP/AGRP ve diğer hipotalamik hücrelerle direkt etkileşimde bulunur. Ancak beyinde ghrelinin miktarının çok az olduğu gösterilmiştir (9).

Ghrelinin üreten nöronlar hipotalamusta ARC bölgesinde bulunur. Bu bölge leptinin de etki ettiği bölgedir. Nöropeptid Y (NPY) ve “agouti-related protein” (AGRP) adlı oreksijenik peptidler, ARC’de aynı nöronlarla leptin reseptörü üzerinden etkisini gösterir (110). İntraserebroventriküler ghrelinin uygulamasının ARC’de NPY ve AGRP mRNA düzeylerini arttırdığı, periferik ghrelinin uygulanmasının ise hipotalamik nöronları ve gıda alımını stimüle ettiği gösterilmiştir. Genellikle periferik olarak enjekte edilen peptidler kan-beyin bariyerini geçemezler. Periferik ghrelinin bariyeri geçme hızı son derece yavaştır. İndirekt etki yoluyla hipotalamik bölgeyi etkilediği düşünülmektedir (111).

Uyku Üzerine Etkisi: Uykuyu arttırdığı belirtilmişse de bu tanı kesin değildir. İnsanlarda hafif uyku getirdiği daha önceki bazı çalışmalarda gösterilmiştir (112).

Isı Üzerine Etkisi: Santral ya da periferik yolla uygulanan ghrelinin doza bağımlı olarak ısı artışına neden olmakta, uygulama şekline göre ise ısı artışında farklılık oluşturmaktadır. Örneğin ghrelinin intraperitoneal (IP) verilirse ısı artışı 5-20 dakika arasında olurken intraserebroventriküler (ICV) verilmesi halinde ise 10-60 dakika arasında gerçekleşmektedir. Bu ısı değişiminin altında yatan neden henüz bilinmemesine rağmen ghrelinin enerji harcanmasında ve korunmasında rolü olduğu kabul edilmektedir (113).

2.4.10.Hücre Proliferasyonu

Birçok tümör dokusunda ghrelin ve ghrelin reseptörlerinin eksprese edildiği gösterilmiştir. Ghrelinin neoplastik oluşumda otokrin/parakrin etkileri olduğu düşünülmektedir (114,115). GHS-reseptörleri meme dokusu gibi normal fizyolojik koşullarda bu reseptörleri eksprese etmeyen organların tümoral dokularında bulunmuştur. İn vitro çalışmalarla ghrelinin, hem açillenmiş hem de açillenmemiş şeklinin ve bazı sentetik analoglarının tümör hücre proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Hipofiz düzeyinde birçok endokrin tümörün, fakat aynı zamanda gastro-entero-pankreatik karsinoidlerin, akciğer karsinoidlerinin ve tiroid tümörlerinin ghrelin içerdiği hem immunohistokimyasal hem de mRNA analizleriyle saptanmıştır (84,116,118). Kemik ve Diş Dokusuna Etkileri: Ratlarda GAH osteoblastların proliferasyon ve farklılaşmasını uyarmaktadır. Dişi sıçanlarda 12 hafta boyunca GHRP-6 veya peptid analogu olan ipamorelin verilmesi sonrası invivo kemik mineralizasyonun arttığı kemik dansitometri ölçümlerinde gösterilmiştir (120,121). Gastrektomi canlılarda kemik kaybına neden olmaktadır. Ghrelinin ana sentez yeri olan midenin yani fundus bölgesinin bu ameliyatlara çıkarılması sonucunda ghrelin havuzunda bir açık oluşması ve buna bağlı olarak kemik doku kaybı ortaya çıkması bunun muhtemel sebebi olabilir. Dişlerde bulunan ghrelinin diş dokusunun yenilenmesine ve dişlerin oluşum dönemlerinde de diş gelişimine katkı yaptığı tezi ileri sürülmüştür (122).

2.4.11.Kardiovasküler Etkileri

Kalp ve aortada ghrelin ve reseptörünün ekspresyonu olduğu gösterilmiştir (123,124). İntravenöz ghrelin enjeksiyonu yapılan gönüllü deneklerde ghrelinin kan basıncını azalttığı, kardiyak indeksi ve hacmi arttırdığı belirtilmiştir (125,126). Ghrelinin primer yetişkin ve H9c2 kardiomyositlerin ve endotelial hücrelerin invivo olarak apoptozunu inhibe ettiği bildirilmiştir (127,128).

2.4.12.Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri

İnsanlarda intravenöz ghrelin uygulanması akut olarak insülin salınımını inhibe eder(129). Ghrelinin GH salınımını artırması sonucu insülin direnci ve glikoneogenez artar ve dolaşımdaki glukoz düzeyleri yükselir (130). Ghrelinin sıçan adacık α hücrelerinde glukagonla birlikte yerleşik olduğu gösterilmiştir. Sitozolik serbest Ca^{2+}

konsantrasyonunu artırır ve insulin sekresyonunu stimüle eder (131). Ghrelin akut olarak intravenöz enjeksiyonu sonrasında insanlarda insülin sekresyonunu inhibe eder (normal kilolu ve obez kişilerde) ve glukoz düzeyleri artar (129). Benzer sonuçlar hayvan çalışmalarında da bulunmuştur. Ghrelin GH reseptör antagonisti benzer etkiler göstererek insülin direncini artırır.

Özetle; ghrelinin insülin salınımı üzerine etkisi GH yolu ile dolaşımdaki glukoz düzeylerini düzenleyerek, insulin direncini arttırarak ve glikoneonegenezi stimule ederek olduğu düşünülmektedir (130).

2.4.13.Yağ Dokusuna Etkileri

Kemirgenlerde kronik ghrelin alımı vücut yağ düzeylerini artırır (89). Ghrelin veya GHS'lar dolaşımdaki leptin düzeylerini ve mRNA ekspresyonunun artırır ve resistin mRNA ekspresyonunu inhibe eder (109).

İnsulin direnci ve obezite patogenezinde bildirilen adiponectin kahverengi yağ dokusuna invitro ghrelin uygulanmasından sonra inhibe olur. Bunlar ghrelinin adipogenezde ve enerji depolanmasında önemli rol oynadığını gösterir (133).

HDL üzerine etkisi: Doku ve serumda bulunan iki çeşit ghrelinden des- açıl ghrelin (dGAH)'in derişimi, açillenmiş grelerinden (aGAH) daha fazladır (113). Ghrelin kanda HDL'ye bağlanmaktadır. HDL'ye aynı zamanda bir kan esterazı olan paraoksanaz da bağlıdır. Hatırlanacağı gibi ghrelinin üçüncü amino asidi olan serine sekiz karbonlu bir yağ asidi bağlanmıştır (66). Muhtemelen paraoksanaz bu yağ asidinin açıl bağlarını des-açilasyonla kırarak grelini inaktif forma getirmektedir (113,134).

2.4.14.Gastrointestinal Etkiler

Ghrelin ilk defa mide dokusunda bulunmuştur; ardından midedeki ve iştahı düzenlemedeki etkisi tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda intravenöz ghrelin uygulanmasının doza bağımlı gastrik asit salgılanmasını ve gastrik hareketliliği arttırdığı gösterilmiştir (135). Ghreline maksimum yanıtın özellikle gastrik asit salgılanması yönünde deri altı histamin (3 mg/kg) enjeksiyonu sonucu olan artış kadar olduğu gösterilmiştir. Bu yanıt daha öncesinde uygulanan atropin veya bilateral servikal vagotomi sonucu engellenebilir ancak histamin H2-reseptör antagonisti bu yanıtı

engellemez. Ghrelinin intraserebroventriküler uygulanması da gastrik asit salgılanımını artırır (136).

2.4.15.Pankreatik Ekzokrin ve Endokrin Fonksiyon Üzerine Etkisi

Pankreas ghrelin üreten bir organdır. Ghrelinin pankreasda yeni tanımlanan e adacık hücrelerinde sentezlendiği gösterilmiştir (106,118,137).

Pankreatik ghrelin profili fetal oluşumdan itibaren değişim gösterir; pankreatik ghrelin eksprese eden hücreler erken postnatal dönemde fazla sayıdadır (yaklaşık tüm endokrin hücrelerin %10'u kadar) ve doğumdan sonra bu sayıda azalma görülür. Ghrelin mRNA ekspresyonu ve ghrelin konsantrasyonu (özellikle açillenmemiş ghrelin) fetal pankreasda fetal mideye nazaran birkaç kez daha yüksek düzeydedir (139).

2.4.16.Diğer Endokrin Etkileri

İntravenöz ghrelin uygulanmasının sağlıklı kişilerde GH salınımını dolayısıyla adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol ve prolaktin düzeylerini hafifçe arttırdığı gösterilmiştir (140). Ghrelinin ve GHRH'nin birlikte verilmesi GH salgılanmasında sinerjik etki gösterir (141). Ghrelin, GHS-R üzerine IP3 yolu ile etki ederek hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunu artırır ve GH düzeyi yükselir. İntravenöz ghrelin enjeksiyonu sıçanlarda ve insanlarda GH salınımını artırır. GH salgılanması ghrelin enjeksiyonundan yaklaşık 5-15 dk sonra tepe noktasına ulaşır ve 1 saat sonra başlangıç değerlerine azalır. Ghrelin ve GHRH, GH salınımı üzerine sinerjik etki gösterir; bu ikili uygulama sadece GHRH veya ghrelin etkisinden daha fazla GH salgılanmasına neden olur (141). Bu sinerjik etki GHRH sentetik ghrelin agonistleri ve GHS'nin birlikte verilmesi ile de gözlemlenebilir. Ghrelinin diğer endokrin etkileri arasında GH, ACTH, kortizol, prolaktin salınımını arttırmak görülmektedir (142).

2.4.17.Leptin Üzerine Etkileri

Ghrelin ve leptin, “YingYang” prensibi mekanizması dahilinde organizmada görev yapmaktadırlar. Diğer bir anlatımla hipotamusta bulunan Y nöronları aracılığı ile ghrelin/leptin derişimleri “feed back” mekanizma ile kontrol edilmekte, vücut ağırlığı da bu yolla kontrol altında tutulmaktadır. Her iki hormonun düzeyleri açlık tokluk, glukoz ve diyet, insülin, barsak hormonları, leptin, parasempatik aktivite, yaş, gebelik,

obezite, cinsiyet, polikistik over sendromu, enerji düzeyi, insülin direnci ve diabetes mellitus, GH eksikliği, akromegali, hipo ve hipertiroidizm, neonatal dönem ve bazı nöroendokrin gastrointestinal tümörler gibi faktörlere bağlı olarak ayarlanmaktadır (66,143). İntraserebroventriküler olarak leptin uygulandığında, arteriyel basınçta yükselme, ghrelin uygulandığında ise düşme olduğu gözlenmiştir (144,145,146).

2.4.18.Otonomik Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Leptinin sempatik aktiviteyi arttırmasına karşın GAH sempatik aktiviteyi önleyerek ve vazodilatasyona neden olarak kan basıncını düşürmektedir (147). Ghrelinin sempatik aktivitedeki kardiyovasküler ve vagal boşalma üzerinde durdurucu, gastrointestinal parasempatik aktivite üzerinde ise hızlandırıcı bir etki yaptığı bulunmuştur (147,148).

2.5.Leptin

2.5.1.Leptinin salınım kontrolü ve etkileri

Leptin ilk defa Zhang ve arkadaşları tarafından 1994 yılında tanımlanmıştır (10). Sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur. Leptin geni insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda (7q31.3) bulunur ve 3 ekzon ve 2 intron içerir. Molekül ağırlığı 16 k DA'dur. Leptin vücutta başlıca beyaz yağ dokusundan, daha az olarak da kahverengi yağ dokusundan sentezlenmektedir ve yağ rezervinin miktarını yansıtmaktadır. Bütün adipositler leptin sekrete edebilme yeteneğine sahiptirler. Büyük adipositler küçüklerden daha fazla hormon salgılamaktadırlar. Diğer üretim yerleri; plasental trofoblastlar, kalp, kemik, saç folikülü gibi fetal doku hücreleri, mide fundus epiteli, koryokarsinoma hücreleridir (10,149). Leptin reseptörünün mRNA'sı yoğun şekilde arkuat nükleusta, daha az miktarda ise hipotalamusun ventromedial ve dorsomedial çekirdeklerinde bulunur (150). Santral sinir sistemindeki bu reseptörler aracılığı ile besin alımı ve vücut ağırlığının regülasyonunu sağlar (151).

Leptin dolaşıma salındıktan sonra plazmada serbest ve bağlı formda bulunur. Leptin dolaşımdaki leptin bağlayıcı proteinlerle birleşmekte ve plazmadaki düzeyi değişkenlik göstermektedir (150,151). Bağlayıcı proteinin leptin reseptörünün eriyebilir formu olduğu varsayılmaktadır (152,153).

Leptinin salınımda regülatör olarak rol oynayan faktörler olarak glukokortikoidler, östrojenler, insülin invitro olarak leptin sekresyonunu stimüle ederken, β_3 adrenerjik reseptör agonistleri ve forbol esterleri direk olarak leptini inhibe ederler (154,155).

Plasentada ve gastrik epitelde az miktarda leptin eksprese edildiği yakın zamanda gösterilmiştir fakat bunun fizyolojik anlamını anlayabilmek için daha ileri araştırmalar gerekmektedir (156). Leptinin yarılanma süresi insanlarda uzundur, yaklaşık 75 dakikadır. Leptinin salgılanışı diüurnal ritimde ve pulsatil vasıfta olmaktadır (157). Öğlen ortasında en düşük düzeyde iken, gece 22:00 ile 03:00 arasında pik yaparak en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Bunlar öğünlerden 2–3 saat sonrasına rastlamaktadır. Diüurnal salınımindan uykunun indüklediği serum insülin, glukoz ve büyüme hormonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir (158).

Leptinin santral sinir sistemine transportunun mekanizması bilinmemektedir. İnsanlarda ve farelerde beyinde kapiller endotelde ve küçük damarlarda aktif transportla alındığı gösterilmiştir. Spesifik reseptörlerine bağlanarak kan beyin bariyerini geçmesi başlıca hipotalamusta olur. Leptin reseptörü klasl sitokin ailesinin üyesidir. Bu grubun içinde interferon, IL–2 ve GH reseptörleri bulunur (158).

Deneyisel çalışmalarda bazı durumlarda leptinin kan beyin bariyerini geçtikten sonra etkisini ortaya koyduğu gösterilmiştir. Burada leptin, NPY'nin aktivitesini azaltır böylelikle besin alımının azalmasına, sempatik tonusun ve enerji harcanmasının artmasına neden olur (149).

Leptinin vücuttaki başlıca rolü, özellikle hipotalamus üzerine negatif geri bildirim ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemektir. Leptin fazlalığı besin alımının azalmasına yol açar, ısı üretimini arttırmak yoluyla enerji harcanmasının sağlar. Leptinin azalması ise adipositlerde depolanmayı artırır (159). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda leptinin ayrıca üreme fonksiyonu, glukoz dengesi, insülin sensitivitesinin düzenlenmesi gibi metabolik, endokrin fonksiyonları ve immünite, inflamasyon, hematopoez, anjiogenez ve yara iyileşmesi gibi fizyolojik süreçlerde de regülatör rol oynadığı gösterilmiştir (160,161).

2.5.2. Leptinin Fetal ve Neonatal Dönemdeki Yeri

Leptin plasenta ve fetal dokularda üretilmektedir. Gestasyonun 18. haftasında umbilikal kord kanında tespit edilmekte, 34. haftaya kadar düşük düzeyde bulunmakta ve gebeliğin sonuna doğru dramatik şekilde artış göstermektedir (162). Bu durum başlangıçta az miktarda olan yağ dokunun ikinci trimestırda gelişmesi ve gestasyonun son haftalarına doğru yağ dokusu miktarının artması ile ilişkilidir. Fetal leptin düzeyleri, fetüsün yağ dokusu miktarı ile koreledir, maternal serum leptin düzeyi ile korele değildir. Bu da göstermektedir ki fetal leptin üretimi ve sekresyonu sadece fetüse bağımlıdır (162). Yenidoğan infantlarda kord kanında leptin konsantrasyonu ölçülmüş ve fetal ağırlıkla önemli ilişki içinde olduğu rapor edilmiştir (163). Öne sürülen hipoteze göre fetal sirkülasyondaki leptinin majör kaynağı plasentadır. Leptinin muhtemel rolü fetal büyümenin düzenlenmesidir. Yakın zamanda öne sürülen bilgilere göre normal fetüslere oranla intrauterin gelişme geriliği (IUGG) olanlarda düşük, gebelik haftasına göre iri bebeklerde (LGA) yüksek leptin düzeyleri söz konusudur. Bundan başka yapılan bir çalışmada leptinin IUGG olan fetüslerde yüksek olduğu bulunmuş, leptin konsantrasyonu ile gestasyonel yaş arasında önemli ilişki olduğu ve özellikle >34 haftadan sonra düzeyinin arttığı öne sürülmüştür. Leptin konsantrasyonu umbilikal venöz plazmada gestasyonun ilerlemesiyle birlikte artmakta ve fetal plazma leptin düzeyi ile fetal ağırlık önemli ilişki göstermektedir. Bu nedenlerle normal gebeliklerde gestasyonel yaşın fetal leptin üretimini değiştirdiği belirtilmektedir (164).

Yapılan çalışmalarla fetal kıkırdak, kemik, beyin ve saç foliküllerinde leptin gen ekspresyonunun gösterilebilmesiyle bu hormonun aynı zamanda embriyonik proliferasyonda da rol oynadığı görüşü desteklenmiştir (165).

Kord kanında kız bebeklerde leptin düzeyleri erkeklerden %40 daha yüksektir, bu cinsiyet farklılıklarının doğumdan önce de var olduğunu göstermektedir. İnsanlarda neonatal leptin düzeyi bebeklik dönemindeki kilo alımını önceden tahmin edilebilmemize olanak sağlamaktadır (166). Oransız olarak yüksek olan leptin/ağırlık doğumdan sonra ikinci haftada normal değerlerine döner. Doğumdan sonra hızla dolaşımdaki leptin konsantrasyonunun azalması preterm ve term infantların enerji harcanmasını sınırlandırması, besin depolarını büyüme ve gelişme için kullanması için fizyolojik bir avantajdır (167).

Gözlemlere göre neonatal dönemde leptin ısı üretimi, enerji harcanması ve vücut ısısının korunmasında önemli rol oynar (168).

Yenidoğanda serum leptin düzeyi vücut ağırlığı, yağ doku kitlesi ile pozitif ilişki göstermektedir. IUGG ile doğan bebeklerin serum leptin düzeyleri normal olanlara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (169,170). Yüksek doğum kilosu olan bebeklerde ise kontrol grubuna göre yüksektir. Bu bulgular, leptinin intrauterin hayatta fetal büyümede, büyüme faktörü gibi rol oynadığını düşündürmektedir. Roemmich, Clapp ve Kiess kord kanındaki leptinin neonatal yağ miktarı ile doğum ağırlığından daha fazla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bundan başka kord kanındaki leptin düzeyi ve neonatal yağ miktarı ile plasenta ağırlığı arasında önemli bir birliktelik yoktur (171).

2.5.3.Leptinin Metabolik Etkileri

- Yağ dokunun artması ile birlikte leptin düzeyleri artar (173).

- Açlık, leptin düzeylerini azaltır, vücut yağ rezervi beslenme ile düzeltildiğinde leptin düzeyleri normal değerlerine döner. Leptinin invitro adipositler üzerinde lipolitik etkisi olmaktadır (174).

- Serum leptin düzeyleri açlık insülin konsantrasyonu ile koreledir ve insülin rezistansı ile hiperleptinemi arasında pozitif bir birliktelik bulunmuştur. Leptinin insülin üzerine genellikle inhibitör etkisi olmaktadır. Bu etkinin sempatik sinir sistem aracılığı ile olduğu düşünülmektedir (175).

- Egzersiz gibi enerji harcanmasının fazla olduğu durumlarda leptin düzeyindeki değişiklikler ile birlikte besin alımının uyarıldığı ve termogenezisin azaldığı ileri sürülmüştür.

Emziren annelerin kolostrum ve sütünde leptin gösterilmiştir (176). Leptin çoğunlukla duktal epitel hücreleri tarafından üretilir ve küçük bir kısmı süttten sistemik dolaşıma geçer. Bebeğin intestinal sisteminden yıkıma uğramaksızın emilir bu nedenle yenidoğanın beslenmesinin regülasyonunda ve intestinal maturasyonun tamamlanmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Diğer taraftan laktasyon annede leptinin diürenal ritmini baskılar, rölatif hipoleptinemi oluşturduğu için hiperfajiye neden olabilir (177).

2.5.4.Büyüme Hormonu Salınımındaki Rolü

Yağ dokusu GH sekresyonunun kontrolünü insanlarda iki yolla yapmaktadır; doymamış yağ asitleri hipofiz düzeyinde etki ederken, leptin hipotalamik aktiviteyi düzenler (178). Bundan başka invitro olarak leptinin fetal anterior hipofizer hücrelerden erken dönemde GH sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte bu uyarıcı etki insan fetal anterior hipofiz hücre kültürlerinde gestasyonun sonlarına doğru ortadan kalkmaktadır (179).

Açlık durumunda serum leptin düzeyi önemli ölçüde azalır, hayvan modellerinde leptin düzeyindeki düşme ile ilintili olarak kendiliğinden olan GH salınımının azaldığı düşünülmektedir. Sıçanlarda 48 saat süre ile besin alımı azaltıldığında kendiliğinden olan GH salınımı baskılanmakta, IV olarak leptin enjekte edildiğinde hem kendiliğinden olan GH salınımı hem de GHRH ile uyarılan GH salınımı üzerindeki inhibitör etki ortadan kalkmaktadır (180).

Yapılan başka çalışmalarda kısa süreli leptin verildiğinde bazal GH sekresyonunun değişmediği, diğer taraftan domuz hücrelerinde invitro olarak uzun süreli leptin verildiğinde hem bazal hem de GHRH ile uyarılan GH salınımının arttığı gösterilmiştir (181).

2.6.Adiponectin

Enerji depolama organı olarak bilinen yağ dokusu, “adipositokinler” adı verilen birçok biyoaktif polipeptid salgıladığının keşfedilmesi ile önemli bir endokrin organ haline gelmiştir. Bu biyoaktif polipeptidler sadece otokrin ve parakrin yollarla adiposit fonksiyonlarını düzenlemez, aynı zamanda kan yoluyla metabolik olayları da etkileyebilirler (182).

Adiponectin, yağ dokusundan salgılanan ve dolaşımda en yüksek düzeyde bulunan adipokindir, metabolik sendromda anahtar rol oynar (183). Plazmada 2-30 µg/ml seviyesinde bulunur. Adiponectin antienflamatuvar, antiaterosklerotik ve antidiabetojenik bir proteindir. Yağ hücresinden esas olarak salınımı organize eden insülinidir. Adiponectinin bilinen en önemli görevi insülin sensitivitesinin düzenlemesine katkıda bulunmaktır. Adiponectin globüler ve kollajen komponenterlerden oluşur. Sentezlendikten sonra trimer şekline döner, son olarak 4-6 trimer içeren polimer halini

alır. Hem trimer, hem de polimer şekline dolaşımında rastlanırken, monomer yapı dolaşıma katılmaz. Adiponectinin globüler kısmı, dizilimi hariç, yapısal olarak TNF- α 'ya çok benzer. Adipositler, adiponectinin en önemli kaynağı olmasına rağmen, obez insanlarda leptin gibi, adiponectin düzeylerinde artış olmamaktadır. Aksine, obezlerdeki adiponectin düzeyleri düşük ve anoreksiya nervozalı hastalarda yüksek olarak bulunmuştur. Adiponectin düzeyleri tip 2 diabetes mellitus hastalarında anlamlı olarak azalmıştır. İnsülin direnci durumu ile düşük adiponectin düzeyleri arasındaki bağlantı açık değildir. Ancak, obez hastalarda “beyaz yağ dokusundan” (white adipose tissue=WAT) salgılanan TNF-alfa adiponectin üretilmesini ve salgılanmasını baskılar (184).

Diğer taraftan adiponectin TNF- α üretim ve aktivitesini azaltır. Endotoksin indüksiyonu yapılan farelerde, makrofaj kaynaklı TNF- α düzeyleri adiponectin ile düşürülmüştür. Aynı zamanda, IL-6'yı azaltması ve diğer antiinflamatuvar özelliğe sahip olan IL-10 indüklemesi ve IL-1 reseptör antagonisti olması adiponectinin antiinflamatuvar etkisini göstermektedir. Dolaşımında kollajenlerden I, III, V'e bağlanır, II ve IV'e bağlanmaz. Endotelyal adhezyon moleküllerinin VCAM-I, ICAM-I ve E-selektin ile ilişkisini inhibe eder ve inflamatuvar sitokinler (TNF- α gibi) ile ilişkiyi tetikler. Adiponectin, endotelyal adheziv molekülü olan ICAM-1 ve vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM)-1 aktivitelerini anlamlı derecede azaltır. Ayrıca adiponectin, resistin ve visfatin gibi insülin etkinliğini düzenleyen ve beyaz yağ dokusundan salgılanan çok önemli hormonlarında salgılanmasını düzenler (185).

Adiponectinin kollojen yapısındaki kısmı, kompleman faktör C1q, sürfaktan protein-A, sürfaktan protein-D, mannoz bağlayıcı protein ile aynı ailedendir. Bu özelliklerinden dolayı bir lipopolisakkarid (LPS) olan endotoksine yüksek afinite ile bağlanır. Bu etkiden dolayı endotoksemideki etkinliği, antiinflamatuvar özelliğinden çok LPS olan ilişkisine bağlanmıştır (185).

2.7.Resistin

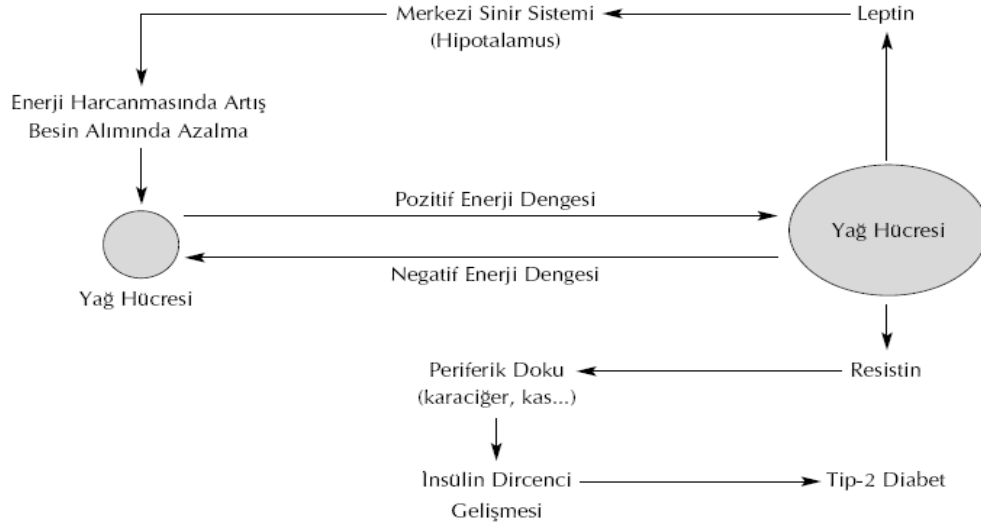
Resistin, 2001 yılında bulunmuş olan esas olarak yağ dokusu ayrıca immün ve epitelyal hücreler tarafından da sentezlenen ve salgılanan, sisteinden zengin bir proteindir. Resistin geni 19. kromozomda kodlanmaktadır ve bu genin ürünü olan öncü

molekül 108 aminoasitten oluşmaktadır (22). Resistin, sisteinden zengin C terminal domein proteinleri ailesinin bir üyesidir. Resistin yaklaşık 12 kD ağırlığındadır ve kristal yapısı; birbirine kovalan olmayan etkileşimlerle tutunan çok sayıda subunitten oluşur. Polipeptid; karboksiterminalde disülfidden zengin baş domein ve amino terminalde ise alfa heliks yapısında kuyruk domeinden oluşur (186). 3 ayrı polipeptidin kuyruk kısmındaki alfa heliks segmentleri bir araya gelir ve üç zincirli yapılar oluşturur, daha sonra zincirler arasındaki disülfid bağları ile bir araya gelerek heksamer oluştururlar (186).

Resistin ismi, proteinin insülin direncine yol açması nedeniyle verilmiştir. Henüz resistin etkisine aracılık ettiği gösterilmiş herhangi bir reseptör tanımlanmamıştır. Vücutta yağ dokusunda artış olmasına paralel resistin düzeyinde artış olur. Obezite özellikle santral obezite serum resistin düzeyinde artışa yol açan en önemli unsurdur (188). Obezite dışında resistin ekspresyonunu etkileyen çeşitli faktörler vardır; yüksek glukoz konsantrasyonu, insülin, androjenler, kortikosteroid ve büyüme hormonu resistin ekspresyonunu artırırken, TNF- α , serbest yağ asitleri ve PPAR- γ aktivasyonu ise resistin ekspresyonunu azaltır (187). Resistin düzeyi ayrıca interlökinler ve mikrobiyal antijenler tarafından artırılır. Resistinin en önemli etkisi insülin direncine yol açmasıdır. Obezitede görülen insülin direncindeki artıştan kısmen de olsa resistin düzeyinde artış sorumlu tutulmaktadır (189).

Resistinin *invivo* ve *invitro* uygulanması ile insülin direnci oluşur. Obezite ve Tip-2 diabet ile bağlantılı bir hormondur, periferik sinyal molekülü olan yeni bir polipeptid olarak tanınmaktadır (22,191,192).

Memeli kan serumunda ölçülebilecek düzeyde bulunmuştur. Diyete bağlı obez farelerde, 8 hafta da resistin düzeyi belirgin şekilde artmıştır. Obezite ve insülin direnci gelişmiş farelerde ob/ob ve db/db resistin düzeyi yüksektir. Resistin negatif feedback ile periferik etki ederek vücut yağ kitlesini düzenliyor olabilir (22). Resistin ve leptinin yağ hücresinden salgılandıktan sonra etki yerleri ve tip-2 diabet ilişkisi Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4: Resistin ve leptinin yağ hücresinden salgılandıktan sonra etki yerleri ve tip-2 diabet ilişkisi

Resistin, antidiabetik ilaç thiazolidinedione(TZD)lerin mekanizması araştırılırken saptanmıştır. TZD özellikle yağ hücresinde(araştırmalarda genellikle 3T3-L1 yağ hücresi kullanılmıştır) belirgin olarak farklılaşma sağlayan, hücre içine yağ asidi alımını artıran, plazma serbest yağ asidi miktarını azaltan ve insüline duyarlılığı artırarak antidiabetik etki gösteren bir ilaçtır (22,192).

TZD'nin fonksiyonel özellikleri :

- 1.Yağ hücresinde nükleer reseptörlerle birleşir
- 2.Peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPARd) affinitesini artırır
- 3.İnsüline hassasiyeti düzenler (22,193).

4.3T3-L1 yağ hücresi, insülin ile stimüle edildiğinde, glukoz alımı (transportu), belirlenebilen ve ölçülebilen model hücre olarak kullanılmaktadır, bu hücreler ile otokrin ve parakrin mekanizmaları açıklayan kültür çalışmaları, resistinin keşfine neden olmuştur (192,194).

3T3-L1 hücreleri adipogenez sırasında resistin proteini mRNA'nın indüklenmesiyle resistin sentezi yaparlar (192,193). Bu hücrelerin, insülinle stimüle edilmeden önce ve stimüle edildikten sonra ve 2-deoksiglukoz alımı ölçümleri yapılarak 3T3-L1 hücrelerinin fonksiyonu ölçülür. Bu hücrelerde, kontrollere göre, IgG etkisiyle glukoz alımının %42 arttığı saptanmış ve benzer etkinin resistin-antiserum ile insüline rağmen glukoz alımını azalttığı görülmüştür (193,194).

Resistin iki bağımsız grubun aynı zamanda çalışmaları sonucu elde edilmiştir(23).

1.Steppan ve gurubu, 1998’de, FIZZ1 olarak resistin benzeri proteinin ayırımını yapmıştır.

2.2000 yılında Holcomb ve arkadaşları resistini FIZZ3 olarak akciğer inflamasyonu ile ilgili bir protein olarak saptamışlardır. Uluslararası komite tarafından resistin adı; resistin, FIZZ3, ADSF, RELM, FIZZ1, Retn1, adipofilin adları arasından, insülin direncindeki rolü nedeniyle seçilmiştir. Resistin, fare yağ hücresinden salgılanan 114 aminoasitli polipeptit, mRNA’ya 20 aminoasitli bir sinyalle kodlanarak sentezlenir, 11.cys artığı içeren, 94 amino asitli polipeptit olarak sekrete edilir ve tek bir sistein içeren, disülfid köprüleri ile homo dimerizasyona sahip polipeptitdir (23,196).

Resistinin glukoz metabolizmasına etkili insülin antogonisti gibi çalışan hormon olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Reseptörü henüz bilinmediğinden hedef hücreler ve dokular saptanamamıştır, fakat karaciğer ve kaslar hedef organ olabilir (197).

Resistin farede en yüksek miktarda dişi gonadal yağ dokusunda ve erkek epidimal beyaz yağ dokusunda bulunur. Obezitenin derecesi ile yağ hücresi resistin mRNA miktarı arasında korelasyon saptanmıştır (23).

3.MATERYAL METOD

Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 14.11.2008 tarih ve 6 sayılı toplantısında 45 karar numarası ile alınan onay doğrultusunda yürütüldü. Çalışmaya alınan hastaların aileleri çalışma konusunda bilgilendirildi ve Ek-1'deki bilgilendirme formu imzalatılarak onayları alındı.

3.1.Hasta Gruplarının Belirlenmesi

Gebeliğin 24-28. haftalarında yapılan OGTT testine göre gestasyonel diabetes tanısı alan anneler doğuma kadar izlendi ve 01.12.2008 - 01.06.2009 tarihleri arasında doğum yapan 15 diabetik anne ve bu annelerin bebekleri çalışmaya dahil edildi. Gebelikte OGTT yapılan ve normal olarak değerlendirilen 15 sağlıklı anne ve bebeği de kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Kronik sistemik bir hastalığı bulunan, hipertansiyonu olan, gebelikte kortikosteroid ve diğer hormonal tedavileri alan veya bilgilendirilmiş onam formunu onaylamayan ya da çalışmaya devam etmek istemeyen anneler çalışma kapsamına alınmadı. Major konjenital anomalisi, kromozomal bozukluğu olan ve ısıpılanmış perinatal enfeksiyonlu infantlar çalışmadan çıkarıldı.

3.2.Antropometrik Ölçümlerin Yapılması

Diabetik anne bebeklerinin doğduktan hemen sonra tam fizik muayeneleri yapıldı, vücut ağırlığı, boy, bel çevresi, orta kol çevresi ve deri kıvrım kalınlıkları için ölçümler alındı. Vücut ağırlığı ölçümü, hastalar tamamen çıplak olarak "Seca 727" marka, 10 gr'lık hassas elektronik bebek terazisi kullanılarak aynı kişi tarafından yapıldı.

Boy, bel çevresi ve orta kol çevresi ölçümü için, esnemeyen mezura kullanıldı. Ölçümler, bebekler sert bir zemin üzerinde yatar pozisyonda iken aynı iki kişi tarafından yapıldı.

Deri kıvrım kalınlığı 0,2 mm aralıklarla ölçüm yapabilen, özel geliştirilmiş Holtain Skinfold Kaliper ile yapıldı. Ölçümler aynı kişi tarafından triceps, biceps ve subscapular bölgelerden yapıldı.

3.3.Kan Örneklerinin İncelenmesi

Çalışmaya alınan vakalardan doğumdan hemen sonra ve kontrolde sabah açlıkta glukoz, insülin, c-peptit, leptin, ghrelin, adiponectin ve resistin için venöz kan örneği alındı. Annelerden de HbA1C için kan alındı. Serum glukoz, insülin ve c- peptid ve anne HbA1C düzeyleri hemen ölçüldü. Bebeklerin 1. ayda sabah açlıkta aynı antropometrik ölçümleri tekrarlandıktan sonra biyokimyasal parametreler ve hormon düzeyleri için tekrar kan alındı.

Alınan kan örnekleri hemogram ve biyokimya tüplerine konuldu. Oda ısısında 10 dakika bekletildi. Tamamen pıhtılaştıktan sonra 4500 rpm’de 5 dakika santrifüj edildi. EDTA’lı olan hemogram tüpüne alınan 2 cc kan örneğine 1000 Ü Aprotinin katılıp +4°C’ de 3000 devirde 15 dk santrifüj edildi. Üstteki süpernatant kısımdan 200-250 µL ependorf tüpüne alınıp -80°C’de leptin için muhafaza edildi. İkinci bir ependorf tüpüne 500 µL alınıp üzerine 50µL HCL katıldı ve -80°C’de ghrelin için saklandı. Artan plazma da başka bir ependorf tüpünde -80°C’de muhafaza edildi.

Biyokimya tüpünde santrifüj edilen kandan adiponectin ve resistin çalışmak için ependorf tüpüne serum ayrılarak -80°C’de muhafaza edildi.

Bütün serum ve plazma örnekleri analiz edilinceye kadar -80 °C’de donduruldu. Analiz öncesinde, tüm örnekler bir gece -20 °C’de bekletildikten sonra +4 °C’ye konularak çözölmeleri sağlandı.

Serum glukoz düzeyleri “spektrofotometrik” yöntemle “Cobas 6000” otoanalizöründe, Serum insülin, c-peptit, düzeyleri “chemiluminescence enzym immunassay” yöntemi ile “IMMULITE 2000 (DPC Co., USA)” otoanalizöründe, HbA1C düzeyleri “high performance liquid cromatographi” yöntemi ile “Adoms A1C HA-8160 ARKRAY” cihazında ölçüldü.

Çözünen serum örneklerinde adiponectin değerleri (Millipore Human Adiponectin ELISA Kit, Billerica, US), ghrelin değerleri (Millipore Human ghrelin (total) ELISA Kit, Billerica, US), resistin değerleri (Human Resistin RayBio Elisa,

RayBiotech, Inc. Atlanta, US.), leptin değerleri (DRG Leptin sandwich, ELİSA DRG Instruments GmbH, Germany) ticari kit kullanılarak “KC junior ELISA plate okuyucu” yardımıyla ölçüldü ve sonuçlar standart grafik yöntemiyle hesaplandı.

3.4.Verilerin Değerlendirilmesi

Veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for the Social Science) 11.0 paket programı kullanılarak istatistiksel analize tabi tutuldu. Parametreler ortalama ve standart sapma cinsinden ifade edildi. İstatistiksel analizler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arası ilişki Pearson korelasyon testi kullanılarak araştırıldı. Elde edilen p değerleri 0.05’den büyük ve eşit olduğu durumlarda anlamsız, küçük olduğu durumlarda farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 15 gestasyonel diabetli anne bebeği ile 15 sağlıklı anne bebeği dahil edildi. Diabetik anne bebeklerinin 6'sı (%40) kız, 9'u (%60) erkek, sağlıklı anne bebeklerinin ise 7'si (%46.7) kız, 8'i (%53.3) erkek cinsiyete sahip idi. Diabetik anne bebeklerinden 3'ü (%20) LGA, 4'ü (%26,7) SGA, 8'i (%53,3) AGA yenidoğandı. Diabetik annelerin doğumda bakılan HbA1C düzeylerinin ortalama değeri $5,9 \pm 1,7$ iken kontrol grubunun doğumda bakılan HbA1C düzeylerinin ortalaması $5,2 \pm 0,33$ olarak tespit edildi ve her iki grup arasında istatistiki açıdan anlamlı fark yoktu.

Tüm bebeklerden doğumda ve 1. ay kontrolünde antropometrik ölçümler yapıldı. Diabetik anne bebekleri ve kontrol grubunun doğumdaki antropometrik ölçümleri ve istatistiksel karşılaştırması Tablo 3'te verildi.

Tablo 3: Diabetik anne bebekleri ve kontrol grubunun doğumda antropometrik ölçümlerinin ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırması

	Diabetik Anne Bebeği	Kontrol	p
Doğum Kilosu (gr)	3.28 ± 0.8	3.29 ± 0.3	0.80
Boy (cm)	49.1 ± 3.4	49.8 ± 1.6	0.56
Göbek çevresi (cm)	32.3 ± 2.9	30.9 ± 2.4	0.17
Orta Kol Çevresi (cm)	11.0 ± 1.5	11.0 ± 0.7	1
Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	3.3 ± 1.1	3.9 ± 0.7	0.009*
Biceps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	2.6 ± 0.9	2.9 ± 0.6	0.16
Subscapular Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	3.4 ± 1.2	3.8 ± 0.8	0.04*
BMİ [kg / boy (m ²)]	13.4 ± 2.2	13.4 ± 1.2	0.60
Delta BMİ [kg / boy (m ²)]	1.8 ± 1.5	1.6 ± 1.9	0.86

Tablo 3'te görüldüğü gibi, diabetik anne bebekleri ile kontrol grubu arasında kilo, boy, BMİ, göbek çevresi, kol çevresi ve biceps deri kıvrım kalınlığı ölçümlerinde anlamlı farklılık mevcut değilken, triceps ve subscapuler deri kıvrım kalınlıkları diabetli anne bebeklerinde kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.05$, $p < 0.05$).

Diabetik anne bebekleri ve kontrol grubunun doğumdaki leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, glukoz, insülin ve c-peptid ölçümlerinin ortalama değerleri ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4: Diabetik anne bebekleri ve kontrol grubunun doğumdaki leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, glukoz, insülin ve c-peptid düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması

	Diabetik Anne Bebegi	Kontrol	p
Leptin (ng/ml)	9.4±10.9	7.7±8.5	0.50
Ghrelin (ng/ml)	1.1±0.2	1.1±0.3	0.75
Adiponectin (µg/mL)	29.4±12.4	36.2±12.5	0.09
Resistin (ng/ml)	5.2±2.6	7.3 ±4.5	0.23
Glukoz (mg/dl)	65.4±23.9	72.6±19	0.63
İnsülin (ıu/ml)	3.2±3.0	2.5±1.9	0.70
c-peptid (ng/ml)	1.8±1.6	1.0±0.4	0.37

Diabetik anne bebekleri ile kontrol grubunun leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, glukoz, insülin ve c-peptid düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($P>0.05$).

Diabetik anne bebekleri ve kontrol grubunun 1. aydaki kilo, boy, göbek çevresi, orta kol çevresi, triceps, biceps ve subscapuler deri kıvrım kalınlıklarına ait ölçümleri ve istatistiki karşılaştırması Tablo 5’te özetlendi.

Tablo 5: Diabetik anne bebekleri ve kontrol grubunun 1. ayda antropometrik ölçümlerine ait ortalama değerler ve istatistiksel karşılaştırma

	Diabetik Anne Bebeği	Kontrol	p
Kilosu (gr)	5.2±1.5	4.2±0.5	0.04*
Boy (cm)	58.3±7.0	53.2±1.8	0.06
Göbek çevresi (cm)	38.9±4.1	36.2±2.6	0.01*
Orta Kol Çevresi (cm)	12.6±1.6	11.8±1.2	0.11
Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	4.2±1.2	4.9±1.7	0.28
Biceps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	2.9±0.6	3.5±1.1	0.20
Subscapular Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	4.4±1.1	5.3±2.1	0.27
BMI [kg / boy (m ²)]	15.2±1.8	15±1.4	0.82

Tablo 5’te görüldüğü gibi, diabetik anne bebeklerinin kontrolde ağırlık, boy, kol çevresi ve deri kıvrım kalınlıklarında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gözlenmeyip ($p>0.05$) yalnız göbek çevresinin diabetik anne bebeklerinde sağlıklı anne bebeklerine oranla anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü($p<0.05$).

Diabetik anne bebekleri ve kontrol grubunun 1. ayda leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, glukoz, insülin ve c-peptid ölçümlerine ait ortalama sonuçlar ve istatistiki karşılaştırmalar Tablo 6’da verildi.

Tablo 6: Diabetik anne bebekleri ve kontrol grubunun 1. ayda leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, glukoz, insülin ve c-peptid ölçümlerine ait ortalama sonuçları ve istatistiksel karşılaştırmaları

	Diabetik Anne Bebeği	Kontrol	p
Leptin (ng/ml)	15.1±15	9.9±10.9	0.15
Ghrelin (ng/ml)	1.1±0.2	1.1±0.4	0.91
Adiponectin (µg/mL)	38.4±19.6	43.2±16.5	0.31
Resistin (ng/ml)	7.5±6.2	13.3±21.4	0.60
Glukoz (mg/dl)	84.6±10.5	77.6±11.8	0.07
İnsülin (ıu/ml)	6.3±4.9	4.3±3.8	0.28
c-peptid (ng/ml)	1.6±1.0	1.2±0.6	0.34

1.ayda yapılan kontrolde diabetik anne bebekleri ve kontrol grubunun leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, glukoz, insülin ve c-peptid düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ($P>0.05$)

Diabetik anne bebeklerinin doğumdaki ve 1. ay kontroldeki kilo, boy, göbek çevresi, orta kol çevresi, triceps, biceps ve subscapuler deri kıvrım kalınlıklarına ait ölçümler ve istatistiki karşılaştırması Tablo 7’de verildi.

Tablo 7: Diabetik anne bebeklerinin doğumdaki ve 1. ay kontroldeki antropometrik ölçümlerinin ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırması

	Doğum	1. ay	p
Kilosu (gr)	3.28 ± 0.8	5.2±1.5	0.00*
Boy (cm)	49.1± 3.4	58.3±7.0	0.00*
Göbek çevresi (cm)	32.3±2.9	38.9±4.1	0.00*
Kol Çevresi (cm)	11.0±1.5	12.6±1.6	0.01*
Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	3.3±1.1	4.2±1.2	0.01*
Biceps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	2.6±0.9	2.9±0.6	0.09
Subscapular Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	3.4±1.2	4.4±1.1	0.00*
BMI [kg / boy (m ²)]	13.4±2.2	15.2±1.8	0.02*

Diabetik anne bebeklerinin doğum ve 1. ay kontroldeki kilo, boy, göbek çevresi, orta kol çevresi, triceps, biceps ve subscapuler deri kıvrım kalınlıkları karşılaştırıldığında, kontrolde biceps deri kıvrım kalınlığı hariç diğer parametrelerin istatistiki olarak anlamlı şekilde arttığı gözlemlendi ($p<0.05$).

Diabetik anne bebeklerinin doğumdaki ve 1. aydaki leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, glukoz, insülin ve c-peptid karşılaştırılması ve istatistiki sonuçları Tablo 8’de verildi.

Tablo 8: Diabetik anne bebeklerinin doğumdaki ve 1. aydaki leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, glukoz, insülin ve c-peptid ölçümlerinin karşılaştırılması

	Doğum	1. ay	p
Leptin (ng/ml)	9.4±10.9	15.1±15	0.07
Ghrelin (ng/ml)	1.1±0.8	1.1±0.2	0.75
Adiponectin (µg/mL)	29.4±12.4	38.4±19.6	0.19
Resistin (ng/ml)	5.2±2.6	7.5±6.2	0.19
Glukoz (mg/dl)	65.4±23.9	84.6±10.5	0.02*
İnsülin (ıu/ml)	3.2±3.0	6.3±4.9	0.06
c-peptid (ng/ml)	1.8±1.6	1.6±1.0	0.90

1.aydaki kontrolde diabetik anne bebeklerinin leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, glukoz, insülin ve c-peptid değerleri bakımından doğumdaki değerlerle anlamlı farklılık göstermediği ancak 1. ayda glukoz düzeyinin doğumdaki değerlere oranla anlamlı olarak arttığı izlendi ($p < 0.05$).

Kontrol grubundaki bebeklerin doğumdaki ve 1. aydaki kilo, boy, göbek çevresi, orta kol çevresi, triceps, biceps ve subscapuler deri kıvrım kalınlıklarının istatistiki karşılaştırması Tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9: Kontrol grubunun doğumdaki ve 1. aydaki kilo, boy, göbek çevresi, orta kol çevresi, triceps, biceps ve subscapuler deri kıvrım kalınlıklarının ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırması

	Doğum	1. ay	p
Kilosu (gr)	3.29±0.3	4.2±0.5	0.00*
Boy (cm)	49.8±1.6	53.2±1.8	0.00*
Göbek çevresi (cm)	30.9±2.4	36.2±2.6	0.00*
Kol Çevresi (cm)	11.0±0.7	11.8±1.2	0.01*
Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	3.9±0.7	4.9±1.7	0.06
Biceps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	2.9±0.6	3.5±1.1	0.15
Subscapular Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	3.8±0.8	5.3±2.1	0.02*
BMİ [kg / boy (m ²)]	13.4±1.2	15±1.4	0.00*

Tablo 9’da görüldüğü gibi kontrol grubundaki bebeklerin doğum ve 1. ay antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında triceps ve biceps deri kıvrım kalınlıkları hariç diğer parametrelerin istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı gözlemlendi ($p < 0.05$).

Kontrol grubundaki bebeklerin doğumdaki ve 1. aydaki leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, glukoz, insülin ve c-peptid ölçümlerinin karşılaştırılması ve istatistiki sonuçları Tablo 10’da verildi.

Tablo 10: Kontrol grubu bebeklerin doğumdaki ve 1. aydaki leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, glukoz, insülin ve c-peptid ölçümlerinin karşılaştırılması

	Doğum	1. ay	p
Leptin (ng/ml)	7.7±8.5	9.9±10.9	0.56
Ghrelin (ng/ml)	1.1±0.3	1.1±0.4	0.37
Adiponectin (µg/mL)	36.2±12.5	43.2±16.5	0.29
Resistin (ng/ml)	7.3 ±4.5	13.3±21.4	0.78
Glukoz (mg/dl)	72.6±19	77.6±11.8	0.26
İnsülin (ıu/ml)	2.5±1.9	4.3±3.8	0.21
c-peptid (ng/ml)	1.0±0.4	1.2±0.6	0.43

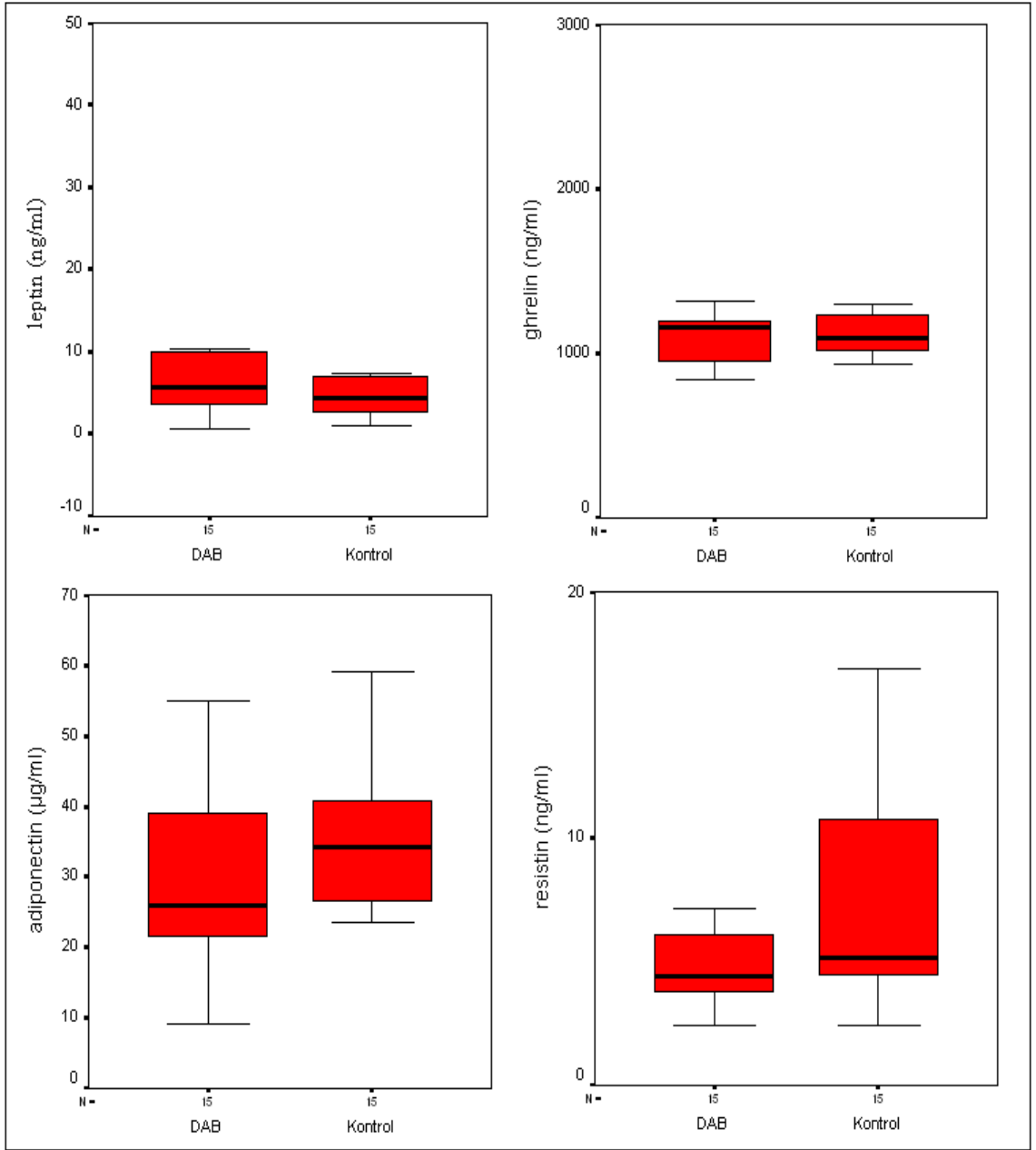
1.aydaki kontrolde sağlıklı anne bebeklerinin leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, glukoz, glukoz, insülin ve c-peptid değerleri bakımından doğumdaki değerlerle anlamlı farklılık göstermediği izlendi ($p > 0.05$).

Yaptığımız çalışmada doğum kilosu ile, boy, BMİ, göbek çevresi, orta kol çevresi arasında pozitif korelasyon görülürken, doğum kilosu ile ghrelin düzeyi arasında negatif korelasyon tespit edildi. Doğumda BMİ ile göbek çevresi ve orta kol çevresi arasında pozitif korelasyon görülürken, ghrelin ve BMİ arasında negatif korelasyon tespit edildi. Ayrıca glukoz değeri ile resistin düzeyi arasında da negatif korelasyon tespit edildi.

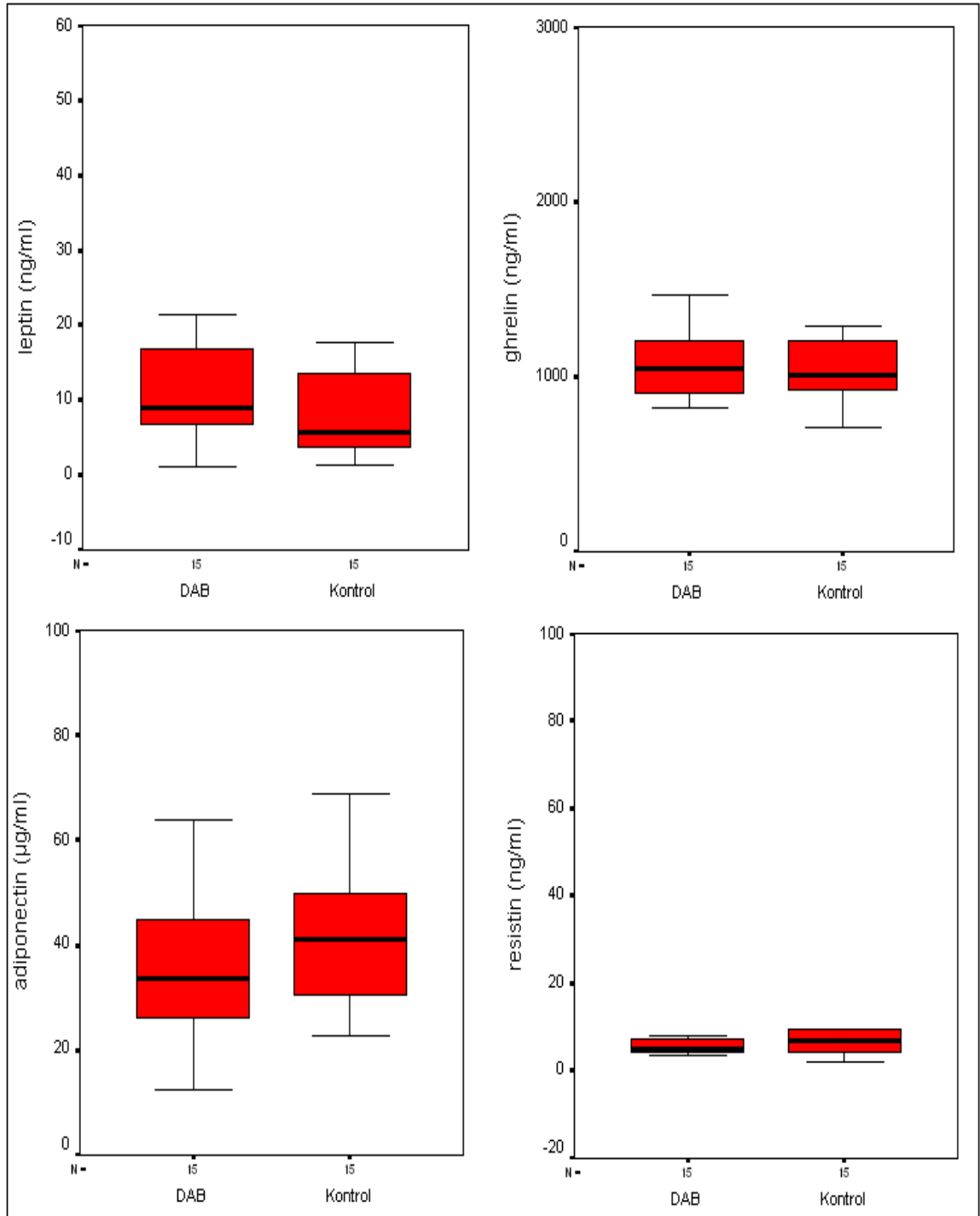
1. ayda yapılan kontrolde ise, kilo ile boy, baş çevresi, göbek çevresi, orta kol çevresi, BMİ ve subscapular deri kıvrım kalınlığı arasında pozitif korelasyon görülürken, kilo ile ghrelin arasında negatif bir korelasyonun olduğu görülüyor. Ayrıca BMİ ile göbek çevresi, orta kol çevresi ve subscapular deri kıvrım kalınlığı arasında

pozitif korelasyon tespit edildi. Orta kol çevresi ile ghrelin düzeyi arasında da negatif bir korelasyon olduğu görüldü.

Diabetik anne bebekleri ve kontrol grubunun doğum leptin, ghrelin, adiponectin, resistin düzeylerinin karşılaştırmalı grafikleri Resim 1’de, 1. ay kontrol hormon düzeyleride Resim2’de gösterilmiştir.



Resim 1: DAB ve kontrol grubunun doğumda leptin, ghrelin, adiponectin, resistin düzeylerinin karşılaştırmalı grafikleri



Resim 2: DAB ve kontrol grubunun 1. ay leptin, ghrelin, adiponectin, resistin düzeylerinin karşılaştırmalı grafikleri

5.TARTIŞMA

Diabetes Mellitus (DM) gebelik süresince fetal gelişimi olumsuz etkileyen ve yenidoğanda önemli metabolik bozukluklara yol açan bir hastalıktır. Gebelikte Tip 1 diabet %0.1-0.5, gestasyonel diabet %3-12 oranında görülürken, diabetik anne bebeği (DAB) ne 1000 canlı doğumda bir oranında rastlanılmaktadır (29).

GDM taramasında, 50 g OGTT’de açlık kan glukozunun ≥ 126 mg/dl olması veya 1. saatte kan glukozunun 140 mg/dl’nin üzerinde olması ile tarama testi pozitif olarak kabul edilmektedir. Tarama testi pozitif olan hastalara 100 gram glukoz ile OGTT yapılır. Kan glukoz düzeyinin 0. dk 95 mg/dl, 1 saatte 180 mg/dl, 2. saatte 155 mg/dl veya 3. saatte 140 mg/dl üzerinde 2 veya daha fazla değerin olması gestasyonel diabet için tanı koydurucudur. Gestasyonel diabet annede hiperglisemi atakları meydana getirir. Bu durum fetusa da yansır ve fetusta hiperglisemi meydana gelir. Böylece fetal pankreastan bol miktarda insülin salınmaya başlar. Fetüstaki hiperinsülinemi, plasentayı da içeren birçok organı etkiler. İnsülin öncelikle fetal gelişmede anabolik hormon olarak görev yapar. Kalp ve karaciğer başta olmak üzere organomegaliye neden olur. Glukoz gibi aşırı substrat varlığında yağ sentezi ve depolanması üçüncü trimester boyunca devam eder. Fetal makrozomi, beyin ve böbrek hacminde artış olmaksızın artmış yağ ve kas dokusu ile organomegalinin sonucudur (50). Gestasyonel diabetli anne bebeklerinin doğum ağırlıkları ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Literatürde gestasyonel diabetli anne bebeklerinin doğum ağırlıklarının nondiabetik anne bebeklerinin doğum ağırlıklarından daha yüksek olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi, doğum ağırlıkları arasında fark olmadığını veya diabetik anne bebeklerinin daha düşük doğum ağırlığına sahip olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur.

Yapmış olduğumuz çalışmada gestasyonel diabetik anne ve kontrol grubu annelerden bakılan HbA1C düzeyleri açısından farklılık olmadığı tespit edildi. Bu durum gestasyonel diabetik annelerin sıkı diyetle kontrol altında tutulmasına bağlanmıştır. Kontrol altında tutulan gestasyonel diabetik annelerden doğan bebeklerin antropometrik ölçüm, serum glukoz, insülin, C- peptid ve plazma hormolarının sağlıklı anne bebekleri ile farklılık göstermemesi de bu durum ile açıklanabilir.

Yatman gestasyonel diabetli hastalarda bebek doğum ağırlıklarını incelediği tez çalışmasında, diabetli annelerin bebeklerinde doğum ağırlığının kontrol grubuna oranla

anlamli derecede artmiş olduğunu tespit etmiştir (198). Benzer şekilde Lindsay ve arkadaşları, diabetik anne bebeklerinde makrozomik infant sayısında artma olduğunu bildirmişlerdir (199). Bu çalışmaların aksine diabetik anne bebeklerinde düşük doğum ağırlığı görölme sıklığının normal gebeliklere oranla daha yüksek olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (200). McFarland ve arkadaşları ise, makrozomik infantlar üzerinde yaptığı çalışmalarında 16 diabetik anne bebeği ve 58 nondiabetik anne bebeğinin doğum ağırlıklarını karşılaştırmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını tespit etmişlerdir (201). Ng PC. ve arkadaşları 2004 yılında, 42 gestasyonel diabet, 38 insülin bağımlı diabet ve 40 nondiabetik anne bebeği üzerinde yaptığı çalışmanın sonucunda, doğum ağırlığının üç grup arasında anlamlı farklılık göstermediğini tespit etmişlerdir. Ng PC. ve arkadaşları başka bir çalışmalarında da, gestasyonel diabetli anne bebeklerinde doğum ağırlığının normal popülasyona oranla anlamlı olarak farklılık göstermediğini tespit etmişlerdir (202). Biz de çalışmamız sonucunda gestasyonel diabetli anne bebeklerinin doğum ağırlıkları ile nondiabetik anne bebeklerinin doğum ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını tespit ettik. Diabetik anne bebekleri ile sağlıklı anne bebeklerinin doğum ağırlıklarının karşılaştırıldığı çalışmalarda bu farklılıkların ortaya çıkma sebebi, diabet kontrolü ile ilgili olabilir. Nitekim, Coustan ve arkadaşları, sıkı diyet ile kontrol altında tutulan diabetik annelerin bebeklerinde diabete bağlı komplikasyonların önlenebileceğini yayımlamışlardır (203). Annelerde diabet kontrolü iyi sağlandığı takdirde, diabetik anne bebeklerinin nondiabetik anne bebekleri ile benzer doğum ağırlığına sahip olabileceği kanaatine varılmıştır.

Term yenidoğanlarda doğum ağırlığının 4000 gr üzerinde olması makrozomi olarak açıklanır. Tüm doğumlar içinde makrozomi %1,7-8 arasında gözüürken bu oran diabetik anne bebeklerinde %26'ya kadar çıkabilmektedir. Diabetik anne bebekleri incelendiğinde %60'a yakın kısmının makrozomik, %40 civarının normal tartıda olduğu, küçük bir bölümünün ise SGA olduğu görünür. Gebelikteki ortalama kan şekeri düzeyi ne kadar yüksekse (>105 mg/dl) makrozomi riski o kadar artar (29).

Diabetli anne bebekleri üzerinde yapılan antropometrik ölçümler ile ilgili literatürde farklı sonuçlar mevcuttur. Diabetik anne bebeklerinin ölçümlerinin yüksek olduğunun tespit edildiği yayınlar olduğu gibi iki grup arasında fark olmadığını hatta

diabetik anne bebeklerinin antropometrik ölçümlerinin daha düşük olduğunu bulan yayınlarda mevcuttur.

Ogata ve arkadaşları yaptıkları çalışmada diabetik anne fetüslerinin biparyetal uzunlukları ve karın çevresini ölçmüş, kontrol grubuna göre biparyetal uzunluk benzer olurken karın çevresi diabetik anne bebeklerinde daha fazla bulunmuştur. Bu bebeklerde doğum sonrası insülin konsantrasyonları diğerlerine göre yüksek saptanmış ve doğum ağırlıkları ile subkutan yağ dokusu ölçümü fazla olduğu bildirilmiştir (52).

Westgate ve arkadaşları 138 GDM ve 95 nondiabetik anne bebeği üzerinde yapmış oldukları çalışmada baş çevresi ölçümleri açısından iki grup arasında fark tespit edilmemişken aynı çalışmada kilo, triceps ve subscapula bölgelerinden yapılan deri kıvrım kalınlıklarının diabetik anne bebeklerinde anlamlı ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmadaki diabetik anne bebeklerinin %39'u kontrol grubunun ise %22'si makrozomik olarak tespit edilmiş (204). McFarland ve arkadaşlarının, tamamı makrozomik bebeklerden oluşan 16 diabetik ve 58 nondiabetik iki grup üzerinde yapmış oldukları çalışmada ise baş çevresi, abdominal çevre ve üst extremité çevresi ölçümleri açısından iki grup arasında fark tespit edilmemiştir. Aynı çalışmada triceps ve subscapular deri kıvrım kalınlıklarının diabetik anne bebeklerinde anlamlı ölçüde yüksek tespit edildiği yayınlanmıştır (201). Vohr ve McGarvey in 92 diabetik anne bebeği, 97 kontrol grubu kullanarak yaptıkları çalışmada BMI açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığını, triceps ve subscapuler bölgelerden ölçülen deri kıvrım kalınlığının ise diabetik anne bebeklerinde anlamlı derecede yüksek tespit edildiğini yayınlamışlardır (205). Bu çalışmaların aksine diabetik anne bebeklerinde yapılan antropometrik ölçümlerle sağlıklı anne bebeklerinde yapılan antropometrik ölçümler arasında fark bulunmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Ng PC. ve arkadaşları 2004 yılında 42 diabetik, 40 sağlıklı anne bebeği üzerinde yapmış oldukları çalışmada boy, BMI, triceps ve subscapuler deri kıvrım kalınlıkları açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadığını tespit etmişlerdir (202). Betty R. Vohr ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise LGA olan diabetik anne bebeklerinin deri kıvrım kalınlıklarının sağlıklı anne bebekleri arasında LGA olan bebeklerin deri kıvrım kalınlıklarından daha yüksek bulunduğu fakat AGA olan bebekler arasında değerlendirilme yapıldığında ise diabetik anne bebeklerinin deri kıvrım kalınlıklarının daha düşük tespit edildiği yayınlanmıştır. Bizim çalışmamızda iki grup arasında BMI,

abdominal çevre, kol çevresi ve biceps deri kıvrım kalınlığı ölçümleri açısından fark olmadığını, triceps ve subscapuler bölgelerden yapılan ölçümlerin ise diabetik anne bebeklerinde anlamlı derecede düşük olduğunu tespit ettik.

Yağ dokusu vücutta en büyük enerji deposudur ve enerjinin yağ hücresinde depolanması ve salgılanması hormonal sinyallerle kontrol edilir. Yağ hücresinden adiponectin, leptin, rezistin gibi çok sayıda madde salgılandığı saptanmıştır. Leptin enerji homeostazisini düzenler ve vücut yağ dokusu hakkında hipotalamusa bilgi verir (149).

Leptin ilk defa Zhang ve arkadaşları tarafından 1994 yılında tanımlanan, sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur. Leptin vücutta başlıca beyaz yağ dokusundan, daha az olarak da kahverengi yağ dokusundan sentezlenmektedir ve yağ rezervinin miktarını yansıtmaktadır (10). Leptin santral sinir sisteminde bulunan reseptörleri aracılığı ile besin alımı ve vücut regülasyonunu kontrol eder (151). Özellikle hipotalamus üzerine negatif geri bildirim ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemektir. Leptin fazlalığı besin alımının azalmasına yol açar, ısı üretimini arttırmak yoluyla enerji harcanmasının sağlar. Leptinin azalması ise adipositlerde depolanmayı artırır (159).

Gestasyonel diabetli anne bebeklerinde serum leptin düzeyleri ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Literatürde gestasyonel diabetli anne bebeklerinin serum leptin düzeylerinin nondiabetik anne bebeklerinin serum leptin düzeylerinden daha yüksek olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi, iki grup arasında leptin düzeyleri bakımından fark bulunmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Tapainen P. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada diabetik anne bebeklerinde serum leptin düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca leptin konsantrasyonunun hem İDDM, hem GDM, hemde sağlıklı anne bebeklerinde doğum ağırlığı ile korele olduğunu bulmuşlardır (206). Benzer şekilde Cinaz P. ve arkadaşları diabetik anne bebeklerinde plazma leptin konsantrasyonunun normal bebeklere oranla anlamlı derecede arttığını, ayrıca plazma leptin konsantrasyonu ile BMİ arasında pozitif korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir (207). Perrson B. ve arkadaşları da gestasyonel diabetli anne bebeklerinde kord kanında leptin seviyesinin normal bebeklere oranla yüksek olduğunu yayımlamışlardır. Diabetik anne bebeklerinde leptin seviyesi ile doğum ağırlığı arasında korelasyon mevcut değilken kontrol

grubunda leptin seviyesinin doğum ağırlığı ile korele olduğunu tespit etmişlerdir (208). Okereke ve arkadaşları diabetik anne bebeklerinin kord kanında leptin düzeyinin normal bebeklerden yüksek olduğunu ve bu farklılığın vücut kompozisyonu ile ilişkili olduğunu yayınlamışlardır (209). Bu çalışmaların aksine Ategbo ve arkadaşlarının 59 makrozomik diabetik anne bebeği ve 60 kişilik kontrol grubu üzerinde yapmış oldukları çalışmada, serum leptin düzeylerinin diabetik anne bebeklerinde kontrol grubuna oranla daha düşük olduğu tespit edilmiştir (210). Ng PC. ve arkadaşları ise diabetik anne bebekleri ve nondiabetik anne bebekleri üzerinde yapmış oldukları araştırmada serum leptin seviyesi bakımından diabetik anne bebekleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını tespit etmişlerdir (211). Maffei M. ve arkadaşları diabetik anne bebekleri ile normal bebekler arasında plazma leptin seviyesini inceledikleri çalışmalarında, diabetik anne bebeklerini ve sağlıklı anne bebeklerini AGA ve LGA diye iki gruba ayırmış ve aynı ağırlık kategorisindeki bebekler arasında leptin seviyesinin farklılık göstermediğini, ancak LGA bebeklerde leptin seviyesinin AGA bebeklerden yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (212). Bizde yapmış olduğumuz çalışmada gestasyonel diabetik anne bebekleri plazma leptin düzeyi ile kontrol grubu plazma leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını tespit ettik. Geary ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada fetal leptin seviyesinin fetal büyüme ile korele olduğunu tespit etmişlerdir (213). Bu çalışmayı destekler şekilde Vela-Huerta MM. ve arkadaşları LGA olan bebeklerde AGA olan bebeklere oranla plazma leptin seviyesinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (214). Bizim çalışmamızda da, iyi maternal glukoz kontrolü sağlanan diabetik anne bebeklerinin doğum kilosu ve antropometrik ölçümler açısından kontrol grubundan farklı olmamasının, plazma leptin seviyesinin kontrol grubuna oranla farklı olmamasına bağlı olabileceği düşünülebilir.

Adiponectin, yağ dokusundan salgılanan ve dolaşımda en yüksek düzeyde bulunan adipokindir, metabolik sendromda anahtar rol oynar (183). Adiponectin antienflamatuvar, antiaterosklerotik ve antidiabetojenik bir proteindir. Yağ hücresinden esas olarak salınımı organize eden insülin dir. Adiponectinin bilinen en önemli görevi insülin sensitivitesinin düzenlemesine katkıda bulunmaktır. Adiponectin, insülin duyarlılığını arttırıcı etkiye sahiptir. Karaciğerde glukoneogenetik enzim üretimini ve endojen glukoz üretim hızını, periferik glukoz alımını etkilemeden azaltır (215). Robert

S. ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada serum adiponectin seviyesinin gestasyonel yaşla orantılı olarak arttığını tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada gestasyonel diabetik anne bebekleri ve normal anne bebekleri arasında adiponectin ölçümleri karşılaştırılmış ve diabetik anne bebeklerinde adiponectin seviyesi daha düşük bulunmuştur (199). Eleni N. Evagelidou ve arkadaşları SGA ve AGA bebeklerde adiponectin düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada SGA'lı bebeklerde istatistiksel olarak anlamlı olmasada adiponectin düzeylerini yüksek tespit etmişlerdir (216). Ategbo ve arkadaşlarının 59 makrozomik diabetik anne bebeği ve 60 kişilik kontrol grubu üzerinde yapmış oldukları çalışmada adiponectin düzeyini makrozomik diabetik anne bebeklerinde daha düşük tespit etmişlerdir (210). Bizde 15 diabetik anne bebeği ve 15 sağlıklı anne bebeği üzerinde yapmış olduğumuz çalışmada adiponectin düzeylerinin diabetik anne bebeklerinde kontrol grubuna oranla daha düşük olduğunu ancak bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik ($p=0,08$).

Ghrelin ilk defa 1999 yılında Masayasu Kojima tarafından tanımlanmış büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörüne (GHS-R1a) bağlanmış endojen bir ligand hormondur (62). Ghrelin yağ kullanımını azaltmakta ve sonuçta yağ dokusu artışına neden olmaktadır. Ghrelinin yağ dokusunu ve iştahı arttırıcı etkilerinin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve bunun leptinin de aracı olduğu santral sinir sistemindeki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (91). Yağ dokusu kökenli leptin, beyine yağ dokuları konusunda bilgi götürerek besin alımını azaltır ve fazla yağ birikimini engeller (102). Ghrelin ise beyine besin alımını ve yağ dokusunu arttırıcı nitelikte bilgiler iletmektedir (62). Wren ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yaşları 21-32 arasında değişen dokuz sağlıklı bireye verilen ghrelin infüzyonunun arttırılması ile beraber büyüme hormonu salınımının da doza bağımlı olarak arttığı gözlenmiştir (102).

Cortelazzi D. ve arkadaşları göbek kordonu total ghrelin konsantrasyonlarının anne kanından daha yüksek seviyede olduğu saptanmış ve cinsiyet veya etnik kökenden etkilenmediği bildirilmişlerdir (105). Nakahara K. ve arkadaşları hamileliğin 14. ya da 15. gününden doğuma kadar geçen sürede ghrelin ile maternal tedavinin yenidoğan vücut ağırlığı üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Acyl ghrelin ile tedavi edilen annelerin yenidoğanları plasebo ile tedavi edilen annelerin yenidoğanlarıyla karşılaştırıldığında; acyl ghrelin ile tedavi edilen annelerin yenidoğanlarının ortalama

vücut ağırlıklarının %10'dan fazla arttırdığı gözlemlenmiş ve bu artışın doza bağımlı olduğu belirtilmiştir (217). Farquhar J ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada serum ghrelin düzeylerinin AGA ve LGA yenidoğanlara göre SGA yenidoğanlarda %40 oranında daha yüksek olduğu saptanmıştır. AGA/LGA yenidoğanlarda gestasyonel yaş ve ghrelin arasında pozitif bir korelasyon bulunurken SGA yenidoğanlarda negatif bir korelasyon bulunmuştur. Sonuç olarak SGA yenidoğanların AGA/LGA ile karşılaştırıldığında yüksek göbek kordunu ghrelin konsantrasyonuna sahip olduğunu belirtmişlerdir (218). Ng PC ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada preterm ve term yenidoğanlarda plazma ghrelin seviyesini karşılaştırmışlar ve iki grup arasında fark bulunmadığını tespit etmişlerdir (219). Ng PC ve arkadaşları insülin bağımlı diabetik anne bebekleri ve gestasyonel diabetik anne bebeklerinde plazma ghrelin seviyesi ile ilgili çalışmalarında plazma ghrelin seviyesinin hem insülin bağımlı diabetik anne bebeklerinde hem de gestasyonel diabetik anne bebeklerinde kontrol grubuna oranla daha az olduğunu tespit etmişlerdir (202). Bizde yaptığımız çalışmada plazma ghrelin seviyesi açısından gestasyonel diabetik anne bebekleri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığını tespit ettik. Ayrıca, yaptığımız korelasyon analizinde diabetik anne bebeklerinde serum ghrelin düzeyi ile doğum kilosu ve BMI arasında negatif korelasyon olduğunu tespit ettik.

Resistin, 2001 yılında bulunmuş olan esas olarak yağ dokusu ayrıca immün ve epitelyal hücreler tarafından da sentezlenen ve salgılanan, sisteinden zengin bir proteindir (22). Vücutta yağ dokusunda artış olmasına paralel resistin düzeyinde artış olur. Obezite özellikle santral obezite serum resistin düzeyinde artışa yol açan en önemli unsurdur (188). Obezite dışında resistin ekspresyonunu etkileyen çeşitli faktörler vardır; yüksek glukoz konsantrasyonu, insülin, androjenler, kortikosteroid ve büyüme hormonu resistin ekspresyonunu arttırırken, TNF- α , serbest yağ asitleri ve PPAR- γ aktivasyonu ise resistin ekspresyonunu azaltır (187). Resistinin en önemli etkisi insülin direncine yol açmasıdır. Obezitede görülen insülin direncindeki artıştan kısmen de olsa resistin düzeyinde artış sorumlu tutulmaktadır (189). Resistin negatif feedback ile periferik etki ederek vücut yağ kitlesini düzenliyor olabilir (22). Resistinin glukoz metabolizmasına etkili insülin antagonisti gibi çalışan hormon olarak görev yaptığı düşünülmektedir (197). Yenidoğanlarda serum resistin düzeyi ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan; Geum Joon CHO ve arkadaşları umbilikal ve maternal

serum resistin seviyelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında umbikal serum resistin seviyesinin maternal serum resistin seviyesinden anlamlı ölçüde yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca umbikal resistin seviyesi ile doğum ağırlığı arasında negatif korelasyon saptamışlardır (220). Ng PC. ve arkadaşları ise preterm ve term yenidoğanlarda serum resistin seviyeleri üzerine yapmış oldukları çalışmada term yenidoğanlarda preterm yenidoğanlara oranla serum resistin düzeylerini yüksek tespit etmişlerdir (219). Ng PC. ve arkadaşları insülin bağımlı diabetik anne bebekleri, gestasyonel diabetik anne bebekleri ve kontrol grubu üzerinde yapmış oldukları çalışmada ise serum resistin seviyesinin insülin bağımlı diabetik anne bebeklerinde kontrol grubuna oranla düşük olduğunu tespit ettikleri halde gestasyonel diabetik anne bebeklerinde bu düşüklüğün izlenmediğini yayınlamışlardır (202). Bizde yapmış olduğumuz çalışmada gestasyonel diabetik anne bebekleri ve kontrol grubu arasında serum resistin düzeyleri açısından istatistiki açıdan anlamlı farklılık olmadığını tespit ettik.

Bizim çalışmamızda diabetik anne bebekleri ve kontrol grubu 1. ayda kontrole çağrılarak fizik muayene ve antropometrik ölçümler tekrarlandıktan sonra her iki grubun leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, glukoz, insülin, c-petid düzeyleri tekrar ölçüldü. Diabetik anne bebekleri ve kontrol grubu arasında boy, orta kol çevresi, BMİ ve deri kıvrım kalınlıkları açısından farklılık olmadığı ancak diabetik anne bebeklerinin kontrol grubuna oranla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla kilo aldığı ve göbek çevresinin daha büyük olduğu tespit edildi.

Diabetik anne bebekleri ve kontrol grubu üzerinde yapılan 1. ay kontrolde leptin seviyesinin diabetik anne bebeklerinde, adiponectin ve resistin seviyesinin ise kontrol grubunda daha yüksek olduğu ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi. Resistin düzeyi ise her iki grupta birbirine çok yakın tespit edildi.

Gestasyonel diabetik anne bebekleri ve kontrol grubu üzerinde yapmış olduğumuz çalışma sonucunda doğumda kilo ile, boy, BMİ, göbek çevresi, orta kol çevresi arasında pozitif korelasyon görülürken, doğum kilosuna ile ghrelin düzeyi arasında negatif korelasyon tespit edildi. BMİ ile göbek çevresi ve orta kol çevresi arasında pozitif korelasyon görülürken, ghrelin düzeyi ile negatif korelasyon tespit edildi. Doğum orta kol çevresi, insülin ve c-peptid düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterirken, ghrelin ile negatif korelasyon göstermektedir. Ayrıca glukoz değeri ile resistin düzeyi

arasında da negatif bir korelasyon tespit edildi. Çalışmamızda 1. ay kontrolde ise kilo ile boy, baş çevresi, göbek çevresi, orta kol çevresi, BMİ ve subscapular deri kıvrım kalınlığı arasında pozitif korelasyon görülürken, kilo ile ghrelin arasında negatif bir korelasyonun olduğu görülüyor. BMİ ile göbek çevresi, orta kol çevresi ve subscapular deri kıvrım kalınlığı arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Orta kol çevresi ile ghrelin düzeyi arasında negatif bir korelasyon olduğuda görülüyor. Ayrıca leptin düzeyi ile adiponektin düzeyi arasında da negatif bir korelasyon olduğu görülmektedir.

Ng PC. ve arkadaşları insülin bağımlı diabetik anne bebekleri, gestasyonel diabetik anne bebekleri ve kontrol grubu oluşturarak yapmış oldukları çalışmada serum leptin seviyesinin doğum ağırlığı, boy, BMİ, triceps ve subscapular deri kıvrım kalınlığı ile pozitif korele olduğunu ancak ghrelin ve resistin hormonlarının herhangi bir antropometrik ölçüm ile korelasyon göstermediğini tespit etmişlerdir (202). Ng PC. ve arkadaşları term ve preterm yenidoğanlarda serum ghrelin seviyesinin antropometrik ölçümlerle ilişkisini araştırdıkları başka bir çalışmada ise plazma ghrelin ile gestasyonel yaş, antropometrik ölçümler, leptin ve insülin seviyeleri ile herhangi bir korelasyon göstermediğini tespit etmişlerdir (219). Geum Joon CHO ve arkadaşları umbilikal serum resistin seviyelerini inceledikleri çalışmalarında resistin seviyesi ile doğum ağırlığı arasında negatif korelasyon tespit etmiştir. Aynı çalışmada resistin seviyesi ile leptin seviyesi arasında herhangi bir korelasyon olmadığını tespit etmişlerdir (220).

6.SONUÇLAR

Yaptığımız çalışma sonucunda;

1. Diabetik anne ve kontrol grubu annelerden doğumda bakılan HbA1C düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı
2. Diabetik anne bebeklerinin kilo, boy, BMİ, göbek çevresi, kol çevresi ve biceps deri kıvrım kalınlığı açısından kontrol grubundan anlamlı farklılık göstermedi
3. Triceps ve subscapuler deri kıvrım kalınlıkları diabetli anne bebeklerinde kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşüktü
4. Diabetik anne bebekleri ve kontrol grubunda bakılan leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, glukoz, insülin ve c-peptid düzeylerinde anlamlı farklılık gözlenmedi
5. 1. ay yapılan kontrolde diabetik anne bebeklerinin kontrol grubuna oranla daha fazla kilo aldığı ve göbek çevresinin anlamlı derecede büyük olduğu, diğer antropometrik ölçümler arasında istatistiki açıdan anlamlı fark olmadığı saptandı
6. 1. ay kontrolde bakılan leptin, ghrelin, adiponectin ve resistin düzeylerinin diabetik anne bebekleri ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmedi
7. Diabetik anne bebeklerinden doğumda ve 1. ay kontrolde bakılan leptin, ghrelin, adiponectin ve resistin düzeylerinde anlamlı farklılık yoktu
8. Kontrol grubundan doğumda ve 1. ay kontrolde bakılan leptin, ghrelin, adiponectin ve resistin düzeyleri benzerdi
9. Doğum kilosu ile boy, BMİ, göbek çevresi, orta kol çevresi arasında pozitif korelasyon mevcuttu
10. Ghrelin düzeyi ile doğum kilosu ve BMİ arasında negatif korelasyon bulundu
11. 1. ay kontrolde ise kilo, boy, baş çevresi, göbek çevresi, orta kol çevresi, BMİ ve subscapular deri kıvrım kalınlığı arasında pozitif korelasyon saptandı
12. 1. ay kontrolde ghrelin ile kilo ve orta kol çevresi arasında negatif korelasyon olduğu bulundu

13. Diabetik anne bebeklerinde deri kıvrım kalınlığı ile leptin, ghrelin, adiponectin, resistin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı tespit edildi.
14. Gestasyonel diabetin erken tanısı ve uygun diyet veya insülin tedavisi ile kontrol altında tutulmasının diabetik anne bebeklerini, diabetin fetus üzerindeki olumsuz etkilerinden koruma konusunda etkili olabileceğini gösterdi.

7.KAYNAKLAR

1. Rajdl D, Racek J, Steinerova A, et al. Markers of oxidative stres in diabetic mothers and their infants during delivery. *Physiol Res* 2005; 54: 429-36.
2. Garcia-Patterson A, Erdozain L, Ginovart G, et al. In human gestational diabetes mellitus congenital malformations are related to pre-pregnancy body mass index and to severity of diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 509-14.
3. Jolly M, Robinson S. The causes and effects of fetal macrosomia in mothers with type 1 diabetes. *J Clin Pathol* 2000; 53: 889.)
4. Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO. Obesity. In: Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO (eds), *Practical Endocrinology and Diabetes in Children*, United Kingdom: Blacwell Science 2001: 161-171.
5. Whitaker RC, Dwyer WH. Role of prenatal environment in the development of obesity. *J Pediatr* 1998; 132: 768-776.
6. Güngör N, Arslanian SA. Nutritional disorders In: Sperling MA(ed), *Pediatric Endocrinology* 2nd ed, Philadelphia: Saunders. 2002; 689-725.
7. Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 909-930.
8. Bessesen DH. Neuroendocrine control of appetite. In: *International symposium on a current review of pediatric endocrinology*, Kanada 2001; 65-74.
9. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402:656-60.
10. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372:425-32.
11. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4753-4758.
12. Frühbeck G, Jebb SA, Prentice MA. Leptin; physiology and pathophysiology. *Clin Physiology* 1998;18:399-419.
13. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392:398-401.
14. Clayton PE, Tillmann V. Advances in endocrinology. *Arch Dis Child* 1998;78:278-284.

15. Caro JF, Kolancynski JV, Nyce MR. Decreased cerebrospinal fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996;348:159-161.
16. Adami GF, Canpostano A, Ravera G, Cella F, Ligas B. Relationship between body mass index and serum leptin concentration. *Diab Nutr Metab* 1998;11:17-19.
17. Ahmed ML, Ong KK, Morrell Dj, Cox L, Drayer N, Perry L. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationship to changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:899-905.
18. Koca S.S, Özkan Y, Akbulut H, Günay İ, Dönder E. Decreased Adiponectin Level And Effect Of Orlistat Treatment in Obesity *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006, 26:126-131
19. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *JCEM* 2004;89:2548-54.
20. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148: 293-300.
21. Matsuzawa Y. Adiponectin: identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atheroscler Suppl.* 2005; 6: 7-14.)
22. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307–312.
23. Steppen CM, Lazar MA Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:18–23
24. Green AA, Solte'sz G: The infant of a diabetic mother: In: *Textbook of Neonatology*. Robertson NCR (ed). Churchill Living ston p. 333-38,1992
25. Ballard RA: Diabetes mellitus. In: *Diseases of the newborn*. Taeosch HW, Ballard RA, Avery ME (eds.) W.B. Saunders Com pany, Philadelphia p. 66 71-1991.
26. Cowent RM, Schwartz R: The infant of the diabetic mother. *Pediatr Clin North Am* 29:11213-2,1982.
27. Pildes RS: Infants of diabetic mothers. In: *Neonatology, Pa thophysiology and management of the newborn*. Avery GB (ed). Philadelphia, Lippincott and Co 332-36,1987A
28. Weingold AB: Diabetes in pregnancy. In: Given JR (ed). *En docrinology of pregnancy*. Chicago, Year book medical publish ers 1981.
29. Dağoğlu T. Diabetik anne çocuğu. In: Dağoğlu T. (ed). *Neonataloji*. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri, 2000: 629-31

30. Cowett RR: Hypoglisemia and hyperglisemia in the newbern. In: Fetal and Neonatal Physiology. Polin RA, Fox WW (eds). W. Saunders Company. Philadelphia 440-44,1992
31. Block MB, Pildes RS, Mossabhoy NA, Steiner DF, Rubenstein AH. C-peptide immunoreactivity (CPR): a new method for studying infants of insulin-treated diabetic mothers. Pediatrics. 1974;53:923-8.
32. Brans YW, Huff RW, Shannon BL, et al: Maternal diabetes and neonatal macrosomia. Postpartum maternal HbA_{1c} levels and neonatal hypoglycemia. Pediatrics 1982;70:576-81,
33. Widness JA, Schwartz HC, Thompson E, et al: Hemoglobin A_{1c} in diabetic pregnancy. An indication of glucose control and fetal size. BR J Obstet Gynecol 1978. 85:812-19
34. Koroners SB, Ellzey HSB: Neonatal Decision Making. B.C. Decker. Am Impirint of Mosby Year Book Inc p. 8-9,1993
35. Roller MD, Kaplan S: Hypertrophic cardiomyopathy in in fants of diabetic mothers, an update. Am J Perinatol 5:353-58, 1988
36. Breitwaser JA, Meyer RA, Sperling MA, Tsang RC, Kaplan S. Cardiac septal hypertrophy in hyperinsulinemic infants. J Pediatr. 1980;96:535-9.
37. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. Pediatrics. 1990;85:1-9.
38. Mills JL, Knopp RH, Simpson JL, et al. Lack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. N Engl J Med. 1988;318:671-6.
39. Edwards JRG, Newall DR: Relaxin as an aetiological factor in diabetic embriyopathy.1988;Lancet 1428- 30
40. Cousins L: Congenital anomalies among IDM. Am J Obstet Gynecol 1983;147:333-36
41. Pederson O-Beck-Nielsen H, Klebe JC. Insulin receptors in the pregnant diabetic and her newborn. J Clin Endocrinol Metab 1980;53:1160-66
42. Mimouni F, TSang RC, Herta Berg VS, Miodovnik M: Polycyhtemia, hypomagnesemia and a hypoglcemia in infants of diabeteic mothers. Am J Dis Child 1986;140:798-800
43. Riley WJ, Maclaren NK, Silverstein JH: The predictability of insulin-dependent diabetes mellitus. Adv Pediatr 1988;35:167-73

44. Cruikshank DP, Pitkin RM, Varner M, et al: Calcium metabolism in diabetic mothers, fetus and newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:1010-15
45. Kuhl Anderson GE, Hertel J, Mölsted-Pedersen L: Metabolic events in infants of diabetic mothers during first 24 hours after birth. *Acta Paediatr Scand* 1982;71:19-25
46. Semiz S. Neonatal Hypoglycemia. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008;4:119-129
47. Hollingsworth AR: Endocrine and metabolic homeostasis in diabetic pregnancy. *Clin Perinatol* 1983;10:593-98
48. Spellacy WN: Evaluation and management of diabetes in pregnancy. *Adv Clin Obstet Gynecol* 2:34-38,1984
49. Pedersen J. Diabetes mellitus and pregnancy: present status of the hyperglycaemia--hyperinsulinism theory and the weight of the newborn baby. *Postgrad Med J*.1971;66-7.
50. Naeye RL. Infants Of Diabetic Mothers: A Quantitative, Morphologic Study. *Pediatrics*. 1965;35:980-8.
51. Samancı N. Yenidoğanın muayenesi. In: Dağoğlu T. (ed). *Neonatalogi*. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri, 2000: 125-7
52. Ogata ES, Sabbagaha R, Metzger BE, et al. Serial ultrasonography to assess evolving fetal macrosomia. *Studies in pregnant women*. *JAMA* 1980;243:2405-8.
53. Must A, Dallal GE, Dietz WH. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr*. 1991;53:839-46.
54. Fox RA, Meyer DJ. Obesity: Diagnosis and Measurement Issues. In: Rotatori AF, Fox RA (eds). *Obesity in children and youth*. Charles C. Thomas Publisher. 1989; pp 3–18.
55. Brook CGD. Determination of body composition of children from skinfold measurement. *Arch Dis Child* 1971; 48: 725–8.
56. Ulijaszek SJ, Kerr DA. Anthropometric measurement error and the assessment of nutritional status. *Brit J Nutr* 1999; 82: 165–77.
57. Mayer J: Some aspects of the problem of regulation of food intake and obesity. Part I *N Engl J Med* 1996; 274: 610–6.
58. Oğuz A, Karadeniz C, Pelit M, Hasanoğlu A. Arm anthropometry in evaluation of malnutrition in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol*. 1999 ;16:35-41.

59. Tomaszuk A, Simpson C, Williams G. Neuropeptide Y, the hypothalamus and the regulation of energy homeostasis. *Horm Res.* 1996;46:53-8.
60. Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JV, Savage MO. Obesity. In: Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JV, Savage MO (eds), *Practical Endocrinology and Diabetes in Children*, United kingdom: Blackwell Science 2001:161-71.
61. Kalra SP, Dube MG, Pu S, et al. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 1999; 20: 69–70.
62. Kautzky-Willer A. Pacini G. Tura A. et al. Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia* 2001;44: 164–172
63. İyidoğan Y. Ghrelinin yapısı ve organizmadaki fonksiyonları. *İstanbul Tıp Fak. Dergisi* 2007;70: 82-92
64. Pemberton C. Wimalasena P. Yandle T. Soule S. Richards M. C-terminal proghrelin peptides are present in the human circulation. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;310: 567-573.
65. Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin a new hormone implicated in the regulation of growth hormone secretion and body energy homeostasis. *Rev. Endocrine Metab Dis* 2002;3:325-38
66. S Aydın. *Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem* 2007; 32; 76- 89
67. Hosoda H, Kojima M, Mizushima T, Shimizu S, Kangawa K. Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by posttranslational processing. *J Biol Chem* 2003; 278: 64- 70
68. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Purification and characterization of rat des-Gln14-Ghrelin. a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem* 2000; 275: 21995- 22000
69. Bowers CY. Unnatural growth hormone-releasing peptide begets natural ghrelin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1464-9.
70. Korbonits M, Kojima M, Kangawa K, Grossman AB. Presence of ghrelin in normal and adenomatous human pituitary. *Endocrine.* 2001;14:101-4.
71. Tanaka M, Hayashida Y, Nakao N, Nakai N, Nakashima K. Testis-specific and developmentally induced expression of a ghrelin gene-derived transcript that encodes a novel polypeptide in the mouse. *Biochem Biophys Acta.* 2001; 1522: 62- 65

72. Barreiro ML, Gaytn F, Caminos JE. Cellular location and hormonal regulation of ghrelin expression in rat testis. *Biol Reprod* 2002; 67: 1768 -1776
73. Sleisenger C, Foltran B. *Gastrointestinal and Liver Disease*: WB Saunders 7th ed. 2002.
74. M, Allia E, Gugliotta P. Expression of ghrelin and GHS reseptor by pankreatic islet cells and related endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1300-1308.
75. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Purification and characterization of rat des-Gln14-ghrelin. a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem*.2000;29:1995-2000
76. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschop M: Ghrelin and the regulation of energy balance a hypothalamic erspective. *Endocrinology*. 2001;142: 4163-4169.
77. Tolle V, Bassant MH, Zizzari P. Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation GH. feeding behaviour and sleep-wake patterns in rats. *Endocrinology*. 2002: 143: 1353- 1361
78. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50: 1714- 1719.
79. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 240-244
80. Dzaja A, Dalal MA, Himmerich H, Uhr M, Pollmacher T, Schuld A. Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286: 963- 967
81. Erdmann J, Lippl F, Schusdziarra V. Differential effect of protein and fat on plasma ghrelin levels in man. *Regul Pept* 2003;116:101-107.
82. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 346: 1623–1630
83. Vilarrasa N, Gómez JM, Masdevall C, et al. Study of the relationship between adiponectin, interleukin-18, ghrelin and bone mineral density in morbidly obese women after gastric bypass *Endocrinol Nutr*. 2009;56:355-60.

84. Kordon M, Bustin SA, Kojima M. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 881- 887
85. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberatore PA, Rosenblum CI. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science.* 1996; 273: 974- 977.
86. Petersenn S. Structure and regulation of the growth hormone secretagogue receptor. *Minerva Endocrinol.* 2002;27: 243-256.
87. Ghigo E, Avrat E, Broglio F, Giordano R, Gianotti L, Muccioli G . Endocrine and non-endocrine activities of growth hormone secretagogues in humans. *Horm.Res.* 1999;51:9-15.
88. Gaskin F.S, Farr S.A, Banks WA, Kumar VB, Morley JE: Ghrelin-induced feeding is dependent on nitric oxide. *Peptides.* 2004; 24: 913-918
89. Tschöp M, Smiley D, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908- 913.
90. Nakazato M, Murakami N, Date Y. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409: 194- 198
91. Tschöp M, Weyer C, Tataranni A. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707- 709
92. Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004;144: 36- 42.
93. Tokunaga K, Fukushima M, Kemnitz JW, Bray GA. Comparison of ventromedial and paraventricular lesions in rats that become obese. *Am J Physiol* 1986;251: 1121-1227.
94. Van den Pol AN. Lateral hypothalamic damage and body weight regulation: a role of gender, diet and lesion placement. *Am J Physiol* 1982; 243: 265- 274
95. Clark JT, Karla PS, Crowley WR, Karla SP. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behaviour in rats. *Endocrinology* 1984; 115: 427- 429
96. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573- 585.
97. Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation feeding behavior. *Nature* 1996; 380: 243- 247.

98. Lu D, Willard D, Patel IR. Aou protein is an antagonist of the melanocytestimulating-hormone receptor. *Nature* 1994; 371: 799- 802.
99. De Ambrogi M, Volpe S, Tamanini C. Ghrelin: central and peripheral effects of a novel peptidil hormone. *Med Sci Monit* 2003; 9: 217- 224
100. Hewson AK, Dickson SL. Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats. *J Neuroendocrinol* 2000; 12: 1047-1049
101. Schwartz MW, Woods SC, Porte D. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661- 671
102. Janeckova R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology. *Physiol Res* 2001; 50: 443- 459.
102. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992- 5995
103. Gregory JW, Greene SA, Jung RT, et al. Metabolic effects of growth hormone treatment: an early predictor of growth hormone response. *Arch Dis Child* 1993; 68: 205- 209
104. Clark RG, Jansson JO, Isaksson O, Robinson IC. Intravenous growth hormone: growth responses to patterned infusions in hypophysectomized rats. *J Endocrinol* 1985; 104: 53- 61
105. Cortelazzi D, Cappiello V, Morpurgo PS, et al. Circulating levels of ghrelin in human fetuses. *Eur J Endocrinol* 2003;149:111- 16
106. Wierup N, Svensson H, Mulder H, Sundler F. The ghrelin cell: A novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept* 2002; 107:63- 69
107. Kitamura S, Yokota I, Hosoda H. et al. Ghrelin concentration in cord and neonatal blood: Relation to fetal growth and energy balance. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5473- 77.
108. Druce M, Bloom SR. Central regulators of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 361-367
109. Asakawa A, Inui A, Kaga T. Et al. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut* 2003; 52: 947- 952

110. Morton GJ. Schwartz MW. The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *Int J Obesity Relat Metab Disord* 2001;25: 56- 62.
111. Ruter J. Kobelt P. Tebbe JJ. Et al. Intraperitoneal injection of ghrelin induces Fos expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in rats. *Brain Res* 2003;991: 26- 33.
112. Weikel JC. Wichniak A. Ising M. Et al. Ghrelin promotes slow-wave sleep in man. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 284: 407- 415
113. Kaiya H. Darras VM. Kangawa K. Ghrelin in Birds: Its structure. Distribution and function. *The Journal of Poultry Science*. 2007; 44: (1): 18
114. Muccioli G. Pons N. Ghe C. Catapano F. Granata R. Ghigo E. Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Eur J Pharmacol* 2004; 498: 27- 35.
115. Papotti M. Ghe C. Volante M. Muccioli G. Ghrelin and tumors. In: *Ghrelin (More Than Simply a Natural GH Secretagogue and/or an Orexigenic Factor)* (ed. E. Ghigo). Kluwer Academic. Boston. 2004; 143- 164.
116. Cassoni P. Papotti M. Ghe C. Et al. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 1738-1745.
117. Kim K, Arai K, Sanno N, Osamura RY, Teramoto A, Shibasaki T. Ghrelin and growth hormone (GH) secretagogue receptor (GHSR) mRNA expression in human pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54:759-68.
118. Kim K, Sanno N, Arai K, Takano K, et al. Ghrelin mRNA and GH secretagogue receptor mRNA in human GH-producing pituitary adenomas is affected by mutations in the alpha subunit of G protein. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59:630-6.
119. Cassoni P. Ghe C. Marrocco T. Et al. Expression of ghrelin and biological activity of specific receptors for ghrelin and des-acyl ghrelin in human prostate neoplasms and related cell lines. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:173- 184
120. Ahnfelt-Ronne I. Nowak J. Olsen UB. Do growth hormone-releasing peptides act as ghrelin secretagogues *Endocrine*. 2001;14:133-135
122. Fukushima N. Hanada R. Teranishi H. Et al. Ghrelin directly regulates bone formation. *Bone Miner Res*. 2005; 20 (5): 790- 798.

121. Aydin S. Ozercan İH. Dagli F. Et al. Ghrelin is present in human teeth. *J Biochem Mol Biol.* 2007.
123. Grube D. Forssmann WG. Morphology and function of the entero-endocrine cells. *Horm Metab Res* 1979; 11: 589- 606
124. Pagotto U. Gambineri A. Vicennati V. Heiman ML. Tschop M. Pasquali R. Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: correlation with insulin resistance and androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5625-5629
125. Gnanapavan S. Kola B. Bustin SA. Et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2988-2991.
126. Nagaya N. Uematsu M. Kojima M, et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001; 104: 2034- 2038.
127. Baldanzi G. Filigheddu N. Cutrupi S. et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol* 2002; 159: 1029- 1037.
128. Pettersson I. Muccioli G. Granata R. et al. Natural (ghrelin) and synthetic (hexarelin) GH secretagogues stimulate H9c2 cardiomyocyte cell proliferation. *J Endocrinol* 2002; 175: 201- 209.
129. Broglio F, Arvat E, Benso A, et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5083-6.
130. Muller AF. Janssen JA. Hofland LJ. et al. Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 590- 593
131. Date Y. Nakazato M. Hashiguchi S, et al. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes* 2002;51:124- 129
132. Shuto Y, Shibasaki T, Otagiri A, et al. Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding, and adiposity. *J Clin Invest.* 2002;109:1429-36.
133. Ott V. Fasshauer M. Dalski A, et al. Direct peripheral effects of ghrelin include suppression of adiponectin expression. *Horm Metab Res* 2002; 34: 640- 645.

134. Beaumont NJ. Skinner VO. Tan TM. et al. Ghrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase. *J Biol Chem.* 2003; 278: 8877- 8880.
135. Dornonville De La Cour C. Lindstrom E. Norlen P. Hakanson R. Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells. *Regul Pept* 2004; 120: 23- 32.
136. Date Y. Nakazato M. Murakami N. Kojima M. Kangawa K. Matsukura S. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 904- 907.
137. Date Y. Kojima M. Hosoda H. et al. Ghrelin, a novel growth hormonereleasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000;141:4255-61
138. Takahashi H, Kurose Y, Suzuki Y, et al. Changes in blood pancreatic polypeptide and ghrelin levels in response to feeding in sheep. *J Anim Sci.* 2010
139. Chanoine JP. Wong AC. Ghrelin gene expression is markedly higher in fetal pancreas compared with fetal stomach: effect of maternal fasting. *Endocrinology* 2004; 145:3813-20.
140. Takaya K. Ariyasu H. Kanamoto N. et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4908- 4911.
141. Hataya Y, Akamizu T, Takaya K, et al. A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4552.
142. Cheng K, Chan WW, Barreto A Jr, Convey EM, Smith RG. The synergistic effects of His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂ on growth hormone (GH)-releasing factor-stimulated GH release and intracellular adenosine 3',5'-monophosphate accumulation in rat primary pituitary cell culture. *Endocrinology.* 1989;124:2791-8.
143. Aydin S. Ozkan Y. Caylak E. Aydin S. Ghrelin and its biochemical functions. *Turkiye Klinikleri. J Med Sci.* 2006; 26: 272- 283.
144. Correia ML. Morgan DA. Sivitz WI. Mark AL. Haynes WG. Leptin acts in the central nervous system to produce dosedependent changes in arterial pressure. *Hypertension.* 2001; 37: 936- 942.

145. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;280: R1483-7.
146. Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M, Kagiya S, Fujii K, Iida M. Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension*. 2004; 43: 977-82.
147. Date Y, Murakami N, Kojima M, et al. Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;275:477-80.
148. Date Y, Murakami N, Toshinai K, et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology*. 2002;123: 1120- 1128.
149. Ergün A . Leptin (Ob protein), *T Klin Tıp Bilimleri* 1996; 19:130-136
150. Mercer J, Hogaard N, Williams L. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in Mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization, *FEBS Lett* 1996; 387:113-116.
151. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest*. 1996;98:1101-6
152. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting, *J Clin Invest* 1996; 98:1277-82.
153. Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function, *Nat Med* 1997; 3:575-579.
154. Bjarnason R, Boguszewski M, Karlberg J. Leptin levels are strongly correlated with those of GH-binding protein in prepubertal children, *Eur J Endocrinol* 1997; 137:68-73
155. Casabiell X, Piñeiro V, Peino R, et al. Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human omental adipose tissue in vitro: dexamethasone and estradiol stimulate leptin release in women, but not in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2149-55.
156. Mantzoros CS, Moschos SJ. Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology, *Clin Endocrinol* 1998; 49:551-567.

157. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-, Cell 1995; 83:1263-1281.
158. Golden PL, Maccagnan TJ, Pardridge WM. Human blood-brain barrier leptin receptor. Binding and endocytosis in isolated human brain microvessels, J Clin Invest 1997; 99:14-18.
159. Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A, et al. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: Effects of gender and adiposity, J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:453-61.
160. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice, Science 1995; 269:500-43.
161. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation and hematopoiesis, J Leukoc Biol 2000; 68:437-446
162. Harigaya A, Nagashima K, Morikawa A, et al. Relationship between concentration of serum leptin and fetal growth, J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:3281-84.
163. Kirel B, Tekin N, Aydogdu SD, et al. Cord blood leptin levels: relationship to body weight, body mass index, sex and insulin and cortisol levels of maternalnewborn pairs at delivery. J Clin Endocrinol Metab 2000;13:71-77
164. Irene C, Paola S, Cortelazzi D, et al. Fetal plasma leptin concentrations: Relationship with different intrauterine growth patterns from 19 weeks to term, Pediatric Research 2000; 48:646-651.
165. Hoggard N, Hunter L, Trayhurn P, et al. Leptin and reproduction, Proc Nutr Soc 1998; 57:421-427.
166. Ong KL, Ahmed ML, Sherriff A, et al. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:1145-48.
167. Wong GWK, Lam CWK, Lee CH, et al. Leptin and metabolic hormones in preterm newborns, Arc Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000; 83:F198-202.
168. Yokota I. Roles of Leptin and Ghrelin during the Perinatal Period, Clin Pediatr Endocrinol 2003; 12:57-65.
169. Orbak Z, Darcan S, Coker M, Gökşen D. Maternal and fetal serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) IGF binding protein-3 (IGFBP-3), leptin levels and early postnatal growth in infants born asymmetrically small for gestational age. J Pediatr Endocrinol Metab. 2001;14:1119-27.

170. Orbak Z, Coker M, Darcan S, Gökşen D. Association between serum leptin and anthropometric parameters at birth and at 15th day of life in infants born asymmetrically small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14:185-92.
171. Roemmich JN, Rogol AD. Role of leptin during childhood growth and development, *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:749-64.
172. Clapp JF 3rd, Kiess W. Cord blood leptin reflects fetal fat mass. *J Soc Gynecol Investig.* 1998;5:300-3
173. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans, *N Engl J Med* 1996; 334:292-295.
174. Frunhbeck G, Aguado M, Martinez JA, et al. In vitro lipolytic effect of leptin on Mouse adipocytes: Evidence for a possible autocrine/pracrine role of leptin, *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 240:59.
175. Fehmann HC, Peiser C, Bode HP, et al. Leptin: A potent inhibitor of insulin secretion. *Peptides* 1997; 18:1267-73.
176. Doneray H, Orbak Z, Yildiz L. The relationship between breast milk leptin and neonatal weight gain. *Acta Paediatr.* 2009 ;98:643-7.
177. Pickavance L, Tadayyon M, Williams G, et al. Lactation suppresses diurnal rhythm of serum leptin, *Biochem Biophys Res Commun* 1998;248:196-199.
178. Dieguez C, Casanueva FF. Interaction between body composition, leptin and growth hormone status, *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1998;12:297-314.
179. Shimon I, Yan X, Magoffin D, et al. Intact leptin receptor is selectively expressed in human fetal pituitary and pituitary adenomas and signals human fetal pituitary growth hormone secretion, *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:4059-4064.
180. Carro E, Senaris RM, Seoane LM, et al. Regulation of in vivo growth hormone secretion by leptin, *Endocrinology* 1997; 138:2203-2206.
181. Roh SG, Clarke IJ, Goding JW, et al. The in vitro effect of leptin on basal and growth hormone releasing stimulated growth hormone secretion from the ovine pituitary gland, *Neuroendocrinology* 1998; 68:361-364.
182. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:355-65.
183. Lu JY, Huang KC, Chang LC, et al. Adiponectin: a biomarker of obesity-induced insulin resistance in adipose tissue and beyond. *J Biomed Sci.* 2008 ;15:565-76.

184. Meier CA, Thalmann S. White adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *Bull Acad Natl Med.* 2007;191:897-908; discussion 908-10.
185. Matarese G, Mantzoros C, La Cava A. Leptin and adipocytokines: bridging the gap between immunity and atherosclerosis. *Curr Pharm Des.* 2007;13:3676-80.
186. Patel S, et al. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones. *Science.* 2004;304:1154-8.
188. Mc Ternan CL, et al. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet* 2002;359:46–7.
187. Adeghate E, et al. An update on the biology and physiology of resistin. *Cell. Mol. Life Sci.* 2004;61:2485–96.
189. Silha JV, et al. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur. J. Endocrinol.* 2003;149:331–5.
190. Stumvoll M, Häring H. Insulin resistance and insulin sensitizers. *Horm Res.* 2001;55:3-13.
191. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF– function. *Nature* 1997; 389: 610-614,
192. Berger A. Resistin: a new hormone that links obesity with type 2 diabetes, *BMJ* 2001; 322: 193
193. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R Isoproterenol inhibits resistin gene expression through a G(S)-protein-coupled pathway in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett.* 2001;500:60-3.
194. Haugen F, Jorgensen A, Drevon CA, rayhurn P. Inhibition by insulin of resistin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Letters* 2001;507: 105-108
195. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, et al. . Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-g action in humans. *Diabetes* 2001; 50: 2199-2202
196. Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity and insulin resistance--the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med.* 2001;345:1345-6
197. Ling C, Kindblom J, Wennbo H, Billig H. Increased resistin expresssion in the adipose tissue of male prolactin transgenic mice and in male mice with elevated androgen levels. *FEBS lettters* 2001; 505:147-150

198. Yatman M. Gestasyonel diabetik gebelerde doğum ağırlığı üzerinde maternal kan ve umbilikal kord kanı leptin ve insüli düzeyleri arasındaki ilişki. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa, 2006
199. Lindsay RS, Walker JD, Havel PJ, Hamilton BA, Calder AA, Johnstone FD. Adiponectin is present in cord blood but is unrelated to birth weight Diabetes Care. 2003;26:2244-9.
200. Akarsu S, Çıtak Kurt A.N, Kurt A, Yılmaz E, Aygün A. D. Diabetik Anne Bebeğinde Klinik ve Laboratuar Bulguları Fırat Tıp Dergisi 2008;13: 199-204
201. McFarland MB, Trylovich CG, Langer O. Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. J Matern Fetal Med. 1998;7:292-5.
202. Ng PC, Lee CH, Lam CW, Wong E, Chan IH, Fok TF. Plasma ghrelin and resistin concentrations are suppressed in infants of insulin-dependent diabetic mothers. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:5563-8.
203. Coustan, D.R, R.L. Berkowitz, and J.C. Hobbins. Tight metabolic control of overt diabetes in pregnancy. Am J Med, 1980; 68:6, 845-52.
204. Westgate JA, Lindsay RS, Beattie J, et al. Hyperinsulinemia in cord blood in mothers with type 2 diabetes and gestational diabetes mellitus in New Zealand. Diabetes Care. 2006;29:1345-50.
205. Vohr BR, McGarvey ST. Growth patterns of large-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age infants of gestational diabetic mothers and control mothers at age 1 year. Diabetes Care. 1997;20:1066-72.
206. Tapanainen P, Leinonen E, Ruokonen A, Knip M. Leptin concentrations are elevated in newborn infants of diabetic mothers. Horm Res. 2001;55:185-90
207. Cinaz P, Bideci A, Camurdan MO, Sen E, Camurdan AD. Plasma leptin levels in infants of diabetic mothers in fasting and satiety states. Turk J Pediatr. 2004;46:142-6.
208. Persson B, Westgren M, Celsi G, Nord E, Ortqvist E. Leptin concentrations in cord blood in normal newborn infants and offspring of diabetic mothers. Horm Metab Res. 1999;31(8):467-71.
209. Okereke NC, Uvena-Celebrezze J, Hutson-Presley L, Amini SB, Catalano PM. The effect of gender and gestational diabetes mellitus on cord leptin concentration. Am J Obstet Gynecol. 2002;187:798-803.

210. Atègbo JM, Grissa O, Yessoufou A, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4137-43.
211. Ng PC, Lam CW, Lee CH, et al. Leptin and metabolic hormones in infants of diabetic mothers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;83:F193-7.
212. Maffei M, Volpe L, Di Cianni G, et al. Plasma leptin levels in newborns from normal and diabetic mothers. *Horm Metab Res.* 1998;30:575-80.
213. 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;106:1054-60.
214. Vela-Huerta MM, San Vicente-Santoscoy EU, Guizar-Mendoza JM, Amador-Licona N, Aldana-Valenzuela C, Hernández J. Leptin, insulin, and glucose serum levels in large-for-gestational-age infants of diabetic and non-diabetic mothers. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21:17-22.
215. Stefan N, Bunt JC, Salbe AD, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tataranni PA. Plasma adiponectin concentrations in children: relationships with obesity and insulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4652-6.
216. Evagelidou EN, Giapros VI, Challa AS, Kiortsis DN, Tsatsoulis AA, Andronikou SK. Serum adiponectin levels, insulin resistance, and lipid profile in children born small for gestational age are affected by the severity of growth retardation at birth. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:271-7.
217. Nakahara K, Nakagawa M, Baba Y, et al. Maternal ghrelin plays an important role in rat fetal development during pregnancy. *Endocrinology.* 2006;147:1333-42.
218. Farquhar J, Heiman M, Wong AC, Wach R, Chessex P, Chanoine JP. Elevated umbilical cord ghrelin concentrations in small for gestational age neonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4324-7.
219. Ng PC, Lee CH, Lam CW, Chan IH, Wong E, Fok TF. Ghrelin in preterm and term newborns: relation to anthropometry, leptin and insulin. *Clin Endocrinol.* 2005;63:217-22.
220. Cho GJ, Yoo SW, Hong SC, et al. Correlations between umbilical and maternal serum resistin levels and neonatal birth weight. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85:1051-6.
221. Ng PC, Lee CH, Lam CW, Chan IH, Wong E, Fok TF. Resistin in preterm and term newborns: relation to anthropometry, leptin, and insulin. *Pediatr Res.* 2005; 58:725-30.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİABETİK ANNE BEBEKLERİNDE DERİ KIVRIM KALINLIĞI İLE
LEPTİN, GHRELİN, ADİPONECTİN, RESİSTİN DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Mustafa KARA

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 18.11.2004

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 27.04.2010

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 27.04.2010

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Zerrin ORBAK

Jüri üyesi : Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU

Jüri üyesi : Prof. Dr. Prof. Dr. Zerrin ORBAK

Jüri üyesi : Prof. Dr. Behzat ÖZKAN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Yaşar Nuri ŞAHİN

Jüri üyesi : Doç. Dr. Zülal ÖZKURT

Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Nisan-2010
ERZURUM