

T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GEBELERDE ORAL GLUKOZ TOLERANS
TESTİ ÖNCESİ VE İKİNCİ SAAT KAN
GHRELİN, OBESTATİN, COPEPTİN VE İNSÜLİN
SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Büşra AKŞİT KOLDAŞ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Tevfik NOYAN

Bu araştırma Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından

TT-1603 proje numarası ile desteklenmiştir.

ORDU-2019

ONAY

Ordu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Büşra AKŞİT KOLDAŞ tarafından hazırlanan ve Prof. Dr. Tevfik NOYAN danışmanlığında yürütülen “Gebelerde Oral Glukoz Tolerans Testi Öncesi Ve İkinci Saat Kan Ghrelin, Obestatin, Copeptin Ve İnsülin Seviyelerinin Karşılaştırılması” adlı bu tez, jürimiz tarafından 05/08/2019 tarihinde oybirliği ile Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Tıbbi Biyokimya Tezli Yüksek Lisans Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Tevfik NOYAN

Başkan : Prof. Dr. Tevfik NOYAN
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Ordu Üniversitesi

İmza... 

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Sembol YILDIRMAK
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Giresun Üniversitesi

İmza... 

Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Üyesi Diler US ALTAY
Beslenme ve Diyetetik Bölümü
Ordu Üniversitesi

İmza... 

ONAY

26/08/2019 tarihinde enstitüye teslim edilen bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 04/09/2019 tarih ve 2019-107 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

.../.../20...

Enstitü Müdürü

Doç. Dr. Alparslan İNCE

TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Büşra AKŞİT KOLDAŞ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans ders dönemi ve tez sürecim boyunca yardıma ihtiyacım olduğu her an yoğun temposuna rağmen bana zaman ayırıp yardımcı olan, yol gösteren, sabırla tecrübelerini benden esirgemeyen, bilgisi ve disiplini ile bana her zaman örnek olan ve çok şey öğreten değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Tevfik NOYAN'a, ders dönemi sürecimde ve sonrasında bilgi ve tecrübelerini yorulmadan aktaran, bizlere destek veren değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet BAYRAK ve Prof. Dr. Tülin BAYRAK'a, çalışmada elde ettiğim verilerin istatistiksel analizini gerçekleştiren Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Yeliz KAŞKO ARICI'ya ve bu süreçte yanımda olan eşim Erman KOLDAŞ'a, anneme ve babama ve bana destek olan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı yüksek lisans öğrenci arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

GEBELERDE ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ ÖNCESİ VE İKİNCİ SAAT KAN GHRELİN, OBESTATİN, COPEPTİN VE İNSÜLİN SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Bu çalışmada 75 gram glukoz ile yapılan tek aşama oral glukoz tolerans testi (OGTT) öncesi açlık ve yükleme sonrası ikinci saat ve test sonucuna göre gestasyonel diabetes mellitus (GDM) tanısı konulan ve konulmayan gebelerin kan numunelerinde ölçülen insülin, ghrelin, obestatin ve copeptin değerleri arasında farklılık olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Gebeliğin 24-28. haftası arasında olan 30 gebe kadın ve gebe olmayan 27 sağlıklı kadın çalışmaya katılmıştır. Gebelere tek aşama 75 gram OGTT uygulanmıştır. Gebelerde OGTT öncesi açlık ve 2. saat, kontrol grubunda ise açlık kan numuneleri alınmış ve glukoz, ghrelin, obestatin, copeptin ve insülin ölçümü gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Gebelerde 2. saat insülin düzeyi, açlık ve kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p<0.001$), ghrelin, obestatin, copeptin düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). OGTT sonrası 2. saat glukoz değeri ≥ 153 mg/dL olan gebelerin, OGTT öncesi açlık glukoz değeri ≥ 92 mg/dL olanlara göre copeptin seviyesi anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Gebelerde (açlık ve 2. saat) ve kontrol grubunda copeptin ile ghrelin ve obestatin, ghrelinle obestatin arasında, gebelerin açlık insülin ve ghrelin değerleri arasında pozitif anlamlı ilişki bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları ghrelin, obestatin ve copeptinin gebelerle, gebe olmayan sağlıklı kadınlar ve OGTT açlık ve 2. saat kanda yapılan ölçüm değerleri arasında değişiklik göstermediğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel diabetes mellitus, ghrelin, obestatin, copeptin, insülin

ABSTRACT

COMPARISON OF BLOOD GHRELIN, OBESTATIN, COPEPTIN AND INSULIN LEVELS BEFORE AND AFTER TWO HOURS ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PREGNANT WOMEN

Aim: The aim of this study was to compare the levels of insulin, ghrelin, obestatin and copeptin measured in the blood samples of pregnant women diagnosed with gestational diabetes mellitus (GDM) according to fasting and second hour after loading, and test results before single stage oral glucose tolerans test (OGTT) with 75 grams of glucose.

Material and Method: The 30 pregnant women who 24-28 weeks of gestation and 27 healthy non-pregnant women as controls were included the study. Single stage 75 g OGTT was applied to pregnant women. Before OGTT fasting and second hour after loading blood samples were taken from pregnant women and fasting blood samples were taken in the control group and glucose, ghrelin, obestatin, copeptin and insulin were measured.

Results: While insulin levels at 2nd hour were found to be significantly higher in pregnant women as compared to fasting and control group values ($p < 0.001$), however no significant difference was found between ghrelin, obestatin, and copeptin levels between the groups ($p > 0.05$). Copeptin levels were found to be significantly lower in pregnant women with glucose ≥ 153 mg/dL after OGTT than those with fasting glucose ≥ 92 mg/dL before OGTT ($p < 0.05$). In pregnant women (fasting and 2nd hour) and control group, there was a positive correlation between copeptin and ghrelin and obestatin, ghrelin and obestatin, and between fasting insulin and ghrelin levels of pregnant women.

Conclusions: The results of our study showed that ghrelin, obestatin and copeptin did not differ between pregnant women, non-pregnant women, and OGTT fasting and second hour blood measurements.

Key words: Gestational diabetes mellitus, ghrelin, obestatin, copeptin, insulin

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa No |
|--|----------|
| İÇ KAPAK SAYFASI | |
| ONAY | |
| TEZ BİLDİRİMİ | I |
| TEŞEKKÜR | II |
| ÖZET | III |
| ABSTRACT | IV |
| İÇİNDEKİLER | V |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | IX |
| TABLolar DİZİNİ | XI |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | XIV |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Diabetes Mellitus | 3 |
| 2.1.1. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi | 3 |
| 2.1.2. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması | 3 |
| 2.1.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus | 4 |
| 2.1.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus | 4 |
| 2.1.2.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) | 5 |
| 2.1.2.3.1. Tanımı, Sınıflandırılması ve Tanı Kriterleri | 5 |
| 2.1.2.3.1.1. İki Aşamalı Tanı Yaklaşımı | 7 |
| 2.1.2.3.1.2. Tek Aşamalı Tanı Yaklaşımı | 7 |
| 2.1.2.3.2. Gebelikte Gözlenen Biyokimyasal ve Hematolojik Değişiklikler..... | 8 |
| 2.1.2.3.3. GDM Fizyopatolojisi | 10 |
| 2.1.2.4. Diabetes Mellitus'un Diğer Spesifik Tipleri | 11 |
| 2.1.2.4.1. Belirlenen Genetik Anomaliler ve Diabetes Mellitus | 12 |
| 2.1.2.4.2. Diğer Durum ve Bozukluklar ile İlgili Diabetes Mellitus Tipleri | 12 |
| 2.2. Bozulmuş Açlık Glukozu ve Bozulmuş Glukoz Toleransı | 12 |
| 2.2.1. Tanım ve Sınıflandırma | 12 |
| 2.2.2. Epidemiyoloji | 13 |
| 2.3. Ghrelin | 13 |

| | Sayfa No |
|--|-----------------|
| 2.4. Obestatin | 15 |
| 2.5. Copeptin | 19 |
| 2.6. İnsülin | 21 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 25 |
| 3.1. Gebe ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi ve Demografik Özellikleri | 25 |
| 3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler | 25 |
| 3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler | 26 |
| 3.4. Kan Numunelerinin Alınması ve Saklanması | 26 |
| 3.5. Serum Ghrelin Tayini | 27 |
| 3.5.1. Deneyin Prensibi | 27 |
| 3.5.2. Gerekli Reaktiflerin Hazırlanması | 27 |
| 3.5.3. Ghrelin Ölçüm Yöntemi | 28 |
| 3.6. Serum Obestatin Tayini | 29 |
| 3.6.1. Deney Prensibi | 29 |
| 3.6.2. Gerekli Reaktiflerin Hazırlanması | 29 |
| 3.6.3. Obestatin Ölçüm Yöntemi | 30 |
| 3.7. Serum Copeptin Tayini | 31 |
| 3.7.1. Deney Prensibi | 31 |
| 3.7.2. Gerekli Reaktiflerin Hazırlanması | 32 |
| 3.7.3. Copeptin Ölçüm Yöntemi | 32 |
| 3.8. Serum İnsülin Tayini | 33 |
| 3.8.1. Gerekli Reaktiflerin Hazırlanması | 33 |
| 3.8.2. İnsülin Ölçüm Yöntemi | 34 |
| 3.9. İncelenen Diğer Parametreler | 35 |
| 3.10. Verilerin İstatiksel Değerlendirilmesi | 35 |
| 4. BULGULAR | 37 |
| 4.1. Çalışmaya Alınan Grupların Antropometrik Özellikleri ve Değerlendirilmesi | 37 |
| 4.2. Çalışmaya Alınan Grupların Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi | 37 |
| 4.2.1. GDM Tanısı Negatif Gebe Grubun ve Açlık Kan Glukoz Değeri <92 mg/dL Olan Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması | 39 |
| 4.2.2. GDM Tanısı Pozitif Gebe Grubun ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması | 40 |

| | |
|--|----|
| 4.2.2.1. Gebe ve Kontrol Grubu Açlık kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olanların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması ... | 41 |
| 4.2.2.2. Açlık kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olan Gebeler ile Çalışmaya Katılan Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması | 42 |
| 4.2.2.3. Gebe Grubu Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL ve Kontrol Grubu Açlık Glukoz Değeri < 92 mg/dL Olanların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması | 43 |
| 4.3. Çalışmaya Alınan Grupların Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması | 45 |
| 4.3.1. GDM Tanısı Negatif Grubun Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması..... | 45 |
| 4.3.2. GDM Tanısı Pozitif Gebelerin ve Kontrol Grubunun Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması | 46 |
| 4.3.2.1. Gebe ve Kontrol Grubu Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olanların Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması | 46 |
| 4.3.2.2. Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olan Gebeler ile Çalışmaya Katılan Kontrol Grubunun Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması..... | 47 |
| 4.3.2.3. Gebe Grubu Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL ve Kontrol Grubu Açlık Glukoz Değeri < 92 mg/dL Olanların Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması | 48 |
| 4.4. Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Düzeylerinin Karşılaştırılması | 49 |
| 4.4.1. GDM Tanısı Negatif Gebeler ve Açlık Kan Glukoz Değeri < 92 mg/dL Olan Kontrol Grubunun Ortalama Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması | 51 |
| 4.4.2. GDM Tanısı Pozitif Gebe ve Kontrol Grubunun Ortalama Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması ... | 55 |
| 4.4.2.1. Gebe ve Kontrol Grubu Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olanların Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması..... | 55 |
| 4.4.2.2. Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olan Gebeler ile Çalışmaya Katılan Kontrol Grubunun Ortalama Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması | 59 |
| 4.4.2.3. GDM Tanısı Pozitif Grubun ve Kontrol Grubu Açlık Glukoz Değeri < 92 mg/dL Olanların Ortalama Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması | 62 |
| 4.5. Glukoz, Ghrelin, Obestatin, Copeptin, İnsülin ve HOMA-IR Değerleri Arasındaki İlişki..... | 64 |

| | Sayfa No |
|---|-----------------|
| 4.5.1. Açlık Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL ve/veya 2. saat Glukoz değeri ≥ 153 mg/dL (GDM pozitif) Olan Gebelerin Glukoz, Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerleri Arasındaki İlişki..... | 65 |
| 5. TARTIŞMA | 67 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 83 |
| KAYNAKLAR | 85 |
| EKLER | 106 |
| Ek-1. Kurum İzni | 106 |
| Ek-2. Etik Kurul İzni | 107 |
| Ek-3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu | 108 |
| ÖZGEÇMİŞ | 109 |



ŞEKİLLER DİZİNİ

| | Sayfa No |
|--|----------|
| Şekil 2.1. Ghrelin Hormonunun Yapısı (Aydın, 2007) | 14 |
| Şekil 2.2. Ghrelin ve Obestatin Hormonlarının Amino Asit Bölümleri ve Reseptörleri (Tang ve ark., 2008)..... | 16 |
| Şekil 2.3. Obestatin – Ghrelin Etki Mekanizması (Zhang ve ark., 2005; Dong ve ark., 2009)..... | 18 |
| Şekil 2.4. AVP Prekürsörünün C-Terminal Parçası Copeptin (Morgenthaler ve ark.,2007) | 20 |
| Şekil 2.5. Copeptin Hormonunun Amino Asit Dizilimi (Land ve ark., 1982) | 20 |
| Şekil 2.6. İnsülin Zinciri (Pandey ve Suba, 2010) | 22 |
| Şekil 3.1. Ghrelin Kalibrasyon Grafiği | 29 |
| Şekil 3.2. Obestatin Kalibrasyon Grafiği | 31 |
| Şekil 3.3. Copeptin Kalibrasyon Grafiği | 33 |
| Şekil 3.4. İnsülin Kalibrasyon Grafiği | 35 |
| Şekil 4.1. Gruplar Arası Ortalama Serum İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması .. | 51 |
| Şekil 4.2. Açlık Kan Glukoz Değeri <92 mg/dL, 2. Saat Kan Glukoz Değeri <153 mg/dL Olan Gebeler ile Açlık Kan Glukoz Değeri <92 mg/dL Olan Kontrol Grubunun Ortalama Serum İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması | 53 |
| Şekil 4.3. OGTT Öncesi Açlık Kan Glukoz Değeri <92 mg/dL, OGTT Sonrası 2. Saat Kan Glukoz Değeri <153 mg/dL Olan Gebelerin Ortalama Serum İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması | 55 |
| Şekil 4.4. OGTT Öncesi Açlık Kan Glukoz Değeri ≥92 mg/dL, OGTT Sonrası 2. Saat Kan Glukoz Değeri ≥153 mg/dL Olan Gebelerin Ortalama Serum Copeptin Değerlerinin Karşılaştırılması..... | 58 |
| Şekil 4.5. Gebe Grubu OGTT Öncesi Açlık Kan Glukoz Değeri ≥92 mg/dL, OGTT Sonrası 2. Saat Kan Glukoz Değeri ≥153 mg/dL Olan Gebelerin Ortalama Serum İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması | 58 |

| | Sayfa No |
|--|-----------------|
| Şekil 4.6. OGTT Sonrası 2. Saat Kan Glukoz Değeri ≥ 153 mg/dL, Olan Gebeler ve çalışmaya Katılan Kontrol Grubunun Ortalama Serum İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması | 61 |
| Şekil 4.7. Gebe Grubu OGTT sonrası 2. Saat Kan Glukoz Değeri ≥ 153 mg/dL Olanlar ve Açlık Kan Glukoz Değeri < 92 mg/dL Olan Kontrol Grubunun Ortalama Serum İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması ... | 64 |



TABLolar DİZİNİ

| | Sayfa No |
|---|----------|
| Tablo 2.1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2018 Yılı Kılavuzuna Göre DM'un Etiyolojik Sınıflandırılması | 4 |
| Tablo 2.2. Farklı Derneklere Göre GDM Tarama ve Tanı Kriterleri | 6 |
| Tablo 4.1. Çalışmaya Alınan Grupların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması | 39 |
| Tablo 4.2. GDM Tanısı Negatif Gebeler ve Açlık Kan Glukoz Değeri <92 mg/dL Olan Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması | 40 |
| Tablo 4.3. Gebe ve Kontrol Grubu Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olanların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması | 41 |
| Tablo 4.4. Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olan Gebeler ile Çalışmaya Katılan Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması | 43 |
| Tablo 4.5. Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olan Gebeler ve Açlık Kan Glukoz Değeri <92 mg/dL Olan Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması | 44 |
| Tablo 4.6. Çalışmaya Alınan Grupların Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması | 45 |
| Tablo 4.7. GDM Tanısı Negatif Gebeler ve Açlık Kan Glukoz Değeri <92 mg/dL Olan Kontrol Grubunun Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması | 46 |
| Tablo 4.8. Gebe ve Kontrol Grubu Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olanların Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması | 47 |
| Tablo 4.9. Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olan Gebeler ile Çalışmaya Katılan Kontrol Grubunun Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması..... | 48 |

| | |
|---|----|
| Tablo 4.10. Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olan Gebe Grubu ve Açlık Glukoz Değeri < 92 mg/dL Olan Kontrol Grubunun Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması | 49 |
| Tablo 4.11. Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması | 50 |
| Tablo 4.12. GDM Tanısı Negatif Gebeler ve Açlık Kan Glukoz Değeri < 92 mg/dL Olan Kontrol Grubunun Ortalama Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması | 52 |
| Tablo 4.13. Açlık Kan Glukoz Değeri < 92 mg/dL, 2. Saat Kan Glukoz Değeri < 153 mg/dL Olan Gebelerin Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması..... | 54 |
| Tablo 4.14. Gebe ve Kontrol Grubu Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olanların Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması | 56 |
| Tablo 4.15. 75 Gram OGTT Öncesi Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL, OGTT Sonrası 2. Saat Kan Glukoz Değeri ≥ 153 mg/dL Olan Gebelerin Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması | 57 |
| Tablo 4.16. Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olan Gebeler ile Çalışmaya Katılan Kontrol Grubunun Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması | 60 |
| Tablo 4.17. Gebe Grubu OGTT Sonrası 2. Saat Kan Glukoz Değeri ≥ 153 mg/dL Olan Gebeler ve Çalışmaya Katılan Kontrol Grubunun Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması | 61 |
| Tablo 4.18. GDM Tanısı Pozitif Gebeler ve Kontrol Grubu Açlık Kan Glukoz değeri < 92 Olanların Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması | 62 |
| Tablo 4.19. OGTT Sonrası 2. Saat Kan Glukoz Değeri ≥ 153 mg/dL Olan Gebeler ile Açlık Kan Glukoz Değeri < 92 mg/dL Olan Kontrol Grubunun Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması .. | 63 |

| | |
|---|----|
| Tablo 4.20. Kontrol ve Gebe Grubu OGTT Öncesi Açlık ve OGTT Sonrası 2. Saat Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin, İnsülin, Glukoz ve HOMA-IR Değerleri Arasındaki İlişki | 65 |
| Tablo 4.21. Açlık Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL ve/veya 2. Saat Kan Glukoz Değeri ≥ 153 mg/dL (GDM pozitif) Olan Gebelerin, Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerleri Arasındaki İlişki | 66 |



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|---------|--|
| ACTH | : Adrenokortikotropik Hormon |
| ADA | : Amerikan Diyabet Birliği |
| AKŞ | : Açlık Kan Şekeri |
| ALT | : Alanin Amino Transferaz |
| AST | : Aspartat Amino Transferaz |
| AVP | : Arjinin Vazopressin Prekürsörü |
| BIA | : Bioelektrik Impedans |
| BKİ | : Beden Kütle İndeksi |
| BUN | : Kan Üre Azotu |
| CDA | : Kanada Diyabet Derneği |
| CPP | : Copeptin |
| CRH | : Kortikotropin Salıcı Hormon |
| DM | : Diabetes Mellitus |
| ELISA | : Enzyme Linked Immunosorbent Assay |
| FFA | : Serbest Yağ Asidi |
| GDM | : Gestasyonel Diabetes Mellitus |
| GH | : Büyüme Hormonu |
| GHS-R | : Büyüme Hormonu Salgılatıcı Reseptör |
| GI | : Glisemik İndeks |
| GOAT | : Ghrelin O-Açıltransferaz |
| GPCR | : G-Protein Bağlayan Reseptör |
| GPR | : G Proteinle Birleşmiş Reseptör |
| HbA1c | : Hemogloblin A1c |
| HDL – K | : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol |
| HOMA-IR | : Homeostasis Model Değerlendirmesi- İnsülin Direnci |
| HPL | : Human Plasental Laktojen |
| HRP | : Avidin Horseradish Peroksidaz |
| IADPSG | : Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu |
| IDF | : Uluslararası Diyabet Federasyonu |
| IGF – 1 | : İnsülin Benzer Büyüme Faktörü-1 |
| IRS | : İnsülin Reseptör Substrat |

| | |
|----------|---|
| LDH | : Laktat Dehidrogenaz |
| LDL – K | : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol |
| MCT | : Orta Zincirli Yağ Asidi |
| NICE | : İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü |
| OB | : Obestatin |
| OGTT | : Oral Glukoz Tolerans Testi |
| PDM | : Pre-Diabetes Mellitus |
| PG | : Plazma Glukozu |
| PI3K | : Fosfadidilinositol-3 Kinaz |
| PIP3 | : Fosfatidilinositol 3,4,5-Trifosfat |
| PKB | : Protein Kinaz B |
| PKC | : Protein Kinaz C |
| PKOS | : Polikistik Over Sendromu |
| TEKHARF: | Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri |
| TEMĐ | : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği |
| TURDEP | : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans |
| VLDL | : Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein |
| VP | : Vasopressin |
| WHO | : Dünya Sağlık Örgütü |

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), çeşitli etiyolojik nedenlerle insülinin az salgılanması ve/veya yetersiz etki göstermesi sonucunda ortaya çıkan ve özelliği hiperglisemi olan metabolik bir hastalıktır.

Diabetes mellitus alt sınıflarından biri olan gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ise, ilk defa gebelikte tespit edilen hiperglisemi tablosudur. GDM; tüm dünyada anne yaşının yükselmesi ve artan obezite sıklığı nedeni ile daha sık görülmektedir. Amerikan Diyabet Birliği (ADA) gebelerin yaklaşık olarak % 7'sinde GDM görüldüğünü (ADA, 2005) ve GDM görülme sıklığındaki artışın dünyada DM sıklığının artış göstermesi ile paralel olduğunu bildirmiştir (ADA, 2012). Obezite gözlenen kişilerde GDM görülme sıklığı artmaktadır. GDM ve Tip 2 DM'un birçok risk faktörü ortaktır ve genetik yatkınlık ile ilgilidir (Berntorp, 2016). Anne için GDM, yaşamın ilerleyen dönemlerinde kalıcı DM gelişimi için güçlü bir risk faktörüdür (Lauenborg ve ark., 2004). Gebelik sırasında anne karnında fetüsün gelişimi için bazı metabolik değişiklikler olur, bu değişimlerden biri de artmış enerji ihtiyacını karşılamak için ortaya çıkan hiperglisemiye yatkınlıktır. Eğer bu eğilim patolojik boyutlara ulaşır ise DM tablosu gelişimine neden olabilir. Hiperglisemi gebeliğin her döneminde görülebilir. Ancak, gebeliğin 24. haftasında hiperglisemi tablosuna daha fazla rastlanır. Bunun önemli nedenlerinden bir tanesi human plasental laktojen (HPL) hormonunun bu dönem (24. hafta) maksimum seviyede salgılanmasına bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (Karam, 1992; Harris ve ark., 1997).

Son zamanlarda özellikle yağ doku ve gastrointestinal sistemden sentezlenen birçok hormonun obezite ve Tip 2 DM gelişimiyle yakından ilişkili olduğunu gösteren birçok makale yayınlanmaktadır. Yapılan çalışmalar, gebelik ve emzirme döneminde yüksek yağlı diyetle beslenmenin vücut kompozisyonu, metabolik sendrom riski ve obezitenin gelişimi üzerinde belirgin bir etkisi olduğunu göstermektedir (Desai ve ark., 2014). Ghrelin ve obestatin metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde işlev gören gastrointestinal peptidlerdir. Bu peptidlerin iştah kontrolü, kilo alma ve obezitede önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Her iki peptid ortak öncül hormondan kaynaklanmasına rağmen, posttransyonel farklılaşmaları sonucu birbirine zıt olarak, ghrelin oroksijenik, obestatin ise anoroksijenik yönde etki göstermektedir. (Slupecka

ve ark., 2016). Deneysel bir çalışmada streptozotosin ile deneysel olarak DM oluşturulan sıçanların midesinde ghrelin düzeyi ve preproghrelin mRNA kompozisyonunda artışlar tespit edilmiştir (Masaoka ve ark., 2003). Obestatinin DM patofizyolojisindeki rolünü aydınlatmak için in vivo olarak yapılan birçok araştırmada obestatinin pankreatik hormon salınımını etkilediği gösterilmiştir. Obestatinin pankreas beta hücreleri ve insülin sekresyonu üzerinde etkisi olduğu iddia edilmektedir. (Ren ve ark., 2009). Obestatin ve glukoz uygulamasından sonra in vitro pankreas insülin salınımında dalgalanmalar olduğu görülmüştür. Rat pankreasından izole edilen beta adacıklarda, sabit glukoz konsantrasyonunda, obestatinin insülin salınımını inhibe ettiği saptanmıştır (Qader ve ark., 2008).

Copeptin, arjinin vazopressin prekürsörünün (AVP) C-terminal parçasıdır ve 39 aminoasit uzunluğunda glikozile, lösinden zengin çekirdek bölümü bulunan bir peptittir. AVP, kortikotropin salıcı hormonla (CRH) sinerjik etki gösteren, adrenokortikotropi hormon (ACTH) ve kortizol salınımını uyaran stres hormonudur. AVP adrenal medulla kromafin hücrelerinde epinefrin salınımını uyarak karaciğerde glikojenolizi artırarak hiperglisemi gelişimine neden olmaktadır (Montero ve ark., 2006). AVP oldukça kısa ömürlü ve stabil olmayan bir proteinken, copeptin oda sıcaklığında serum ya da plazmada oldukça stabil bir moleküldür. Yapılan bazı araştırmalar copeptin hormonunun metabolik sendrom ve DM'da rol oynayabileceğini öne sürmektedir (Canivell ve ark., 2015, Wannamethee ve ark., 2015). Gebeliğin önemli komplikasyonlarından biri olan preeklampside serum copeptin seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir (Zulfikaroglu ve ark., 2011).

Bu çalışmada, gebeliğin 24-28. haftalarında olan gebelere 75 gram glukoz ile yapılan tek aşama yükleme testi öncesi açlık ve yükleme sonrası 2. saatte alınan kan örneklerinde, insülin, ghrelin, obestatin, copeptin hormonları ve diğer biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin seviyeleri ve birbirleriyle olan ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

DM; insülin salgılanmasında yetersizlik yada insülinin hedef dokularda etkisizliği veya bazen de her ikisinin birlikteliğinden kaynaklanan, karakteristik olarak kan şekeri seviyesinde yükseklik (hiperglisemi) ile seyreden metabolik bir hastalıktır. Kronik hale gelmiş hiperglisemi öncelikle göz, böbrek ve kalp olmak üzere zamanla birçok organda hasara ve fonksiyon bozukluğuna yol açar (Diabetes Care, 1997).

2.1.1. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi

DM neredeyse tüm ülkelerde en yaygın rastlanan kronik hastalıklardan biridir, artan obezite ve azalan fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile sayı ve önemi artmaya devam etmektedir (Shaw ve ark., 2010).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Altıncı Diyabet Atlası'na göre, 2013 yılında dünya genelinde yetişkin nüfusun % 8,3'ü DM'ludur. 2035 yılında her 10 kişiden birinin DM tanısı alacağı tahmin edilmektedir. IDF tahminlerine göre DM olan kişilerin neredeyse yarısı hastalıklarının farkında değildir. Erken tanı DM komplikasyonlarını önlemek için en iyi yoldur ancak DM'ü olan kişilerin tamamının tanı aldığı herhangi bir ülke yoktur. Dünya genelinde teşhisi koyulmamış DM'li kişilerin % 84'ü orta ve düşük gelirli ülkelerdedir (Guariguata, 2013).

Türkiye'de 1998 ve 2010 yıllarında gerçekleştirilen toplum temelli DM çalışmaları olan TURDEP - I ve TURDEP - II verilerine göre DM'li hasta sayısı % 7,2'den % 13,7'ye yükselmiştir. Çalışma sonuçlarına göre; batı ve kuzey bölgelerde bilinen DM, kuzey ve doğu bölgelerde ise yeni tanı almış DM prevalansı daha fazla çıkmıştır (Satman ve ark., 2002). Sonuçlar Türkiye'de DM'un önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu ortaya koymaktadır (Satman ve ark., 2012).

2.1.2. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırması

Tablo 2.1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2018 Yılı Kılavuzuna Göre DM'un Etiyolojik Sınıflandırılması

I. Tip 1 Diabetes Mellitus

II. Tip 2 Diabetes Mellitus

III. Gestasyonel Diabetes Mellitus

IV. Diğer Spesifik Diabetes Mellitus Tipleri

- A. β hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik DM formları)
 - B. İnsülin etkisindeki genetik defektler
 - C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
 - D. Endokrinopatiler
 - E. İlaç ve kimyasal ajanlar
 - F. İmmün aracılı nadir DM formları
 - G. DM'la ilişkili genetik sendromlar
 - H. İnfeksiyonlar
-

2.1.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Mutlak insülin eksikliği vardır. Genetik yatkınlığı bulunan kişilerde çevresel faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmün aktivasyonuna bağlı olarak β hücre hasarı başlar. β hücre rezervi % 80-90 oranında azaldığında klinik olarak DM sendromları başlar (Guariguata, 2013).

ADA 2016 klinik rehberine göre; immün aracılı Tip 1 DM genellikle çocuklarda görülmektedir ve pankreatik β hücrelerinin otoimmün yıkımının fazla olması sonucu insülin eksikliği geliştiği bildirilmektedir. İdiyopatik Tip 1 DM'da ise kalıcı insülinopeni ve ketoasidoz gözlenmektedir ve hastalık kalıtsal geçiş göstermektedir (ADA, 2016).

2.1.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

ADA, 2016 klinik rehberinde Tip 2 DM'un; "yetişkin başlangıçlı DM" olarak anılmakta olduğu, insülin direnci ya da insülin eksikliği olan kişilerin bu gruba girdiği, ancak insülin seviyesi normal olsa dahi bu hastalarda insülin sekresyonunun kusurlu

olduğu ve yüksek kan şekeri seviyesi gözlendiği bildirilmektedir. Fiziksel aktivite azlığı ve obezite, Tip 2 DM gelişme riskini arttırmaktadır (ADA, 2016).

Tip 2 DM’de pankreatik beta hücrelerinin fonksiyonu belli seviyeye kadar korunur ve tedavide insülin kullanılmasına nadir gerek duyulur. Ancak enfeksiyon durumu gibi bazı komplikasyonların geçici ketoasidoza neden olması mümkündür (Lin ve Sun, 2010).

Tip 2 DM başlangıcı genelde orta yaş veya sonrasında ortaya çıktığı kabul edilse de son yıllarda Tip 2 DM’un çocuk ve adolesanlarda da görülme oranı artış göstermektedir (Seino ve ark., 2010).

Tip 2 DM gelişiminde genetik faktörler önemli rol oynamaktadır (Medici ve ark., 1999). Uzun süre DM semptomlarının görülmediği bir periyodu olur ve bu nedenle çoğu zaman hastalık geç teşhis edilir. Bu sessiz dönem sonrası polidipsi, poliüri, kilo kaybı gibi klasik DM semptomları gözlenir ve bu semptomlar DM hastalarının yaklaşık % 50’sinde gözlenir. Ancak uzun asemptomatik süreç sonrası gelişen retinopati, nefropati, aterosklerotik kalp hastalığı gibi komplikasyonlar hastalığın başlangıcıyla beraber gözlenebilir (Koloğlu, 1996).

2.1.2.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

2.1.2.3.1. Tanımı, Sınıflandırması ve Tanı Kriterleri

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) 2018 kılavuzunda; DM’un gebelikte sık rastlanan bir tıbbi komplikasyon olduğu ve gebelik öncesi tespit edilmiş ise; pregestasyonel, ilk kez gebelik sırasında tespit edilmiş ise; gestasyonel diabetes mellitus (GDM) adı verildiği belirtilmektedir.

ADA 2012 klinik rehberinde ise, GDM’nin gebelik ile birlikte oluşan veya ilk defa gebelikte fark edilen glukoz tolerans bozukluğu olduğu bildirilmektedir. GDM olgularının büyük kısmının doğum sonrası kaybolduğu ve bu durumun doğum ile birlikte ortadan kalkması veya devam etmesinin tanı için şart olmadığı belirtilmiştir. Gebelik sürecinde fetoplasental üniteden salınan insülin karşıtı etki gösteren hormonlar nedeni ile hedef organlar olan karaciğer, kas ve yağ dokusunda insülin duyarlılığı azalmakta ve hedef organlarda insülin direnci gelişmektedir Pankreas beta hücrelerinden yetersiz insülin salgılaması sonucu hiperglisemi meydana gelmektedir.

ADA tek aşamalı 75 gr glukoz yükleme testi tanı kriterlerine göre; açlık glukoz değeri ≥ 92 mg/dL, 1. Saat glukoz değeri ≥ 180 mg/dL ve/veya 2. Saat glukoz değeri ≥ 153 mg/dL değerlerinden herhangi biri elde edilen gebelere GDM tanısı koyulabilir.

Tablo 2.2. Farklı Derneklere Göre GDM Tarama ve Tanı Kriterleri

| | Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği* (TEMĐ) 2018 | Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) 2013 | Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu (IADPSG) 2010 | Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2013 | Kanada Diyabet Derneği* (CDA) 2013 | İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) 2015 | Amerikan Diyabet Derneği** (ADA) 2013 |
|------------------------|---|--|---|--------------------------------|------------------------------------|---|---------------------------------------|
| Tarama Testi | 50 g Glukoz | 50 g Glukoz | Yok | Yok | 50 g Glukoz | Yok | Yok |
| 1.st PG (mg/dL) | ≥ 140 | ≥ 140 | - | - | ≥ 140 | - | - |
| OGTT | 100 g Glukoz | 75 g Glukoz | 75 g Glukoz | 75 g Glukoz | 75 g Glukoz | 75 g Glukoz | 75 g Glukoz |
| APG (mg/dL) | ≥ 95 | ≥ 95 | ≥ 92 | 92-125 | ≥ 95 | ≥ 100 | ≥ 92 |
| 1.st PG (mg/dL) | ≥ 180 | ≥ 180 | ≥ 180 | ≥ 180 | ≥ 191 | - | ≥ 180 |
| 2.st PG (mg/dL) | ≥ 155 | ≥ 155 | ≥ 153 | 153-199 | ≥ 160 | ≥ 140 | ≥ 153 |
| 3.st PG (mg/dL) | ≥ 140 | - | - | - | - | - | - |
| Pozitif Test | ≥ 2 değer | ≥ 2 değer | ≥ 1 değer | ≥ 1 değer | ≥ 1 değer | ≥ 1 değer | ≥ 1 değer |

*Alternatif olarak tek aşamalı test önerilir. ** Alternatif olarak iki aşamalı test önerilir.

Amerikan Diyabet Derneği'nin Risk Sınıflandırması:

1- Düşük risk grubu: Aşağıdaki sıralanan özelliklerin tamamını taşıyan gebeler düşük risk grubuna dahildir.

- 25 yaşından küçük olması
- Gebelik öncesinde vücut ağırlığının normal sınırlar içerisinde olması
- Birinci dereceden akrabalarda şeker hastalığının bulunmaması
- Geçmişte glukoz tolerans bozukluğu tanısı almamış olması
- Sorunlu sonuçlanan gebelik öyküsünün bulunmaması

2- Orta risk grubu: Düşük ve yüksek risk grubu arasındaki tüm gebeleri kapsar.

3- Yüksek risk grubu: Aşağıda sıralanan özelliklerden en az bir tanesini taşıyan gebeler yüksek risk grubundadır.

- Belirgin derecede obez olanlar
- Geçmişinde gestasyonel DM öyküsü bulunanlar
- Glukozürisi bulunanlar
- Aile öyküsü nedeni ile DM gelişme riski bulunanlar
- Riskli etnik gruplar
- Polikistik over sendrom (PKOS)'lu kadınlar
- Yaş > 30
- Esansiyel hipertansiyon yada gebelik ile ilişkili hipertansiyona sahip olanlar (Solomon ve ark., 1997).

TEMD, 2018 kılavuzunda GDM tanısında genelde iki aşamalı yaklaşım kullanılmakta olduğu ancak son zamanlarda tek aşamalı tanı yaklaşımının da yaygınlaşmakta olduğu belirtilmiştir

2.1.2.3.1.1. İki Aşamalı Tanı Yaklaşımı

TEMD, 2018 kılavuzunda, tarama amaçlı olarak gebeliğin 24. ve 28. haftalarında 50 gram glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra serum glukoz düzeyi ≥ 140 mg/dL ise DM açısından şüpheli olduğu, bu durumda 75 gram ya da 100 gram glukozla OGTT yapılması gerektiği belirtilmiştir. Bununla birlikte, 50 gram glukozlu su içirildikten 1 saat sonra plazma glukoz düzeyi ≥ 180 mg/dL ise OGTT yapılması önerilmediği belirtilmiş ve bu vakaların gestasyonel DM gibi izlenmesi tavsiye edilmiştir. İki aşamalı yaklaşımda 100 gram glukoz ile yapılan ikinci aşama OGTT testi yapılması önerilir. Bu test sonucunda açlık serum glukoz değerinin ≥ 95 mg/dL, 1. saat serum glukoz değerinin ≥ 180 mg/dL, 2. saat serum glukoz değerinin ≥ 155 mg/dL, 3. saat serum glukoz değerinin ise ≥ 140 mg/dL olması şartlarından en az ikisinin varlığının GDM tanısı koyulması için yeterli olduğu belirtilmiştir.

2.1.2.3.1.2. Tek Aşamalı Tanı Yaklaşımı

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun 2013 yılında yayımlanan raporunda, açlık serum glukoz değerinin 92-125 mg/dL arası, 75 gram glukozla yapılan OGTT 1. saat

serum glukoz değerinin ≥ 180 mg/dL olması veya 2. saat serum glukoz değerinin, 153-199 mg/dL arasında olması kriterlerinden birinin bulunmasının GDM tanısı için yeterli olduğu belirtilmiştir.

IADPSG/ADA kriterlerine göre; açlık serum glukoz değerinin ≥ 92 mg/dL olması ya da 75 gram glukozla yapılan OGTT testi sırasında 1. saat serum glukoz değerinin ≥ 180 mg/dL ya da 2. saat serum glukoz değerinin ≥ 153 mg/dL üzerinde olması şartlarından en az bir patolojik değerin varlığı GDM tanısı için yeterlidir.

ADA 2015 yılından itibaren ‘‘DM’da Tıbbi Bakım Standartları’’ raporunda, GDM tanısında tek aşamalı veya iki aşamalı tanı yaklaşımlarından birinin seçilen toplumun özelliklerine göre kullanılabileceğini bildirmiştir.

2.1.2.3.2. Gebelikte Gözlenen Biyokimyasal ve Hematolojik Değişiklikler

Gebelik sürecinde gerçekleşen fizyolojik değişiklikler anne ve bebeğin sağlığı için doğru şartların sağlanması ve doğum sırasında meydana gelebilecek olası risklere karşı önlem alınmasını sağlar. Gebelikte meydana gelen ilk hemodinamik farklılık 2. ve 5. hafta arasında başlayan ve 3. trimestera kadar süren kalp atım hızı ve sonrasında kalp kan atım hacmindeki artıştır (Hunter ve Robson, 1992; Yamaç ve ark., 2002). Doğum sırasında meydana gelebilecek olası risklere karşı kan eritrosit hacminde, demir içeriğine bağlı olmak üzere %18–25 oranında ve kan plazma hacminde %32–38 oranında artma meydana gelmektedir (Müftüoğlu, 1997). Altıncı haftadan başlayarak plazma hacmi artmakta ve kırmızı kan hücresi hacminde oransız şekilde meydana gelen bu artış dilüsyonel anemi oluşmasına neden olmaktadır. Oluşan bu anemi tablosunda hemogloblin değeri % 10’un altına inememektedir. Plazma hacmi artmakta ancak, vücuttaki toplam sıvı ve intrasellüler sıvı seviyesi az miktarda artmaktadır (Larciprete ve ark., 2003).

Gebelik süresince genellikle lökosit değeri normaldir fakat nötrofil artabilir. Doğum esnasında ve lohusalık evresinde lökositoz görülür. Lökositlerdeki bu artmanın sebebi bilinmemektedir ancak doğum esnasındaki stres ile alakalı olduğu tahmin edilmektedir (Shimaoka ve ark., 2000; Krause ve ark., 1987).

Yapılan birçok çalışmada gebelikte trigliserid, total kolesterol, LDL-K ve HDL-K'de artış meydana geldiği saptanmıştır (Belo ve ark., 2002; Qureshi ve ark., 1999). Lipoprotein lipaz trigliserid içeriği yüksek olan lipoproteinlerin (VLDL) ve şilomikronların hidroliz edilmesini sağlar, hidroliz sonucu oluşan serbest yağ asitlerinin (FFA) yağ dokuya alınma hızında artış meydana gelir. Karaciğer dışı dokularda lipoprotein lipaz aktivitesi gebeliğin ilk yarısında artmaktadır. Gebeliğin ilk zamanlarında; FFA'nın yağ dokuya girişi ve trigliseridlere reesterifikasyon hızı artmıştır. Bunların sonucu olarak yağ hücreleri hipertrofiye uğramakta ve yağ doku kitlesinde artış meydana gelmektedir (Gillmer ve ark., 1977; Knopp ve ark., 1970). Plazma trigliserid, kolesterol ve fosfolipid değerlerinin, gebeliğin 36-39. haftalarında en yüksek seviyeye ulaştığı saptanmıştır. Plazma trigliserid seviyesindeki artma VLDL seviyesindeki yükselmeye bağlıdır. Son trimestere doğru östrojen seviyesinde artma gözlenir, östrojen hormonu gebelerde, karaciğerde serbest yağ asitlerinden trigliserid sentezlenmesinde artışa neden olur (Glueck ve ark., 1975). Doğumdan sonra, kolesterol ve trigliserid, lipoprotein düzeyleri farklı hızlarda düşer, bu düşüşün hızının emzirmeye bağlı olduğu belirtilmiştir (Darmady ve Postle, 1982; Potter ve Nestel, 1979).

Gebelikte alınan besinler ile ihtiyaç duyulan vitamin ya da mineraller alınmaz ise bazı anomaliler gelişebilir. Genellikle kalsiyum, fosfat, demir ve vitamin eksikliği durumunda anomali tablosu gözlenir. Vücutta demir eksikliği durumunda oluşan anemi vücutta birçok fonksiyonu etkileyen sistemik hastalıktır. Anemi, motor gelişim ve zihinsel gelişimi infant, çocuk ve adolesanlarda olumsuz yönde etkiler. Düşük doğum ağırlığı ya da prematüre doğumun nedeni maternal demir eksikliği anemisi olabilir (Grantham-McGregor ve Ani, 2001; Haas ve Brownlie, 2001; Rasmussen, 2001). Fetusun, plasenta ve doğum sırasındaki kanamalar ile birlikte yaklaşık 550 mg demir kaybettiği tespit edilmiştir. Fetüsün gelişimi esnasında ise fetüs ve plasentanın kaybettiği demir toplamının yaklaşık 350 mg olduğu saptanmıştır. Gebelik sürecinde demir miktarında meydana gelen azalmayı bu kayıplar açıklamaktadır (Truswell, 1985). Serum demir ve ferritin seviyesinin 1. trimesterde arttığı görülmüştür, bunun sebebinin 1. trimesterde demir gereksiniminin az olması ve amenoreye bağlı pozitif demir balansı olduğu ifade edilmiştir (Bozdağ ve ark., 2003). Serum demir ve ferritin seviyesi 2. trimesterden itibaren düşer, bunun sebebi artan demir gereksinimi ve depo

demirinin kullanılmasıdır. Doğum sonrası birinci hafta sonunda serum demir seviyesinin normal seviyeye döndüğü ifade edilmektedir (Gookin ve Morrison, 1987).

Gebeliğin son 4 – 6. haftalarında serum magnezyum düzeyi en düşük düzeye ulaşmaktadır. Bu azalmanın nedeni; plazma hacminin artışı ve anneden fetüse magnezyum geçişindeki artıştır. Gebelikte görülen tiroid bezi stimülasyonu ve idrar magnezyum atılımının hızlanması da gebelikte magnezyum seviyesinin düşmesine neden olmaktadır (Sibai, 1986). Gebelik süresince aktif iyonize kalsiyum seviyeleri aynı kalırken, serum total kalsiyum seviyeleri düşmektedir (Gertner ve ark., 1986).

2.1.2.3.3. GDM Fiziopatolojisi

GDM gelişim kusuru insülin hormonu eksikliği ya da insüline karşı periferik dirençten kaynaklanır. GDM’da hem besinlere insülin yanıtı hem de dokuların insüline yanıtı azalmıştır (Catalano ve ark., 1999).

Gebelikte birçok metabolik değişiklik meydana gelir. Gestasyonel dönemin en önemli metabolik değişikliklerinden biri; azalmış insülin duyarlılığı ve artmış beta hücre yanıtıdır (Kautzky-Willer ve ark., 1997).

Bu metabolik değişimlerin nedeni, fetüsün enerji ihtiyacını karşılamak ve anneyi laktasyona hazırlamaktır. İnsülin direnci gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde gelişmektedir, insülin duyarlılığında bozulma gebeyi GDM’a eğilimli hale getirmektedir (Engelgau ve ark., 1995). GDM son yıllarda artan obezite prevalansına bağlı olarak artmıştır (Barbour ve ark., 2007).

Gebelik sırasında gözlemlenen insülin duyarlılığındaki farklılıklar, pre – gestasyonel diabetes mellitus olanlarda glukoz toleransını daha fazla bozarken, daha önceden normal glukoz düzeyi bulunan, ancak insülin rezervi sınırlı kadınlarda artan insülin ihtiyacının karşılanamaması sonucu GDM’ye neden olur. GDM, maternal pankreatik fonksiyonların gebeliğin diyabetojenik etkisini aşmada yetersiz kalması sonucu oluşur. İnsülin yetersizliğine neden olan pankreas beta hücre fonksiyon bozukluğunun tam nedeni bilinmemektedir. Olası etmenler; otoimmün beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin salgı bozukluğuna neden olan genetik anormallikler, kronik insülin direnci ile ilişkili beta hücre fonksiyon bozukluğu olarak sıralanabilir (Metzger ve ark., 2007).

Gebelikte gelişen insülin direnci durumunda insülin aracılı glukoz kullanımının azalması ile maternal enerji metabolizması, karbonhidratlardan lipitlere (serbest yağ asitleri) yönelir ve glukoz bu sayede fetüse ulaşır. GDM'un gelişmesi şiddetli bir insülin direnci ile ilişkilidir. İnsülin direncinin şiddeti obezite ve genetik faktörlerinden etkilenmektedir (Di Cianni ve ark., 2003).

Gebelik glukoz ve insülin metabolizmasına etki eder ve bu etkinin sonucu glukoz ölçümlerine yansır. Gebeliğin ilk üç ayında açlık plazma glukoz düzeyleri sabittir. Sonraki dönemde 10-15 mg/dL kadar artar ve bununla birlikte insülin düzeylerinde iki kat artış gözlenir. Artmış enerji ihtiyacını karşılamak için endojen glukoz üretimi % 16-30 artar. Glukoneogenez'e bağlı olarak glukoz üretiminde artış meydana gelir. Tip 2 DM'da benzer bir şekilde GDM'nin son dönemlerinde, maternal enerji ihtiyacının en çok yağ asitlerinden karşılandığı deneysel olarak belirlenmiştir. GDM'deki hormonal değişikliklerle etkilenen metabolizmaya bağlı olarak maternal glukoneogenez artar ve fetüsün karbonhidrat kullanımındaki artışa bağlı olarak kan glukoz düzeylerinde azalma gözlenir (Butte ve ark., 1999).

Gebelikte maternal metabolizmanın hızlanması ve ihtiyaçların artması nedeni ile günlük kalori ihtiyacı artmaktadır. Gebeliğin ilk aylarında; östrojen ve progesteron hormonlarının miktarı artmaktadır. Buna bağlı olarak pankreasın β hücrelerinde sayısal artış ve sentezlenen insülin miktarında artış olur. Glukozun periferik dokular tarafından kullanımı artar ve ilk trimester döneminde hipoglisemiye eğilim görülür. Gebeliğin erken aylarında insülin seviyesinin fazlalığı lipolizi baskılar ve lipogenezi uyarır (Puavilai ve ark., 1982). Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde, östrojen, progesteron ve HPL hormonunun plasental üretimi yükselmeye devam eder. Bu durum dokularda insülin direncinin artmasına ve glukoz toleransının düşmesine neden olur. HPL lipolitik bir hormondur ve bu nedenle yağ hücrelerinin yıkımına katkıda bulunur. İnsülin seviyesinin artmasına rağmen, hücresel düzeydeki dirence bağlı olarak postprandiyal kan glukoz seviyelerinde artışlara neden olur.

Yaşanan fizyolojik değişikliklerin bir sonucu olarak gebeliğin erken dönemlerinde hipoglisemiye eğilim vardır ancak ikinci trimesterde kan glukoz seviyesi yüksektir (Avery, 2000).

2.1.2.4. Diabetes Mellitus'un Diğer Spesifik Tipleri

2.1.2.4.1. Belirlenen Genetik Anomaliler ve Diabetes Mellitus

Son genetik teknolojiyle birlikte, bazı genetik anomali durumları DM sebebi olarak saptanmıştır. Bu anomaliler; pankreatik beta hücre fonksiyonuyla ilgili genetik anomaliler ve insülini aktive eden mekanizmalarla ilgili genetik anomaliler olmak üzere iki gruba ayrılır. Bu gruplar genetik anomali türüne bağlı olarak başka gruplara da ayrılabilirler. Bunlara örnek olarak insülin geninde hasar olanlar ve gençlerin yetişkin tipi DM’u (MODY) örnek gösterilebilir (Seino ve ark., 2010).

2.1.2.4.2. Diğer Durum ve Bozukluklar ile İlgili Diabetes Mellitus Tipleri

Bazı sendromlara DM’a eşlik edebilir. Endokrin hastalık, karaciğer hastalığı, kimyasal maddelere maruz kalma, viral enfeksiyonlar ve çeşitli genetik sendromlarla ilişkili DM bu gruptadır (Seino ve ark., 2010).

2.2. Bozulmuş Açlık Glukozu ve Bozulmuş Glukoz Toleransı

2.2.1. Tanım ve Sınıflandırma

Pre-diabetes mellitus (PDM) yeni bir klinik terimdir. İlk olarak 2002 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde, "Department of Health and Human Services" ve ADA tarafından tanımlanmış bir terimdir (Kuzuya ve ark., 2002). PDM durumunda kan glukoz seviyesi Tip 2 DM tanısı için yeterli düzeyde değildir ancak normal glukoz seviyesinin de üzerinde olan ara bir aşamadır (Aroda ve Ratner, 2008).

PDM durumunda; bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ya da her ikisi birden gözlenir (Garber ve ark., 2008).

Bozulmuş glukoz toleransı; oral glukoz tolerans testi boyunca 2. saat glukoz seviyesinin normalden yüksek fakat DM tanısı için yetersiz olduğu bir durumdur (Balkau ve Charles, 1999).

Bozulmuş açlık glukozu; açlık glukoz seviyesi normal seviyenin üzerindedir ancak DM tanısı için gerekli değer altındadır (Balkau ve Charles, 1999).

Bozulmuş açlık glukozu ya da bozulmuş glukoz toleransı durumlarında bu hastalar DM gelişimi için yüksek risk gösterdiğinden PDM olarak adlandırılır (ADA, 2009).

Bozulmuş açlık glukozu tanısı için; başlangıçta belirlenen açlık kan glukoz değeri; 110 - 125 mg/dL iken, 2003 yılında ADA tarafından bu değer 100 -125 mg/dL olarak revize edilmiştir.

Bozulmuş glukoz toleransı tanısı için; OGTT yüklemesi sonrası 2. saat glukoz değerinin 140 - 199 mg/dL arasında olması gerekir (ADA, 2009).

2.2.2. Epidemiyoloji

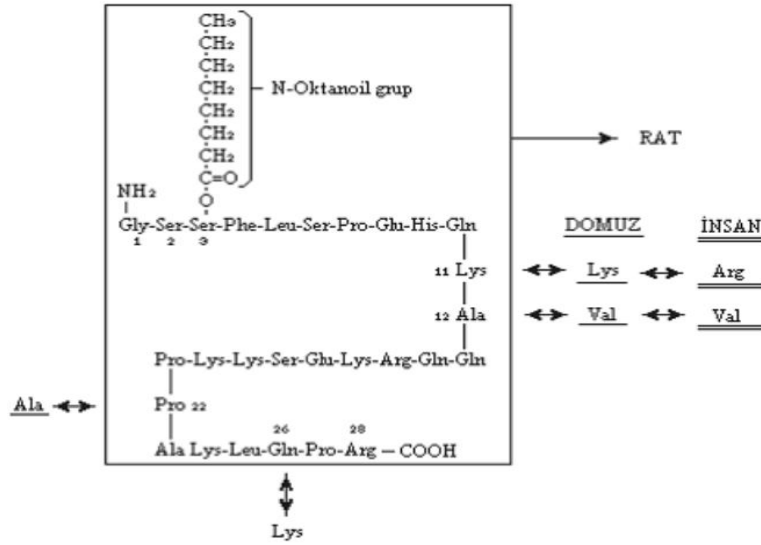
PDM’u olan hastaların sayısı dünya genelinde giderek artmaktadır. 2003 yılında tahmini 314 milyon kişide PDM gelişmiştir. 2025 yılında bu sayının 472 milyona ulaşması beklenmektedir. PDM prevalansı bölgeden bölgeye farklılık gösterir (Diabetologia, 2003).

2.3. Ghrelin

Ghrelin hormonu ilk olarak 1999 yılında Kojima ve arkadaşları tarafından farelerin mide fundusunda tanımlanmıştır, ancak ghrelinin mRNA’sı neredeyse tüm dokularda saptanmıştır. Ghrelin hormonunun üretiminden, oksintik bez ve nöronal hücre gruplarının sinaptik ileti ile ghrelin salınımı artırdığı merkezi sinir sistemi sorumludur. Ghrelin hormonu, midenin oksintik mukozasında bulunan ve endokrin fonksiyonları olan X/A hücrelerince üretilmesinin yanında, az miktarda bağırsak, böbrek, hipofiz bezi, plasenta, prostat, testis, beyin ve hipotalamus tarafından da üretilmektedir. Ghrelinin vücut dokularında oldukça geniş bir dağılım gösteriyor olması, ghrelinin biyolojik aktiviteyi düzenlemede önemli bir göreve sahip olduğunu göstermektedir (Korbonits ve ark., 2001; Gualillo ve ark., 2001).

Ghrelin hormonunun öncülü preproghrelindir. 117 amino asitten oluşur ve salgılanmadan önce sitoplazmada enzimatik bir işlemde geçer. 3. pozisyondaki serin aminoasidine n-oktanoil eklenir ve bu işlem büyüme hormonu salgılatıcı etkisi için gereklidir (Casanueva ve Dieguez, 2002).

Pre-pro-ghrelinin parçalanma ve açile olma işlemi sonrası 28 amino asitten oluşan ghrelin meydana gelir. Molekül ağırlığı 3314 daltondur (Hosoda ve ark., 2000)



Şekil 2.1. Ghrelin hormonunun yapısı (Aydın, 2007)

Yağ asidi içermeyen ghrelin desaçile ghrelin olarak isimlendirilir ve inaktiftir. Desaçile ghrelin, toplam ghrelinin % 80-90'ını oluşturur. Aktif ghrelin; aGAH, desaçile ghrelin ise dGAH şeklinde ifade edilir. Ghrelin hormonunun yarı ömrü 15-20 dakikadır, sürenin kısa olmasının nedeninin plazmada esteraz aktivitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Ariyasu ve ark., 2001).

Ghrelin hormonunun reseptörü, iki farklı mRNA'nın kodladığı, 7 transmembran bölgeye sahip, GPCR (G-protein bağlayan reseptör) ailesinin bir üyesidir. Ghrelin hormonu etkisini, büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHS-R) Tip 1a'ya bağlanarak göstermektedir. GHS-R Tip 1 b de vardır fakat bazı spesifik transmembran bölge içermediğinden aktif formda değildir (Sato ve ark., 2012).

Ghrelin hormonunun aktif olması için 3. amino asidi olan serine sekiz karbonlu yağ asidinin bağlanarak fonksiyonel formu olan açil-ghrelin haline gelmesi gerekir. Bu yağ asidinin bağlanmasını sağlayan enzimin adı, Ghrelin O-açiltransferaz (GOAT)'dır. Diyet ile orta zincirli yağ asidi (MCT) alımı, direk bu enzim tarafından açillenmiş ghrelin yapımında kullanılabilir. Fakat yapılan araştırmalarda fazla alınan

MCT'nin toplam, açıl-ghrelin miktarını etkilemediği görülmüştür (Ohgusu ve ark., 2009; Gutierrez-Grobe ve ark., 2010).

Ghrelin midede üretildikten sonra ön hipofiz ve hipotalamik bölgedeki reseptörlerine ulaşır büyüme hormonu (GH) salınmasını uyarır; enerji dengesini ve besin alımını düzenler (De Ambrogi ve ark., 2003; Kojima ve ark., 1999). İnsan vücudunda enerji alımının ve vücut ağırlığının kontrolü hipotalamustaki merkezler tarafından sağlanmaktadır (Schwartz ve ark., 2000). Hipotalamik merkezler periferden gelen uyarılar ile kontrol mekanizmalarını düzenlerler. Yağ dokusu kökenli olan leptin hormonu, beyine yağ dokuları ile ilgili bilgi götürür bu sayede besin alımını azaltır ve fazla yağ birikimine mani olur (Janeckova, 2001). Ghrelin hormonu ise açlık durumunda kanda yüksek miktarda bulunup yemek sonrası miktarı azalır ve bu durum ghrelin hormonunun beyine besin alımını ve yağ dokusu miktarını artırıcı nitelikte bilgiler ilettiğini göstermektedir. Ghrelinin bu etkileri büyüme hormonu üzerine olan etkisinden bağımsız olarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir (Tschop ve ark., 2000).

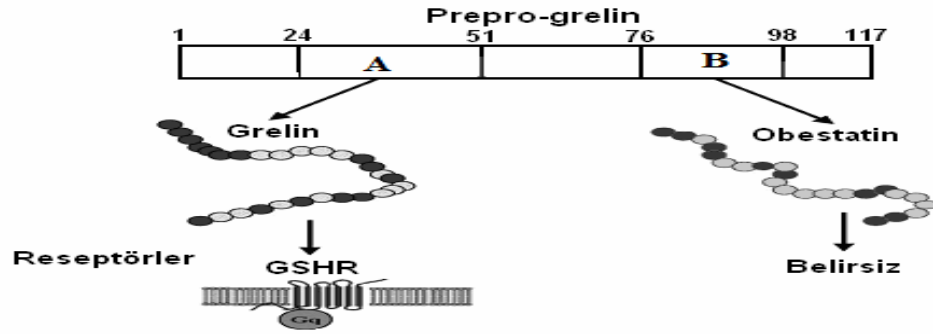
Ghrelin hormonunun birçok biyolojik işlevi vardır, başlıca üç tanesi; büyüme hormonu salgılanması, iştah ve karbonhidrat metabolizması ile ilgilidir. Bu hormonun aktivitesinde meydana gelen değişiklik, teorik açıdan boy, obezite ve karbonhidrat metabolizmasında bazı değişikliklere neden olabilir (Korbonits ve ark., 2004).

Sağlıklı bireylerde ghrelin konsantrasyonu besin alımından sonra hızla düşer. Obez bireylerde ise, ghrelinin yemek sonrası azalmasında yetersizlik görülür, bu durumun tokluk seviyesi üzerine etki ederek obeziteyi arttırabileceği bildirilmektedir (le Roux ve ark., 2005).

Ghrelin hormonu ve insülin arasındaki ilişki netlik kazanmamıştır. Bazı araştırmalarda, uyarıcı, bazı araştırmalarda ise baskılayıcı etki gösterdiği görülmüştür (Kageyama ve ark., 2005). Ghrelin hormonunun; büyüme hormonu ve insülin ile olan ilişkisi incelendiğinde, yalnızca insülin benzer büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve ghrelin hormonu arasında pozitif ilişki gözlenmiştir. Ancak ghrelin hormonu ve insülin seviyeleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (Soriano-Guillen ve ark., 2004).

2.4. Obestatin

Obestatin hormonu; Zhang ve arkadaşlarınca 2005 yılında rat midesinde izole edilerek tespit edilen 23 aminoasitli bir peptid hormonudur. Ghrelin genince kodlanan 117 aminoasitten oluşan preproghrelin peptidinin posttranslasyonel modifikasyonu sonucu obestatin oluşur (Ren ve ark., 2009; Tang ve ark., 2008; Zhang ve ark., 2005). Obestatinin deneysel enjeksiyonuyla gastrik boşalmanın yavaşladığı ve ghrelin hormonuna zıt etkiyle besin alımı ve jejunumun kas aktivitesinin azaldığı da bildirilmiştir (Ren ve ark., 2009; Zhang ve ark., 2005; Lagaud ve ark., 2007). Ancak son yıllarda ratlarda farklı deneysel şartlarda yapılan çalışmalarda obestatinin başlangıçta öne sürülen özelliklerini desteklemediği gözlenmiştir (Udum ve ark., 2016).



A: Ghrelin B: Obestatin

Şekil 2.2. Ghrelin ve Obestatin Hormonlarının Amino Asit Bölümleri ve Reseptörleri (Tang ve ark., 2008)

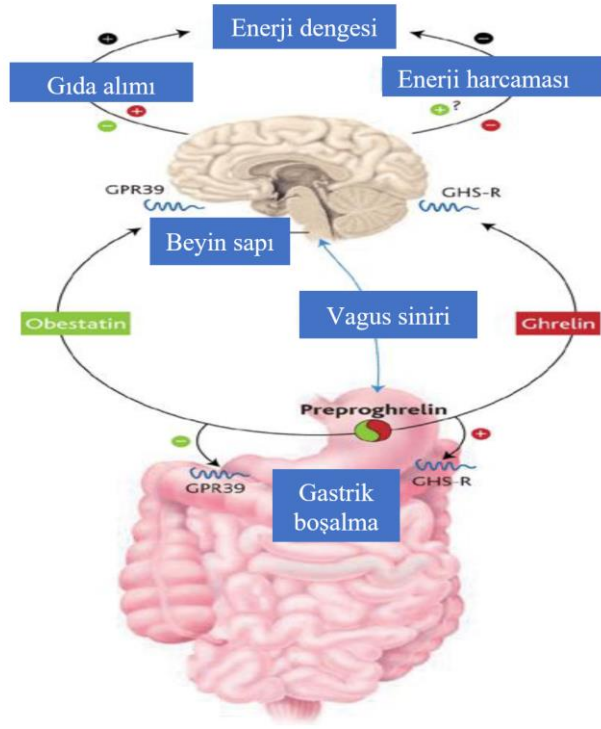
Obestatinin hafızayı geliştirdiği, susama ihtiyacını azalttığı, uykuyu düzenlediği, pankreas sıvısındaki enzimlerin salınımını arttırdığı, pankreas beta hücrelerin yaşam sürelerini arttırdığı ve glukoz ile uyarılan insülin salınımını azalttığı gözlenmiştir (Ren ve ark., 2009).

Mide dokusu oksintrik mukozası, ghrelin ve obestatin açısından zengindir. Ratların midesi cerrahi olarak çıkarıldığında dolaşımda bulunan obestatin ve ghrelin oranının % 50-80 oranında azaldığı görülmüştür (Ren ve ark., 2009). Obestatin hormonu, duodenum, jejunum, meme bezi, pankreas, kolon, dalak, plazma, süt, fetal

ve erişkin pankreas adacıklarında görülmüştür (Zhang ve ark., 2005; Holst ve ark., 2007). İmmünohistokimyasal boyamalarla obestatin hormonunun pankreasta ghrelin ile beraber, ghrelin üreten hücreler olarak isimlendirilen ϵ (epsilon) hücrelerinde yer aldığı saptanmıştır. Bu iki hormonun ϵ hücrelerinden beraber salgılanması bu iki hormonun aynı gen tarafından üretildiği ve β (beta) hücreleri fonksiyonunda lokal düzenleyici olarak beraber hareket ettiklerine işaret etmektedir. Somatostatin delta (d), glukagon alfa (α) ve insülin beta (β) salınmasında etkili olan hücrelerde obestatin üretiminin olmadığı saptanmıştır (Ren ve ark., 2009).

Ratlarda obestatin hormonunun kan beyin bariyerini geçemediği gözlenmiştir (Tang ve ark., 2008).

Obestatin hormonu ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda, obestatinin G proteinle birleşmiş reseptör 39 (GPR39)'u aktive ettiği ve GPR39 için endojen bir ligand olduğu belirtilmiştir (Zhang ve ark., 2005; Dong ve ark., 2009). Ancak, daha sonra yapılan bazı çalışmalarda obestatin hormonunun GPR39 üzerinden cAMP üretimi, kalsiyum mobilizasyonu vb çeşitli hücre fonksiyonlarını etkilemediği ve GPR39 ile ilişkisinin bulunmadığı bildirilmiştir (Chartrel ve ark., 2007). Obestatinin doğal reseptörünün bulunabilmesi için çok daha fazla çalışma gereklidir.



Şekil 2.3. Obestatin – Ghrelin Etki Mekanizması (Zhang ve ark., 2005; Dong ve ark., 2009)

Yapılan çalışmalarda, obestatinin ghrelin ile ilgili bir peptid olduğu ve birbirine zıt etki gösterdiği gözlenmiştir. Ghrelin hormonunun çeşitli türlerde beslenmeyi uyardığı, obestatin hormonunun farelerde intraserebroventriküler ve sistemik injeksiyonun ise beslenmeyi inhibe ettiği gözlenmiştir (Sibilia ve ark., 2006; Zizzari ve ark., 2007).

Zhang ve Lagaud tarafından yapılan bir çalışmada farelere obestatin hormonu verildiğinde doza ve zamana bağlı besin alımının azaldığı, ghrelin hormonu verilmesi ile indüklenen vücut ağırlığı artışının aynı dozda obestatin ile azaldığı ve obestatinin jejunumun kas kasılmasını azalttığı gözlenmiştir (Zhang ve ark., 2005; Lagaud ve ark., 2007). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda obestatin hormonunun dışardan verilmesiyle, besin alımı ve kilo üzerinde bir etkisi olmadığı, ghrelin ile indüklenen besin alımını azaltmadığı saptanmıştır (Gourcerol ve ark., 2006; Holst ve ark., 2007).

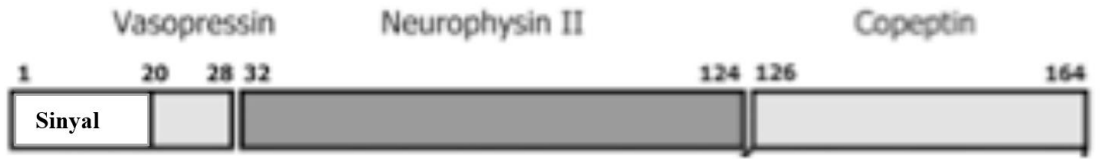
Rat ve fare pankreasında yapılan araştırmalarda, obestatin hormonunun insülin salgısını engellediği saptanmıştır. Deneysel olarak obestatinin yüksek glukoz düzeylerinde bekletilen inkübe haldeki pankreasta insülin salınımını engellediği gözlenmiştir, ancak normal veya düşük glukoz düzeyinde obestatininin insülin salgısına etki göstermediği de saptanmıştır (Ren ve ark., 2009).

Obezitede ghrelin ve obestatin hormonları arasındaki dengenin bozulduğu gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada, obezitede ghrelin miktarının azaldığı ve obestatin düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Bu hormonların her ikisinin de insülin direnci ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. (Razzaghy-Azar ve ark., 2016). Yapılan başka bir çalışmada ise obestatinin, Tip 1 ve Tip 2 DM ve obezite durumunda ortaya çıkan metabolik anormalliklere katkıda bulunabileceği saptanmıştır (Kolodziejewski ve ark. 2017). Obezitede plazma obestatin konsantrasyonunun, vücut kitle indeksi, insülin direnci ve plazma leptin konsantrasyonu ile negatif korelasyon gösterdiği gözlemlenmiştir (Nakahara ve ark., 2008).

Obestatininin besin alımını azalttığı, mide boşalmasını yavaşlattığı, bağırsak hareketlerini baskıladığı ve kilo alımını azalttığı gözlenmiştir. Aynı zamanda susuzluğu ve anksiyeteyi engellendiği, hafızayı güçlendirdiği, uykuyu düzenlediği, hücre artışını uyardığı ve insülin salınımını azalttığı saptanmıştır (Lacquaniti ve ark., 2011). Bu sonuçlar, obestatinin uzun süreçte vücut ağırlığının düzenlenmesi, ghrelin ile obestatin arasındaki dengenin enerji homeostazı ve beslenme durumundaki akut ve kronik farklılıklara vücutun uyumunun düzenlenmesi işlevlerine sahip olduğunu düşündürmektedir.

2.5. Copeptin

Arjinin vazopressin (AVP) ilişkili glikopeptit olarak da tanınan copeptin hormonu ilk olarak 1972 yılında Holverda tarafından tanımlanmıştır (Struck ve ark., 2005). Copeptin, AVP prekürsörünün C-terminal parçasıdır ve 39 aminoasit uzunluğuunda glikozile, lösinden zengin çekirdek bölümü bulunan bir peptittir. AVP'nin tersine copeptin, oda sıcaklığuında serum yada plazmada çok stabil bir moleküldür ve bu nedenle copeptinin seviyesinin ölçülmesi kolaydır (Barat ve ark., 2004; Oger, 2000; Morgenthaler ve ark., 2007).



Şekil 2.4. AVP Prekürsörünün C-Terminal Parçası Copeptin (Morgenthaler ve ark., 2007)

Yapılan bir çalışmada copeptin hormonunun nörofizin II ile hipotalamustan hipofize taşınıp dolaşıma verildiği iddia edilmiştir (Land ve ark., 1982). Copeptin, vazopressinle aynı zamanda pro-AVP'nin C terminal bölümü olarak arka hipofizden salgılandığı ve dolaşımdaki vazopressin seviyesini ifade ettiği iddia edilmektedir (Barat ve ark., 2004). Copeptin, AVP ile eşit mol miktarlarında salgılanır. Bu nedenle, copeptin dolaşımda bulunan AVP seviyesi için güvenilir bir aracı belirteç görevi görebilir (Vintila ve ark., 2016). Copeptin hormonunun aminoasit dizilimi şekil 2.5'de gösterilmiştir (Land ve ark., 1982).

H-Ala-Ser-Asp-Arg-Ser-Asn-Ala-Thr-Gln-Leu-Asp-Gly-Pro-Ala-Gly-Ala-Leu-Leu-Leu-
 Arg-Leu-Val-Gln-Leu-Ala-Gly-Ala-Pro-Glu-Pro-Phe-Glu-Pro-Ala-Gln-Pro-Asp-Ala-
 Tyr-OH

Şekil 2.5.Copeptin Hormonunun Amino Asit Dizilimi (Land ve ark., 1982)

AVP; ACTH salgısı, lipid metabolizması ve glukoz homeostazında hepatik glikoneogenezis ve glikojenolizi etkileyerek etki gösterir (Vintila ve ark., 2016). Yakın zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda, copeptin hormonunun metabolik sendromun iyi bir biyolojik belirteci olduğu öne sürülmüştür (Saleem ve ark.,2009; Enhorning ve ark., 2011). Birçok çalışmada, copeptinin insülin direnci, obezite ve metabolik bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Asferg ve ark., 2014; Roussel ve ark., 2016). Yüksek seviyelerde bulunan copeptinin, diğer tanınmış risk faktörlerinden bağımsız olarak DM'un gelişme riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Enhorning ve ark., 2010; Wannamethee ve ark., 2015). Vasopressin (VP), glukoz homeostazını

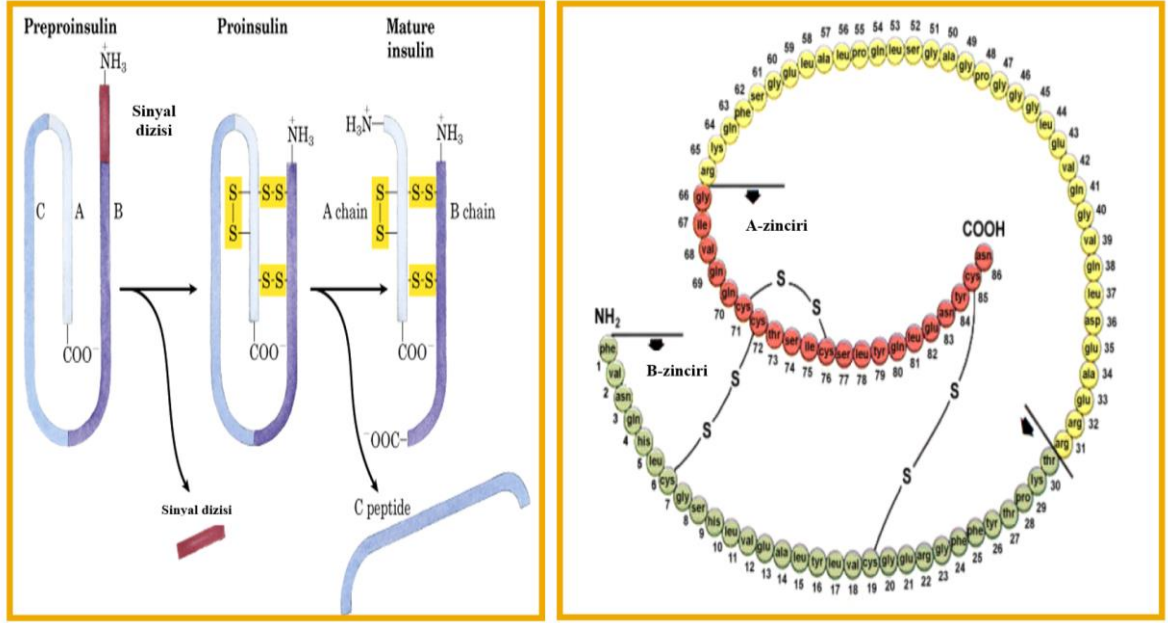
etkilemektedir (Koshimizu ve ark., 2012). Endojen VP düzeyinin su alımı ile azaldığı, VP düzeyindeki azalmaya bağlı olarak, insülin direnci ve hepatik yağ birikiminin belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir (Taveau ve ark., 2015).

İnsanlar ve hayvanlarda yapılan bazı çalışmalarda AVP'nin; glukoz dengesi, insülin direnci ve DM gelişiminde rol oynadığı öne sürülmüştür. Glukoz seviyesi yüksek seyreden, kontrol altına alınmamış diabetes mellitus hastalarında plazma AVP seviyeleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur (Zerbe ve ark., 1979). Sağlıklı kişilerde yapılan çalışmalarda AVP infüzyonunun kan glukoz seviyesinin artmasına yol açtığı gözlenmiştir (Spruce ve ark., 1985). Metabolik sendrom durumunda copeptin konsantrasyonunun arttığı gözlemlenmiştir (Enhoring ve ark., 2010; Enhoring ve ark., 2011; Enhoring ve ark., 2013).

2.6. İnsülin

İnsülin hormonu pankreas langerhans adacıklarının β - hücreleri tarafından salgılanır. 6000 dalton molekül ağırlığına sahip bir hormondur. İnsülin hormonu, dokuların yakıtları kullanımını düzenleyen en önemli hormonlardan bir tanesidir. Metabolik olarak anabolik etkiye sahip bir hormondur (Pamela ve ark., 1994).

Bu etkileri haricinde hücre membran enzimlerinin aktive veya inaktive olmasını etkiler, birçok protein ve mRNA'nın sentez veya yıkım hızında değişiklikler sağlayabilir, hücre büyüme ve farklılaşmasına etki edebilir (Millar ve Dawnay, 1995).



Şekil 2.6.İnsülin Zinciri (Pandey ve Suba, 2010)

İnsanda insülin geni 11. kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır. Öncülü preproinsülin, mikrozomal enzimler yardımı ile proinsüline parçalanır. Golgi cisimciği ise proinsülinin, insülin ve C-peptide ayrılmasına yardımcı olur. Proinsülin molekülünün yarı ömrü, insülinin 3-4 katıdır (Greenspan ve Gardner, 2004).

İnsan vücudunda bulunan insülin 51 amino asitten oluşan iki zincirden (A ve B zinciri) oluşur. A zinciri 30 aminoasitten, B zinciri 21 aminoasitten oluşur (Şekil 2.6) (Pandey ve Suba, 2010). Bu iki zincir birbirine iki adet disülfid köprüsüyle bağlanmıştır. (Altınışik, 2010).

İnsülin hormonu direk ya da dolaylı bir şekilde tüm dokulara etki eden, bunun yanında glukoz, aminoasit ve lipidlerin hücreye alınıp depolanmasını sağlayan anabolik polipeptid yapıda bir hormondur (Kayaalp, 2009).

İnsülin, metabolizmanın düzenlenmesinde merkezi rol oynayan bir hormondur. İnsülin dolaşımında biyolojik olarak aktif ve monomer yapıda bulunmaktadır (De Meyts, 2004). İnsülin hormonu serbest monomer halde plazmada bulunmaktadır. Beta hücrelerinin doğal uyararı alınan besinlerdir ve beta hücrelerinin en duyarlı olduğu uyarıcı glukozdur. Beta hücrelerinin uyarılması ile insülin salgılanır (Kayaalp, 2009).

İnsülin hormonu karaciğerde, glukoz üretimini düzenler. İnsülin glikojen fosforilazı baskılayarak karaciğerden glukoz çıkışını sınırlar. İnsülin hepatik glikoneojenezi ve glikoneojenik öncüllerin ve yağ asitlerinin karaciğere alınımın azalmasında etki gösterir (Ramnanan ve ark., 2010). İnsülin, kısmen pankreastaki α hücrelerinde glukagon genlerine etki ederek, glukagon salınımını baskılar (Philippe, 1991).

OGTT veya yemekten sonra, insülin seviyesi, bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde, normal kontrol grubu ve DM'lu bireylere göre, çok yüksek seviyededir. Bu durum β hücre fonksiyonunun kısmi olarak bozulduğu PDM tablosudur. Bu durumda OGTT esnasında, insülin cevabı gecikir ve 1. faz insülin cevabı azalır. Glukoza düşük düzeyde intoleransı gözlenen, Tip 2 DM'lu bireylerin birinci derece yakınlarında ve GDM öyküsü olup glukoz seviyesi normal seyreden obez bireylerde, 1. faz insülin cevabında bozukluk gözlenir. Bu durum β hücre fonksiyonunun, DM tanısı almadan yıllar önce bozulabildiğini göstermektedir (Kahn ve ark., 2005).

İnsülin hormonunun hücre yüzey reseptörüne bağlanmasıyla biyolojik cevap başlar. Pek çok hücrede, özel yüzey insülin reseptörü bulunmaktadır (Greenspan ve Gardner, 2004).

İnsülin hormonunun reseptörü, reseptör tirozin kinaz ailesindedir ve disülfid bağlarıyla bağlı 2α ve 2β alt ünitesi içeren bir glikoproteindir. α alt ünitesi tamamen hücre dışına yerleşmiştir ve insülinin bağlanma yerini içerir. β ünitesi ise, hücre dışı transmembran ve hücre içi tirozin kinaz aktivitesine sahip olan hücre içi kısımlardan oluşmaktadır. İnsülin hormonu reseptörünün A ve B olarak bilinen 2 izoformunun, insülin duyarlılığı açısından farklı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. İnsülin hormonunun α ünitesine bağlanmasıyla birlikte, β ünitesinin sitoplazmik bölümündeki tirozin residülerinde otofosforilasyon olur. Aktive olan β ünitesi, hücre içi substratların fosforilasyonuna yardımcı olur. Bunlar arasında insülin reseptör substrat (IRS) ailesi de bulunmaktadır. IRS proteinlerin fosforilasyonu ile, fosfadidilinositol-3 kinaz (PI3K), tirozin kinazlar, tirozin protein fosfotaz ve birçok küçük protein aktive olur. Aktive olan PI3K, lipid fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfat (PIP3) üretir. Artan PIP3, serin/treonin kinazlar olan protein kinaz B (PKB) ve farklı izoformları olan protein kinaz C (PKC)'nin aktive olduğu protein kinaz kaskadını başlatır (Sesti, 2006).

İnsülin hormonu glukoz metabolizmasını dolaylı olarak da etkiler. Düşük insülin seviyesinde, kas proteinleri yada doku trigliseridlerinin yıkılması ile, alanin ve serbest yağ asitleri gibi glukoneojenik substratlar artar. Lipoliz insülin ile inhibe olur. Subkütan yağ dokudan daha az duyarlı olan olan viseral yağ dokusu portal ven ile karaciğere fazla seviyede serbest yağ asidi sağlar. Bu nedenle santral obezite, DM patogenezinde katkıda bulunmuş olur (Kahn ve ark., 2005).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

T.C. Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır. Etik kurul onay tarihi 29/04/2016 ve etik kurul karar sayısı 2016/36'dır.

3.1. Gebe ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi ve Demografik Özellikleri

Özel Ordu Sevgi Hastanesi'ne başvuran gebeliğinin 24-28. haftası arasında bulunan gönüllü 30 gebe kadın vaka grubu olarak, herhangi bir rahatsızlığı olmayan 27 sağlıklı kadın ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma için seçilen gebe ve kontrol grubu bireyler 20-50 yaş aralığında seçilmiştir. Çalışmaya kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından takip edilen ve tarama amaçlı tek aşamalı 75 gram oral glukoz tolerans testi uygulanan gebeler dahil edilmiştir. Gebe kadınlardan açlık ve 2. saat kan numuneleri alınmıştır. Kontrol grubunda bulunan kadınlardan ise yalnızca açlık kan değerleri incelenmiştir.

Preeklampsi teşhisi konulan, kronik hastalık öyküsü olan, bilinen diabetes mellitus tanısı almış olan ve herhangi bir ilaç kullanım öyküsü bulunan gebeler çalışmaya dahil edilmemiştir. Kontrol grubu ise bilinen herhangi bir hastalık tanısı ve ilaç kullanım hikayesi olmayan gebe olmayan sağlıklı kadınlardan seçilmiştir.

3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Masa Üstü Santrifüj (Nuve NF400R. Türkiye)
- Otomatik Mikroplaka Okuyucu (BioTek-EL*50)
- Buzdolabı (Arçelik A⁺)
- Termal Plaka Çalkalayıcı (Biosan Thermo-Shaker PST-60HC)
- Distile Su Cihazı (Krosclinic 35, KRS2003-YS)
- Spektrofotometre (UV-VIS Spectrophotometers, UVmini-1240, Shimadzu)
- Beher
- 96 kuyucuklu plak

- Otomatik pipetler

3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmamızda kullandığımız kimyasal maddeler analitik saflıktadır. Çalışmamızda gebe ve kontrol grubundaki bireylerin ghrelin, obestatin, copeptin ve insülin düzeyleri, Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle çalışan (sırasıyla, Elabscience Biotechnology Co., Ltd. E-EL-H1919 USA., Elabscience Biotechnology Co., Ltd. E-EL-H1989 USA., Elabscience Biotechnology Co., Ltd. E-EL-H0851 USA., Biovender Laboratories Ltd. RIS006R Czech Republic) marka ticari kitler kullanılarak ELISA cihazında çalışılmıştır. Serum glukoz, ürik asit, aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), kreatinin, kalsiyum ve fosfor, spektrofotometrik yöntemle ölçüm yapan (Roche Diagnostics Ltd. Roche Hitachi Cobas C 501 Japan) marka otoanalizörde, hemoglobin, lökosit, trombosit düzeyleri ise Sysmex (Sysmex Corporation Ltd. Sysmex XN 1000 Japan) marka hemogram analizöründe ölçülmüştür.

3.4. Kan Numunelerinin Alınması ve Saklanması

Ghrelin, obestatin, copeptin, insülin ve glukoz ölçümleri için; gebelerden 8 - 12 saatlik açlıktan sonra 75 gram oral glukoz tolerans testi öncesi ve sonrasında (2. saat) olmak üzere iki kez, kontrol grubundan ise 8-12 saatlik açlıktan sonra bir kez açlık kan numuneleri alınmıştır. Antikoagülan madde içermeyen jelli tüplere alınan kan örnekleri, 30 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 1800*g'de 12 dakika süreyle santrüfj edilmiş ve elde edilen serum numuneleri çalışma süresine kadar -80 C'de saklanmıştır. Diğer biyokimyasal ve hemogram parametreleri için ek bir ölçüm yapılmadan, hastaların takip amacıyla yapılan, dosyalarından elde edilen ölçüm sonuçları kullanılmıştır. Hastaların incelediğimiz tüm parametrelerinin kan örnekleri aynı gün alınmıştır.

HOMA-IR değeri hesaplaması hastanın açlık glukoz değeri ve açlık insülin değerleri kullanılarak yapılmıştır. HOMA-IR değeri 2.5 ve üzerinde ise kişide insülin direnci gelişimini göstermektedir (Manish ve ark., 2015).

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık insülin } (\mu\text{U/mL}) * \text{Açlık Plazma Glukozu (mg/dL)} / 405$$

3.5. Serum Ghrelin Tayini

Serum Ghrelin tayininde yarışmalı ELISA yöntemi kullanılmıştır.

3.5.1. Deneyin Prensibi

Serum ghrelin tayininde ilk olarak antijene özgü antikor ile kaplanmış kuyucuklara uygun miktarlarda standartlar ve numuneler eklenir. Kullandığımız kitte bulunan mikro ELISA plakası insan ghrelini ile önceden kaplanmıştır. Bu yöntemde amaç genellikle antijen varlığını göstermektir, insan ghrelinine özgü antikor katı faza bağlanır. Enzimle işaretli olan antijen ve serumdaki antijen katı fazdaki antikora eş zamanda eklenir ve her iki antijenin antikora bağlanması için belirli bir süre inkübe edilir. İnkübasyon süresi dolduktan sonra belirtilen sayıca yıkanarak katı faza bağlanmayan antijenler uzaklaştırılır. Bağlanmış enzim üzerine substrat reaktifi eklenerek belirli bir süre inkübe edilir. Süre dolduktan sonra son olarak durdurucu solüsyon eklenir ve reaksiyon durdurulur. Absorbans spektrofotometrede 450 nm’de okutulur.

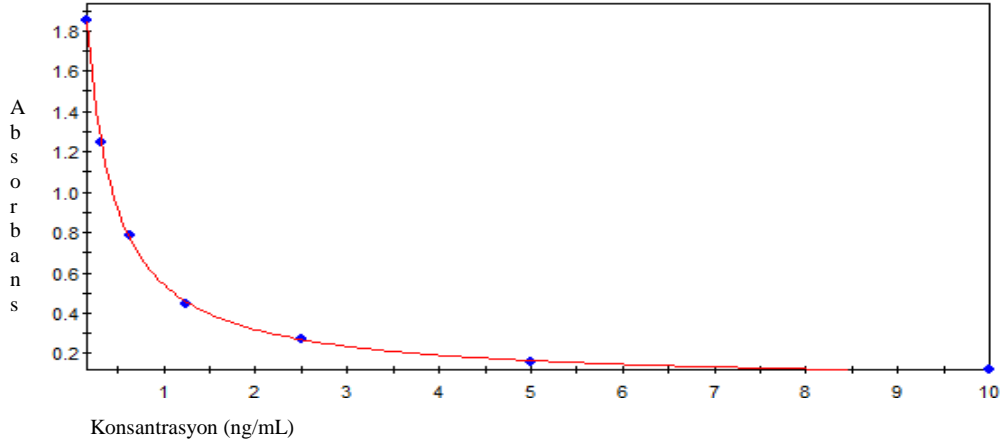
3.5.2. Gerekli Reaktiflerin Hazırlanması

Çalışmaya başlamadan önce tüm kit bileşenleri ve serum numuneleri oda sıcaklığına getirilir. Referans standart santrifüj cihazında 10.000*g’de 1 dakika boyunca santrifüj edilir ve daha sonra standarda ait olan seyreltici ile (Referans Standard&Sample Diluent) seyreltilir. Stok solüsyonun konsantrasyonu 10 ng/mL’dir. Farklı konsantrasyonlarda standart çözeltisi elde etmek amacıyla seri dilüsyonlar yapılması gereklidir. Bu amaçla; 7 adet temiz tüp alınır ve her tüpe 500 µL Reference Standard & Sample Diluent eklenir. Yoğunluğu 10 ng/mL olan stok solüsyondan 500 µL pipetlenir ve ilk tüpe eklenir ve 5 ng/mL çözelti oluşturulur. İlk tüpten alınan 500 µL çözelti sırasıyla önce ikinci tüpe daha sonra ikinci tüpten alınan 500 µL çözelti 3. tüpe aktarılır ve bu işleme 6 nolu tüpe kadar devam edilir. 7 nolu tüpe bir önceki tüpten pipetleme yapılmaz sadece 500 µL Reference Standard & Sample Diluent bulunur. Bu şekilde hazırlanan standart çözeltilerin konsantrasyonu sırasıyla; 10 ng/mL, 5 ng/mL, 2.5 ng/mL, 1.25 ng/mL, 0.63 ng/mL, 0.31 ng/mL, 0.16 ng/mL ve 0 ng/mL’dir. Yıkama tamponu hazırlanırken; 1 şişede 30 mL bulunan yıkama tamponu, 720 mL distile su ile seyreltilir ve oluşan seyreltilmiş çözelti hafifçe karıştırıldıktan sonra 750 mL

yıkama tamponu kullanıma hazır hale getirilir. Çalışmada kullanılacak biotinle işaretlenmiş antikor çalışma solüsyonu hazırlamak için; konsantre biotinle işaretlenmiş antikor reaktifi, kendine ait seyreltici ile 1:100 oranında dilüe edilir. Çalışmada kullanılacak konsantre horseradish peroksidaz (HRP) konjugat çalışma solüsyonu hazırlamak için; konsantre HRP konjugat kendine ait HRP konjugat dilüent ile 1:100 oranında seyreltilir.

3.5.3. Ghrelin Ölçüm Yöntemi

1. Tüm reaktifler, örnekler ve standartlar hazırlandı.
2. İlk olarak farklı konsantrasyondaki standart solüsyonlarının her birinden kuyucuklara yan yana eklendi (her bir kuyucuğa 50 µL). Diğer kuyucuklara her bir kuyucuk için 50 µL olmak üzere sırasıyla serum numuneleri eklendi.
3. Tüm kuyucuklara standart ve numuneler eklendikten sonra her bir kuyucuğa 50 µL biotinle işaretlenmiş antikor çalışma solüsyonu eklendi ve plak inkübasyon cihazında 37 °C'de 45 dakika boyunca inkübe edildi.
4. Her bir kuyucuktan solüsyon aspire edildi ve süzüldü. Her bir kuyucuğa 350 µL yıkama tamponu eklendi. 1 – 2 dakika beklendi ve her bir kuyucuktan solüsyon aspire edildi, steril bir kağıt ile kurutuldu. Bu yıkama işlemi 3 kez tekrarlandı.
5. Yıkama işlemi sonrasında tüm kuyucuklara 100 µL HRP konjugat çalışma solüsyonu eklendi ve plak 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi.
6. 30 dakikalık inkübasyon aşamasını takiben tekrar plağın yıkama aşamasına geçildi, her bir kuyucuktan solüsyon aspire edildikten sonra adım 4'de gerçekleştirildiği gibi her bir kuyucuğa 350 µL yıkama solüsyonu eklenerek 5 kez yıkandı.
7. Yıkama işlemi bittikten sonra her bir kuyucuğa 90 µL substrat reaktifi eklendi ışıktan korunacak şekilde inkübasyon cihazında 37 °C'de 15 dakika inkübe edildi.
8. Her bir kuyucuğa sırayla 50 µL stop solüsyonu eklendi ve bu şekilde kuyucuklardaki reaksiyon durduruldu. Daha sonra oluşan rengin absorbansı spektrofotometrede 450 nm'de okutuldu. Standart solüsyonların konsantrasyonuna bağlı olarak hazırlanan kalibrasyon eğrisi üzerinden serum ghrelin konsantrasyonu hesaplandı.



Şekil 3.1.Ghrelinin Kalibrasyon Grafiği

3.6. Serum Obestatin Tayini

Serum Obestatin (OB) tayininde yarışmalı Enzime-Linked İmmunosorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanılmıştır.

3.6.1. Deney Prensipli

Kitte bulunan mikrotitrasyon plakası obestatin ile önceden kaplanmıştır. Reaksiyon sırasında numunede ya da standartta bulunan OB, OB'ye özgü biyotinlenmiş algılama antikorunun bağlanma bölgeleri için plak üzerinde kaplı olan sabit miktar obestatin ile rekabet eder. Fazla konjugat ve bağlanmamış numune veya standart plakadan yıkanır ve daha sonra her bir mikro plak kuyucuğuna avidin HRP eklenir ve inkübe edilir. Daha sonra her bir kuyucuğa substrat solüsyonu eklenir ve son olarak stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırılır. Oluşan renk değişimi, 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Daha sonra numunelerdeki obestatin konsantrasyonu standart eğri ile karşılaştırılarak belirlenir.

3.6.2. Gerekli Reaktiflerin Hazırlanması

İlk olarak çalışmaya başlamadan önce tüm kit bileşenleri ve serum numuneleri oda sıcaklığına getirilir. Referans standart, santrifüj cihazında 10.000*g'de 1 dakika boyunca santrifüj edilir ve daha sonra standarda ait olan seyreltici ile (Referans Standard&Sample Diluent) dilüe edilir. Bu dilüsyon 20 ng/mL'lik bir stok solüsyon

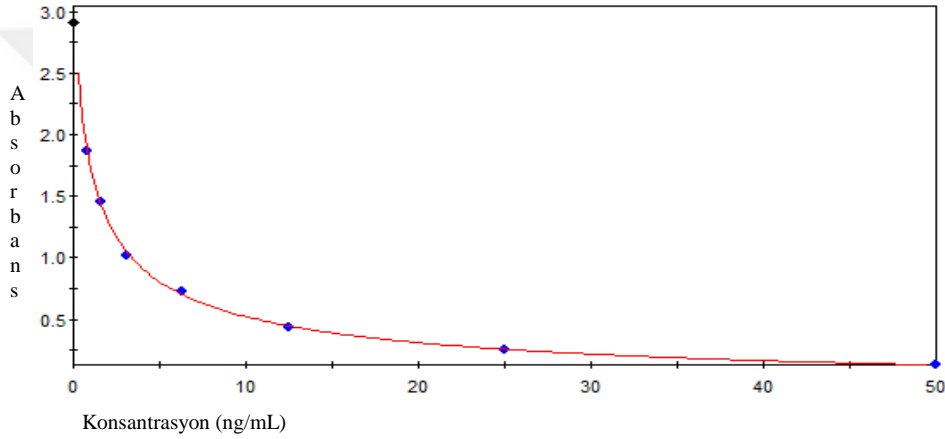
üretir ve 1 numaralı tüp olarak kabul edilir. Daha sonra standarda ait seyreltici ile seri dilüsyonlar yapılır. Örneğin 1 numaralı tüp için; 0.5 mL stok solüsyondan, 0.5 mL standarda ait seyreltici eklenir ve 10 ng/mL konsantrasyona sahip 2. tüp hazırlanır ve dilüsyona bu şekilde devam edilir. Bir önceki tüpten çözelti alınarak dilüsyon işlemi aynı şekilde tekrarlanır ve 8 adet tüp hazırlanır ancak son tüpe pipetleme yapılmaz. Bu şekilde hazırlanan standart çözeltilerin konsantrasyonları sırasıyla; 20 ng/mL, 10 ng/mL, 5 ng/mL, 2.5 ng/mL, 1.25 ng/mL, 0.625 ng/mL, 0.313 ng/mL ve 0 ng/mL'dir. Yıkama tamponu hazırlamak için; 1 şişede 30 mL bulunan yıkama tamponu 720 mL distile su ile seyreltilir. Oluşan seyreltilmiş çözelti hafifçe karıştırıldıktan sonra 750 mL yıkama tamponu kullanıma hazır hale getirilir. Çalışmada kullanılacak biotinle işaretlenmiş antikor hazırlarken; konsantre biotinle işaretlenmiş antikor, kendine ait seyreltici ile dilüe edilerek 1:100 oranında hazırlanmaktadır. Çalışmada kullanılacak HRP konjugatı hazırlarken konsantre HRP konjugat kendine ait seyreltici ile 1:100 oranında seyreltilerek hazırlanmaktadır.

3.6.3. Obestatin Ölçüm Yöntemi

1. Tüm reaktifler, örnekler ve standartlar hazırlandı.
2. 96 kuyucuk bulunduran plakanın ilk 8 kuyucuğuna 7 farklı standarttan 50 µL ilave edildi, 8. kuyucuk kör olarak bırakıldı. Daha sonraki kuyucuklara ise sırasıyla serum numunelerinden 50 µL eklendi.
3. Tüm kuyucuklara standart ve numuneler eklendikten sonra üzerlerine 50 µL biotinle işaretlenmiş antikor ilave edildi ve inkübasyon cihazında 37 °C'de 45 dakika boyunca inkübe edildi.
4. İnkübasyon aşaması bittikten sonra yıkama aşamasına geçildi. Plakadaki sıvılar aspire edildikten sonra her bir kuyucuğa 350 µL yıkama solüsyonu eklenerek yıkandı ve bu işlem 3 kez tekrarlandı.
5. Yıkama işlemi sonrasında tüm kuyucuklara 100 µL HRP konjugat eklendi ve plak inkübasyon cihazında 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi.
6. İnkübasyon aşaması bittikten sonra tekrar yıkama aşamasına geçildi. Plakadaki sıvılar aspire edildikten sonra her bir kuyucuğa 350 µL yıkama solüsyonu eklenerek yıkandı ve bu işlem 5 kez tekrarlandı.

7. Yıkama işlemi bittikten sonra tüm kuyucuklara 90 µL substrat reaktifi eklendi ve renk değişimi gözlemlendi daha sonra ışıktan korunacak şekilde inkübasyon cihazında 37 °C’de 15 dakika inkübe edildi.

8. İnkübasyon süresi dolduktan sonra her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklenildi ve renk sarıya döndü bu şekilde kuyucuklardaki reaksiyon durduruldu. Daha sonra oluşan rengin absorbansı spektrofotometrede 450 nm’de okutuldu. Standart solüsyonların konsantrasyonuna bağlı olarak hazırlanan kalibrasyon eğrisi üzerinden serum obstatin konsantrasyonu hesaplandı.



Şekil 3.2.Obstatin Kalibrasyon Grafiği

3.7. Serum Copeptin Tayini

Copeptin (CPP) ölçümünde yarışmalı ELISA metodu kullanılmıştır.

3.7.1. Deney Prensibi

Bu kitle mikro ELISA plakası insan CPP antikoruna ile önceden kaplanmıştır. Reaksiyon sırasında, numune veya standarttaki insan CPP'i, plakada bulunan sabit miktar insan CPP antikoruyla rekabet eder. Fazla konjugat, bağlanmamış numune ve standart plakadan yıkanır ve her bir mikro plaka kuyucuğuna avidin HRP eklenir ve inkübe edilir. Daha sonra her bir kuyucuğa substrat solüsyonu eklenir. Enzim-substrat reaksiyonu, stop solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırılır ve renk değişimi,

spektrofotometrik olarak 450 nm dalga boyunda ölçülür. Örneklerdeki insan CPP konsantrasyonu standart eğri ile karşılaştırılarak belirlenir.

3.7.2. Gerekli Reaktiflerin Hazırlanması

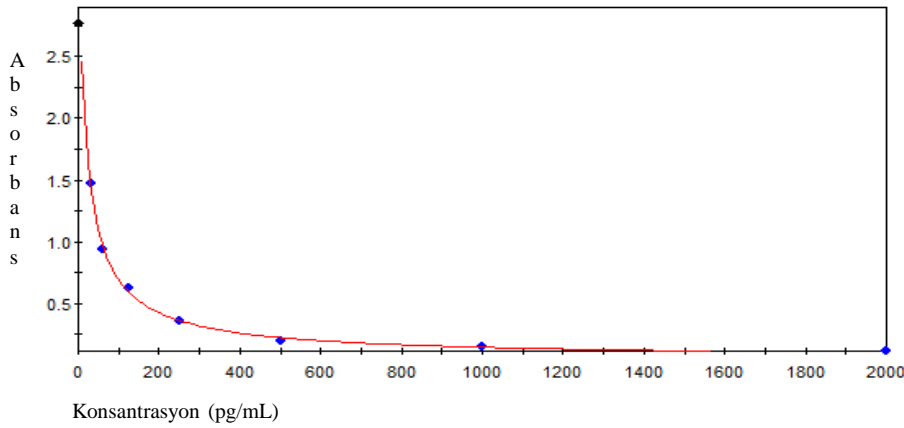
Öncelikle tüm reaktifler oda sıcaklığına (18 ~ 25 ° C) getirilir. Yıkama tamponu hazırlarken 750 mL yıkama tamponu hazırlamak için 30 mL konsantre yıkama tamponu 720 mL distile su ile seyreltilir.

Standart çözeltisi, 1 dakika boyunca $10.000 \times g$ 'de santrifüj edilir ve 1.0 mL standarda ait olan seyreltici (Referans Standard & Sample Diluent) eklenir, 10 dakika beklenir ve nazikçe birkaç kez ters çevirilir. Tamamen çözüldükten sonra, bir pipetle iyice karıştırılır. Sonra farklı konsantrasyonlarda standart çözelti hazırlamak amacıyla seri dilüsyonlar yapılır. Seyreltme işleminde 7 adet temiz tüp alınır, her bir tüpe 500 µL standarda ait olan seyreltici (Referans Standard & Sample Diluent) eklenir. 2000 pg/mL stok çözeltisinin 500 µL'si ilk tüpe pipetlenir ve 1000 pg/mL çalışma solüsyonu üretmek için karıştırılır. İşleme bu şekilde devam edilir önceki tüpten alınan 500 µL çözelti sonraki tüpe pipetlenir, son tüp boş olarak kabul edilir. Standartların nihai konsantrasyonları sırasıyla; 2000 pg/mL, 1000 pg/mL, 500 pg/mL, 250 pg/mL, 125 pg/mL, 62.5 pg/mL, 31.25 pg/mL ve 0 pg/mL'dir. Çalışmada kullanılacak biotinle işaretlenmiş antikor çözeltisini hazırlarken; konsantre biotinle işaretlenmiş antikor, kendine ait seyreltici ile 1:100 oranında dilüe edilerek hazırlanmaktadır. Çalışmada kullanılacak HRP konjugatı hazırlarken; konsantre HRP konjugat kendine ait seyreltici ile 1:100 oranında seyreltilerek hazırlanmaktadır.

3.7.3. Copeptin Ölçüm Yöntemi

1. Tüm reaktifler, örnekler ve standartlar hazırlandı.
2. 96 kuyucuk bulduran plakanın ilk 8 kuyucuğuna 7 farklı standarttan 50 µL ilave edildi, 8. kuyucuk kör olarak bırakıldı. Daha sonraki kuyucuklara ise sırasıyla serum numunelerinden 50 µL eklendi.
3. Tüm kuyucuklara 50 µL biotinle işaretlenmiş antikor çözeltisi ilave edildi ve plaka inkübasyon cihazında 37 °C'de 45 dakika boyunca inkübe edildi.

4. Daha sonrasında plakadaki sıvılar aspire edildi ve otomatize olarak her bir kuyucuğa 350 µL yıkama tamponu eklendi ve 1 – 2 dakika beklenerek ve her bir kuyucuktan solüsyon aspire edildi. Bu işlem 3 defa tekrarlandı.
5. Yıkama işlemi bittikten sonra tüm kuyucuklara 100 µL HRP konjugat eklendi ve plak inkübasyon cihazında 37 °C’de 30 dakika inkübe edildi.
6. Plakadaki sıvılar aspire edildi ve sonrasında otomatize olarak her bir kuyucuğa 350 µL yıkama tamponu eklendi 1 – 2 dakika beklendi ve her bir kuyucuktan solüsyon aspire edilerek işlem 5 defa tekrarlandı.
7. Tüm kuyucuklara 90 µL substrat reaktifi eklendi ve 37 °C’de 15 dakika inkübe edildi.
8. Tüm kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklendi ve bu şekilde kuyucuklardaki reaksiyon durduruldu. Daha sonra oluşan rengin absorbansı spektrofotometrede 450 nm’de okutuldu. Standart solüsyonların konsantrasyonuna bağlı olarak hazırlanan kalibrasyon eğrisi üzerinden serum CPP konsantrasyonu hesaplandı.



Şekil 3.3.Copeptin Kalibrasyon Grafiği

3.8. Serum İnsülin Tayini

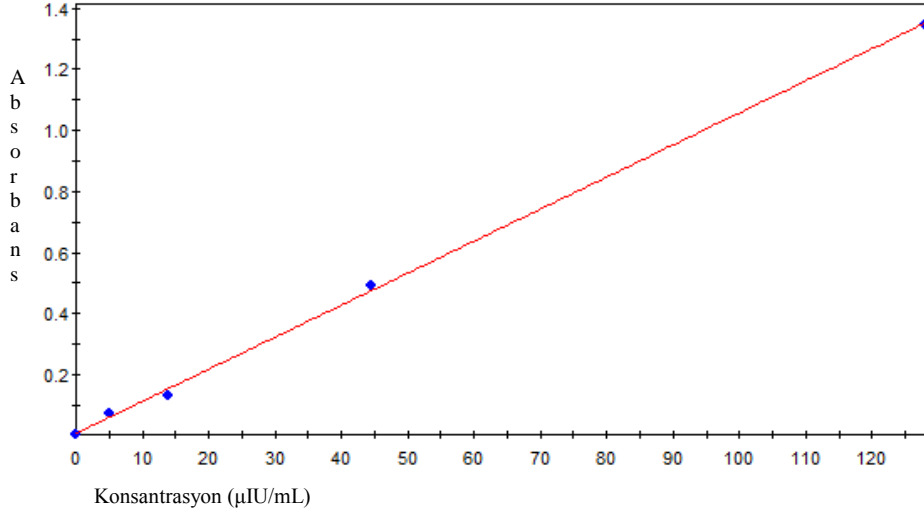
İnsülin ölçümünde sandviç enzim immunoassay yöntemi kullanıldı.

3.8.1. Gerekli Reaktiflerin Hazırlanması

Anti insülin (monoklonal antikor) kaplı kuyucuklar içeren mikrotitre plaka, anti-insülin-HRP konjugat ve kromojenik solüsyon hazır halde verilmiştir. Standart çözelti hazırlanırken, sıfır konsantrasyona sahip standart, 2 mL distile su ile sulandırılarak, diğer standartlar ise 0.5 mL distile su ile sulandırılarak hazırlanmıştır. Bu şekilde hazırlanan standart çözeltilerin nihai konsantrasyonları sırasıyla; 0.5 µIU/mL, 1 µIU/mL, 13.8 µIU/mL, 44.4 µIU/mL, 128 µIU/mL ve 250 µIU/mL'dir. Kontroller; 1 mL distile su eklenerek hazırlanmıştır. Yıkama solüsyonu; 10 mL yıkama solüsyonuna (200x) 1990 mL distile su ekleyerek yıkama solüsyonu hazırlanmış ve homojenize etmek için manyetik bir karıştırıcı kullanılmıştır.

3.8.2. İnsülin Ölçüm Yöntemi

1. Çalışmaya başlamadan 15 dakika önce tüm kit bileşenleri oda sıcaklığına getirildi. Daha sonrasında; kuyucuklara 50 µL standart, serum numuneleri eklendi.
2. Tüm kuyucuklara 50 µL anti-insülin-HRP konjugat pipetlendi.
3. Oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi.
4. Her bir kuyucuktan sıvı aspire edildi.
5. Plakadaki her bir kuyucuğa 0.4 mL yıkama solüsyonu eklendi ve her bir kuyucuk aspire edildi bu işlem 3 kez tekrarlanarak yıkama aşaması tamamlandı.
6. Yıkama adımını takip eden 15 dakika içerisinde her kuyucuğa 100 µL kromojenik solüsyon, pipetlendi.
7. Mikrotitrasyon plakası 15 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.
8. Her kuyucuğa 100 µL stop solüsyonu eklendi.
9. Spektrofotometrede 450 nm'de absorbansları okundu ve standart solüsyonların konsantrasyonuna bağlı olarak hazırlanan kalibrasyon eğrisi üzerinden serum insülin konsantrasyonları hesaplandı.



Şekil 3.4. İnsülin Kalibrasyon Grafiği

3.9. İncelenen Diğer Parametreler

Grupların; boy uzunlukları, kiloları, sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçülmüştür. Boy ve kilo verilerine göre grupların beden kütle indeksi (BKİ) değerleri hesaplanmıştır.

3.10. Verilerin İstatiksel Değerlendirilmesi

Verilerin normal dağılım kontrolü Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Grup varyanslarının homojenlik kontrolü ise F-testi (tüm gruplar değerlendirilirken) ve Levene testi (GDM'si olan ve olmayan alt gruplar değerlendirilirken) ile yapıldı. Değişkenlere tanıtıcı istatistik değeri olarak ortalama, standart hata, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri hesaplandı. Tüm gruplar değerlendirilirken bağımsız iki grup ortalaması karşılaştırılırken; varsayımları sağlayan değişkenler Student t-testi ile, varsayımları karşılamayan değişkenler ise Mann-Whitney U-testi ile karşılaştırıldı. Bağımlı iki grup ortalaması karşılaştırılırken; varsayımları sağlayan değişkenler Eş-Yapma t-testi (Paired t-test) ile, varsayımları karşılamayan değişkenler ise Wilcoxon Sıralı İşaret Testi (Wilcoxon Signed Rank Test) ile karşılaştırıldı, değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesi amacıyla korelasyon analizi yapılmış ve verilerin normal dağılım göstermemesi sebebiyle Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. GDM'si olan ve olmayan alt gruplar değerlendirilirken bağımsız iki grup ortalaması bağımsız iki örneklem t-testi ile, bağımlı iki grup ortalaması ise Eş-

yapma t-testi ile karşılaştırıldı. Grup varyanslarının homojen olmaması durumunda Welch testi (düzeltilmiş t-testi) kullanıldı, değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesi amacıyla Pearson korelasyon katsayı hesaplandı. Hesaplamalarda ve yorumlamalarda önemlilik düzeyi (α) %5 olarak dikkate alındı. Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur. Tüm hesaplamalar SPSS v24 (tüm gruplar değerlendirilirken) ve SPSS v25 (GDM'si olan ve olmayan alt gruplar değerlendirilirken) (IBM Inc., Chicago, IL, USA) istatistik paket programı ile yapıldı.



4. BULGULAR

4.1. Çalışmaya Alınan Grupların Antropometrik Özellikleri ve Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan grupların yaş ortalaması kontrol grubunda 32.48 ± 1.58 yıl iken, gebe grubunda 31.07 ± 1.05 yıldır, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

BKİ değeri kontrol grubunda ortalama; 29.51 ± 1.27 kg/m², gebe grubunda ise 30.34 ± 0.86 kg/m² olarak bulunmuştur, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

Sistolik kan basıncı değeri kontrol grubunda ortalama; 112.48 ± 2.17 mmHg, gebe grubunda ise 111.13 ± 1.73 mmHg bulunmuştur, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$). Diastolik kan basıncı değeri kontrol grubunda ortalama; 75.93 ± 1.38 mmHg, gebe grubunda ise 72.20 ± 1.51 mmHg olarak ölçülmüştür, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

Çalışmaya katılan gebelerin gebelik haftaları 25.20 ± 0.17 , gebelik sayıları ise; 2.03 ± 0.17 'dir.

4.2. Çalışmaya Alınan Grupların Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan gebe ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametrelerini değerlendirdiğimizde; açlık kan glukoz değeri kontrol grubunun 91.26 ± 2.10 mg/dL, gebe grubun 75 gram OGTT öncesi 90.23 ± 1.91 mg/dL olarak bulunmuştur. Kontrol ve gebe grubunun açlık kan glukoz düzeyleri karşılaştırıldığında; iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$).

AST değeri kontrol grubunda ortalama 18.00 ± 1.29 U/L iken, gebe grubunda 16.37 ± 0.88 U/L olarak bulunmuştur, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

ALT değeri kontrol grubunda ortalama 17.70 ± 2.52 U/L iken, gebe grubunda 13.20 ± 0.83 U/L olarak bulunmuştur, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

LDH değeri kontrol grubunda ortalama 166.78 ± 4.04 U/L iken, gebe grubunda 159.03 ± 3.99 U/L olarak bulunmuştur, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

Kalsiyum değeri kontrol grubunda ortalama 9.13 ± 0.07 mg/dL, gebe grubunda ise 8.80 ± 0.07 mg/dL olarak bulunmuştur. Gebe grubunda kan kalsiyum düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.01$).

Kan üre azotu (BUN) değeri kontrol grubunda ortalama 21.00 ± 0.93 mg/dL, gebe grubunda ise 13.40 ± 0.86 mg/dL olarak bulunmuştur. Gebe grubunda BUN düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.001$).

Kreatinin değeri kontrol grubunda ortalama 0.62 ± 0.02 mg/dL, gebe grubunda ise 0.48 ± 0.02 mg/dL olarak bulunmuştur. Gebe grubunda kan kreatinin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.001$).

Fosfor değeri kontrol grubunda ortalama 3.42 ± 0.07 mg/dL, gebe grubunda ise 3.51 ± 0.08 mg/dL olarak bulunmuştur, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

Gebe grubunda HOMA-IR değeri ortalama; 3.43 ± 0.42 iken, kontrol grubunda 2.07 ± 0.38 olarak bulunmuştur. Gebe grubu HOMA-IR değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Çalışmaya alınan gebeler ADA tek aşamalı 75 gr glukoz yükleme testi tanı kriterlerine göre; açlık glukoz değeri ≥ 92 mg/dL ve/veya 2. Saat glukoz değeri ≥ 153 mg/dL değerlerinden herhangi biri elde edilen gebelere GDM tanısı konularak GDM olan ve olmayan gebeler ve kontrol grubu açlık glukoz değeri ≥ 92 mg/dL olan ve olmayan olarak gruplanarak gruplar arası karşılaştırılmalar yapıldı.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan grupların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

| Değişken | Grup | n | Ortalama | Standart Hata |
|-------------------|------------|----|----------------------|---------------|
| Glukoz (mg/dL) | Kontrol | 27 | 91.26 | 2.10 |
| | Gebe Açlık | 30 | 90.23 | 1.91 |
| AST (U/L) | Kontrol | 27 | 18.00 | 1.29 |
| | Gebe Açlık | 30 | 16.37 | 0.88 |
| ALT (U/L) | Kontrol | 27 | 17.70 | 2.52 |
| | Gebe Açlık | 30 | 13.20 | 0.83 |
| LDH (U/L) | Kontrol | 27 | 166.78 | 4.04 |
| | Gebe Açlık | 30 | 159.03 | 3.99 |
| BUN (mg/dL) | Kontrol | 27 | 21.00 | 0.93 |
| | Gebe Açlık | 30 | 13.40 ^{***} | 0.86 |
| Kreatinin (mg/dL) | Kontrol | 27 | 0.62 | 0.02 |
| | Gebe Açlık | 30 | 0.48 ^{***} | 0.02 |
| Kalsiyum (mg/dL) | Kontrol | 27 | 9.13 | 0.07 |
| | Gebe Açlık | 30 | 8.80 ^{**} | 0.07 |
| Fosfor (mg/dL) | Kontrol | 27 | 3.42 | 0.07 |
| | Gebe Açlık | 30 | 3.51 | 0.08 |
| HOMA-IR | Kontrol | 27 | 2.07 | 0.38 |
| | Gebe Açlık | 30 | 3.43 [*] | 0.42 |

* (p<0.05), ** (p<0.01), *** (p<0.001)

4.2.1. GDM Tanısı Negatif Gebe Grubun ve Açlık Kan Glukoz Değeri <92 mg/dL Olan Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Burada kriter olarak gebe ve kontrol grubunda açlık kan glukoz değeri <92 mg/dL olarak kabul edilmiştir. Sonuçlar Tablo 4.2.'de sunulmuştur.

Kalsiyum değeri gebe grubunda ortalama 8.72±0.08 mg/dL iken, kontrol grubunda 9.12±0.10 mg/dL olarak bulunmuştur. Gebe grubu kalsiyum değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0.01).

BUN değeri gebe grubunda ortalama 12.94±0.94 mg/dL iken, kontrol grubunda 21.19±1.39 mg/dL olarak bulunmuştur. Gebe grubu BUN değeri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0.001).

Kreatinin değeri gebe grubunda 0.48 ± 0.02 mg/dL iken, kontrol grubunda ortalama 0.62 ± 0.02 mg/dL olarak bulunmuştur. Gebe grubu kreatinin değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.001$).

HOMA-IR değeri gebe grubunda ortalama 2.61 ± 0.29 , kontrol grubunda 1.57 ± 0.16 olarak bulunmuştur. Gebe grubu HOMA-IR değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$).

Glukoz, AST, ALT, LDH ve fosfor değerleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 4.2. GDM Tanısı Negatif Olan Grubun ve Açlık Kan Glukoz Değeri < 92 mg/dL Olan Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

| Değişken | Grup | n | Ortalama | Standart Hata |
|-----------|------------|----|----------------------|---------------|
| Glukoz | Kontrol | 16 | 84.38 | 1.14 |
| | Gebe Açlık | 18 | 83.56 | 1.39 |
| AST | Kontrol | 16 | 17.38 | 1.34 |
| | Gebe Açlık | 18 | 17.67 | 1.32 |
| ALT | Kontrol | 16 | 14.88 | 2.17 |
| | Gebe Açlık | 18 | 13.11 | 1.11 |
| LDH | Kontrol | 16 | 166.25 | 6.12 |
| | Gebe Açlık | 18 | 162.67 | 3.96 |
| BUN | Kontrol | 16 | 21.19 | 1.39 |
| | Gebe Açlık | 18 | 12.94 ^{***} | 0.94 |
| Kreatinin | Kontrol | 16 | 0.62 | 0.02 |
| | Gebe Açlık | 18 | 0.48 ^{***} | 0.02 |
| Kalsiyum | Kontrol | 16 | 9.12 | 0.10 |
| | Gebe Açlık | 18 | 8.72 ^{**} | 0.08 |
| Fosfor | Kontrol | 16 | 3.444 | 0.11 |
| | Gebe Açlık | 18 | 3.439 | 0.09 |
| HOMA-IR | Kontrol | 16 | 1.57 | 0.16 |
| | Gebe Açlık | 18 | 2.61 ^{**} | 0.29 |

^{**} ($p < 0.01$), ^{***} ($p < 0.001$)

4.2.2. GDM Tanısı Pozitif Gebe Grubun ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

4.2.2.1. Gebe ve Kontrol Grubu Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olanların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Burada kriter olarak gebeler ve kontrol grubunda açlık kan glukoz değeri ≥ 92 mg/dL olarak kabul edilmiştir. Sonuçlar Tablo 4.3’de sunulmuştur.

Kreatinin değeri gebe grubunda ortalama 0.49 ± 0.03 mg/dL iken, kontrol grubunda 0.61 ± 0.03 mg/dL olarak bulunmuştur. Gebe grubu kreatinin değeri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.05$).

BUN değeri gebe grubunda ortalama 14.08 ± 1.65 mg/dL iken, kontrol grubunda 20.73 ± 1.15 mg/dL olarak bulunmuştur. Gebe grubu BUN değeri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.01$).

Glukoz, AST, ALT, LDH, kalsiyum, fosfor ve HOMA-IR değerleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 4.3. Gebe ve Kontrol Grubu Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olanların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

| Değişken | Grup | n | Ortalama | Standart Hata |
|-----------|---------|----|----------|---------------|
| Glukoz | Kontrol | 11 | 101.27 | 2,90 |
| | Gebe | 12 | 100.25 | 2.09 |
| AST | Kontrol | 11 | 18.91 | 2.56 |
| | Gebe | 12 | 14.42 | 0.69 |
| ALT | Kontrol | 11 | 21.82 | 5.24 |
| | Gebe | 12 | 13.33 | 1.31 |
| LDH | Kontrol | 11 | 167.55 | 4.72 |
| | Gebe | 12 | 153.58 | 8.00 |
| BUN | Kontrol | 11 | 20.73 | 1.15 |
| | Gebe | 12 | 14.08** | 1.65 |
| Kreatinin | Kontrol | 11 | 0.61 | 0.03 |
| | Gebe | 12 | 0.49* | 0.03 |
| Kalsiyum | Kontrol | 11 | 9.16 | 0.09 |
| | Gebe | 12 | 8.92 | 0.10 |
| Fosfor | Kontrol | 11 | 3.38 | 0.10 |
| | Gebe | 12 | 3.63 | 0.14 |
| HOMA-IR | Kontrol | 11 | 2.80 | 0.87 |
| | Gebe | 12 | 4.66 | 0.86 |

* ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$)

4.2.2.2. Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olan Gebeler ile Çalışmaya Katılan Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Burada kriter olarak gebelerde açlık kan glukoz değeri ≥ 92 mg/dL olanlar ve kontrol grubunun tamamı karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.4'de sunulmuştur.

Kreatinin değeri gebe grubunda ortalama 0.49 ± 0.03 mg/dL iken, kontrol grubunda 0.62 ± 0.02 mg/dL olarak bulunmuştur. Gebe grubu kreatinin değeri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.001$).

BUN değeri gebe grubunda ortalama 13.60 ± 1.34 mg/dL iken, kontrol grubunda 21.00 ± 0.93 mg/dL olarak bulunmuştur. Gebe grubu BUN değeri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.001$).

HOMA-IR değeri gebe grubunda ortalama 4.34 ± 0.72 iken, kontrol grubunda 2.07 ± 0.38 olarak bulunmuştur. Gebe grubu HOMA-IR değeri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Glukoz, AST, ALT, LDH, kalsiyum ve fosfor değerleri iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 4.4. Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olan Gebeler ile Çalışmaya Katılan Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

| Değişken | Grup | n | Ortalama | Standart Hata |
|-----------|------------|----|----------------------|---------------|
| Glukoz | Gebe Açlık | 15 | 96.40 | 2.67 |
| | Kontrol | 27 | 91.26 | 2.10 |
| AST | Gebe Açlık | 15 | 15.20 | 0.79 |
| | Kontrol | 27 | 18.00 | 1.29 |
| ALT | Gebe Açlık | 15 | 13.80 | 1.28 |
| | Kontrol | 27 | 17.7 | 2.52 |
| LDH | Gebe Açlık | 15 | 156.13 | 6.64 |
| | Kontrol | 27 | 166.78 | 4.04 |
| BUN | Gebe Açlık | 15 | 13.60 ^{***} | 1.34 |
| | Kontrol | 27 | 21.00 | 0.93 |
| Kreatinin | Gebe Açlık | 15 | 0.49 ^{***} | 0.03 |
| | Kontrol | 27 | 0.62 | 0.02 |
| Kalsiyum | Gebe Açlık | 15 | 8.87 | 0.10 |
| | Kontrol | 27 | 9.13 | 0.07 |
| Fosfor | Gebe Açlık | 15 | 3.57 | 0.13 |
| | Kontrol | 27 | 3.42 | 0.07 |
| HOMA-IR | Gebe Açlık | 15 | 4.34 [*] | 0.72 |
| | Kontrol | 27 | 2.07 | 0.38 |

* (p<0.05), *** (p<0.001)

4.2.2.3. Gebe Grubu Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL ve Kontrol Grubu Açlık Glukoz Değeri < 92 mg/dL Olanların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Kriter olarak açlık kan glukoz değeri ≥ 92 mg/dL olan gebeler ve açlık kan glukoz değeri < 92 mg/dL olan kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.5’de sunulmuştur.

Gebe grubunda açlık kan glukoz değeri 100.25 ± 2.09 mg/dL, kontrol grubunda ise 84.38 ± 1.14 mg/dL olarak bulunmuştur. Gebe grubu açlık kan glukoz düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.001).

Gebe grubu açlık BUN değeri 14.08 ± 1.65 mg/dL, kontrol grubunda ise 21.19 ± 1.39 mg/dL olarak bulunmuştur. Gebe grubu BUN değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0.01).

Gebe grubu açlık kreatinin değeri 0.49 ± 0.03 mg/dL, kontrol grubunda ise 0.62 ± 0.02 mg/dL olarak bulunmuştur. Gebe grubu kreatinin değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.01$).

Gebe grubu açlık HOMA-IR değeri 4.66 ± 0.86 , kontrol grubunda ise 1.57 ± 0.16 olarak bulunmuştur. Gebe grubu HOMA-IR değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.01$).

AST, ALT, LDH, kalsiyum ve fosfor değerleri iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.5. Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olan Gebeler ve Açlık Glukoz Değeri < 92 mg/dL Olan Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

| Değişken | Grup | n | Ortalama | Standart Hata |
|-----------|------------|----|-----------------------|---------------|
| Glukoz | Gebe Açlık | 12 | 100.25 ^{***} | 2.09 |
| | Kontrol | 16 | 84.38 | 1.14 |
| AST | Gebe Açlık | 12 | 14.42 | 0.69 |
| | Kontrol | 16 | 17.38 | 1.34 |
| ALT | Gebe Açlık | 12 | 13.33 | 1.31 |
| | Kontrol | 16 | 14.88 | 2.16 |
| LDH | Gebe Açlık | 12 | 153.58 | 8.00 |
| | Kontrol | 16 | 166.25 | 6.12 |
| BUN | Gebe Açlık | 12 | 14.08 ^{**} | 1.65 |
| | Kontrol | 16 | 21.19 | 1.39 |
| Kreatinin | Gebe Açlık | 12 | 0.49 ^{**} | 0.03 |
| | Kontrol | 16 | 0.62 | 0.02 |
| Kalsiyum | Gebe Açlık | 12 | 8.92 | 0.10 |
| | Kontrol | 16 | 9.12 | 0.10 |
| Fosfor | Gebe Açlık | 12 | 3.63 | 0.14 |
| | Kontrol | 16 | 3.44 | 0.11 |
| HOMA-IR | Gebe Açlık | 12 | 4.66 ^{**} | 0.86 |
| | Kontrol | 16 | 1.57 | 0.16 |

** ($p<0.01$), *** ($p<0.001$)

4.3. Çalışmaya Alınan Grupların Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Burada kriter olarak kontrol ve gebe grubunun açlık değerleri karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.6'da sunulmuştur.

Hemoglobin değeri kontrol grubunda ortalama 12.60 ± 0.24 g/dL, gebe grubunda ise 11.53 ± 0.20 g/dL olarak bulunmuştur. Gebe grubunda kan hemoglobin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.01$).

Lökosit değeri kontrol grubunda ortalama 5.71 ± 0.26 $10^3/\mu\text{L}$, gebe grubunda ise 9.25 ± 0.34 $10^3/\mu\text{L}$ olarak bulunmuştur. Gebe grubunda kan lökosit düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

Trombosit değeri kontrol grubunda ortalama 248.70 ± 15.10 $10^3/\mu\text{L}$, gebe grubunda ise 209.37 ± 5.25 $10^3/\mu\text{L}$ olarak bulunmuştur. Gebe grubunda kan trombosit düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 4.6. Çalışmaya Alınan Grupların Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

| Değişken | Grup | n | Ortalama | Standart Hata |
|------------|---------|----|----------|---------------|
| Hemoglobin | Kontrol | 27 | 12.60 | 0.24 |
| | Gebe | 30 | 11.53** | 0.20 |
| Lökosit | Kontrol | 27 | 5.71 | 0.26 |
| | Gebe | 30 | 9.25*** | 0.34 |
| Trombosit | Kontrol | 27 | 248.70 | 15.10 |
| | Gebe | 30 | 209.37* | 5.25 |

* ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$), *** ($p < 0.001$)

4.3.1. GDM Tanısı Negatif Gebe Grubun ve Açlık Kan Glukoz Değeri < 92 mg/dL Olan Kontrol Grubunun Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Burada kriter olarak gebe ve kontrol grubunda açlık kan glukoz değeri <92 mg/dL olanlar karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.7’de sunulmuştur.

Hemoglobin değeri gebe grubunda ortalama 11.39 ± 0.29 g/dL iken, kontrol grubunda 12.77 ± 0.28 g/dL olarak bulunmuştur. Gebe grubu hemoglobin değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.01$).

Lökosit değeri gebe grubunda ortalama 9.07 ± 0.42 $10^3/\mu\text{L}$ iken, kontrol grubunda 5.43 ± 0.36 $10^3/\mu\text{L}$ olarak bulunmuştur. Gebe grubu lökosit değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

Trombosit değeri her iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 4.7. GDM Tanısı Negatif Gebeler ve Açlık Kan Glukoz Değeri <92 mg/dL Olan Kontrol Grubunun Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

| Değişken | Grup | n | Ortalama | Standart Hata |
|------------|---------|----|----------|---------------|
| Hemoglobin | Kontrol | 16 | 12.77 | 0.28 |
| | Gebe | 18 | 11.39** | 0.29 |
| Lökosit | Kontrol | 16 | 5.43 | 0.36 |
| | Gebe | 18 | 9.07*** | 0.42 |
| Trombosit | Kontrol | 16 | 226.88 | 17.86 |
| | Gebe | 18 | 201.72 | 6.08 |

** ($p < 0.01$), *** ($p < 0.001$)

4.3.2. GDM Tanısı Pozitif Gebelerin ve Kontrol Grubunun Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

4.3.2.1. Gebe ve Kontrol Grubu Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olanların Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Burada kriter olarak gebe ve kontrol grubunda açlık kan glukoz değeri ≥ 92 mg/dL olanlar karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.8’de sunulmuştur.

Lökosit değeri gebe grubunda ortalama $9.53 \pm 0.61 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ iken, kontrol grubunda $6.10 \pm 0.34 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ olarak bulunmuştur. Gebe grubu lökosit değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

Hemoglobin ve trombosit değeri her iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 4.8. Gebe ve Kontrol Grubu Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olanların Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

| Değişken | Grup | n | Ortalama | Standart Hata |
|------------|---------|----|----------|---------------|
| Hemoglobin | Kontrol | 11 | 12.36 | 0.44 |
| | Gebe | 12 | 11.73 | 0.26 |
| Lökosit | Kontrol | 11 | 6.10 | 0.34 |
| | Gebe | 12 | 9.53*** | 0.61 |
| Trombosit | Kontrol | 11 | 280.46 | 24.21 |
| | Gebe | 12 | 220.83 | 8.72 |

*** ($p < 0.001$)

4.3.2.2. Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olan Gebeler ile Çalışmaya Katılan Kontrol Grubunun Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Burada kriter olarak gebelerde açlık kan glukoz değeri ≥ 92 mg/dL olanlar ve kontrol grubunun tamamı karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.9'da sunulmuştur.

Hemoglobin değeri gebe grubunda ortalama 11.80 ± 0.22 g/dL iken, kontrol grubunda 12.60 ± 0.24 g/dL olarak bulunmuştur. Gebe grubu hemoglobin değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.05$).

Lökosit değeri gebe grubunda ortalama $9.73 \pm 0.56 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ iken, kontrol grubunda $5.71 \pm 0.26 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ olarak bulunmuştur. Gebe grubu lökosit değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

Trombosit değeri her iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 4.9. Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olan Gebeler ile Çalışmaya Katılan Kontrol Grubunun Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

| Değişken | Grup | n | Ortalama | Standart Hata |
|------------|---------|----|----------|---------------|
| Hemoglobin | Gebe | 15 | 11.80* | 0.22 |
| | Kontrol | 27 | 12.60 | 0.24 |
| Lökosit | Gebe | 15 | 9.73*** | 0.56 |
| | Kontrol | 27 | 5.71 | 0.26 |
| Trombosit | Gebe | 15 | 216.33 | 7.70 |
| | Kontrol | 27 | 248.70 | 15.08 |

* (p<0.05), *** (p<0.001)

4.3.2.3. Gebe Grubu Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL ve Kontrol Grubu Açlık Glukoz Değeri < 92 mg/dL Olanların Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Kriter olarak açlık kan glukoz değeri ≥ 92 mg/dL olan gebeler ve açlık kan glukoz değeri < 92 mg/dL olan kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.10'da sunulmuştur.

Gebe grubunda hemoglobin değeri 11.73 ± 0.26 g/dL, kontrol grubunda ise 12.77 ± 0.28 g/dL olarak bulunmuştur. Gebe grubu hemoglobin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0.05).

Gebe grubunda lökosit değeri 9.53 ± 0.61 $10^3/\mu\text{L}$, kontrol grubunda ise 5.43 ± 0.36 $10^3/\mu\text{L}$ olarak bulunmuştur. Gebe grubu lökosit düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.001).

Trombosit değeri her iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0.05).

Tablo 4.10. Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olan Gebe Grubu ve Açlık Glukoz Değeri < 92 mg/dL Olan Kontrol Grubunun Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

| Değişken | Grup | n | Ortalama | Standart Hata |
|----------------------------------|---------|----|----------|---------------|
| Hemoglobin (g/dL) | Gebe | 12 | 11.73* | 0.26 |
| | Kontrol | 16 | 12.77 | 0.28 |
| Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$) | Gebe | 12 | 9.53** | 0.61 |
| | Kontrol | 16 | 5.43 | 0.36 |
| Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$) | Gebe | 12 | 220.83 | 8.72 |
| | Kontrol | 16 | 226.88 | 17.86 |

* ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$)

4.4. Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Kontrol ve gebelerin OGTT öncesi açlık ve 2. Saat değerleri karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 4.11’de sunulmuştur.

Ghrelin değeri kontrol grubunda ortalama 1.62 ± 0.13 ng/mL, gebelerde OGTT öncesi açlık değeri 2.18 ± 0.27 ng/mL, OGTT sonrası 2. saat değeri ise 2.24 ± 0.37 ng/mL olarak bulunmuştur. Gebelerde ghrelin seviyesi kontrol grubuna göre yüksek çıkmasına rağmen bu artış istatistiksel açıdan anlamlı seviyelere ulaşmamıştır ($p > 0.05$). Yine gebelerin 2. Saat ghrelin seviyesindeki artış, açlık değerine göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyelere ulaşmamıştır ($p > 0.05$).

Obestatin değeri kontrol grubunda ortalama 21.33 ± 1.88 ng/mL, gebelerde OGTT öncesi açlık değeri 23.42 ± 1.93 ng/mL, OGTT sonrası 2. saat değeri ise 22.66 ± 1.91 ng/mL olarak bulunmuştur. Gebelerde obestatin seviyesi kontrol grubuna göre yüksek çıkmasına rağmen bu artış istatistiksel açıdan anlamlı seviyelere ulaşmamıştır ($p > 0.05$). Yine gebelerin 2. saat obestatin seviyesindeki azalma, açlık değerine göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyelere ulaşmamıştır ($p > 0.05$).

Copeptin değeri kontrol grubunda ortalama 252.90 ± 24.20 pg/mL, gebelerde OGTT öncesi açlık değeri 343.20 ± 45.20 pg/mL, OGTT sonrası 2. saat değeri ise 319.10 ± 39.40 pg/mL olarak bulunmuştur. Gebelerde copeptin seviyesi kontrol

grubuna göre yüksek çıkmasına rağmen bu artış istatistiksel açıdan anlamlı seviyelere ulaşmamıştır ($p>0.05$). Yine gebelerin 2. saat copeptin seviyesindeki azalma, açlık değerine göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyelere ulaşmamıştır ($p>0.05$).

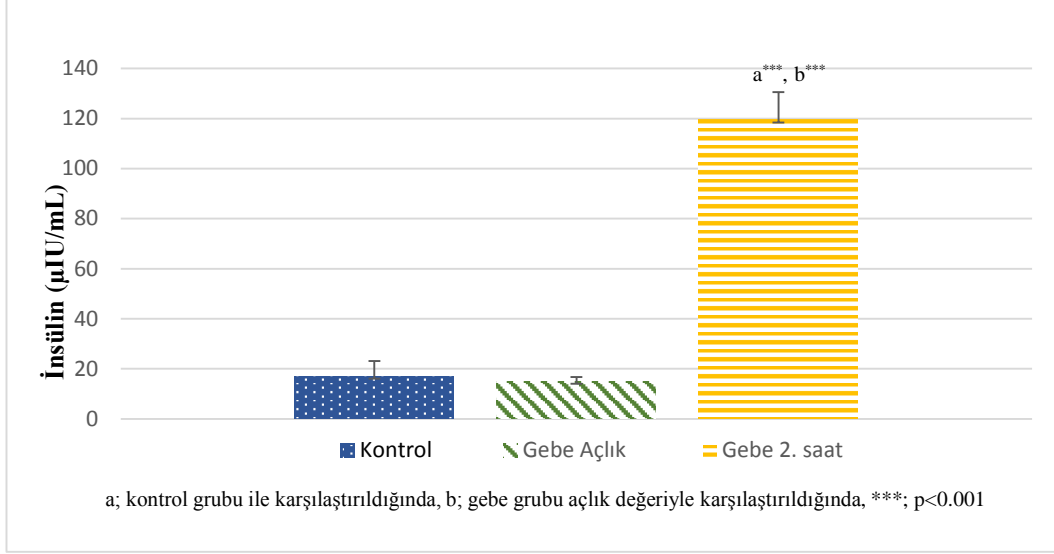
İnsülin değeri kontrol grubunda ortalama 17.01 ± 6.14 $\mu\text{IU/mL}$, gebelerde OGTT öncesi açlık değeri 15.04 ± 1.66 $\mu\text{IU/mL}$, OGTT sonrası 2. saat değeri ise 119.40 ± 11.20 $\mu\text{IU/mL}$ olarak bulunmuştur. Gebe ve kontrol grubunun açlık insülin seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Gebelerin 2. saat insülin seviyesindeki artış, hem gebelerin açlık değeri hem de kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyelere ulaşmıştır ($p<0.001$).

Tablo 4.11. Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması

| Değişken | Grup | n | Ortalama | Standart Hata |
|-------------------------------|--------------|----|-----------------------------|---------------|
| Ghrelin (ng/mL) | Kontrol | 27 | 1.62 | 0.13 |
| | Gebe Açlık | 30 | 2.18 | 0.27 |
| | Gebe 2. Saat | 30 | 2.24 | 0.37 |
| Obestatin (ng/mL) | Kontrol | 27 | 21.33 | 1.88 |
| | Gebe Açlık | 30 | 23.42 | 1.93 |
| | Gebe 2. Saat | 30 | 22.66 | 1.91 |
| Copeptin (pg/mL) | Kontrol | 27 | 252.90 | 24.20 |
| | Gebe Açlık | 30 | 343.20 | 45.20 |
| | Gebe 2. Saat | 30 | 319.10 | 39.40 |
| İnsülin ($\mu\text{IU/mL}$) | Kontrol | 27 | 17.01 | 6.14 |
| | Gebe Açlık | 30 | 15.04 | 1.66 |
| | Gebe 2. Saat | 28 | 119.40 ^{a***,b***} | 11.20 |

a; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, b; gebe grubu açlık değeriyle karşılaştırıldığında,

***; $p<0.001$



Şekil 4.1. Gruplar Arası Ortalama Serum İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması

4.4.1. OGTT Öncesi Açlık ve Sonrası 2. Saat Glukoz Değerine Göre GDM Tanısı Negatif Gebeler ve Açlık Kan Glukoz Değeri <92 mg/dL Olan Kontrol Grubunun Ortalama Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması

Burada kriter olarak gebelerde OGTT öncesi ve yükleme sonrası açlık kan glukoz değeri göre GDM tanısı negatif gebeler ve kontrol grubunda açlık glukoz değeri <92 mg/dL olanlar alınmıştır. Sonuçlar Tablo 4.12’de sunulmuştur.

Kontrol grubu copeptin değeri ortalama 242.94 ± 31.83 pg/mL, gebe grubu açlık copeptin değeri ortalama 303.84 ± 40.05 pg/mL, gebe grubu OGTT sonrası 2. saat copeptin değeri ortalama 327.51 ± 47.82 pg/mL olarak bulunmuştur. Gebe grubu açlık ve 2. saat copeptin seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

Kontrol grubu açlık ghrelin değeri ortalama 1.62 ± 0.16 ng/mL, gebe grubu OGTT öncesi açlık ghrelin değeri ortalama 1.93 ± 0.26 ng/mL, gebe grubu OGTT sonrası 2. saat ghrelin değeri ortalama 2.44 ± 0.47 ng/mL olarak bulunmuştur. Gebe grubu açlık ve 2. saat ghrelin seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

Kontrol grubu açlık obestatin değeri ortalama 20.94 ± 2.38 ng/mL, gebe grubu OGTT öncesi açlık obestatin değeri ortalama 25.63 ± 2.46 ng/mL, gebe grubu OGTT sonrası 2. saat obestatin değeri ortalama 22.90 ± 2.12 ng/mL olarak bulunmuştur. Gebe grubu açlık ve 2. saat obestatin seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

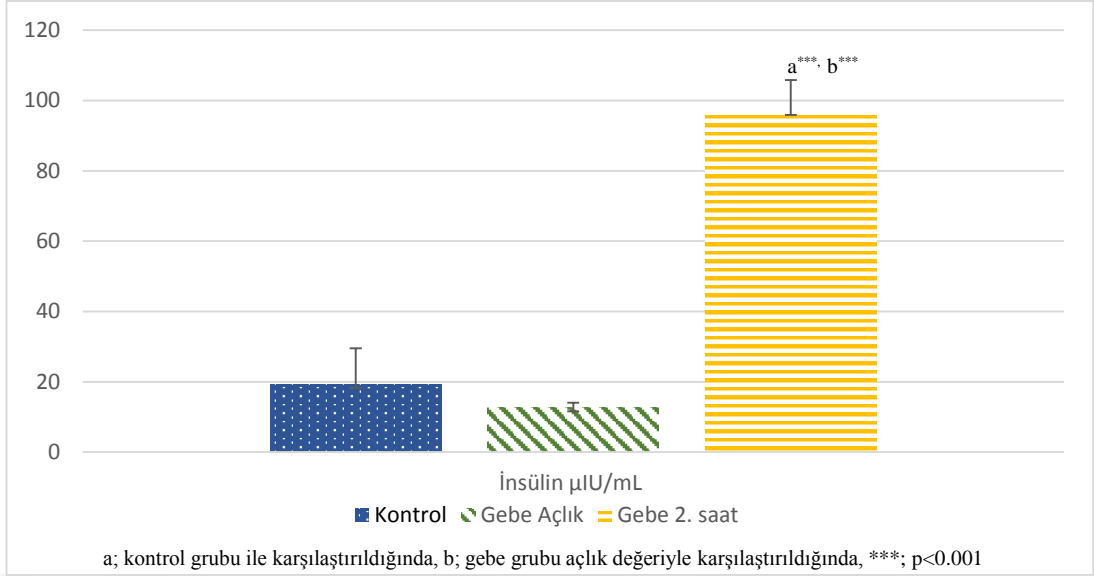
Kontrol grubu açlık insülin değeri ortalama 19.33 ± 10.23 μ IU/mL, gebe grubu açlık insülin değeri ortalama 12.61 ± 1.4 μ IU/mL, gebe grubu OGTT öncesi 2. saat insülin değeri ortalama 96.94 ± 8.87 μ IU/mL olarak bulunmuştur. Gebe ve kontrol grubu açlık insülin seviyesi karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$). Kontrol ve gebe grubu OGTT öncesi açlık ve 2. saat insülin değeri karşılaştırıldığında ise, gebe grubu 2. saat insülin seviyesi kontrol ve OGTT öncesi açlık değerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

Tablo 4.12. GDM Tanısı Negatif Gebeler ve Açlık Kan Glukoz Değeri < 92 mg/dL Olan Kontrol Grubunun Ortalama Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması

| Değişken | Grup | n | Ortalama | Standart Hata |
|------------------------|--------------|----|----------------------------|---------------|
| Copeptin (pg/mL) | Kontrol | 16 | 242.94 | 31.83 |
| | Gebe Açlık | 18 | 303.84 | 40.05 |
| | Gebe 2. Saat | 23 | 327.51 | 47.82 |
| Ghrelin (ng/mL) | Kontrol | 16 | 1.62 | 0.16 |
| | Gebe Açlık | 18 | 1.93 | 0.26 |
| | Gebe 2. Saat | 23 | 2.44 | 0.47 |
| Obestatin (ng/mL) | Kontrol | 16 | 20.94 | 2.38 |
| | Gebe Açlık | 18 | 25.63 | 2.46 |
| | Gebe 2. Saat | 23 | 22.90 | 2.12 |
| İnsülin (μ IU/mL) | Kontrol | 16 | 19.33 | 10.23 |
| | Gebe Açlık | 18 | 12.61 | 1.40 |
| | Gebe 2. Saat | 22 | 96.94 ^{a***,b***} | 8.87 |

a; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, b; gebe grubu açlık değeriyle karşılaştırıldığında,

***; $p < 0.001$



Şekil 4.2. Açlık Kan Glukoz Değeri <92 mg/dL, 2. Saat Kan Glukoz Değeri <153 mg/dL Olan Gebeler ile Açlık Kan Glukoz Değeri <92 mg/dL Olan Kontrol Grubunun Ortalama Serum İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması

Gebe grubunda 75 gram OGTT öncesi açlık glukoz değeri <92 mg/dL, OGTT sonrası 2. saat glukoz değeri <153 mg/dL olan gebeler kendi içinde karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.13’de sunulmuştur. Açlık ghrelin değeri ortalama 1.78 ± 0.27 ng/mL ve 2. saat ghrelin değeri ortalama 1.62 ± 0.20 ng/mL olarak bulunmuştur. Gebe grubu açlık ve 2. saat ghrelin seviyesi karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

Açlık obestatin değeri ortalama 24.37 ± 2.58 ng/mL ve 2. saat obestatin değeri ortalama 23.34 ± 2.61 ng/mL olarak bulunmuştur. Gebe grubu açlık ve 2. saat obestatin seviyesi karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

Açlık copeptin değeri ortalama 278.61 ± 40.92 pg/mL ve 2. saat copeptin değeri ortalama 293.13 ± 42.51 pg/mL olarak bulunmuştur. Gebe grubu açlık ve 2. saat copeptin seviyesi karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

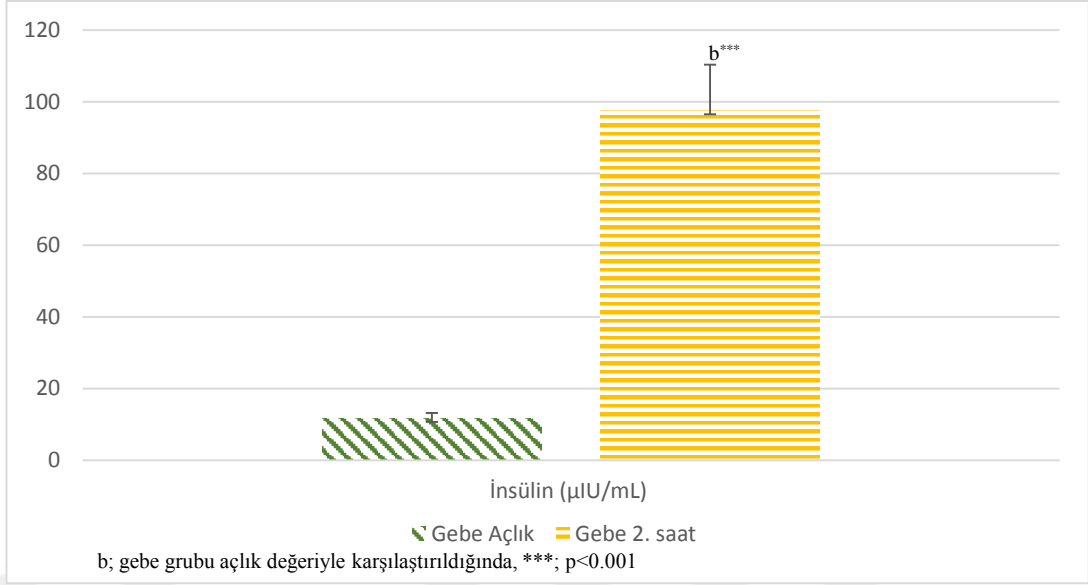
Açlık insülin değeri ortalama 11.70 ± 1.45 µIU/mL ve 2. saat insülin değeri ortalama 97.53 ± 12.87 µIU/mL olarak bulunmuştur. Gebe grubu açlık ve 2. saat insülin

değeri karşılaştırıldığında 2. saat insülin değeri, açlık insülin değerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Tablo 4.13. Açlık Kan Glukoz Düzeyi <92 mg/dL, 2. Saat Kan Glukoz Değeri <153 mg/dL Olan Gebelerin Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması

| Değişken | Grup | n | Ortalama | Standart Hata |
|------------------------|--------------|----|----------|---------------|
| Ghrelin (ng/mL) | Gebe Açlık | 15 | 1.78 | 0.27 |
| | Gebe 2. Saat | 15 | 1.62 | 0.20 |
| Obestatin (ng/mL) | Gebe Açlık | 15 | 24.37 | 2.58 |
| | Gebe 2. Saat | 15 | 23.34 | 2.61 |
| Copeptin (pg/mL) | Gebe Açlık | 15 | 278.61 | 40.92 |
| | Gebe 2. Saat | 15 | 293.13 | 42.51 |
| İnsülin (μ IU/mL) | Gebe Açlık | 14 | 11.70 | 1.45 |
| | Gebe 2. Saat | 14 | 97.53*** | 12.87 |

*** ($p<0.001$)



Şekil 4.3. Gebe Grubu OGTT Öncesi Açlık Kan Glukoz Değeri <92 mg/dL, OGTT Sonrası 2. saat Kan Glukoz Değeri <153 mg/dL Olan Gebelerin Ortalama Serum İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması

4.4.2. GDM Tanısı Pozitif Gebe ve Kontrol Grubunun Ortalama Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması

4.4.2.1. Gebe ve Kontrol Grubu Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olanların Ortalama Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması

Burada kriter olarak gebe ve kontrol grubunda açlık kan glukoz değeri ≥ 92 mg/dL olarak kabul edilmiştir. Sonuçlar Tablo 4.14’de sunulmuştur

Kontrol grubunda copeptin değeri ortalama 267.36 ± 38.51 pg/mL, gebe grubunda copeptin değeri ortalama 402.35 ± 95.91 pg/mL olarak bulunmuştur. Gebe grubu açlık copeptin seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

Kontrol grubunda ghrelin değeri ortalama 1.63 ± 0.20 ng/mL, gebe grubunda ghrelin değeri ortalama 2.56 ± 0.55 ng/mL olarak bulunmuştur. Gebe grubu açlık

ghrelin seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Kontrol grubunda obestatin değeri ortalama 21.90 ± 3.16 ng/mL, gebe grubunda obestatin değeri ortalama 20.11 ± 2.99 ng/mL olarak bulunmuştur. Gebe grubu açlık obestatin seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Kontrol grubunda insülin değeri ortalama 13.63 ± 3.20 μ IU/mL, gebe grubunda insülin değeri ortalama 18.67 ± 3.42 μ IU/mL olarak bulunmuştur. Gebe grubu açlık insülin seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.14. Gebe ve Kontrol Grubu Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olanların Ortalama Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması

| Değişken | Grup | n | Ortalama | Standart Hata |
|-----------|------------|----|----------|---------------|
| Copeptin | Kontrol | 11 | 267.36 | 38.51 |
| | Gebe Açlık | 12 | 402.35 | 95.91 |
| Ghrelin | Kontrol | 11 | 1.63 | 0.20 |
| | Gebe Açlık | 12 | 2.56 | 0.55 |
| Obestatin | Kontrol | 11 | 21.90 | 3.16 |
| | Gebe Açlık | 12 | 20.11 | 2.99 |
| İnsülin | Kontrol | 11 | 13.63 | 3.20 |
| | Gebe Açlık | 12 | 18.67 | 3.42 |

Gebe grubu 75 gram OGTT öncesi açlık glukoz değeri ≥ 92 mg/dL, OGTT sonrası 2. saat glukoz değeri ≥ 153 mg/dL olan gebeler kendi içinde karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.15'de sunulmuştur Açlık ghrelin değeri ortalama 2.58 ± 0.45 ng/mL ve 2. saat ghrelin değeri ortalama 2.85 ± 0.68 ng/mL olarak bulunmuştur. Gebe grubu açlık ve 2. saat ghrelin seviyesi karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Açlık obestatin değeri ortalama 22.47 ± 2.95 ng/mL ve 2. saat obestatin değeri ortalama 21.97 ± 2.88 ng/mL olarak bulunmuştur. Gebe grubu açlık ve 2. saat obestatin seviyesi karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

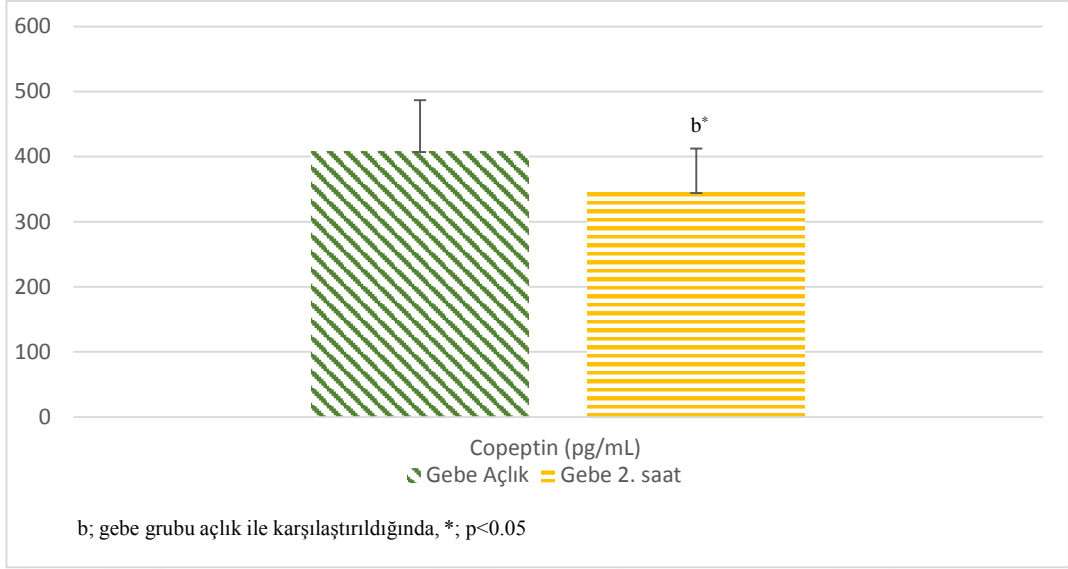
Açlık copeptin değeri ortalama 407.87 ± 78.62 pg/mL ve 2. saat copeptin değeri ortalama 344.98 ± 67.26 pg/mL olarak bulunmuştur. Gebe grubu açlık ve 2. saat copeptin seviyesi karşılaştırıldığında 2. saat copeptin seviyesi, açlık copeptin seviyesine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.05$).

Açlık insülin değeri ortalama 17.75 ± 3.06 μ IU/mL ve 2. saat insülin değeri ortalama 141.28 ± 16.79 μ IU/mL olarak bulunmuştur. Gebe grubu açlık ve 2. saat insülin değeri karşılaştırıldığında 2. saat insülin değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

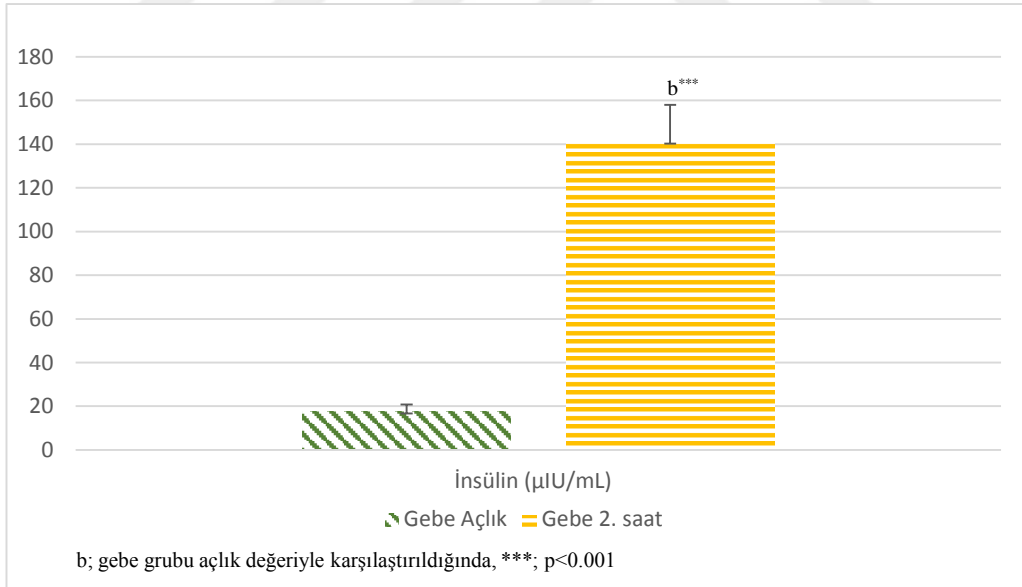
Tablo 4.15. 75 Gram OGTT Öncesi Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL, OGTT Sonrası 2. Saat Kan Glukoz Değeri ≥ 153 mg/dL Olan Gebelerin Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Düzeylerinin Karşılaştırılması

| Değişken | Grup | n | Ortalama | Standart Hata |
|-----------|--------------|----|-----------|---------------|
| Ghrelin | Gebe Açlık | 15 | 2.58 | 0.45 |
| | Gebe 2. Saat | 15 | 2.85 | 0.68 |
| Obestatin | Gebe Açlık | 15 | 22.47 | 2.95 |
| | Gebe 2. Saat | 15 | 21.97 | 2.88 |
| Copeptin | Gebe Açlık | 15 | 407.87 | 78.62 |
| | Gebe 2. Saat | 15 | 344.98* | 67.26 |
| İnsülin | Gebe Açlık | 14 | 17.75 | 3.06 |
| | Gebe 2. Saat | 14 | 141.28*** | 16.80 |

* ($p < 0.05$), *** ($p < 0.001$)



Şekil 4.4. OGTT Öncesi Açlık Kan Glukoz Düzeyi ≥ 92 mg/dL Olan Gebeler ile OGTT Sonrası 2. Saat Kan Glukoz Değeri ≥ 153 mg/dL Olan Gebelerin Ortalama Serum Copeptin Değerlerinin Karşılaştırılması



Şekil 4.5. Gebe Grubu OGTT Öncesi Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL, OGTT Sonrası 2. Saat Glukoz Değeri ≥ 153 mg/dL Olan Gebelerin Ortalama Serum İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması

4.4.2.2. Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olan Gebeler ile Çalışmaya Katılan Kontrol Grubunun Ortalama Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması

Gebelerde OGTT öncesi açlık kan glukoz değeri ≥ 92 mg/dL olanlar ve kontrol grubunun tamamı karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.16'de sunulmuştur. Kontrol grubu copeptin değeri ortalama 252.89 ± 24.17 pg/mL, gebe grubu copeptin değeri ortalama 407.87 ± 78.62 pg/mL olarak bulunmuştur. Gebe grubu açlık copeptin seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

Kontrol grubu ghrelin değeri ortalama 1.62 ± 0.13 ng/mL, gebe grubu ghrelin değeri ortalama 2.58 ± 0.45 ng/mL olarak bulunmuştur. Gebe grubu açlık ghrelin seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

Kontrol grubu obestatin değeri ortalama 21.33 ± 1.88 ng/mL, gebe grubu ghrelin değeri ortalama 22.47 ± 2.95 ng/mL olarak bulunmuştur. Gebe grubu açlık ghrelin seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

Kontrol grubu insülin değeri ortalama 17.01 ± 6.14 μ IU/mL, gebe grubu insülin değeri ortalama 18.07 ± 2.87 μ IU/mL olarak bulunmuştur. Gebe grubu açlık insülin seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 4.16. Açlık Kan Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL Olan Gebeler ile Çalışmaya Katılan Kontrol Grubunun Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması

| Değişken | Grup | n | Ortalama | Standart Hata |
|-----------|------------|----|----------|---------------|
| Copeptin | Gebe Açlık | 15 | 407.87 | 78.62 |
| | Kontrol | 27 | 252.89 | 24.17 |
| Ghrelin | Gebe Açlık | 15 | 2.58 | 0.45 |
| | Kontrol | 27 | 1.62 | 0.13 |
| Obestatin | Gebe Açlık | 15 | 22.47 | 2.95 |
| | Kontrol | 27 | 21.33 | 1.88 |
| İnsülin | Gebe Açlık | 15 | 18.07 | 2.87 |
| | Kontrol | 27 | 17.01 | 6.14 |

Gebe grubu OGTT sonrası 2. saat glukoz değeri ≥ 153 mg/dL olan gebeler ve kontrol grubunun tamamı karşılaştırılmıştır. . Sonuçlar Tablo 4.17’de sunulmuştur Gebe grubu ghrelin değeri ortalama 2.85 ± 0.69 ng/mL ve kontrol grubu ghrelin değeri ortalama 1.62 ± 0.13 ng/mL olarak bulunmuştur. Gebe ve kontrol grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

Gebe grubu obestatin değeri ortalama 21.98 ± 2.88 ng/mL ve kontrol grubu obestatin değeri ortalama 21.33 ± 1.88 ng/mL olarak bulunmuştur. Gebe ve kontrol grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

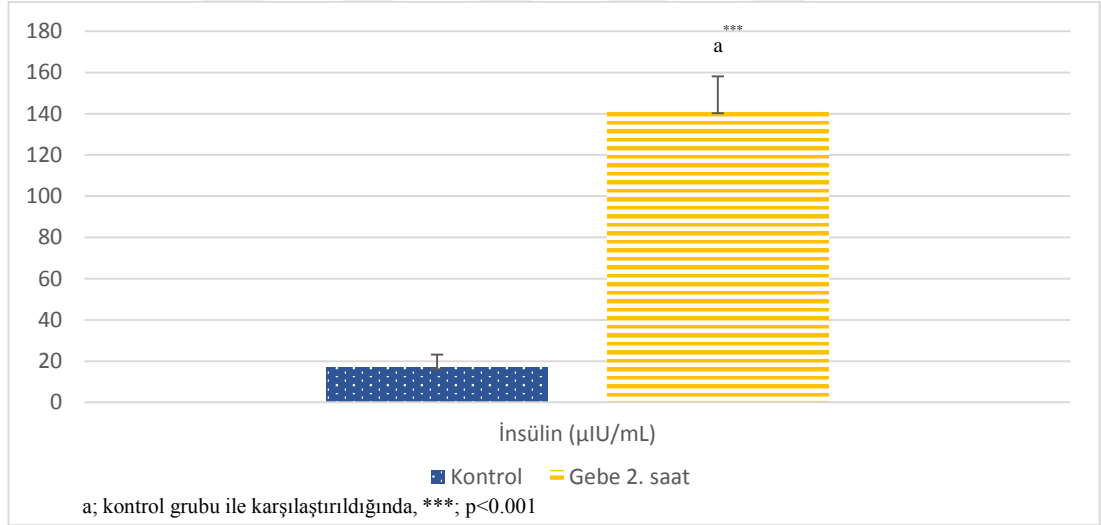
Gebe grubu 2. saat copeptin değeri ortalama 344.98 ± 67.26 pg/mL ve kontrol grubu copeptin değeri ortalama 252.89 ± 24.17 pg/mL olarak bulunmuştur. Gebe ve kontrol grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

Gebe grubu insülin değeri ortalama 141.28 ± 16.80 μ IU/mL ve kontrol grubu insülin değeri ortalama 17.01 ± 6.14 μ IU/mL olarak bulunmuştur. Gebe ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, gebe grubu insülin değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

Tablo 4.17. Gebe Grubu OGTT Sonrası 2. Saat Kan Glukoz Değeri ≥ 153 mg/dL Olan Gebeler ve çalışmaya Katılan Kontrol Grubunun Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması

| Değişken | Grup | n | Ortalama | Standart Hata |
|-----------|--------------|----|-----------|---------------|
| Ghrelin | Gebe 2. Saat | 15 | 2.85 | 0.69 |
| | Kontrol | 27 | 1.62 | 0.13 |
| Obestatin | Gebe 2. Saat | 15 | 21.98 | 2.88 |
| | Kontrol | 27 | 21.33 | 1.88 |
| Copeptin | Gebe 2. Saat | 15 | 344.98 | 67.26 |
| | Kontrol | 27 | 252.89 | 24.17 |
| İnsülin | Gebe 2. Saat | 14 | 141.28*** | 16.80 |
| | Kontrol | 27 | 17.01 | 6.14 |

*** (p<0.001)



şekil 4.6. OGTT Sonrası 2. Saat Kan Glukoz Değeri ≥ 153 mg/dL Olan Gebeler ve çalışmaya Katılan Kontrol Grubunun Ortalama Serum İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması

4.4.2.3. GDM Tanısı Pozitif Gebeler ve Kontrol Grubu Açlık Glukoz Değeri <92 mg/dL Olanların Ortalama Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması

OGTT öncesi açlık kan glukoz değeri ≥ 92 mg/dL olan gebeler ve açlık kan glukoz düzeyi <92 mg/dL olan kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.18'de sunulmuştur Gebe grubun açlık ghrelin değeri ortalama 2.56 ± 0.55 ng/mL, kontrol grubunun ise 1.62 ± 0.16 ng/mL olarak bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Gebe grubun açlık copeptin değeri ortalama 402.35 ± 95.91 pg/mL, kontrol grubunun ise 242.94 ± 31.83 pg/mL olarak bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

Gebe grubun açlık obestatin değeri ortalama 20.11 ± 2.99 ng/mL, kontrol grubunun ise 20.94 ± 2.38 ng/mL olarak bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Gebe grubun açlık insülin değeri ortalama 18.67 ± 3.42 μ IU/mL, kontrol grubunun ise 19.33 ± 10.23 μ IU/mL olarak bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 4.18. GDM Tanısı Pozitif Gebeler ve Kontrol Grubu Açlık Glukoz Değeri <92 mg/dL Olanların Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması

| Değişken | Grup | n | Ortalama | Standart Hata |
|------------------------|------------|----|----------|---------------|
| Ghrelin (ng/mL) | Gebe Açlık | 12 | 2.56 | 0.55 |
| | Kontrol | 16 | 1.62 | 0.16 |
| Copeptin (pg/mL) | Gebe Açlık | 12 | 402.35 | 95.91 |
| | Kontrol | 16 | 242.94 | 31.83 |
| Obestatin (ng/mL) | Gebe Açlık | 12 | 20.11 | 2.99 |
| | Kontrol | 16 | 20.94 | 2.38 |
| İnsülin (μ IU/mL) | Gebe Açlık | 12 | 18.67 | 3.42 |
| | Kontrol | 16 | 19.33 | 10.23 |

OGTT sonrası 2. saat glukoz değeri ≥ 153 mg/dL olan gebeler ile açlık glukoz değeri <92 mg/dL olan kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.19'da

sunulmuştur Gebe grubu 2. saat ghrelin değeri ortalama 1.57 ± 0.21 ng/mL, kontrol grubunda ise 1.62 ± 0.16 ng/mL olarak bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

Gebe grubu 2. saat obestatin değeri ortalama 21.87 ± 4.64 ng/mL, kontrol grubunda ise 20.94 ± 2.38 ng/mL olarak bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

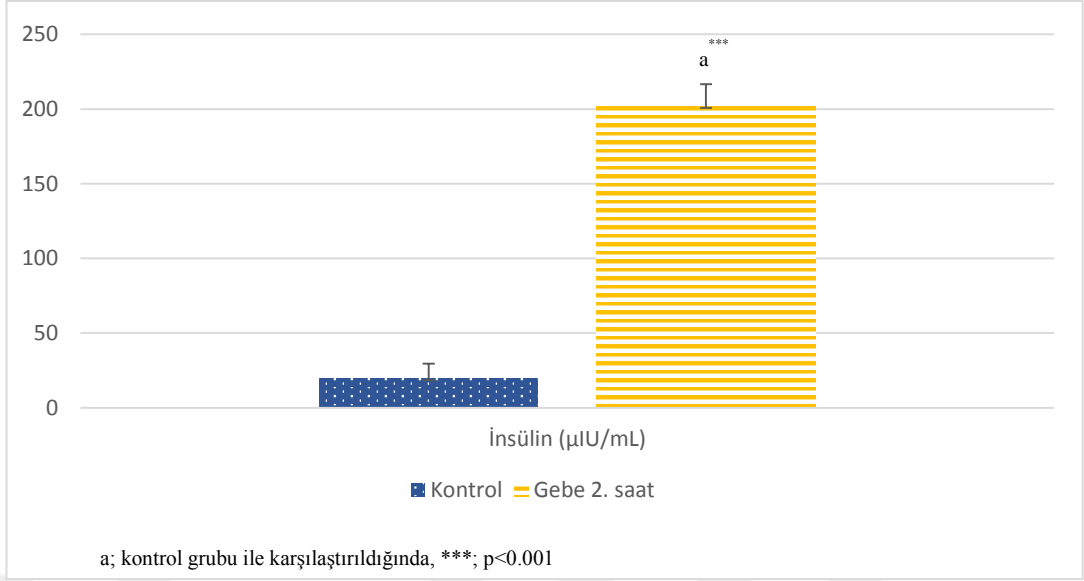
Gebe grubu 2. saat copeptin değeri ortalama 291.28 ± 66.44 pg/mL, kontrol grubu ise 242.94 ± 31.83 pg/mL olarak bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

Gebe grubu 2. saat insülin değeri ortalama 201.79 ± 14.93 μ IU/mL, kontrol grubunun ise 19.33 ± 10.23 μ IU/mL olarak bulunmuştur. Gebe grubu 2. saat insülin değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

Tablo 4.19. OGTT Sonrası 2. Saat Kan Glukoz Değeri ≥ 153 mg/dL Olan Gebeler ile Açlık Glukoz Değeri < 92 mg/dL Olan Kontrol Grubunun Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması

| Değişken | Grup | n | Ortalama | Standart Hata |
|-----------|-------------|----|-----------|---------------|
| Ghrelin | Gebe 2.Saat | 7 | 1.57 | 0.21 |
| | Kontrol | 16 | 1.62 | 0.16 |
| Obestatin | Gebe 2.Saat | 7 | 21.87 | 4.64 |
| | Kontrol | 16 | 20.94 | 2.38 |
| Copeptin | Gebe 2.Saat | 7 | 291.28 | 66.44 |
| | Kontrol | 16 | 242.94 | 31.83 |
| İnsülin | Gebe 2.Saat | 6 | 201.79*** | 14.93 |
| | Kontrol | 16 | 19.33 | 10.23 |

*** ($p < 0.001$)



Şekil 4.7. Gebe Grubu OGTT Öncesi 2. Saat Kan Glukoz Değeri ≥ 153 mg/dL Olanlar ve Açlık Kan Glukoz Düzeyi < 92 mg/dL Olan Kontrol Grubunun Ortalama Serum İnsülin Değerlerinin Karşılaştırılması

4.5. Glukoz, Ghrelin, Obestatin, Copeptin, İnsülin ve HOMA-IR Değerleri Arasındaki İlişki

Çalışmaya katılan gebe ve kontrol gruplarından elde edilen parametreler arasındaki ilişki incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.20’de sunulmuştur.

Kontrol grubunda; ghrelin ile copeptin ($r=0.87$, $p<0.001$) ve ghrelin ile obestatin ($r=0.66$, $p<0.001$), obestatin ile copeptin ($r=0.59$, $p<0.01$) ve insülin ile HOMA-IR arasında ($r=0.83$, $p<0.001$) istatistiksel açıdan anlamlı seviyede pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Kontrol grubuna diğer parametreler açısından aralarındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı seviyede bulunmamıştır ($p>0.05$).

Gebelerde OGTT öncesi açlık kan numunelerinden ölçülen; ghrelin ile copeptin ($r=0.95$, $p<0.001$), ghrelin ile obestatin ($r=0.70$, $p<0.001$), obestatin ile copeptin ($r=0.68$, $p<0.001$), ghrelin ile insülin ($r=0.38$, $p<0.05$) ve HOMA-IR ile insülin ($r=0.97$, $p<0.001$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı seviyede pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Diğer parametreler açısından aralarındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı seviyede bulunmamıştır ($p>0.05$).

Gebelerde OGTT sonrası 2. saat kan numunelerinden ölçülen; ghrelin ile copeptin ($r=0.78$, $p<0.001$), ghrelin ile obestatin ($r=0.62$, $p<0.001$), obestatin ile copeptin ($r=0.83$, $p<0.001$) ve insülin ile glukoz arasında ($r=0.76$, $p<0.001$) istatistiksel açıdan anlamlı seviyede pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Diğer parametreler açısından aralarındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı seviyede bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.20. Kontrol ve Gebe Grubu OGTT Öncesi Açlık ve OGTT Sonrası 2. Saat Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin, İnsülin, Glukoz ve HOMA-IR Değerleri Arasındaki İlişki

| | Gruplar | Copeptin | Ghrelin | Obestatin | İnsülin |
|-----------|----------------|-----------------|----------------|------------------|----------------|
| Ghrelin | Kontrol | 0.87*** | | | |
| | Gebe Açlık | 0.95*** | | | |
| | Gebe 2. Saat | 0.78*** | | | |
| Obestatin | Kontrol | 0.59** | 0.66*** | | |
| | Gebe Açlık | 0.68*** | 0.70*** | | |
| | Gebe 2. Saat | 0.83*** | 0.62*** | | |
| İnsülin | Kontrol | 0.13 | 0.23 | -0.06 | |
| | Gebe Açlık | 0.33 | 0.38* | -0.04 | |
| | Gebe 2. Saat | -0.24 | -0.32 | -0.04 | |
| Glukoz | Kontrol | 0.20 | 0.01 | 0.043 | 0.21 |
| | Gebe Açlık | 0.06 | 0.17 | -0.20 | 0.34 |
| | Gebe 2. Saat | -0.11 | -0.30 | 0.048 | 0.76*** |
| HOMA-IR | Kontrol | 0.10 | 0.14 | -0.081 | 0.83*** |
| | Gebe Açlık | 0.30 | 0.36 | -0.079 | 0.97*** |

* ($p<0.05$); ** ($p<0.01$), *** ($p<0.001$)

4.5.1. Açlık Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL ve/veya 2. Saat Glukoz Değeri ≥ 153 mg/dL (GDM pozitif) Olan Gebelerin Glukoz, Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerleri Arasındaki İlişki

Çalışmaya katılan gebe açlık glukoz değeri ≥ 92 mg/dL ve/veya 2. saat glukoz değeri ≥ 153 mg/dL (GDM pozitif) olan gebelerin ghrelin, obestatin, copeptin ve insülin değerleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.21’de sunulmuştur.

Gebelerde OGTT öncesi açlık kan numunelerinden ölçülen; ghrelin ile copeptin ($r=0,98$, $p<0.001$), ghrelin ile obestatin ($r=0,78$, $p<0.001$), obestatin ile copeptin ($r=0,78$, $p<0.01$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı seviyede pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Diğer parametrelerin aralarındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı seviyede bulunmamıştır ($p>0.05$).

Gebelerde 75 gram OGTT sonrası 2. saat kan numunelerinden ölçülen; ghrelin ile copeptin ($r=0,64$, $p<0.05$), ghrelin ile obestatin ($r=0,60$, $p<0.05$), obestatin ile copeptin ($r=0,79$, $p<0.001$) ve glukoz ve insülin ($r=0,78$, $p<0.01$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı seviyede pozitif korelasyon tespit edilirken, insülin ve ghrelin ($r= -0,54$, $p<0.05$) arasında anlamlı seviyede negatif ilişki tespit edilmiştir. Diğer parametreler açısından aralarındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı seviyede bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.21. Açlık Glukoz Değeri ≥ 92 mg/dL ve/veya 2. Saat Glukoz Değeri ≥ 153 mg/dL (GDM pozitif) Olan Gebelerin Serum Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Değerleri Arasındaki İlişki

| | Gruplar | Copeptin | Ghrelin | Obestatin | İnsülin |
|-----------|----------------|-----------------|----------------|------------------|----------------|
| Ghrelin | Gebe Açlık | 0.98*** | | | |
| | Gebe 2. Saat | 0.64* | | | |
| Obestatin | Gebe Açlık | 0.78** | 0.78*** | | |
| | Gebe 2. Saat | 0.79*** | 0.60* | | |
| İnsülin | Gebe Açlık | -0.13 | -0.05 | -0.18 | |
| | Gebe 2. Saat | -0.20 | -0.54* | 0.06 | |
| Glukoz | Gebe Açlık | -0.08 | -0.02 | -0.26 | 0.15 |
| | Gebe 2. Saat | -0.15 | -0.40 | -0.05 | 0.78** |

* ($p<0.05$); ** ($p<0.01$), *** ($p<0.001$)

5. TARTIŞMA

Gestasyonel diabetes mellitus gebelik esnasında başlayan ya da tanısı ilk defa gebelik sırasında konulan farklı derecelerde görülebilen karbonhidrat intoleransıdır. Gebelikte insülin duyarlılığında farklılıklar meydana gelir bu durum, pre-gestasyonel diabetes mellitusu olanlarda glukoz intoleransını arttırır, önceden glukoz düzeyi normal olan ancak insülin rezervi sınırlı olan gebelerde artan insülin ihtiyacının karşılanamaması sonucunda gestasyonel diabetes mellitus oluşur. GDM, gebeliğin diyabetojenik etkisinin üstesinden gelinememesi sonucu oluşur. İnsülin eksikliğine sebep olan pankreas beta hücre fonksiyon bozukluğunun kesin nedeni henüz bilinmemektedir. Otoimmün beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin salgı bozukluğuna sebep olan genetik anormallikler, kronik insülin direnciyle ilgili beta hücre fonksiyon bozukluğu olası mekanizmalar arasındadır (Metzger ve ark., 2007).

Beta hücre fonksiyon bozukluğu ve erken faz insülin cevabındaki bozulma sebebiyle postprandiyal hiperglisemi ortaya çıkarken, hepatik glukoz oluşumunun engellenmemesi ise açlık hiperglisemisine neden olur. Bunların sonucu olarak, anne ve fetüste hiperglisemi ortaya çıkar. Özellikle tekrarlayan postprandiyal hiperglisemi atakları ile bu durum ortaya çıkar. Plasentadan maternal insülin geçemez ve bu nedenle fetüs hiperglisemiye maruz kalır, bu durum fetüste hiperinsülinemi tablosuna neden olur ve insülinin anabolik etkileri makrozomiye yol açar (Buchanan ve Xiang, 2005; Scollan-Koliopoulos ve ark., 2006).

Farklı popülasyonlarda 1990 ve 2000'li yılların başlarında yapılan birçok araştırma gestasyonel DM prevalansında artış olduğunu ortaya koymuştur. Son yirmi yılda risk faktörlerinin görülme sıklığının artması ile GDM prevalansı artmıştır. GDM için bilinen kesin risk etmenlerine örnek; ileri maternal yaş, yüksek BKİ, DM'lu aile hikayesi vb gösterilebilir. Son dönemdeki göçler farklı coğrafi bölgelerde GDM prevalansının orantısız dağılımına ve yüksek riskli grupların dağılımında değişikliğe sebep olmuştur (Vandorsten ve ark., 2013).

GDM sıklığı, değişik ırk ve etnik gruplar arasında sıklıkla Tip 2 DM sıklığıyla doğru orantılı bir değişiklik göstermekte ve etnik grupların karakteristik özellikleri (hamilelerin ortalama boyu ve BKİ vb.), tarama için kullanılan test yöntemleri ve tanı kriterlerindeki farklılıklar GDM sıklığının değişiklik göstermesine sebep olmaktadır.

(Abouzeid ve ark., 2014; Feig ve ark., 2014; Kim ve ark., 2013; Bardenheier ve ark., 2013). Yapılan çalışmalarda 25 yaş altı kadınlarda GDM görülme sıklığı % 0.4-0.8 iken, 25 yaş üstü kadınlarda bu oran % 4.3-5,5 olarak saptanmıştır. GDM sıklığı ortalama anne yaşının artması ile artmaktadır (Marquette ve ark., 1985). Türkiye’de GDM sıklığı % 1.2 ile % 4.5 arasında değişkenlik göstermektedir (Erem ve ark. 2003; Oğuzöncül ve ark. 2008; Tanir ve ark. 2005). GDM sıklığı Amerika Birleşik Devlet’inde ise % 6-7 dolaylarındadır (Moyer ve Force, 2014).

Maternal ve fetal komplikasyonlar yönünden, GDM tanısı olan gebeler riski yüksek grupta yer almaktadırlar (Casey ve ark., 1997). İri bebek, intrauterin ve yenidoğan ölümü, doğum travmaları, respiratuar distress sendromu, hiperbilirubinemi, neonatal polisitemi ve uzun dönemde Tip 2 DM vb. komplikasyonların ortaya çıkma riski GDM’li gebelerde artmıştır (Casey ve ark., 1997; Persson ve Hanson, 1998). Diabetes mellitusun hangi mekanizmalar ile maternal ve fetal komplikasyonlara sebep olduğu tam olarak bilinmemekte ve genellikle kan şekerinin dengede tutulamaması sorumlu olarak gösterilmektedir. Bununla birlikte, kan sekerinin dengede olduğu olgularda, normal gebeliklere göre maternal ve fetal komplikasyonlara daha fazla rastlanmaktadır (Vambergue ve ark., 2000). Bu durumdan dolayı GDM’de gözlenen komplikasyonlara kan şekeri kontrolü haricinde farklı etmenlerin de sebep olduğu düşünülmektedir.

GDM tedavisinde temel amaç gebelerde plazma glukoz düzeyini ideal aralıkta dengede tutabilmektir. Bu sebeple, GDM’si olanlara öğün öncesi açlık plazma glukoz seviyesi ve her öğün sonrası 1. ve 2. saatlerde kan şekeri ölçümlerini yapmaları önerilmektedir (Coustan, 2013). GDM tedavisinde ilk olarak tıbbi beslenme tedavisi ve orta seviyede egzersiz önerilmektedir (ADA, 2015; Blumer ve ark., 2013). Egzersiz ve tıbbi beslenme tedavisi alan gebelerde insülin ihtiyacının daha az olduğu, HbA1c düzeylerinin daha düşük seyrettiği ve makrozomi insidansının azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Reader ve ark., 2006). GDM tedavisinde yaşam biçimi değişikliğinin, farmakolojik tedaviden daha etkili olduğu öne sürülmektedir (Shih ve ark., 2014). GDM’de temel tedavi ilkesi olarak kan şekeri kontrolünü sağlamak amacı ile tıbbi beslenme tedavisi ve buna ek olarak yaşam tarzında değişiklikler tavsiye edilmektedir, ancak tüm bunlara rağmen kan şekeri dengede değil ise insülin tedavisi veya oral hipoglisemik ajanlar ile tedavi planlanmaktadır (Han ve ark., 2013).

Bu çalışmada, gebeliğin 24-28. haftalarında olan gebelere 75 gram glukoz ile yapılan tek aşama yükleme testi öncesi açlık ve yükleme sonrası 2. saatte alınan kan örneklerinde, insülin, ghrelin, obestatin, copeptin hormonları ve diğer biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin seviyeleri ve birbirleriyle olan ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bununla birlikte, ADA tek aşamalı 75 gr glukoz yükleme testi tanı kriterlerine göre; açlık glukoz değeri ≥ 92 mg/dL ve/veya 2. Saat glukoz değeri ≥ 153 mg/dL değerlerinden herhangi biri elde edilen gebelere GDM tanısı konularak, GDM'nin ölçülen parametreleri nasıl etkilediği araştırılmıştır.

Çalışmamızda, gebe olmayan sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında, gebelerde glukoz yükleme öncesi açlık glukoz, insülin, ghrelin, copeptin ve obestatin değerleri arasında anlamlı bir farklılığın olmadığını, HOMA-IR değerinin ise gebelerde anlamlı olarak artış gösterdiğini tespit ettik. Bu sonuç bize gebeliğin 24-28. haftası baz alındığında HOMA-IR hariç, gebeliğin glukoz, insülin, ghrelin, copeptin ve obestatin değerleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir etkiye sebep olmadığını düşündürmektedir. Gebelerde 75 gr glukoz yükleme sonrası 2. Saat değeriyle, başlangıç değerleri karşılaştırıldığında ise glukoz ve insülin değerlerinde istatistiksel anlamlı artış olduğu bulunmuştur. Ayrıca gebelerde açlık kan örneklerinde; copeptinle ghrelin ve obestatin arasında, ghrelinle obestatin ve insülin arasında, HOMA-IR ile insülin ve glukoz arasında anlamlı pozitif ilişkinin olduğu bulunmuştur. Yine gebelerin glukoz yükleme sonrası 2. saat alınan kan örneklerinde; copeptinle ghrelin ve obestatin arasında, ghrelinle obestatin arasında, insülin ile glukoz arasında anlamlı pozitif ilişkinin olduğu bulunmuştur. Gebe olmayan sağlıklı kadınların açlık kan örneklerinde ise; copeptinle ghrelin ve obestatin arasında, ghrelinle ile obestatin arasında ve HOMA-IR ile insülin arasında anlamlı pozitif ilişkinin olduğu bulunmuştur.

Gebelerde, gebe olmayan kadınlara göre; HOMA-IR, lökosit değerleri anlamlı artış, BUN, kreatinin, kalsiyum, hemoglobin ve trombosit değerleri anlamlı azalma göstermiştir.

Gebe olmayan kadınların açlık kan glukoz değeri < 92 mg/dL değeri esas alındığında, GDM tanısı negatif olanların açlık kan örneklerinde HOMA-IR, lökosit değerlerinde anlamlı artış, BUN, kreatinin, kalsiyum ve hemoglobin değerlerinde ise anlamlı azalma gözlemlenmiştir.

Gebe olmayan kadınların açlık kan glukoz değeri <92 mg/dL ve gebeler için OGTT sonrası 2. saat kan glukoz değeri <153 mg/dL değeri esas alındığında, GDM tanısı negatif olanların 2. saat kan örneklerinde glukoz ve insülin değerlerinde istatistiki açıdan anlamlı artış görülmüştür. Ghrelin, obestatin ve copeptin seviyeleri gebelerde artmasına rağmen bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

GDM tanısı negatif olan gebelerin OGTT sonrası 2. saat kan örneklerinden alınan ölçüm değerleri, açlık değerleriyle karşılaştırıldığında; glukoz ve insülin seviyelerinde anlamlı artış görülmüştür. Ghrelin, copeptin ve obestatin seviyelerindeki değişim istatistiksel anlamlılık göstermemiştir.

Gebe olmayan kadınların açlık kan glukoz değeri > 92 mg/dL değeri esas alındığında, GDM tanısı pozitif olanların açlık kan örneklerinde; lökosit seviyesinde anlamlı artış, BUN ve kreatinin seviyelerinde ise anlamlı azalma bulunmuştur.

Gebe olmayan kadınların açlık kan glukoz değeri \geq 92 mg/dL ve gebeler için OGTT sonrası 2. saat kan glukoz değeri \geq 153 mg/dL değeri esas alındığında, GDM tanısı pozitif olanların 2. saat kan örneklerinde glukoz ve insülin değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı artış görülmüştür. Ghrelin, obestatin ve copeptin seviyelerindeki değişim istatistiksel anlamlılık göstermemiştir.

GDM tanısı pozitif olan gebelerin OGTT sonrası 2. Saat kan örneklerinden alınan ölçüm değerleri, açlık değerleriyle karşılaştırıldığında; glukoz ve insülin seviyelerinde anlamlı artış, copeptin seviyesinde ise anlamlı azalma görülmüştür. Ghrelin ve obestatin seviyelerindeki değişim istatistiksel anlamlılık göstermemiştir.

GDM tanısı pozitif olan gebelerin açlık değerleriyle, kontrol grubunun açlık değerleri karşılaştırıldığında; GDM tanısı pozitif olanlarda lökosit ve HOMA-IR değerlerinde anlamlı artış, BUN, kreatinin ve hemoglobin değerlerinde ise anlamlı azalma bulunmuştur. Ghrelin, copeptin ve obestatin değerleri GDM tanısı pozitif olanlarda artış göstermesine rağmen bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı seviyeye ulaşmamıştır.

Ghrelin hormonu ilk defa midede keşfedilmiştir, kimyasal yapısı, 28 amino asitten oluşmaktadır ve üçüncü serin amino asitine n-oktanoik asit bağlanmıştır (Kojima ve ark., 1999; Jeffery ve ark., 2003). Ghrelin hormonunun asıl kaynağı midenin fundus ve pyloris bölgelerindeki nöroendokrin hücrelerdir, buralarda

üretilek dolaşıma katılmaktadır (Date ve ark., 2000). Toplam serum ghrelin güzeyi açıl ghrelin ve unaçıl ghrelinin birleşiminden oluşmaktadır. Ghrelin 0-açıltransferaz enzimi ghrelini acile eden enzimdir. Ghrelinin çok geniş biyolojik aktiviteye sahip olduğu bildirilmektedir. Glukoz hemostazisi üzerine de ghrelinin önemli fonksiyona sahip olduğu bilinmektedir (van der Lely ve ark., 2004). Ghrelin hormonunun, insülin seviyesini azalttığı ve hiperglisemiye uyardığı iddia edilmektedir (Broglio ve ark., 2001; Shiiya ve ark., 2002; Saad ve ark., 2002). Ghrelin hormonu seviyesi insanlarda obezite ve gıda tüketimiyle azalmakta, ancak açlık durumunda ve anoreksiya nevrozal kişilerde artmaktadır (Nakazato ve ark., 2001; Tschop ve ark., 2001). İnsanlarda ghrelin seviyesi öğünlerden önce yükselip, yemek sonrası 90. dakikada en düşük seviyeye ulaşmaktadır (Cummings ve ark., 2001).

Ghrelinin, hamilelik sırasında büyük ölçüde azaldığı, ancak glukozun neden olduğu ghrelin seviyesindeki baskılanmanın, daha düşük bir seviyede korunduğu bildirilmiştir (Wang ve ark., 2008). Çalışmamızda hem gebelerde gebe olmayan sağlıklı kadınlara göre, hem de GDM tanısı pozitif olanlarda olmayanlara göre ghrelin seviyesindeki değişim istatistiksel açıdan anlamlı seviyelere ulaşmamıştır. Ancak, gebelerde açlık insülin ve ghrelin seviyesi arasında anlamlı pozitif ilişki tespit edilmiştir.

Ghrelin veya ghrelin mRNA'sının insanlarda over, testis ve plasentada bulunduğu ve fertilitte ve gebelikte işlevi olduğu bildirilmiştir (Telejko ve ark., 2010). GDM patofizyolojisinde ghrelinin işlevi hala net olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bununla birlikte, ghrelin düzeyinin GDM'li kadınlarda daha düşük olduğu ve bu durumun insülinin ghrelin sekresyonu üzerine inhibe edici etkisini yansıtabileceği düşünülmektedir. (Tham ve ark., 2009). Glukoz toleransına bakılmaksızın gebelikte ghrelin seviyelerinin azaldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Riedl ve ark., 2007). Ghrelinin GDM fizyopatolojisindeki rolünü araştıran çalışmaların büyük kısmında açıl ve unaçıl ghrelin seviyeleri arasındaki farklılığa bakılmaksızın total ghrelin seviyesi ölçülmüştür. Dahası, ghrelin ölçümünde tekli antikor kullanılarak ya total ghrelinin COOH ucu yada açıl ghrelinin NH₂ terminal bölümüne bağlanarak ölçüm işlemi gerçekleştirilmektedir, bu nedenle tam uzunlukta ghrelini ve bilinmeyen biyolojik aktivitelere sahip ghrelinin dolaşımdaki fragmanlarını ölçmektedir. Gerçekten de, ölçülen ghrelinin %60'ının dolaşımdaki parçalanmış kısımları içerdiği tahmin

edilmektedir (Akamizu ve ark., 2005). Çalışmamızda çiftli antikor kullanılarak total ghrelin seviyesi ölçülmüştür. Dolayısıyla çalışma sonuçları arasındaki farklılıkların temelinde ölçülen ghrelin türünden kaynaklanan farklılıklar olabileceğini düşünmekteyiz. Baykus ve ark. deaçile ghrelin düzeyinin gebeliğin 24-28. haftalarında olan GDM'li gebelerde, sağlıklı gebelere göre anlamlı olarak azalma gösterdiğini, ancak her iki grup arasında acile ghrelin, düzeyinin değişmediğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte, deaçile ghrelin düzeyinin doğum sonrası dönemde sağlıklı gebelere göre anlamlı azalma gösterdiğini bildirmişlerdir. (Baykus ve ark., 2012). Bunun tersine Gibson ve ark. gebelikte glukoz ve insülinin deaçile ghrelin konsantrasyonunda azalmaya yol açtığını, ancak açıl ghrelin düzeyini etkilemediğini bildirmişlerdir (Gibson ve ark., 2010).

Açıl ghrelin konsantrasyonunun GDM'li ve GDM'si olmayan gebelerde belirgin şekilde azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. (Kageyama ve ark., 2005). Brink ve ark. 19 GDM tanısı almış kadın ve 19 normal glukoz toleransına sahip gebelerde açıl ve unaçıl ghrelin düzeylerini çift antikor içeren sandwich esaslı ELISA yöntemiyle ölçmüşler ve çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde ghrelin düzeyinin GDM'li kadınlarda, normal glukoz toleransına sahip gebelerden farklılık göstermediğini bulmuşlardır. Bununla birlikte yukarıda belirtilen çalışmada her iki grupta ghrelin düzeyi OGTT sonrası 2. saatte anlamlı olarak azalmıştır, araştırmacılar bu sonucun oral glukoz alımının ghrelin düzeyi üzerine negatif fizyolojik etkilerine bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Araştırmacılar ghrelinin GDM tanısında faydalı bir belirteç olmadığını ileri sürmüşlerdir (Brink ve ark., 2017).

Sağlıklı gebe olmayan kadınların referans düzeylerine göre, ghrelin düzeyinin gebelikte baskılanabileceği bildirilmiştir (Delhanty ve ark., 2015). Ghrelinin aynı zamanda endojen bir antioksidan olduğu bildirilmiştir (El Eter ve ark., 2007). Baykus ve ark. GDM'de ghrelin düzeyindeki azalmanın GDM'ye bağlı oluşan oksidatif stresle mücadele etmek için kullanımındaki azalmaya bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Baykus ve ark., 2012).

Ghrelinin aynı zamanda insülin düzeyi ve glukoz düzenlenmesi üzerine santral ve periferik etkilere sahip antiinflamatuvar bir molekül olduğu da bildirilmektedir.

Deneysel çalışmalarda sağlıklı insanlarda eksojen ghrelin infüzyonunun glukozla uyarılmış insülin salgılanmasını azalttığı gösterilmiştir. (Amini ve ark., 2012).

Ghrelin, prenatal büyüme ve implantasyon, embriyo gelişimi, gonadotropin sekresyonu, gonadal fonksiyonun düzenlenmesi gibi üreme fonksiyonlarında önemli işleve sahiptir. Sağlıklı gebeliklerde, maternal ghrelin konsantrasyonunun ilk trimesterde artmaya başladığı, gebeliğin ortasında en yüksek seviyeye eriştiği ve üçüncü trimesterde en düşük seviyesine indiği bildirilmiştir (Gualillo ve ark., 2001). Ghreline bağlı iştah artışı sonucu oluşan etkilerin, gebelerde kilo alımına neden olabileceği ileri sürülmektedir. (Gualillo ve ark., 2001).

GDM glukozun hücreler tarafından normal alınımının bozulduğu patolojik bir süreç olduğundan, bozulan glukoz alımına bağlı olarak oluşacak klinik durumun malnutrisyonu taklit ederek ghrelin düzeyini etkileyebileceğini düşünebiliriz. Nitekim, çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde Telejko ve ark. GDM’li gebe kadınlarda ve normal glukoz toleransına sahip olanlarda açlık ghrelin düzeyinin anlamlı değişiklik göstermediğini, ancak çalışma sonuçlarımızdan farklı olarak glukoz yüklemesinden sonra ghrelin konsantrasyonunun anlamlı şekilde her iki grupta azaldığını bildirmişlerdir (Telejko ve ark., 2010). Riedl ve ark. ise çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde gebelerde, açlık ve glukoz yükleme sonrası plazma ghrelin düzeyinde anlamlı değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. (Riedl ve ark. 2007).

Palik ve ark. ise, gebeliğin 3. trimestrinde serum ghrelin düzeyinin GDM’li gebelerde, sağlıklı gebelere göre anlamlı olarak düşük olduğunu tespit etmiştir (Palik ve ark., 2007).

Ghrelin hormonunun iştah ve vücut ağırlığının kontrolünün dışında, insülin ve glukoz metabolizmasında da görevli olduğu düşünülmektedir. Ghrelin hormonunun büyüme hormonu salınımını artırarak, insülin direnci oluşumuna ve glukoneogenezisin uyarılmasına neden olduğu saptanmıştır (Muller ve ark., 2001). Egido ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise in sitü perfüzyon ile ghrelin enjekte edilmesiyle izole rat pankreasında insülin salınımının inhibe olduğu tespit edilmiştir (Egido ve ark., 2002). Literatürdeki bu bilgiler ghrelinin enerji ve glukoz metabolizmasını düzenlemede baskın rol oynadığını düşündürmektedir (Heppner ve ark., 2012). Ghrelin hormonunun eksojen uygulamasının, kemirgenler, insan olmayan

primatlar ve insanlar dahil olmak üzere çeşitli türlerde gıda alımını ve adipoziteyi arttırdığı tespit edilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalar da bu bulguları desteklemiştir ve ghrelin hormonunun enerji metabolizması üzerinde hipotalamik nöronlar yoluyla etki ettiği saptanmıştır. Ghrelin hormonunun, glukoz metabolizmasının bir aracı olduğu ve pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasını inhibe ettiği tespit edilmiştir (Heppner ve ark., 2012). Literatürdeki bu bilgiler ghrelinin enerji ve glukoz metabolizmasını düzenlemede baskın rol oynadığını düşündürmektedir

Yakın zamanda yapılan deneysel bir çalışmada intestinal ghrelin infüzyonunun, hepatik glukoz üretimi ve glukoneojenik enzimlerin ekspresyonunu arttırdığı ve sıçan karaciğerinde insülin sinyalinin azalttığı tespit edilmiştir (Lin ve ark., 2019). İnsanlarda yapılan başka bir çalışmada ise ghrelinin intra venöz uygulanmasının, hem normal, hem de obez kişilerde glukoz düzeyini arttırdığı tespit edilmiştir (Broglia ve ark., 2001; Tassone ve ark., 2003). Ghrelin hormonunun hepatik glukoz üretimini arttırdığı, kas ve yağ dokularında glukoz metabolizması üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (Briggs ve Andrews, 2011).

Ghrelin hormonunun, GH sekresyonu, insülin sekresyonu ve glukoz metabolizmasını modüle etmede önemli fizyolojik bir rol oynadığı ve pankreas adacık işlevi üzerine doğrudan etkileri olduğu ileri sürülmüştür (Delhanty ve van der Lely, 2011). Yapılan birkaç çalışma, ghrelin seviyesi ile Tip 2 DM insidansı ve insülin direnci arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Ancak, düşük ghrelin seviyesinin Tip 2 DM insidansı ve insülin direnci için bir risk faktörü mü yoksa bir yanıt mı olduğu açık değildir (Delhanty ve van der Lely, 2011).

Yapılan bir çalışmada yaşları 28 +/- 2 yıl ve vücut kitle indeksi 22,4 +/- 0,6 kg/m² olan 8 genç yetişkin gönüllü aşağıda belirtilen test seanslarına tabi tutulmuştur. Birinci grup; OGTT (100 gram yaklaşık 400 kcal), ikinci grup; üç farklı günde hafif kahvaltı (yaklaşık 400 kcal % 45 karbonhidrat ve % 13 protein ve % 42 lipit), üçüncü grup plasebo (100 ml su). Seanslar öncesinde ve sonrasında (60 dakika sonra) kan örnekleri alınmıştır. Çalışmanın sonunda plasebo grubunda glukoz, insülin ve ghrelin düzeylerinde önemli derecede değişiklik görülmemiştir. OGTT ve hafif kahvaltı sonrası glukoz ve insülin seviyeleri artmış, her iki grupta da ghrelin seviyesinde 60. dakikada azalma gözlenmiştir (Gottero ve ark., 2003).

Yapılan başka bir çalışmada akut hiperglisemi tablosunun sağlıklı bireylerde ghrelin seviyesini düşürdüğü ancak obez bireylerde ghrelin seviyesinde herhangi bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (Sangiao – Alverollos ve Cordido, 2010).

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere benzer sonuçların elde edildiği bir çalışmada yaşları 30.4 ± 9.7 yıl olan, ortalama BKİ 34.7 ± 3.8 kg / m² olan 15 sağlıklı obez kadına gece boyu süren açlıktan sonra 75 gram glukozla OGTT uygulanmış ve 30., 60. ve 120. dakikalarda glukoz ölçümü yapılmıştır. Çalışma sonucunda OGTT öncesi ve 2. saat serum ghrelin konsantrasyonu arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Olszanecka-Glinianowicz ve ark., 2007).

Gebelik artmış besin alınımı, maternal kilo alımı ve ilerleyici insülin direnciyle karakterizedir. Ghrelinin iştah artırıcı etkileri pozitif enerji dengesine katkıda bulunabilir, oysaki yağ doku ghrelin üretimi üzerine negatif geri bildirim etkisi oluşturur (Palik ve ark., 2007). Ghrelin düzeyleri hiperglisemi ve hiperinsülinemi durumlarında azalır, bu durum ghrelin salgılanması üzerine insülinin inhibe edici etkisinin yansımadır (Tham ve ark., 2009). Bu hipotez gebeliğin orta döneminde artmış ve geç gebelikte azalmış ghrelin düzeylerinin bulunmasıyla desteklenmektedir (Fuglsang ve ark., 2005). Bununla birlikte, düşük ghrelin seviyelerinin bir risk faktörü mü yoksa telafi edici bir mekanizma mı olup olmadığı bilinmemektedir ve bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Adeghate ve arkadaşları tarafından ghrelin hormonunun, normal ve DM'lu ratların pankreasından insülin salgılanmasını arttırdığı saptanmıştır. (Adeghate ve Ponery, 2002). GDM fizyopatolojisinde insülin direncinin etkili olduğu bilinen bir gerçektir. Çalışmamızda da GDM tanısı pozitif gebelerin hem GDM negatif gebeler, hem de gebe olmayan sağlıklı kadınlara göre gerek HOMA-IR indeksi, gerekse insülin seviyesinin yüksek çıkması bu sonucu destekler niteliktedir. Glukoz yüklenmesini takiben yukarıda da belirttiğimiz gibi ghrelin seviyesinin zamana bağlı olarak 60 ve 90. dakikalarda azaldığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda ise glukoz yüklenmesini takiben 120. dakikada kan numunelerinden ölçüm gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada başlangıç değerine göre anlamlı değişim tespit edemememizin nedenlerinden biri 60 ve 90. dakikalarda ghrelin seviyesindeki değişimi tespit edemeyişimiz olabilir. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere ve literatürdeki ve çalışmamızdaki sonuçlara

bakılırsa ghrelin ve insülin ilişkisi konusunda daha kapsamlı ve çok sayıda çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda incelediğimiz bir diğer parametre olan obestatin 23 aminoasitten oluşan bir peptittir. Başta mide olmak üzere ince bağırsak, dalak, hipotalamus, hipofiz, meme ve plazma gibi birçok dokuda sentezlenmekte olan obestatin, ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanmakta olup ghrelinin aksine anoreksijenik bir hormondur.

Oroksijenik hormon olan ghrelin ile anoreksijenik hormon olan obestatin, aynı pre-proghrelin geni tarafından kodlanmaktadır. Ghrelinin glukozla indüklenen insülin sekresyonunu (GSIS) inhibe ettiği ve etkisini GHS-R üzerinden gösterdiği bilinmektedir. Pradhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obestatinin yüksek glukoz konsantrasyonlarında insülin salgılatıcı etkisine (GSIS) pankreas beta hücrelerinde GHS-R'nin aracılık ettiği gösterilmiştir. Yani obestatin ve ghrelinin insülin sekresyonu üzerinde zıt etkileri olduğu ancak bu etkileri açığa çıkarken her iki hormonun da aynı reseptörleri kullandıkları gösterilmiştir. (Pradhan ve ark., 2017).

Fontenot ve ark. gebe kadınların yağ dokusunda obestatin reseptörlerini (GPR-39) kodlayan genin var olduğunu ve zayıf, obez ve DM'lu kadınlara göre, gebelerde GPR-39'un üç kat daha fazla salgılandığını bulmuşlardır. Bu çalışmada gebe kadınların doğum zamanında serum obestatin düzeylerinin, zayıf kadınlarla benzer seviyelerde olduğu bildirilmiştir (Fontenot ve ark., 2007). Yine aynı çalışmada ghrelin reseptörü (GHSR-1a)'nın obez DM'lular, obezler ve zayıf kadınlarla kıyaslandığında gebe kadınlarda baskılandığı bulunmuştur.

Çalışmamızda obestatin seviyesinin gruplar arasında anlamlı değişiklik göstermediği bulunmuştur. Çalışmamıza benzer şekilde Baykus ve ark. obestatin düzeyinin gebeliğin 24-28. haftalarında olan GDM'li gebelerde, sağlıklı gebelere göre farklılık göstermediğini, ancak doğum sonrası dönemde sağlıklı gebelere göre anlamlı azalma gösterdiğini bildirmişlerdir. (Baykus ve ark., 2012).

Çalışmamızda gebelerde obestatin seviyesi ile ghrelin ve copeptin seviyesi arasında anlamlı pozitif ilişki tespit edilmiştir. Ghrelin ve obestatin, aynı gen tarafından kodlandığı ancak zıt fizyolojik etkilere sahip olduğu ileri sürülmektedir (Zhang ve ark., 2005). Çalışmamızda obestatin ve insülin arasında anlamlı bir ilişki gözlemleyemedik. Sonucumuzu destekler şekilde Kiewiet ve ark. tarafından ratlar üzerinde yapılan bir

çalışmada, obestatinin sistemik ve portal dolaşımdaki glukoz ve insülin metabolizması üzerindeki etkisi incelenmiştir, çalışma sonunda intravenöz yoldan verilen obestatinin, ne portal ne de sistemik dolaşımda glukoz ve insülin konsantrasyonlarını etkilemediği saptanmıştır (Kiewiet ve ark., 2008).

Ghrelin ve obestatin ilişkisinin araştırıldığı deneysel çalışmalarda ratlara ghrelin uygulanmasının yağ doku artışına yol açarken, obestatin uygulanmasının kilo kaybına neden olduğu gözlemlenmiştir (Broglio ve ark., 2006; Zhang ve ark., 2005).

İnsanlarda yapılan başka bir çalışmada ise obezitenin ghrelin ve obestatin düzeyleri üzerine etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada; obezlerde normal kilolulara göre yemek öncesi ghrelin ve obestatin düzeyi düşük saptanmış, yaş ve cinsiyet için düzeltme yapıldıktan sonra obez bireylerde ghrelin/obestatin oranının yüksek olduğu gözlemiştir. Bu sonuca göre yemek öncesi yüksek ghrelin/obestatin oranının obezitenin etyolojisi ve patofizyolojisinde rol alabileceği ifade edilmiştir (Guo ve ark., 2007). Yapılan başka bir çalışmada ise obez kadınlarda obestatin ve ghrelin seviyeleri arasında pozitif bir ilişki gözlenmiştir, obez ve normal olan kadınlar beraber değerlendirildiğinde ghrelin/obestatin oranı ile vücut kitle indeksi, bel çevresi, bel/kalça oranı, açlık insülin seviyesi ve insülin direnci arasında negatif bir ilişki görülmüştür (Vicennati ve ark., 2007).

Çalışmamızda elde ettiğimiz ghrelin ve obestatin arasında yüksek ve pozitif korelasyon olduğu yönündeki veriyi destekleyen bir başka çalışmada ise sağlıklı kadınlara verilen yüksek karbonhidratlı bir kahvaltı sonrası plazma obestatin konsantrasyonunun ghreline benzer şekilde azaldığı tespit edilmiştir (Sedlackova ve ark., 2008).

Bu konuda çalışmamızın verileri ile çelişen çalışmalar da mevcuttur. Yakın zamanda yapılan deneysel bir çalışmada ratlarda obestatin ve ghrelin'in insülin sekresyonu üzerindeki zıt etkilere sahip olduğu ve her ikisine de ghrelin reseptörünün (GHS-R) aracılık ettiği tespit edilmiştir (Pradhan ve ark., 2017).

Yukarıda da belirttiğimiz gibi GDM ve insülin direnci ilişkisi birçok çalışmanın ortaya koyduğu ortak bir sonuçtur. Obestatinin insülin salgılanması üzerine etkilerini araştıran çalışmaların sonuçları tartışmalıdır, obestatinin insülin salgılanmasını uyarıcı etki gösterdiğini gösteren çalışmalar olduğu gibi (Prado ve ark., 2004; Egido ve ark.,

2009) inhibe edici etkiye sahip olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Granata ve ark., 2008). Hatta bazı çalışmalar hiçbir etki göstermediğini de bildirmiştir (Qader ve ark., 2008).

Bununla birlikte, pankreas beta hücrelerindeki glukoz konsantrasyonunun insulin salgılanması üzerine obestatinin etkilerine katkıda bulunduğu inanılmaktadır (Kautzky-Willer ve ark., 1997). Azalmış obestatin konsantrasyonunun diabetes mellitus, glukoz intoleransı ve insulin direnciyle ilişkili olduğu da gösterilmiştir (Qi ve ark., 2007).

Obestatinin bozulmuş glukoz düzenlenmesi ve Tip 2 DM olan vakalarla olan ilişkisini araştırmak amacıyla yapılan araştırmada, plazma obestatin düzeyi bu vakalarda kontrollere göre düşük bulunmuş ve iştah düzenlemesinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (Qi ve ark., 2007).

Çalışmamızdaki bulgular ile benzer başka bir çalışmada obestatinin iştahı etkileyerek metabolizmanın düzenlenmesinde etkili olduğu, ancak glukoz homeostazisi veya insülin sekresyonu üzerinde doğrudan bir etki göstermediği tespit edilmiştir (Green and ark., 2007). Ancak bu bulgulardan farklı olarak glukozun hem yokluğunda ve hem de düşük konsantrasyonunda obestatinin insülin sekresyonunu arttırdığı gözlenmiştir (Granata ve ark., 2008). Bu sonuçlar glukoz konsantrasyonundaki değişime bağlı olarak obestatin düzeyinin değişebileceğini düşündürmektedir. Nitekim, Edigo ve ark. obestatinin glukozla uyarılan insülin sekresyonu üzerinde çiftli etkiye yol açtığını göstermişlerdir. Araştırmacılar, yüksek glukoz konsantrasyonunda beta hücrelerinin obestatine normal glukoz seviyesinden daha az tepki gösterdiğini ve glukoz konsantrasyonunun obestatinin insülinotropik aktivitesi için kritik bir faktör olduğunu öne sürmüşlerdir (Egido ve ark, 2009).

Tip 2 DM ve obestatin hormonunun ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda araştırma vardır. Bu araştırmaların bir kısmında obestatin hormonunun insan pankreas adacıklarındaki hücrelerin yaşam süresini arttırdığı ve insan pankreası adacık hücrelerinde insülin sentezi ve insülin hormonun salınımını arttırdığı (Granata ve ark., 2008) ve obestatin seviyesinin Tip 2 DM'da azaldığı gözlemlenmiştir (Qi ve ark., 2007). Obestatin seviyesiyle glukoz, insülin, HOMA-IR, BKI ve bel/kalça oranı arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Nakahara ve ark., 2008; Qi ve ark.

2007). Benzer BKM, cinsiyet ve insülin seviyesine sahip Tip 2 DM ve DM olmayan kişiler karşılaştırıldığında ise bazal obestatin seviyeleri arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmektedir (Lippl ve ark., 2008). Green ve ark. obestatin hormonunun iştah değişiklikleri yoluyla metabolizmayı düzenlemede etkili olduğu ancak glukoz homeostazi veya insülin sekresyonu üzerine doğrudan bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir (Green ve ark., 2007).

Çalışma sonuçlarımıza göre GDM fizyopatolojisinde obestatinin rolü olmadığı düşünülmektedir. Ancak, literatürde bulunan yukarıda belirttiğimiz çalışma sonuçları incelendiğinde obestatinin GDM fizyopatolojisinde önemini ortaya koymak için ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda incelediğimiz bir diğer parametre ise AVP prekürsörünün C-terminal kısmında bulunan, 39 aminoasit içeren bir glikopeptid olan copeptindir. Copeptin ölçümünün, diabetes insipidus tanısı, sepsis ve kardiyovasküler vakaların izlenmesi de dahil olmak üzere birçok vakanın mekanizmasında rolü olduğu saptanmıştır (Morgenthaler ve ark., 2008). AVP su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesinde önemli role sahiptir, aynı zamanda bireyin stres durumunu yansıtan bir göstergedir. Çeşitli çalışmalarda normal insan gebeliğinin hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksını dramatik olarak etkilediği ve AVP'nin düzenleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. (Lindsay ve Nieman, 2005). Gebelikte artmış plösentel östrojen üretimi karaciğerde kortikosteroid bağlayıcı globülin düzeyini uyararak serbest kortizol düzeyinin azalmasına yol açar. Bu durum HPA aksını uyararak serbest kortizol miktarının artmasına neden olur. (Wilson ve ark., 1979; Scott ve ark., 1990). Serum kortizol düzeyindeki artışın glukoneogenezi uyararak ve periferik dokuların glukoz kullanımını etkileyerek stress bağımlı insülin direnci oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. (Lehrke ve ark., 2008).

Çalışmamızda gebelerle, gebe olmayan sağlıklı kadınlar arasında copeptin seviyesinin anlamlı değişmediği tespit edilmiştir. Ancak, GDM tanısı pozitif olan gebelerin başlangıç değeriyle kıyaslandığında, OGTT sonrası 2. saat kan numunesinde serum copeptin seviyesinin anlamlı azalma gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca, ghrelin ve obestatin arasında anlamlı pozitif ilişki tespit edilmiştir. GDM fizyopatolojisinde

copeptinin rolü tamamıyla açıklığa kavuşturulmamıştır. Copeptinin glukoz ve insulin metabolizmasındaki bozukluklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Asferg ve ark., 2014).

Çalışma sonuçlarımızdan farklı olarak, Ebert ve ark. sağlıklı gebe kontrollerle karşılaştırıldığında GDM'li gebelerde serum copeptin düzeyinin anlamlı olarak azaldığını bildirmişlerdir. (Ebert ve ark. 2016). Çalışma sonucumuza benzer şekilde GDM ve sağlıklı gebeler arasında copeptin konsantrasyonunun değişmediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (Oncul ve ark., 2013; Dabrowski ve ark., 2016).

Ma ve ark. copeptin ve GDM ilişkisini araştırdıkları Çin'de yapılan bir araştırmada, gebelerde ilk prenatal vizitte glukoz ve copeptin düzeylerini ölçmüşler ve gebelere 24.-28. haftalar arasında tek aşamalı 75 gr OGTT uygulamışlardır. Çalışma sonucunda 827 gebeden 101'inde GDM geliştiği bildirilmiştir. Ölçülen copeptin düzeyini dört çeyreğe bölmüşler ve dördüncü çeyreğe denk gelen copeptin düzeylerinde daha yüksek oranda GDM görüldüğünü (%25.1) ve copeptin seviyesinin GDM gelişimini belirleyen bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (Ma ve ark., 2017). Başka bir çalışmada ise; serum copeptin seviyesi GDM'li vakalarda kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. (Ebert ve ark., 2016).

Yapılan bir başka çalışmada ise, serum copeptin konsantrasyonunun GDM'li ve GDM'li olmayan kadınlar arasında farklılık göstermediği saptanmış, ancak, copeptin ve HOMA-IR arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Oncul ve ark., 2013).

Copeptin seviyesindeki değişim çeşitli hastalık durumlarında araştırılmıştır. Yeung ve ark. copeptin konsantrasyonu artışıyla birlikte preeklampsi oluşum riskinde de artış olduğunu, ancak GDM ile copeptin arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir (Yeung ve ark., 2014). Çok yakın bir zamanda yayınlanan başka bir çalışmada ise copeptin seviyesi yüksek 30 yetişkin bireye alışılmış su alımının üzerine 1,5 L su ilavesi yapılmış, diyetlerinde başka hiçbir değişiklik yapılmamıştır. Çalışma öncesi ve sonrası copeptin ve açlık glukoz seviyeleri gözlenmiştir. Sonuç olarak; yüksek copeptin seviyesine sahip bireylerde su takviyesinin copeptin seviyesini ve açlık plazma glukozunu azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (Enhorning ve ark., 2019). Copeptin seviyesinin Tip 1 DM'lu grupta insülin direnciyle ilişkili olmadığı saptanmış, ancak Tip 2 DM'li bireylerde copeptin seviyesi ve insülin direnci arasında güçlü bir pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir (Jensen ve ark., 2019). Yapılan başka

bir çalışmada ise; kanda yükselen copeptin seviyesinin Tip 2 DM ve komplikasyonlarıyla ilişkisi saptanmış, DM patofizyolojisinde copeptinin potansiyel bir rolü olduğu iddaa edilmiştir (Zhu ve ark., 2016). İsveç'te yapılan bir çalışmada ise serum copeptin düzeyinin Tip 2 DM gelişim riskini ortaya koyan iyi bir belirteç olduğu bildirilmiştir (Enhörning ve ark., 2010). Saleem ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise, copeptin seviyesinin, insülin direnci oranının artmasında ve metabolik sendrom oranının artmasında etkili olduğu saptanmıştır (Saleem ve ark., 2009).

Obez bireylerde yapılan başka bir çalışmada ise; arginin vasopressin sekresyonu için bir belirteç olan plazma copeptin seviyesi, obez erkeklerde normal kilolu erkeklere göre daha yüksek bulunmuş ve bu değişimin glukoz ve insülin metabolizmasındaki anormallikler ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Asferg ve ark., 2014).

Widecka ve arkadaşları tarafından PKOS'lu bireylerde yapılan bir çalışmada; PKOS hastalarında copeptin seviyesinin insülin direnci ile ilişkili olduğu, ancak insülin direnci belirteci olarak görülemeyeceği bildirilmiştir (Widecka ve ark., 2019).

Çalışmamızda obestatin ve copeptin arasında yüksek ve pozitif bir ilişki gözlemledik. Taskin ve ark. PKOS'lu bireyleri obez ve obez olmayan olmak üzere 2 gruba ayırdıkları çalışma sonucunda serum obestatin düzeylerinin obez grupta, obez olmayan grup ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, copeptin seviyesinin ise anlamlı olarak yüksek olduğunu ve kardiyovasküler risk belirteci olarak copeptin ile obestatin arasında anlamlı pozitif ilişki olduğunu bildirmişlerdir (Taskin ve ark., 2015).

İncelediğimiz parametrelerden biri olan insülin, glukoz dengesini ve glukoz kullanımını vücutta kontrol eden bir peptid hormondur. İnsülin hormonu iskelet kası ve yağ dokusunda glukozun kullanımını artırır, karaciğerde glukoneogenezi engeller, karaciğerde ve yağ hücrelerinde lipid yapımını arttırarak ve yağ dokusundan yağ asidi salgılanmasını inhibe ederek lipid metabolizmasında da etkin rol oynar (Muniyappa ve ark., 2008). Katan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; belirli miktar insülin enjeksiyonundan 45 dakika sonra copeptin seviyesinin insülin seviyesinin artması ile birlikte yükseldiği ancak, diabetes insipiduslu bireylerde, normal arka hipofiz fonksiyonuna sahip bireylere göre daha yavaş yükseldiği ve bazal copeptin seviyesinin

normal arka hipofiz fonksiyonuna sahip bireylere göre enjeksiyon öncesinde ve sonrasında da daha düşük olduğu saptanmıştır. Araştırma sonucunda belirli miktar insülin enjeksiyonu ile uyarılmış copeptin seviyesinin diabetes insipidusu saptamada etkili olabileceği iddaa edilmiştir (Katan ve ark., 2007). Yukarıda bahsedilen literatürdeki çalışmaların aksine çalışmamızda copeptin ve insülin seviyesi arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Bu konuda çok sayıda ve geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

GDM, dünya çapında günden güne hızla artış gösteren önemli bir sağlık problemidir. Genetik yatkınlık gebelikte tespit edilen GDM'un önemli nedenlerindendir ancak sağlıklı beslenme, stresten uzak ve hareketli yaşam vb birçok faktöre dikkat ederek hasta ortaya çıkması engellenebilir ancak saf karbonhidrat ağırlıklı beslenme, stres, hareketsiz yaşam vb birçok etmen genetik yatkınlığı olan bireylerde hasta ortaya çıkmasına neden olabilir.

Kan glukoz seviyesindeki değişim ile başta insülin olmak üzere birçok hormonun seviyesinde değişiklik meydana gelmektedir, glukoz seviyesi vücutta birçok hormonun seviyesi ile yakından ya da dolaylı yoldan ilgilidir. Kan glukoz seviyesi ile ghrelin, obestatin ve copeptin hormonlarında meydana gelen değişim bu konuda yapılan çalışmaların azlığı nedeni ile önemlidir. İnsülin hormonu ve çalışmamızda incelediğimiz ghrelin, obestatin, copeptin hormonları arasındaki ilişki de bu hormonların DM mekanizması ile ilişkisinin aydınlatılması açısından önemlidir.

Bu çalışmada, gebeliğin 24-28. haftalarında olan gebelere 75 gram glukoz ile yapılan tek aşama yükleme testi öncesi açlık ve yükleme sonrası 2. saatte alınan kan örneklerinde, insülin, ghrelin, obestatin, copeptin hormonları ve diğer biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin seviyeleri ve birbirleriyle olan ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca, ADA tek aşamalı 75 gr glukoz yükleme testi tanı kriterlerine göre; açlık glukoz değeri ≥ 92 mg/dL ve/veya 2. Saat glukoz değeri ≥ 153 mg/dL değerlerinden herhangi biri elde edilen gebelere GDM tanısı konularak, GDM'nin ölçülen parametreleri nasıl etkilediği araştırılmıştır

Gebelerde OGTT öncesi açlık değeriyle karşılaştırıldığında 2. saat insülin ve glukoz seviyesi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. GDM tanısı olanlarla, GDM tanısı olmayan gebeler ve sağlıklı kadınlar arasında çalışmamızın sonucunda gebelerle sağlıklı kadınlar arasında ghrelin, obestatin, copeptin ve insülin seviyelerinin farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Bununla birlikte GDM'li gebelerin başlangıç değerine göre OGTT sonrası 2. saat copeptin seviyesinin anlamlı azaldığı bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları, gebelerde 75 gr glukozla yapılan oral glukoz tolerans testinde glukozun insülin seviyesinin artması yönünde pozitif etkisinin olduğunu ancak ghrelin, obestatin, copeptin seviyeleri üzerinde değişime neden olmadığını

göstermiştir. Ayrıca, gebelerde (açlık ve 2. saat) ve kontrol grubunda copeptin ile ghrelin ve obestatin, ghrelinle obestatin arasında, gebelerin açlık insülin ve ghrelin değerleri arasında pozitif anlamlı ilişki bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen toplam gebe sayısı ve yine GDM tanısı konulan gebe sayısının azlığının çalışma sonuçlarını etkileyebilecek önemli faktörlerden biri olduğunu düşünüyoruz. Dolayısıyla bu çalışmada, ADA kriterlerine göre tek aşama 75 gram glukoz ile yapılan OGTT testi sonucuna göre, ghrelin, obestatin ve copeptin seviyelerinin hem gebelerle gebe olmayan sağlıklı kadınlar arasında hem de gebelerin açlık ve ikinci saat numunelerinde yapılan ölçüm değerleri arasında istatistiksel açıdan farklılık olmadığı bulgusunun, daha çok sayıda katılımcının katıldığı çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç olduğu kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

Abouzeid M, Versace VL, Janus ED, Davey MA, Philpot B, Oats J ve ark. (2014). A population-based observational study of diabetes during pregnancy in Victoria, Australia, 1999-2008. *BMJ Open*, 4 (11), e005394.

Abstracts of the 18th Congress of the International Diabetes Federation. Paris, France, 24-29 August 2003. (2003). *Diabetologia*, 46(2), 1-471.

Adeghate E, Ponery AS. (2002). Ghrelin stimulates insulin secretion from the pancreas of normal and diabetic rats. *J Neuroendocrinol*, 14 (7), 555-560.

Akamizu T, Shinomiya T, Irako T, Fukunaga M, Nakai Y, Nakai Y ve ark. (2005). Separate measurement of plasma levels of acylated and desacyl ghrelin in healthy subjects using a new direct ELISA assay. *J Clin Endocrinol Metab*, 90 (1), 6-9.

Altınışik M. (2010). Karbonhidrat Metabolizması Bozukluklarına Biyokimyasal Yaklaşım. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 11(1), 51-59.

American Diabetes A. (2015). Management of diabetes in pregnancy. *Diabetes Care*, 38(12), 77-79.

American Diabetes Association (2005). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 28(1), 37-42.

American Diabetes Association (2009). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 32(1), S62-67.

American Diabetes Association (2012). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 35(1), 64-71.

American Diabetes Association (2016). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*, 39(1), 13-22.

Amini P, Wadden D, Cahill F, Randell E, Vasdev S, Chen X ve ark. (2012). Serum acylated ghrelin is negatively correlated with the insulin resistance in the CODING study. *PLoS One*, 7 (9), e45657.

Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T ve ark. (2001). Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma

ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (10), 4753-4758.

Aroda VR, Ratner R. (2008). Approach to the patient with prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 93 (9), 3259-3265.

Asferg CL, Andersen UB, Linneberg A, Goetze JP, Jeppesen JL. (2014). Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin secretion, is associated with higher glucose and insulin concentrations but not higher blood pressure in obese men. *Diabet Med*, 31 (6), 728-732.

Avery MD. (2000). Diabetes in pregnancy: the midwifery role in management. *J Midwifery Womens Health*, 45 (6), 472-480.

Aydın S. (2007). Ghrelin Hormonunun Keşfi: Araştırmaları ve Klinik Uygulamaları. *Türk Biyokimya Dergisi*, 32(2), 76-89.

Balkau B, Charles MA. (1999). Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*, 16 (5), 442-443.

Barat C, Simpson L, Breslow E. (2004). Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry*, 43 (25), 8191-8203.

Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. (2007). Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*, 30(2), 112-119.

Bardenheier BH, Elixhauser A, Imperatore G, Devlin HM, Kuklina EV, Geiss LS ve ark. (2013). Variation in prevalence of gestational diabetes mellitus among hospital discharges for obstetric delivery across 23 states in the United States. *Diabetes Care*, 36 (5), 1209-1214.

Baykus Y, Gurates B, Aydın S, Celik H, Kavak B, Aksoy A ve ark. (2012). Changes in serum obestatin, preptin and ghrelins in patients with Gestational Diabetes Mellitus. *Clin Biochem*, 45 (3), 198-202.

- Belo L, Caslake M, Gaffney D, Santos-Silva A, Pereira-Leite L, Quintanilha A ve ark. (2002). Changes in LDL size and HDL concentration in normal and preeclamptic pregnancies. *Atherosclerosis*, 162 (2), 425-432.
- Berntorp KE. (2016). Gestational diabetes: what's up? *Diabetologia*, 59 (7), 1382-1384.
- Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovic L, Mestman JH, Murad MH ve ark. (2013). Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 98 (11), 4227-4249.
- Bozdağ H, Ertekin K, Kutlu T, Öztürk G, Eren S. (2003). Akut faz reaktanı olarak ferritin ve erken doğum tehdidinde kullanımı. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 1(1), 13-18.
- Briggs DI, Andrews ZB. (2011). A recent update on the role of ghrelin in glucose homeostasis. *Curr Diabetes Rev*, 7 (3), 201-207.
- Brink HS, Van der Lely AJ, Delhanty PJD, Huisman M, Van der Linden J. (2017). Gestational diabetes mellitus and the ghrelin system. *Diabetes Metab*.
- Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M ve ark. (2001). Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (10), 5083-5086.
- Broglio F, Prodham F, Riganti F, Muccioli G, Ghigo E. (2006). Ghrelin: from somatotrope secretion to new perspectives in the regulation of peripheral metabolic functions. *Front Horm Res*, 35, 102-114.
- Buchanan TA, Xiang AH. (2005). Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 115 (3), 485-491.
- Butte NF, Hopkinson JM, Mehta N, Moon JK, Smith EO. (1999). Adjustments in energy expenditure and substrate utilization during late pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr*, 69 (2), 299-307.
- Thompson D, Berger H, Feig D, Gagnon R, Kader T ve ark. (2013). Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes*, 37(1), 168-183.

- Canivell S, Ponte B, Pruijm M, Ackermann D, Guessous I, Ehret G ve ark. (2015). 4b.05: Plasma copeptin is associated with insulin resistance in a swiss population-based study. *J Hypertens*, 33(1), 54.
- Casanueva FF, Dieguez C. (2002). Ghrelin: the link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Rev Endocr Metab Disord*, 3(4), 325-338.
- Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. (1997). Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol*, 90 (6), 869-873.
- Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. (1999). Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*, 180 (4), 903-916.
- Chartrel N, Alvear-Perez R, Leprince J, Iturrioz X, Reaux-Le Goazigo A, Audinot V ve ark. (2007). Comment on "Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake". *Science*, 315 (5813), 766.
- Seino Y, Nanjo K, Tajima N, Kadowaki T, Kashiwagi A ve ark. (2010). Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*, 1 (5), 212-228.
- Cosson E, Benchimol M, Carbillon L, Pharisien I, Paries J, Valensi P ve ark. (2006). Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. *Diabetes Metab*, 32 (2), 140-146.
- Coustan DR. (2013). Gestational diabetes mellitus. *Clin Chem*, 59 (9), 1310-1321.
- Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. (2001). A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 50 (8), 1714-1719.
- Dabrowski FA, Jarmuzek P, Gondek A, Cudnoch-Jedrzejewska A, Bomba-Opon D, Wielgos M. (2016). First and third trimester serum concentrations of adropin and copeptin in gestational diabetes mellitus and normal pregnancy. *Ginekol Pol*, 87 (9), 629-634.

- Darmady JM, Postle AD. (1982). Lipid metabolism in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 89 (3), 211-215.
- Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T ve ark. (2000). Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*, 141 (11), 4255-4261.
- De Ambrogi M, Volpe S, Tamanini C. (2003). Ghrelin: central and peripheral effects of a novel peptidil hormone. *Med Sci Monit*, 9 (9), 217-224.
- De Meyts P. (2004). Insulin and its receptor: structure, function and evolution. *Bioessays*, 26 (12), 1351-1362.
- Delhanty PJ, Van der Lely AJ. (2011). Ghrelin and glucose homeostasis. *Peptides*, 32 (11), 2309-2318.
- Delhanty PJ, Huisman M, Julien M, Mouchain K, Brune P, Themmen AP ve ark. (2015). The acylated (AG) to unacylated (UAG) ghrelin ratio in esterase inhibitor-treated blood is higher than previously described. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 82 (1), 142-146.
- Desai M, Jellyman JK, Han G, Beall M, Lane RH, Ross MG. (2014). Maternal obesity and high-fat diet program offspring metabolic syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 211 (3), 213-237.
- Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. (2003). Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 19 (4), 259-270.
- Diabetes mellitus: perspectives on therapy. (1992). *Endocrinol Metab Clin North Am*, 21 (2), 199-482.
- Dong XY, He JM, Tang SQ, Li HY, Jiang QY, Zou XT. (2009). Is GPR39 the natural receptor of obestatin? *Peptides*, 30 (2), 431-438.
- Ebert T, Platz M, Kralisch S, Lossner U, Jessnitzer B, Richter J ve ark. (2016). Serum levels of copeptin are decreased in gestational diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 124 (4), 257-260.

- Egido EM, Hernandez R, Marco J, Silvestre RA. (2009). Effect of obestatin on insulin, glucagon and somatostatin secretion in the perfused rat pancreas. *Regul Pept*, 152 (1-3), 61-66.
- Egido EM, Rodriguez-Gallardo J, Silvestre RA, Marco J. (2002). Inhibitory effect of ghrelin on insulin and pancreatic somatostatin secretion. *Eur J Endocrinol*, 146 (2), 241-244.
- El Eter E, Al Tuwajiri A, Hagar H, Arafa M. (2007). In vivo and in vitro antioxidant activity of ghrelin: Attenuation of gastric ischemic injury in the rat. *J Gastroenterol Hepatol*, 22 (11), 1791-1799.
- Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ, German RR, Aubert RE. (1995). The epidemiology of diabetes and pregnancy in the U.S., 1988. *Diabetes Care*, 18 (7), 1029-1033.
- Enhörning S, Bankir L, Bouby N, Struck J, Hedblad B, Persson M ve ark. (2013). Copeptin, a marker of vasopressin, in abdominal obesity, diabetes and microalbuminuria: the prospective Malmo Diet and Cancer Study cardiovascular cohort. *Int J Obes (Lond)*, 37 (4), 598-603.
- Enhörning S, Brunkwall L, Tasevska I, Ericson U, Persson Tholin J, Persson M ve ark. (2019). Water supplementation reduces copeptin and plasma glucose in adults with high copeptin: The H₂O metabolism pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*, 104 (6), 1917-1925.
- Enhörning S, Struck J, Wirfalt E, Hedblad B, Morgenthaler NG, Melander O. (2011). Plasma copeptin, a unifying factor behind the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 96 (7), 1065-1072.
- Enhörning S, Wang TJ, Nilsson PM, Almgren P, Hedblad B, Berglund G ve ark. (2010). Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus. *Circulation*, 121 (19), 2102-2108.
- Erem C, Cihanyurdu N, Deger O, Karahan C, Can G, Telatar M. (2003). Screening for gestational diabetes mellitus in northeastern Turkey (Trabzon City). *Eur J Epidemiol*, 18 (1), 39-43.

- Feig DS, Hwee J, Shah BR, Booth GL, Bierman AS, Lipscombe LL. (2014). Trends in incidence of diabetes in pregnancy and serious perinatal outcomes: a large, population-based study in Ontario, Canada, 1996-2010. *Diabetes Care*, 37 (6), 1590-1596.
- Fontenot E, DeVente JE, Seidel ER. (2007). Obestatin and ghrelin in obese and in pregnant women. *Peptides*, 28 (10), 1937-1944.
- Fuglsang J, Skjaerbaek C, Espelund U, Frystyk J, Fisker S, Flyvbjerg A ve ark. (2005). Ghrelin and its relationship to growth hormones during normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 62 (5), 554-559.
- Garber A. J, Handelsman Y, Einhorn D, Bergman DA, Bloomgarden ZT, Fonseca V ve ark. (2008). Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia: when do the risks of diabetes begin? A consensus statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract*, 14 (7), 933-946.
- Gertner JM, Coustan DR, Kliger AS, Mallette LE, Ravin N, Broadus AE. (1986). Pregnancy as state of physiologic absorptive hypercalciuria. *Am J Med*, 81 (3), 451-456.
- Gibson W, Liu J, Gaylinn B, Thorner MO, Meneilly GS, Babich SL ve ark. (2010). Effects of glucose and insulin on acyl ghrelin and desacyl ghrelin, leptin, and adiponectin in pregnant women with diabetes. *Metabolism*, 59 (6), 841-847.
- Gillmer MD, Beard RW, Oakley NW, Brooke FM, Elphick MC, Hull D. (1977). Diurnal plasma free fatty acid profiles in normal and diabetic pregnancies. *Br Med J*, 2 (6088), 670-673.
- Glueck CJ, Fallat RW, Scheel D. (1975). Effects of estrogenic compounds on triglyceride kinetics. *Metabolism*, 24 (4), 537-545.
- Gookin K, Morrison JC. (1987). Anemia associated with pregnancy. Sciarra JJ, Eschhenbach DA, Depp R. (Ed.). *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia: Harper& Row Publishers. S:1-9.
- Gottero C, Bellone S, Rapa A, Van Koetsveld P, Vivenza D, Prodam F ve ark. (2003). Standard light breakfast inhibits circulating ghrelin level to the same extent of oral

glucose load in humans, despite different impact on glucose and insulin levels. *J Endocrinol Invest*, 26 (12), 1203-1207.

Gourcerol G, Million M, Adelson DW, Wang Y, Wang L, Rivier J ve ark. (2006). Lack of interaction between peripheral injection of CCK and obestatin in the regulation of gastric satiety signaling in rodents. *Peptides*, 27 (11), 2811-2819.

Granata R, Settanni F, Gallo D, Trovato L, Biancone L, Cantaluppi V ve ark. (2008). Obestatin promotes survival of pancreatic beta-cells and human islets and induces expression of genes involved in the regulation of beta-cell mass and function. *Diabetes*, 57 (4), 967-979.

Grantham-McGregor S, Ani C. (2001). A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr*, 131 (2), 649-668.

Green BD, Irwin N, Flatt PR. (2007). Direct and indirect effects of obestatin peptides on food intake and the regulation of glucose homeostasis and insulin secretion in mice. *Peptides*, 28 (5), 981-987.

Greenspan FS, Gardner DG. (2004). Basic and Clinical Endocrinology. New York: Mc Graw Hill. S:660-666.

Griffin ME, Coffey M, Johnson H, Scanlon P, Foley M, Stronge J ve ark. (2000). Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med*, 17 (1), 26-32.

Gualillo O, Caminos J, Blanco M, Garcia-Caballero T, Kojima M, Kangawa K ve ark. (2001). Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology*, 142 (2), 788-794.

Guariguata L. (2013). Contribute data to the 6th edition of the IDF Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Pract*, 100 (2), 280-281.

Guo ZF, Zheng X, Qin YW, Hu JQ, Chen SP, Zhang Z. (2007). Circulating preprandial ghrelin to obestatin ratio is increased in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 92 (5), 1875-1880.

Gutierrez-Grobe Y, Villalobos-Blasquez I, Sanchez-Lara K, Villa AR, Ponciano-Rodriguez G, Ramos MH ve ark. (2010). High ghrelin and obestatin levels and low risk of developing fatty liver. *Ann Hepatol*, 9 (1), 52-57.

- Haas JD, Brownlie Tt. (2001). Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr*, 131 (2), 676-690.
- Han S, Crowther CA, Middleton P, Heatley E. (2013). Different types of dietary advice for women with gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 28(3), 9275.
- Harris M. I, Eastman R. C, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS. (1997). Comparison of diabetes diagnostic categories in the U.S. population according to the 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care*, 20 (12), 1859-1862.
- Heppner KM, Muller TD, Tong J, Tschop MH. (2012). Ghrelin in the control of energy, lipid, and glucose metabolism. *Methods Enzymol*, 514, 249-260.
- Holst B, Egerod KL, Schild E, Vickers SP, Cheetham S, Gerlach LO ve ark. (2007). GPR39 signaling is stimulated by zinc ions but not by obestatin. *Endocrinology*, 148 (1), 13-20.
- Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. (2000). Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun*, 279 (3), 909-913.
- Hunter S, Robson SC. (1992). Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J*, 68 (6), 540-543.
- Janeckova R. (2001). The role of leptin in human physiology and pathophysiology. *Physiol Res*, 50 (5), 443-459.
- Jeffery PL, Herington AC, Chopin LK. (2003). The potential autocrine/paracrine roles of ghrelin and its receptor in hormone-dependent cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*, 14 (2), 113-122.
- Jensen T, Bjornstad P, Johnson RJ, Sippl R, Rewers M, Snell-Bergeon JK. (2019). Copeptin and estimated insulin sensitivity in adults with and without type 1 diabetes: The CACTI study. *Can J Diabetes*, 43 (1), 34-39.

Kageyama H, Funahashi H, Hirayama M, Takenoya F, Kita T, Kato S ve ark. (2005). Morphological analysis of ghrelin and its receptor distribution in the rat pancreas. *Regul Pept*, 126 (1-2), 67-71.

Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. (2005). Cell Biology of Insulin Secretion. Henquin JC. (Ed.). Diabetes Mellitus. Boston: Lippincott Williams and Wilkins. S:83-102.

Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. (2005). The Molecular Mechanism of Insulin Action and the Regulation of Glucose and Lipid Metabolism. Kahn CR, Saltiel AR. (Ed.). Diabetes Mellitus. Boston: Lippincott Williams and Wilkins. S:145- 164.

Katan M, Morgenthaler NG, Dixit KC, Rutishauser J, Brabant GE, Muller B ve ark. (2007). Anterior and posterior pituitary function testing with simultaneous insulin tolerance test and a novel copeptin assay. *J Clin Endocrinol Metab*, 92 (7), 2640-2643.

Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W, Pacini G, Thomaseth K, Wagner OF ve ark. (1997). Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes Care*, 20 (11), 1717-1723.

Kayaalp A. (2009). Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Pelikan Yayıncılık. S:1039-1079.

Kiewiet RM, Gauna C, Van Aken MO, Van de Zande B, Van der Lely AJ. (2008). Bolus administration of obestatin does not change glucose and insulin levels neither in the systemic nor in the portal circulation of the rat. *Peptides*, 29 (12), 2144-2149.

Kim SY, Saraiva C, Curtis M, Wilson HG, Troyan J, Sharma AJ. (2013). Fraction of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity by race/ethnicity, California, 2007-2009. *Am J Public Health*, 103 (10), 65-72.

Knopp RH, Herrera E, Freinkel N. (1970). Carbohydrate metabolism in pregnancy. 8. Metabolism of adipose tissue isolated from fed and fasted pregnant rats during late gestation. *J Clin Invest*, 49 (7), 1438-1446.

- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402 (6762), 656-660.
- Kolodziejwski PA, Pruszyńska-Oszmałek E, Sassek M, Kaczmarek P, Szczepankiewicz D, Billert M ve ark. (2017). Changes in obestatin gene and GPR39 receptor expression in peripheral tissues of rat models of obesity, type 1 and type 2 diabetes. *J Diabetes*, 9 (4), 353-361.
- Koloğlu S. (1996). Temel ve Klinik Endokrinoloji. Ankara: Medikal Network ve Nobel. S:367-386.
- Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. (2004). Ghrelin--a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol*, 25 (1), 27-68.
- Korbonits M, Kojima M, Kangawa K, Grossman AB. (2001). Presence of ghrelin in normal and adenomatous human pituitary. *Endocrine*, 14 (1), 101-104.
- Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, Hiroshima M, Nonoguchi H, Tanoue A. (2012). Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. *Physiol Rev*, 92 (4), 1813-1864.
- Krause PJ, Ingardia CJ, Pontius LT, Malech HL, LoBello TM, Maderazo EG. (1987). Host defense during pregnancy: neutrophil chemotaxis and adherence. *Am J Obstet Gynecol*, 157 (2), 274-280.
- Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, Kanazawa Y, Iwamoto Y, Kobayashi M ve ark. (2002). Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 55 (1), 65-85.
- Lacquaniti A, Donato V, Chirico V, Buemi A, Buemi M. (2011). Obestatin: an interesting but controversial gut hormone. *Ann Nutr Metab*, 59 (2-4), 193-199.
- Lagaud GJ, Young A, Acena A, Morton MF, Barrett TD, Shankley NP. (2007). Obestatin reduces food intake and suppresses body weight gain in rodents. *Biochem Biophys Res Commun*, 357 (1), 264-269.

- Land H, Schutz G, Schmale H, Richter D. (1982). Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. *Nature*, 295 (5847), 299-303.
- Larciprete G, Valensise H, Vasapollo B, Altomare F, Sorge R, Casalino B ve ark. (2003). Body composition during normal pregnancy: reference ranges. *Acta Diabetol*, 40(1), 225-232.
- Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, Vestergaard H, Molsted-Pedersen L, Hornnes P ve ark. (2004). Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-term follow-up in a Danish population. *Diabetes Care*, 27 (5), 1194-1199.
- Le Roux CW, Patterson M, Vincent RP, Hunt C, Ghatei MA, Bloom SR. (2005). Postprandial plasma ghrelin is suppressed proportional to meal calorie content in normal-weight but not obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 90 (2), 1068-1071.
- Lehrke M, Broedl UC, Biller-Friedmann IM, Vogeser M, Henschel V, Nassau K ve ark. (2008). Serum concentrations of cortisol, interleukin 6, leptin and adiponectin predict stress induced insulin resistance in acute inflammatory reactions. *Crit Care*, 12 (6), 157.
- Lin Y, Sun Z. (2010). Current views on type 2 diabetes. *J Endocrinol*, 204 (1), 1-11.
- Lin Y, Liang Z, He L, Yang M, Liu D, Gu HF ve ark. (2019). Gut ghrelin regulates hepatic glucose production and insulin signaling via a gut-brain-liver pathway. *Cell Commun Signal*, 17 (1), 8.
- Lindsay JR, Nieman LK. (2005). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev*, 26 (6), 775-799.
- Lippl F, Erdmann J, Lichter N, Tholl S, Wagenpfeil S, Adam O ve ark. (2008). Relation of plasma obestatin levels to bmi, gender, age and insulin. *Horm Metab Res*, 40 (11), 806-812.
- Ma HH, Yang SY, Wang P, Zhang JF. (2017). Evaluation of the value of plasma concentration of copeptin in the first prenatal visit to diagnose gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol*, 54 (12), 1123-1129.

- Manish G, Sukriti K, Syed MR, Kumar KG, Abhinav G. (2015). Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian Journal of Endocrinology Metabolism*, 19(1), 160-164.
- Marquette GP, Klein VR, Niebyl JR. (1985). Efficacy of screening for gestational diabetes. *Am J Perinatol*, 2 (1), 7-9.
- Masaoka T, Suzuki H, Hosoda H, Ota T, Minegishi Y, Nagata H ve ark. (2003). Enhanced plasma ghrelin levels in rats with streptozotocin-induced diabetes. *FEBS Lett*, 541 (1-3), 64-68.
- Medici F, Hawa M, Ianari A, Pyke DA, Leslie RD. (1999). Concordance rate for type II diabetes mellitus in monozygotic twins: actuarial analysis. *Diabetologia*, 42 (2), 146-150.
- Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, De Leiva A, Dunger DB, Hadden DR ve ark. (2007). Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 30 (2), 251-260.
- Millar DJ, Dawney AB. (1995). Heat sterilization of PHD fluid promotes advanced glycation end product (AGE) formation. *J Am Soc Nephrol*, 6 (3), 551.
- Montero S, Mendoza H, Valles V, Lemus M, Alvarez-Buylla R, De Alvarez-Buylla ER. (2006). Arginine-vasopressin mediates central and peripheral glucose regulation in response to carotid body receptor stimulation with Na-cyanide. *J Appl Physiol*, 100 (6), 1902-1909.
- Morgenthaler NG, Muller B, Struck J, Bergmann A, Redl H, Christ-Crain M. (2007). Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock*, 28 (2), 219-226.
- Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dunser MW. (2008). Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab*, 19 (2), 43-49.
- Moyer VA, Force USPST. (2014). Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 160 (6), 414-420.
- Müftüoğlu E. (1997). Klinik Hematoloji. Diyarbakır: Şahin Yayıncılık. S:206-211.

- Muller AF, Janssen JA, Hofland LJ, Lamberts SW, Bidlingmaier M, Strasburger CJ ve ark. (2001). Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (2), 590-593.
- Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. (2008). Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 294 (1), 15-26.
- Nakahara T, Harada T, Yasuhara D, Shimada N, Amitani H, Sakoguchi T ve ark. (2008). Plasma obestatin concentrations are negatively correlated with body mass index, insulin resistance index, and plasma leptin concentrations in obesity and anorexia nervosa. *Biol Psychiatry*, 64 (3), 252-255.
- Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K ve ark. (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 409 (6817), 194-198.
- Oger E. (2000). Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*, 83 (5), 657-660.
- Ohgusu H, Shirouzu K, Nakamura Y, Nakashima Y, Ida T, Sato T ve ark. (2009). Ghrelin O-acyltransferase (GOAT) has a preference for n-hexanoyl-CoA over n-octanoyl-CoA as an acyl donor. *Biochem Biophys Res Commun*, 386 (1), 153-158.
- Olszanecka-Glinianowicz M, Zahorska-Markiewicz B, Kocelak P, Janowska J, Semik-Grabarczyk E. (2007). Plasma orexin and ghrelin response to the oral glucose tolerance test in obese women. *Endokrynol Pol*, 58 (5), 422-425.
- Oncul M, Tuten A, Kucur M, Imamoglu M, Ekmekci OB, Acikgoz AS ve ark. (2013). Copeptin concentrations are not elevated in gestational diabetes mellitus. *Arch Gynecol Obstet*, 288 (5), 1045-1049.
- Palik E, Baranyi E, Melczer Z, Audikovszky M, Szocs A, Winkler G ve ark. (2007). Elevated serum acylated (biologically active) ghrelin and resistin levels associate with pregnancy-induced weight gain and insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract*, 76 (3), 351-357.

- Pamela C, Harvey JB, Champe, Richard A. (1994). *Biochemistry*. Philadelphia: Lippincott Company. S:269-277.
- Pandey S, Suba N. (2010). Recombinant DNA technology. *Applications In The Field of Biotechnology and Crime Sciences*, 1(1), 43-49.
- Persson B, Hanson U. (1998). Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 21 (2), 79-84.
- Philippe J. (1991). Insulin regulation of the glucagon gene is mediated by an insulin-responsive DNA element. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88 (16), 7224-7227.
- Potter JM, Nestel PJ. (1979). The hyperlipidemia of pregnancy in normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 133 (2), 165-170.
- Pradhan G, Wu CS, Han Lee J, Kanikarla P, Guo S, Yechoor VK ve ark. (2017). Obestatin stimulates glucose-induced insulin secretion through ghrelin receptor GHS-R. *Sci Rep*, 7 (1), 979.
- Prado CL, Pugh-Bernard AE, Elghazi L, Sosa-Pineda B, Sussel L. (2004). Ghrelin cells replace insulin-producing beta cells in two mouse models of pancreas development. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101 (9), 2924-2929.
- Puavilai G, Drobny EC, Domont LA, Baumann G. (1982). Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: evidence for a postreceptor defect in insulin action. *J Clin Endocrinol Metab*, 54 (2), 247-253.
- Qader SS, Hakanson R, Rehfeld JF, Lundquist I, Salehi A. (2008). Proghrelin-derived peptides influence the secretion of insulin, glucagon, pancreatic polypeptide and somatostatin: a study on isolated islets from mouse and rat pancreas. *Regul Pept*, 146 (1-3), 230-237.
- Qi X, Li L, Yang G, Liu J, Li K, Tang Y ve ark. (2007). Circulating obestatin levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 66 (4), 593-597.
- Qureshi IA, Xi XR, Pasha N, Zheng HA, Huang YB, Wu XD. (1999). Hyperlipidemia of normal pregnancy in Karachi-Pakistan. *Kaohsiung J Med Sci*, 15 (9), 529-535.

- Ramnanan CJ, Edgerton DS, Rivera N, Irimia-Dominguez J, Farmer B, Neal DW ve ark. (2010). Molecular characterization of insulin-mediated suppression of hepatic glucose production in vivo. *Diabetes*, 59 (6), 1302-1311.
- Rasmussen K. (2001). Is there a causal relationship between iron deficiency or iron-deficiency anemia and weight at birth, length of gestation and perinatal mortality? *J Nutr*, 131 (2), 590-603.
- Razzaghy-Azar M, Nourbakhsh M, Pourmoteabed A, Nourbakhsh M, Ilbeigi D, Khosravi M. (2016). An evaluation of acylated ghrelin and obestatin levels in childhood obesity and their association with insulin resistance, metabolic syndrome, and oxidative stress. *J Clin Med*, 5 (7) 61.
- Reader D, Splett P, Gunderson EP, Diabetes C, Education Dietetic Practice G. (2006). Impact of gestational diabetes mellitus nutrition practice guidelines implemented by registered dietitians on pregnancy outcomes. *J Am Diet Assoc*, 106 (9), 1426-1433.
- Ren A. J, Guo Z. F, Wang YK, Lin L, Zheng X, Yuan WJ. (2009). Obestatin, obesity and diabetes. *Peptides*, 30 (2), 439-444.
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (1997). *Diabetes Care*, 20 (7), 1183-1197.
- Rey E, Hudon L, Michon N, Boucher P, Ethier J, Saint-Louis P. (2004). Fasting plasma glucose versus glucose challenge test: screening for gestational diabetes and cost effectiveness. *Clin Biochem*, 37 (9), 780-784.
- Riedl M, Maier C, Handisurya A, Luger A, Kautzky-Willer A. (2007). Insulin resistance has no impact on ghrelin suppression in pregnancy. *J Intern Med*, 262 (4), 458-465.
- Roussel R, El Boustany R, Bouby N, Potier L, Fumeron F, Mohammedi K ve ark. (2016). Plasma copeptin, AVP gene variants, and incidence of Type 2 diabetes in a cohort from the community. *J Clin Endocrinol Metab*, 101 (6), 2432-2439.
- Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, Jinagouda S, Fahmi S, Kogosov E ve ark. (2002). Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*, 87 (8), 3997-4000.

- Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, Bergmann A, Struck J, Mosley TH, Jr ve ark. (2009). Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 94 (7), 2558-2564.
- Sangiao-Alvarellos S, Cordido F. (2010). Effect of ghrelin on glucose-insulin homeostasis: therapeutic implications. *Int J Pept*, 2010.
- Satman I, Imamoglu S, Yilmaz C, Group AS. (2012). A patient-based study on the adherence of physicians to guidelines for the management of type 2 diabetes in Turkey. *Diabetes Res Clin Pract*, 98 (1), 75-82.
- Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S ve ark. (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*, 25 (9), 1551-1556.
- Sato T, Nakamura Y, Shiimura Y, Ohgusu H, Kangawa K, Kojima M. (2012). Structure, regulation and function of ghrelin. *J Biochem*, 151 (2), 119-128.
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr, Seeley RJ, Baskin DG. (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404 (6778), 661-671.
- Scollan-Koliopoulos M, Guadagno S, Walker EA. (2006). Gestational diabetes management: guidelines to a healthy pregnancy. *Nurse Pract*, 31 (6), 14-23.
- Scott EM, McGarrigle HH, Lachelin GC. (1990). The increase in plasma and saliva cortisol levels in pregnancy is not due to the increase in corticosteroid-binding globulin levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 71 (3), 639-644.
- Sedlackova D, Dostalova I, Hainer V, Beranova L, Kvasnickova H, Hill M ve ark. (2008). Simultaneous decrease of plasma obestatin and ghrelin levels after a high-carbohydrate breakfast in healthy women. *Physiol Res*, 57(1), 29-37.
- Sesti G. (2006). Pathophysiology of insulin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 20 (4), 665-679.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*, 87 (1), 4-14.

- Shih ST, Davis-Lameloise N, Janus ED, Wildey C, Versace VL, Hagger V ve ark. (2014). Mothers after gestational diabetes in australia diabetes prevention program (MAGDA-DPP) post-natal intervention: an update to the study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 15, 259.
- Shiyya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M ve ark. (2002). Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 87 (1), 240-244.
- Shimaoka Y, Hidaka Y, Tada H, Nakamura T, Mitsuda N, Morimoto Y ve ark. (2000). Changes in cytokine production during and after normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol*, 44 (3), 143-147.
- Sibai M. (1986). Magnesium sulfate in preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 29, 155.
- Sibilia V, Bresciani E, Lattuada N, Rapetti D, Locatelli V, De Luca V ve ark. (2006). Intracerebroventricular acute and chronic administration of obestatin minimally affect food intake but not weight gain in the rat. *J Endocrinol Invest*, 29 (11), 31-34.
- Slupecka M, Romanowicz K, Wolinski J. (2016). Maternal high-fat diet during pregnancy and lactation influences obestatin and ghrelin concentrations in milk and plasma of wistar rat dams and their offspring. *Int J Endocrinol*, 2016, 9.
- Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA ve ark. (1997). A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA*, 278 (13), 1078-1083.
- Soriano-Guillen L, Barrios V, Chowen JA, Sanchez I, Vila S, Quero J ve ark. (2004). Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *J Pediatr*, 144 (1), 30-35.
- Spruce BA, McCulloch AJ, Burd J, Orskov H, Heaton A, Baylis PH ve ark. (1985). The effect of vasopressin infusion on glucose metabolism in man. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 22 (4), 463-468.
- Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. (2005). Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides*, 26 (12), 2500-2504.

- Tang SQ, Jiang QY, Zhang YL, Zhu XT, Shu G, Gao P ve ark. (2008). Obestatin: its physicochemical characteristics and physiological functions. *Peptides*, 29 (4), 639-645.
- Tanir HM, Sener T, Güreş H, Kaya MA. (2005). Ten-year gestational diabetes mellitus cohort at a university clinic of the mid-anatolian region of Turkey. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 32(4), 241–244.
- Taskin MI, Bulbul E, Adali E, Hismiogullari AA, Inceboz U. (2015). Circulating levels of obestatin and copeptin in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 189, 19-23.
- Tassone F, Broglio F, Destefanis S, Rovere S, Benso A, Gottero C ve ark. (2003). Neuroendocrine and metabolic effects of acute ghrelin administration in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 88 (11), 5478-5483.
- Taveau C, Chollet C, Waeckel L, Desposito D, Bichet DG, Arthus MF ve ark. (2015). Vasopressin and hydration play a major role in the development of glucose intolerance and hepatic steatosis in obese rats. *Diabetologia*, 58 (5), 1081-1090.
- Telejko B, Kuzmicki M, Zonenberg A, Modzelewska A, Niedziolko-Bagniak K, Ponurkiewicz A ve ark. (2010). Ghrelin in gestational diabetes: serum level and mRNA expression in fat and placental tissue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 118 (2), 87-92.
- Tham E, Liu J, Innis S, Thompson D, Gaylinn BD, Bogarin R ve ark. (2009). Acylated ghrelin concentrations are markedly decreased during pregnancy in mothers with and without gestational diabetes: relationship with cholinesterase. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 296 (5), 1093-1100.
- Truswell AS. (1985). ABC of nutrition. Nutrition for pregnancy. *Br Med J*, 291 (6490), 263-266.
- Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. (2000). Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, 407 (6806), 908-913.
- Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. (2001). Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*, 50 (4), 707-709.

- Udum D, Belenli D, Ilhan T, Gunes N, Sonat F, Yalcin M. (2016). Obestatin and ghrelin may have a complementary function during acute and chronic period in mice. *Protein Pept Lett*, 23 (4), 349-357.
- Vambergue A, Nuttens MC, Verier-Mine O, Dognin C, Cappoen JP, Fontaine P. (2000). Is mild gestational hyperglycaemia associated with maternal and neonatal complications? The Diagest Study. *Diabet Med*, 17 (3), 203-208.
- Van der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML, Ghigo E. (2004). Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev*, 25 (3), 426-457.
- Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM ve ark. (2013). NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements*, 29 (1), 1-31.
- Vicennati V, Genghini S, De Iasio R, Pasqui F, Pagotto U, Pasquali R. (2007). Circulating obestatin levels and the ghrelin/obestatin ratio in obese women. *Eur J Endocrinol*, 157 (3), 295-301.
- Vintila M, Gheorghiu ML, Caragheorgheopol A, Baculescu N, Lichiardopol C, Badiu C ve ark. (2016). Increased copeptin levels in metabolic syndrome from a Romanian population. *J Med Life*, 9 (4), 353-357.
- Wang XM, Jiang YJ, Liang L, Du LZ. (2008). Changes of ghrelin following oral glucose tolerance test in obese children with insulin resistance. *World J Gastroenterol*, 14 (12), 1919-1924.
- Wannamethee SG, Welsh P, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH, Sattar N. (2015). Copeptin, insulin resistance, and risk of incident diabetes in older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 100 (9), 3332-3339.
- Widecka J., Ozegowska K., Banaszewska B., Kazienko A., Safranow K., Branecka-Wozniak D. ve ark. (2019). Is copeptin a new potential biomarker of insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Ginekol Pol*, 90 (3), 115-121.
- Wilson EA, Finn AE, Rayburn W, Jawad MJ. (1979). Corticosteroid-binding globulin and estrogens in maternal and cord blood. *Am J Obstet Gynecol*, 135 (2), 215-218.

Yamaç K, Gürsoy R, Çakır N. (2002). Gebelik ve Sistemik Hastalıklar. İstanbul: MN Medikal Nobel. S:1-11.

Yeung EH, Liu A, Mills JL, Zhang C, Mannisto T, Lu Z ve ark. (2014). Increased levels of copeptin before clinical diagnosis of preeclampsia. *Hypertension*, 64 (6), 1362-1367.

Zerbe RL, Vinicor F, Robertson GL. (1979). Plasma vasopressin in uncontrolled diabetes mellitus. *Diabetes*, 28 (5), 503-508.

Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C ve ark. (2005). Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science*, 310 (5750), 996-999.

Zhu FX, Wu HL, Tu KS, Chen JX, Zhang M, Shi C. (2016). Serum levels of copeptin are associated with type 2 diabetes and diabetic complications in Chinese population. *J Diabetes Complications*, 30 (8), 1566-1570.

Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. (2007). Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology*, 148 (4), 1648-1653.

Zulfikaroglu E, Islimye M, Tonguc EA, Payasli A, Isman F, Var T ve ark. (2011). Circulating levels of copeptin, a novel biomarker in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*, 37 (9), 1198-1202.

EKLER

Ek-1. Kurum İzni

KURUM İZİN FORMU

"Gebelerde Oral Glukoz Tolerans Testi Öncesi ve İkinci Saat Kan Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Seviyelerinin Karşılaştırılması" konulu araştırma çalışması yapmayı planlamaktayım. Araştırma çalışmam için Anabilim Dalında ve/veya Araştırma ve Uygulama Hastanesinde alınan kanların santrifüj edilmesi, buzdolabında saklanması, ELISA ve spektrofotometre cihazında ölçüm yapılabilmesi konusunda çalışmalarına izin verilmesi için müsaadelerinizi arz ederim.

25.02.2016

Prof. Dr. Tervik NOYAN

İmza

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında çalışmalar yapması uygundur.

Anabilim Dalı Başkanı

Tarih:25.02.2016

Adı soyadı:Prof. Dr. Tervik NOYAN

İmzası:

Ek-2. Etik Kurul İzni



T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

| KARAR TARİHİ | TOPLANTI SAYISI | KARAR SAYISI |
|--------------|-----------------|--------------|
| 29/04/2016 | 5 | 2016 /36 |

Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Doç. Dr. Canan EREN DAĞLI başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

Prof. Dr. Tevfik NOYAN'ın sorumluluğunda yürütülecek olan "Gebelerde Oral Glukoz Tolerans Testi Öncesi ve İkinci Saat Kan Ghrelin, Obestatin, Copeptin ve İnsülin Seviyelerinin Karşılaştırılması" başlıklı proje Araştırma protokolüne uyulmak, Sağlık Bakanlığı'nın 13.04.2013 tarih 28617 sayılı Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmeliği ve yayımlanan kılavuzlarında belirtilen hususlar dikkate alınarak, sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere araştırmanın yapılmasında **etik sakınca olmadığına oy birliği** ile karar verildi.

Doç. Dr. Canan EREN DAĞLI
Başkan

Ek-3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu



BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (Tek sayfa olarak hazırlanacaktır) (Örnektir)

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı GEBELERDE ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ ÖNCESİ VE İKİNCİ SAAT KAN GHRELİN, OBESTATİN, COPEPTİN VE İNSÜLİN SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI'dır. Bu araştırmanın amacı ghrelin, obestatin, copeptin ve insülin hormonlarının OGTT sırasında şeker yüklemesi ile ikinci saatte nasıl değiştiğinin gözlenmesi, bu hormonların sağlıklı bayanlarda ve gebe bayanlardaki seviyelerinin araştırılması gebelikte birlikte nasıl değiştiğinin gözlenmesidir.

Araştırmada size herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır. Bu araştırmada sizden ogtt testi öncesinde ve sonrasında birer tıp kan alınacaktır. Gebe değilseniz bir defaya mahsus kan alınacaktır. Bu araştırmada yer almanız öngörülen süre yalnızca kan verme süresidir. Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 60'dır.

Bu araştırma ile ilgili olarak kan alınarak incelenmesini kabul etmek sizin sorumluluğunuzdur. Bu araştırmada sizin için herhangi bir risk yoktur; araştırmanın size sağlayacağı bir yarar yoktur.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacaktır, ortaya çıkan masraflar Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığına sunulan proje bütçesi tarafından karşılanacaktır (Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir). Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 5056179218 no.lu telefondan Dr Tevfik Noyan'a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığına tarafından desteklenmektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de isteğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılıma davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

| | |
|--|---|
| Gönüllünün, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza: | Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza: |
| Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza: | Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza: |

* Bu örnek form araştırmacılar için vermek için formda bulunması gereken aşağı bilgileri vererek hazırlanmıştır, gerektiğinde eklemeler yapılmalıdır. İstediginde Etik Kurul sekreterliğinden ya da Tıp Fakültesi web sayfasından temin edilerek ve üzerinde gerekli düzenlemeler yapılmak suretiyle kullanılabilir (örn. bu paragraf, metindeki noktalı kısımlar ve parantezler çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Gönüllünün beyan ve imzası, bilgilendirme metninin devamı şeklinde olmalıdır, kesinlikle ayrı sayfalarda olmamalıdır.
Güncelleme tarihi 28.11.2013

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Büşra AKŞİT KOLDAŞ

Doğum Yeri: Giresun

Doğum Tarihi: 1991

Yabancı Dili: İngilizce

E-posta: dyt.busraaksit@outlook.com

İletişim Bilgileri: 05386150665

Öğrenim Durumu:

| Derece | Bölüm/ Program | Üniversite | Yıl |
|-----------|-----------------------|---|------------------------|
| Lisans | Beslenme ve Diyetetik | İstanbul Bilim Üniversitesi Ondokuz Mayıs Üniversitesi | 2009-2010 2010-2013 |
| Y. Lisans | | | |

İş Deneyimi:

| Görev | Görev Yeri | Yıl |
|------------|---|-------|
| Diyetisyen | Özel Ordu Sevgi Hastanesi Beslenme ve Diyet Bölümü | 2013- |
| | | |

Yayınlar :

- 1.
- 2.