

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

**GEBELİK YAŞINA GÖRE KÜÇÜK DOĞAN (SGA), GEBELİK
YAŞINA GÖRE UYGUN DOĞAN (AGA) VE GEBELİK YAŞINA
GÖRE BÜYÜK DOĞAN (LGA) TERM YENİDOĞANLARDA
UMBLİKAL KORD KANINDA VE MATERNAL VENÖZ KANDA
LEPTİN, VİSFATİN VE SPEKSİN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yücel PEKAL

DANIŞMAN

Doç. Dr. Bayram ÖZHAN

DENİZLİ – 2020

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

**GEBELİK YAŞINA GÖRE KÜÇÜK DOĞAN (SGA), GEBELİK
YAŞINA GÖRE UYGUN DOĞAN (AGA) VE GEBELİK YAŞINA
GÖRE BÜYÜK DOĞAN (LGA) TERM YENİDOĞANLARDA
UMBLİKAL KORD KANINDA VE MATERNAL VENÖZ KANDA
LEPTİN, VİSFATİN VE SPEKSİN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yücel PEKAL

DANIŞMAN

Doç. Dr. Bayram ÖZHAN

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 24.12.2019 tarih ve 2019TIPF029 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2020

ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Bayram ÖZHAN danışmanlığında Dr. Yücel PEKAL tarafından yapılan “Gebelik Yaşına Göre Küçük Doğan (SGA), Gebelik Yaşına Göre Uygun Doğan (AGA) Ve Gebelik Yaşına Göre Büyük Doğan (LGA) Term Yenidoğanlarda Umbilikal Kord Kanında Ve Maternal Venöz Kanda Leptin, Visfatin Ve Speksin Düzeylerinin Karşılaştırılması” başlıklı tez çalışması 26/08/2020 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Doç. Dr. Bayram ÖZHAN

ÜYE

Doç. Dr. Selda Ayça ALTINCIK

ÜYE

Doç. Dr. Tolga ÜNÜVAR

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

26/08/2020

Prof. Dr. Osman ÇİFTÇİ

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başlamamdan itibaren ve tez hazırlama sürecim boyunca tüm sorularıma her zaman sabırla cevap veren, beni yönlendiren ve hiçbir zaman yalnız bırakmayan tez danışmanım Doç. Dr. Bayram Özhan'a,

Eğitimim esnasında birlikte çalışmaktan gurur duyduğum, örnek aldığım ayrıca tezim için gerekli olan kan ürünlerini saklamam için -80 derecelik dolabı temin eden Prof. Dr. Selçuk Yüksel'e,

İlk geldiği günden itibaren birlikte çalıştığımız süre boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak beni her konuda destekleyen ve ilk bilimsel çalışmamı beraber yaptığım Dr. İlknur Girişgen'e,

Tüm asistanlık dönemimde beni destekleyen ve bana güvenip başasistanlık görevine layık gören başta Prof. Dr. Dolunay Gürses ve diğer tüm hocalarıma,

Pediatric asistanlığı ile ilgili bütün anılarımı güzel hatırlamama sebep olan tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma, ayrıca doğumlarda bana yardımcı olan asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan, beni yetiştirip büyüten annem Fatma Pekal ve babam Aziz Pekal'a,

Tezimi yazarken bana yardım eden, her zaman yanımda olup bana moral ve motivasyon sağlayan çok sevdiğim eşim Ayşe Büşra Pekal'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yücel PEKAL

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET.....	xi
SUMMARY.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. BÜYÜME.....	4
2.1.1. Büyümenin Tanımı.....	4
2.1.2. Büyüme Etkileyen Faktörler	4
2.1.3. Büyüme Dönemleri	5
2.1.4. Fetal Büyüme	5
2.1.5. İntrauterin Büyüme Etkileyen Faktörler	5
2.1.6. Postnatal Büyüme Etkileyen Faktörler.....	6
2.1.7. Büyüme İzlemi	6
2.1.8. Yenidoğanda Antropometrik Ölçümler.....	9
2.2. SGA YENİDOĞANLAR.....	11
2.2.1. SGA Doğum İnsidansı	11
2.2.2. SGA Doğum Etiyolojisi	13
2.2.3. SGA Yenidoğanlarda Sık Görülen Sorunlar	15

2.3. LGA YENİDOĞANLAR.....	16
2.3.1. LGA Doğum İnsidansı	16
2.3.2. LGA Doğum İçin Risk Faktörleri	17
2.3.3. LGA Yenidoğanlarda Görülen Sorunlar	18
2.4. ADİPOZ DOKUNUN FONKSİYONLARI VE ADİPOZİTOKİNLER	19
2.4.1 Adipokinlerin Fetal Büyümedeki Rolü	20
2.4.2 Leptin	21
2.4.3. Visfatin	24
2.4.4. Speksin	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Çalışma Grubu.....	32
3.2. Serum Speksin Düzeyinin Belirlenmesi.....	33
3.3. Serum Leptin Düzeyinin Belirlenmesi	33
3.4. Serum Visfatin Düzeyinin Belirlenmesi	33
3.5. İstatiksel Değerlendirme.....	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ.....	70
7. KAYNAKLAR.....	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGA	: Gebelik yaşına göre uygun
BH	: Büyüme Hormonu
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
IGF-1	: İnsülin büyüme faktörü-1
IUBG	: Intrauterin büyüme geriliği
LGA	: Gebelik yaşına göre büyük
mRNA	: Messenger ribonükleik asit
NP-Q	: Nöropeptit-Q
NP-Y	: Nöropeptit-Y
Ob	: Obese
Pİ	: Ponderal indeksi
PBEF	: Pre B cell colony enhancing factor (PBEF)
SGA	: Gebelik yaşına göre küçük
SPX	: Speksin
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Fenton Büyüme Eğrisi (Erkek)	7
Şekil 2. Fenton Büyüme Eğrisi (Kız).....	7
Şekil 3. Gestasyon haftalarına göre büyüme eğrileri (Childhealth-explanation'dan alınmıştır).....	9
Şekil 4. Yenidoğanlar için ponderal indeks persentilleri	11
Şekil 5. Balık modellerinde SPX'nin tokluk faktörü gibi fonksiyonel rolü	28
Şekil 6. Speksinin fizyolojik ve patofizyolojik etkileri (141).....	30
Şekil 7. Speksin fonksiyonları.....	31
Şekil 8. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların kord kanı speksin düzeyleri	41
Şekil 9. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların annelerinin venöz kan speksin düzeyleri	42
Şekil 10. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların kord kanı leptin düzeyleri	45
Şekil 11. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların annelerinin venöz kan leptin düzeyleri.....	46
Şekil 12. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların kord kanı visfatin düzeyleri	48
Şekil 13. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların annelerinin venöz kan visfatin düzeyleri.....	50
Şekil 14. Çalışmaya alınan tüm yenidoğanların doğum ağırlığı ile yenidoğan kord kanı leptin düzeyleri korelasyonu	60
Şekil 15. Çalışmaya alınan tüm yenidoğanların doğum ağırlığı ile yenidoğan kord kanı speksin düzeyleri korelasyonu	61
Şekil 16. Çalışmaya alınan tüm yenidoğanların doğum ağırlığı ile yenidoğan kord kanı visfatin düzeyleri korelasyonu	61

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Yenidoğanda kullanılan başlıca antropometrik ölçümler.	10
Tablo 2. Yenidoğanların cinsiyete göre dağılımı	34
Tablo 3. Annelerin yaş, gebelik süreleri, doğum öncesi boy,kilo ve vücut kitle indekslerinin ve gebelik kilo kazanımlarının değerlendirilmesi	35
Tablo 4. Yenidoğanların anne gebelik sırasına göre dağılımı.....	35
Tablo 5. Yenidoğanların antropometrik ölçümleri.....	36
Tablo 6. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların cinsiyet dağılımlarının karşılaştırılması	36
Tablo 7. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların doğum ağırlığı dağılımlarının karşılaştırılması	37
Tablo 8. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların doğum boyu dağılımlarının karşılaştırılması	37
Tablo 9. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların doğum baş çevresi dağılımlarının karşılaştırılması	38
Tablo 10. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların anne yaşları dağılımlarının karşılaştırılması	38
Tablo 11. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların kord kan gazı baz fazlalığı değerleri dağılımlarının karşılaştırılması	39
Tablo 12. Yenidoğanların kord kanının ve annelerinin speksin düzeylerinin değerlendirilmesi.....	39
Tablo 13. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların speksin düzeylerinin karşılaştırılması	40
Tablo 14. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların annelerinin venöz kan speksin düzeylerinin karşılaştırılması	42
Tablo 15. Speksin düzeyinin kord kanı ve anne venöz kan ilişkisi	43
Tablo 16. Yenidoğanların kord kanının ve annelerinin leptin düzeylerinin değerlendirilmesi.....	43
Tablo 17. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların leptin düzeylerinin karşılaştırılması	44
Tablo 18. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların annelerinin venöz kan leptin düzeylerinin karşılaştırılması	46

Tablo 19. Leptin düzeyinin kord kanı ve anne venöz kan ilişkisi.....	47
Tablo 20. Yenidoğanların kord kanının ve annelerinin visfatin düzeylerinin değerlendirilmesi.....	47
Tablo 21. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların visfatin düzeylerinin karşılaştırılması	48
Tablo 22. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların annelerinin venöz kan visfatin düzeylerinin karşılaştırılması	49
Tablo 23. Visfatin düzeyinin kord kanı ve anne venöz kan ilişkisi	50
Tablo 24. SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile yenidoğan kord kanı speksin düzeyi arasındaki ilişki.....	51
Tablo 25. SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların ve annelerinin visfatin ve leptin düzeyleri ile yenidoğan speksin düzeyleri arasındaki ilişki	52
Tablo 26. SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile anne venöz kan speksin düzeyi arasındaki ilişki.....	53
Tablo 27. SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların ve annelerinin visfatin ve leptin düzeyleri ile anne venöz kan speksin düzeyleri arasındaki ilişki.....	53
Tablo 28. SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile yenidoğan kord kanı leptin düzeyi arasındaki ilişki.....	54
Tablo 29. SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların ve annelerinin visfatin ve speksin düzeyleri ile yenidoğan leptin düzeyleri arasındaki ilişki	55
Tablo 30. SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile anne venöz kan leptin düzeyi arasındaki ilişki	56
Tablo 31. SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların ve annelerinin visfatin ve speksin düzeyleri ile anne venöz kan leptin düzeyleri arasındaki ilişki.....	56
Tablo 32. SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile yenidoğan kord kanı visfatin düzeyi arasındaki ilişki.....	57

Tablo 33. SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların ve annelerinin leptin ve speksin düzeyleri ile yenidoğan visfatin düzeyleri arasındaki ilişki	58
Tablo 34. SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile anne venöz kan visfatin düzeyi arasındaki ilişki.....	59
Tablo 35. SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların ve annelerinin leptin ve speksin düzeyleri ile anne venöz kan visfatin düzeyleri arasındaki ilişki.....	59
Tablo 36. Çalışmaya alınan yenidoğanların doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi ile yenidoğanların kord kanı speksin, leptin ve visfatin düzeyleri arasındaki ilişki	60

ÖZET

Gebelik yaşına göre küçük doğan (SGA), gebelik yaşına göre uygun doğan (AGA) ve gebelik yaşına göre büyük doğan (LGA) term yenidoğanlarda umbilikal kord kanında ve maternal venöz kanda leptin, visfatin ve speksin düzeylerinin karşılaştırılması

Dr. Yücel Pekal

Yenidoğanlarda doğum ağırlığı ve doğum ağırlığının gebelik haftası ile uyumu, perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli risk belirleyici faktörüdür. Gebelik yaşına göre küçük (SGA) ve gebelik yaşına göre büyük (LGA) bebekler daha yüksek risk altındadırlar. Bu nedenle günümüzde intrauterin dönemde fetal büyüme ve gelişmeyi etkileyen faktörleri belirlemek ve fetüsün bunlardan ne derece etkilendiğini saptamak, neonatal mortaliteyi azaltma açısından kritik öneme sahiptir. İntrauterin gelişimin kontrol mekanizmaları ile ilgili çalışmalar, beyaz yağ dokusunun çok aktif bir endokrin organ olduğu ve adipositokinler olarak adlandırılan, metabolizma, enerji homeostazı ve büyümeyi kontrol eden ve düzenleyen önemli bir grup hormon salgıladığını göstermiştir. Fetal büyüme üzerinde leptin ve visfatin gibi adipositokinler fetal hayatta adipositler ve plasenta tarafından eksprese edilmekte ve salınmakta olup obezite, hipertansiyon, insülin direnci ve tip 2 diabetes mellitus gibi kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların etiopatogenezinde önemli rol oynuyor olabilirler. Aynı zamanda speksin, yeni bir endojen nöropeptittir ve fizyolojik ve patolojik rolü son zamanlarda yapılan çalışmalar ile yavaş yavaş ortaya çıkmaktadır. Speksinin fizyolojik fetal büyüme, doğum ağırlığı ve doğum ağırlığının gebelik haftasına uyumu ve diğer adipositokinler ile olan ilişkisi incelenmeye çalışılmıştır.

Bu çalışmanın amacı, speksinin bir yenidoğanın gestasyonel yaşına uygun büyümesi üzerine etkisi olup olmadığını araştırmak ve umbilikal kord kanında speksin düzeyindeki değişimlerin doğum ağırlığını etkileyip etkilemediğini saptamaktır.

Çalışmamızda Pamukkale Üniversite Hastanesi'nde doğan, 40'u SGA, 40'u AGA, 40'u LGA sınıflamasına uyan, toplam 120 yenidoğanın ve bu yenidoğanların annelerinin değerlendirilmesi yapıldı. Yenidoğanların öncelikle doğum ağırlığı gibi

antropometrik ölçümleri, gebelik haftası ve cinsiyetleri kaydedildi. Gruplar doğum kilosu ve gebelik haftası esas alınarak, Lubchenko'nun büyüme eğrilerine göre belirlendi. Tüm yenidoğanlardan umbilikal kord kanında ve annelerinin venöz kanında leptin, visfatin ve speksin düzeyi çalışıldı.

Çalışmaya alınan yenidoğanların doğum ağırlığı ile yenidoğanların kord kanı speksin ve leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0,0001$) fakat visfatin düzeyi arasında korelasyon saptanmadı. SGA grubunda olan yenidoğanların kord kanı speksin düzeyleri hem LGA hemde AGA grubundaki yenidoğanlara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0,0001$). AGA-LGA gruplarındaki yenidoğanlar arasında ise, speksin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Çalışmamızda yenidoğanların doğum ağırlıkları azaldıkça, speksin düzeylerinde düşüş olduğu; yani doğum ağırlığı ile speksin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptandı ($p=0,0001$). Her grup kendi içinde değerlendirildiğinde, SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların doğum ağırlığı ile kord kanı speksin düzeyi arasında korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmamızda SGA grubundaki yenidoğanlarda LGA grubundakilere göre daha düşük olduğu saptanan ve doğum ağırlığı ile arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilen speksin düzeylerinin; bir yenidoğanın gestasyonel yaşına uygun büyüme göstermesini ve doğum ağırlığını etkiliyor olabileceği düşünüldü. Ancak, her grup içinde değerlendirildiğinde vücut ağırlığı ile kord kanı speksin düzeyinin korele olmaması, bu konunun daha kesin bir şekilde açıklığa kavuşturulması ve olası mekanizmaların aydınlatılması için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Adipositokinler, antropometrik ölçümler, enerji metabolizması, fetal büyüme, metabolik hastalık

SUMMARY

Comparison of leptin, visfatin and spexin levels in umbilical cord blood and maternal venous blood in small for gestational age (SGA), appropriate for gestational age (AGA) and large for gestational age (LGA) term newborns

Dr. Yücel Pekal

The compatibility of birth weight and birth weight with gestational week in newborns is the most important risk determinant of perinatal mortality and morbidity. Small for gestational age (SGA) and large for gestational age (LGA) newborns are at higher risk. Therefore, determining the factors affecting fetal growth and development during the intrauterine period and determining to what extent the fetus is affected by them is critical in terms of decreasing neonatal mortality. Studies on the control mechanisms of intrauterine development have shown that white adipose tissue is a very active endocrine organ and secretes an important group of hormones called adipocytokines that control and regulate metabolism, energy homeostasis and growth. Adipocytokines such as leptin and visfatin on fetal growth are expressed and released by adipocytes and placenta in fetal life and may play an important role in the etiopathogenesis of cardiovascular and metabolic diseases such as obesity, hypertension, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. At the same time, spexin (SPX) is a new endogenous neuropeptide and its physiological and pathological role is gradually emerging with recent studies. The compatibility of spexin with physiological fetal growth, birth weight and birth weight to the week of gestation and its relationship with other adipocytokines were studied. The aim of this study is to investigate whether SPX has an effect on the growth of a newborn in accordance with the gestational age and to determine whether changes in SPX level in umbilical cord blood affect birth weight.

In our study, a total of 120 newborns born in Pamukkale University Hospital, 40 SGA, 40 AGA, 40 LGA, and the mothers of these newborns were evaluated. First of all, anthropometric measurements such as birth weight, gestational week and gender of the newborns were recorded. Groups were determined according to Lubchenko's growth curves, based on birth weight and gestational week. Levels of leptin, visfatin

and SPX were studied in the umbilical cord blood of all newborns and venous blood of their mothers. There was a positive correlation between the birth weight of the newborns included in the study and the cord blood SPX and leptin levels of the newborns ($p = 0.0001$), but there was no correlation between the visfatin level. The cord blood SPX levels of the newborns in the SGA group were found to be significantly lower than the newborns in both the LGA and AGA groups ($p=0.0001$). There was no significant difference in SPX levels among the newborns in the AGA-LGA groups ($p>0.05$). In our study, as the birth weight of the newborns decreased, there was a decrease in SPX levels; that is, a positive correlation was found between birth weight and SPX levels ($p=0.0001$). When each group was evaluated within itself, no correlation was found between the birth weight of the newborns in the AGA, SGA and LGA groups and the cord blood SPX level ($p>0.05$).

In our study, SPX levels were found to be lower in the newborns in the SGA group than those in the LGA group and showed a positive correlation with birth weight; It was thought that it might affect the growth of a newborn according to the gestational age and birth weight. However, we think that larger studies are needed to clarify this issue more precisely and to elucidate possible mechanisms, that body weight and cord blood SPX level do not correlate when evaluated within each group.

Keywords: Adipocytokines, anthropometric measurements, energy metabolism, fetal growth, metabolic disease.

1. GİRİŞ

Normal fetal büyüme fetüs, plasenta ve maternal ünitelerin birlikte kompleks etkileşimine bağlıdır. Büyüme, genetik, hormonal, büyüme faktörleri, beslenme ve anneye ait birçok faktör tarafından kontrol edilir (1). İntrauterin gelişimin kontrol mekanizmaları üzerinde yakın zamanda yapılmış olan çalışmalarda, beyaz yağ dokusunun çok aktif bir endokrin organ olduğu ve adipositokin adı verilen, metabolizmada, enerji homeostazında ve gelişmede önemli bir grup hormonu salgıladığı gösterilmiştir (2).

Plasental yetmezlik ve besin maddelerinin yetersiz veya fazla gelmesi gibi intrauterin sorunlar adipoz doku miktarı ve fonksiyonu üzerinde uzun dönem etkilere neden olabilmektedir (3). Fetal adipoz dokunun gelişimi transkripsiyon faktörlerinin, besinlerin ve adipositokinlerin kompleks ilişkileri ile düzenlenmektedir.

Yenidoğan bir bebeğin doğum kilosu, gebelik dönemi sonuçlarının değerlendirilmesinin yanısıra perinatal mortalite ve morbiditenin de en önemli belirleyicilerden bir tanesidir. 1967 yılında Battaglia ve Lubchenko'nun yayınından sonra intrauterin büyüme ve gelişmenin bireysel farklılıklar gösterdiği ve gestasyon yaşına uygun seyretmediğinde, fetal ölüm riskini dahi doğurabileceği yaygın kabul görmüştür. Günümüzde yenidoğanların gestasyonel yaşa göre doğum ağırlıkları Lubchenko'nun büyüme eğrilerine göre değerlendirilmekte ve yenidoğanlar bu sınıflamaya göre gebelik yaşına göre küçük bebek (SGA), gebelik yaşına göre uygun bebek (AGA) ve gebelik yaşına göre büyük bebek (LGA) olarak gruplandırılmaktadırlar (4).

Leptin, iştah mekanizması ve enerji metabolizması gibi sistemlerde endokrin bir sinyal rolü oynar. Leptin ve reseptörlerinin üretimi fetal ve plasental dokularda oldukça yaygındır (5). Term bebeklerdeki umbilikal kord leptin düzeyleri ile plasenta ağırlığı ve fetal gelişim göstergeleri olan ağırlık, boy, baş çevresi, ponderal indeks, yağlanma ve kemik mineral içeriği arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca umbilikal kord leptin ve intrauterin gelişim üzerinde etkili olduğu bilinen insülin ve IGF-I gibi diğer hormonlar arasında da pozitif bir ilişki tespit edilmiştir. Böylece leptin, metabolizmanın kontrolü ve fetal dokuların

olgunlaşmasında rol oynayan, fetal adipozite için endokrin bir belirteç olabilir (6). İntrauterin büyüme geriliği (İUBG) olan fetüslerin, dolaşımlarında ve plasentalarında düşük leptin seviyelerinin olduğu, diyabetik annelerin makrozomik bebeklerinde yüksek konsantrasyonda olduğu saptanmıştır (5,6).

Visfatin, visseral yağa spesifik adipositokindir ve yağ depolanmasının insülin direncine bağlı olarak olduğu düşüncesiyle yeni tanımlanan bir sitokindir (7). İUBG olan yenidoğanlarda visfatin düzeyleri incelendiğinde AGA'lı bebeklere göre daha yüksek bulunmuştur ve bu durum muhtemel artmış visseral adipoziteye veya İUBG olan olgularda ilerde insülin direncine neden olabilecek, değişmiş adipoz doku gelişimi nedeni ile ilgili olduğu düşünülmektedir. İUBG olan yenidoğanlarda yüksek visfatin seviyelerinin ilerde gelişmesi muhtemel metabolik sendrom için prognostik değer taşıyan bir gösterge olabileceği tartışılmaktadır (3,8,9).

Aynı zamanda nöropeptid Q (NPQ) olarak da adlandırılan Speksin (SPX), yeni bir endojen nöropeptittir. Spexin geni ve proteini merkezi sinir sisteminde ve insanlarda, kemirgenlerde, akvaryum balıklarında vs. periferik dokularda yaygın şekilde eksprese edilir. SPX'in fizyolojik ve patolojik rolü son zamanlarda yavaş yavaş ortaya çıkmıştır (10). SPX'in beslenme davranışı, gastrointestinal motilite, obezite, diyabet, enerji metabolizması, endokrin, zihinsel hastalıklar ve kardiyovasküler fonksiyondaki rolleri daha önce incelenmiş olup fetal büyüme üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir. Yeni bir endojen nöropeptid olan SPX'in fizyolojik fetal büyüme üzerine etkisi bu çalışmada incelenmeye çalışılmıştır.

Sonuçta, birçok adipositokinin kord kanı, fetal ve plasental dokulardaki yüksek konsantrasyonu fetal gelişim üzerindeki etkilerini göstermektedir. Adipositokinlerin fetal gelişim üzerindeki arttırıcı veya azaltıcı regülatör etkileri, yetişkin dönem hastalıklarının ortaya çıkışları için prediktif olabilir.

Çalışmamızda term SGA, AGA, LGA yenidoğanlarda umbikal kord kanı leptin, visfatin ve speksin düzeyleri ölçülerek gestasyonel yaş, antropometrik ölçümler vasıtası ile fetal büyüme ve birbirleri ile olan olası ilişkileri açıklanmaya çalışılmıştır. Ayrıca umbikal kord kanı yanısıra bu yenidoğanların annelerinin de

leptin, visfatin ve speksin düzeyleri ölçülerek hem fetal ve maternal değişiklik hem de birbirleri ile olan olası ilişkileri açıklanmaya çalışılmıştır.

Bu çalışmanın amacı, bir yenidoğanın gestasyonel yaşına uygun büyüme göstermesi üzerine adipokinlerin etkisinin olup olmadığını ortaya koymak ve kord kanı leptin, visfatin ve speksin düzeylerindeki değişimlerin doğum kilosunu etkileyip etkilemediğini saptamaktır. Bu amaçla çalışmamızda Pamukkale Üniversite Hastanesi bünyesinde doğan 40 SGA, 40 AGA, 40 LGA özeliğine sahip toplam 120 yenidoğan ve bu yenidoğanların annelerinin değerlendirilmesi yapılmış ve bu soruların cevabı aranmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BÜYÜME

2.1.1. Büyümenin Tanımı

Büyüme, organizmanın boyutlarının fiziksel olarak artmasıdır (11). Büyüme konsepsiyondan başlayarak adölesan dönemin sonuna kadar devam eden bir süreci kapsar (12). Somatik büyüme, genetik programlanmış çok sayıda büyüme faktörü, hormon ve metabolik etkinin kompleks etkileşimi ile oluşur (13). Bireyin büyüme “kapasitesi genetik olarak belirlenir; fakat beslenme, metabolizma, endokrin sistem, periferik dokunun cevabı gibi faktörler ve bunlar arasındaki karmaşık etkileşimler bireyin genetik potansiyelinin kullanımını etkiler.

2.1.2. Büyümeyi Etkileyen Faktörler

1. Genetik Faktörler: Bir çocuğun boyunu anne ve babasından geçen iki grup genin birbirinden bağımsız olarak etkilediği ileri sürülmektedir. Bunlardan birisi büyüme potansiyelini belirlerken, ikincisi organizmanın maturasyon hızını yani pubertenin başlama ve büyümenin sonlanma yaşını belirlemektedir.

2. Beslenme: Beslenme büyüme sürecinin her evresinde büyüme hızını etkiler. Bu etki büyüme sürecinin hızlandığı dönemde maksimuma çıkar. Bireyin büyüme potansiyelini tam olarak kullanabilmesi için yeterli ve dengeli beslenmenin yanı sıra, besinlerin emilim ve sindiriminin de yeterli olması gerekir.

3. Metabolizma: Büyüme potansiyelinin tam olarak kullanılabilmesi için organizmanın normal metabolik denge içinde olması gerekmektedir. Bunun için de normal fonksiyon gösteren enzim sistemlerine, enzimlerin etkisi için hormonal uyarılara ve yeterli miktarda enerjiye ihtiyaç vardır.

4. Nöroendokrin Sistem: Büyüme sürecinin normal ilerleyebilmesi için bu süreci doğrudan etkilediği bilinen büyüme hormonu ve tiroid hormonlarının yeterli düzeyde salgılanmasının yanı sıra hormonal bütünlüğün ve normal hormonal dengenin sağlanması da gereklidir (11).

2.1.3. Büyüme Dönemleri

1. Fetal Büyüme

Fetal büyümeyi etkileyen en önemli faktör fetusun beslenmesi, başka bir deyişle utero-plasental ünitenin kapasitesidir. Fetal büyümenin endokrinolojik regülasyonu da postnatal dönemden oldukça farklıdır. Postnatal dönemde büyümeden primer sorumlu olduğu kabul edilen büyüme hormonu (BH) fetal büyümeyi hemen hemen hiç etkilemezken fetusun büyümesini kontrol eden en önemli hormonlar, fetusun beslenme durumuyla yakından ilişkili olduğu gösterilen IGF-I ve insülinidir (11).

2. Postnatal Büyüme

Doğumdan sonra anneye bağlı faktörlerin yerini bebekle ilgili kalıtsal, çevresel ve hormonal faktörler alır. Doğumdan sonraki ilk 12-18 ayda büyüme, gebelik yaşı ve doğum kilosu ile yakından ilgilidir. Süt çocukluğu dönemi doğum sonrası ilk 2-3 yılı kapsar ve fetal büyümenin devamı olup büyüme hormonundan bağımsızdır (11).

2.1.4. Fetal Büyüme

Büyümenin en hızlı olduğu süreç intrauterin dönemidir. Fetal büyümenin 3 ayrı hücre büyüme safhasından oluştuğu görülmüştür (14). Başlangıç fazı olan ilk 16 haftada hücresel hiperplazi, 16 ve 32. haftalar arasında hem hücresel hiperplazi hem hipertrofi, 32. haftadan sonra ise sadece hücresel hipertrofi ile fetal büyüme sağlanır. Maksimum fetal yağ ve glikojen depolanması, büyümenin 32. haftadan sonra olan bu son fazında gerçekleşir. Bu 3 hücre büyüme fazı boyunca görülen fetal kilo artışı ise; 15. haftada 5 gram/gün, 24. haftada 15-20 gram/gün, 34. haftada ise 30-35 gram/gün şeklinde seyretmektedir (15).

2.1.5. İntrauterin Büyümeyi Etkileyen Faktörler

Normal fetal büyüme fetüs, plasenta ve maternal ünitelerin birlikte kompleks etkileşimine bağlıdır. Büyüme, genetik, hormonal, büyüme faktörleri, beslenme ve anneye ait birçok faktörler tarafından kontrol edilir (1).

2.1.6. Postnatal Büyüme Etkileyen Faktörler

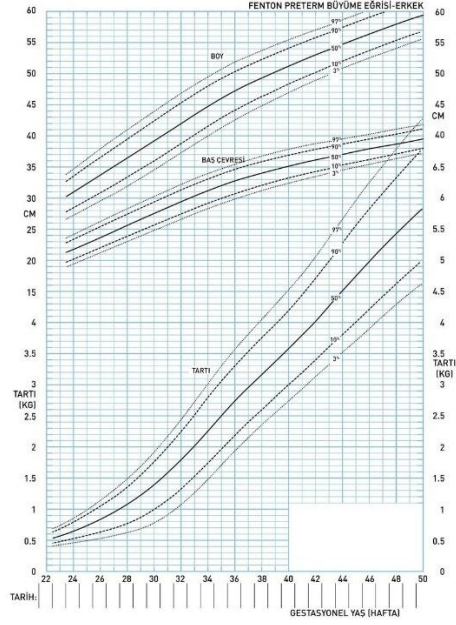
Bu dönemde büyüme en çok beslenmeden etkilenir. Çocukluk evresinde büyüme, BH ile tiroid hormonlarının kontrolü altındadır. Puberte dönemindeki büyüme atağı seks hormonları ve büyüme hormonu ile kontrol edilir (1).

1. Genetik Faktörler
2. Beslenme
3. Hormonal Faktörler
4. Kronik Hastalıklar
5. Psikolojik Faktörler

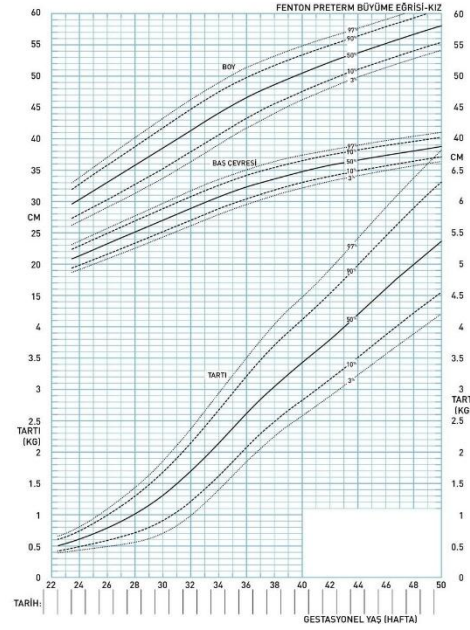
2.1.7. Büyüme İzlemi

Büyümenin izlenmesi sağlıklı yaşam için bebeğin büyümesinin belirli aralıklarla standart büyüme eğrilerinde değerlendirilmesi, normalden sapmaların erken tanımlanıp, kalıcı etkiler yapmadan daha ekonomik olarak önlenmesi programıdır.

1963'te Denver'dan Lubchenko ve çalışma arkadaşları belirli bir gebelik haftası için beklenen fetal boyutu göstermek, böylece büyümenin normal değerlerini ortaya koymak için, bir grup yenidoğanda gebelik yaşı ile doğum ağırlıklarının ayrıntılı karşılaştırmalarını yayınlamışlardır (16). İntrauterin büyüme ve gelişmenin bireysel farklılıklar gösterdiği ve gestasyon yaşına uygun seyretmediğinde, fetal ölüm riskini dahi doğurabileceği de 1967 yılında Battaglia ve Lubchenko'nun yayınından sonra yaygın kabul görmüştür (4). Ülkemiz için tüm tartışmalar ve veriler değerlendirildiğinde fetal büyümeyi değerlendirmek için 22. gebelik haftasından 50. haftaya kadar iki farklı cinsiyete ait büyüme eğrilerinin yer aldığı Fenton Büyüme Eğrisi tercih edilebilir (Şekil 1 ve 2).



Şekil 1. Fenton Büyüme Eğrisi (Erkek)



Şekil 2. Fenton Büyüme Eğrisi (Kız)

Gestasyon yaşına uygun büyüme ve gelişme gösterememiş bebekler için; fetal malnütre bebek, intrauterin gelişme geriliği olan bebek, gestasyon yaşına göre küçük bebek gibi birçok terim kullanılmıştır. Günümüzde bu durumların farklı veya benzer etiyolojik faktörlerle oluşabileceği; ancak gerçekte farklı durumları tanımladıkları gösterilmiştir (17).

Yenidoğan bebekler için prematüre, term ve postmatür terimleri, Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Koleji ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tanımlanmıştır.

Buna göre prematüre, annenin son adet tarihinin ilk gününden başlayarak bebeğin 37 hafta (259 gün)'dan önce doğması olarak tanımlanırken, zamanında doğmuş bebek 38. gebelik haftasının ilk gününden (260. gün) sonra 42. Gebelik haftasından (294 gün) önce doğanlar için kullanılmıştır. Postmatür ise 43. Gebelik haftasının ilk günü yani 295. günden sonra doğan bebekleri ifade etmektedir (18).

Zaman içinde bu konudaki literatürlerin de artması ile, kavram kargaşası en aza indirilmiş ve günümüzde genel kabul gören şu sınıflama kullanılmaya başlanılmıştır;

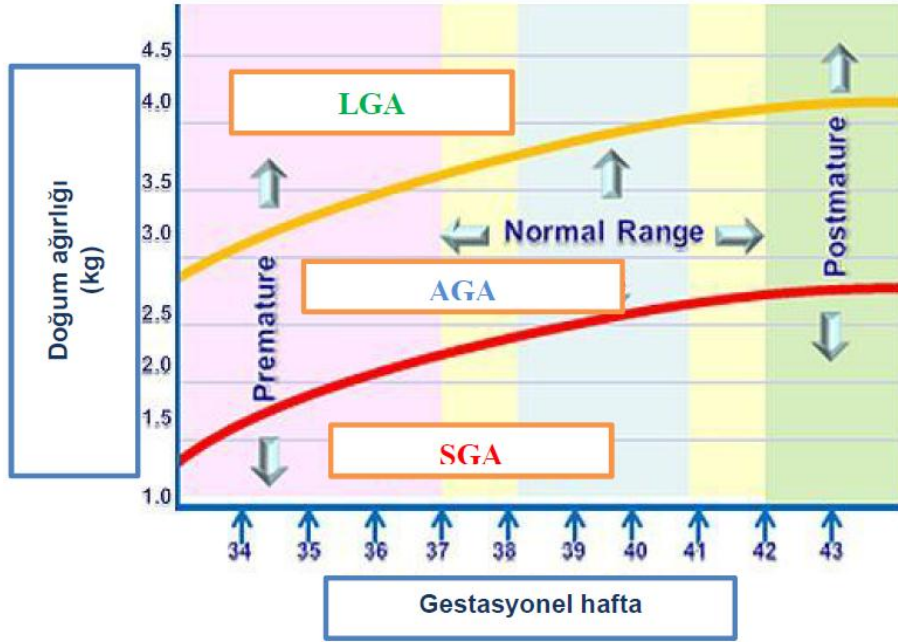
İntrauterin büyüme geriliği (IUBG): Büyüme potansiyelini olumsuz yönde etkileyen faktörler nedeni ile fetal büyüme paterninin beklenenden düşük olmasıdır (4).

Gebelik yaşına göre küçük bebek (*Small for gestational age- SGA*): Ağırlığı gestasyon yaşına uygun olarak saptanmış toplum normallerinin altında (-2 SD, <10 persentil) olan bebeklerdir (4).

Gebelik yaşına göre uygun bebek (*Appropriate for gestational age- AGA*): Ağırlığı gestasyon yaşına göre 10. ve 90. persentil arasında olan bebeklerdir (4).

Gebelik yaşına göre iri bebek (*Large for gestational age- LGA*): Ağırlığı gestasyon yaşına göre 90. persentilin üzerinde olan bebeklerdir (4).

Ortaya konulan bu sınıflamalar neticesinde, bir yenidoğanın doğum kilosuna göre hangi grupta olduğu saptanmakta ve ileride karşılaşılabileceği sorunlar hakkında daha net tahminlerde bulunulmaktadır. Böylece yenidoğan izlemi daha doğru ve sağlıklı bir şekilde yapılabilir.



Şekil 3. Gestasyon haftalarına göre büyüme eğrileri (Childhealth-explanation'dan alınmıştır).

Bu persentil eğrileri (Şekil 3), doğum ağırlığına göre düzenlenebileceği gibi, boy ve baş çevresi için de düzenlenebilir. Fakat bu persentil eğrileri düzenlenirken, maternal boy ve yaş, etnik, coğrafik ve sosyoekonomik özelliklerde göz önünde bulundurulmalıdır (19).

2.1.8. Yenidoğanda Antropometrik Ölçümler

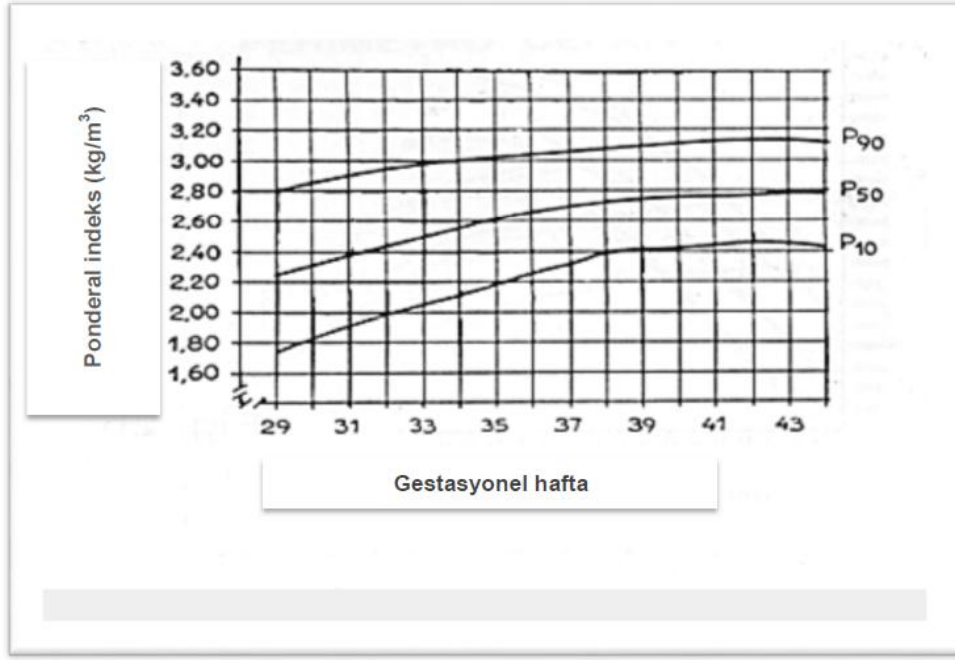
Antropometriyi kullanarak intrauterin ve postnatal büyümenin değerlendirilmesi, büyüme standartlarının, beslenme durumunun, hastalıkların ve patolojik durumların tanınması sağlanabilmektedir. Bazı ölçümlerin yorumlanması için geliştirilen indeksler de vardır (Tablo 1) (20).

Tablo 1.Yenidoğanda kullanılan başlıca antropometrik ölçümler.

Doğrudan Ölçümler	İndeksler
1-Vücut Ağırlığı	1- Beden Kitle İndeksi
2-Boy Uzunluğu	2-Ponderal İndeksi
3-Baş Çevresi	3-Ağırlık Boy Oranı
4-Üst Kol Çevresi	4-Üst Kol Çevresi/Baş Çevresi
5-Deri Altı Yağ Tabakası Kalınlığı	

Doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi intrauterin büyümenin en iyi göstergesidir. Özellikle doğum ağırlığının, fetal, neonatal, postnatal mortalite, morbidite ve büyüme ile yakın ilişkili olduğu bilinmektedir. Fetal büyümenin değerlendirilmesinde gestasyon haftasına göre doğum ağırlığının değerlendirilmesi sık kullanılan yöntemdir. Yenidoğan büyüme eğrilerinin düzenlenmesinde antropometrik ölçümlerin doğru yapılmasıyla beraber gestasyon yaşının da doğru hesaplanması gerekmektedir (21).

Anormal büyümeyi tanımlamada persentil eğrileri dışında kullanılan bir diğer parametre de Ponderal indekstir (Pİ). Fetal derialtı yağ dokusu ve kas kaybını gösteren, ağırlık ve boyu içeren ölçüttür. Etnik köken, cins ve doğum sırasından etkilenmeyen bu indeks özellikle İUBG sınıflamasında değer taşır. Simetrik İUBG’de normal saptanır. Bu indeks, vücut ağırlığı/boy³ (g/cm³) olarak hesaplanır ve boya göre ağırlığı değerlendirerek büyümenin orantılı ya da orantısız olduğunu belirler. Term sağlıklı yenidoğanlarda Pİ değeri 2.32 veya üzerinde, fetal malnutrisyonda 2.32’ nin altında ve iri bebeklerde ise 2.85’in üzerindedir (Şekil 4) (20, 22, 23).



Şekil 4. Yenidoğanlar için ponderal indeks persentilleri

2.2. SGA YENİDOĞANLAR

2.2.1. SGA Doğum İnsidansı

Tüm dünyada her yıl 20 milyondan fazla 2500 gramın altında bebek doğmaktadır. Bu yenidoğanların %30-40'ı term olarak doğmasına rağmen, yeterli büyüme ve gelişme gösterememişlerdir ve SGA yenidoğan olarak sınıflandırılırlar (16, 24, 25).

Farklı toplumlardaki SGA insidansı, SGA'yı tanımlamada kullanılan kriterlere göre değişiklik gösterir. İngiltere'deki tüm canlı doğumların %7'si düşük doğum ağırlıklı iken, bu yenidoğanların sadece 1/3'ü SGA'dır. Fakir ve malnütrisyonun olduğu ülkelerde ise, tüm canlı doğumların %50'si düşük doğum ağırlıklı iken; bu yenidoğanların yaklaşık 2/3'ünün SGA olduğu tahmin edilmektedir (26).

Amerika Birleşik Devletleri Oklahoma Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, 1382 canlı doğan bebekten 153'ünün (%11) SGA olarak doğduğu bildirilmiştir (27). Hollanda'da yapılan bir çalışmada ise; 37. gestasyon haftasını tamamlamış 2991 canlı doğan bebekten 374'ünün (%12,5) doğum ağırlıkları, Amsterdam büyüme eğrilerine göre 10 persentilin altında bulunmuştur (28).

Ülkemizde SGA doğum oranını belirlemeye yönelik yapılan çalışmalarda %7,3 ile %14,7 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (29). Hacettepe Üniversitesi'nin 1980 yılında Ankara Doğumevi'nde yaptığı 1018 olguluk bir çalışmada SGA insidansı %8,9 olarak bulunurken, Hacettepe Üniversitesi Devamlı Bakım Ünitesi'nde takip edilen prematüre yenidoğanların %28'inin SGA olduğu saptanmıştır (30). Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada ise, Temmuz 1993–Nisan 1994 tarihleri arasında canlı olarak doğan yenidoğanlar değerlendirilmiş ve SGA insidansı %7,63 olarak bulunmuştur (31).

IUBG ile SGA tanımları birbirleriyle yakın ilişkili olmasına rağmen eşanlımlı değildir. SGA terimi sıklıkla 10. persentilin altında olan yenidoğanlar için kullanılmakta iken, IUBG fetal büyümeyi etkileyen fizyopatolojik bir süreci ifade eder (32). SGA terimi yapısal olarak küçük olmayı da içerir ve doğum sonrası yapılan ölçümlere dayanır SGA bebekler simetrik veya asimetrik büyüme geriliği gösterebilirler (33).

1- Simetrik büyüme geriliği: Gebeliğin erken dönemlerinde etkin olan faktörler sonucu oluşur. Tüm SGA vakalarının %30-40'ını oluşturur. Bu bebeklerin büyümesi simetrik olarak duraklamış, baş çevresi, boy ve tartıları eşdeğer ölçülerde geri kalmıştır. Kalıtsal genetik özellikler yanında ilk trimesterde geçirilen viral enfeksiyonlar, kromozom anomalileri, konjenital anomaliler gibi mitozun inhibisyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Bunun yanında sigara ve uyuşturucu kullanımı ve terapötik radyasyon etyolojide rol alır. Fetal büyümedeki gerilik, yağ dokusunun gelişmesinden önce oluştuğu için deri altı yağ dokusu etkilenmez. Simetrik SGA bebekler, asimetrik SGA bebeklere göre daha az fetal fakat daha çok neonatal riske sahiptirler.

2. Asimetrik büyüme geriliği: Gebeliğin sonraki dönemlerinde yeterli oksijen ve besin sağlanamaması sonucu gelişmektedir. Bu tip SGA bebeklerde sadece tartı geri kalmış, boy ve baş çevresi ise relatif olarak korunmuştur. Bu bebekler başları vücuda göre büyük görünen yenidoğanlardır (34).

2.2.2. SGA Doğum Etiyolojisi

Bir yenidoğanın gestasyon yaşına uygun normal aralıkta bir kiloda doğması birçok faktörle ilişkilidir. Şu ana kadar yapılan insan ve hayvan çalışmaları, doğum kilosu üzerindeki en belirleyici etkenin maternal çevre olduğunu ortaya koymuştur. Çoğul gebelik, kromozomal anomaliler, intrauterin enfeksiyonlar ve annede kronik hastalık, narkotik madde kullanımı, sigara bağımlılığı, kronik alkolizm gibi maternal ve fetal değişkenlerin yanı sıra; anatomik lezyonlardan plasental hemanjiomlar, infarktlar, tek umbilikal arter anomalisi ve küçük plasenta SGA doğum ile ilişkili başlıca faktörlerdir. Fakat tüm bunlara rağmen, intrauterin gelişme geriliği olan olgularının sadece %25-30'unda buna sebep olabilecek anneye ait bir hastalık saptanabilir (35). Bu konuda yayınlanan farklı bir çalışmada da bu olguların %52'sinde hiçbir neden bulunamadığı bildirilmiştir (36).

Uteroplazental kan akımının azalması sonucu fetüse giden besleyici madde miktarının azalması, yetersiz fetal büyümenin en önemli sebebidir. Bu nedenle bu patolojiye sebep olan eklampsi, preeklampsi, diyabet nedenli vaskülopati gibi maternal hastalıklar SGA etyolojisinde önemli rol oynar.

Annede var olan kronik akciğer hastalığı, orak hücreli anemi, hemoglobinopati, ciddi kronik anemi, siyanotik kalp hastalığı durumlarında da SGA doğum riski artar. Yine hipertansiyon hastası olan annelerde bu risk 2-3 kat artmıştır. Kollajen doku hastalıkları ve özellikle sistemik lupus eritematozus (SLE) SGA doğumlarla sık birliktelik göstermektedir; bu olguların SGA bebek doğurma riski normalden 8 kat fazladır (37).

Annenin boyunun kısa olması ve gebelik öncesi kilosunun düşük olması da etiyolojide rol oynamaktadır (38)(5,27). Yine <18 yaş veya >35 yaş anneler daha küçük bebek doğurma eğilimindedirler. Ayrıca primiparite veya grandmultiparite de SGA doğum için risk oluşturan durumlar arasında yer almaktadır (39, 40, 41).

Annenin toksik madde ve ilaç kullanımının; ayrıca alkol, sigara, uyuşturucu gibi alışkanlıklarının yenidoğanın hem prenatal hem de postnatal büyüme ve gelişmesini olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (42). Maternal sigara içimi, büyüme geriliğinin en sık görülen ve korunulabilir olan nedenlerinden birisidir.

Sigara içimi ile doğum kilosu arasında doza bağımlı bir ilişki söz konusudur. Term bir bebekte anne günde 10'dan fazla sigara içiyorsa, doğum ağırlığının ortalama 170 gram; 15'in üzerinde içiyorsa ortalama 300 gram azaldığı bildirilmiştir (32, 43, 44).

Gebelikte fetüs sayısı arttıkça ortalama gestasyon yaşı azalmakta ve çoğul gebelikler özellikle preterm doğumlar için yüksek risk oluşturmaktadır. Bu konuda Kanada'da yapılan bir çalışmada ikiz doğumlardaki intrauterin gelişme geriliği oranı %25 olarak bildirilmiştir (45).

Konsepsiyondan kısa süre önce veya gebelik sırasında geçirilen enfeksiyonlar da, fetal büyüme ve gelişmeyi olumsuz yönde etkileyebilir. Özellikle ilk trimesterde geçirilen enfeksiyonlar, SGA gelişimine ve yapısal malformasyonlara sebep olmaktadır; bunun en sık rastlanılan örneği ise TORCH grubu enfeksiyonlardır. 3. trimesterde geçirilen enfeksiyonlarda ise, bebekte malformasyon ve SGA doğum beklenmemektedir (46).

Fetal beslenmede plasenta önemli bir rol oynar. Plasentanın boyutu, yapısı, gelişimi ve varsa patolojik lezyonları; fetüs ile arasında gerçekleşen madde alışverişini hem nitelik hem de nicelik yönünden etkilemektedir (47). Doğum ağırlığının da plasentanın ağırlığı ve villusların yüzey alanı ile ilişkili olduğu bu konuda yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (48).

Fetal büyümesi geri kalmış yenidoğanların %2'sinde kromozomal anomaliler saptanır. Bunlardan bazıları Trizomi 8, 13, 18, 21 ve Turner sendromudur (15). Fetal büyüme gelişme geriliği olan vakaların %5-15'inde konjenital anomaliler tespit edilir (49). Bu gruba örnek olarak anensefali, iskelet displazileri, VATER sendromu, Cornelia de Lange sendromu, Prader Willi sendromu, osteogenesis imperfekta ve akondroplaziler verilebilir (17). Olguların %5'inde intrauterin enfeksiyon saptanır. Rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks virüs, varicella zoster virüs enfeksiyonları; ayrıca sifiliz, toksoplazmozis ve malaria etiyolojide rol oynayan hastalıklardan bazılarıdır (15, 50). Bunlar arasında en iyi bilinenler ise, rubella ve sitomegalovirüs enfeksiyonlarıdır.

2.2.3. SGA Yenidoğanlarda Sık Görülen Sorunlar

SGA yenidoğanlarda perinatal mortalite oranı normal yenidoğanlara göre 5-20 kat daha fazladır (51). Bu bebekler %30-50 oranında intrapartum hipoksik stresle karşılaşır ve %50 oranında neonatal sorunlar yaşarlar. Plasental fonksiyonun bozulması hipoksi ve metabolik asidoz ile sonuçlanır ve hipoksik-iskemik ensefalopati, iskemik kalp yetmezliği, mekonyum aspirasyonu, kalıcı pulmoner hipertansiyon ve akut gastrointestinal ve böbrek hasarı gibi çoklu organ disfonksiyonu riskini artırır.

Perinatal asfiksi, intrauterin gelişme geriliği olan yenidoğanların izleminde görülen problemlerin çoğundan sorumlu olarak görülmektedir (52, 53, 54).

SGA bebekleri, AGA bebek kontrollerine kıyasla hipotermi riski altındadır. Hipotermi, SGA bebeklerinin subkutan yağının azalması nedeniyle artan ısı kaybından ve intrauterin stresin sonucu olarak zayıf besin rezervleri ve katekolaminlerin tükenmesi (kahverengi yağ tarafından termojenez için gerekli) nedeniyle azalan ısı üretiminden kaynaklanmaktadır (55).

Hipoglisemi riski, artan yağ, protein ve glikojen rezervlerinin azalmasına neden olan büyüme kısıtlamasının şiddetinin artmasıyla artar. Düşük intrauterin insülin konsantrasyonları glikojen sentezinde ve glikojen depolarında azalma ile sonuçlandığından hipoglisemiye yatkınlık intrauterin başlar. Doğumdan sonra, karşı regüle edici hormonların zayıf koordineli yanıtı ve bu hormonlara periferik duyarsızlık hipoglisemiye katkıda bulunabilir. SGA yenidoğanlarda hipoglisemi görülme oranı AGA yenidoğanlardan 7 kat fazladır. Hipoglisemi riski ilk 3 günde en fazladır ve intrauterin gelişme geriliğinin ağırlık derecesi arttıkça risk artar. Bazı yayınlarda ciddi hipoglisemide, beynin özellikle yüzeyel kortikal bölgelerinde selektif nöronal nekroz görüldüğü bildirilmiştir (56, 57). Tüm bu sebeplerle SGA bebeklerde, doğumdan hemen sonra başlanarak sık aralıklarla kan şekeri takibi yapılmalıdır.

Fetal hipoksi ve buna bağlı olarak gelişen eritropoietin yanıtı SGA yenidoğanlarda normalin üzerinde bir eritrosit yapımına yol açar. Bunun sonucu olarak ortaya çıkan polisitemi ve hiperviskozite de doku perfüzyonunun bozulmasına

sebepler olur. Hemodinaminin bozulmasına bağlı olarak, postnatal kardiyopulmoner ve metabolik adaptasyon s¼reci de bozulur ve bu yenidoğanlarda hipoglisemi, hipoksi daha fazla g¼r¼l¼r (58).

Özellikle asfiktik SGA bebeklerde hipokalsemi s¼ktir. SGA yenidoğanlarda utero-plasental kan akımında bozulma ile birlikte, 1,25 dihidroksi vitamin D'nin fetal-plasental ¼retimi de daha d¼ř¼k olmakta; ayrıca kemik mineral içeriği ve osteoblastik aktiviteyi g¼steren serum osteokalsin seviyeleri d¼ř¼k saptanmaktadır. Bu y¼zden bu gruptaki yenidoğanlara, kemik mineralizasyonun sağlanması ve hızlı b¼y¼medeki ihtiyacın karşılanması için 150-180 miligram/kilogram/g¼n kalsiyum desteği yapılmalıdır (59)

SGA yenidoğanlarda hem h¼crenel, hem de h¼moral imm¼nite bozulmuştur (59). B¼y¼me geriliğinin timusa olan etkisinden dolayı imm¼nglobulin seviyeleri azalmış olan bu yenidoğanların ayrıca; periferik kan T lenfosit sayıları daha d¼ř¼k ve fitohemagl¼tinin cevapları da bozulmuş olarak saptanır. Bu olgularda aynı zamanda polimorfon¼kleer l¼kositlerin kemotaktik mobilizasyonu ve bakterisidal kapasiteleri azalmıştır. T¼m bu bozuklukların, SGA olarak doğan fakat b¼y¼meyi erken yakalayan çocuklarda hızlı bir şekilde d¼zeldięi g¼sterilmiřtir (59).

2.3. LGA YENİDOğANLAR

2.3.1. LGA Doğum İnsidansı

Yapılan alışmalar sonucunda son 50 yılda yenidoğanlarda LGA g¼r¼lme sıklığının giderek arttığı g¼sterilmiřtir (60). Mark ve arkadaşları bu konuda yaptıkları bir çalışmada LGA doğum oranını ortalama %10 olarak bildirilmişlerdir (61). Amerika'da yapılan geniş kapsamlı başka bir çalışmada ise bu oran %8,1 olarak bulunmuştur (62).

Literat¼rde diyabetik annelerin LGA bebek doğurma sıklığı için %8 ile %45 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (63, 64). Langer 75363 doğumu incelediği çalışmasında diyabeti olmayan hasta grubunda LGA doğum sıklığını %8 olarak saptarken, diyabetli olgularda bu oranın %26'ya y¼kseldięini g¼stermiřtir (65).

Gebelikte gün aşımı; diyabet ve obeziteden sonra LGA doğumların en önemli nedenidir. Gün aşımı olgularında makrozomi görülme riski term doğumlara kıyasla 3-7 kat daha fazladır (66). Spellacy ve arkadaşları LGA yenidoğanlarda gün aşımı oranını %10,8, Berard ise %17 olarak rapor etmişlerdir (66, 67).

2.3.2. LGA Doğum İçin Risk Faktörleri

Literatürde LGA doğum ile birliktelik gösteren birçok risk faktörü tanımlanmıştır; ancak LGA yenidoğanların birçoğu bunlardan herhangi birisine sahip değildir. Bunun yanı sıra, makrozomik doğumun kesin olarak öngörülmesini sağlayacak bir risk faktörü de henüz tanımlanamamıştır (61).

2.3.2.1. Maternal Ağırılık

Annenin gebelik öncesi kilosu, boyu, vücut kitle indeksi ve yenidoğanın doğum kilosu arasındaki pozitif ilişki, genetik olarak belirlenmiş büyüme potansiyeli ve maternal glisemik durumla ilişkilidir (68, 69). Çalışmalar vücut kitle indeksi 29 ve üzerinde olan kadınların LGA bebek doğurma riskinin yüksek olduğunu ortaya koymuştur (70). Gestasyon süresince olan kilo alımının doğum ağırlığına etkisi ise ayrı olarak ele alınmalıdır. Gebelik süresince annenin aşırı kilo alması fetal makrozomi için bir risk faktörü olarak gösterilse de, pozitif belirleyicilik değeri çok düşük olduğu için klinik önemi sınırlıdır. Çünkü bu konudaki bir yayında, gebeliği süresince 20 kilogram ve üzerinde kilo alan annelerin sadece %20'sinin LGA bebek doğurduğu bildirilmiştir (68).

2.3.2.2. Maternal Diyabet

Maternal hiperglisemi, LGA yenidoğanların annelerindeki en önemli risk faktörlerinden birisidir. Diyabetik gebelerin bebeklerindeki makrozomi, yüksek perinatal morbidite ve mortalite ile yakından ilişkilidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda diyabetik gebelerdeki LGA bebek doğurma sıklığının %20-40 arasında değiştiği bildirilmiştir (71).

2.3.2.3. Günaşımı

Günaşımı da LGA doğum için önemli risk faktörlerinden birisidir. Eğer annenin gebelik öncesi vücut kitle indeksi >29 ise veya anne diyabetikse, bu riskin daha da arttığı bilinmektedir. Boyd ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 42. haftada

doğan yenidoğanlarda LGA doğum oranını %21 olarak bildirmişlerdir (72). Spellacy ve arkadaşları ise, LGA yenidoğanlarda gūnaşımı oranını %10,8 olarak rapor etmişlerdir (66). Gūnaşımı olan olgularda 4000 gramın üzerindeki doğum ağırlığı, term olgulara gōre iki kat daha fazla gōr÷lmektedir. Bu konuda yapılan birēok ēalıřmada da, LGA yenidoğanların %10-20'sinde gūnaşımı tespit edilmiştir (61). 40. haftada 4500 gram üzeri olan yenidoğanların oranı %1,5 iken, fetal bñyūmenin devam etmesiyle, 42. haftada bu oran %2,5'e y÷kselir.

2.3.2.4. Multiparite

Bu konuda yapılan ēalıřmalarda, multipar annelerde LGA bebek doğurma oranının kontrol grubuna kıyasla 2-3 kat daha fazla olduğu gōsterilmiştir (61). J. Berard ve arkadaşları LGA bebek doğuran annelerdeki multiparite oranını %78 olarak rapor etmişlerdir (67). Grandmultiparitenin ise LGA doğum iēin ilave risk artışına sebep olmadığı dñř÷n÷lmektedir. Her ne kadar bu konuda yapılan ēalıřmalar devam etse de şu ana kadar, paritenin bağımsız bir risk faktōr÷ mñ; yoksa yaş gibi diğer faktōrlere bağımlı bir faktōr mñ olduğu sorusuna kesin bir cevap verilememiştir.

2.3.2.5. Makrozomik Doğum Anamnezi

Yapılan ēalıřmalarda 4000 gram üzerinde bir bebek doğuran kadınların, sonraki gebeliklerinde 4500 gram ve üzeri bebek doğurma olasılıklarının, normal gruba gōre 5-10 kat arttığı gōsterilmiştir (73). Ayrıca kendi doğum kilosu 3600 gram üzerinde olan gebelerde de LGA doğum olasılığının iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (74).

2.3.2.6. Fetal Cinsiyet

Erkek infantlar tipik olarak hangi gestasyonel yaşta olursa olsun, kız infantlardan daha ağırdırlar ve LGA doğumların yaklaşık %60-70'ini erkek cinsiyet oluşturur (61).

2.3.3. LGA Yenidoğanlarda Gōr÷len Sorunlar

LGA yenidoğanlar perinatal morbidite ve mortalite aēısından artmış riske sahiptirler. 4500 gram üzerindeki infantlarda perinatal morbiditenin, 5000 gram üzerindekiilerde ise perinatal mortalitenin arttığı bildirilmiştir (75).

Bu gruptaki yenidoğanların intrapartum sorunları; omuz distosisi, brakial pleksus hasarı, iskelet yaralanmaları, mekonyum aspirasyonu, perinatal asfiksi, respiratuar distress sendromu ve neonatal hipoglisemi olarak sayılabilir (76, 77). Omuz distosisi ve klavikula kırığı LGA yenidoğanlarda 10 kat fazla görülmektedir.

Brakial pleksus yaralanması da sık olarak omuz distosisi ile ilişkilidir (78). Bazı yayınlarda LGA yenidoğanlarda düşük Apgar skoru görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir ve bu Apgar skoru düşüklüğü doğumun gecikmesine bağlanmaktadır (79). Fakat yapılan çalışma sonuçlarında bu gruptaki olgularda, postnatal konvülziyon ve anormal serebral bulgularla karakterize ağır asfiksi sıklığında artış gösterilmemiştir (69).

2.4. ADİPOZ DOKUNUN FONKSİYONLARI VE ADİPOZİTOKİNLER

Yağ dokusu, bağ dokusunun özel bir tipidir ve adiposit olarak adlandırılan lipit dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşur. Yağ hücreleri mezoderm kaynaklıdır ve intrauterin 15. haftadan itibaren fibroblastlardan gelişirler (2). En çok hayatın ilk iki yılında oluşurlar. Matür yağ hücresinin bölünme yeteneği yoktur, inaktif durumda fibroblasta benzer ve sitoplazmasında trigliserid depolar. Yağ hücrelerinin büyüklükleri 20-200 µm arasındadır. Yağ dokusu zengin bir kapiller ağa sahiptir.

Farklı yerleşim, renk ve patoloji gösteren uniloküler (beyaz) ve multiloküler (kahverengi) olarak adlandırılan iki tip yağ dokusu vardır. Adipoz doku organizmadaki en büyük enerji rezervuarıdır ve adipositler lipogenezis ve lipoliz oluşumu için gerekli tüm enzimleri içerirler.

Yağ dokusu karmaşık, esansiyel ve oldukça aktif bir metabolik ve endokrin organdır. Adipoz dokunun, enerji ve yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma, termogenezis fonksiyonlarına ek olarak, artık hem yerel (otokrin / parakrin) hem de sistemik (endokrin) düzeyde etki eden adipokinler olarak bilinen çeşitli biyoaktif peptitleri eksprese ettiği ve salgıladığı bilinmektedir. Adipoz doku, adipositlerin yanı sıra, bağ dokusu matriksi, sinir dokusu, stromovasküler hücreler ve bağışıklık hücreleri içerir. Bu bileşenler birlikte entegre bir birim olarak işlev görür.

Yağ dokusu sadece geleneksel hormon sistemlerinden ve merkezi sinir sisteminden gelen afferent sinyallere yanıt vermekle kalmaz, aynı zamanda önemli endokrin fonksiyonları olan faktörleri de salgılar. Adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerden sentezlenen protein yapılı molekül olan bu faktörler adipositokinler (adipokinler) olarak bilinmektedir. Bu adipokinlerin başında leptin, sitokinler, adiponektin, kompleman bileşenleri, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, renin-anjiyotensin sistemi proteinleri ve resistin bulunur. Yağ dokusu ayrıca seks steroidleri ve glukokortikoidlerin metabolizması için önemli bir bölgedir. Yağ dokusunun önemli endokrin fonksiyonu, hem yağ dokusu fazlalığının hem de eksikliğinin olumsuz metabolik sonuçlarıyla vurgulanmaktadır (80).

Yağ dokusunda üretilen adipositokinler arasındaki dengenin korunması glukoz ve lipid metabolizmalarının homeostazı açısından önemli rol oynamaktadır. Bu yönleriyle adipositokinler enerji dengesinin korunmasıyla ilişkili olup obezite ve beraberinde görülen rahatsızlıkların tedavileri açısından potansiyel hedef moleküllerdir. (81, 82, 83).

2.4.1 Adipokinlerin Fetal Büyümedeki Rolü

Yakın zamandaki çalışmalardan intrauterin büyümeyi kontrol eden mekanizmalara dair önemli veriler göstermiştir ki beyaz adipoz doku son derece aktif bir endokrin organ olup tamamı adipositokinler olarak adlandırılan metabolizma, enerji homeostazı ve büyümeyi modüle eden önemli bir dizi hormon salınımı yapmaktadır (2). Bunun sonucu olarak, adipoz dokunun dinamik bir endokrin organ olarak ortaya çıkışı erken yaşam olayları ile adipoz doku ve yapısında uzun dönem değişiklikleri araştıran bir dizi çalışma ortaya çıkmıştır. İntrauterin ortamda yetersiz ya da fazla besin sağlanması ve plasental yetmezlik gibi olaylar adipoz doku miktar ve fonksiyonunun uzun dönem programlanması ile sonuçlanabilir.

Fetal adipoz doku gelişimi transkripsiyon faktörleri, besinler ve adipositokinlerin bir dizi kompleks etkileşimi ile regüle edilmektedir. Leptin, adiponektin ve yakın zamanda tanımlanan speksin ve visfatinin hepsi daha yaşamın erken zamanında direkt ya da indirekt olarak yağ, kas ve karaciğer hücreleri üzerinde etki gösterir (84, 85).

Bu sitokinler fetal yaşam sırasında adipositler ve plasenta tarafından eksprese edilmekte ve salınmakta olup insülin direnci ve kardiyovasküler hastalık etiopatogenezinde major rol oynuyor olabilirler (85).

2.4.2 Leptin

Leptin bir adipokindir ve adı Yunanca ince anlamına gelen λεπτός (leptos) kelimesinden türemiştir. Leptin, ilk defa Zhang ve arkadaşları (86) tarafından 1994 yılında tanımlanmıştır. 1994'teki ilk keşfinden bu yana önemli ilerlemeler kaydedilmiştir ve insan rekombinant leptini şu anda farmakolojik kullanım için mevcuttur ve onaylanmıştır (87). Yapısal olarak sitokinlere benzeyen, 167 aminoasit içeren ve molekül ağırlığı 16 kDa olan polipeptid yapısında bir hormondur. Leptin geni insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda (7q31.3) bulunur (85). Başlıca adipositlerden salgılanmakta olup hem dolaşımda hem de serebrospinal sıvıda bulunur. Leptin primer olarak beyaz adipoz doku tarafından sentezlenir ve enerji rezervi için bir endokrin sinyal olarak görev yapar (88). Visseral yağ dokusuna göre subkutan yağ dokusunda üretimi daha fazladır. Salgılanması adipoz doku kitlesi ve nutrisyonel durumla direkt olarak ilişki göstermektedir. Düzeyleri en iyi beden kitle indeksi ve vücut yağ oranıyla pozitif korelasyon içindedir. Kadınlarda leptin düzeyleri erkeklerden daha yüksektir. Kısa süreli açlık, enerji alımının kısıtlanması ve kilo kaybı, düzeylerinde düşüşe yol açar. Diğer üretim yerleri; plasental trofoblastlar, kalp, kemik, saç folikülü gibi fetal doku hücreleri, mide fundus epiteli ve koryokarsinoma hücreleridir (89).

Leptin, dolaşıma salındıktan sonra plazmada serbest ve bağlı formda bulunur. Dolaşımdaki leptin bağlayıcı proteinlerle birleşmekte ve plazmadaki düzeyi değişkenlik göstermektedir. Hipotalamik-pituiter eksenleri düzenleyen bir hormon olarak kabul edilmektedir. Leptin, ob (obese) geninin bir ürünüdür. Leptin reseptörlerinin Ob - Ra, Ob - Rb, Ob - Rc, Ob - Rd, Ob - Re ve Ob - Rf olmak üzere 6 izoformu bulunmaktadır. Leptin reseptörleri santral sinir sistemi ve periferde yerleşmiş olup santral sinir sisteminde daha çok hipotalamusun arkuat nükleusundadır. Leptin reseptörü klas1 sitokin ailesinin üyesidir. Bu grubun içinde interferon, IL-2 ve büyüme hormonu reseptörleri bulunur (90).

Erişkin yaşamda, leptin enerji dengesi kontrolünde çeşitli etkiler gösterir, hem uzun dönem vücut ağırlığının regülasyonunda hem de kısa dönemde metabolik ve diğer endokrin yanıtların regülasyonunda da rol oynar (88). Enerji homeostasisindeki görevini hipotalamus nükleus arkuatus, ventromedial ve dorsomedial hipotalamusta bulunan reseptörü Ob-Rb aracılığı ile yapar ve nöropeptit-Y (NPY) sentez ve salgılamasını inhibe eder ve enerji harcanmasını artırırken besin alımını azaltır (2). Leptinin ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y'nin nükleus arkuatustan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektedir.

Leptinin salgılanışı, diüurnal ritimde ve pulsatil vasıfta olup yarılanma ömrü 75 dakikadır. Gün ortasında en düşük düzeyde iken, gece 22:00 ile 03:00 arasında zirve yaparak en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Diüurnal salınımından, uykunun indüklediği serum insülin, glukoz ve büyüme hormonunun leptin salınımı üzerindeki etkilerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir (91).

2.4.2.1. Leptin ve Fetal Büyüme

Tüm vücut metabolizması regülasyonuna ek olarak leptinin intrauterin çevrede de etkinliği bilinmektedir (92). Leptin ve reseptörünün fetal ve plasental dokularda yaygın olarak eksprese edilmektedir. Leptin fetal kord kanında gestasyonun 18'inci haftasından itibaren saptanır. 34 haftaya kadar konsantrasyonu düşüktür. 34. haftadan itibaren leptin konsantrasyonu artmaya başlar (81). Term yenidoğanlarda umblikal leptin düzeyleri ile plasental ağırlık ve fetal büyüme göstergeleri olan vücut ağırlığı, boy, baş çevresi, ponderal indeksi, adipozite ve kemik mineral içeriği arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. Ayrıca umblikal leptin ile insülin ve IGF-I gibi intrauterin büyüme ile ilişkili diğer hormonlar arasında da pozitif ilişki saptanmıştır (93). Bu nedenle leptin fetal dokularda metabolizma ve maturasyonunda rol oynayan, fetal adipozitenin bir endokrin belirteci olabilir (93).

Bunun yanında, leptin gen mutasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda leptinin major bir fetal büyüme faktörü olduğunu destekleyen bulgular saptanmamıştır. Genetik olarak leptin eksikliği olan yenidoğanların normal morfoloji ve doğum ağırlığı ile doğduğu rapor edilmiştir (94). İn vitro çalışmalar leptinin fetal ratlardaki

pankreatik ada hücrelerinin proliferasyonunu stimüle ettiğini göstermiştir (93). Ayrıca, leptinin fare fetuslarında serebral kortekste nöronal ve glial hücre gruplarının migrasyonu ve normal gelişimde önemli olduğu bildirilmiştir (93). Bu nedenle, leptinin büyüme üzerindeki etkileri hücre ve doku spesifik olabilir. Doğum öncesi leptinin büyümeyi arttırıcı faktör olduğuna dair bulgular yeteri kadar bulunmamışsa da fetal adipoz doku kitlesi ve dolaşımdaki leptin arasındaki ilişki, leptinin erişkin dönemde olduğu gibi in-utero olarak da enerji rezervi için bir sinyal etkisinin olduğunu öne sürmektedir (93).

Ayrıca plasentadan kaynaklanan leptin plasental gelişim ve fonksiyon dolayısıyla da fetal büyüme üzerinde önemli bir role sahip olabilir. İnsan trofoblast hücrelerinde, ekzojen leptin tedavisinin mitojenik ve apoptotik etkileri vardır. Ayrıca leptinin termde insan plasental villöz kısımlarındaki aminoasit transporter siston A aktivitesini stimüle edici etkisi de vardır. Bu sodyum-bağımlı transporter, fetusa nötral amino asitlerin plasental transferinden sorumludur ve plasental leptin içeriği ile uyumluluk gösterir (93), İUBG'de down-regüle, diabetik gebelerde ise upregüle olduğu gösterilmiştir (6).

Leptin seviyeleri term fetuslarda yüksektir ve bu durum muhtemelen geç dönemde gebelikte adipoz doku substrat için önemli bir feedback moderatörü olduğunu göstermektedir (95). Önemli olarak, leptin seviyeleri doğumun ardından sağlıklı yenidoğanlarda hızla ve dramatik olarak düşer (85). Bu belki de beslenme davranışının stimülasyonu ve yenidoğan da enerji homeostazının kazanımı için önemlidir (95). Ayrıca fetal beyaz adipoz dokudan sentezlenen leptin Messenger ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonu insülin tarafından regüle edilir (96). Böylelikle dolaşımdaki insülin konsantrasyonunu değiştiren kronik intrauterin metabolik değişimler fetal leptin üretimini etkileyebilir ve böylelikle fetal büyüme üzerinde insülin etkisine aracılık edebilir (96). Bu bağlamda İUBG olan fetuslarda dolaşımdaki ve plasental leptin konsantrasyonları düşük olarak rapor edilmişken diyabetik annelerin makrozomik bebeklerinde yüksek konsantrasyonlar bildirilmiştir (6). İUBG olan fetuslarda leptin eksikliğinin uygun olmayan programlanmaya katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (97). Bu hipotezi destekleyecek şekilde yakın zamandaki bir çalışmada maternal ciddi beslenme yetersizliğinin indüklediği

İUBG'li olan yavru köpeklerde neonatal leptin tedavisi gelişimsel programlanmayı tekrar ters çevirdiği ve normal erişkin fenotipi sağladığı gösterilmiştir (97). Bunun yanısıra diabetik annelerin makrozomik bebeklerinde yüksek kan leptin konsantrasyonları vardır, ancak insülinle ilişkili olarak leptinin bu yenidoğanlarda doku büyümesini promote edici etkisinin boyutu bilinmemektedir (98). Yine de, diabetik annelerin LGA yenidoğanlarında, hiperleptinemi doğumda glikoneolitik ve glukoneogenik kapasiteyi bozarak neonatal hipoglisemiye katkıda bulunmaktadır (98).

Sonuç olarak, intrauterin leptin hem fetal hem de plasental tarafta bir endokrin sinyaldir ve fetusun nutrisyonel durumu ve enerji rezervinin göstergesi olabilir. Leptinin doğum öncesi dönemde büyüme faktörü olarak rolü belirsiz olsa da, fetal ve plasental dokularda yaygın ekspresyonu ve doku spesifik etkilerine dair artmış bulgular, leptinin fetal yaşamda fizyolojik önemini öne sürmektedir. İntrauterin leptin üretimi besin mevcudiyetindeki değişiklikler üzerindeki etkisiyle glukoneogenezi ve doku maturasyonu kontrolünde ve nöral yolların oluşumunda önemli rol oynamaktadır.

2.4.2.2. Leptinin Enerji Dengesi ve Ağırlık Üzerine Etkileri

Serum leptin düzeyleri ile total vücut yağ dokusu ve serum insülin düzeyleri arasında bir ilişki bulunmaktadır. Obezlerdeki yüksek leptin düzeyleri leptin etkisine karşı bir direncin varlığını düşündürmektedir (99). İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda kalori kısıtlaması ile serum leptin düzeylerinin azaldığı, beslenmenin başlanması ile yeniden arttığı görülmüştür (100). Leptinin vücut ağırlığı ve özellikle vücut kitle indeksi (VKİ) ile pozitif ilişkisi yenidoğan ve ergenlik dönemi dahil olmak üzere her yaş grubunda gösterilmiştir (101). Konjenital leptin eksikliği ve leptin reseptör bozuklukları ise obezitenin nadir nedenlerindedir (102).

2.4.3. Visfatin

Visfatin daha önceleri B lenfositler için bir büyüme faktörü olarak tanımlanan ve pre B cell colony enhancing factor (PBEF) olarak bilinen ve 2005 yılında Fukuhara ve ark. (7) tarafından tanımlanmış ve 52 kDA ağırlığında bir sitokindir. İnsanda visfatin geninin 19. kromozomda olduğu tespit edilmiştir (103). Visfatin, insanların visseral yağında yüksek oranda bulunan nispeten yeni keşfedilen bir

adipokindir. Visfatinin düşük plazma glukoz seviyeli farelerde ve kültür hücrelerinde insülin benzeri etkileri görülmüştür. Visfatin, insülin alıcısına insülininden ayrı bir yerde bağlanır ve doğal bir insülin taklidi görevi görür (104). Bununla birlikte, visfatinin bu etkisi, glikoz oluşumunu (glukoneogenez) ve karaciğerde salgılanmasını sağlarken, miyosit ve adipositlerde glikoz alımını ve metabolizmayı arttırmak için insülin ile sinerjik olarak çalıştığı için hipoglisemiye neden olur. İnsülin-mimetik etkisinin nasıl ortaya çıktığı üzerine yapılan çalışmalarda; insülin reseptörleri üzerinden fakat benzer afinitelere sahip farklı bölgelere bağlanarak ve insülinin etkisini potansiyalize ederek olduğu öne sürülmektedir (105). Visfatin hipoksi, inflamasyon ve hiperglisemi ile pozitif korele olduğu, insülin, somatostatin ve statinler ile negatif korele olduğu saptanmıştır (106).

Visfatinin hücrel etkisi kesin olarak bilinmemekle beraber, adiposit differansiasyonu üzerine otokrin ve parakrin etkileri olabileceği, ayrıca insülinin periferik dokudaki etkisini düzenleyen endokrin fonksiyon gösterebileceği ileri sürülmüştür (107). Visfatin insülin reseptörüne insülininden uzak bir yerde bağlanır ve hepatositlerden glukoz salınımını azaltarak ve periferik dokulardaki glukoz kullanımını artırarak hipoglisemik etki oluşturmaktadır (108).Yapılan bir çalışmada visfatinin obezite ve tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu görülmüştür (109).

2.4.3.1. Visfatin ve Egzersiz

Bilindiği kadarıyla, akut egzersizin çocuklarda veya ergenlerde visfatin düzeyleri üzerindeki etkilerini inceleyen yayınlanmış herhangi bir çalışma yoktur. Obez ergen kızlarda egzersizin visfatin düzeyleri üzerindeki kronik etkilerini inceleyen bir çalışmada, kilo kaybına yol açan aerobik egzersiz eğitiminin, obez ergen kadınlarda plazma visfatin seviyelerini yaklaşık %40 azaltabileceği bulunmuştur (110). Aynı şekilde başka bir çalışmada da bir yıldan uzun süredir sistematik yüzme eğitimine katılan çocukların yüksek yağ seviyelerine rağmen daha düşük visfatin seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir (111).

2.4.3.2. Visfatin ve Fetal Büyüme

Visfatin yakın zamanda visseral yağ spesifik adipositokin olarak tanımlanmış olup insülin rezistansı ile adipoz depo yaygınlığı arasındaki bağla ilişkilendirilmektedir. Visfatinin değişik dokularda insülin benzeri etkiler gösterirken

başlangıçta obezite ile insülin rezistansı durumlarında upregüle olduğu düşünülmekte idi (7). Bununla beraber, sonraki çalışmalar visfatinin obezite ve insülin rezistansındaki rolüne dair çelişkili bulgular göstermiş olup insanda visfatinin patofizyolojik rolü halen çelişkili ve tam olarak bilinmemektedir (107). Visfatin, B hücre prekürsör maturasyonunda yer alan bir sitokin olan PBEF ile özdeştir (7). PBEF proteini hem normal hem de enfekte insan fetal membranlarında immunolokalize olup doğum eylemi ile upregüle olur (112). Ayrıca yakın zamandaki bir çalışmada visfatinin kord kanında önemli miktarda bulunduğunu göstermiştir ve bu da muhtemel plasental üretime işaret etmektedir (113). Visfatin varlığı, fetal membranlarda ve plasentada belgelenmiştir. Bu durum, glikozun anneden fetal dolaşıma aktarılmasında rol oynayabilir (8). İUBG'li olan yenidoğanlarda AGA'lara göre daha yüksek visfatin seviyeleri bulunmuş olup bu durum muhtemelen İUBG'de artmış visseral adipozite veya değişmiş fetal adipozite gelişiminden kaynaklanmaktadır. Bu durum daha sonraki zamanda insülin rezistansı gelişimine predispozisyon yaratabilir (8) (9) (114). İUBG'li olan yenidoğanlarda dolaşımdaki yüksek visfatin konsantrasyonları, inflamasyon ve hipoksiye bağlı bir mekanizma yoluyla kaynaklanabilir. İUBG'li yenidoğanlar kronik in-utero hipoksiye maruz kaldıkları için yüksek visfatin seviyeleri olabilir. Ayrıca, çalışmalarda düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların baskın visfatin kaynağı olan viseral yağ depolarında artış olabileceği öne sürülmüştür. Bundan yola çıkılarak İUBG'de daha yüksek visfatin konsantrasyonlarının bu grupta ileride metabolik sendrom gelişimi için erken bir prognostik belirteç olabileceği belirtilmiştir (9).

LGA doğan yenidoğanlarda kordon kanı visfatin konsantrasyonları AGA ve SGA yenidoğanlara göre önemli ölçüde artmıştır. Kordon kanı visfatin konsantrasyonları AGA ve LGA yenidoğanlarda doğum ağırlığı ile pozitif korelasyon göstermiştir (115, 116, 117). Visfatin, viseral yağ dokusunda üretildiği için LGA yenidoğanlarında artan visseral yağ miktarı bu yükselmenin arkasındaki neden olabilir (8). Ek olarak, in vitro çalışmalarla kanıtlandığı gibi, fetal membranların ve büyük plasentanın aşırı distansiyonu LGA yenidoğanlarında kord visfatininde artışa neden olabilir (118). Bundan başka; LGA'da artmış visfatin, transplasental transfer ile maternal kaynaklı olabilir. Maternal insülin direncine, insülin eksikliğinin fonksiyonel sonuçlarını iyileştirmeyi amaçlayan telafi edici bir

mekanizma olarak artan visfatin üretimi eşlik eder (119). Aksine, daha önceki çalışmalar visfatinin LGA'da İUBG yenidoğanlarından daha düşük olduğunu bulmuş (115, 116), diğerleri ise kord visfatin konsantrasyonları seviyeleri ve LGA yenidoğanlarında doğum ağırlığı arasında anlamlı olmayan bir ilişki bulmuştur (8). Bunun nedeni, farklı çalışmalarda farklı sonuçlar verebilecek farklı visfatin testi yöntemlerinin kullanılması olabilir.

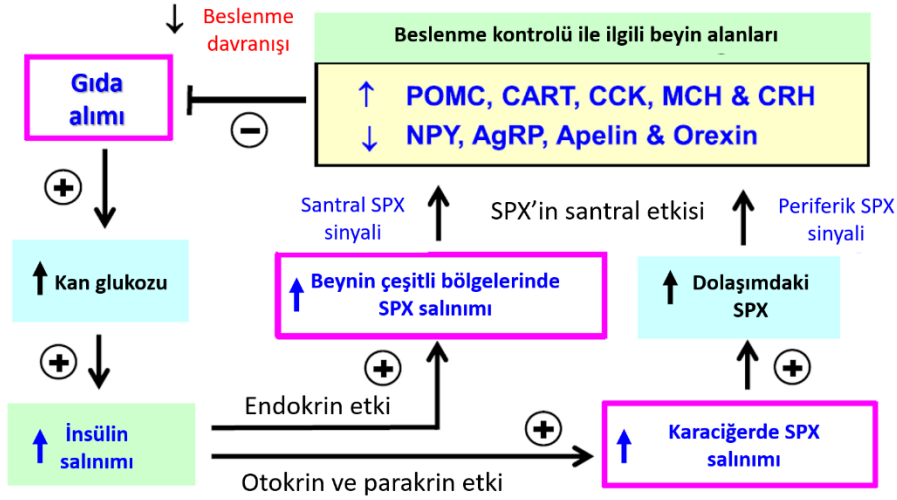
2.4.4. Speksin

Speksin (SPX), Markov modelleme kullanılarak tanımlanan 14 amino asit uzunluğunda yeni tanımlanmış bir peptid hormondur (120). Daha sonra speksin biyokimyasal yöntemle doğrulanmış ve ilk önce farelerin yemek borusu ve midesinde tespit edilmiştir (120). Nöropeptid Q (NPQ) olarak da adlandırılan speksin, biyolojik aktivitesi Walewski ve arkadaşları tarafından tanınmıştır (121). Prepropeptid yapıda olan insan speksini, C12ORF39 geni tarafından kodlanmıştır (122). İnsanlarda speksinin prekürsörü, bir sinyal peptidi, iki prohormon bölünme bölgesi ve öngörülen işlenmiş peptid içerir (123). Speksinin, galanin reseptörü 2/3 (GALR2/3) için doğal bir ligand olduğu kanıtlanmıştır (124). Reseptör-ligand bağlanma deneyi, insanlar, *Xenopus* ve zebra balığında GALR2/3 ailesi reseptörlerini aktive ettiğini, ancak GALR1'i aktifleştirmedeğini göstermiştir (124). Klasik bir nöropeptid olan galanin, beslenme ve enerji homeostazı, ozmotik düzenleme ve su alımı, ağrı, rejenerasyon ve nöron yenilenmesi, Alzheimer hastalığı, serebral iskemi ve inme, epilepsi, anksiyete bozuklukları gibi çok sayıda fizyolojik ve patofizyolojik süreçler üzerinde bir etkiye sahiptir (125). Speksinin etki mekanizması bilinmemekle birlikte adrenokortikal hücre çoğalmasının düzenlenmesine doğrudan dahil olduğunu gösterilmiş ve pankreastan da salgılandığı ispatlanmıştır (126). Ratlarda yapılan çalışmalarda speksin hipotalamus, pons, serebral korteks, böbrek, yumurtalık, tiroid, ön hipofiz, mide, adrenal bezler, pankreas ve viseral yağ dokusunda üretildiği gösterilmiştir (127).

2.4.4.1 Speksin ve Enerji Metabolizması

Yapılan çalışmalarda balıklarda, hipotalamustaki speksin mRNA'sının, açlık durumunda up-regüle edildiği görülmüştür (128). Ayrıca, intraperitoneal ve intraserebroventriküler speksin enjeksiyonu, akvaryum balıklarında 2 saatlik bir

beslenme döneminde gıda alımını azalttığıda tespit edilmiştir. İntraserebroventriküler speksin uygulamasından sonra, nöropeptid-Y (NPY) ve orexin tedavisi ile indüklenen gıda alımındaki artışında inhibe olduğu görülmüştür (129). Bu çalışmalar göstermiştir ki santral speksin, akvaryum balığı besleme davranışı üzerindeki inhibitör etki gösterip, oreksijenik faktörleri inhibe ettiği görülmüştür. Bu bulgulara dayanarak speksinin santral oreksijenik ve anoreksijenik sinyalleri module eden bir iştah faktörü olduğu iddia edilmektedir (129) (Şekil 5).



Şekil 5. Balık modellerinde SPX'nin tokluk faktörü gibi fonksiyonel rolü

Diyetle indüklenen obez sıçanlarında, speksinin kronik cilt altı (subkutan) enjeksiyonu gıda alımını azalttığı saptanmıştır (121). Bu sonuçlar, eksojen speksinin gıda alımı üzerinde inhibitör etkisini ve ayrıca speksinin ve gıda kontrolü arasında bir ilişki olduğunu gösterir. Bu bulgu özellikle memelilerde yapılan karşılaştırmalı çalışmalarla da desteklenmiştir (130). Speksinin “anoreksijenik sinyal” olarak bulunmasının obezite, diyabet ve yeme bozukluklarında tedaviye yönelik araştırmalara da önemli etkisi olabileceği bildirilmiştir (130).

2.4.4.2 Speksin ve Obezite

Uzun zincirli yağ asidi alımının ve depolanmasının vücut ağırlığı kontrolü için anahtar bir faktör olduğu iyi bilinmektedir (131). Speksin tedavisi, diyetle indüklenmiş obez sıçanlardan izole edilen adipositlere ve hepatositlere uzun zincirli

yağ asidi alımı üzerinde baskılayıcı bir etki yaratmıştır (121, 132). Bu sonuçlar, speksinin obeziteli farelerin vücut ağırlığı üzerindeki inhibitör etkisini açıklayabilir.

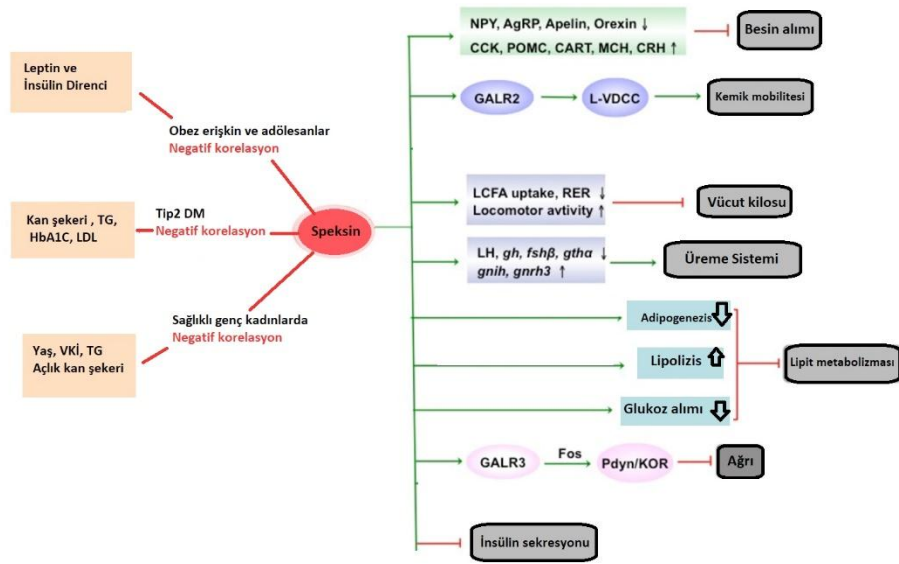
Obezlerde, zayıf yetişkinlere ve çocuklara kıyasla anlamlı olarak daha düşük speksin düzeyleri saptanmıştır ve doyumluk hissine neden olan bir molekül olduğu düşünülmektedir ve bu yüzden obezitede düzenleyici rolü olan yeni bir nöropeptittir. (121). Diyetle indüklenen obeziteye sahip kemirgenlere Speksin uygulanması sonucu kalori alımı azalıp, hareket kabiliyetini artırarak kilo kaybına neden olduğu görülmüştür (121). Yağ dokusu üzerinde yapılan in vitro çalışmalar Speksin geninin obezlerde obez olmayanlara göre daha az eksprese olduğu gösterilmiştir (121). Lin ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı klinik bir çalışmada ise serum speksinin sağlıklı yetişkin kadınlarda yaş, vücut kitle indeksi, açlık glikozu ve trigliserit ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (133). Yapılan başka bir çalışmada ise speksinin tip 2 diyabet hastalarında glukoz ve lipit metabolizmasında önemli bir role sahip olabileceği ileri sürülmüştü. Tip 2 DM'ta serum speksin düzeyleri, sağlıklı bireylerden daha düşük saptanmış ve speksin, kan glukozu, TG, HBA1c ve LDL kolesterol ile negatif korelasyon göstermiştir (134). Bunun aksine, Hodges ve ark. serum speksin konsantrasyonunun ergenlerde üç grup (normal ağırlık, obez ve Tip 2 DM ile obez) arasında fark göstermediğini bulmuştur (135). Son çalışmalarda, gestasyonel diyabetes mellituslu gebe kadınlarda speksin seviyesinin 6 ay sonra belirgin bir artış sergilediği gösterilmiştir (136).

Speksinin çocukluklarda obezitede önemli bir rol oynadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Kumar ve arkadaşları obez çocuklarda speksin düzeylerini normal kilolu çocuklara göre dolaşımda daha düşük saptamıştır (137). Son olarak Behrooz ve arkadaşları da benzer şekilde dolaşımdaki speksin düzeylerini obez çocuklarda normal kilolu çocuklara göre anlamlı derecede düşük bulmuştur (138). Tip 1 diyabetli olgularda yapılan bir çalışmada düşük speksin düzeylerinin glukoz, lipit değişkenleri ve VKİ'den bağımsız olduğu görüldü ve bu durum speksinin pankreastan salınımı ile ilişkilendirildi (139). Tip 2 diyabetli erişkinlerde açlık kan glukozu ile speksin düzeylerinin ters korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (134). Sonuç olarak, speksin düzeyi obez çocuklarda normal ağırlıktaki yaşlılarına göre

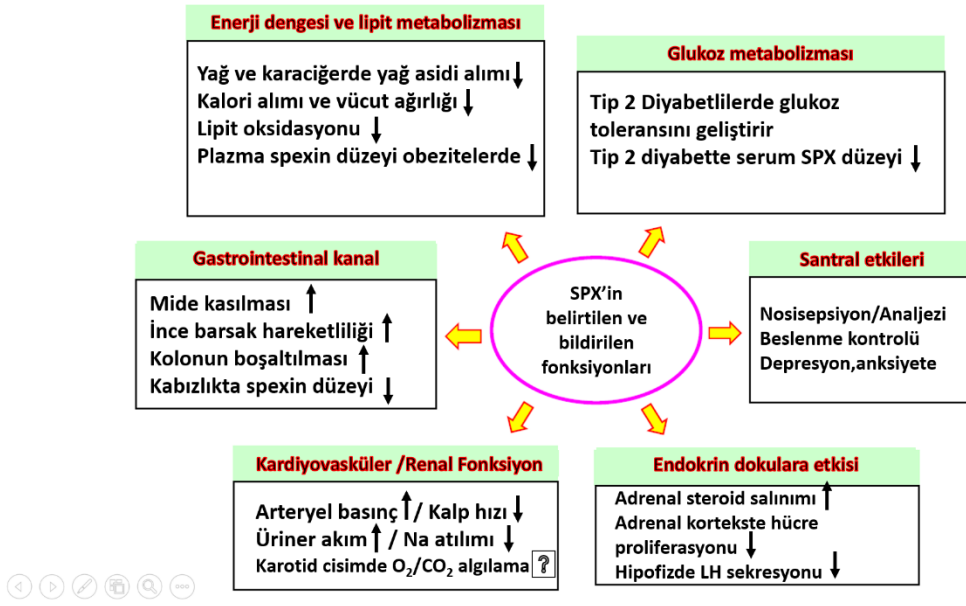
düşüktü. Speksin'in çocuklarda kilo kontrolü ve metabolik durum üzerinde olumlu bir etkisi olduğu görülmektedir.

Son bulgular, speksini kardiyometabolik riskin değerlendirilmesi için uygun bir aday biyobelirteç olarak önermektedir. Bir çalışmada, yüksek hassasiyetli C-reaktif proteinin (hs-CRP) serum seviyeleri, obez ergenlerde düşük speksin ve yüksek leptin düzeyleri ile pozitif bir korelasyon ortaya koydu ve bu da speksin sinyalinin kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olabileceğini gösterdi (140). Speksin ayrıca gıda alımını inhibe eder, vücut ağırlığını azaltır, gastrointestinal motiliteyi artırır ve obez hastalarda leptin ile negatif korelasyon gösterir (10).

Speksinin bu fonksiyonlarının dışında birçok fonksiyonlarının olduğu gösterilmiştir (şekil 6-7) (141).



Şekil 6. Speksin'in fizyolojik ve patofizyolojik etkileri (141).



Şekil 7. Speksin fonksiyonları

Bilgimiz dahilinde serum speksin düzeylerini ve doğum ağırlığı ilişkisini inceleyen bir çalışma henüz yapılmamıştır.

Sonuç olarak, kord kanı, plasental ve fetal dokularda bazı adipositokinlerin belirgin olarak yüksek konsantrasyonlarda bulunması bu moleküllerin fetal büyümede muhtemel rolünü öne sürmüştür. Bazı çalışmalar intrauterin gelişimde leptin ve adiponektinin önemini göstermişken daha yeni adipositokinlerin rolü açısından veriler oldukça sınırlıdır. Ayrıca adipositokinlerin sınırlanmış ve aşırı fetal büyümede farklı regülasyonu erişkin dönemde hastalık görülmesi açısından da prediktif olabilmektedir. Adipoz dokunun erken programlanmasının obezite gelişiminde yer alan postnatal metabolik yolların nasıl etkilediğinin daha iyi anlaşılması, daha etkin önleyici stratejiler ve dünya çapında epidemik olan tip 2 diyabet, obezite ve metabolik sendromun önlenmesine yönelik terapötik yaklaşımlar geliştirilmesine destek olabileceği düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışmaya 10/09/2019 tarih ve 15 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra Eylül 2019 – Nisan 2020 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (PAÜTFH) bünyesinde doğan SGA, AGA, LGA özeliğine sahip yenidoğanlar ve bu yenidoğanların anneleri çalışmaya alındı. Yenidoğanların doğumdan sonra rutinde alınan kord kan gazı ve kan grubuna ek olarak çalışmamız için gerekli olan kanın kord kanından alınması ve çalışmaya dahil edilecek yenidoğanın annelerinden de onam alınarak maternal venöz kan alınması, alınan kanlardan speksin, leptin ve visfatin düzeylerinin ölçülmesi planlanmıştır. Güç analizi de yapıldıktan sonra her üç grup için 40 hasta alınacak olup toplam 120 hasta ile yapılacaktır. Ek doğumsal malformasyon, dismorfik sendrom, kromozomal hastalık, ciddi enfeksiyon, hipotiroidi ve büyüme gelişme geriliğine neden olabilecek benzer bozuklukları bulunan bebekler ile maternal hipotiroidi, erken membran rüptürü, preeklampsi, gestasyonel/pregestasyonel diyabet öyküsü olan annelerin bebekleri çalışma dışı tutuldu. Çalışmaya alınan yenidoğanların gestasyon yaşları son adet tarihine ve New Ballard skorlamasına göre belirlendi. Yenidoğanlardan, 37 hafta üzerinde olan bebekler Lubchenko'nun intrauterin gelişme eğrileri kullanılarak, 10. persentilin altında kalan bebekler gestasyon yaşına göre küçük term SGA, gestasyon yaşına uygun doğum tartıları 10.- 90. persentiller arasında olanlar term AGA, 90. persentilin üzerinde olanlar gestasyon yaşına göre büyük term LGA olarak değerlendirildi. Olgular term AGA, term SGA, term LGA, olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Speksin, leptin ve visfatin için kan örnekleri umbilikal kordun plasental tarafından umbilikal venden alınıp önceden hazırlanmış jel separatörlü biyokimya tüpüne konuldu, 30 dakikalık bekleme süresinin ardından 3000xg'de 10 dakika santrifüj edilerek serumu ayrıldı ve ayrılan serum eppendorf tüpe alınarak çalışma zamanına kadar -80 ° C'de saklandı. Çalışmaya alınan tüm bebeklerin, cinsiyeti, doğum ağırlıkları, boy ve baş çevresi ölçümleri yapıldı. Vücut ağırlığı; 5 grama duyarlı elektronik teraziler kullanılarak, bebeğin üzerinde giysi ve bebek bezi olmadan ölçüldü. Boy uzunluğu; bebek sırtüstü yatar konumda ve çıplak olarak bir

kişi bebeğin başını ölçüm aletinin sabit ucuna tam olarak değecek şekilde tutarken, diğer kişide bebeğin bacaklarını tam ekstansiyon durumuna getirip aletin hareketli bölümü bebeğin ayak tabanına getirtilerek ölçüm yapıldı. Baş çevresi; esnek olmayan mezür kullanılarak, arkada başın en çıkıntılı noktasından yanda paryetal bölgeden ve önde glabellanın üzerinden geçilerek yapıldı.

3.2. Serum Speksin Düzeyinin Belirlenmesi

Speksin serum düzeylerinin kantitatif düzeyleri, EASIA (Enzyme Amplified Sensivity Immunoassay) yöntemiyle YLBiont Human Spexin(C12orf39) ELISA (Katalog no: YLA1034HU) test kiti kullanılarak ölçüldü.

3.3. Serum Leptin Düzeyinin Belirlenmesi

Leptin serum düzeylerinin kantitatif düzeyleri, EASIA (Enzyme Amplified Sensivity Immunoassay) yöntemiyle The Boster Picokine Human Lep Pre-Coated ELISA (Katalog no: EK0437) test kiti kullanılarak ölçüldü.

3.4. Serum Visfatin Düzeyinin Belirlenmesi

Visfatin serum düzeylerinin kantitatif düzeyleri, ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle CUSABIO Human Visfatin ELISA (Katalog no: CSB-E08940h) test kiti kullanılarak ölçüldü.

3.5. İstatiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametreler normal dağılım göstermediği için gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanıldı, Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde yine parametreler normal dağılım göstermediği için Spearman korelasyon testi ve ayrıca olası karıştırıcı faktör varlığında parsiyel korelasyon testi kullanıldı. Yine normal dağılım göstermemesi nedeni regresyon analizinde Robust regresyon analizi uygulandı. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Eylül 2019 – Nisan 2020 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (PAÜTFH) bünyesinde doğan ve çalışma kriterlerine uygun 120 yenidoğan çalışmaya alındı. Bu olgular 40'ı term SGA, 40'ı term AGA, 40'ı term LGA olmak üzere üç gruba ayrıldı. Ayrıca bu olguların annelerinden de venöz örnek alındı ve çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan yenidoğanların 56'sı (%46,7) kız, 64'ü (%53,3) erkekti (Tablo 2).

Tablo 2. Yenidoğanların cinsiyete göre dağılımı

	Sayı (n=120)	%
Kız	56	46,7
Erkek	64	53,3

n: Hasta sayısı

Çalışmamızdaki annelerin yaşları 16 ile 46 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $30,38 \pm 5,83$ yıl olarak saptandı (Tablo 3).

Annelerin gebelik süresi 37 ile 41 hafta arasında değişmekte olup, ortalama doğum haftası $38,05 \pm 0,77$ hafta olarak bulundu (Tablo 3).

Çalışmaya dahil olan annelerin doğum öncesi kilosu 50 ile 86 kg arasında, boyu 151 ile 173 cm arasında, vücut kitle indeksi 19,1 ile 35,3 arasında değişmekte olup, ortalama kiloları $62,46 \pm 6,32$ kg, ortalama boyları $159,1 \pm 4,17$ cm, ortalama vücut kitle indeksi $24,7 \pm 2,8$ olarak saptandı (Tablo 3). Annelerin gebelikte aldıkları kilo kazanımları ise 9 ile 15 kg arasında değişmekte olup, ortalama kilo kazanımı $11,6 \pm 1,43$ kg olarak saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Annelerin yaş, gebelik süreleri, doğum öncesi boy,kilo ve vücut kitle indekslerinin ve gebelik kilo kazanımlarının değerlendirilmesi

	Ort±SS	Ortanca (min-maks)
Anne yaşı (yıl)	30,38±5,83	30 (16-46)
Gebelik süresi (hafta)	38,05±0,77	38 (37-41)
Doğum öncesi kilo (kg)	62,46±6,32	61 (50-86)
Doğum öncesi boy (cm)	159,1±4,17	159 (151-173)
Doğum öncesi VKİ (kg/m ²)	24,7±2,8	24,2 (19,1-35,3)
Gebelik kilo kazanımı (kg)	11,6±1,43	12 (9-15)

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min:Minimum, Maks: Maksimum, kg: kilogram, cm: santimetre, VKİ: Vücut kitle indeksi

Çalışmamızdaki annelerin 34'ünün (%28,3) ilk, 30'unun (%25) ikinci, 27'sinin (%22,5) üçüncü, 14'ünün (%11,7) dördüncü gebeliği idi. Geriye kalan 15 anne (% 12,6) ise şimdiye kadar beş veya daha üzeri kez gebelik yaşamıştı (Tablo 4).

Tablo 4. Yenidoğanların anne gebelik sırasına göre dağılımı

	Sayı (n=120)	%
1. gebelik	34	28,3
2. gebelik	30	25
3. gebelik	27	22,5
4. gebelik	14	11,7
5. ve üzeri gebelik	15	12,6

Çalışmamızdaki tüm gruplardaki yenidoğanların doğum ağırlıkları 1570 ile 4970 gram, doğum boyları 41 ile 55 cm, doğum baş çevreleri 30 ile 38 cm arasında değişmekte olup, doğum ağırlıklarının ortalaması 3170,70±663 gram, doğum boylarının ortalaması 48,9±2,79 cm, doğum baş çevreleri ortalaması 34,5±1,67 cm olarak saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. Yenidoğanların antropometrik ölçümleri

	Ort±SS	Ortanca (min-maks)
Doğum ağırlığı (gram)	3170,7±663	3237,5 (1570-4970)
Doğum boyu (cm)	48,9±2,79	49 (41-55)
Doğum baş çevresi (cm)	34,5±1,67	35 (30-38)

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, cm: santimetre

Olguların gruplara göre cinsiyeti, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi ölçümleri, anne yaşı ve istatistiksel değerlendirmeler Tablo 6-10'da verilmiştir.

Tablo 6. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların cinsiyet dağılımlarının karşılaştırılması

			SGA (n=40)	AGA (n=40)	LGA (n=40)
Cinsiyet	Kız	Sayı (n=56)	19	22	15
		%	47,5	55,0	37,5
	Erkek	Sayı (n=64)	21	18	25
		%	52,5	45	62,5

n:Hasta sayısı, AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek

Çalışmamızda AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların doğum ağırlığı arasında anlamlı fark saptandı. Çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre, SGA grubundaki yenidoğanların doğum ağırlığı, AGA grubundaki yenidoğanlara göre anlamlı düzeyde düşük ve AGA grubundaki yenidoğanların doğum ağırlığı, LGA grubundaki yenidoğanlara göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı (SGA grubu = 2407,75 ± 296,92 gram, AGA grubu = 3219,25 ± 245,9 gram, LGA grubu = 3885,13 ± 264,65 gram, p = 0,0001) (Tablo 7).

Tablo 7. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların doğum ağırlığı dağılımlarının karşılaştırılması

	Doğum ağırlığı (gram)		<i>p</i> [*]
	Ort ± SS	Ortanca (min-maks)	
SGA (n=40)	2407,75 ± 296,92	2450 (1570-3000)	0.0001
AGA (n=40)	3219,25 ± 245,9	3237 (2700-3750)	
LGA (n=40)	3885,13 ± 264,65	3852,5 (3500-4970)	

n:Hasta sayısı, AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, * Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)

Çalışmamızda AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların doğum boyu arasında anlamlı fark saptandı. Çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre, SGA grubundaki yenidoğanların boyu, AGA grubundaki yenidoğanlara göre anlamlı düzeyde düşük ve AGA grubundaki yenidoğanların doğum boyu, LGA grubundaki yenidoğanlara göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı (SGA grubu = 46,25 ± 2,6 cm, AGA grubu = 49,28 ± 1,3 cm, LGA grubu = 51,18 ± 1,65 cm, *p* = 0,0001) (Tablo 8).

Tablo 8. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların doğum boyu dağılımlarının karşılaştırılması

	Doğum boyu (cm)		<i>p</i> [*]
	Ort ± SS	Ortanca (min-maks)	
SGA (n=40)	46,25 ± 2,6	47 (41-50)	0.0001
AGA (n=40)	49,28 ± 1,3	49 (47-52)	
LGA (n=40)	51,18 ± 1,65	51 (48-55)	

n:Hasta sayısı, AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, * Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)

Çalışmamızda AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların doğum baş çevresi arasında anlamlı fark saptandı. Çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre, SGA grubundaki yenidoğanların baş çevresi, AGA grubundaki yenidoğanlara göre anlamlı düzeyde düşük ve AGA grubundaki yenidoğanların baş çevresi, LGA grubundaki

yenidoğanlara göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı (SGA grubu = $32,88 \pm 1,32$ cm, AGA grubu = $34,63 \pm 0,77$ cm, LGA grubu = $36 \pm 1,09$ cm, $p = 0,0001$) (Tablo 9).

Tablo 9. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların doğum baş çevresi dağılımlarının karşılaştırılması

	Baş çevresi (cm)		p^*
	Ort \pm SS	Ortanca (min-maks)	
SGA (n=40)	$32,88 \pm 1,32$	33 (30-35)	0.0001
AGA (n=40)	$34,63 \pm 0,77$	35 (33-36)	
LGA (n=40)	$36 \pm 1,09$	36 (34-38)	

n:Hasta sayısı, AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, * Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)

Çalışmamızda AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların anne yaşları arasında anlamlı fark saptandı. Çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanlar arasında anne yaşı açısından anlamlı fark saptanmazken; SGA grubundaki yenidoğanların anne yaşları, AGA grubundaki yenidoğanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı (SGA grubu = $32,13 \pm 5,86$ yıl, AGA grubu = $28,58 \pm 5,2$ yıl, LGA grubu = $30,45 \pm 6,01$ yıl, $p = 0,007$) (Tablo 10).

Tablo 10. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların anne yaşları dağılımlarının karşılaştırılması

	Anne yaşı (Yıl)		p^*
	Ort \pm SS	Ortanca (min-maks)	
SGA (1) (n=40)	$32,13 \pm 5,86$	33 (16-41)	0,007 (1-2)
AGA (2) (n=40)	$28,58 \pm 5,2$	28 (19-43)	
LGA (3) (n=40)	$30,45 \pm 6,01$	30 (22-46)	

n:Hasta sayısı, AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, * Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)

Çalışmaya alınan yenidoğanların tamamından kord kan gazı çalışıldı. Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı konulan hastalar çalışma dışı bırakıldığı için, çalışmamızda kord kan gazında baz fazlalığı -12 üzerinde olan yenidoğan yoktu. Çalışmaya alınan yenidoğanların kord kan gazı baz fazlalığı ortalaması ise $-2,99 \pm 1,96$ olarak saptandı. Çalışmamızda AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların baz fazlalığı arasında anlamlı fark saptanmadı (SGA grubu = $-2,9 \pm 1,86$, AGA grubu = $-3,03 \pm 1,64$, LGA grubu = $-3,05 \pm 2,35$, $p = 0,734$) (Tablo 11).

Tablo 11. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların kord kan gazı baz fazlalığı değerleri dağılımlarının karşılaştırılması

	Baz fazlalığı		p^*
	Ort \pm SS	Ortanca (nin-maks)	
SGA (n=40)	$-2,9 \pm 1,86$	-3 (-9- -1)	0,734
AGA (n=40)	$-3,03 \pm 1,64$	-3 (-8- 0)	
LGA (n=40)	$-3,05 \pm 2,35$	-2,5 (-11- 0)	

n:Hasta sayısı, AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, * Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)

Çalışmaya alınan yenidoğanların kord kanı speksin düzeyleri 12,56 ve 1739,22 pg/ml arasında değişmekte olup ortalama $370,77 \pm 235,98$ pg/ml olarak saptandı. Çalışmaya alınan yenidoğanların annelerinin venöz kan speksin düzeyleri 15,63 ve 1216,46 pg/ml arasında değişmekte olup ortalama $370,77 \pm 264,11$ pg/ml olarak saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. Yenidoğanların kord kanının ve annelerinin speksin düzeylerinin değerlendirilmesi

	Ort \pm SS	Ortanca (min-maks)
Kord kan SPX düzeyi (pg/ml)	$370,77 \pm 235,98$	304,8 (12,56- 1739,22)
Anne SPX düzeyi (pg/ml)	$370,77 \pm 264,11$	336,09 (15,63- 1216,46)

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, SPX: Speksin

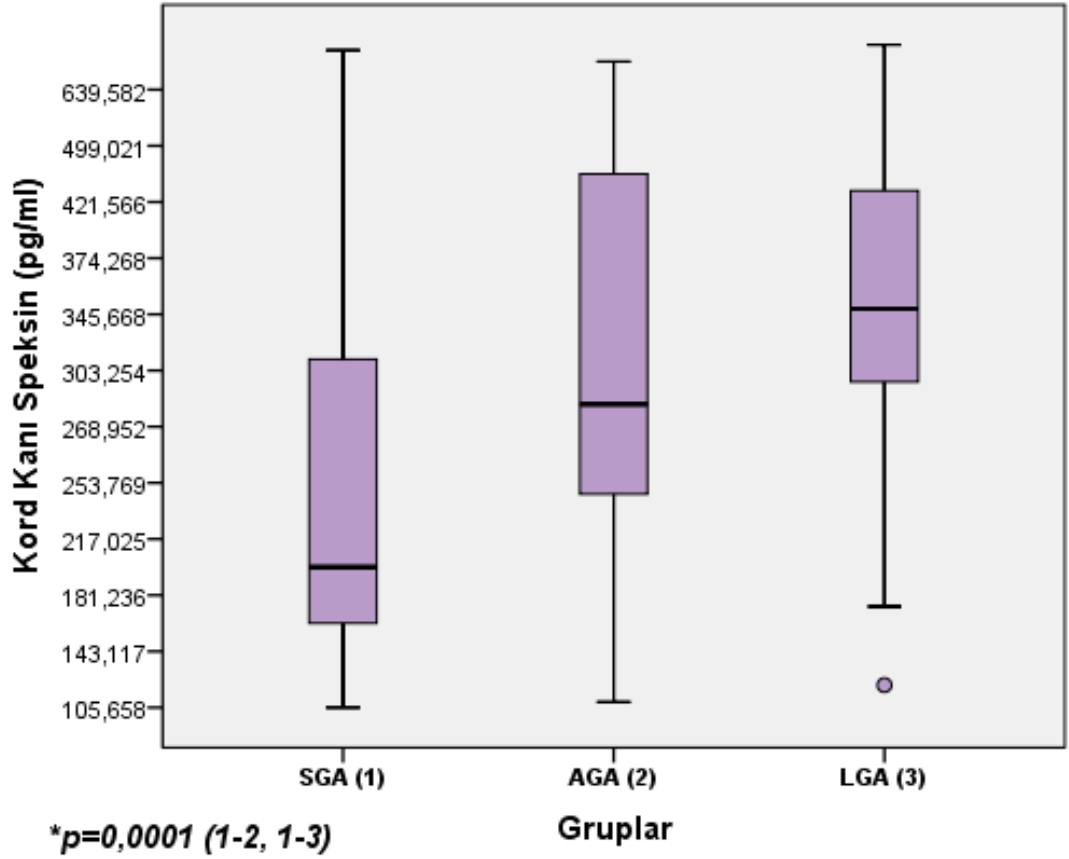
Çalışmamızda SGA, AGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların kord kanındaki speksin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Yapılan çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre, SGA grubunda olan yenidoğanların kord kanı speksin düzeyleri hem LGA grubundaki yenidoğanlara göre hem de AGA grubundaki yenidoğanlara göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı (SGA grubu = 298,56 pg/ml [12,56-1126,37 pg/ml] ve AGA grubu = 403,43 pg/ml [122,36-1739,22 pg/ml], p = 0,0001 ve LGA grubu = 410,33 pg/ml [169,36- 1128,69], p = 0,0001) (Tablo 13) (şekil 8).

Çalışmamızda AGA-LGA gruplarındaki yenidoğanlar arasında ise, speksin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. (AGA grubu = 403,43 pg/ml [122,36-1739,22 pg/ml] ve LGA grubu = 410,33 pg/ml [169,36- 1128,69], p = 1,000).

Tablo 13. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların speksin düzeylerinin karşılaştırılması

	Kord kanı speksin (pg/ml)		<i>p</i> [*]
	Ort ± SS	Ortanca (min-maks)	
SGA (1)	298,56 ± 344,87	191,23 (12,56-1126,37)	0.0001 (1-2) (1-3)
AGA (2)	403,43 ± 220,55	347,77 (122,36-1739,22)	
LGA (3)	410,33 ± 192,94	352,64 (169,36-1128,69)	

AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, * Kuruskal-Wallis Varyans Analizi



Şekil 8. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların kord kanı speksin düzeyleri

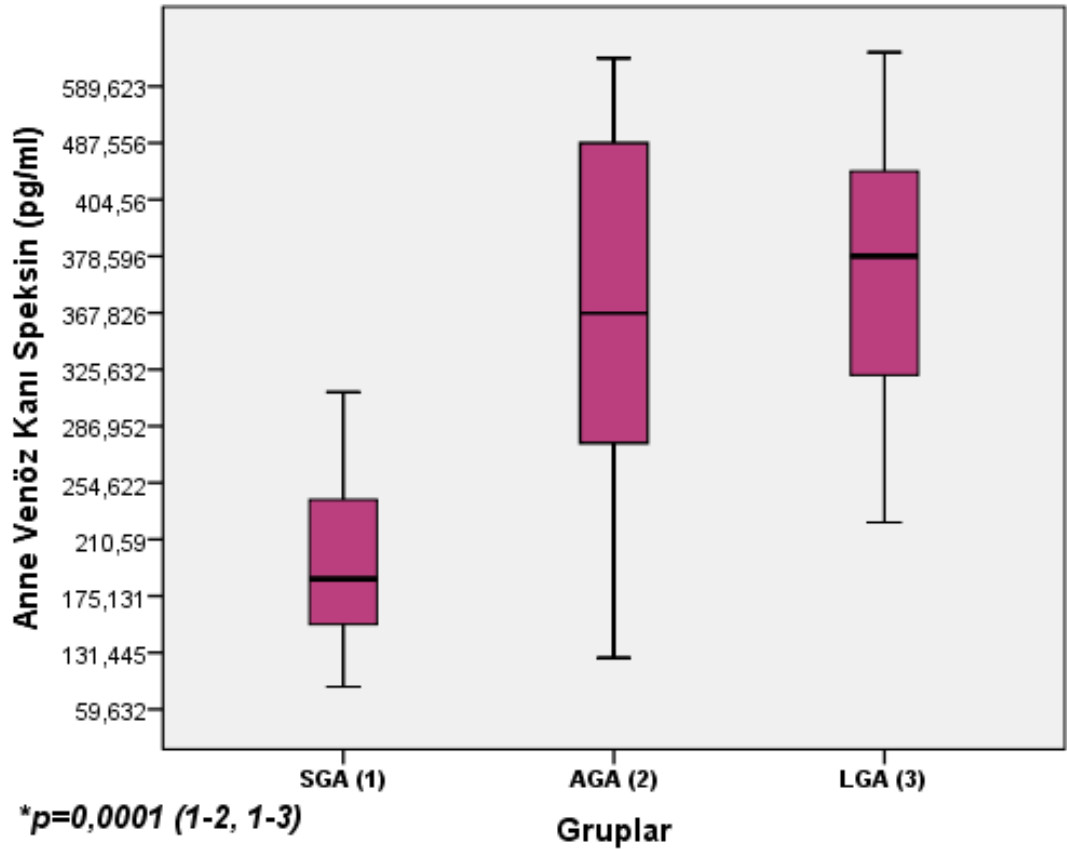
Çalışmamızda SGA, AGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların annelerinin venöz kan speksin düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı. Yapılan çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre, SGA grubunda olan yenidoğanların annelerinin venöz kan speksin düzeyleri hem LGA grubundaki annelere göre hem de AGA grubundaki annelere göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı (SGA grubu = 249,79 pg/ml [15,63-1216,46 pg/ml] ve AGA grubu = 391,42 pg/ml [129,69-837,33 pg/ml], $p = 0,0001$ ve LGA grubu = 470,58 pg/ml [24,56- 1148,96], $p = 0,0001$) (Tablo 14) (şekil 9).

Çalışmamızda AGA-LGA gruplarındaki yenidoğanların annelerinin venöz kanları arasında ise, speksin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. (AGA grubu = 391,42 pg/ml [129,69-837,33 pg/ml] ve LGA grubu = 470,58 pg/ml [24,56- 1148,96], $p = 0,380$).

Tablo 14. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların annelerinin venöz kan speksin düzeylerinin karşılaştırılması

	Anne venöz kanı speksin (pg/ml)		<i>p</i> *
	Ort ± SS	Ortanca (min-maks)	
SGA (1)	249,79 ± 344,87	191,23 (15,63-1216,46)	0.0001 (1-2) (1-3)
AGA (2)	391,42 ± 220,55	347,77 (129,69-837,33)	
LGA (3)	470,58 ± 192,94	352,64 (24,56-1148,96)	

AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, *Kruskal-Wallis Varyans Analizi



Şekil 9. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların annelerinin venöz kan speksin düzeyleri

Çalışmamızda SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların kord kanı speksin düzeyi ile annelerin venöz kan speksin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptandı ($p = 0,0001$). Çalışmaya alınan tüm gruplardaki yenidoğanların annelerinin speksin düzeyi arttıkça, kord kanı speksin düzeylerinde artış olduğu saptandı (Tablo 15).

Tablo 15. Speksin düzeyinin kord kanı ve anne venöz kan ilişkisi

		Yenidoğan kord kanı speksin	
		r*	p
Anne venöz kan speksin	SGA	0,619	0,0001
	AGA	0,887	0,0001
	LGA	0,648	0,0001

AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek, * Spearman korelasyon katsayısı

Çalışmaya alınan yenidoğanların kord kanı leptin düzeyleri 0,58 ve 41,67 ng/ml arasında değişmekte olup ortalama $8,86 \pm 7,88$ ng/ml olarak saptandı. Çalışmaya alınan yenidoğanların annelerinin venöz kan leptin düzeyleri 1,73 ve 53,94 ng/ml arasında değişmekte olup ortalama $19,31 \pm 10,28$ ng/ml olarak saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. Yenidoğanların kord kanının ve annelerinin leptin düzeylerinin değerlendirilmesi

	Ort±SS	Ortanca (min-maks)
Kord kan leptin düzeyi (ng/ml)	$8,86 \pm 7,88$	6,50 (0,58- 41,67)
Anne leptin düzeyi (ng/ml)	$19,31 \pm 10,28$	19,59 (1,73- 53,94)

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Çalışmamızda SGA, AGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların kord kanındaki leptin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Yapılan çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre, SGA grubunda olan yenidoğanların kord kanı leptin

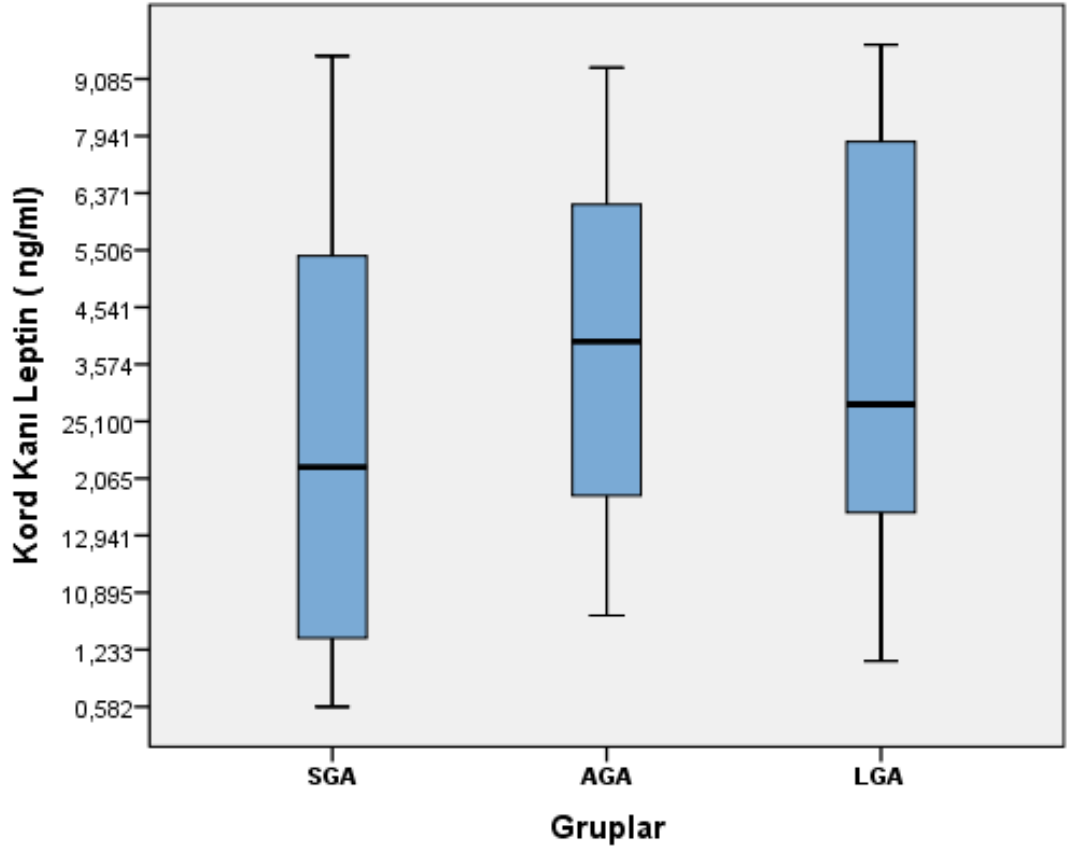
düzeyleri hem LGA grubundaki yenidoğanlara göre hem de AGA grubundaki yenidoğanlara göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı (SGA grubu = 5,91 ng/ml [0,58- 41,61 ng/ml] ve AGA grubu = 7,67 ng/ml [1,81- 25,1 ng/ml], p = 0,046 ve LGA grubu = 13,02 ng/ml [1,21- 35,41], p = 0,0001) (Tablo 17) (şekil 10).

Ayrıca, AGA grubunda olan yenidoğanların kord kanı leptin düzeyleri LGA grubundaki yenidoğanlara göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı (AGA grubu = 7,67 ng/ml [1,81- 25,1 ng/ml], LGA grubu = 13,02 ng/ml [1,21- 35,41], p = 0,035) (Tablo 17) (şekil 10).

Tablo 17. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların leptin düzeylerinin karşılaştırılması

	Kord kanı leptin (ng/ml)		p *
	Ort ± SS	Ortanca (min-maks)	
SGA (1)	5,91 ± 7,57	3,55 (0,58- 41,61)	0,046 (1-2)
AGA (2)	7,67 ± 5,05	6,35 (1,81- 25,1)	0,0001 (1-3)
LGA (3)	13,02 ± 8,88	9,76 (1,21- 35,41)	0,035 (2-3)

AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, * Kuruskal-Wallis Varyans Analizi



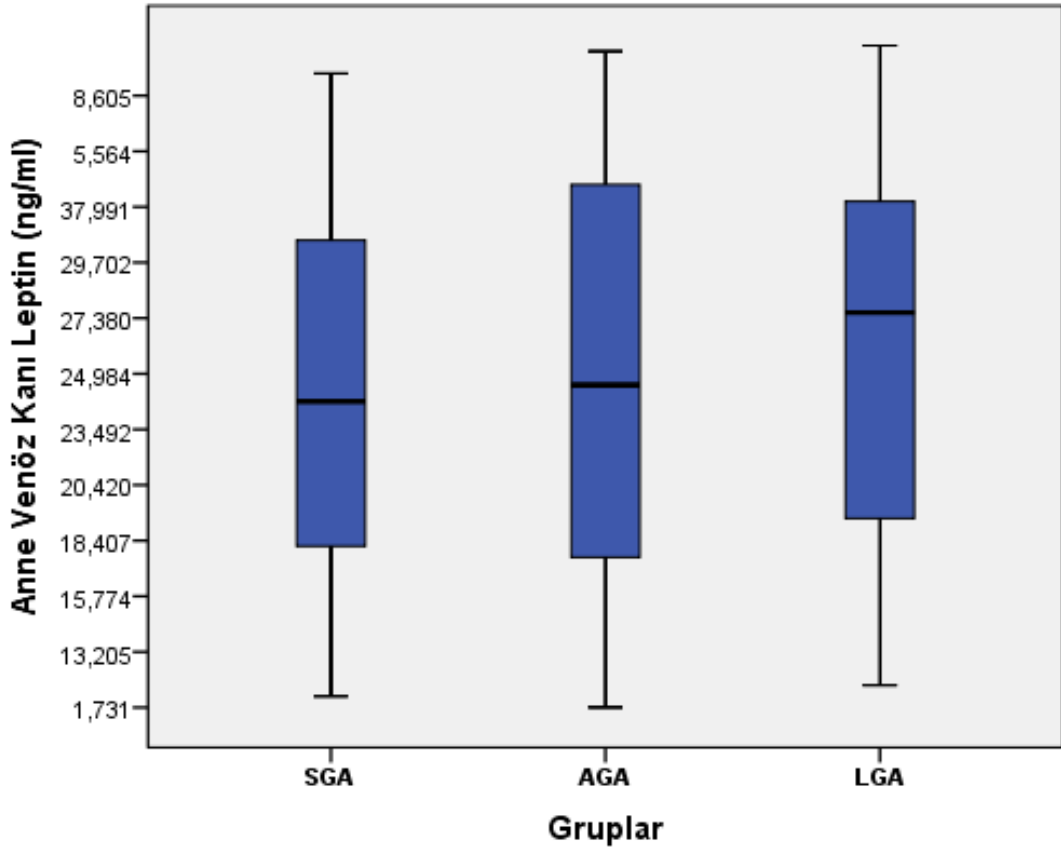
Şekil 10. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların kord kanı leptin düzeyleri

Çalışmamızda SGA, AGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların annelerinin venöz kan leptin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Yapılan çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre, SGA grubunda olan yenidoğanların annelerinin venöz kan leptin düzeyleri hem LGA grubundaki annelere göre hem de AGA grubundaki annelere göre farklı saptanmadı (SGA grubu = 19,18 ng/ml [4,97- 37,99 ng/ml], AGA grubu = 16,73 ng/ml [1,73- 40,54 ng/ml] ve LGA grubu = 22,03 ng/ml [3,34- 53,94], $p = 0,069$) (Tablo 18) (şekil 11).

Tablo 18. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların annelerinin venöz kan leptin düzeylerinin karşılaştırılması

	Anne venöz kanı leptin (ng/ml)		<i>p</i> *
	Ort ± SS	Ortanca (min-maks)	
SGA (1)	19,18 ± 8,39	20,38 (4,97- 37,99)	0,069
AGA (2)	16,73 ± 9,78	15,66 (1,73- 40,54)	
LGA (3)	22,03 ± 11,94	22,13 (3,34- 53,94)	

AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, * Kuruskal-Wallis Varyans Analizi



Şekil 11. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların annelerinin venöz kan leptin düzeyleri

Çalışmamızda SGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların kord kanı leptin düzeyi ile annelerin venöz kan leptin düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmadı ($p=0,640$, $p = 0,360$). Sadece AGA gruplarındaki yenidoğanların kord kanı leptin

düzeyle ile annelerin venöz kan leptin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptandı (p=0,005) (Tablo 19).

Tablo 19. Leptin düzeyinin kord kanı ve anne venöz kan ilişkisi

		Yenidoğan kord kanı leptin	
		r	p
Anne venöz kan leptin	SGA	0,076	0,640
	AGA	0,440	0,005
	LGA	0,149	0,360

AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek, * Spearman korelasyon katsayısı

Çalışmaya alınan yenidoğanların kord kanı visfatin düzeyleri 0,40 ve 2871 ng/ml arasında değişmekte olup ortalama $29,75 \pm 261,59$ ng/ml olarak saptandı. Çalışmaya alınan yenidoğanların annelerinin venöz kan visfatin düzeyleri 0,40 ve 8,56 ng/ml arasında değişmekte olup ortalama $3,03 \pm 2,12$ ng/ml olarak saptandı (Tablo 20).

Tablo 20. Yenidoğanların kord kanının ve annelerinin visfatin düzeylerinin değerlendirilmesi

	Ort±SS	Ortanca (min-maks)
Kord kan visfatin düzeyi (ng/ml)	29,75 ± 261,59	5,10 (0,40- 2871)
Anne visfatin düzeyi (ng/ml)	3,03 ± 2,12	3,20 (0,40- 8,56)

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

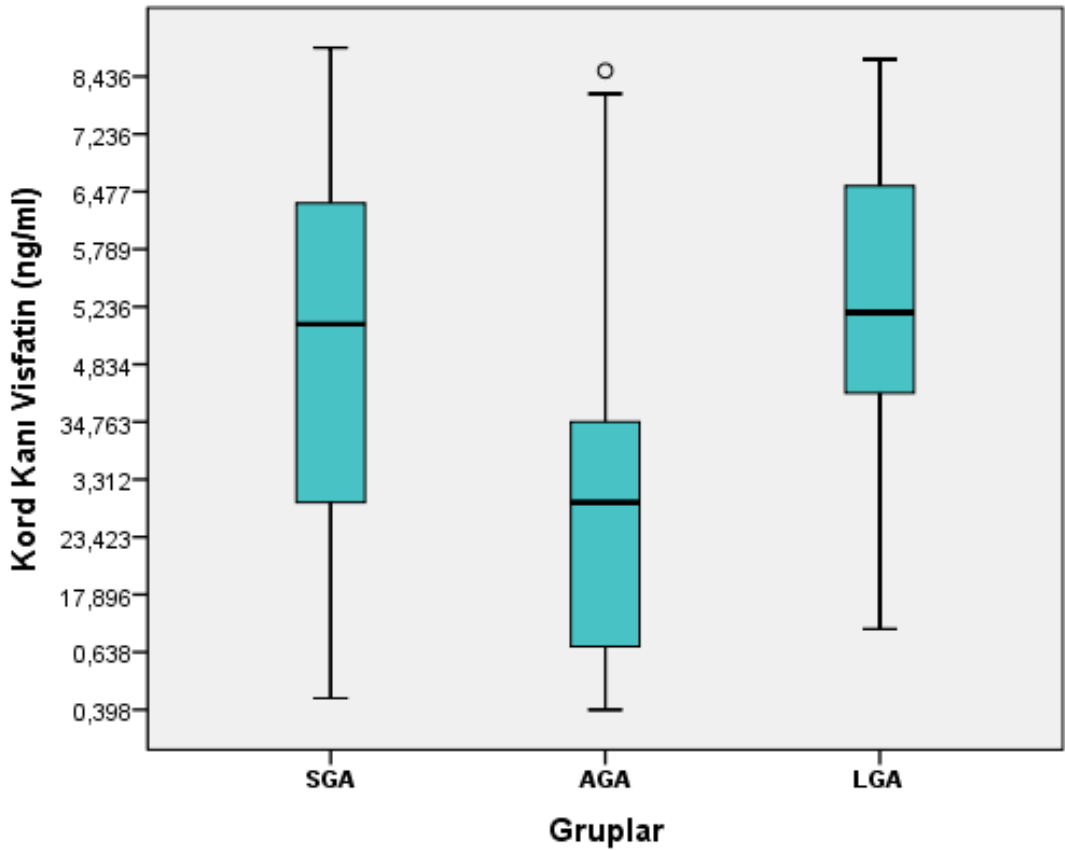
Çalışmamızda SGA, AGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların kord kanındaki visfatin düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı. Yapılan çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre, AGA grubunda olan yenidoğanların kord kanı visfatin düzeyleri hem LGA grubundaki yenidoğanlara göre hem de SGA grubundaki yenidoğanlara göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı (AGA grubu = 3,32 ng/ml [0,40- 8,64 ng/ml], SGA grubu = 79,3 ng/ml [0,49- 2871 ng/ml], p = 0,0001 ve LGA grubu = 6,65 ng/ml [2,87- 17,9 ng/ml], p = 0,0001) (Tablo 21) (şekil 12).

Çalışmamızda SGA-LGA gruplarındaki yenidoğanlar arasında ise, visfatin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. (SGA grubu = 79,3 ng/ml [0,49- 2871 ng/ml] ve LGA grubu = 6,65 ng/ml [2,87- 17,9 ng/ml], $p = 1,000$) (Tablo 21) (şekil 12).

Tablo 21. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

	Kord kanı visfatin (ng/ml)		p^*
	Ort \pm SS	Ortanca (min-maks)	
SGA (1)	79,3 \pm 452,77	6,02 (0,49- 2871)	0,0001 (1-2)
AGA (2)	3,32 \pm 2,34	3,21 (0,40- 8,64)	0,0001 (2-3)
LGA (3)	6,65 \pm 3,20	5,69 (2,87- 17,9)	1,000 (1-3)

AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, * Kuruskal-Wallis Varyans Analizi



Şekil 12. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların kord kanı visfatin düzeyleri

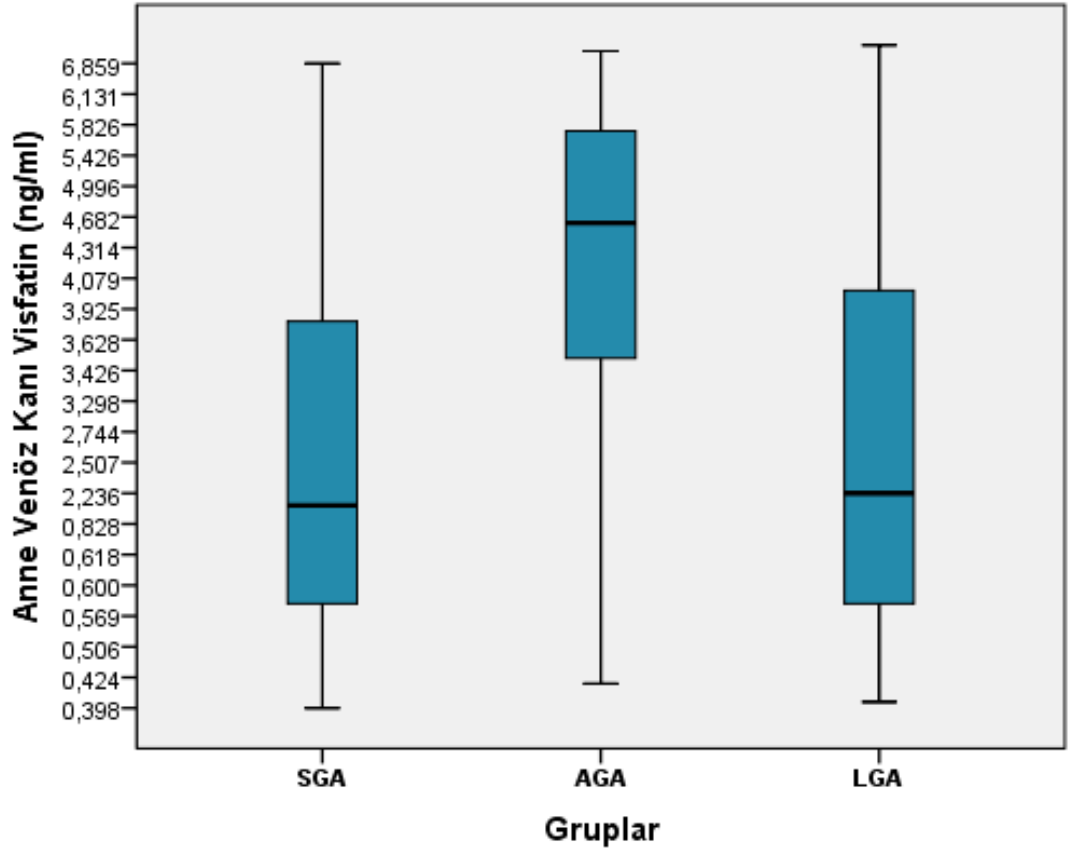
Çalışmamızda SGA, AGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların annelerinin venöz kan visfatin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Yapılan çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre, AGA grubunda olan yenidoğanların annelerinin venöz kan visfatin düzeyleri hem SGA grubundaki annelere göre hem de LGA grubundaki annelere göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı (AGA grubu = 4,48 ng/ml [0,42- 7,39 ng/ml], SGA grubu = 2,24 ng/ml [0,40- 6,86 ng/ml], p = 0,0001 ve LGA grubu = 2,40 ng/ml [0,41- 8,56 ng/ml], p = 0,0001) (Tablo 22) (şekil 13).

Çalışmamızda SGA-LGA gruplarındaki yenidoğanların annelerinin arasında ise, visfatin düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (SGA grubu = 2,24 ng/ml [0,40- 6,86 ng/ml] ve LGA grubu = 2,40 ng/ml [0,41- 8,56 ng/ml], p = 1,000) (Tablo 22) (şekil 13).

Tablo 22. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların annelerinin venöz kan visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

	Anne venöz kanı visfatin (ng/ml)		<i>p</i> [*]
	Ort ± SS	Ortanca (min-maks)	
SGA (1)	2,24 ± 1,88	1,55 (0,40- 6,86)	0,0001 (1-2)
AGA (2)	4,48 ± 1,58	4,44 (0,42- 7,39)	0,0001 (2-3)
LGA (3)	2,40 ± 2,14	1,66 (0,41- 8,56)	1,000 (1-3)

AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, * Kuruskal-Wallis Varyans Analizi



Şekil 13. AGA, SGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların annelerinin venöz kan visfatin düzeyleri

Çalışmamızda SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların kord kanı visfatin düzeyi ile annelerin venöz kan visfatin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptandı ($p = 0,004$). Çalışmaya alınan tüm gruplardaki yenidoğanların annelerinin visfatin düzeyi arttıkça, kord kanı visfatin düzeylerinde artış olduğu saptandı (Tablo 23).

Tablo 23. Visfatin düzeyinin kord kanı ve anne venöz kan ilişkisi

		Yenidoğan kord kanı visfatin	
		r	p
Anne venöz kan visfatin	SGA	0,382	0,015
	AGA	0,330	0,037
	LGA	0,447	0,004

AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek, * Spearman korelasyon katsayısı

Çalışmamızda SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile kord kanı speksin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 24).

Tablo 24. SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile yenidoğan kord kanı speksin düzeyi arasındaki ilişki

	Yenidoğan kord kanı speksin					
	SGA		AGA		LGA	
	r	p	r	p	r	p
Anne yaşı	-0,086	0,596	-0,233	0,149	-0,267	0,096
Doğum ağırlığı	0,172	0,288	0,214	0,185	-0,160	0,323
Doğum boyu	0,143	0,378	0,177	0,274	-0,254	0,113
Doğum baş çevresi	0,201	0,213	0,017	0,917	0,123	0,451
Kord kan gazı	0,047	0,776	0,114	0,483	-0,268	0,100

AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek,
* Spearman korelasyon katsayısı

Çalışmamızda SGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların visfatin ve leptin, annelerinin visfatin, leptin düzeyi ile yenidoğanların speksin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 25). AGA grubundaki yenidoğanların leptin, annelerinin visfatin ve leptin düzeyi ile yenidoğanların speksin düzeyi arasında ilişki saptanmazken, AGA grubundaki yenidoğanların visfatin düzeyleri ile speksin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptandı ($p = 0,039$). Çalışmaya alınan AGA grubundaki yenidoğanların visfatin düzeyi arttıkça, kord kanı speksin düzeylerinde de artış olduğu saptandı (Tablo 25).

Tablo 25. SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların ve annelerinin visfatin ve leptin düzeyleri ile yenidoğan speksin düzeyleri arasındaki ilişki

	Yenidoğan kord kanı speksin					
	SGA		AGA		LGA	
	r	p	r	p	r	p
Yenidoğan visfatin	-0,067	0,681	0,327	0,039	0,060	0,713
Anne visfatin	-0,195	0,231	-0,134	0,408	-0,006	0,973
Yenidoğan leptin	-0,016	0,924	-0,139	0,392	0,221	0,171
Anne leptin	-0,019	0,909	-0,234	0,146	0,038	0,814

AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek,
* Spearman korelasyon katsayısı

Çalışmamızda SGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile yenidoğanların annelerinin speksin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 26). Çalışmamızda AGA grubundaki yenidoğanların doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile speksin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 26). Sadece AGA grubundaki yenidoğanların anne yaşı ile yenidoğanların annelerinin speksin düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptandı ($p = 0,030$) (Tablo 26). Çalışmaya alınan AGA grubundaki yenidoğanların anne yaşı arttıkça, yenidoğanların annelerinin speksin düzeylerinde de düşüş olduğu saptandı (Tablo 26).

Tablo 26. SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile anne venöz kan speksin düzeyi arasındaki ilişki

	Anne venöz kan speksin					
	SGA		AGA		LGA	
	r	p	r	p	r	p
Anne yaşı	0,005	0,973	-0,344	0,030	-0,187	0,249
Doğum ağırlığı	0,193	0,233	0,229	0,155	-0,109	0,505
Doğum boyu	0,152	0,348	0,260	0,105	-0,095	0,561
Doğum baş çevresi	0,072	0,658	0,127	0,433	0,144	0,376
Kord kan gazı	0,005	0,975	0,083	0,610	-0,120	0,467

AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek, * Spearman korelasyon katsayısı

Çalışmamızda SGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların visfatin ve leptin, annelerinin visfatin, leptin düzeyi ile annelerin speksin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 27). AGA grubundaki yenidoğanların leptin, annelerinin visfatin ve leptin düzeyi ile annelerin speksin düzeyi arasında ilişki saptanmazken, AGA grubundaki yenidoğanların visfatin düzeyleri ile anne speksin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptandı ($p = 0,017$). Çalışmaya alınan AGA grubundaki yenidoğanların visfatin düzeyi arttıkça, anne venöz kan speksin düzeylerinde de artış olduğu saptandı (Tablo 27).

Tablo 27. SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların ve annelerinin visfatin ve leptin düzeyleri ile anne venöz kan speksin düzeyleri arasındaki ilişki

	Anne venöz kan speksin					
	SGA		AGA		LGA	
	r	p	r	p	r	P
Yenidoğan visfatin	-0,003	0,985	0,375	0,017	0,016	0,921
Anne visfatin	-0,150	0,356	-0,055	0,738	-0,256	0,111
Yenidoğan leptin	-0,019	0,909	-0,121	0,456	-0,111	0,496
Anne leptin	0,082	0,617	-0,243	0,131	-0,073	0,655

AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek, * Spearman korelasyon katsayısı

Çalışmamızda SGA grubundaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile kord kanı leptin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 28).

Çalışmamızda AGA grubundaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile kord kanı leptin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 28). Ancak, AGA grubundaki yenidoğanların doğum boyu ile yenidoğanların kord kanı leptin düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptandı ($p = 0,033$) (Tablo 28). Çalışmaya alınan AGA grubundaki yenidoğanların doğum boyu arttıkça, yenidoğanların kord kanı leptin düzeylerinde de düşüş olduğu saptandı (Tablo 28).

Çalışmamızda LGA grubundaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, boyu ve kord kan gazı değerleri ile kord kanı leptin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 28). Ancak, LGA grubundaki yenidoğanların doğum baş çevresi ile yenidoğanların kord kanı leptin düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptandı ($p = 0,008$) (Tablo 28). Çalışmaya alınan LGA grubundaki yenidoğanların doğum baş çevresi arttıkça, yenidoğanların kord kanı leptin düzeylerinde de düşüş olduğu saptandı (Tablo 28).

Tablo 28. SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile yenidoğan kord kanı leptin düzeyi arasındaki ilişki

	Yenidoğan kord kanı leptin					
	SGA		AGA		LGA	
	r	p	r	p	r	p
Anne yaşı	0,180	0,267	-0,085	0,601	0,115	0,480
Doğum ağırlığı	0,208	0,198	-0,174	0,284	-0,273	0,088
Doğum boyu	0,202	0,212	-0,338	0,033	-0,306	0,055
Doğum baş çevresi	0,104	0,522	0,077	0,636	-0,415	0,008
Kord kan gazı	0,062	0,709	-0,082	0,616	0,107	0,517

AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek,
* Spearman korelasyon katsayısı

Çalışmamızda SGA ve AGA gruplarındaki yenidoğanların visfatin ve speksin, annelerinin visfatin, speksin düzeyi ile yenidoğanların leptin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 29). LGA grubundaki yenidoğanların speksin, annelerinin visfatin ve speksin düzeyi ile yenidoğanların leptin düzeyi arasında ilişki saptanmazken, LGA grubundaki yenidoğanların visfatin düzeyleri ile leptin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptandı ($p = 0,041$). Çalışmaya alınan LGA grubundaki yenidoğanların visfatin düzeyi arttıkça, kord kanı leptin düzeylerinde düşüş olduğu saptandı (Tablo 29).

Tablo 29. SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların ve annelerinin visfatin ve speksin düzeyleri ile yenidoğan leptin düzeyleri arasındaki ilişki

	Yenidoğan kord kanı leptin					
	SGA		AGA		LGA	
	r	p	r	p	r	p
Yenidoğan visfatin	-0,263	0,100	-0,037	0,821	-0,325	0,041
Anne visfatin	-0,254	0,114	-0,018	0,913	0,108	0,506
Yenidoğan speksin	-0,016	0,924	-0,139	0,392	0,221	0,171
Anne speksin	-0,019	0,909	-0,121	0,456	-0,111	0,496

AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek,
* Spearman korelasyon katsayısı

Çalışmamızda SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile yenidoğanların annelerinin leptin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 30).

Tablo 30. SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile anne venöz kan leptin düzeyi arasındaki ilişki

	Anne venöz kan leptin					
	SGA		AGA		LGA	
	r	p	r	p	r	p
Anne yaşı	-0,013	0,934	-0,148	0,362	-0,191	0,238
Doğum ağırlığı	-0,050	0,760	-0,123	0,451	0,179	0,268
Doğum boyu	-0,058	0,722	-0,111	0,496	0,133	0,412
Doğum baş çevresi	0,064	0,695	0,160	0,324	-0,060	0,712
Kord kan gazı	-0,109	0,507	-0,189	0,242	0,207	0,205

AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek, * Spearman korelasyon katsayısı

Çalışmamızda SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların visfatin ve speksin, annelerinin visfatin, speksin düzeyi ile annelerin leptin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 31).

Tablo 31. SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların ve annelerinin visfatin ve speksin düzeyleri ile anne venöz kan leptin düzeyleri arasındaki ilişki

	Anne venöz kan leptin					
	SGA		AGA		LGA	
	r	p	r	p	r	p
Yenidoğan visfatin	-0,282	0,078	-0,107	0,512	0,234	0,147
Anne visfatin	-0,292	0,068	0,249	0,121	0,135	0,406
Yenidoğan speksin	-0,019	0,909	-0,234	0,146	0,038	0,814
Anne speksin	0,082	0,617	-0,243	0,131	-0,073	0,655

AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek, * Spearman korelasyon katsayısı

Çalışmamızda SGA grubundaki yenidoğanların doğum ağırlığı, boyu ve kord kan gazı değerleri ile kord kanı visfatin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 32). Ancak, SGA grubundaki yenidoğanların anne yaşı ile yenidoğanların

kord kanı visfatin düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptandı ($p=0,039$) (Tablo 32). Çalışmaya alınan SGA grubundaki yenidoğanların anne yaşı arttıkça, yenidoğanların kord kanı visfatin düzeylerinde de artış olduğu saptandı (Tablo 32). Ayrıca, SGA grubundaki yenidoğanların baş çevresi ile yenidoğanların kord kanı visfatin düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptandı ($p=0,023$) (Tablo 32). Çalışmaya alınan SGA grubundaki yenidoğanların doğum baş çevresi arttıkça, yenidoğanların kord kanı visfatin düzeylerinde düşüş olduğu saptandı (Tablo 32).

Çalışmamızda AGA grubundaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile kord kanı visfatin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 32).

Çalışmamızda LGA grubundaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile kord kanı visfatin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 32). Ancak, LGA grubundaki yenidoğanların doğum boyu ile yenidoğanların kord kanı visfatin düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptandı ($p = 0,001$) (Tablo 32). Çalışmaya alınan LGA grubundaki yenidoğanların doğum boyu arttıkça, yenidoğanların kord kanı visfatin düzeylerinde de artış olduğu saptandı (Tablo 32).

Tablo 32. SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile yenidoğan kord kanı visfatin düzeyi arasındaki ilişki

	Yenidoğan kord kanı visfatin					
	SGA		AGA		LGA	
	r	p	r	p	r	p
Anne yaşı	0,327	0,039	0,049	0,763	-0,060	0,715
Doğum ağırlığı	-0,044	0,788	0,237	0,141	0,168	0,301
Doğum boyu	-0,056	0,732	0,104	0,523	0,511	0,001
Doğum baş çevresi	-0,358	0,023	-0,117	0,471	-0,078	0,634
Kord kan gazı	0,101	0,539	0,259	0,107	-0,108	0,511

AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek, * Spearman korelasyon katsayısı

Çalışmamızda SGA grubundaki yenidoğanların speksin ve leptin, annelerinin speksin, leptin düzeyi ile yenidoğanların visfatin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 33).

Çalışmamızda AGA grubundaki yenidoğanların ve annelerinin leptin düzeyi ile yenidoğanların visfatin düzeyi arasında ilişki saptanmazken, AGA grubundaki yenidoğanların visfatin düzeyleri ile yenidoğan ve anne speksin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptandı (sırasıyla $p = 0,039$ ve $p = 0,017$) (Tablo 33). Çalışmaya alınan AGA grubundaki yenidoğanların visfatin düzeyi arttıkça, yenidoğan kord kanı ve anne venöz kan speksin düzeylerinde de artış olduğu saptandı (Tablo 33).

Çalışmamızda LGA grubundaki yenidoğanların speksin, annelerinin speksin ve leptin düzeyi ile yenidoğanların visfatin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 33). Ancak LGA grubundaki yenidoğanların visfatin düzeyleri ile yenidoğan leptin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptandı ($p = 0,041$) (Tablo 33). Çalışmaya alınan LGA grubundaki yenidoğanların visfatin düzeyi arttıkça, yenidoğan kord kanı leptin düzeylerinde düşüş olduğu saptandı (Tablo 33).

Tablo 33. SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların ve annelerinin leptin ve speksin düzeyleri ile yenidoğan visfatin düzeyleri arasındaki ilişki

	Yenidoğan kord kanı visfatin					
	SGA		AGA		LGA	
	r	p	r	p	r	p
Yenidoğan leptin	-0,263	0,100	-0,037	0,821	-0,325	0,041
Anne leptin	-0,282	0,078	-0,017	0,512	-0,234	0,147
Yenidoğan speksin	-0,067	0,681	0,327	0,039	0,060	0,713
Anne speksin	-0,003	0,985	0,375	0,017	0,016	0,921

AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek, * Spearman korelasyon katsayısı

Çalışmamızda SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile yenidoğanların annelerinin visfatin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 34).

Tablo 34. SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile anne venöz kan visfatin düzeyi arasındaki ilişki

	Anne venöz kan visfatin					
	SGA		AGA		LGA	
	r	p	r	p	r	p
Anne yaşı	-0,123	0,450	0,061	0,711	0,037	0,822
Doğum ağırlığı	-0,166	0,306	-0,121	0,458	0,057	0,726
Doğum boyu	-0,289	0,070	0,001	0,994	0,039	0,812
Doğum baş çevresi	-0,172	0,289	-0,042	0,796	-0,138	0,395
Kord kan gazı	-0,138	0,402	-0,137	0,398	-0,033	0,844

AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek, * Spearman korelasyon katsayısı

Çalışmamızda SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların leptin ve speksin, annelerinin leptin ve speksin düzeyi ile annelerin visfatin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 35).

Tablo 35. SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların ve annelerinin leptin ve speksin düzeyleri ile anne venöz kan visfatin düzeyleri arasındaki ilişki

	Anne venöz kan visfatin					
	SGA		AGA		LGA	
	r	p	r	p	r	p
Yenidoğan leptin	-0,254	0,114	-0,018	0,913	0,108	0,506
Anne leptin	-0,292	0,068	0,249	0,121	0,135	0,406
Yenidoğan speksin	-0,194	0,231	-0,134	0,408	-0,006	0,973
Anne speksin	-0,150	0,356	-0,055	0,738	-0,256	0,111

AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek, * Spearman korelasyon katsayısı

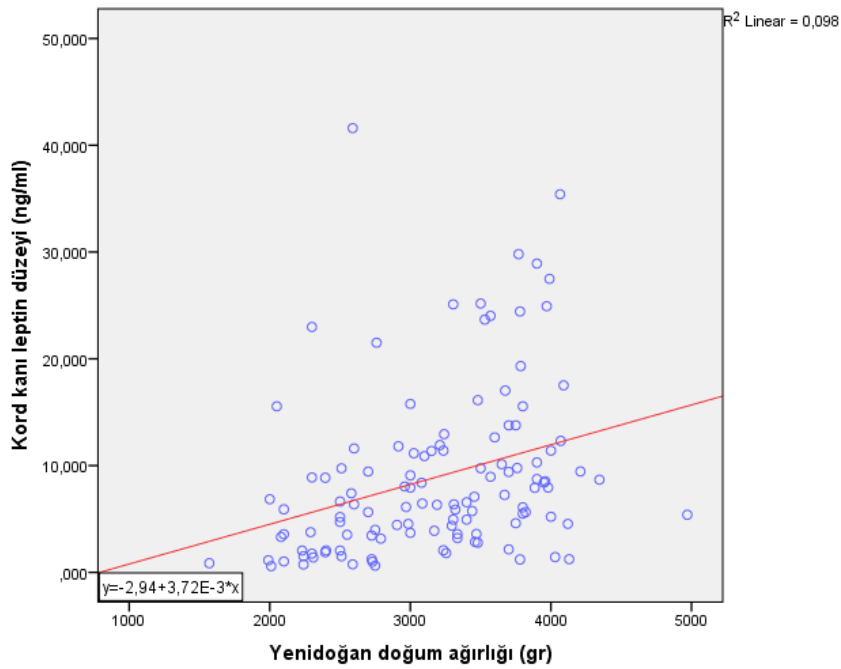
Çalışmaya alınan yenidoğanların doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi ile yenidoğanların kord kanı speksin ve yenidoğan kord kanı leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($p = 0,0001$). Çalışmaya alınan yenidoğanların doğum

ağırlığı, boyu ve baş çevresi arttıkça, yenidoğan kord kanı speksin düzeylerinde ve yenidoğan kord kanı leptin düzeylerinde de artış olduğu saptandı (Şekil 14-15) (Tablo 36). Fakat çalışmaya alınan yenidoğanların doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi ile yenidoğanların kord kanı visfatin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Şekil 16)(Tablo 36).

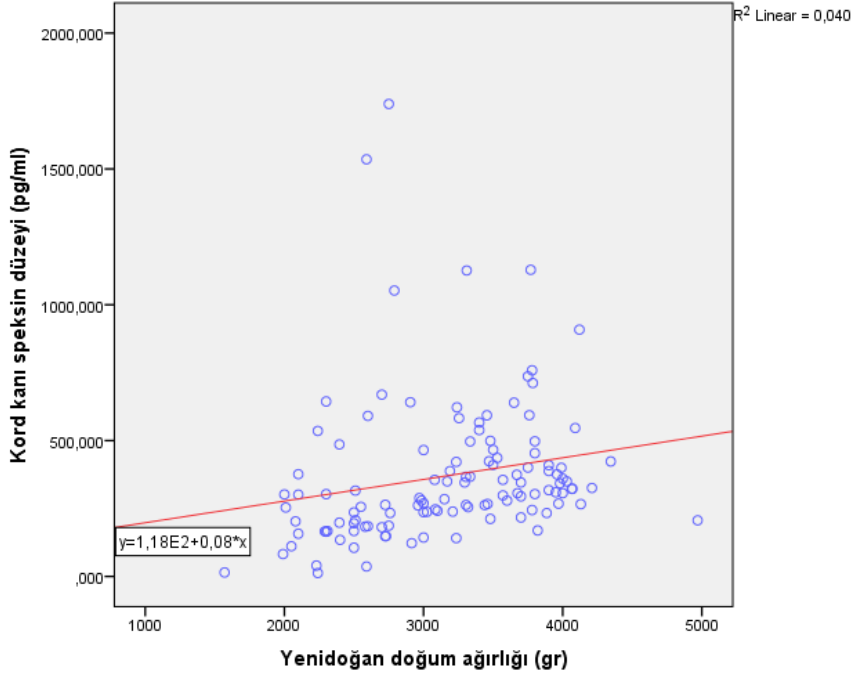
Tablo 36. Çalışmaya alınan yenidoğanların doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi ile yenidoğanların kord kanı speksin, leptin ve visfatin düzeyleri arasındaki ilişki

	Kord kanı speksin		Kord kanı leptin		Kord kanı visfatin	
	r	p	r	p	r	p
Doğum ağırlığı	0,417	0,0001	0,404	0,0001	0,045	0,628
Doğum boyu	0,363	0,0001	0,293	0,001	0,074	0,421
Doğum baş çevresi	0,375	0,0001	0,314	0,0001	-0,124	0,178

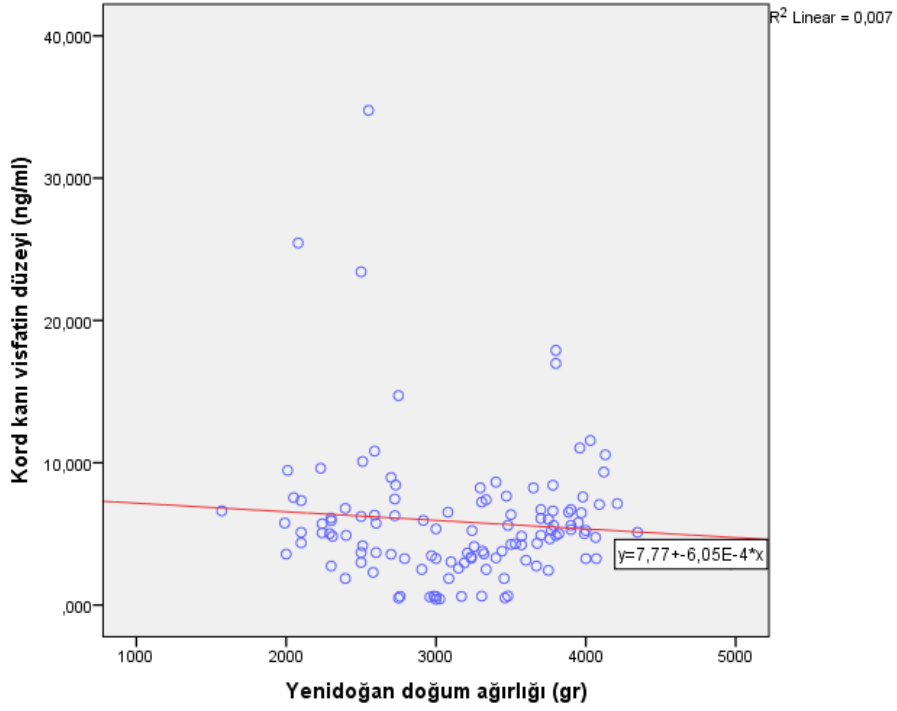
AGA: Gebelik yaşına göre uygun bebek, LGA: Gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: Gebelik yaşına göre küçük bebek,
* Spearman korelasyon katsayısı



Şekil 14. Çalışmaya alınan tüm yenidoğanların doğum ağırlığı ile yenidoğan kord kanı leptin düzeyleri korelasyonu



Şekil 15. Çalışmaya alınan tüm yenidoğanların doğum ağırlığı ile yenidoğan kord kanı speksin düzeyleri korelasyonu



Şekil 16. Çalışmaya alınan tüm yenidoğanların doğum ağırlığı ile yenidoğan kord kanı visfatin düzeyleri korelasyonu

5. TARTIŞMA

Bir yenidoğanın doğum kilosu, gebelik dönemi sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan en önemli antropometrik ölçüm olmasının yanısıra perinatal mortalite ve morbiditede en önemli belirleyicilerden de biridir. Bu basit ağırlık ölçümünün, doğum sonrası olası tüm test ve değerlendirmeler ile karşılaştırıldığında, fetal sağlığın çok iyi bir göstergesi olduğu zamanla daha net anlaşılmıştır. Günümüzde toplumda yaygın görülen pek çok kronik hastalığın yaşamın erken dönemindeki maruziyetlere olan adaptasyonlardan kaynaklandığı bilgisi endokrin programlama üzerindeki ilgiyi önemli ölçüde artırmıştır. Başlangıçta iskemik kalp hastalığı nedeniyle olan ölüm riskinin kişinin doğum ağırlığıyla ilişkisinin gözlemlenmesinin ardından benzer ilişkiler inme, tip 2 DM ve dislipidemi gibi hastalıklarda da bulunmuştur (142).

Obezite, küresel bir sağlık sorunudur ve bir dizi kronik hastalıklar için risk faktörüdür (143). Annelerin obez olması ile yenidoğan bebeklerin sağlık sorunları arasında bir ilişki olduğu bildirildiği için doğurganlık çağındaki kadınlar arasında görülen obezite oranlarındaki artış endişe vericidir. Fetüs üzerindeki intrauterin olumsuz olayların, yaşamın ilerleyen dönemlerinde hastalık riski üzerinde etkiye sahip olduğu, fetüsün hayatta kalma şansını artırmak için olumsuz bir intrauterin ortama adaptasyon yaptığı “erken yaşam programlama” olarak bilinen bir süreç olduğu iyi bilinmektedir (144). Hayatın erken döneminde görülen yaşama uyum değişiklikleri, yaşın ilerlemesiyle birlikte uyumsuz hale gelir ve obezite, diyabet ve hipertansiyon gibi bir dizi kronik hastalık oluşma riskini artırır (145).

İntrauterin büyüme hakkında yapılmış olan çalışmalar, beyaz yağ dokusunun çok aktif bir endokrin organ olduğu ve adipositokinler olarak adlandırılan, metabolizma, enerji dengesi ve büyümeyi kontrol eden önemli bir grup hormon salgıladığını göstermiştir (2). Olumsuz intrauterin çevre, adipoz doku miktar ve fonksiyonu üzerinde erişkin yaşlara uzanan, uzun dönem etkilere neden olabilir (85). Fetal adipoz doku gelişimi transkripsiyon faktörleri, besinler ve adipositokinlerin bir dizi kompleks etkileşimi ile düzenlenmektedir. Leptin ve visfatin hayatın erken dönemlerinden itibaren direkt veya indirekt olarak yağ, kas ve karaciğer üzerinde etki gösterir. Bu adipositokinler fetal hayatta adipositler ve plasenta tarafından

eksprese edilmekte ve salınmakta olup obezite, hipertansiyon, insülin direnci ve tip 2 diabetes mellitus gibi kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların etyopatogenezinde önemli rol oynuyor olabilirler (3).

Kahverengi yağ dokusu termogenez ve enerji metabolizmasında önemlidir. Yenidoğan döneminde kahverengi yağ dokusu miktarı fazladır (146). IUBG, fetal büyüme bozukluklarından fetal yağ dokusu değişikliklerine, makrozomiye, kalıcı hormonal değişikliklere ve ilerleyen yıllarda obezite ve insülin direncine yol açabilir (147, 148). IUBG bebekleri doğumda büyümeye yardım eden yüksek insülin duyarlılığına sahiptir ve doğum sonrası dönemde hızlı büyümeden sonra insülin direncine yatkındır (149). Bununla birlikte, LGA bebekler, yüksek yağ oranı ve azalmış insülin duyarlılığı geliştirdikleri için yaşamın ilerleyen dönemlerinde obezite ve kardiyovasküler hastalıklara yatkındır (150).

Çalışmamızda AGA, SGA, LGA'lı yenidoğanların kord kanından leptin, visfatin ve speksin düzeyleri ölçülmüş ve gruplar arası düzeyler karşılaştırılmış, antropometrik ölçümlerle ve birbirleri ile korelasyon analizleri yapılmıştır. Ayrıca yenidoğanların annelerinde venöz kan leptin, visfatin ve speksin düzeyleri ölçülmüş ve gruplar arası düzeyler karşılaştırılmış ve birbirleri ile korelasyon analizleri yapılmıştır.

Leptin fetal kord kanında gestasyonun 18'inci haftasından itibaren saptanır. 34 haftaya kadar konsantrasyonu düşüktür. 34. haftadan itibaren leptin konsantrasyonu artmaya başlar (81). Term yenidoğanlarda umblikal leptin düzeyleri ile plasental ağırlık ve fetal büyüme göstergeleri olan vücut ağırlığı, boy, baş çevresi, ponderal indeksi, adipozite ve kemik mineral içeriği arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir.

Çalışmamızda gruplar arası kord kanı leptin düzeyleri anlamlı fark göstermektedir. Yapılan çoklu karşılaştırmada SGA grubu kord kanı leptin düzeyi hem AGA hem de LGA gruplarından anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca AGA grubunda leptin düzeyi LGA grubundan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

Daha önceki çalışmalar makrozomik yenidoğanlarda kontrollere veya SGA yenidoğanlara göre daha yüksek kord kanı leptin düzeyleri (151), gelişme geriliği olan yenidoğanlarda ise daha düşük kord kanı leptin seviyesi ve mRNA seviyesinde azalmış leptin gen ekspresyonu bildirmiştir (151, 152, 153).

Karakosta ve ark.'nın 2010 yılında kord kanında leptin düzeyinin antropometrik ölçümlerle olan ilişkisine dair yapılan metaanalizde 44 çalışma değerlendirmeye dahil edilmiştir (154). Metaanalize dahil edilen tüm çalışmalarda leptin seviyesi ile doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon bildirilmiş olup kombine korelasyon katsayısı (r) 0,46 olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamız da bu metaanaliz sonuçlarıyla uyumlu olup doğum ağırlığı, doğum boyu ve baş çevresi ile kord kanı leptin seviyesi pozitif ilişki bulunmuştur (p = 0,0001; r = 0,404). Bu bulgu, iştah ve metabolizmanın düzenlenmesinde leptinin doğumdan sonraki ilk günlerde vücut ağırlığında değişikliklere yol açabilen ve beslenme durumunun bir göstergesi olabileceği diğer çalışmalarda gösterilmiştir (155, 156, 157, 158, 159, 160). Ökdemir ve ark. leptin düzeyleri ile maternal kilo alımı ve yenidoğan antropometrik ölçümleri arasındaki ilişkileri incelemek için 84 anne ve yenidoğanları üzerinde bir çalışma yürütmüştür. Bu çalışma, bizim çalışmamızda olduğu gibi yenidoğanlarda leptin düzeylerinin doğum ağırlığına göre önemli ölçüde değiştiğini göstermiştir (p = 0,013) (161). Yine aynı şekilde Stefaniak ve ark.'da benzer şekilde doğum ağırlığı ile kordon kanı leptin düzeyi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu saptamışlardır (p=0,0001) (162). Stefaniak ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada maternal serum ve kordon kanı leptin konsantrasyonları arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (r = 0,37; p = 0,00) (162). Çalışmamızda da benzer şekilde yenidoğan kord kanı leptin düzeyi ile annelerinin venöz kan leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (r = 0,20; p = 0,023). Bununla birlikte çalışmamızda doğum kilosuna göre gruplara ayrılarak ayrı ayrı korelasyon analizlerine bakıldığında SGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların kord kanı leptin düzeyi ile annelerin venöz kan leptin düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmadı (p = 0,640, p = 0,360), AGA gruplarındaki yenidoğanların kord kanı leptin düzeyi ile annelerin venöz kan leptin düzeyleri arasında ise pozitif bir korelasyon saptandı (p = 0,005). Ayrıca kord kanı leptin düzeyi ile anne VKİ (r = 0,23; p = 0,01) ve doğum öncesi anne kilosu (r = 0,26; p = 0,004) arasında pozitif korelasyon bulundu. Ancak

anne leptin düzeyi ile VKİ ve kilosu arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Marino-Ortega ve ark. ise gebelik sırasında anne leptin kan düzeyleri ile kilo artışı arasında güçlü bir ilişki olduğunu gözlemlemiştir (163). Shroff ve ark. sadece maternal leptin düzeyleri ile VKİ arasında orta düzeyde bir korelasyon göstermiştir (164). Gebe kadınlarda bu tutarsız gözlemler, maternal VKİ ve leptin düzeyleri arasındaki ilişkinin belirgin olmadığını ve gebeliğin diğer faktörleri veya komplikasyonlarının leptin düzeylerini etkileyebileceğini düşündürmektedir (165). Gebeliğin bazı komplikasyonlarında leptin düzeylerini belirlemek ve leptin ölçümlerinin gebelik patolojilerinin bir belirleyicisi olarak potansiyel kullanımlarını değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuçlar maternal serum leptin düzeyleri ile obezite, kord kan leptin düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Visseral yağ dokusu kütesinin artması, insülin direncine bağlı metabolik bozukluklarla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Yağ dokusu biyolojik olarak aktif maddeler üreten aktif bir endokrin olarak kabul edilir (3). Visfatin proinflamatuvar etkileri olan visseral yağ adipositokindir (166).

Bu çalışma, üç çalışma grubunun (SGA, AGA ve LGA) kordon kanındaki visfatin düzeylerinin belirlenmesi ve özellikle doğum kilosu ile korelasyonun yanı sıra diğer parametreler ile arasındaki korelasyonu da içerir. Ek metabolik ve kardiyovasküler risk içermeyen, morbiditesi olmayan annelerden doğan term yenidoğanlarından örnekler toplanmıştır. Bu örneklem grubundaki yeni adipokinlerin karakterizasyonu hem kilo alımı hem de metabolik komorbiditeler için yüksek riskli profil oluşturmaya yardımcı olabilir; bununla birlikte, gruplar arasındaki farklar metabolik riski değerlendirmeyi amaçlayan uzun vadeli çalışmalara visfatinin dahil edilmesini gerektirir.

Doğumda gerçekleştirilen kordon kanı ölçümleri, yenidoğan döneminde yapılan ölçümlerin aksine, intrauterin ortamın bir yansımasıdır. AGA ve IUBG olan iki yenidoğan grubu inceleyen Malamistsi-Puchner tarafından yapılan çalışmada olduğu gibi, preeklampsi, gestasyonel diyabet, hipotiroidizm ve sigara alışkanlığı olan annelerin yenidoğanları dahil olmak üzere, iki çalışma grubu kord kanında

visfatin düzeylerinde anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir. Ancak, IUBG olan grupta doğumdan sonraki birinci ve dördüncü günde kan dolaşımında yüksek visfatin düzeyleri rapor ettiler ama bu intrauterin ortamın bir yansıması olarak görülmemiştir (9). Benzer şekilde Mazaki-Tovi ve ark. tarafından, normotansif annelerin term AGA ve SGA yenidoğanlarında kordon kanı visfatin konsantrasyonlarında hiçbir fark olmadığı bildirilmiştir (167). Aynı şekilde Estrada-Zúñiga ve ark. 128 yenidoğan üzerinde yaptığı çalışmada kordon kanı visfatin düzeyleri ile doğum kilosuna göre ayrılan gruplar arasında fark olmadığı tespit edildi (168).

Meral ve ark. doğum ağırlığına göre sınıflandırılmış üç çalışma grubunda (SGA, AGA ve LGA) morbiditesi olmayan annelerin çocukları dahil edilerek yaptıkları çalışmada LGA yenidoğanların SGA yenidoğanlara göre ve SGA yenidoğanların AGA yenidoğanlara göre daha yüksek konsantrasyonlarda visfatin düzeyi olduğunu bildirmişlerdir (8). Ayrıca, Shang ve ark. IUBG'li yenidoğanlarda visfatin düzeylerinin makrozomili kontrol grubu yenidoğanlara kıyasla arttığını bildirmiştir (169). Çekmez ve ark. yaptıkları çalışmada ise kord visfatin düzeyi, SGA grubundaki yenidoğanlarda AGA gruplarına göre hafifçe daha yüksek olarak rapor edilmiştir (114). Bizim çalışmamızda ise morbiditesi olmayan annelerden doğan yenidoğanlar arasında visfatin düzeyleri açısından AGA grubundaki yenidoğanların kord visfatin düzeyi hem LGA hem SGA grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptandı.

SGA yenidoğanlarda dolaşımdaki yüksek visfatin konsantrasyonları, hipoksiye bağlı faktör-la bağımlı bir mekanizma ile inflamasyonda ve hipoksidede up regüle olmasından kaynaklanabilir (9). IUBG olan yenidoğanlar kronik intrauterin hipoksiye maruz kalırlar. Ayrıca, çalışmalarda düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların baskın visfatin kaynağı olan visseral yağ depolarında artış olabileceği öne sürülmüştür (7). Ek olarak, dolaşımdaki visfatin düzeylerinin insülin direnci durumlarında daha yüksek olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. IUBG yenidoğanlarında artmış serum visfatin seviyesi, yaşamın ilerleyen dönemlerinde insülin direncine yol açan mekanizmanın bir parçası olabilir (9). Daha önce yapılan bir çalışmada, visfatinin yaşamın ilerleyen dönemlerinde insülin direncinin gelişimi için erken bir belirteç olabileceğini ve IUBG olan yenidoğanların gelecekteki

metabolik sendrom gelişimi için prognostik bir değere sahip olabileceğini ileri sürmüştür (8).

Bu çalışmada, LGA grubundaki kordon kanı visfatin konsantrasyonları AGA yenidoğanlarına göre önemli ölçüde artmıştır. Visfatin visseral yağ dokusunda üretilir, LGA yenidoğanlarında artmış visseral yağ miktarı bu yükselmenin arkasındaki neden olabileceği düşünülmektedir (7). Aksine, daha önceki çalışmalar visfatinin LGA'da IUBG olan yenidoğanlardan daha düşük olduğunu bulmuşlardır (115, 116), bir diğer çalışma ise kord kanı visfatin konsantrasyon seviyeleri ve LGA yenidoğanların doğum ağırlığı arasında anlamlı olmayan bir ilişki bulmuştur (8).

LGA ve SGA yenidoğanların artmış intrauterin visfatin konsantrasyonlarının, daha sonraki yaşamı boyunca insülin direnci potansiyellerindeki rolünün hala araştırılması gerekmektedir. Bu yenidoğanlarda glikoz hemostazında bir düzensizlik aramada visfatini bir marker olarak kullanmak için daha fazla araştırmaya gerek vardır. Çalışmamızda bu gruplardaki yenidoğanların daha sonraki takiplerindeki kilo alımı ve visfatin düzeyleri hakkında araştırma yapılmamıştır.

NPQ olarak da adlandırılan speksin, biyolojik aktivitesi ilk kez Walewski ve arkadaşları tarafından tanınmıştır (121). Speksinin, galanın reseptörü 2/3 (GALR2/3) için doğal bir ligand olduğu kanıtlanmıştır (124). Klasik bir nöropeptid olan galanın, beslenme ve enerji homeostazı, ozmotik düzenleme ve su alımı, ağrı, rejenerasyon ve nöron yenilenmesi, Alzheimer hastalığı, serebral iskemi ve inme, epilepsi, anksiyete bozuklukları gibi çok sayıda fizyolojik ve patofizyolojik süreçler üzerinde bir etkiye sahiptir (125). Speksin ayrıca gıda alımını inhibe eder, vücut ağırlığını azaltır, gastrointestinal motiliteyi artırır ve obez hastalarda leptin ile negatif korelasyon gösterir (141).

Speksin hipotalamus, pons, serebral korteks, böbrekler, overler, tiroid, ön hipofiz, mide, adrenal bezler, pankreas ve visseral yağ dokusunda üretilir (127). Karaca ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, serum speksin düzeyleri tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre azalmış saptanmıştır (139). Ayrıca, çalışma, speksin seviyelerinin glisemik parametreler, lipitler, vücut kitle indeksi, kortizol veya tiroid uyarıcı hormon seviyeleri ile ilişkili olmadığını, ancak

gestasyonel diyabetes mellitusta (GDM) arttığı bildirilmiştir (139). Tip 1 ve 2 diyabet ve GDM, karbonhidrat toleransının bozulduğu hastalıklardır ve speksinin karbonhidrat metabolizmasının bozulduğu hastalıklardan etkilendiği düşünülmektedir. Bununla birlikte, tip 1 ve 2 diyabette speksin azalırken, GDM'li hastalarda artmasının nedeni net değildir. Yavuzkir ve arkadaşlarının yeni yaptıkları bir çalışmada, GDM'li hastalarda maternal ve göbek kordon kanı speksin düzeyleri bakılmıştır (170). Bu çalışmanın sonucunda GDM varlığında speksin düzeyinin arttığını ve GDM diyetle kontrol edildiğinde ise azaldığını saptamışlardır. Bununla birlikte bu çalışmanın asıl amacının dışında olan bebeklerin doğum ağırlığına bakıldığında, GDM'li annelerden doğan bebeklerin ağırlıkları ($3.47 \pm 0,3$ kg), kontrol grubundaki ($3.09 \pm 0,3$ kg) annelerden doğan bebeklerin ağırlığından anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (170). Bizim çalışmamızda SGA, AGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların kord kanındaki speksin düzeyleri ve annelerinin venöz kan speksin düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı. Yapılan çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre, SGA grubunda olan yenidoğanların kord kanı ve annelerinin venöz kan speksin düzeyleri hem LGA grubundaki göre hem de AGA grubundaki göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı. Çalışmamızda SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların kord kanı speksin düzeyi ile annelerin venöz kan speksin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptandı. Ayrıca çalışmaya alınan yenidoğanların doğum ağırlığı ile yenidoğanların kord kanı speksin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu ve yenidoğanların doğum ağırlığı arttıkça, yenidoğan kord kanı speksin düzeylerinde artış olduğu saptandı. Bizim çalışmamızda GDM'li anne bebekleri çalışmaya dahil edilmemiştir. Daha önceki çalışmalarda GDM'li anne bebeklerinde speksin düzeyinin düşük saptanması GDM hastalığının tespiti dışında, bu tanıya sahip annelerin bebeklerinin kilo alımının az olması nedeniyle speksin düzeyinin düşük olduğunu düşündürmektedir. Bu yönüyle ek hastalıkların ekarte edilip yenidoğanları kilolarına göre gruplara ayıran çalışmamızın sonuçları istatistiksel açıdan anlamlı ve önemi büyüktür. Ayrıca benzer şekilde Akbaş ve arkadaşları GDM'li kadınlarda speksin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmış ve tahmini fetal ağırlık ile speksin arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (171). Fakat çalışmada tahmini fetal ağırlıkların düşük olduğu ve doğum ağırlıklarının belirtilmemiştir. Son trimesterde fetal ağırlığın değişebileceği ve

kilo kazanımının GDM'li anne bebeklerinde daha fazla olabileceği düşünöldüğünde bu speksin düzeylerinin yenidoğan kilosundan etkilenip etkilenmediği belirsizliğini korumaktadır.

Çalışmamızda SGA, LGA ve AGA gruplarındaki yenidoğanların izleminde kilo alımları ve daha sonraki zamanda speksin kan kontrolü yapılmamıştır. Kilo alımının speksin düzeyini nasıl etkileyeceği ile ilgili bir bilgiye bu çalışmada bakılmamıştır. Daha sonraki çalışmalarda doğumda kord kanının yanı sıra büyüme döneminde kilo alımı ile speksin düzeyinin nasıl etkilendiği incelenebilir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada; Eylül 2019 – Nisan 2020 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (PAÜTFH) bünyesinde doğan SGA, AGA, LGA özeliğine sahip 40 yenidoğan ve bu yenidoğanların anneleri çalışmaya alındı ve değerlendirildi. Doğum ~~dan~~ odasında doğum eylemi tamamlandıktan sonra yenidoğanların değerlendirilmesi için rutinde alınan kord kan gazı ve kan grubuna ek olarak çalışmamız için gerekli olan kord kanı ve çalışmaya dahil edilecek yenidoğanın annelerinden de onam alınarak maternal venöz kan örnekleri alındı ve alınan kan örneklerinden speksin, leptin ve visfatin düzeyleri ölçüldü. Yenidoğanların antropometrik ölçüm değerleri (boy, vücut ağırlık, baş çevresi ve ponderal indeks) ve laboratuvar sonuçları değerlendirilerek adipokinlerin (speksin, leptin ve visfatin) etkisi araştırıldı ve aşağıdaki sonuçlar çıkarıldı:

1. SGA grubundaki yenidoğanların doğum ağırlığı, AGA grubundaki yenidoğanlara göre anlamlı düzeyde düşük ve AGA grubundaki yenidoğanların doğum ağırlığı, LGA grubundaki yenidoğanlara göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı ($p=0,0001$).
2. SGA grubundaki yenidoğanların boyu, AGA grubundaki yenidoğanlara göre anlamlı düzeyde düşük ve AGA grubundaki yenidoğanların doğum boyu, LGA grubundaki yenidoğanlara göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı ($p=0,0001$).
3. SGA grubundaki yenidoğanların baş çevresi, AGA grubundaki yenidoğanlara göre anlamlı düzeyde düşük ve AGA grubundaki yenidoğanların baş çevresi, LGA grubundaki yenidoğanlara göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı ($p=0,0001$).
4. AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanlar arasında anne yaşı açısından anlamlı fark saptanmazken; SGA grubundaki yenidoğanların anne yaşları, AGA grubundaki yenidoğanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı ($p=0,007$).

5. Çalışmaya alınan yenidoğanların doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi ile yenidoğanların kord kanı speksin ve yenidoğan kord kanı leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0,0001$). Çalışmaya alınan yenidoğanların doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi arttıkça, yenidoğan kord kanı speksin düzeylerinde ve yenidoğan kord kanı leptin düzeylerinde de artış olduğu saptandı.
6. Çalışmaya alınan yenidoğanların doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi ile yenidoğanların kord kanı visfatin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
7. SGA grubunda olan yenidoğanların kord kanı speksin düzeyleri hem LGA grubundaki yenidoğanlara göre hem de AGA grubundaki yenidoğanlara göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı (sırayla $p=0,0001$ ve $0,0001$).
8. Çalışmamızda AGA-LGA gruplarındaki yenidoğanlar arasında ise, speksin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
9. SGA grubunda olan yenidoğanların annelerinin venöz kan speksin düzeyleri hem LGA grubundaki annelere göre hem de AGA grubundaki annelere göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı (sırayla $p= 0,0001$ ve $0,0001$).
10. Çalışmamızda SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların kord kanı speksin düzeyi ile annelerin venöz kan speksin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptandı ($p = 0,0001$). Çalışmaya alınan tüm gruplardaki yenidoğanların annelerinin speksin düzeyi arttıkça, kord kanı speksin düzeylerinde artış olduğu saptandı.
11. Çalışmamızda her grup kendi içinde değerlendirildiğinde, SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı,

boyu, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile kord kanı speksin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

12. Çalışmamızda SGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile yenidoğanların annelerinin speksin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$). AGA grubundaki yenidoğanların doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile speksin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Sadece AGA grubundaki yenidoğanların anne yaşı ile yenidoğanların annelerinin speksin düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptandı ($p=0,030$).
13. SGA grubunda olan yenidoğanların kord kanı leptin düzeyleri hem LGA grubundaki yenidoğanlara göre hem de AGA grubundaki yenidoğanlara göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı (sırayla $p=0,0001$ ve $0,046$). Ayrıca, AGA grubunda olan yenidoğanların kord kanı leptin düzeyleri LGA grubundaki yenidoğanlara göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı ($p=0,035$).
14. SGA, AGA, LGA gruplarındaki yenidoğanların annelerinin venöz kan leptin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
15. SGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların kord kanı leptin düzeyi ile annelerin venöz kan leptin düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmadı (sırayla $p=0,640$ ve $0,360$).
16. AGA grubundaki yenidoğanların kord kanı leptin düzeyi ile annelerin venöz kan leptin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptandı ($p=0,005$). Çalışmaya alınan sadece AGA grubundaki yenidoğanların annelerinin leptin düzeyi arttıkça, kord kanı leptin düzeylerinde artış olduğu saptandı.

17. SGA grubundaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile kord kanı leptin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
18. AGA grubundaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile kord kanı leptin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Ancak, AGA grubundaki yenidoğanların doğum boyu ile yenidoğanların kord kanı leptin düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptandı ($p=0,033$). Çalışmaya alınan AGA grubundaki yenidoğanların doğum boyu arttıkça, yenidoğanların kord kanı leptin düzeylerinde de düşüş olduğu saptandı.
19. LGA grubundaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, boyu ve kord kan gazı değerleri ile kord kanı leptin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Ancak, LGA grubundaki yenidoğanların doğum baş çevresi ile yenidoğanların kord kanı leptin düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptandı ($p =0,008$). Çalışmaya alınan LGA grubundaki yenidoğanların doğum baş çevresi arttıkça, yenidoğanların kord kanı leptin düzeylerinde de düşüş olduğu saptandı.
20. AGA grubunda olan yenidoğanların kord kanı visfatin düzeyleri hem LGA grubundaki yenidoğanlara göre hem de SGA grubundaki yenidoğanlara göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı ($p=0,0001$).
21. Çalışmamızda SGA-LGA gruplarındaki yenidoğanlar arasında ise, visfatin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
22. AGA grubunda olan yenidoğanların annelerinin venöz kan visfatin düzeyleri hem SGA grubundaki annelere göre hem de LGA grubundaki annelere göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı ($p=0,0001$).

23. Çalışmamızda SGA-LGA gruplarındaki yenidoğanların annelerinin arasında ise, visfatin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
24. Çalışmamızda SGA, AGA ve LGA gruplarındaki yenidoğanların kord kanı visfatin düzeyi ile annelerin venöz kan visfatin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptandı ($p=0,004$). Çalışmaya alınan tüm gruplardaki yenidoğanların annelerinin visfatin düzeyi arttıkça, kord kanı visfatin düzeylerinde artış olduğu saptandı.
25. SGA grubundaki yenidoğanların doğum ağırlığı, boyu ve kord kan gazı değerleri ile kord kanı visfatin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
26. SGA grubundaki yenidoğanların anne yaşı ile yenidoğanların kord kanı visfatin düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptandı ($p=0,039$). Çalışmaya alınan SGA grubundaki yenidoğanların anne yaşı arttıkça, yenidoğanların kord kanı visfatin düzeylerinde de artış olduğu saptandı.
27. SGA grubundaki yenidoğanların baş çevresi ile yenidoğanların kord kanı visfatin düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptandı ($p=0,023$). Çalışmaya alınan SGA grubundaki yenidoğanların doğum baş çevresi arttıkça, yenidoğanların kord kanı visfatin düzeylerinde düşüş olduğu saptandı.
28. AGA grubundaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile kord kanı visfatin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

29. LGA grubundaki yenidoğanların anne yaşı, doğum ağırlığı, baş çevresi ve kord kan gazı değerleri ile kord kanı visfatin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

30. LGA grubundaki yenidoğanların doğum boyu ile yenidoğanların kord kanı visfatin düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptandı ($p=0,001$). Çalışmaya alınan LGA grubundaki yenidoğanların doğum boyu arttıkça, yenidoğanların kord kanı visfatin düzeylerinde de artış olduğu saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. R.Bundak.Normal büyüme. Pediatrik Endokrinoloji. Pediatrik Endokrinoloji Derneği Yayınları;2003, 39-65.
2. Meier U, Gressner MA. Endocrine regulation of energy metabolism:review of pathobiochemical and clinical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. Clin Chem. 2004;50:1511-25.
3. Briana D, Malamitsi-Puchner A. The role of adipocytokines in fetal growth. Ann NY Acad Sci. 2010;1205:82-7.
4. Battaglia FC, Lubchenco LO. A Practical Classification of Newborn Infants by Weight and Gestational Age. J Pediatrics 1967; 71: 159-63.
5. Tapanainen P, Leinonen E, Ruukonen A, Knip M. Leptin concentrations are elevated in newborn infants of diabetic mothers. Horm Res. 2001;55:185-90.
6. Lea RG, Howe D, Hannah LT, Bonneau O, Hunter L, Hoggard N. Placental leptin in normal, diabetic and fetal growth-retarded pregnancies. Mol Hum Reprod. 2000;6:763-9.
7. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K,Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T,Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T,Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura . I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science. 2005;307:426-30.
8. Meral C, Cekmez F, Pirgon O, Asya Tanju I, Metin Ipcioglu O, Karademir F,Gocmen I. The relationship between serum visfatin, adiponectin, and insulinsensitivity markers in neonates after birth. J Matern Fetal Neonatal Med.2011;24:166-70.
9. Malamitsi-Puchner A, Briana DD, Boutsikou M, Kouskouni E, Hassiakos D Gourgiotis D. Perinatal circulating visfatin levels in intrauterinegrowthrestriction. Pediatrics. 2007;119: 1314-18.

10. LV, Shuang-Yu, et al. Emerging roles of NPQ/spexin in physiology and pathology. *Frontiers in pharmacology*, 2019, 10: 457.
11. Özön A, Yordam N. Normal büyüme. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1994;5:337-44.
12. Yalçın SS. Büyümenin izlenmesi. *Katkı Pediatri Dergisi* 2003;25:43-61.
13. Günöz H. Büyüme bozuklukları. *Pediatric Endokrinoloji. Pediatric endokrinoloji derneği yayınları*;2003, 65-137.
14. Lin CC, Santolaya-Forgas J: Current concepts of fetal growth restriction: Part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 1044-55.
15. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD (eds). *Fetal Büyüme Bozuklukları*. In: *Williams Doğum Bilgisi Cilt 1*. Akman AC (Çeviren). 21. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2005; 29: 744-764.
16. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E: Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32: 793-800.
17. Kliegman R, King K. Intrauterine Growth Retardation: Determinants of aberrant fetal growth. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. *Behrman's Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*. 5th Edition. St. Louis: Mosby Year Book 1992; 149.
18. American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists: Intrapartum and postpartum care of the mother. In Gilstrap LC, Oh W, Greene MF, et al (eds): *Guidelines for Perinatal Care (5th ed)*. Elk Grove Village, IL, 2002, 125–162.
19. Yurdakök M, Erdem G. Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji; İntrauterin büyüme bozuklukları. 2004;132-43.

20. Bundak R, İnce Z. Neonatal antropometri ve yorumlanması. Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları. Nobel Tıp Kitapevleri; 2011, 121-27.
21. Kramer Ms, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, Blondel B, Breart G. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 2001;108:35.
22. Rohrer F. Eine neue Formel zur Bestimmung der Körperfülle. *Ges Anthropol* 1908;39:5.
23. Landmann E, Reiss I, Misselwitz B, Gortner L. Ponderal index for discrimination between symmetric and asymmetric growth restriction: percentiles for neonates from 30 weeks to 43 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.*2006;19:157-60.
24. Behrman RE, Shiono PH: Neonatal Risk Factors: Preterm, Low Birth Weight, and Small for Gestational Age. in Fanaroff AA, Martin RJ (eds): *Behrman's Neonatal Perinatal Medicine*, 6th. ed. 1997; p3-12.
25. Fanaroff AA: *Neonatal Perinatal Medicine*. 6th ed. 1997; 12: 203-37.
26. Wallis MS, Harvey D. Fetal growth, intrauterine growth retardation and small for gestational age babies. In: Robertson N.R.C ed. *Textbook of Neonatology*. 2nd Edition. London: Churchill Livingstone. 1992; 317.
27. Metcalf J. Clinical Assessment of Nutritional Status at Birth. Fetal Malnutrition and SGA Are Not Synonymous. *Pediatric Clinics of North America* Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1994; 41(5): 875-891.
28. Dijxhoorn MJ, Visser GH, Touwen BC, Huisjes HJ. Apgar score, meconium and acidemia at birth in small for gestational age infants born at term and their relation to neonatal neurological morbidity. *Br J Obs Gynaecol* 1987; 94: 873-9.
29. Özalp İ, Erdem G, Ciliv G et al. The incidence of fetal malnutrition in Turkey. *Turk J Pediatri* 1981; 23(2): 75-83.

30. Erdem G. İntrauterin gelişme geriliği. *Katkı* 1983; 4(10): 964.
31. Karatekin G, Çetinkaya O, Akmansoy A ve ark. Hastanemizde gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebeklerin insidansı. Mocan H, Ökten A, ed. 38. Milli Pediatri Kongresi özet Kitabı 1994; 90.
32. Ounstead M, Moar VA, Scott A. Risk factors associated with small for dates and large for dates infants. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92: 226-232.
33. Geremia C, Cianfarani S. Laboratory tests and measurements in children born small for gestational age (SGA). *Clinica Chimica Acta*. 2006;364:113-23.
34. Singer DB, Sung CJ, Wigglesworth JS. Fetal growth and maturation: with standards for body and organ development. *Textbook of Fetal and Perinatal Pathology*. Boston:Blackwell Scientific Publications 1996,11-47.
35. Crosby WM. Studies in fetal malnutrition. *Am J Dis Child* 1991; 145(8): 871-6.
36. Allen MC. Developmental outcome and follow-up of the small for gestational age infant. *Semin Perinatol* 1984; 8: 123-56.
37. Julkunen H, Jouhikainen T, Kaaja R, et al. Fetal outcome in lupus pregnancy: a retrospective case control study of 242 pregnancies in 112 patients. *Lupus* 1993; 2: 125.
38. Wen SW, Goldenberg RL, Cutter GR, et al. Intrauterine growth retardation and preterm delivery: Prenatal risk factors in an indigent population. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 213-8.
39. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri Cilt 1: Yenidoğan Hastalıkları. İntrauterin büyüme geriliği*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2002; 7(4): 338-340.
40. Behrman RE, Shiono PH. Neonatal risk factors. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. *Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*. 5th. Edition. St. Louis Mosby Year Book, 1992; 3.

41. Abrams B, Newman V. Small for gestational age birth: Maternal predictors and comparison with risk factors of spontaneous preterm delivery in the same cohort. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(3): 785-90.
42. Kliegmann RM. Intrauterin growth retardation. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal- perinatal medicine: Diseases of the fetus and infant* (6. ed). Mosby Year Book, St Louis. 1997; 203-240.
43. Murphy JF, Drumm JE, Mulcachy R, Daly L. The effect of maternal cigarette smoking on fetal birth weight and on growth of the fetal biparietal diameter. *Br J Obstet Gynecol* 1980; 87: 462-6.
44. Mutale T, Creed F, Maresh M, Hunt L. Life events and low birth weight analysis by infants preterm and small for gestational age. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98(2): 166-72.
45. H. William Toesch, Roberta A. Ballard, Christine A. Gleason, Avery's diseases of the newborn. 8 th edition, Elsevier sounders, 2005; 4: 139-146.
46. Cebeci DS, Kalaycı G, Çalı Ş, Kalaça S, Hayran O. Prematürite ve gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlıklılığını etkileyen faktörler. *PTT Hastanesi Tıp Dergisi* 1997; 19: 58.
47. Pastrakuljic A, Schwartz R, Simone C et al. Transplacental transfer and biotransformation studies of nicotine in the human placental cotyledon perfused in vitro. *Life Sciences* 1998; 63(24): 2333-2342.
48. Cefalo RC, Simkovich JW, Abel F, et al. Effect of potential surface area reduction on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 434-9.
49. Little BB, Snell LM. Brain growth among fetuses exposed to cocaine in utero asymmetrical growth retardation. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 361-4.
50. Nagey DA, Viscardi RM. Retarded intrauterine growth. In: Pomerance JJ, Richardson CJ. *Neonatology for the Clinician*. 1st Edition. Connecticut. Appleton & Lange Simon & Shunter Business and Professional Group 1993; 83.

51. Teberg AJ, Walther FJ, Pena IC. Mortality, morbidity, and outcome of the small for gestational age infant. *Semin Perinatol* 1988; 12: 84-94.
52. Fisher DA. Intrauterine growth retardation: Endocrine and receptor aspects. *Perinat Clin* 1984; 8: 37-41.
53. Dweck HS, Huggins W, Dorman LP, Saxon SA, Benton JW Jr, Cassady G. Developmental sequelae in infants having suffered severe perinatal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119: 811-5.
54. Commey JO, Fitzhardinge PM. Handicap in the preterm small for gestational age infant. *J Pediatr* 1979; 94: 779-86.
55. Anderson MS, Hay WW. Intrauterine growth restriction and the small-for-gestational-age infant. In: *Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*, 5th ed, Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia . 1999. p.411.
56. Finegold, J.G. Mizrahi, E.M. Lee, R.T. The newborn nervous system "Avery's Diseases of the Newborn" (Ed. Taeusch, H.W. ve Ballard R.A.), Seventh Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia-U.S.A. 1998; 839-891.
57. Traill, Z. Squier, M. Anslow P. Brain imaging in neonatal hypoglycaemia. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed* 1998; 79: 145-147.
58. Rivers RP. Coagulation changes associated with a high haematocrit in the newborn infant. *Acta Paediatr Scand* 1975; 64: 449-56.
59. Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N. Neonatoloji: Yenidoğanın Muayenesi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2000; 119,181-188.
60. Langer O: Prevention of macrosomia. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1991; 5(2): 333.
61. Mark A. Zamorski, Wendy S. Biggs. Management of Suspected Fetal Macrosomia. *American Family Physician* 2001; 63: 302-6.

62. Overpeck MD, Hediger ML, Zhang J, Turnbule AC, Klebanoff MA: Birthweight for gestational age of Mexican American infants born in the United States. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 943.
63. Tamura RK, Dooley SL: The role of ultrasonography in the management of diabetic pregnancies. *Clin obstet Gynecol* 1991; 34(3): 526.
64. Berk MA, Mimouni F, Miodovnik M, et al: Macrosomia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Pediatrics* 1989; 83(6): 1029.
65. Langer O, Kozlowski S, Brustman L: Abnormal growth patterns in diabetes in pregnancy: A longitudinal study. *Isr J Med Sci* 1991; 27: 516.
66. Spellacy WN, Miller S, Winegar A, Peterson PQ: Macrosomia maternal characteristics and infant complications. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 158.
67. J. Berard, P. Dufour, D. Vinatier, D. Subtil, S. Vanderstichele, J.C. Monnier, F. Puech. Fetal Macrosomia: risk factors and outcome A study of the outcome concerning 100 cases >4500. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1998; 77: 51-59.
68. Cogswell ME, Serdula MK, Hungerford DW, Yip R: Gestational weight gain among average-weight and overweight women: What is excessive? *Am Obstet Gynecol* 1995; 153: 253-257.
69. Lazer S, Biale Y, Mazor M, et al: Complications associated with the macrosomic fetus. *J Reprod Med* 1986; 31: 501-505.
70. Dang K, Homko C, Reece EA. Factors associated with fetal macrosomia in offspring of gestational diabetic women. *J Matern Fetal Med* 2000; 9(2): 114-7.
71. Fraser R: Diabetic control in pregnancy and intrauterin growth of the fetus. *BJOG* 1995; 102: 275-277.
72. Boyd ME, Usher RH, McLean FH: Fetal macrosomia: Prediction, risks, proposed management. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 715-722.

73. Okun N, Verma A, Mitchell BF, Flowerdew G: Relative importance of maternal constitutional factors and glucose intolerance of pregnancy in the development of newborn macrosomia. *J Matern Fetal Med* 1997; 6: 285-290.
74. Klebanoff MA, Mills JL, Berendes HW: Mother's birth weight as a predictor of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 253-257.
75. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Pass M: Macrosomic births in the United States: Determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1372-1378.
76. Wollschlaeger K, Nieder J, Koppe II, Hartlein K: A study of fetal macrosomia. *Arch Gynecol Obstet* 1999; 263: 51-55.
77. Fuchs F, Bouyer J, Rozenberg P, Senat MV. Adverse maternal outcomes associated with fetal macrosomia: what are the risk factors beyond birthweight? *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 8(13): 90.
78. Perlow JH, Wigton T, Hart J, et al: Birth trauma: A five year review of incidence and associated perinatal factors. *J Reprod Med* 1996; 41: 754-760.
79. American Collage of Obstetricians and Gynaecologists. Fetal macrosomia. Practice Bulletin No.22 Washington, DC: ACOG, 2000.
80. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;89(6):2548-56. Review. PubMed PMID: 15181022.
81. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal F.J, Burrell M.A. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280:827-47.
82. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther.* 2003;3:705-13.
83. Martos-Moreno GA, Barrios V, Sáenz de Pipaón M, Pozo J, Dorronsoro I, Martínez-Biarge M, Quero J, Argente J. Influence of prematurity and growth

restriction on the adipokine profile, IGF1, and ghrelin levels in cord blood:relationship with glucose. metabolism. Eur J Endocrinol. 2009;161:381-9.

84. D'Ippolito S, Tersigni C, Scambia G, Di Simone N. Adipokines, an adipose tissue and placental product with biological functions during pregnancy. *Biofactors*. 2012;38:14-23.

85. Kiess W, Petzold S, Topfer M. Adipocytes and adipose tissue. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22:135-53.

86. 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.

87. Fiorenza C.G., Chou S.H., and Mantzoros C.S.: Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: pp. 137-150.

88. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol*. 2000;143:293-311.

89. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998;351:737-42.

90. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*. 1995;83:1263-71. : yazarı bilinmiyor.

91. Licinio J, Mantzoros C, Negrão AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB, Chrousos GP, Karp B, Allen C, Flier JS, Gold PW. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med*. 1997;3:575-9.

92. Hoggard N, Haggarty P, Thomas L, Lea RG. Leptin expression in placental and fetal tissues: does leptin have a functional role? *Biochem Soc Trans*. 2001;29:57-62.

93. Forhead A, Fowden AL. The hungry fetus? Role of leptin as a nutritional signal before birth. *J. Physiol.* 2009; 587:1145-52.
94. Mounzih K, Qiu J, Ewart-Toland A, Chehab FF. Leptin is not necessary for gestation and parturition but regulates maternal nutrition via a leptin resistance state. *Endocrinology.* 1998;139:5259-62.
95. Schubring C, Siebler T, Kratzsch J, Englaro P, Blum WF, Triep K, Kiess W. Leptin serum concentrations in healthy neonates within the first week of life: relation to insulin and growth hormone levels, skinfold thickness, body mass. index and weight. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;51:199-204.
96. Devaskar SU, Anthony R, Hay W Jr. Ontogeny and insulin regulation of fetal ovine white adipose tissue leptin expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002;282:431-8.
97. Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH, Hofman PL, Cutfield WS, Gertler A, Breier BH, Harris M. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology.* 2005;146:4211-6.
98. Vela-Huerta MM, San Vicente-Santoscoy EU, Guizar-Mendoza JM, Amador-Licon 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. : yazarı bilinmiyor.
99. Gale SM, Castracane VD, Mantzoros CS. Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology. *J Nutr.* 2004;134:295-8.
100. Lönnqvist F, Nordfors L, Schalling M. Leptin and its potential role in human obesity. *J Intern Med.* 1999;245:643-52.
101. Cinaz P, Sen E, Bideci A, Ezgu FS, Atalay Y, Koca E. Plasma leptin levels of large for gestational age and small for gestational age infants. *Acta Paediatr* 1999; 88:753-6.

102. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997;387:903-8.
103. Samal B, Sun Y, Steans G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony– enhancing factor. *Mol Cell Biol*. 1994;14:1431-7.
104. Gimeno RE, Klamann LD. Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5:122-8.
105. Murphy KG, Bloom SR. Are all fats created equal ? *Nat Med*. 2006;12:32-3.
106. Adeghate E. Visfatin: structure, function and relation to diabetes mellitus and other dysfunctions. *Curr Med Chem* 2008; 15(18):1851–1862 eng. Epub 2008/08/12.
107. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intraabdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med*. 2005;11:344-7.
108. Beltowski J. “Apelin and visfatin: Unique “beneficial” adipokines upregulated in obesity?”. *Med Sci Monit*. 2006;12:112-9.
109. Arner P. Visfatin—a true or false trail to type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:28–30.
110. Brema I, Hatunic M, Finucane F, et al. Plasma visfatin is reduced after aerobic exercise in early onset type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10(7):600–602.
111. Aggeloussi S, Theodorou AA, Paschalis V, et al. Adipocytokine levels in children: effects of fatness and training. *Pediatr Exerc Sci*. 2012; 24(3):461–471.

112. Ognjanovic S, Bryant-Greenwood GD. Pre- B-cell colony-enhancing factor, a novel cytokine of human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1051-8.
113. Revollo JR, Körner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, Dasgupta B, Sasaki Y, Wolberger C, Townsend RR, Milbrandt J, Kiess W, Imai S. Nampt/PBEF/visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab.* 2007;6:363-75.
114. Cekmez F, Canpolat FE, Pirgon O, et al. Adiponectin and visfatin levels in extremely low birth weight infants; they are also at risk for insulin resistance. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(4):501-6.
115. Jie-ru C, Liu Q-q, Chen H. Visfatin in IUGR: Cord blood level and mRNA expression in placenta. *Chin J Pract Pediatr* 2010;25:854-57.
116. Tang Q, Shang L and Zhang F. Relationship between levels of visfatin in maternal serum and neonatal serum and fetus intrauterine growth. *Chin J Reprod Health* 2010;2:4.
117. Cekmez F, Pirgon O, Tanju A, Ipcioglu OM. Cord plasma concentrations of visfatin, adiponectin and insulin in healthy term neonates: Positive correlation with birthweight. *Int J Biomed Sci* 2009;5(3):257-60.
118. Telejko B, Kuzmicki M, Zonenberg A, et al. Visfatin in gestational diabetes: Serum level and mRNA expression in fat and placental tissue. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;84(1):68-75.
119. Cekmez F, Canpolat FE, Pirgon O, et al. Apelin, vaspin, visfatin and adiponectin in large for gestational age infants with insulin resistance. *Cytokine* 2011;56(2):387-91.
120. Mirabeau O, Perlas E, Severini C, et al. Identification of novel peptide hormones in the human proteome by hidden Markov model screening. *Genome Res.* 2007;17(3):320–327.

121. Walewski JL, GeF, Lobdell Ht, et al. .Spexin is a novel human peptide that reduces adipocyte uptake of longchain fatty acids and causes weightloss in rodents with diet-induced obesity. *Obesity (Silver Spring)* . 2014;22(7):1643–1652.
122. Wan, B., Wang, X. R., Zhou, Y. B., Zhang, X., Huo, K., & Han, Z. G. (2010). C12ORF39, a novel secreted protein with a typical amidation processing signal. *Bioscience reports*, 30(1), 1-10.
123. Sonmez, K., Zaveri, N. T., Kerman, I. A., Burke, S., Neal, C. R., Xie, X., ... & Toll, L. (2009). Evolutionary sequence modeling for discovery of peptide hormones. *PLoS Comput Biol*, 5(1), e1000258.
124. Kim, D. K., Yun, S., Son, G. H., Hwang, J. I., Park, C. R., Kim, J. I., ... & Seong, J. Y. (2014). Coevolution of the spexin/galanin/kisspeptin family: spexin activates galanin receptor type II and III. *Endocrinology*, 155(5), 1864-1873.
125. Lang, R., Gundlach, A. L., Holmes, F. E., Hobson, S. A., Wynick, D., Hoekfelt, T., & Kofler, B. (2015). Physiology, signaling, and pharmacology of galanin peptides and receptors: three decades of emerging diversity. *Pharmacological reviews*, 67(1), 118-175.
126. Rucinski M, Porzionato A, Ziolkowska A, Szyszka M, Macchi V, De Caro R, et al. Expression of the spexin gene in the rat adrenal gland and evidences suggesting that spexin inhibits adrenocortical cell proliferation. *Peptides*. 2010 Apr;31(4):676–82.
127. Porzionato, A., Rucinski, M., Macchi, V., Stecco, C., Malendowicz, L. K., & De Caro, R. (2010). Spexin expression in normal rat tissues. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 58(9), 825-837.
128. Wang, S., Wang, B., & Chen, S. (2018). Spexin in the half-smooth tongue sole (*Cynoglossus semilaevis*): molecular cloning, expression profiles, and physiological effects. *Fish physiology and biochemistry*, 44(3), 829-839.

129. Wong MK, Sze KH, Chen T, Cho CK, Law HC, Chu IK, Wong AO. Goldfish spexin: solution structure and novel function as a satiety factor in feeding control. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013 Aug 1;305(3):E348-66.
130. Ma A, He M, Bai J, Wong MK, Ko WK, Wong AO. Dual Role of Insulin in Spexin Regulation: Functional Link Between Food Intake and Spexin Expression in a Fish Model. *Endocrinology.* 2017 Mar 1;158(3):560-577.
131. Petrescu, O., Fan, X., Gentileschi, P., Hossain, S., Bradbury, M., Gagner, M., & Berk, P. D. (2005). Long-chain fatty acid uptake is upregulated in omental adipocytes from patients undergoing bariatric surgery for obesity. *International journal of obesity.* . *International journal of obesity*, 29(2), 196-203.
132. Jasmine, F. G., Walewski, J. L., Anglade, D., & Berk, P. D. (2016, September). Regulation of hepatocellular fatty acid uptake in mouse models of fatty liver disease with and without functional leptin signaling: roles of NfKB and SREBP-1C and the effects. of spexin. In *Seminars in liver disease* (Vol. 36, No. 04, pp. 360-372). Thieme Medical Publishers.
133. Lin, C. Y., Huang, T., Zhao, L., Zhong, L. L., Lam, W. C., Fan, B. M., & Bian, Z. X. (2018). Circulating spexin levels negatively correlate with age, BMI, fasting glucose, and triglycerides in healthy adult women. *Journal of the Endocrine Society.*, 2(5), 409-419.
134. Gu L, Ma Y, Gu M, Zhang Y, Yan S, Li N, Wang Y, Ding X, Yin J, Fan N, Peng Y. Spexin peptide is expressed in human endocrine and epithelial tissues and reduced after glucose load in type 2 diabetes. *Peptides.* 2015 Sep;71:232-9.
135. Hodges, S. K., Teague, A. M., Dasari, P. S., & Short, K. R. (2018). Effect of obesity and type 2 diabetes, and glucose ingestion on circulating spexin concentration in adolescents. *Pediatric diabetes*, 19(2), 212-216.
136. Al-Daghri, N. M., Sabico, S., Al-Hazmi, H., Alenad, A. M., Al-Amro, A., Al-Ghamdi, A., ... & Alokail, M. S. (2019). Circulating spexin levels are

influenced by the presence or absence of gestational diabetes. *Cytokine*, 113, 291-295.

137. Kumar S, Hossain J, Nader N, Aguirre R, Sriram S, Balagopal PB. Decreased Circulating Levels of Spexin in Obese Children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jul;101(7):2931-6.

138. Behrooz M, Vaghef-Mehrabany E, Ostadrahimi A. Different spexin level in obese vs normal weight children and its relationship with obesity related risk factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019 Nov 23. pii: S0939-4753(19)30421-1.

139. Karaca A, Bakar-Ates F, Ersoz-Gulcelik N. Decreased Spexin Levels in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Med Princ Pract*. 2018;27(6):549-554.

140. Kumar, S., Hossain, M. J., Javed, A., Kullo, I. J., & Balagopal, P. B. (2018). Relationship of circulating spexin with markers of cardiovascular disease: a pilot study in adolescents with obesity. *Pediatric obesity*, 13(6), 374-380.

141. Lv, S. Y., Zhou, Y. C., Zhang, X. M., Chen, W. D., & Wang, Y. D. (2019). Emerging roles of NPQ/spexin in physiology and pathology. *Frontiers in pharmacology*, 10, 457.

142. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;2:577-80.

143. Hubert, H. B., Feinleib, M., McNamara, P. M., & Castelli, W. P. (1983). Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 67(5), 968-977.

144. O'Reilly, J. R., & Reynolds, R. M. (2013). The risk of maternal obesity to the long- term health of the offspring. *Clinical endocrinology*, 78(1), 9-16.

145. Godfrey, K. M., & Barker, D. J. (2000). Fetal nutrition and adult disease. *The American journal of clinical nutrition*, 71(5), 1344S-1352S.

146. Ojha, S., Robinson, L., Yazdani, M., Symonds, M. E., & Budge, H. (2013). Brown adipose tissue genes in pericardial adipose tissue of newborn sheep are downregulated by maternal nutrient restriction in late gestation. *Pediatric research*, 74(3), 246-251.
147. Ornoy, A. (2011). Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reproductive toxicology*, 32(2), 205-212.
148. Yates, D. T., Macko, A. R., Nearing, M., Chen, X., Rhoads, R. P., & Limesand, S. W. (2012). Developmental programming in response to intrauterine growth restriction impairs myoblast function and skeletal muscle metabolism. *Journal of pregnancy*, 2012.
149. Muhlhausler, B. S., Duffield, J. A., Ozanne, S. E., Pilgrim, C., Turner, N., Morrison, J. L., & McMillen, I. C. (2009). The transition from fetal growth restriction to accelerated postnatal growth: a potential role for insulin signalling in skeletal muscle. *The Journal of physiology*, 587(17), 4199-4211.
150. Cnattingius, S., Villamor, E., Lagerros, Y. T., Wikström, A. K., & Granath, F. (2012). High birth weight and obesity—a vicious circle across generations. *International journal of obesity*, 36(10), 1320-1324.
151. Marchini G, Fried G, Östlund E, Hagenäs L. Plasma leptin in infants: relations to birth weight and weight loss. *Pediatrics*. 1998;101:429-32.
152. Jaquet D, Leger J, Levy-Marchal C, Oury JF, Czernichow P. Ontogeny of leptin in human fetuses and newborns: effect of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1243-6.
153. Yildiz L, Avci B, Ingeç M. Umbilical cord and maternal blood leptin concentrations in intrauterine growth retardation. *Clin Chem Lab Med*.2002;40:1114-7.

154. Karakosta P, Chatzi L, Plana E, Margioris A, Castanas E, Kogevinas M. Leptin levels in cord blood and anthropometric measures at birth: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2011;25:150-63.
155. Catov, J. M., Patrick, T. E., Powers, R. W., Ness, R. B., Harger, G., & Roberts, J. M. (2007). Maternal leptin across pregnancy in women with small-for-gestational-age infants. *American journal of obstetrics and gynecology*, 196(6), 558-e1.
156. Mantzoros, C. S., Rifas-Shiman, S. L., Williams, C. J., Fargnoli, J. L., Kelesidis, T., & Gillman, M. W. (2009). Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: a prospective cohort study. *Pediatrics*, 123(2), 682-689.
157. Su, P. H., Wang, S. L., Chen, J. Y., Lai, C. P. C., & Jian, S. H. (2002). Serum leptin levels in preterm, healthy and sick-term newborns. *Acta paediatrica taiwanica*, 43(5), 249-254.
158. Garanty-Bogacka, B., Czeszyńska, M. B., Syrenicz, M., Gebala, A., Kordek, A., Janus, D., ... & Czajka, R. (2003). Immaturity or hypotrophy? The cord blood leptin levels in preterm and small-for-gestational age neonates. *Ginekologia polska*, 74(5), 356-361.
159. Tsai, P. J., Yu, C. H., Hsu, S. P., Lee, Y. H., Chiou, C. H., Hsu, Y. W., ... & Chu, C. H. (2004). Cord plasma concentrations of adiponectin and leptin in healthy term neonates: positive correlation with birthweight and neonatal adiposity. *Clinical endocrinology*, 61(1), 88-93.
160. Valūnienė, M., Verkauskienė, R., Boguszewski, M., Dahlgren, J., Lašienė, D., Lašas, L., & Wikland, K. A. (2007). Leptin levels at birth and in early postnatal life in small-and appropriate-for-gestational-age infants. *Medicina*, 43(10), 784.
161. Ökdemir, D., Hatipoğlu, N., Kurtoğlu, S., Siraz, Ü. G., Akar, H. H., Muhtaroğlu, S., & Kütük, M. S. (2018). The Role of Irisin, Insulin and Leptin in

Maternal and Fetal Interaction. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 10(4), 307–315.

162. Stefaniak, M., Dmoch-Gajzlerska, E., Mazurkiewicz, B., & Gajzlerska-Majewska, W. (2019). Maternal serum and cord blood leptin concentrations at delivery.

163. Marino-Ortega, L. A., Molina-Bello, A., Polanco-García, J. C., Muñoz-Valle, J. F., Salgado-Bernabé, A. B., Guzmán-Guzmán, I. P., & Parra-Rojas, I. (2015). Correlation of leptin and soluble leptin receptor levels with anthropometric parameters in mother-newborn pairs. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(7), 11260.

164. Shroff, M. R., Holzman, C., Tian, Y., Evans, R. W., & Sikorskii, A. (2013). Mid- pregnancy maternal leptin levels, birthweight for gestational age and preterm delivery. *Clinical endocrinology*, 78(4), 607-613.

165. Nuamah, M. A., Yura, S., Sagawa, N., Itoh, H., Mise, H., Korita, D., ... & Fujii, S. (2004). Significant increase in maternal plasma leptin concentration in induced delivery: a possible contribution of pro-inflammatory cytokines to placental leptin . secretion. *Endocrine journal*, 51(2), 177-187.

166. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol*. 2007;178:1748-58.

167. Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Romero R, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Kim SK, et al. Maternal and neonatal circulating visfatin concentrations in patients with pre-eclampsia and a small-for-gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23:1119-28.

168. Estrada-Zúñiga, C. M., de la O-Cavazos, M. E., Mancillas-Adame, L., Lavalle-González, F. J., Lavalle-Cantú, A. L., Villarreal-Pérez, J. Z., & Treviño-Garza, C. (2019). Are cord blood visfatin concentrations different depending on birth weight category? *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 66(1), 35-40.

169. Shang LX, Tang QL, Wang J, Zhang F, Wu N, Wang S, et al. Relationship of adiponectin and visfatin with fetus intrauterine growth. *Chin J Obstet Gynecol.* 2009;44:246-8.

170. Yavuzkir, S., Ugur, K., Deniz, R., Ustebay, D. U., Mirzaoglu, M., Yardim, M., Sahin, İ., Baykus, Y., Karagoz, Z. K., & Aydin, S. (2020). Maternal and umbilical cord blood subfatin and spexin levels in patients with gestational diabetes mellitus. . *Peptides*, 126, 170277.

171. Akbas, M., Koyuncu, F. M., Oludag Mete, T., Taneli, F., Ozdemir, H., & Yilmaz, O. (2019). Serum levels of spexin are increased in the third trimester pregnancy with gestational diabetes mellitus. . *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 35(12), 1050–1053.