



**T.C.**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS İLE  
ADİPOZİTOKİN DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Gül İnci TÖRÜN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç Dr. Dilek TÜZÜN**

**KAHRAMANMARAŞ 2019**



**T.C.**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS İLE  
ADİPOZİTOKİN DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Gül İnci TÖRÜN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç Dr. Dilek TÜZÜN**

**Bu araştırma, 2018/3-21 D kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam  
Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından  
desteklenmiştir.**

**KAHRAMANMARAŞ 2019**

T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na




Arş. Gör. Dr. GÜL İnci TÖRÜN tarafından hazırlanan "Gestasyonel Diyabetes Mellitus İle Adipositokin Düzeylerinin İlişkisi" adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Dilek TÖZÜN

Danışman



Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık tezi olarak 04/03/2019 tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:		Uzmanlık Alanı	İmza:
Başkan	Doç. Dr. Dilek TÖZÜN	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	
Öye	Prof. Dr. Kamile GÜL	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	
Öye	Prof. Dr. Ersin AKARSU	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih 04/03/2019

Dekan

 Prof. Dr. Kamile GÜL  
Dekan V.

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

## TEŞEKKÜR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki eğitimim süresince; bilgi, tecrübesi, hoşgörüsü, baba şefkati ve disipliniyle fikir ve tecrübelerinden faydalandığım, eğitimimde büyük katkıları olan değerli hocam sayın Prof. Dr. Bülent Kantarçeken'e,

Her zaman daha iyi olmamız için çaba gösteren, ilgi ve desteğini hep yanımda hissettiğim, çalışkanlık ve azmini kendime örnek aldığım, tez sürecimde desteğini esirgemeyen hoşgörü ve sabırla öğreten, eğitimci kişiliğinin yanında sevgisini hissettiren sevgili tez hocam sayın Doç. Dr. Dilek Tüzün'e,

Hızlı ve çözüm odaklı düşünce yapısına sahip, asistanlık eğitim sürecinde neşesi ile enerji kaynağımız olan iş hayatında disiplini öğreten, eğitimci kişiliğinin yanında aile olmayı öğreten, sıkıntılarımızı sevinçlerimizi paylaşan saygıdeğer hocam sayın Prof. Dr. Kamile Gül'e

Asistanlık eğitimimde emeği olan sayın hocalarım; Doç. Dr. Ayten Oğuz'a, Doç. Dr. Özkan Güngör, Doç. Dr. Orçun Altunören, Doç. Dr. Gözde Yıldırım Çetin, Yrd. Doç. Dr. Murat İspiroğlu, Yrd. Doç. Dr. Kadir Gişi, Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul Erken, Yrd. Doç. Dr. Gökmen Aktaş, Yrd. Doç. Dr. Murat Şahin, Yrd. Doç. Dr. Fatih Yıldız, Uzm. Dr. Hasan Gögebakan ve Uzm. Dr. Semiha Çalkaya'ya, her zaman yanımda olan desteğini esirgemeyen değerli arkadaşım Uzm. Dr. Tuğba Yılmaz'a

Tez sürecinde desteğini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalından sayın Prof. Dr. Metin Kılınç'a ve laboratuvar çalışanlarına,

Rotasyon sürecimde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Kardiyoloji, Enfeksiyon hastalıkları ve Göğüs hastalıkları öğretim üyesi hocalarıma,

Asistanlık dönemim boyunca aynı ortamı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz, polikliniğimiz ve yoğun bakım hemşire, sekreter ve personeline teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca beni her zaman takdir eden, destekleyen, yüreklendiren ve maddi-manevi destekleriyle her zaman yanımda olan çok değerli aileme sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu araştırma, 2018/ 3-21 D kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.

Ağustos 2019

Dr.Gül İnci TÖRÜN

# GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS İLE ADİPOZİTOKİN DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Gül İnci Törün

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

AĞUSTOS-2019

## ÖZET

**Amaç:** Gestasyonel diyabet mellitus (GDM) gebelik sırasında ilk kez ortaya çıkan glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanır. GDM tanısının konması anne ve bebek açısından oldukça önemlidir. Bu çalışmada, insülin ve glukoz metabolizması üzerine etkileri olduğu bilinen yağ dokusundan salgılanan adipositokin olarak isimlendirilen adiponektin, resistin, visfatin, irisin ve akut faz reaktanı C-reaktif protein (CRP) testlerinin GDM tanısı alan gebelerle sağlıklı gebelerde karşılaştırılması ve bu parametrelerin GDM fizyopatolojisinde ve erken tanısındaki yerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamıza, gönüllü katılım formunu dolduran 18-45 yaş aralığında 24-28. gebelik haftaları arasında 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) ya da 100 gr OGTT yapılmış 100 gebe alındı. Bunlardan 50 sağlıklı gebe kontrol grubunu oluştururken, diğer 50 GDM tanısı almış gebe ise GDM grubunu oluşturmaktaydı. Gebelerin antropometrik ölçümleri yapıldı. Hastaların rutin tetkikleri sırasında istenen açlık plazma glukoz (APG), hemoglobin A1c (HbA1c), 75 g OGTT veya 100 g OGTT, kan üre azotu (BUN), kreatinin, potasyum, sodyum, albümin, kalsiyum, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserit (TG), tam kan sayımı, tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T4 (sT4), 25 hidroksi (OH) vitamin D sonuçları kaydedildi. Gebelerin rutin tahlileri için açlık sırasında alınan kan örneklerinden adiponektin, irisin, visfatin, resistin ve CRP düzeyleri çalışıldı.

**Bulgular:** GDM ve sağlıklı gebelerin vücut kitle indeksleri (VKİ) karşılaştırıldığında GDM grubunun VKİ'si istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla idi ( $p<0,001$ ). GDM grubunda beyaz kan hücresi (WBC) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak

anlamli olarak daha fazla idi ( $p<0,000$ ). İki grup açlık kan şekeri ve HbA1c değerleri açısından karşılaştırıldığında GDM grubunda açlık kan şekeri istatistiksel olarak anlamli olarak daha yüksek idi (sırasıyla  $p<0,01$  ve  $p=0,002$ ). GDM grubunda kreatinin ve sodyum değerleri arasında istatistiksel anlamli olarak kontrol grubuna göre daha yüksekti(sırasıyla  $p=0,001$  ve  $p=0,036$ ). Her iki grup lipid parametreleri (LDL, TG) açısından karşılaştırıldığında GDM grubunda LDL ve TG düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamli olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla  $p=0,038$  ve  $p=0,004$ ). Serbest T4 GDM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamli olacak şekilde düşüktü ( $p=0,011$ ). GDM'li hastalarla normal glukoz toleransına sahip gebeler karşılaştırıldığında serum adiponektin düzeyleri anlamli olarak düşük ( $p<0,001$ ) ve serum resistin ve CRP düzeyleri anlamli olarak yüksek saptandı (sırasıyla  $p=0,000$  ve  $p=0,027$ ). Serum irisin ve visfatin düzeylerinde ise gruplar arasında anlamli fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,942$  ve  $p=0,324$ ). Adiponektin düzeyi ile diğer parametreler arasındaki korelasyon analizinde; adiponektin düzeyi ile VKİ, APG, visfatin ve resistin arasında negatif korelasyon saptanırken irisin düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterildi. Resistin ile CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanırken adiponektin düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı. İrisin ile adiponektin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanırken kilo ve VKİ düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı. Visfatin ile adiponektin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı.

**Sonuç:** Bu çalışmada, GDM hastalarında saptanan serum resistin ve CRP düzeylerindeki yükselme ve adiponektin düzeylerindeki azalmanın insülin direnci gelişimi ve glukoz metabolizma değişikliklerinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır

**Anahtar Kelimeler:** Gestasyonel Diyabetes Mellitus, adiponektin, irisin, visfatin, resistin, C-reaktif protein

**Sayfa Sayısı:** 102

**Danışman:** Doç Dr. Dilek TÜZÜN

**THE RELATION BETWEEN GESTATIONAL DIABETES MELLITUS AND  
ADIPOCYTOKIN LEVELS**

**(Specialty in Medicine Thesis)**

**Dr. Gül İnci Törün**

**KAHRAMANMARAŞ SUTCU IMAM UNIVERSITY**

**FACULTY OF MEDICINE**

**AUGUST-2019**

**ABSTRACT**

**Aim:** Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is known as the glucose tolerance disorder that occurs during pregnancy for the first time. Diagnosing GDM is very important for the mother and the baby. In this study, the purpose was to compare the adiponectin, resistin, visfatin, irisin and acute phase reactant C-reactive protein (CRP) tests, which are called adipocytokine that is excreted from the fat tissue that is known to have effect on insulin and glucose metabolism in pregnant women diagnosed with GDM and in healthy pregnant women; and to evaluate the place of these parameters in early diagnosis.

**Material and Methods:** A total of 100 pregnant women who underwent 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) or 100 g OGTT between gestational weeks 24-28 years aged 18-45 years and who completed the voluntary participation form were included in the present study. Among these, 50 healthy pregnant women constituted the Control Group; and the other 50 pregnant women who were diagnosed with GDM constituted the GDM Group. Anthropometric measurements of the participants were made. The Fasting Plasma Glucose (FPG), Hemoglobin A1c (HbA1c), 75g OGTT or 100g OGTT, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, potassium, sodium, albumin, calcium, low density lipoprotein (LDL), triglyceride TG), complete blood count, thyroid stimulating hormone (TSH), free T4 (fT4), 25 hydroxy (OH) vitamin D results, which are asked during routine follow-ups of the patients, were recorded. The adiponectin, irisin, visfatin, resistin and CRP levels were examined from the blood samples that were taken during fasting for routine tests of pregnant women.

**Results:** When body mass index (BMI) of the GDM and the healthy pregnant women were compared, the BMIs of GDM group were higher at a statistically significantly level ( $p < 0,001$ ). The white blood cell count (WBC) was higher in the GDM group at a significant level than in the control group ( $p < 0,000$ ). When the two groups were compared in terms of fasting blood glucose and HbA1c values, the fasting blood glucose levels of the GDM group was significantly higher ( $p < 0,01$  and  $p = 0,002$ , respectively). The creatinine and sodium levels were significantly higher in the GDM group than in the control group ( $p = 0,001$  and  $p = 0,036$ , respectively). When both groups were compared in terms of the lipid parameters (LDL, TG), the LDL and TG levels were higher at a significant level in the GDM group than in the control group ( $p = 0,038$  and  $p = 0,004$ , respectively). The free T4 was lower in the GDM group at a significant level compared to the control group ( $p = 0,011$ ). When the patients with GDM and the pregnant women with normal glucose tolerance were compared, the serum adiponectin levels were significantly lower ( $p < 0,001$ ); and the serum resistin and CRP levels were higher at a significant level ( $p = 0,000$  and  $p = 0,027$ , respectively). No significant differences were detected between the groups in terms of serum irisin and visfatin levels ( $p = 0,942$  and  $p = 0,324$ , respectively). In the correlation analysis between the adiponectin level and other parameters, it was determined that there was a negative correlation between the adiponectin level and the BMI, APG, visfatin and resistin; however, there was a positive correlation between the irisin levels. Although a positive correlation was detected between the resistin and CRP levels, a negative correlation was detected between the adiponectin levels. Although a positive correlation was detected between the irisin and adiponectin levels, a negative correlation was detected between the weight and BMI levels. A negative correlation was detected between the visfatin and adiponectin levels.

**Conclusion:** In this study, it was considered that the high serum resistin and CRP levels and the low adiponectin levels in GDM patients might play role in the development of insulin resistance and glucose metabolism changes. Further studies are needed on this subject.

**Keywords:** Gestational Diabetes Mellitus, adiponectin, irisin, visfatin, resistin, C-reactive protein

**Page Number:** 102

**Supervisor:** Assoc. Prof. Dr. Dilek TÜZÜN



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İ
ÖZET.....	İİ
ABSTRACT.....	İV
İÇİNDEKİLER .....	VI
TABLolar DİZİNİ .....	Vİİİ
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	İX
KISALTMALAR DİZİNİ .....	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus .....	3
2.1.1. Tanımı:.....	3
2.1.2. Tarihçe .....	3
2.1.3. Epidemiyoloji:.....	4
2.1.4. Fetal ve Maternal Etkileri: .....	4
2.1.5. Gestasyonel Diyabetes Mellitus İçin Risk Faktörleri.....	5
2.1.6. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Etyopatogenezi .....	6
2.1.7. GDM'nin Önlenmesi İçin Yapılan Çalışmalar.....	10
2.1.8.Tanısal Yaklaşım.....	11
2.1.8.1 İki Aşamalı Tanı Yaklaşımı .....	12
2.1.8.2.Tek Aşamalı Tanı Yaklaşımı.....	13
2.1.9. Takip ve Tedavisi .....	14
2.1.9.1. Takip .....	14
2.1.9.2. Tedavi .....	15
2.1.10. Doğum Sırasında Tedavi.....	20
2.1.11. Postpartum Takip.....	21
2.2. Adipositokinler.....	21
2.2.1. Çalışmada Kullanılan Adipositokinler .....	24
2.2.1.1 Adiponektin.....	24
2.2.1.2. İrisin .....	26
2.2.1.3. Visfatin.....	28
2.2.1.4. Resistin.....	32

2.2.1.5. C-reaktif Protein .....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Çalışma Dizaynı ve Hastalar.....	38
3.2. Çalışmaya Kabul ve Dışlama Kriterleri.....	38
3.3. Laboratuvar Analiz.....	39
3.4. İstatistik Analiz .....	40
4. BULGULAR.....	41
4.1. Grupların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	41
4.2. Grupların Hemogram, Biyokimyasal ve Hormonal Veriler Açısından Karşılaştırılması.....	41
4.3. Grupların CRP ve Adipositokin Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması .....	45
4.4. Korelasyon Analizi.....	47
5. TARTIŞMA .....	52
6. SONUÇLAR .....	69
7. KAYNAKLAR .....	70
EKLER	

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> GDM'nin fetus, anne ve yenidoğan üzerindeki olumsuz etkileri.....	5
<b>Tablo 2.</b> Gebelikte oluşan hormonal değişiklikler ve glukoz metabolizması ile insüline olan etkileri .....	8
<b>Tablo 3.</b> GDM de tarama ve tanı için risk değerlendirmesi.....	11
<b>Tablo 4.</b> Aşıkâr Tip 2 DM Tanı Kriterleri .....	12
<b>Tablo 5.</b> Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri .....	13
<b>Tablo 6.</b> GDM'li kadınlar için önerilen ağırlık kazanımı .....	16
<b>Tablo 7.</b> Adipokinler ve Temel Etkileri.....	23
<b>Tablo 8.</b> Resistin ekspresyonunu arttıran ve azaltan faktörler .....	32
<b>Tablo 9.</b> Vakaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması .....	41
<b>Tablo 10.</b> Vakaların hemogramlarının karşılaştırılması .....	42
<b>Tablo 11.</b> Vakaların biyokimyasal ve hormonal verilerinin karşılaştırılması.....	44
<b>Tablo 12.</b> Grupların CRP ve adipositokin düzeylerinin karşılaştırılması.....	47
<b>Tablo 13.</b> Vakaların adipositokin ve CRP düzeyleri ile antropometrik ölçümlerle korelasyonu .....	49
<b>Tablo 14.</b> Vakaların adipositokin ve CRP, APG ve HbA1c düzeyleriyle korelasyonu ..	50
<b>Tablo 15.</b> Adipositokin ve CRP' nin; kreatinin düzeyiyle korelasyonu .....	51

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Adipoz dokudan salgılanan ve çeşitli metabolik fonksiyon gösteren bazı adipokinler .....	23
<b>Şekil 2.</b> Adiponektinin GDM patofizyolojisindeki rolü .....	26
<b>Şekil 3.</b> Egzersiz ile indüklenen PGC-1 ve irisinin yağ dokusu üzerine olan etkileri .....	28
<b>Şekil 4.</b> Visfatin etki mekanizması .....	29
<b>Şekil 5.</b> Resistinin patofizyolojisi .....	34
<b>Şekil 6.</b> Şerit diyagram şeklinde CRP'nin moleküler yapısı.....	35
<b>Şekil 7.</b> Grupların CRP açısından karşılaştırılması.....	45
<b>Şekil 8.</b> Grupların İrisin açısından karşılaştırılması.....	46
<b>Şekil 9.</b> Grupların Visfatin açısından karşılaştırılması .....	46
<b>Şekil 10.</b> Grupların Resistin açısından karşılaştırılması.....	46
<b>Şekil 11.</b> Grupların Adiponektin açısından karşılaştırılması.....	47

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>DM</b>	: Diyabet Mellitus
<b>GDM</b>	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
<b>PGDM</b>	: Pregestasyonel Diyabetes Mellitus
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>FNDC5</b>	: Fibronektin Tip 3 Domain İçeriği 5
<b>PGC-1a</b>	: PPAR-Gama Ko-aktivatör -1a
<b>PBEF</b>	: Pre B Hücreleri Koloni Çoğaltıcı Faktörü
<b>GLUT-4</b>	: Glukoz Transporter-4
<b>IRS-1</b>	: İnsülin Reseptör Substratı-1
<b>β</b>	: Beta
<b>TNF-α</b>	: Tümör Nekrotik Faktör-alfa
<b>hPL</b>	: Human Plasental Laktojen
<b>hCS</b>	: Human Koryonik Somatotropin
<b>PRL</b>	: Prolaktin
<b>GH</b>	: Growth Hormon
<b>c AMP</b>	: Siklik Adenozin Monofosfat
<b>IGF-1</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
<b>IL-6</b>	: İnterleukin-6
<b>hPGH</b>	: Human Plasental Growth Hormon
<b>NEFA</b>	: Non Esterifiye Serbest Yağ Asitleri
<b>DPP</b>	: Diabetes Prevention Programme
<b>TRIPOD</b>	: Troglitazone in Prevention of Diabetes
<b>T2DM</b>	: Tip 2 Diyabet Mellitus
<b>PG</b>	: Plazma Glukozu
<b>HbA1c</b>	: Hemogloblin A1c
<b>OGTT</b>	: Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>IADPSG</b>	: Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği
<b>ADA</b>	: Amerikan Diyabet Cemiyeti
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü,
<b>TEMED</b>	: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği,

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>SMBG</b>	: Evde Kan Glukoz Ölçümü
<b>APG</b>	: Açlık Plazma Glukozu
<b>TBT</b>	: Tıbbi Beslenme Tedavisi
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>KH</b>	: Karbonhidrat
<b>NPH</b>	: Nötral Protamin Hagedorn
<b>TEMED</b>	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
<b>AOJD</b>	: Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>LPL</b>	: Lipoprotein lipaz
<b>RBP-4</b>	: Retinol Binding Protein-4
<b>PAI-1</b>	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
<b>PPAR-<math>\gamma</math></b>	: Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptörler- $\gamma$
<b>SAA-3</b>	: Serum Amiloid A-3
<b>PXX</b>	: Pentoksifilin
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör
<b>ICAM-I</b>	: İnter Sellüler Adezyon Molekülü-1
<b>VCAM-I</b>	: Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü-1
<b>UCP 1</b>	: Uncoupling protein 1
<b>mRNA</b>	: Mesajcı Ribonükleik Asit
<b>PBEF</b>	: Pre B Hücreleri Koloni Çoğaltıcı Faktörü
<b>FAS</b>	: Yağ Asit Sentaz
<b>DGAT-1</b>	: Diaçilgliserol- O -Açıltransferaz-1
<b>aP2</b>	: Adipoz P2
<b>İR</b>	: İnsülin Reseptörü
<b>İV</b>	: İntravenöz
<b>ISI</b>	: İnsülin Sensitivite İndeksinin
<b>Hs-CRP</b>	: Yüksek-Duyarlı C-reaktif Protein
<b>ELISA</b>	: Enzime Bağlı İmmünoresorbent Testi
<b>RAP</b>	: Rezonans Akustik Profilleme

<b>HGB</b>	: Hemoglobin,
<b>MCV</b>	: Ortalama Eritrosit Hacmi
<b>MCH</b>	: Ortalama Korpusküler Hemoglobin
<b>RDW</b>	: Kırmızı Kan Hücresi Dağılım Genişliği
<b>PLT</b>	: Platelet
<b>ark.</b>	: Arkadaşları
<b>OH</b>	: Hidroksi
<b>DPP4</b>	: Dipeptidil Proteaz 4
<b>TG</b>	: Trigliserit
<b>FFA</b>	: Serbest Yağ Asidi ,
<b>HSL</b>	: Hormon Sensitif Lipaz
<b>pLPL</b>	: Plesantal Lipoprotein lipaz
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik asit
<b>O2</b>	: Oksijen
<b>CO2</b>	: Karbondioksit
<b>UCP1</b>	: Uncoupling protein 1
<b>P</b>	: Fosfor
<b>MAPK</b>	: Mitogen-activated protein kinase
<b>IRS1</b>	: Insulin receptor substrate 1
<b>IRS2</b>	: Insulin receptor substrate 2
<b>PI3K</b>	: Phosphoinositide 3-kinase
<b>Akt</b>	: Protein Kinaz B
<b>ET-1</b>	: Endothelin 1,
<b>IL</b>	: İnterleukin,
<b>AP-1</b>	: Activator protein-1
<b>MCP-1</b>	: Monocyte Chemotactic Protein-1,
<b>NF-κB</b>	: Nuclear Factor-Kappa,
<b>VEGF</b>	: Vascular Endothelial Growthfactor
<b>KSÜ</b>	: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
<b>WBC</b>	: Beyaz Kan Hücresi
<b>C1Q</b>	: Kompleman bileşeni 1q
<b>sT3</b>	: serbest triiodotironin

<b>MPV</b>	: Ortalama trombosit hacminin
<b>APTT</b>	: aktive parsiyel tromboplastin zamanı
<b>ALP</b>	: Alkalen Fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>NEU</b>	: Nötrofil
<b>LYM</b>	: Lenfosit
<b>PLT</b>	: Trombosit
<b>RBC</b>	: Eritrosit
<b>TIBC</b>	: Toplam Demir Bağlama Kapasitesi
<b>HOMA-IR</b>	: İnsülin Direnci Testi
<b>RELM</b>	: Resistin Like Molecules
<b>TZD</b>	: Thiazolidinedione
<b>apM1</b>	: Adipose Most Abundant Gene Transcript 1
<b>Acrp30</b>	: Adipocyte Complement-Related Protein of 30 kDa
<b>GBP28</b>	: Gelatin Binding Protein of 28 kDa
<b>LMW</b>	: Düşük Molekül Ağırlıklı
<b>MMW</b>	: Orta Molekül Ağırlıklı
<b>HMW</b>	: Yüksek Molekül Ağırlıklı
<b>sIL-6R</b>	: İnterleukin- 6 Çözülebilir Reseptör
<b>SLE</b>	: sistemik lupus eritamatozus



## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelikte ilk kez ortaya çıkan karbonhidrat intoleransı olarak belirtilmiştir ve doğum sonrası kaybolmaktadır (1). Eğer diyabetes mellitus gebelikten önce teşhis edilirse pregestasyonel diyabetes mellitus (PGDM) olarak tanımlanır. Gebelik boyunca artmış glukoz düzeyleri hem anne hem de bebeği olumsuz etkileyebilir. Preeklampsi, preterm eylem, abortus, fetal malformasyon, perinatal morbidite ve mortalite genel popülasyona göre diyabetik gebelerde artmış olarak bildirilmiştir. Gebelikte hiperglisemi; omuz çıkığı, doğum travması ve artmış sezaryene yol açan makrozomi ile bağlantılıdır (2). Ek olarak, araştırmalar hipergliseminin respiratuar distres sendromu, neonatal hipoglisemi ve sarılık gibi neonatal komplikasyonlar ve perinatal mortalite riskini arttırdığını da göstermiştir (3-5).

İki major metabolik hastalık; insulin direnci ve beta hücre disfonksiyonu GDM patogenezinde rol oynar (her ne kadar gelişmesindeki mekanizmalar henüz tamamen anlaşılmasa bile). Birikmiş kanıt, yağ dokusunun GDM patofizyolojisinde anahtar bir rolü olduğunu göstermiştir. Adipöz doku sadece lipid deposu değildir, ayrıca adipokin veya adipositokinler olarak tanımlanan çeşitli biyoaktif maddelerin sentez ve sekresyonundan sorumlu bir endokrin organdır. Günümüzde adipöz doku disfonksiyonu adipokinlerin anormal yapımı ile karakterize, obezite ve diyabet arasında patofizyolojik bir bağ olduğunu göstermektedir (6). Bu durumla ilgili çeşitli adipokinlerin patogenezdaki rolü son zamanlarda çokca tartışılmıştır.

Adiponektin, yağ dokusu tarafından üretilen kollajen yapısında bir plazma proteindir. Diyabet ve hipertansiyon gibi durumlarda adiponektin seviyelerinin sağlıklı kişilere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (7, 8). İnsüline duyarlı dokularda glukoz ve lipid metabolizmasında rolü olduğu gösterilmiştir. Konsantrasyonu insülin duyarlılığı ile koreledir. GDM'si olan gebelerde adiponektin seviyeleri düşük seyretmektedir (9).

İrisin, ilk kez Bostrom ve arkadaşları (ark.) tarafından insan ve farelerde yeni bir myokin olarak tanımlanmıştır (10). GDM' li hastalarda irisinin araştırılması çoğu bilim adamının ilgisini çekmiştir. İrisin tedavisi yağ dokudaki bazı parçaların kahverengi yağ dokusu olarak büyümesini stimule edebilir; enerji kullanımını up-regüle eder, glukoz metabolizması bozukluğunu hafifletir ve vücut ağırlığında bir miktar azalma yapar (10).

Visfatin, visseral yağ dokudan izole edilen pre B hücreleri koloni çoğaltıcı faktörü (PBEF) yeni tanımlanmış bir adipokin olup obezite, insülin direnci ve Tip 2 Diyabetes mellitus (DM) patogenezinde önemli role sahiptir (11). Visfatin, insülinin kas ve yağ dokudaki glukoz transportu üzerine olan etkisine benzer etki yaparak hepatik glukoz üretimini inhibe etmektedir. İnsülinomimetik etkisini doza bağımlı olarak gösterir, plazma insülin seviyelerinden etkilenmez (11, 12). Plazmada visfatin az miktarda bulunmasına rağmen adiposit proliferasyonunu ve diferensiyasyonunu uyarır. İnsülinomimetik etkisi ile özellikle metabolik sendromdaki visseral yağ dağılımı üzerine olan etkileri ile diyabet tedavisinde gelecek vaat edecek gibi görünmektedir (11, 12).

Resistin, obezite ve Tip 2 DM ile bağlantılı olduğu düşünülen periferik sinyal molekülü olarak tanımlanan protein yapısında bir adipokindir (13). Resistinin insanlarda iki önemli etkisinin olduğu, ilkinin adipositte farklılaşmayı engelleyerek obezite ile ilişkili DM gelişimine katkıda bulunduğu, ikincisinin ise abdominal yağ dokusunda insülin direncine yol açmak olduğu iddia edilmektedir (14). Resistin serum düzeylerinin gebeliğin üçüncü trimesterinde arttığı saptanmıştır ve bu nedenle gebelikte insülin direncinde rol oynadığı düşünülmektedir (15).

CRP, karaciğerde interlökin-6 (IL-6)'nın denetimi altında hepatositlerde sentezlenir ve akut faz yanıtının bir mediyatörüdür. Pnömonokların C polisakkaritine bağlanmaylanması sebebiyle C-reaktif protein olarak adlandırılır. CRP inflamasyonun nonspesifik göstergesi olmasının yanı sıra enfeksiyon, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durum bu proteinin düzeyinde artışa yol açar (16). Yapılan çalışmaların, açlık glukozun CRP düzeyi ile kuvvetli pozitif ilişkili olduğu ve bozulmuş glukoz toleransı olan olgularda da CRP düzeylerinin belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir (17).

Ancak, serumda adiponektin, irisin, visfatin, resistin ve C-reaktif protein seviyelerinin GDM patogenezindeki rolünün tam olarak aydınlatılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle biz de bu çalışmamızda, GDM tanısı konulan gebelerde serum adiponektin, irisin, visfatin, resistin ve C-reaktif protein düzeylerini aynı yaş grubundaki sağlıklı gebeler ile karşılaştırmayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus**

#### **2.1.1. Tanımı:**

Gebelikte fizyolojik olarak fetusun ihtiyacı olan enerji ve besin desteğini sağlamak amacıyla hiperinsülinemi ve insülin direnci gelişir. Anne pankreası tarafından salgılanan insülin bu fizyolojik insülin direncini yenemezse GDM ortaya çıkar. GDM ilk kez gebelikte başlayan veya gebelikle farkedilen herhangi bir düzeydeki glukoz tolerans bozukluğudur (18). Olguların çoğunda bu glukoz tolerans bozukluğu gebelik sırasında ortaya çıkmıştır. Bir kısım hastada ise daha önceden fark edilmemiş Tip 2 DM mevcuttur. GDM, gebelik öncesi dönemde aşikâr şekilde diyabeti olmayan gebelerde, gebeliğin 2. veya 3. trimesterde tanı konulan diyabet olarak tanımlanmaktadır (19).

#### **2.1.2. Tarihçe**

İlk kez Dr. Benewitz 1824 yılında Berlin Üniversitesi'nde, doktora tezinde hamilelikte ortaya çıkan diyabetten bahsetmektedir. 1945'de ilk kez gebelikte prediyabet tanımı kullanılmış; 1951'de ise Danimarkalı araştırmacı Dr. Pedersen ilk kez “diabetes og gravidtet” olarak GDM terimini makalesinde kullanmıştır (20). Aynı araştırmacı bu durumu “yakıt”ın uyardığı fetal makrozomi adıyla ünlü teori olarak öne sürmüştür. Bir yıl sonra Güney Afrika-Cape Town'dan Jackson tüm gestasyonel diyabet konularını, acil ve uzun dönem alınması gereken önlemleri tek cümle ile özetlemiştir: “Kadın diyabet hastası olursa, ölü bebek veya iri bebek dünyaya getirerek geleceğini belli edecek alın yazısını gerçekleştirir” (20). ABD'de Elliott P. Joslin ve Priscilla White diyabetle ilgili çalışmaları ile yeni bir çağ başlatırlarken, John B. O'Sullivan 1960'lı yılların başında gestasyonel diyabet çalışmalarının temellerini atmış ve onun katkılarıyla GDM konusunda çağdaş çalışmalar başlamıştır (20). Diyabetli gebe kadınlar geçmiş yıllarda diyabetin ciddiyet ve süresine göre Priscilla White'ın sınıflama sistemine göre değerlendirilmekteydi (21). Priscilla White'ın sınıflandırma sistemi orijinal olarak perinatal sonucu göstermek ve doğum şeklini belirlemek için kullanılmıştır. Günümüzde bu sınıflamaya göre bütün sınıflardaki kadınlarda perinatal mortalite oranı birçok sebepten azaldığı için, bu sistem artık temel olarak diyabetik gebe kadın gruplarının tanımlanması ve kıyaslanması amacıyla kullanılmaktadır (21).

### **2.1.3. Epidemiyoloji:**

Gestasyonel diyabetes mellitus prevalansı etnik ve ırksal etmenler nedeniyle değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de Güney Amerika kökenliler ve Yerliler'de GDM görülme sıklığı yüksek iken, beyazlarda daha düşüktür (22).

ABD'de GDM yaklaşık tüm gebelerin %4-14'ünde saptanmaktadır ve bu sıklığın gün geçtikçe arttığı bilinmektedir (23).

Toplumun karakteristikleri (gebenin ortalama boyu ve vücut kitle indeksi gibi), tarama için kullanılan test yöntemleri ve tanı kriterlerinin farklı olması GDM prevalansının değişmesine neden olmaktadır. Ancak, ortalama anne yaşı ve ağırlığının artması nedeniyle GDM prevalansının zamanla artış gösterdiği bilinmektedir (24, 25). Prevalansı kullanılan yöntem ve taranan topluluklara göre değişmekle birlikte kabaca tüm gebeliklerin yaklaşık %7'sinde GDM tespit edilmiştir (26). Türkiye'de GDM sıklığı ile ilgili incelemelerden biri Erciyes Üniversitesi tarafından yapılmıştır. Buna göre 2006-2008 yılları arasında Erciyes üniversitenin Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 405 gebenin 46'sında (%11,2) 24-28. haftalarda yapılan tarama testinde GDM saptanmıştır (27). Diyabet prevalansının yüksek olduğu toplumlarda daha sık görülmekle birlikte, genel toplumda tüm gebelerin %2-4'ünde tespit edilmiştir. Ülkemiz GDM açısından orta derecede riskli bir toplumdur diyebiliriz çünkü 20 yaş üzeri toplumda diyabet prevalansının %13,7 olarak değerlendirilmiştir. Türk toplumunda sıklığının %4-10 civarında olduğu düşünülmektedir (28).

### **2.1.4. Fetal ve Maternal Etkileri:**

Gebelikte diyabete bağlı fetus, anne ve yenidoğan birçok risk altındadır (Tablo 1) (29). Gestasyonel diabetes mellitus, annede preeklampsi, sezaryenle doğum, fetusta ise polihidramniyoz, makrozomi, doğum travması, doğum öncesi ve sonrası mortalite, neonatal dönem de hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi gelişmesi gibi anne ve fetusta çeşitli komplikasyonlara neden olabilmektedir (30, 31). Bunların yanısıra uzun dönemde çocuklukta DM, motor gelişim bozukluğu, infantil obezite veya hiperaktivite gelişebilir (32, 33). Gestasyonel diyabet gelişen vakalarda, gebelikten 22-28 yıl sonra tip 2 diyabet gelişme riskinin yaklaşık %70 olduğu bildirilmiştir (19). Bu nedenle GDM taramasının yapılması ve zamanında önlem alınması anne ve bebeğin komplikasyonlardan korunmasında büyük öneme sahiptir.

**Tablo 1.** GDM'nin fetus, anne ve yenidoğan üzerindeki olumsuz etkileri

<b>FETAL</b>
Konjenital anomali
Gelişme geriliği
Makrozomi
Polihidroamniyoz/Oligohidroamniyoz
Erken doğum
Doğum travması
<b>MATERNAL</b>
Hiperlisemi
Şiddetli hipoglisemi
Spontan abortus
Preeklampsi
Uç organ hasarı
İdrar yolu enfeksiyonu
Kronik anemi
Sezaryen doğum
Postpartum doku enfeksiyonu
Postpartum kanama
<b>NEONATAL</b>
Hipoglisemi
Hipokalsemi
Hiperbilirubinemi
Polisitemi
Respiratuar distres sendromu
Ölüm

### **2.1.5. Gestasyonel Diyabetes Mellitus İçin Risk Faktörleri**

Gestasyonel diyabetes mellitus gelişme riskini arttırdığı bildirilen faktörlerin bazıları aşağıda belirtilmiştir:

- Ailede (özellikle 1. derece akrabalarda) DM öyküsü (34),
- Özgeçmişinde bozulmuş glukoz toleransı veya GDM öyküsü,
- Gebelik öncesi ağırlığının istenen vücut ağırlığından %10 daha fazla olması veya vücut kitle indeksinin 30 kg/m<sup>2</sup>'den fazla olması veya erken erişkin dönemde ya da gebelikler arasında belirgin kilo alımı (35, 36),

- İleri maternal yaş (>40 yaş) (37),
- Daha önceki gebeliklerinde 4,1 kg'dan daha ağır bebek sahibi olmak,
- Anormal glukoz toleransı öyküsünün varlığı,
- Tip 2 DM gelişmesi açısından yüksek riskli bir etnik gruba mensup olmak,
- Daha önce nedeni açıklanamamış perinatal kayıp veya malforme çocuk doğurma hikâyesi,
- Yenidoğan doğum ağırlığının 4,1 kg'dan fazla veya 2,7 kg'dan az olması,
- Polikistik over sendromu (PCOS),
- İlk prenatal vizite glukozüri saptanması,
- Glukokortikoid kullanıyor olmak,
- Gebelik hipertansiyon (HT) veya esansiyel HT'sinin mevcut olması (38).

### **2.1.6. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Etyopatogenezi**

Gebelik, endokrin ve metabolik değişiklikler ile seyreden bir durumdur ve diyabetin kontrolünü önemli şekilde etkileyen hormon ve enerji dengelerindeki büyük farklılıklarla karakterizedir (21, 39). Gestasyonel dönemde, insülin duyarlılığı azalmış ve beta hücre yanıtı artmıştır (39). İnsülin direnci, gebeliğin ilk trimestirinde normal olarak değerlendirilir ve gebeliğin ilerlemesi ile ikinci ve üçüncü trimestirde iskelet ve kas dokusunda insülin etkisinin azalmasıyla birlikte artış görülmüştür (40, 41). Bu durumda gelişen embriyonun büyümesine paralel olarak artmış insülin direnci ve metabolik değişiklikler zamanla ilerler ve postpartum dönemden hemen sonra derin insülin direnci hızlıca dağılır. Annenin artmış yağ dokusu ve plasentada sentezlenen hormonların, insülini duyarlılığını azaltan etkilerinin toplamının sonucudur (42). Bu metabolik değişiklikler ve onların zamansal bağlantıları gelişen embriyodan kaynaklandıklarını gösterir (43).

Pankreastaki beta ( $\beta$ ) hücreleri, gebelikteki insülin direncini aşmak için insülin salınımını artırmasına rağmen, insülin duyarlılığı ile karşılaştırıldığında glukoz seviyelerinde anlamlı değişiklikler olmamaktadır (42). Annede insüline bağlı glukoz kullanımının zorlaşması, enerji metabolizmasını karbonhidratlardan lipidlere kaydırır. Böylece karbonhidratların fetus tarafından kullanımı sağlanır (40, 41). Diyabeti olmayan gebelerde, insülin direnci, insülin “output”unun artması ile tolere edilmektedir. GDM'li kadınlarda ise açlık insülin seviyesi, diyabeti olmayanlarla benzer veya daha yüksek olmasına rağmen yeteri kadar kan glukozu düzenlenemez. Gebeliğin

ilk trimestrinde glukozun oral alımı ile insülin yanıtı artarken ikinci faz yanıtı korunmuştur (41). Öğünlerde insülin cevabında gecikme olur; pik plazma insülin seviyesi diyabetik olmayanlarda gıda alımından 60 dakika sonra iken, GDM'lilerde ise 90 dakika sonradır (44). İntravenöz glukozla ilk faz insülin yanıtı sağlıklı gebelerde artarken, GDM'de ise azalmaktadır (41). İnsülin direnci önceki gebeliklerinde GDM hikayesi olan kadınlarda, hamilelikte GDM olmayan kadınlardan daha fazla görülmektedir. Daha önce GDM tanısı almış kadınlarda eğer  $\beta$  hücre fonksiyonları normal ise insülin seviyeleri daha yüksek bulunmaktadır. Hamilelik dışında da normal ve GDM grupları arasındaki insülin direnci farkı çok büyüktür. Son trimesterde insülin düzeyleri veya sekresyonu arasındaki fark en fazladır (42).

İnsülin plasentayı geçemez. Her ne kadar plasenta total maternal kitleye göre küçükse de, insülini aktif olarak yıkar ve normal gebelik ve GDM'de insülin klirensini az miktarda artırır (45, 46).

Gebelikteki insülin direncinden, insüline duyarlı dokularda glukoz transportundaki postreseptör değişiklikler sorumludur ve insülin duyarlılığının bozulmasında önemli bir sebeptir. GDM'de glukoz transporter-4 (GLUT-4), insülin reseptör substratı-1 (IRS-1) ekspresyonu ve tirozin fosforilasyonu düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (47) Gebelerde insülin direnci, VKİ ve genetik faktörler tarafından belirlenir (41, 48). Son yıllarda normal gebelik ve GDM'de insülin direncinde potansiyel rol oynayan birçok plasenta ve/veya yağ dokusu kaynaklı faktörler tanımlanmıştır. Bunlar tümör nekrotik faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) yüksekliği (49) ve adiponektin düşüklüğüdür (50).

$\beta$  hücre fonksiyonundaki değişiklikler fetoplental yapının hormon aktivitesi ile ilişki gösterir (Tablo 2).

**Tablo 2.** Gebelikte oluşan hormonal değişiklikler ve glukoz metabolizması ile insüline olan etkileri

Hormonlar	Etkileri
Östrojen	İnsülin konsantrasyonunda artış İnsülin bağlanmasında artış
Progesteron	Glukoz transportunda düşme İnsülin bağlanmasında azalma Hepatik glukoneogenezde azalma
Kortizol	İnsülin direncinde artma İnsülin reseptör fosforilasyonunda azalma IRS-1 'de azalma
Plasental Laktojenler; Prolaktin (PRL) Human plasental laktojen(hPL) Human growth hormon(hGH)	İnsülin duyarlılığında azalma İnsülin salgısında artma İnsülin sentezinde artma Glukoz oksidasyonunda artma Siklik adenozin monofosfat (cAMP) metabolizmasında artma β hücre sayısında artma β hücre kitlesinde artış
Leptin	İnsülin direncinde artış
Glukagon	İnsülin direncinde artış
TNF-α	İnsülin duyarlılığında azalma
Adiponektin	İnsülin duyarlılığında artma
Resistin	İnsülin direncinde artış
Ghrelin	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) düzeyini artırır
İnterlökin-6 (IL-6)	İnsülin direncini artıran

TNF-α; tümör nekrotik faktör-alfa, hGH; Human growth hormon, hPL; Human plasental laktojen, PRL; Prolaktin, cAMP; Siklik adenozin monofosfat, IGF-1; İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

Lokal üretilen progesteron, östrojen, kortizol, prolaktin (PRL), human koryonik somatotropin (hCS), human plasental laktojen (hPL) ve growth hormon (GH) insülin direncini arttırmaktadır (41, 51). Gebelikte kortizol miktarı iki kat artması sonucu glukokortikoidler insülin reseptör fonksiyonunda bozulma, insülin reseptör substratı (IRS) miktarında azalmaya sebep olarak insülin direnci gelişimini arttırmaları. Gebeliğin



erken dönemlerinde artan progesteron ve östrojen, maternal glukoz metabolizmasındaki değişikliklerde önemli rol oynar. Östrojen, insülin salgısını ve reseptör bağlanmasını arttırırken, progesteron zıt etki yaparak glukoz intoleransına yol açar. Human plasental laktojen (hPL) annede insülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF) üretimini arttırarak, ara metabolizmayı fetusun enerji ihtiyacına göre yönlendirir. Laktojen hormonlar (hPL, hGH, PRL), gebelikte görülen pankreas  $\beta$  hücre kitlesindeki artıştan sorumludur (40, 51, 52).

Gebelikte hPL 30 kata kadar artabilir ve pankreastan insülin salınımını arttırır. Gebe olmayan kadınlarda yapılan çalışmalarda, hPL'nin periferik insülin direncinin sebeplerinden biri olabileceği gösterilmiştir (53). Human plasental growth hormon (hPGH) gebelikteki insülin direncinden sorumlu bir diğer hormondur. Hipofizer growth hormon (GH) dan 13 aminoasiti farklıdır ve gebelik boyunca hPGH salınımı 6-8 kat artış gösterir. Yirminci hafta civarında annenin dolaşımındaki normal GH'un yerini alır. Yapılan deneysel çalışmalarda, gebeliğin son trimestirindeki periferik insülin direncinden hPGH'un sorumlu olduğu gösterilmiştir (53) Potansiyel olarak plasenta kökenli maternal leptinin yüksek konsantrasyonları insulın duyarlılığını direkt olarak etkilemek yerine, insulın duyarlılığındaki değişikliği yansıtabilir (43).

Hiperinsülinemik klemp çalışmalarında açlık non esterifiye serbest yağ asitleri (NEFA) düzeylerinin, gebelikte insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. GDM'li kadınlarda glukoz tolerans bozukluğunun ile beraber lipid metabolizmasında da bozukluklar olduğu gösterilmiştir. Açlık NEFA seviyesi, normoglisemik kontrollerle karşılaştırıldığında yüksek ve akut eksojen insülin infüzyonu yapıldığında da NEFA supresyonu bozulmuş olarak değerlendirildi (54). Akut ve kronik NEFA infüzyonu, insülinin stimule ettiği glukoz uptake'ini azaltmaktadır. NEFA'nın insülin sekresyonu üzerine etkileri tam olarak anlaşılammakla birlikte hem insülin sekresyonunu arttırıcı, hem inhibe edici etkileri vardır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, Tip 2 DM gelişiminde NEFA'nın rolünün ağırlıkta olması  $\beta$  hücrelerinin NEFA metabolizmasında genetik olarak sorumlu olabileceği ve bununda DM'ye yatkınlık oluşturabileceği bildirilmiştir (54).

Temelde iki major metabolik durum,  $\beta$  hücre disfonksiyonu ve insulın direnci GDM patogeneğinde rol oynadığı düşünülse gelişmesindeki mekanizmalar henüz tamamen anlaşılammıştır. Elde edilen kanıtlar, yağ dokunun GDM patofizyolojisinde anahtar bir rolü olduğunu göstermiştir. Adipoz doku sadece lipit deposu değildir, ayrıca

adipositokinveya adipokinler olarak tanımlanan çeşitli biyoaktif maddelerin sentez ve sekresyonundan sorumlu bir endokrin organdır. Günümüzde adipoz doku disfonksiyonu sonucu adipokinlerin anormal yapımı ile sonuçlanmakta, obezite ve diyabet arasında patofizyolojik bir bağ olduğunu göstermektedir (6). Bu durumla ilgili çeşitli adipokinlerin patogenezdaki rolü son zamanlarda çokca tartışılmıştır.

Gebelik diyabeti dışında diyabeti etyopatogenetik açıdan 3 genel kategoriye ayırabiliriz (42):

1. Kronik insülin direnci zemininde gelişen diyabet
2. Otoimmün zeminde gelişen diyabet
3. Monogenik diyabet

Bu üç kategorinin her biri  $\beta$  hücre disfonksiyonunu göstermektedir (42). Zemininde  $\beta$  hücre disfonksiyonu olan kadınlar GDM için en önemli risk faktörüne sahip olan grupturlar.

GDM fizyopatolojisinde insülin direnci artışı ve  $\beta$  hücre disfonksiyonu kombinasyonu da suçlanmaktadır (54). İnsülin direncine göre insülin sekresyonu düşük seviyededir. Bu durum doğum sonrası dönemde de devam etmektedir (54).

### **2.1.7. GDM'nin Önlenmesi İçin Yapılan Çalışmalar**

Diabetes Prevention Programme (DPP) çalışmasında, diyabete yakalanma yaşı, GDM tanısı almış hastalarda, GDM öyküsü olmayan hastalardan 8 yaş daha küçüktür. Üç yıllık takiplerde, GDM tanısı almış olanlarda kümülatif insidans % 60 daha fazladır. Yaşam şeklindeki değişikliklerle, diyabet riskinde azalma her iki grupta benzer sonuçlar vermiştir. Metformin kullanımı GDM öyküsü olanlarda % 50, GDM öyküsü olmayanlarda % 14 diyabet gelişme riskini azaltmaktadır (6).

Troglitazone in Prevention of Diabetes (TRIPOD) çalışmasında GDM öyküsü olan İspanyol kökenli kadınlarda insülin sensitize edici ilaç olan troglitazon kullanımı ile % 55 oranında diyabet insidansının azaldığı gösterilmiştir. Diyabet gelişiminde doğum sayısı, etnik yapı, vücut kitle indeksi (VKİ), glukoz intolerans seviyesi veya insülin direnci etkilidir. Açlık plazma glukoz düzeyi, erken postpartum evrede diyabet gelişiminin en güçlü göstergesidir. Gebelik sırasında insülin tedavisi almış olması doğum sonrası dönemde annenin diyabetli olacağına bir göstergesidir. Ancak bu durum, açlık hiperglisemisinin de bir yansıması olabilir. TRIPOD çalışmasından çıkan sonuç, Tip 2 DM'ye dönüşümün önlenmesinde insülin direncinin azaltılması, insülin

outputunun azaltılması amaçlamıştır.  $\beta$  hücre yükünün azaltılması takip eden dönemde  $\beta$  hücre fonksiyonunu korur. GDM'den Tip 2 DM'ye dönüşümünde insülin direnci devam ederken ilerleyici  $\beta$  hücre hasarıyla kompanse edilmesiyle korele bulunmuştur (55).

### **2.1.8. Tanısal Yaklaşım**

Tanı almamış aşikar diyabet, erken gebelik döneminde fetusun yüksek glukoz değerlerine maruz kalmasına neden olarak konjenital anomali riskinde artışa neden olmaktadır. Tüm dünyada artan obezite ve diyabet salgını, üreme çağındaki kadınlarda daha fazla tip 2 DM vakası ile karşılaşmamıza neden olmaktadır. Tanı konmamış tip 2 DM'li gebelerin belirlenmesi amacıyla birçok kılavuz ilk prenatal vizitte risk faktörleri açısından değerlendirme yapılmasını ve düşük riskli olarak değerlendirilmediği sürece tüm gebelere tarama yapılmasını önermektedir (56-59). Risk sınıflamasına göre önerilen yaklaşımlar Tablo 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** GDM de tarama ve tanı için risk değerlendirmesi

<b>Risk</b>	<b>Kriterler</b>	<b>Önerilen Tarama</b>
Düşük	-Doğumda ve gebelik öncesinde normal ağırlıkta olması - Normal glukoz metabolizması -1 °akrabalarda bilinen DM olmaması - Yaş<25 yıl -Olumsuz obstetrik hikâye olmaması -Tüm kriterler sağlanmalıdır	-Tarama için OGTT gerek yok
Orta	-Yüksek prevalanslı etnik gruba mensup olmaması -Düşük/yüksek risk grubuna dâhil olmaması -Erken gebelikte yüksek riskli olarak belirlenmesi ancak GDM olmaması	-24-28. haftada 50 g OGTT yapılmalı
Yüksek	-1 °akrabalarda tip 2 DM hikâyesi -Obezite -Önceki GDM hikâyesi - Gebelik dışı bilinen glukoz intoleransı -Glukozüri	-Tek ya da iki basamaklı yaklaşım ile gebeliğin mümkün olan en erken döneminde test edilmeli -Eğer DM saptanmazsa test 24-28. haftalarda ya da klinik şüphe varlığında tekrarlanmalı

GDM; Gestasyonel Diyabetes Mellitus, DM; Diyabetes Mellitus, OGTT; oral glukoz tolerans testi

Taramada açlık plazma glukozu (PG), rastgele glukoz ve hemoglobin A1c (HbA1c) kullanılır. Gebe olmayan toplumda kullanılan diyabet tanı kriterleri dikkate alınarak pregestasyonel DM araştırılır (Tablo 4) (60). Yüksek risk gruplarından birine dâhil gebelerde, gebeliğin başında açlık PG nondiyabetik sınırlarda (<126mg/dl) olsa bile diyabet araştırması gebe olmayanlarda olduğu gibi 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile yapılmalıdır. Bu ilk taramada glukoz toleransı normal olan olgular gebeliğin 24-28. haftaları arasında tekrar değerlendirilir. Bu değerlendirmede 2 farklı yaklaşım tavsiye edilmektedir.

**Tablo 4.** Aşikâr Tip 2 DM Tanı Kriterleri

Aşikâr Diyabetes Mellitus	
APG (≥8 saat açlık)	≥126 mg/dl
OGTT 2.saat PG (75 g glukoz ile)	≥200 mg/dl
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet belirtileri
HbA1c	≥%6,5

OGTT; Oral Glukoz Tolerans Testi, APG; Açlık Plazma Glukozu, HbA1c; Hemoglobin A1c, PG; Plazma Glukozu

Ülkemizde, gebeliğin erken döneminde diyabet tespit edilmeyen gebe kadınların tamamında 24-28. gebelik haftalarında GDM araştırılması tavsiye edilmektedir. GDM araştırılmasında ‘geleneksel iki aşamalı’ veya ‘tek aşamalı’ tanı yaklaşımı kullanılabilmektedir (61).

#### 2.1.8.1 İki Aşamalı Tanı Yaklaşımı

##### 2.1.8.1.1. 50 g Glukozlu Tarama Testi:

Gebeliğin 24-28. haftalarında herhangi bir zamanda (açlık gereksiz) 50 g glukozlu sıvı içirildikten sonraki 1 st PG düzeyi  $\geq 140$  mg/dl ise diyabet açısından şüphelidir, daha ileri bir testin (100 g veya 75 g glukozlu OGTT) yapılmalıdır. Tarama testinde 50 g glukoz içirildikten sonraki 1.st PG eşik değeri 140 mg/dl kabul edilirse GDM’li kadınların %80’ini, buna karşılık eşik değeri olarak 1.st PG 130 mg/dl alınırsa GDM’li kadınların %90’ını tanı alabilir. Genel olarak, 50 g glukoz içirildikten sonraki 1.st PG  $>180$  mg/dl ise tanı için OGTT yapılması gerekli değildir, bu vakaların GDM gibi takip ve tedavi edilmesi önerilmektedir. (61).

#### 2.1.8.1.2. 100 g Glukozlu 3 Saatlik OGTT:

50 g glukozlu tarama testi pozitif olan gebelerde tanıyı netleştirmek için 100 g glukozlu 3 saatlik OGTT yapılmalıdır. Bu testte 4 eşik değerden 2'sinin aşılması GDM tanısı koydurur. Sadece 1 eşik değeri yüksek olan gebeler 'gestasyonel glukoz intoleransı' olarak değerlendirilir ve GDM gibi yakın takibi önerilir. 100 g OGTT'de 0. dk: 95 mg/dl, 1. st: 180 mg/dl, 2. st: 155 mg/dl ve 3. st: 140 mg/dl'nin üzerinde olması tanı koydurucudur (61).

Test öncesi en az 8-14 saatlik açlık olması ve en az 3 gün öncesinden başlamak üzere 150 g/gün üzerinde kısıtlanmamış diyet yapması ve sınırsız fizik aktivite yapması istenmektedir (62).

#### 2.1.8.2. Tek Aşamalı Tanı Yaklaşımı

75 g glukozlu OGTT: Alternatif olarak, özellikle GDM kuşkusu yüksek olan kadınlarda veya hekim tercihiyle ön tarama testi yapılmadan direkt 75 g glukozlu tek aşamalı OGTT yapılabilir. Açlık PG ölçümü sonrası 75 g glukoz içeren sıvı içirilerek 1. st PG ve 2. st PG düzeyleri ölçülür. Bu testle, Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG) kriterleri olarak bilinen APG, 1. st PG ya da 2. st PG eşik değerlerinden birinin aşılması GDM tanısı koydurur. 75 g OGTT açlık: 92 mg/dl, 1. st: 180 mg/dl, 2. st: 153 mg/dl üzerinde olması tanı koydurucudur (61).

**Tablo 5.** Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Venöz Glukoz (mg/dl)	ADA		WHO	TEMED	
	100 g OGTT	75 g OGTT	75 g OGTT	100 g OGTT	75 g OGTT
Açlık	95	95	126	95	92
1.saat (mg/dl)	180	180		180	180
2.saat (mg/dl)	155	155	140	155	153
3.saat (mg/dl)	140			140	

ADA; Amerikan Diyabet Cemiyeti, DSÖ; Dünya Sağlık Örgütü, TEMED; Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği, OGTT; Oral glukoz tolerans testi

GDM'li kadınlarda ileride Tip 2 DM ortaya çıkma olasılığı % 5-50 oranındadır. Doğum sonrası hastanın kilosu, aile hikâyesinin varlığı, glukoz seviyeleri, gebelik esnasında insülin tedavisine ihtiyaç duyulup duyulmadığı, gebelikten korunma ve doğum sonrası yaşam şekli de Tip 2 DM'ye dönüşümü etkilemektedir (63).

Cypryk ve arkadaşları bir çalışmasında GDM hastalarını takip etmiş ve 10 yıl içinde vakaların % 50'sinde DM geliştiğini tespit etmişlerdir (64). Ayrıca aşırı kilo alımı, 30 yaşın üzerinde olmak ve çok sayıda gebeliklerin olması GDM sonrası DM gelişmesi açısından önemli risk faktörleridir (64).

### **2.1.9. Takip ve Tedavisi**

#### **2.1.9.1. Takip**

Tedavi ile morbidite ve mortaliteyi en aza indirerek normale en yakın metabolik kontrol sağlanması planlanmıştır. Gebelikte glukoz intoleransının tedavisi ile özellikle makrozomi ve preeklampsi gibi perinatal sonuçlarda önemli düzeyde iyileşme sağlandığı yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (65, 66). 2013'de Amerika Birleşik Devletleri'nde Önleyici Hizmetler Görev Gücü için yapılan randomize çalışmaların metaanalizi sonucunda GDM'nin uygun yönetimiyle preeklampsi, 4 kg üzerinde doğum tartısı ve omuz distosisi sıklıklarında azalma olduğu gösterilmiş ancak neonatal hipoglisemi ve ileride gelişebilecek olumsuz metabolik sonuçlar üzerine etkisi gösterilememiştir (67).

Gestasyonel diyabet tanısı konulan gebe kadınlara, hastalığın bebek ve anne sağlıkları üzerine kısa ve uzun vadede yapabileceği olumsuz etkiler, plazma glukoz kontrolünün önemi ve verilecek tedavi hakkında ayrıntılı bilgi verilmelidir. GDM tanısı konulan gebelere diyet uzmanı ile görüşmesi sağlanmalı ve medikal beslenme tedavisi danışmanlığı temin edilmelidir (68).

Gestasyonel diyabeti olan gebelere 'evde kan glukoz ölçümü' (SMBG) eğitimi verilmelidir. GDM ve PGDM tanısı ile takip edilen gebelerde glisemik hedefler aynıdır. Açlık PG ve öğün öncesi PG <95 mg/dl, gece yatmadan önceki PG 80-100 mg/dl, öğün sonrası 1. st PG <140 mg/dl ve 2. st PG <120 mg/dl ve HbA1C düzeyinin mümkünse %6-6,5 (42-48 mmol/mol) olması planlanmalıdır. Gebelikte tokluk glisemi piki yaklaşık 90. dk'da gerçekleşir. GDM takibinde açlık PG ve 1. st PG düzeylerinden yararlanılması tavsiye edilir (68).

Gebelikte eritrosit turnover hızı artmış olduğundan HbA1c düzeyleri normalden daha düşük saptanmaktadır (69). Birçok çalışmada GDM'li gebelerde HbA1c'nin glisemik kontrol değerlendirilmesinde yetersiz kaldığı ve birinci saat postprandial PG değerlerinin makrozomi riski ile daha korele olduğu gösterilmiştir (70, 71).

GDM başlangıç tedavisi beslenme düzeni, glukoz takibi ve egzersizdir. Eğer yaşam tarzı değişiklikleri ile 1-2 hafta içinde glisemik hedeflere ulaşılamazsa, farmakolojik tedavi başlanır. Tedavinin değerlendirilebilmesi için kan glukozu monitörizasyonu önemlidir. Üç ana öğünden önce açlık ve sonrası 1.saatte tokluk kan glukozu ve yatarken yapılan ölçüm ile hastanın kendi kendine glisemik takip yapması tavsiye edilir. Glisemik takip haftada en az 3 gün, 4-7 noktali yapılmalıdır (29).

Gebelik Sürecinde;

- Glukoz düzeyinin değerlendirilmesi: Haftada birkaç kez açlık ve tokluk 1. veya 2. st kan glukozu, her trimesterde HbA1c,
- Biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi: Tiroid fonksiyonları, lipid düzeyleri, karaciğer fonksiyonları, renal fonksiyonlar ve idrar tahlili vb,
- Her vizitte kan basıncı ve idrar albümin düzeyi takibi,
- Haftalık kilo takibi ve ultrasonografi (USG) ile 2-4 hafta arayla fetus büyümesi takibi,
- Eğitim, gebeliğin başarı ile sonlandırılması için mutlaka gereklidir

#### 2.1.9.2. Tedavi

##### 2.1.9.2.1. Beslenme

Tüm GDM'li olgular tanı alır almaz uygun bir tıbbi beslenme tedavisi (TBT) almalıdır. GDM'li gebede TBT beslenme uzmanı tarafından verilmelidir. Normoglisemiyi sağlamak, ketozisi önlemek, fetal iyileşmeye katkıda bulunmak, annenin vücut kitle indeksine göre yeterli kilo artışı için gerekli enerjiyi sağlamayı amaçlanmıştır (72). TBT üç ana ve iki-dört ara öğünden oluşmalıdır ve kendi kendine glukoz izlemi ile takip edilmelidir. Gebelerin günlük kalori ihtiyacı klinik pratikte 1800-2500kcal/gündür. Diyet içeriği %50-60 karbonhidrat, %25-30 yağ ve %10-20 protein olarak düzenlenmelidir (73). Günlük toplam kalori, ideal vücut ağırlığına göre planlanır. Günlük kalori ihtiyacı düşük kilolu kadınlarda Vücut kitle indeksi (VKİ)<19,8 kg/m<sup>2</sup>) 35-40 Kcal/kg/gün, normal kilolularda (VKİ:19,8-29,9 kg/m<sup>2</sup>) 30-32 Kcal/kg/gün, fazla kilolularda (VKİ≥30 kg/m<sup>2</sup>) ise 24-25 Kcal/kg/gün, morbid obezler 12-14 kcal/kg/gün olarak düzenleme önerilmektedir (73). İnsulin direnci, fizyolojik kortizol salınımına bağlı olarak sabahları en yüksek olduğu için kahvaltıda glukoz direkt olarak öğünde tükettiğimiz karbonhidrat miktarına bağlıdır. Bu nedenle karbonhidrat içerikli

enerjinin günün daha sonraki öğünlerinde tüketilmesi ve kahvaltının daha küçük bir öğün olarak planlanması tavsiye edilir. Öğle ve akşam öğünlerinin her biri ise günlük total kalori alımının yaklaşık %30'unu içerecek şekilde olmalıdır. Geriye kalan kalori ise gün içinde ara öğünler ile düzenlenmelidir. Daha küçük porsiyonlarda ve sık yemek, öğün sonrası glukoz piklerini azaltarak daha iyi bir doyumluk ve uyum sağlar. Gece açlık ketonemisi engellemek için yatmadan önce bir ara öğün verilmesi gerekebilir (73). GDM'li annenin serum keton düzeyinin yüksek olması çocuklarında düşük zekâ seviyelerine ve psikomotor gelişmede olumsuzluklara yol açabilir (51). Gebelik öncesinde VKİ: 18,6-24,9 kg/m<sup>2</sup> ise gebelik boyunca 11,5-16 kg ağırlık artışı, VKİ 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> ise 7-11,5 kg ağırlık artışı, VKİ  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup> ise 5,5-10 kg artış ağırlığı tavsiye edilmektedir (Tablo 6) (58). Gebelik boyunca uygun ağırlık artışı sağlayacak yeterli enerji alımı mutlaka olmalıdır. Gebelerde zayıflama diyetleri önerilmez, ancak fazla kilolu veya obez GDM'li anneler için hafif-orta derecede enerji alımı ve karbonhidrat (KH) kısıtlaması önerilebilir. Gebelikte ikinci trimesterde 340 kkal/gün, emziren annede 450 kkal/gün ek enerji alımı önerilir. KH alımı gebelikte >175 g/gün, emziren annede >210 g/gün olmalıdır. Sabah glukoz tolerans azalmış olduğundan kahvaltıda KH  $\leq$ 45 g önerilir (74). GDM'lilerde TBT, normoglisemi, uygun kilo alımı ve idrarda ketonların negatif olmasına yönelik besin seçimi üzerine belirlenir. GDM, gelecekte gelişebilecek tip 2 DM'nin risk faktörü olduğu için, doğumdan sonra, kilo kaybını ve fiziksel aktivitenin artırılmasını hedefleyen yaşam tarzı değişiklikleri tavsiye edilir (74).

**Tablo 6.** GDM'li kadınlar için önerilen ağırlık kazanımı

Gebelik öncesi ağırlık sınıflaması	VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	İdeal ağırlık (%)	Önerilen ağırlık kazanımı (kg)
Düşük	< 19,8	< 85	12,5 – 18,0
Normal	19,8 – 2,0	100	11,5 – 16,0
Yüksek	2,0 – 29,0	120	7,0 – 11,5
Obez	> 29,0	> 135	5,5-10

VKİ; Vücut kitle indeksi

Diyabetli anneye folik asit (0,4-1 mg/gün), demir (18 mg/gün), iyot 100-150 µg/gün, kalsiyum (1200 mg/gün) ve 25 OH vitamin D (1000 U/gün) ile vitamin ve mineral desteği sağlanmalıdır (75).



#### 2.1.9.2.2. Egzersiz

Egzersiz, GDM tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Egzersiz, sürekli ve düzenli olmalıdır. Orta derecede fizik egzersiz, anne adayının glukoz konsantrasyonunu düşürmesine yardım etmektedir (62). Kas kitlesini artıran fiziksel aktiviteler doku düzeyinde insülin duyarlılığını artırır ve glisemik kontrolü olumlu etkiler. Böylece hem açlık, hem de öğün sonrası glukoz düzeylerini azaltır (62). Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA), GDM yönetim planı içinde medikal ya da obstetrik kontrendikasyon yoksa orta düzeyde bir egzersiz programını önermektedir (76). Haftada 5-7 gün ve  $\geq 30$  dakika düzenli aerobik egzersiz (yüzme, yürüyüş, bisiklet, koşu yapmak ...) tavsiye edilebilir (51). GDM'li olgulara uterin kontraksiyona neden olmayan, maternal hipertansiyona yol açmayan, fetüsü strese sokmayan bir egzersiz programı belirlenmelidir. Fetal hipoksiye yol açabileceğinden sırt üstü pozisyonda yapılan egzersizlerden kaçınılmalıdır (77). Bu nedenle oturarak yapılan yarım bisiklet pedal çevirme, vücut üst kısmını çalıştıran aerobik egzersizler, sık tercih edilmektedir. Gebeler için özel bir program olmamakla beraber tempolu yürüyüşün haftada 3 gün ve en az 15 dakika yapılması önerilmektedir (78).

#### 2.1.9.2.3. Farmakolojik Tedavi

GDM'li olguların yaklaşık %15'i TBT ile glisemik hedeflere ulaşamaz ve insülin ile farmakolojik tedavi ihtiyacı doğar. Hedeflenen glisemik değerlere ulaşamaması dışında, gebeliğin 29-30. haftalarından sonra fetal abdominal çapın 70. persentilin üzerinde olması da farmakolojik tedavi ihtiyacını belirleyen bir diğer kriter olarak kullanılabilir (79). TBT ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan vakalara antihiperglisemik ajanlar başlanmalıdır. Ancak farmakolojik tedaviye başlamak için herhangi bir en uygun eşik değer yoktur (80). Tıbbi beslenme tedavisine rağmen açlık PG > 95 mg/dl, 1. saat PG > 140mg/dl ve 2. saat PG > 120mg/dl ise farmakolojik tedavi başlanması düşünülmelidir (81). Çeşitli kılavuzlarda seçilmiş bazı oral antidiyabetiklerin de kullanılabilceği belirtilmekteyse de farmakolojik tedavide GDM'li olgularda insülin tercih edilmektedir (80, 82).

##### 2.1.9.2.3.1. İnsülin

GDM tedavisinde kullanılan en yaygın farmakolojik ajan insülinidir. İnsülin tedavisi başlamak ve eğitimin verilmesi için gebelerin hastane yatışı şart değildir. Gebelikte kullanılan insülinler, kısa etkili human regüler insülin, hızlı etkili analoglar olan insülin

aspart ve lispro, orta etkili human NPH(nötral protamin hagedorn ) ve uzun etkili analog insülin detemirdir (59, 83, 84). İnsan insülinleri en az immünojenik olan ve düşük antijeniteli insülin preparatlarıdır. İnsülin antikorlarının transplasental geçişini minimize ettiklerinden gebelikte güvenle kullanılabilirler (82). İnsülinin kendisi değil, antikorları plasentadan geçmektedir. İnsülin, plasental insülinazlar tarafından degrade edilir (59). Hızlı etkili insülin analoglarından olan lispro ve aspart güvenli gebelik profiline sahiptirler (gebelik kategorisi B), ve gebelikte kullanılabilirler ancak az sayıda plasental geçişleri vardır. Regüler insüline göre en büyük avantajları daha az postprandial hipoglisemi görülmesidir (80). Gebelikte uzun etkili insülin analogu olan glarjinin kullanımının güvenli olduğu düşünülse de, gebelikte kullanımıyla ilgili randomize kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle henüz onay almamıştır (85, 86). Hızlı etkili analog insülinler regüler insüline göre yaşam tarzında esneklik sağlayabilmesi ve öğün sonrası glisemisiyi daha iyi regüle edebilmesi nedeniyle farmakolojik tedavide tercih edilmektedir (59, 83).

İnsülin tedavisinin dozu hipergliseminin düzeyine, obeziteye, etnik özelliklere ve diğer demografik özelliklere göre bireyler arasında çeşitlilik gösterir. Çalışmaların birçoğunda glisemik kontrol sağlamak için gerekli olabilecek günlük total insülin dozunun 0,7-2 ü/kg arasında değişebildiği saptanmıştır. Ortalama başlangıç dozu 0,7-1,0 ü/kg olmalıdır. Gebelik haftası ilerledikçe insülin direnci artacak dolayısıyla insülin ihtiyacı da artacaktır. 20-32. Gebelik haftalar arasında insülin dozunda başlangıca göre %50'ye varan artışlar görülebilir. İnsülin tedavisinin uygulaması ile ilgili çeşitli protokoller vardır. Sık tercih edilen protokollerden biri hesaplanan toplam insülin dozunun 2/3'ünü sabah öğün öncesi verilmesidir. Bu dozun 1/3'ü ise regüler insülin, 2/3'ünü orta etkili insülin olmalıdır. Geriye kalan 1/3 doz ise eşit olarak bölünerek akşam yemeği öncesi verilen regüler insülin ve yatarken yapılan orta etkili human NPH olarak uygulanır. Seçeneklerden biride öğünden önce uygulanan regüler insülin ve yatarken uygulanan NPH insülin protokolüdür (87). Bir diğer yaklaşım da, insülin ihtiyacı olan GDM de tedaviye gece yatarken uygulanacak orta etkili insüline 0,2 ü/kg ile başlanmasıdır. Postprandial PG düzeyleri yüksek olan gebelerde öğün önceleri tedaviye hızlı etkili analog insülin eklenebilir. Yoğun insülin tedavisi ihtiyacı gösterenlerde ise başlangıç dozu; ilk trimesterde ortalama doz 0,7 ü/kg iken, ikinci trimesterde 0,8 ü/kg'a, üçüncü trimesterde ise 0,9-1 ü/kg'a kadar artış gösterir (88).

Gebeliğin erken dönemlerinde insülin ihtiyacı daha azdır ancak ikinci trimesterden itibaren ihtiyaç giderek artar 0,8-1,0 IU/kg/gün dozuna kadar çıkabilir. Günlük total insülin dozunun %40-50'si bazal, %50-60'ı bolus insülin olacak şekilde düzenlenmelidir (75).

Normal gebe kadınlarda kan şekeri düzeyinin beklenenden daha düşük olduğu ve 38. haftada ortalama 78,3 mg/dl olduğu ve postprandial ortalama glukoz değerlerinin 1 ya da 2. saatlerde 105,2 mg/dl yi geçmediği görülmüştür (89, 90).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED), iki haftalık diyet tedavisine rağmen açlık PG>105 ve/veya 1. saat PG>140 ise insülin başlanmasını önermektedir. Açlık PG: 105-120 mg/dl, 1. saat PG: 120-160 mg/dl ise 0,3-0,4 ü/kg dozunda orta etkili insülin tek doz olarak gece uygulanmalıdır. Açlık PG>120 mg/dl ve 1. saat PG >200 mg/dl ise 0,7 ü/kg/gün karışım insülinin 2 dozda uygulanması; kontrol sağlanamayanlarda ise bazal-bolus tedavisi ile takip önerilmektedir (91).

#### 2.1.9.2.3.2.Oral Antidiyabetikler

Oral antidiyabetik ajanların fetal ve maternal hipoglisemiye neden olabilecekleri veya fetal anomalilere yol açabilecekleri için gebelikte kontrendike olduğu bilinmektedir. Son çalışmalarda farmakolojik tedavide metformin ve gliburidin güvenilir ve kabul edilebilir alternatif ajanlar olabileceği düşünülmüştür (92).

##### Gliburid

Çalışmalarda insan plasentası modelleri kullanılmış, gliburidin plasentadan geçişinin yok sayılabilecek kadar az olduğu görülmüştür (93). Glukoz düzeylerini düşürmede ve gebeliğin olumsuz sonuçlarını azaltmada insülinler ile benzer etkinliğe sahip oldukları da çalışmalarda gözlenmiştir (94, 95). Gliburid insülin salgılanmasını artırır ve glukoz toksisitesini kırarak insülin direncini azaltır. Etkisi yaklaşık 4 saatte başlar ve 10 saat kadar da devam eder. Başlama dozu 2,5 mg ve sabah alınır. Hedef glukoz düzeyleri sağlanamazsa, doz 5 mg'a çıkartılır. 3-7 gün sonra da 5 mg akşama eklenir. Hedef değerler sağlamak için 5 mg'lık doz artışları ile günlük maksimum 20 mg dozuna kadar çıkartılabilir. Eğer bu dozlara rağmen glisemik hedefler sağlanamazsa, tedaviye bazal insülin eklenir veya oral antidiyabetikler kesilir ve insülin tedavisine başlanması önemlidir (96, 97). Yalnızca insülin tedavisini reddeden ve medikal beslenme tedavisi ile glisemik kontrolü sağlanamayan orta-hafif derecede hiperglisemisi olan gebelerde kullanılabilir (98). Son zamanlarda yapılan bir metaanalizde, gliburid ile

neonatal hipoglisemi ve makrozomi risklerinin insülden daha fazla olduğu tespit edilmiştir (99).

#### Metformin

Metformin plasentayı geçebilir ve fetal fizyolojiyi direk olarak etkileyebilir. Metformin ile ilgili çalışmalarda konjenital anomali sıklığında artış gösterilememiştir. İnsülin duyarlılığını Adenozin monofosfat kinaz enzimini aktive ederek artırır. Metforminin GDM tedavisinde insülin ile benzer gebelik sonuçları sağladığı fakat kilo artışında azalma ve daha az maternal hipoglisemi ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (100). Fakat bazı küçük, retrospektif kohort çalışmalarda preeklampsi ve perinatal kayıp oranlarını artırdığı yönünde bulgular olduğu da gösterilmektedir (101). ADA, gebelikte oral ajanlara maruz kalan çocukların uzun süreli takip verilerinin az olması nedeniyle, GDM tedavisinde sadece insülin kullanımını tavsiye etmektedir. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (AOJD) önerisi ise metformin ve gliburidin tedavide kullanılabilirliği yönündedir (83, 102). Her iki ilaç içinde gebelik sırasında kullanımı açısından Food and Drug Administration (FDA) onayı yoktur.

#### Diğer Antihiperglisemik Ajanlar:

Tizolidinedion, alfa glukozidaz ya da DPP4 (dipeptidil proteaz 4) inhibitör tedavisinin gebelikte kullanımı henüz araştırılmaktadır.

#### **2.1.10. Doğum Sırasında Tedavi**

Doğumdan önce ve doğum sırasında iyi glisemik kontrol erken fetal komplikasyonların azaltılmasında çok önemlidir. Diyet ile takip edilen gebelerde, doğum sırasında IV salin infüzyonu 100-150 cc/st hızında verilmeli ve düzenli glukoz monitörizasyonu tavsiye edilmektedir. Farmakolojik tedavi uygulanan gebelerde ise, saatte 1-2 ü/st kısa etkili insülin IV infüzyon ile birlikte %5 dekstroza veya salin infüzyonu 100-150 cc/st hızında IV verilebilir. Saatlik kan glukozu takibi ile 70-130 mg/dl arasında tutulması hedeflenmelidir (103). Doğum sonrası insülin direnci gerilediği için annenin glukoz metabolizması normale dönecektir ama bazı kadınlarda tanı konmamış aşikâr diyabeti olabileceğinden postpartum kan glukoz ölçümlerine devam edilmesi tavsiye edilir (104).

### **2.1.11. Postpartum Takip**

AOJD, ADA ve 5. Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştayı, GDM hikâyesi olan olguların uzun süreli takibi önerilmektedir (83, 105, 106). GDM öyküsü olan vakalarda doğumdan sonraki 6-12 haftalar arasında 75 g glukoz ile OGTT yapılması önerilir (106). Eğer bu değerlendirmede PG düzeyleri normal saptanırsa, 3 yıl sonra yeniden değerlendirilmelidir. Bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı varsa yılda bir kez diyabet taraması yapılması uygundur. Bu hastalar tıbbi beslenme tedavisine önem vermeli ve Tip 2 DM için yüksek riskli olduklarından, düzenli egzersiz yapmalı ve buna teşvik edilmelidirler (62, 107).

GDM öyküsü olan tüm hastalar insülin direncini azaltmak amacıyla yaşam tarzı değişikliği yapmak üzere eğitilmeliler ve diyet-egzersiz programı ile kilo vermeli (62, 107).

İnsülin direncini arttıran ilaçlardan (glukokortikoid, nikotinic asit) mümkünse kaçınılmalıdır (62, 107).

Hiperglisemi belirtileri konusunda uyarılmalı ve ortaya çıkarsa doktora başvurması konusunda uyarılmalıdır (62, 107).

Aile planlaması konusunda eğitim verilmelidir ve daha önceki gebeliklerinde GDM geliştirse düşük doz östrojen-progesteron içeren oral kontraseptif ilaç kullanımı ile korunmaları önerilir. GDM hikâyesi olan anne adayları, planlanan gebeliklerinden önce değerlendirilmeli ve yeni bir gebeliğe uygun glukoz seviyeleri sağlandığında yeni gebeliğe müsaade edilmelidir (62, 107).

GDM'nin takip eden gebelikte tekrarlama ihtimali % 30-69 oranındadır (108). Obezite, ilk gebelikte insülin kullanım ihtiyacının olması, yenidoğan bebeğin doğum ağırlığının yüksek olması ve gebelikler arasında annenin 2 kg'ın üzerinde kilo alması GDM tekrarı için risk faktörlerindedir (108).

Tip 2 DM de açlık hiperglisemisinden önce tokluk hiperglisemisi gelişmektedir (107).

Diyabet patogenezinde hastada önce postprandiyal hiperglisemi gelişir ve daha sonra hem postprandiyal hem de açlık hiperglisemisi ortaya çıkmaktadır (107).

## **2.2. Adipositokinler**

Adipositokinler, doksanlı yılların başlarında, ailenin ilk keşfedilen üyesi olan “leptin” tanımlandığı zaman ortaya çıkarılan adipoz doku-türevi hormonların oluşturduğu

gruptur. Adipoz doku incelenmeden önce sadece bir mekanik bariyer ve enerji deposu bundan nedenle vücuttaki pasif bir doku olarak düşünölmekteydi. Bu sebeple, araştırmalar lipitlerin biyokimyasal önemi ve termogeneizde görevli kahverengi adipoz dokunun üzerinde odaklanmaktaydı (109). Önemli değişiklikler, Friedman grubunun 1994 sonlarında leptini keşfi ile birlikte başladı. (110). Bu keşiften sonra, adipoz doku araştırma konusu olmuş ve adipositokin ailesinin 20 civarında üyesi şimdiye kadar keşfedilmiştir. Adipoz doku tarafından salgılanan ve çeşitli metabolik fonksiyonlarda görev alan bazı adipositokinler Şekil 1 ve Tablo 7' de verilmiştir (111, 112).

Adipositokinler üç farklı grupta sınıflandırılır (113):

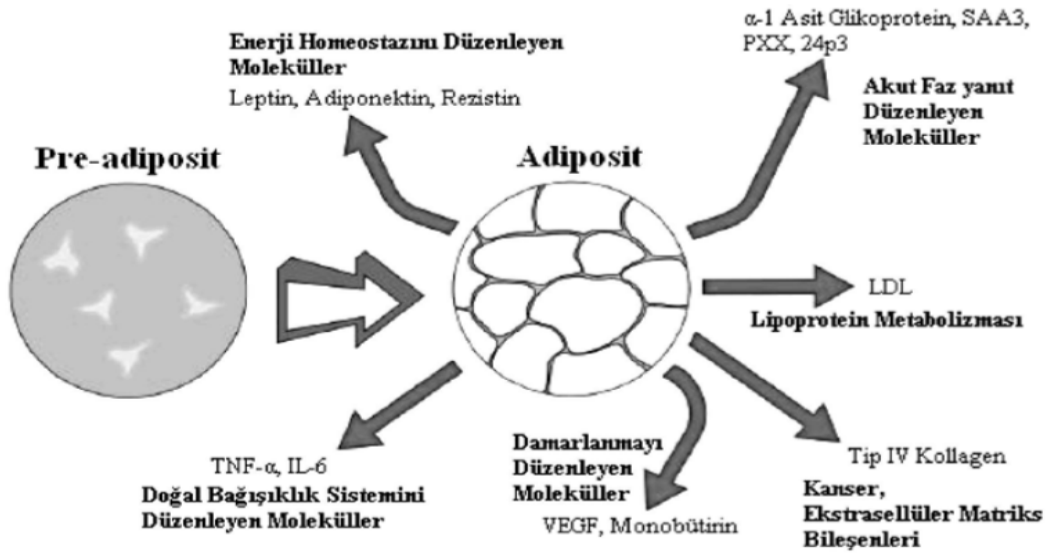
1. Ağırıklı olarak veya yalnızca beyaz adipoz dokunun yağ hücreleri tarafından üretilen hormonlar (örneğin adiponektin ve leptin).

2. Beyaz adipoz dokuda üretilen hormonlar. Fakat adipositler üretimin tek kaynağı değildir ve yağ dokusundaki diğer hücrelerden de üretilebilir, örneğin bağışıklık sistemi hücrelerinden de üretilebilenler (örneğin resistin).

3. Diğer dokularda veya organlarda da adipoz doku üretimiyle eş zamanlı olarak üretilen hormonlar (örneğin TNF- $\alpha$ ).

Adipositokinlerle başka bir sınıflandırması, bunların varsayılan fizyolojik rollerini yansıtmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre, adipositokinler iki gruba ayrılabilir: "insülin direnci-indükleyen faktörler" resistin, TNF- $\alpha$  ve interleukin 6 gibi ve "insülin-duyarlılığı olan faktörler" leptin, adiponektin ve son zamanlarda tanımlanan visfatin gibi (114).

Adipositokinlerin; bağışıklık düzenlenmesi, vasküler fonksiyon ve adiposit metabolizması üzerindeki etkileri olduğu gibi insülin direnci, obezite, hipertansiyonun, metabolik sendrom da dahil olduğu bir dizi klinik semptomlarda ve dislipidemi patogenezinde önemli rolü bulunmaktadır (115). Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık ve ölümün ana risk faktörlerindedir (116). Adipositokin salınımının, endotel ve vasküler fonksiyonları etkileme ve değiştirme yetenekleri; bağışıklık fonksiyonları üzerindeki değiştirici etkileriyle; obezite, hipertansiyon, ateroskleroz ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin mekanizmalarını da açıklayabilir (117, 118).



**Şekil 1.** Adipoz dokudan salgılanan ve çeşitli metabolik fonksiyon gösteren bazı adipokinler (111)

IL-6;interlökin-6, VEGF; Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü, TNF- $\alpha$ ; tümör nekrotik faktör-alfa, LDL; Düşük yoğunluklu lipoprotein, ; alfa, SAA3; Serum amyloid A-3, PXX; protein XX

**Tablo 7.** Adipokinler ve Temel Etkileri

ADİPOİTOKİNLER	ETKİSİ
Hormon sensitif lipaz	Lipid metabolizması
Lipoprotein lipaz (LPL)	Lipid metabolizması
Retinol Binding Protein-4 (RBP-4)	Lipid metabolizması, İnsülin direnci
IL-6	İnflamasyon, ateroskleroz, insülin direnci
TNF- $\alpha$	İnflamasyon, ateroskleroz, insülin direnci
Adipsin	Strese immün cevap
Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1(PAI-1)	Vasküler hemostaz
Anjiotensin	Vasküler hemostaz
Peroksizom proliferatör-aktive reseptörler (PPAR- $\gamma$ )	Lipid metabolizması, inflamasyon ve vasküler hemostaz
C-reaktif protein (CRP)	İnflamasyon, ateroskleroz, insülin direnci
IGF-1	Lipid metabolizması, insülin direnci
Seks hormonları	Lipid metabolizması, insülin direnci
Leptin	Yemek alımı, üreme, angiogenez ve immünite
Adiponektin	İnflamasyon, ateroskleroz ve insülin direnci
Resistin	İnflamasyon, insülin direnci
Apelin	İnsülin direnci
Visfatin	İnsülin direnci

LPL; Lipoprotein lipaz, IL-6; interlökin-6, TNF- $\alpha$ ; tümör nekrotik faktör-alfa, RBP-4; Retinol Binding Protein-4, PAI-1; Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1, PPAR- $\gamma$ ; Peroksizom proliferatör-aktive reseptörler, CRP; C-reaktif protein

Son zamanlarda adipositokinler ile GDM ilişkisini araştıran çalışmalar artmaktadır.

### **2.2.1. Çalışmada Kullanılan Adipositokinler**

#### **2.2.1.1 Adiponektin**

Adiponektin, yağ dokusu tarafından sentezlenen ve 30 kDa byklğnde olan; adipo Q, gelatin binding protein of 28 kDa (GBP28), adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30), ve adipose most abundant gene transcript 1 (apM1) olarak da bilinir. 1990'lı yılların ortalarında keşfedilmiş bir plazma proteindir (119). Adiponektin adipoz dokudan salgılanır ve dolaşımda en yüksek düzeyde bulunur, metabolik sendromda kilit rol oynar (120). Sentezlendikten sonra biyoaktivasyonu için gerekli olan hidroksilasyon ve glikolizasyon aşamalarından geçmekte ve dolaşımda birkaç değişik izoformu bulunmaktadır:

1. Düşük molekül ağırlıklı (LMW) trimer
2. Orta molekül ağırlıklı (MMW) hegzamer
3. Yüksek molekül ağırlıklı (HMW) oligomer

Farklı adiponektin oligomerlerinin farklı biyolojik etkileri vardır. Özellikle insülin duyarlılığı ve antidiyabetojenik etkisi yüksek molekül ağırlıklı (HMW) izoformu ile ilişkilidir (121, 122).

Adiponektin plazmada 2-30  $\mu\text{g/ml}$  seviyesinde bulunur ve antidiyabetojenik, antiaterosklerotik ve anti-enflamatuvar bir proteindir. Yağ hücresinden salınımı düzenleyen esas olarak inslidir. Bilinen en önemli görevi insülin duyarlılığının düzenlemesine katkıda bulunmaktır. Adipositler, adiponektinin en önemli kaynağı olmasına rağmen, obez insanlarda leptin gibi, adiponektin düzeylerinde artış olmamaktadır. Aksine, obezlerdeki adiponektin düzeyleri düşük ve anoreksiya nervozalı hastalarda yüksek olarak tespit edilmiştir. Tip 2 DM hastalarında adiponektin düzeyleri anlamlı olarak azalmıştır. İnsülin direnci durumu ile düşük adiponektin düzeyleri arasındaki bağlantı net değildir. Obez hastalarda “beyaz yağ dokusundan” salgılanan TNF- $\alpha$  adiponektin üretilmesini ve salgılanmasını baskılar (123).

Diğer taraftan adiponektin de TNF- $\alpha$  üretim ve aktivitesini azaltır. Endotoksin indüksiyonu yapılan farelerde, adiponektin ile makrofaj kaynaklı TNF- $\alpha$  düzeyleri dşrlmştir. Aynı zamanda, IL-1 reseptör antagonisti olması ve anti-inflamatuvar özelliğe sahip olan IL-10 indüklemesi ve IL-6'yı azaltması adiponektinin anti

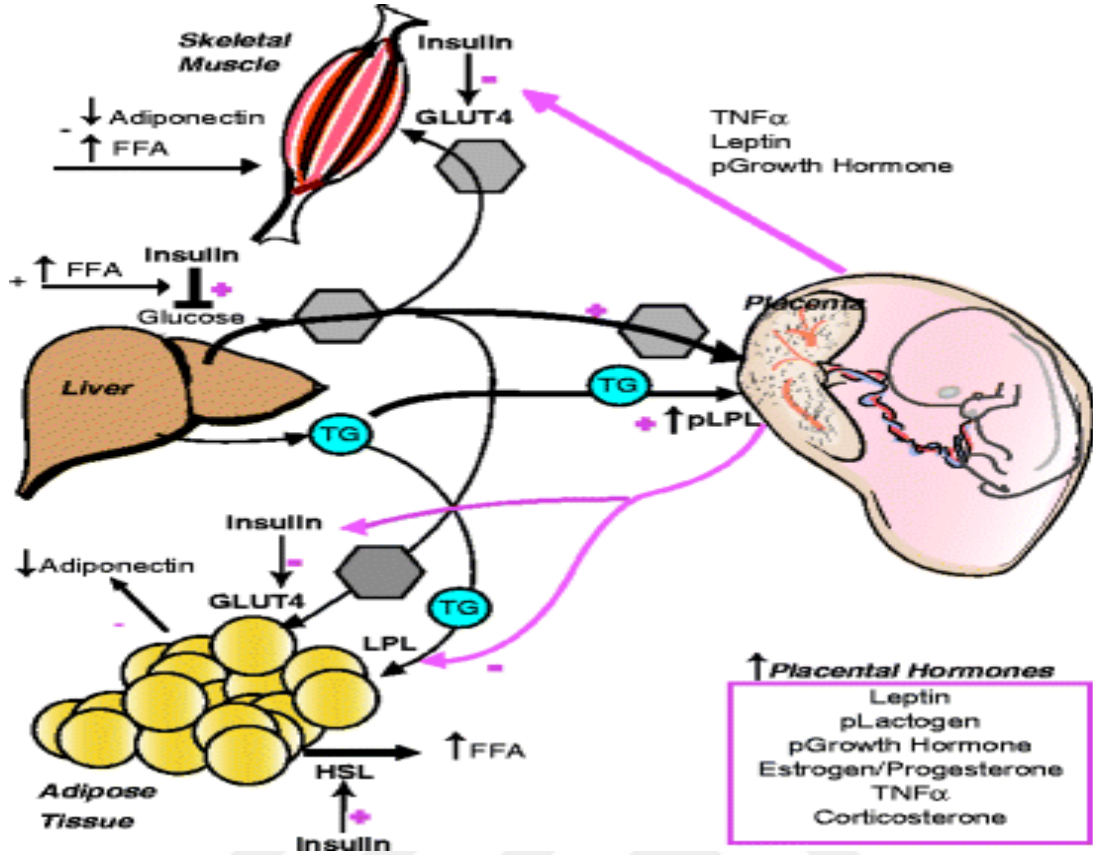


inflatuvar etkisini desteklemektedir. Endotelyal adhezyon molekülleri İnter Sellüler Adezyon Molekülü-1 (ICAM-1), Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü-1 (VCAM-1) ve E-selektin ile ilişkisini inhibe eder ve TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinler ile ilişkiyi tetikler. Adiponektin, VCAM-1 ve ICAM-1 fonksiyonlarını anlamlı derecede azaltır. Ayrıca adiponektin, visfatin ve resistin gibi insülin duyarlılığını düzenleyen ve beyaz yağ dokusundan salgılanan çok önemli hormonların salgılanmasında önemli role sahiptir (124).

Plazma adiponektin düzeylerinin VKİ, vücut yağ yüzdesi, açlık insülin konsantrasyonu, plazma trigliserit düzeyi, TNF- $\alpha$  ve leptin ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (125).

Adiponektin karaciğerde insülin duyarlılığını artırarak, yağ asidi serbestleşmesini azaltır, yağ asidi oksidasyonunu artırır ve glukoneogenezi de inhibe ederek glukoz üretimini azaltır. İskelet kasına glukoz alımını artırarak glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Glukoz klirensini artırarak plazma glukoz düzeylerinde azalmaya yol açar. Haliyle adiponektin karaciğer ve kasta insülin duyarlılığını artırıcı etkisi mevcuttur (Şekil 2) (126). Ayrıca antiinflamatur özelliği de vardır. Thiazolidinedione (TZD), adiposit diferansiasyonu ve birçok adiposit gen ekspresyonunu düzenleyen PPAR $\gamma$ 'nın spesifik sentetik aktivatörüdür. İnsülin direnci olan tip 2 DM hastalarının TZD tedavisi ile plazma adiponektin seviyelerinin yükseldiği izlenmiştir. TZD'nin bu etkisini adiponektin geninin promotor aktivitesini artırarak yaptığı gösterilmiştir (127). Adiponektinin ayrıca endotelyal NO yapımını artırarak ya da adezyon moleküllerinin ekspresyonunu module etmek aracılığıyla vasküler koruyucu özelliği de mevcuttur (128).

GDM'de serum adiponektin düzeyleri normal gebelere oranla daha düşük saptanmıştır (9, 121). Yüksek molekül ağırlıklı (oligomer) adiponektinin total adiponektine oranının doğum kilosunu belirleyen bağımsız bir değişken olduğu gösterilmiştir (129). GDM'de maternal dolaşımdaki adiponektin seviyeleri insülin ve açlık glikoz konsantrasyonları ile negatif bağlantı göstermektedir (Şekil 2) (130).



Şekil 2. Adiponektinin GDM patofizyolojisindeki rolü (131)

TG; Trigliserit, FFA; Serbest Yağ Asidi, GLUT-4; Glukoz Transporter-4, LPL; Lipoprotein lipaz, HSL; Hormon Sensitif Lipaz, TNF- $\alpha$ ; Tümör Nekrotik Faktör-alfa, LPL; Plesantal Lipoprotein lipaz

### 2.2.1.2. İrisin

İrisin enerji metabolizmasını, beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü indükleyen ve böylece kimyasal enerjiyi ısıya dönüştüren yeni keşfedilmiş egzersiz aracıklı bir miyokindir. Bostrom ve ark. Egzersizin PPAR- $\gamma$  ko-aktivatör-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ )'yı stimüle ettiğini açığa çıkarmıştır (131). PGC-1 $\alpha$  kendi alt hedefi olan fibronektin tip 3 alan içeren 5 (FNDC5)'i upregüle eder ve sonrasında N-terminali kopar, 112 aminoasit peptidi olan irisin oluşur. İrisin Uncoupling protein 1 (UCP1) ve Cidea'nın mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonunu arttırarak öncelikle subkutan ve viseral yağ dokusunun kahverengileşmesine sağlar böylece termogenezi indükler. Ancak Wu ve ark subkutan yağlı dokunun sadece bir bölümünün -bej doku-klasik beyaz ya da kahverengi yağ dokusunun özelliklerini göstermediğini bildirmişlerdir (Şekil 3) (132). Kahverengi yağ dokusu termogenez için enerji sağlayan dokudur. Bu nedenle kahverengi yağ dokusunda mitokondrial yağ asit beta oksidasyon

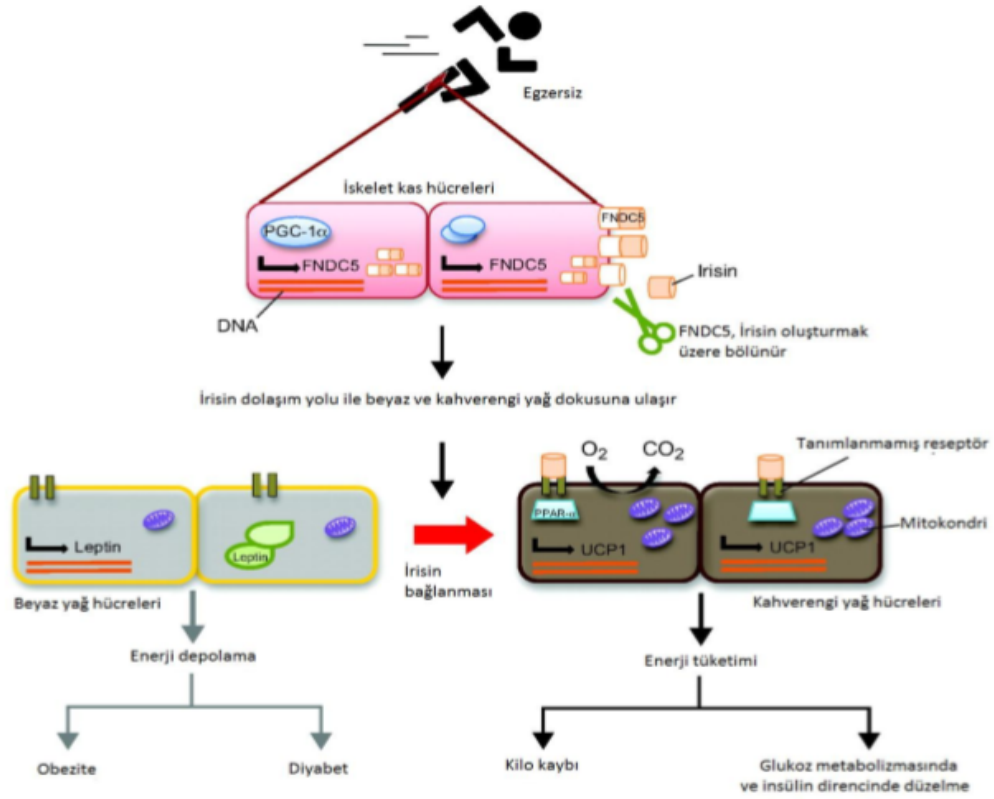
enzim seviyeleri çok yüksektir (Şekil 3) (133). Vücutta kahverengi yağ doku miktarının artışı kilo kontrolünü ve enerji dengesinin korunmasını sağlamaktadır. Ayrıca beyaz yağ hücrelerinin proinflamatuvar özellikteki adipokin salınımının da azalmasını ve bu yol ile obeziteye bağlı gelişen kronik inflamasyonun baskılanmasını sağlamaktadır.

Diyabet ve kardiovasküler hastalıkların patofizyolojisinde oldukça önemli rol oynayan insülin direnci ve kronik inflamasyonun kontrol altına alınabilmesinde PPAR gama co-aktivatörü olan PGC1 alfanın oldukça kritik bir önemi vardır. İrisin, PGC1 alfa aktivasyonu ile kas dokusundan salınan ve kas ile yağ doku arasında mesajcı rolü olan bir moleküldür. Yapılan bir çalışmada yeni tanı almış diyabetik hastalarda irisin düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (134). Gelecekte obezite ve obeziteyle ilişkili metabolik hastalıklarda irisin terapötik etkinlikte kullanılabilineceği öngörülmektedir.

Obez erişkinler arasında, 10 hafta egzersiz antrenmanı, hasta FNDC5'in ve PGC-1 alfa'nın mRNA ekspresyonunu arttırabilir ve dolaşımda irisini arttırabilir. Çalışmada, irisinin fiziksel aktivitenin bazı pozitif etkilerine katkıda bulunabildiğini de öne sürmüştür (10).

GDM'li hastalarda irisinin araştırılması çoğu bilim adamının ilgisini çekmiştir. Yüksel ve ark. 20 GDM'li kadın ve 20 GDM'siz gebe kadından oluşan bir vaka-kontrol çalışması yapmıştır. Maternal serum irisin düzeyleri GDM'li kadınlarda doğum esnasında kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin olarak daha düşükmüş, ancak kord kanı irisin düzeyleri belirgin farklı değilmiş (135). Kuzmiki ve ark. serum irisin konsantrasyonlarının normal glukoz toleransına sahip hastalara nazaran GDM'li lilerde belirgin olarak daha az olduğunu bulmuştur; fakat doğumdan 3 ay sonra bu belirgin fark kaybolmuştur (136). Ancak diğer iki çalışma ihtilafli sonuçlar kaydetmiştir Elbert ve ark. GDM'li hastalarda dolaşan irisin düzeylerinin sağlıklı, gebe, gestasyonel yaş eşleştirilmiş kontrollere göre doğumdan sonra belirgin olarak daha yüksek olduğunu fakat gebelik boyunca değişmediğini bulmuştur (137). Piva ve ark. elektif C/S yapılan gebelerde çalışmıştır, obez ve GDM'li subjelerde açlık serum irisininin kontrollere göre, VKİ, lipid ve kan şekere göre düzeltildikten sonra belirgin olarak daha yüksek olduğunu kaydetmiştir (138).

Çalışmalardaki tutarsızlıklar, değişik popülasyonların çalışmalarda analiz edilmesine plazma irisin düzeylerini etkileyebilecek şekilde metabolik hastalıkları olan obez hastaların kapsanmasına bağlı olabilir.



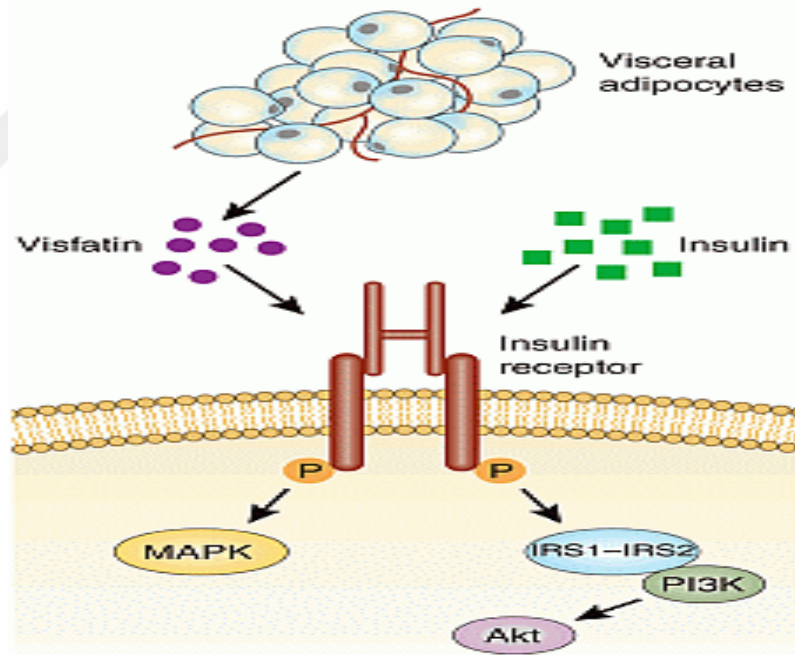
**Şekil 3.** Egzersiz ile indüklenen PGC-1 ve irisinin yağ dokusu üzerine olan etkileri (139)

PGC-1 $\alpha$ ; PPAR- $\gamma$  ko-aktivatör-1 $\alpha$ , FNDC5; Fibronektin Tip 3 Domain İçeriği 5, DNA; Deoksiribo Nükleik asit, PPAR- $\gamma$ ; Peroksisom proliferatör-aktive reseptörler, O<sub>2</sub>; Oksijen, CO<sub>2</sub>; Karbondioksit, UCP1; Uncoupling protein 1

### 2.2.1.3. Visfatin

Son yıllarda adipoz dokunun vücuttaki en büyük endokrin organ olduğu ve metabolik olarak aktif birçok hormon salgıladığı anlaşılmıştır. Adipokinler veya adipositokinler, adipoz doku tarafından üretilen hormonlardır. Adiponektin, leptin, rezistin, tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), plazminojen aktive edici faktör-1 (PAİ-1), interlökin-6 (IL-6) ve adipsin bunlardan birkaçıdır. Visfatin 2005 yılında bu listeye eklenen Fukuhara ve arkadaşlarının bulunduğu yeni bir adipokindir (140). Obezlerde karın içindeki organların çevresindeki yağ depolanması ile ilgili çalışmalar ve adipokinlerin bulunması dikkatleri bu bölgeye çekmiştir. Metabolik sendromda visseral yağ doku artışı, TNF- $\alpha$  ve diğer proinflamatuvar adipokinlerin sekresyonunun artışı, diğer yağ dokulardan salınan antidiyabetik ve antiinflamatuvar adipokinlerin sekresyonunda azalma görülmektedir (140). Fukuhara ve arkadaşları, visseral ve subkutanöz yağ doku üzerinde çalışarak yeni

bir molekül elde etmişlerdir. Bu yeni molekül visseral yağ dokusunda fazla bulunmaktaydı. Visseral, fat ve insülin sözcüklerinden esinlenerek “vis-fat-in” ismi konulan bu molekülün aslında Pre B hücreleri koloni çoğaltıcı faktörü (PBEF) aynı olduğu anlaşılmıştır (12, 140). Visseral yağ dokudan izole edilen PBEF ve diğer bir ifade ile visfatin 52 kD ağırlığındadır. Özellikle kemik iliği, karaciğer ve kas dokusunda eksprese edilir (12). Visfatin, insülinomimetik etkisini doza bağımlı olarak gösterir, plazma insülin seviyelerinden etkilenmez. İnsülinin kas ve yağ dokudaki glukoz transportu üzerine olan etkisine benzer etki yaparak; hepatik glukoz üretimini inhibe etmektedir (12, 140). İnsülinin farkı, insülin reseptörlerinin farklı alanlarını farklı yoldan aktive etmesidir. Hücre kültürü çalışmalarında visfatin tedavisinin adiposit ve miyositlerde glukoz alımını arttırdığı ve hepatositlerden de glukoz salınımını suprese ettiği gösterilmiştir (Şekil 4) (12, 140). Visfatin insülin reseptörlerine insülinle yarışmadan bağlanmaktadır. Her iki protein insülin reseptörüne farklı bölgelerden bağlanmaktadır (Şekil 4) (140).



**Şekil 4.** Visfatin etki mekanizması (141)

P; Fosfor, MAPK; Mitogen-activated protein kinase, IRS1; Insulin receptor substrate 1, IRS2; Insulin receptor substrate 2, PI3K; Phosphoinositide 3-kinase, Akt; Protein Kinaz B

Rekombinant visfatin, farelere akut olarak intravenöz (İV) uygulandığında, plazma glukoz seviyelerini 30 dakika içinde belirgin düşürmektedir. Obez farelerde, adenovirüs vektörü ile plazma visfatin seviyelerinin iki katına ulaşıldığında plazma

glukoz ve insülin konsantrasyonlarında düşmeye sebep olmuştur. Buradan visfatinin, insülin sinyalinin insülinden farklı bir şekilde insülin reseptörü (İR) üzerinden aktive ettiğini göstermişlerdir (12). Bu durum doz bağımlıdır ve plazmadaki insülin seviyelerinde değişikliğe neden olmamaktadır. İnsüline dirençli obez farelere visfatin İV olarak verildiğinde plazma glukoz seviyelerinde belirgin düşme görülmektedir. Visfatinin etkisi insülin enjeksiyonundan sonraki etkiye benzemektedir (12). Visfatinin adiposit diferansiyasyonu üzerine olan etkisi de araştırılmış ve insülin gibi glukozdan trigliserid sentezini arttırarak ve yağ depolarından preadipositler içine trigliserid birikimini indüklediği görülmüştür (12, 140). Visfatin tedavisi, peroksizom proliferatör-aktif edici reseptör gamma (PPAR- $\gamma$ ), yağ asit sentaz (FAS), diaçilgliserol- O -açıltransferaz-1 (DGAT-1), adipoz P2 (aP2) ve adiponektin gibi adipoz belirteçleri kodlayan genlerin ekspresyonunu arttırır (12). Visfatinin insülin sinyali üzerindeki etkisi araştırılmış ve farelerde yapılan çalışmada karaciğerde İR, insülin reseptör substrat-1 (İRS-1) ve İRS-2'nin tirozin fosforilasyonunu indüklediği gösterilmiştir. Bu etkisi de insüline benzemektedir. Bunların yanı sıra insülin ve visfatin arasında bazı farklılıklarda vardır. Plazma visfatin düzeyi açlık veya beslenme durumuna göre değişiklik göstermez; ancak plazmadaki düzeyi, açlık halinde insülinin % 10'u, tokluk halinde ise % 3'ü kadardır (12, 140). Visfatin, plazma glukozunu düşürmede fizyolojik rol almakta ancak düşük konsantrasyonlarda bulunmasından dolayı dağılım da küçüktür (12). İnsülin ile ilgili diğer biyolojik etkilerde özellikle metabolik sendromdaki visseral yağ dağılımı üzerine olan etkileri ile diyabet tedavisinde gelecek vaat edecek gibi görünmektedir (12, 140). Haider ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, visfatin konsantrasyonlarının sağlıklı nonobez kişilerde visseral yağ doku miktarı ile korele olduğunu bulmuşlardır. Morbid obezlerde kilo verdikten sonra daha önce yüksek olarak bulunan visfatin konsantrasyonları azalmaktadır. Visfatin konsantrasyonları kan glukoz ve insülin seviyelerinden etkilenmektedir. Aynı çalışmada, visfatinin dinlenme anında salındığı gösterilmiştir. Bazal plazma visfatin konsantrasyonları, hiperinsülinemi veya somatostatinden etkilenmemektedir. Hâlbuki insülin klemp tekniğinde ise pankreatik insülin ekskresyonu baskılanmaktadır. Buna karşın hiperglisemi, visfatin konsantrasyonlarını arttırmakta bunu da hiperinsülinemi veya somatostatini önlemektedir (142). Adiposit kültürlerinde visfatin salınımı üzerine glukozun çok az bir etkisinin olduğu, ortamda insülin varlığında ortaya çıktığı ve insülin reseptörleri bloke olduğunda bu etkinin tamamen kaybolduğu görülmüştür. Visfatin seviyesi glukoz

homeostaz belirteci olarak değerlendirilebilir. Bu konu visfatin ekspresyonu ve salınımının obezlerde ve Tip 2 DM'lilerde artmış olduğunun gösterilmesi ile desteklenmiştir. Bu tip bireylerde plazma konsantrasyonları sağlıklı gençlerden daha yüksektir. Gençlerde bu düzey  $<1,0$  ng/ml olarak bildirilmekle beraber yaşlı bireyler için herhangi bir referans olmadığı gibi yaşla arttığı bilinmektedir (142). Başka bir çalışmada ise Tip 2 DM ve nondiyabetiklerde plazma visfatin, adiponektin ve rezistin düzeyleri ölçülmüş ve komplike olmamış Tip 2 DM'lilerde visfatin düzeylerinin yüksek, adiponektin düzeylerinin düşük ve rezistin de ise fark olmadığı bulunmuştur (143).

İnsülin direnci, obezite, inflamasyon, kardiyovasküler hastalıklar ve adipositokinlerin sekresyonu ile ilişkili bir olaydır (144). Mastorakos ve arkadaşları ise obez olmayan normal gebelerde insülin rezistansı ile adipositokinlerin ilişkisini araştırırken gebelik 1. trimestirden 3. trimestire doğru ilerlerken, insülin rezistansında ilerleyici bir artış ve insülin sensitivitesinde ise azalma olduğunu göstermişlerdir (145). 1. ve 2. trimestir arasında, annenin plazma visfatin konsantrasyonları  $\beta$  hücre sekresyonu indekslerine paralel olarak artmaktadır. Visfatin düzeyi ile 1. trimestirde yağ kitle yüzdesi, kalça çevresi arasında negatif korelasyon vardır ve bu negatif korelasyon 2. ve 3. trimestirde kaybolmaktadır. Bu durum insülin rezistansının gebeliğin ilerlemesiyle visfatin seviyesindeki artışla kısmen kompanse olduğunu düşündürmektedir. 1. ve 2. trimestirdeki visfatin konsantrasyonu 2. trimestirdeki insülin sensitivite indeksinin (ISI) belirteçidir. Total vücut yağı yüzdesi ile negatif birlikteliği vardır. Visfatin ile ISI arasındaki birlikteliğin 2. trimestirden sonra değişmesi plasenta gibi adipoz doku dışında başka bir dokudan visfatin üretimine bağlı olabileceğini düşündürmektedir (145). Krzyanowska ve arkadaşları, GDM'de visfatinin yerini değerlendirmek için GDM'li gebeler ve sağlıklı gebe kontrol gruplarıyla çalışma yapmışlardır (144). Bu çalışma GDM ve sağlıklı kontrol grubunda visfatin ile yapılan ilk çalışmadır. Visfatin seviyesi gebelik boyunca ve GDM'li hastaların doğumundan 2 hafta sonra da yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada açlık plazma glukozu, insülin, insülin direnci ve VKİ ile visfatin arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (144).

Visfatin, insan plasenta dokusunda, amniotik epitel, mezenkimal hücreler, koryonik sitotrofoblastlar ve parietal desidüadan eksprese edilmektedir. İnflamatuar sitokin olan TNF- $\alpha$  plasenta hücrelerinde, visfatin ekspresyonunu arttırmaktadır. Koryonik inflamasyon, TNF- $\alpha$  konsantrasyonunun yüksekliği GDM'li kadınlarda

mevcuttur. Buna göre GDM’de plasenta kaynaklı visfatin yüksekliği olduğu, deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (144). GDM’li kadınlarda visfatin konsantrasyonunun yüksekliği hedef dokuda visfatin etkisinin bozulmasını, biyosentezin disregulasyonunu veya hiperglisemiye cevabı yansıtabilir. Hamilelik sırasında visfatindeki artış bu faktörlerin saldırganlığına neden olabilir (144). Doğum sonrası insülin seviyesi azalır ve glukoz metabolizması normale döner fakat visfatin seviyelerinin yüksek seyretmeye devam etmesi, insülinden farklı bir yolla yönetildiğini düşündürmektedir. İnflamatuar stimuluslar, IL-1 $\beta$  veya TNF- $\alpha$  nötrofillerde visfatin ekspresyonunu indüklemektedir. Doğum olayı da inflammatuar bir olay olup, interlökin seviyeleri artmıştır. Doğum sonrası GDM’li kadınlarda inflammatuar belirteçler GDM olmayan kadınlardan yüksek düzeyde bulunmuştur (144).

#### 2.2.1.4. Resistin

Resistin sisteinden zengin 12,5 kDa ağırlığında bir adipokindir. Antidiyabetik ilaç TZD’lerin mekanizması araştırılırken bulunmuştur. İnsanda 19. kromozomda olduğu tespit edilmiştir. Resistin, “resistin like molecules” (RELM) denilen bir protein ailesine aittir. Obezite ve tip 2 DM ile bağlantılı periferik sinyal molekülü olan yeni bir polipeptit bir hormondur (146).

Resistin ekspresyonunu yaşlanma, hiperglisemi, GH, steroid hormonlar ve nöropeptit-Y arttırırken, açlık, insülin, somatotropin, tiroid hormonlar, endotelin-1 (ET-1), “peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ ” (PPAR $\gamma$ ) ise azaltmaktadır. IL-6, TNF- $\alpha$ , lipopolisakkaritler ve cinsiyetin arttırıp arttırmadığı konusunda tartışmalı bilgiler vardır (Tablo 8) (146).

**Tablo 8.** Resistin ekspresyonunu arttıran ve azaltan faktörler

<b>Resistin ekspresyonunu arttıran faktörler</b>	<b>Resistin ekspresyonunu azaltan faktörler</b>	<b>Tartışmalı etkisi olan faktörler</b>
Büyüme hormonu	Açlık	IL-6
Hiperglisemi	İnsülin	Cinsiyet
Steroid hormonlar	Tiroid Hormonlar	TNF- $\alpha$
Nöropeptit-Y	Somatotropin	Lipopolisakkarit
Yaşlanma	Endotelin-1, epinefrin, PPAR- $\gamma$	

TNF- $\alpha$ ; Tümör Nekrotik Faktör-alfa, PPAR- $\gamma$  ; peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , IL-6; İnterleukin-6,

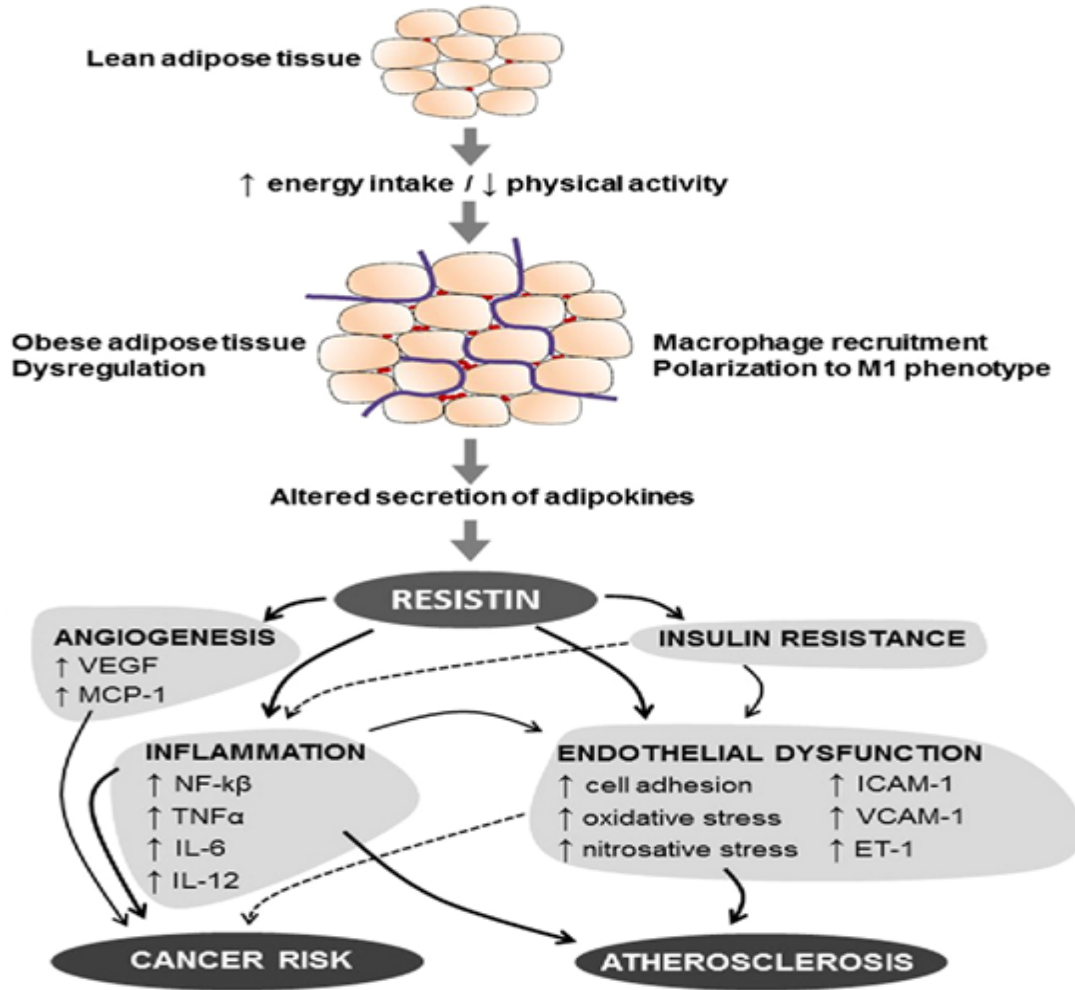


Kemirgenlerde resistin üretiminin yağ dokusuna özgü olduğu gösterilmişken insanlarda resistin sadece yağ dokuya özgü olmadığını insanlarda asıl kaynağının makrofajlar olduğu tespit edilmiştir (147). Adipositler, mononükleer hücreler, kas hücreleri, plasenta ve pankreas adacık hücrelerinde de resistin sentezlenebilmektedir (148-151).

Resistinin, insan makrofajlarında sentez edildiğinin tespit edilmiş olması inflamatuvar durumlarla ilişkisi olduğu ileri sürülmektedir. Resistin, damar duvarında “İntercellular Adhesion Molecule-1” (ICAM-1) ve “Vascular Cell Adhesion Molecule-1” (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerinin üretimini arttırdığından vasküler endotel hücrelerinde direkt proinflamatuvar etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (Şekil 5) (152).

Resistinin glikoz metabolizmasına etkili insülin antogonisti gibi çalışan bir hormon olarak görev yaptığı düşünülmektedir. İnsanlarda resistinin hücresel düzeyde iki önemli etkisi olduğu; birincisinin direkt olarak insan adipositlerinde farklılaşmayı engelleyerek obezite ile beraber DM gelişimine katkıda bulunduğu, diğerinin ise abdominal deri altı yağ dokusunda resistin mRNA düzeyinin yüksekliğine bağlı olarak insülin direncine yol açtığı iddia edilmektedir. Ancak tip 2 DM ve insülin direnci üzerine etkileri tartışmalıdır (153). Yapılan bir çalışmada serum resistin seviyesi ile insülin direnci arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir (14).

Resistin insan plasentasından da salgılanır ve gebelik ilerledikçe serumdaki miktarı artar, üçüncü trimesterde en yüksek seviyeye ulaşır (149). Resistin seviyelerinin artması, geç gebelik döneminde ortaya çıkan azalmış insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğu ve fetüs gelişimini kontrol ettiği düşünülür. Bu nedenle gebelik boyunca insülin direncinde rol oynadığı düşünülmektedir (154). Bununla birlikte GDM’de ve postpartum dönemde serum resistin seviyelerindeki değişim net olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalarda serum resistin seviyelerinin 2. ve 3. trimesterde GDM’de normal gebelere oranla daha yüksek olduğu bulunmuş ve GDM’de doğum öncesi anlamlı olarak yüksek olan serum resistin seviyelerinin doğumdan sonra düştüğü izlenirken bazı çalışmalarda da doğum sonrası da yüksek bulunmuştur (155, 156). Sonuç olarak resistin ile obezite, insülin direnci, diyabet gibi durumlar arasında kesin bir ilişki ortaya konmuş değildir.



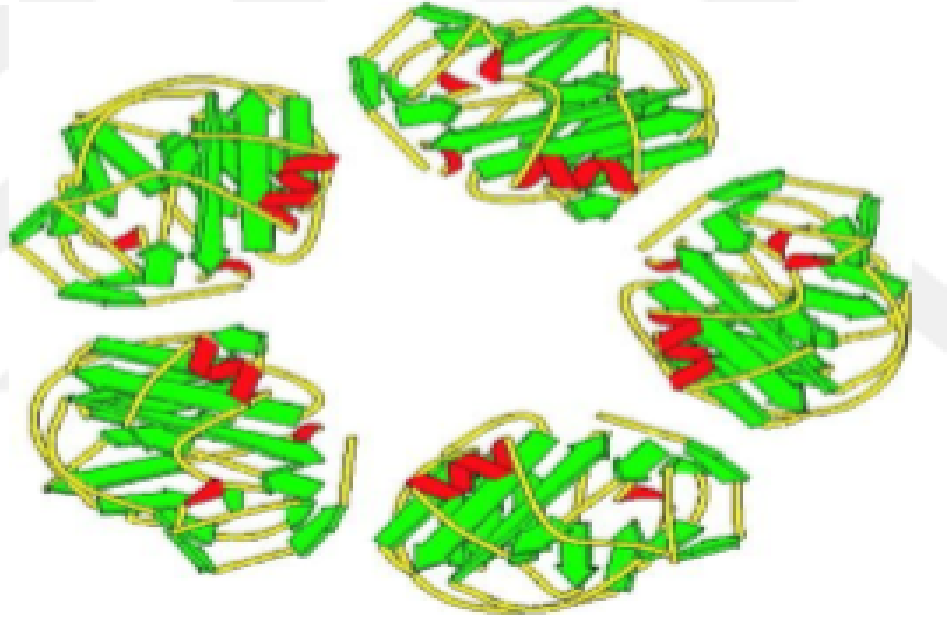
**Şekil 5.** Resistinin patofizyolojisi

VEGF; vascular endothelial growth factor, ET-1; endothelin-1, IL; interleukin, ICAM-1; intercellular adhesion molecule-1, MCP-1; monocyte chemotactic protein-1, TNFα; tumor necrosis factor α, NF-κB; nuclear factor-kappa, VCAM-1; vascular cell adhesion molecule-1

#### 2.2.1.5. C-reaktif Protein

CRP, 206 aminoasitten oluşan beş eşit alt birimden oluşan 125000 molekül ağırlıklı bir proteindir. Bu şekilde beş alt ünitelerden oluştuğu için bu proteine pentaksinler de denilmektedir. Bu ünitelerin, her biri birbirine non-kovalent olarak bağlıdır (Şekil 6) (157). Bu protomerlerin her biri, siklik pentamerik simetrik yapıda olup, halka şeklinde bir konfigürasyona sahiptir. Her bir ünitenin, kalsiyum iyonuna ve fosfokolin rezidülerine yüksek afinitesi bulunmaktadır. Bundan dolayı, CRP'nin bu aktif yerleri, modifiye olmuş ve olmamış plazma lipoproteinlere, fosfolipidlere ve ilgili bileşiklere, küçük nükleer ribonükleoprotein partiküllerine, glikanlara ve mantar, parazit, bakteri gibi diğer mikroorganizmalara bağlanmasını sağlamaktadır. Bunların yanı sıra, hasara

uğramış hücre artığındaki fosfokolin ve fosfolipitlere bağlanmaktadır (158). Akut faz proteinler sınıfına ait olan bu molekül, doku hasarı ve infalamasyona yanıt olarak tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-6 (IL-6)'nın stimülasyonu sonucu karaciğerden salınır ve inflamatuvar aktivitenin devamına yardım eder. Bağışıklık sisteminin Kompleman bileşeni 1q (C1Q) komplemant parçasını etkinleştirmek için, makrofajlar ve yağ hücreleri tarafından aktive olunan CRP, ölü veya ölmekte olan hücrelerin yüzeyindeki fosfokoline bağlanmaktadır. CRP, zarar görmüş olan hücrelerin yüzeyinde eksprese olan fosfokoline ve bunun yanı sıra bakteri, parazit ve mantarlarda üzerinde mevcut olan monosakaritlere ve polisakaritlere bağlanmaktadır (159). Pnömonokların C polisakkaritine bağlanma yeteneği nedeniyle C -reaktif protein olarak adlandırılır. CRP inflamasyonun nonspesifik göstergesi olmasının yanı sıra enfeksiyon, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durum bu proteinin düzeyinde artışa yol açar (16).



**Şekil 6.** Şerit diyagram şeklinde CRP'nin moleküler yapısı

İlgili gen, kromozom 1 üzerinde bulunmakta olup; değişik CRP seviyelerine sahip üç adet polimorfizm tanımlanmıştır (160, 161). Henüz tanımlanmamış olsa da, genotip spesifik risk gruplaması, gelecekte kardiyovasküler risk taşıyan kişilerin saptanmasında kullanılabileceği öne sürülmektedir (162).

CRP seviyeleri düşük olan bireylerle kıyasla, 3 mg/L'den büyük olan bireylere göre diyabet gelişme riski 4-6 kat daha düşüktür. Bu protein diyabet, obezite, kalp hastalıkları ve kronik inflamatuvar aralarındaki ilişkiyi gösteren biyobelirteçtir (163).

Sağlıklı yetişkin bireylerde, gün içerisinde plazma düzeyi sabit olup, çok az değişiklik göstermektedir. Bu kişilerde ortalama serum CRP konsantrasyonu 1 mg/L'dir. İleri yaşla birlikte CRP'nin normal kişilerde değeri 2,0 ml/L'ye çıkar. CRP kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksektir. Sağlıklı insanların %90'ında CRP<3,0 mg/L olarak tespit edilmiştir (164). CRP düzeylerinin, yaş ile pozitif korelasyon gösterdiğini, daha ileri yaşlarda normal kişilerde bu seviyenin ise artarak 2,0 mg/L'ye kadar çıkabileceği bildirilmektedir (165). Ayrıca kadınlara kıyasla, bu seviyenin erkeklerde biraz daha yüksek olduğu yayında bildirilmektedir (166). Sağlıklı bireylerin hemen hemen çoğunda CRP<3,0 mg/L olarak verilmektedir. CRP, normal bireylerde bu kadar düşük düzeylerde iken, herhangi bir inflamasyon durumunda CRP>500 mg/L gibi yüksek düzeylere çıkabilmektedir. Bazen bu artış 10.000 kattan fazla olmaktadır (167). Doku hasarı ve inflamatuardan sonra serum CRP düzeyi kısa sürede yükselmeye başlayıp, 48 saat sonra en yüksek seviyeye ulaşır. Bu akut faz reaktanının yarı ömrü 19 saat olup, inflamasyon bittikten sonra düzeyi 3-7 günde tekrar normal düzeye inmektedir. Dolaşımdaki CRP'nin hemen hemen tamamı hepositlerden salgılanır (168).

Son zamanlarda, CRP'nin lipozom ve lipoproteinlere de bağlandığı, böylece LDL ve VLDL'nin yapısına girdiği ileri sürülmektedir (169). Yine, CRP'nin okside LDL ve fosfolipidlere bağlandığı, ancak bunların doğal formlarına bağlanmadığı gösterilmiştir (170).

CRP'nin "proaterojenik" özelliğinin olduğu bildirilmektedir. Örneğin, CRP'nin endotel hücrelerini uyararak, adezyon moleküllerinin (adezyon molekülü-1, vasküler adezyon molekülü-1), selektinlerin ve monosit kemotaktik protein-1'in ekspresyonunu artırdığı (171, 172); ayrıca endotelial nitrik oksid (NO) sentezini baskıladığı ve NO sentaz mRNA'sını destabilize ettiği bildirilmektedir (173). Nekrotik ve apoptotik doku hücrelerinin temizlenmesini sağlayarak, hasarlı dokunun işlev ve yapısının onarımına katkı sağlamaktadır. Ancak, bağışıklığın diğer elemanları gibi faydalı etkilerinin yanı sıra zararlı etkileri de vardır. Bundan dolayı, CRP, son zamanlarda aterogenez ve miyokard infarktüsünde doku hasarı ile sıkça ilişkilendirilmektedir (174, 175).

CRP laboratuvarında, doku hasarını gösteren duyarlı kalitatif ve kantitatif test olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Doku hasarının oluş nedenini ve hastalığın etyolojisini belirtmeyen nonspesifik bir testtir. Doku hasarı ile giden sistemik lupus eritamatozus (SLE) gibi bazı hastalıklarda CRP yeterli yükselme göstermeyebilir. Ancak ciddi enfeksiyonların oldukça güvenilir bir indikatörüdür (176).

CRP uzun zamandır bilinen en duyarlı akut faz reaktanlarından biridir. Plazma düzeyi myokard infarktüsü, travma, stres, enfeksiyon, inflamasyon, neoplastik proliferasyon ve cerrahi sonrası dramatik olarak artar. CRP'nin belirlenmesi organik hastalıkların taranmasında, inflamatuvar hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde, lösemi, cerrahi sonrası veya SLE de araya giren enfeksiyonların plazma düzeyinde sekonder artış saptanmasında ve bakteriyolojik inceleme için örnek alınımının güç olduğu neonatal septisemi ve menenjit takibinde klinik olarak yararlıdır (177).

CRP'nin mevsimle, diürenal ritimle, açlık veya toklukla düzeyi değişmez. Ayrıca CRP'nin ölçümü immünglobulin seviyelerinden, eritrositlerin şekil ve sayısından ve renal fonksiyonlardan etkilenmez. Ancak karaciğer yetmezliği olanlarda karaciğerden sentezlendiğinden beklenenden daha az yükselebilir (178).

Yapılan çalışmaların, açlık glukozun CRP düzeyi ile kuvvetli pozitif ilişkili olduğu ve bozulmuş glukoz toleransı olan olgularda da CRP düzeylerinin belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir (17).

CRP; diyabet, metabolik sendrom ve obezite de hs-CRP olarak değerlendiren çalışmalarda diyabet (179, 180) ve metabolik sendromda (181) klinik olarak prognostik bilgiler vermektedir. Obezitede, adipoz dokudan salgılanan IL-6'nın hs-CRP' nin artışına neden olduğu ileri sürülmektedir (182, 183).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda prospektif olarak yapıldı. Çalışma öncesinde tüm hastalara çalışma ayrıntılarını içeren bilgilendirilmiş onam formu verildi ve rızası alınan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Çalışma KSÜ Etik Kurulu'nun 14.04.2018 tarihli ve 12 sayılı kararı ile onaylandı.

#### **3.1. Çalışma Dizaynı ve Hastalar**

Çalışmamıza, 2018-2019 yılları arasında KSÜ Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı poliklinik ve kliniğinde; Kadın Doğum Hastalıkları poliklinik ve kliniğinde takip ve tedavisi yapılan ve gönüllü katılım formunu dolduran gebeler dâhil edildi. Çalışmaya Gestasyonel Diyabetes Mellitusu olan 50 hasta ve sağlıklı 50 gebe birey alındı.

Gebelerin yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), gebelik haftası, özgeçmiş, sigara kullanımı sorgulandı.

Hasta dosyalarından, glukoz, kan üre azotu (BUN), kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, albümin, alanin aminotransferaz (ALT), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserit, tam kan sayımı, tiroid stimulan hormon (TSH), serbest tiroksin (sT4), 25 OH D vitamini, hemogram ve HbA1C rutin tetkiklerinde değerlendirildi. Gebelerin rutin tahlileri için açlık sırasında alınan kan örneklerinden 4ml kadar da jelli tüplere alınarak adiponektin, irisin, visfatin, resistin ve C-reaktif protein (CRP) parametreleri alınan kan örneklerinin santrifüjü sonucu elde edilen plazma örnekleri -80 °C de çalışma anına kadar saklandı.

#### **3.2. Çalışmaya Kabul ve Dışlama Kriterleri**

Hasta grubu olarak; 24-28. gebelik haftasından sonra araştırmaya katılmaya gönüllü Gestasyonel diyabet mellitus tanısı olan, 18-45 yaş arası hastalar alındı. Kontrol grubu olarak; 24-28 gebelik haftasında, araştırmaya katılmaya gönüllü olan, yapılan OGTT sonucu normal sınırlarda olan 18-45 yaş arası gebeler dâhil edildi.

18 yaşından küçükler, 45 yaşından büyükler, 24-28. gebelik haftasından öncesi, karaciğer veya böbrek yetmezliği olanlar, tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar, daha

öncesinden tip 1 veya tip 2 DM tanısı olanlar ve sigara kullanımı olanlar çalışmaya alınmadı.

### 3.3. Laboratuvar Analiz

Rutin olarak bakılan hastane veri sistemde kayıtlı olan böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin), karaciğer fonksiyon testi (ALT), elektrolitler (sodyum potasyum, kalsiyum), albümin, lipid profili (LDL, trigliserit ), tiroid fonksiyon (TSH, ST4, ), 25 OH vitamin D, hemogram ve HbA1c testlerinin verileri kullanıldı

Çalışmamızda, rutin biyokimyasal ve hormonal tetkikler için kanlar, 8-10 saat açlık sonrası, sabah, antikoagülansız, jelli, sarı kapaklı tüplere alındı. Biraz oda ısısında bekletildikten sonra, 4000 rpm'de (dakikadaki devir sayısı) 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası oluşan serumlar, rutin biyokimyasal ve hormonal tetkikler için kullanıldı. Lipid profili, Advia 1800 cihazı kullanılarak, spektrofotometrik yöntemle KSÜ Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında, bekletilmeden çalışıldı.

Kreatin, alanin aminotransferaz, lipid profili (LDL, trigliserit) biyokimya analizörü ve ticari kit (Siemens, Advia 1800 Chemistry System, Germany) kullanılarak spektrofotometrik metodla ölçüldü. HbA1c, High liquid pressure chromatography (HPLC) cihazı ve ticari kit (BioRad D-10 Hemoglobin Testing System, France) kullanılarak HPLC metoduyla ölçüldü. TSH, sT4 hormon analizörü ve ticari kit (Siemens, Advia Centaur XP System, Germany) kullanılarak kemiluminesans metodla KSÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında ölçüldü.

Önkoldan normal düz tüpe alınan kan örnekleri laboratuvar ortamına getirilerek 2500 rpm'de 15 dakika santrifüjleme işlemine tabii tutularak serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar -80 °C de çalışma anına kadar saklandı. Çalışma zamanında çözdürülen serum örneklerinde manuel olarak Eliza yöntemi kullanılarak çalışma yapıldı. Kullanılan Eliza okuyucu Thermo Scientific (ABD) marka idi. Serum resistin (CV: % 7,8) ve adipokin (CV: % 7,6) düzeylerinin ölçümünde hazır kit olarak Boster Biological Technology Philadelphia (USA), Serum fibronektin (irisin) (CV: % 10,0) ve Visfatin (CV: % 10,1) düzeylerinin ölçümünde ise Wuhan USCN Business Co. Ltd. Zhenhua (Çin) kitleri kullanılmıştır. Hesaplamalar Kit içindeki standartlardan oluşturulan standart eğriyle bilinmeyen örneklerin kıyaslanması ile olguların sonuçları hesaplandı.

### **3.4. İstatistik Analiz**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların ortalama standart sapma ( $\text{ort} \pm \text{std}$ ) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t-testi, kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ise pearson korelasyon testi kullanıldı. P değeri  $\leq 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.





## 4. BULGULAR

Çalışmamıza 50 GDM ve 50 sağlıklı gönüllü gebe kontrol grubu toplam 100 gebe dâhil edilmistir.

### 4.1. Grupların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya 50 gestasyonel diyabeti olan ve 50 sağlıklı olmak üzere 100 gönüllü gebe kadın dâhil edildi.

Her iki grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,062$ ). GDM ve sağlıklı gebelerin VKİ'leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Vakaların demografik özellikleri tablo 9' da belirtilmiştir.

**Tablo 9.** Vakaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar	n (Sayı)	Ortalama±Standart Sapma	f	p
Yaş (yıl)	Hasta	50	31,88±5,81	0,390	0,062
	Kontrol	50	29,36±5,71		
Boy (cm)	Hasta	50	158,88±5,38	1,338	0,012*
	Kontrol	50	162,23±6,18		
Kilo (kg)	Hasta	50	82,56±13,37	0,056	0,003*
	Kontrol	50	73,36±12,03		
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Hasta	50	32,71±5,42	1,449	0,000*
	Kontrol	50	27,82±4,12		

VKİ; Vücut kitle indeksi

\*İstatistiksel olarak anlamlı

### 4.2. Grupların Hemogram, Biyokimyasal ve Hormonal Veriler Açısından Karşılaştırılması

Hasta grubunda hemoglobin (HBG) düzeyi 11,70±1,13 g/dL iken kontrol grubunda 11,99±1,24 g/dL idi. İki grup HBG değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,274$ ).

Hasta grubunda Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV) düzeyi  $83,61 \pm 6,12$  fL iken kontrol grubunda  $86,61 \pm 5,49$  fL idi. İki grup MCV değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ( $p=0,030$ ).

Hasta grubunda ortalama korpusküler hemoglobin (MCH) düzeyi  $29,17 \pm 7,02$  pg iken kontrol grubunda  $29,47 \pm 2,52$  pg idi. İki grup MCH değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,828$ ).

Hasta grubunda kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW) düzeyi  $45,35 \pm 6,98$  Fl iken kontrol grubunda  $43,80 \pm 3,78$  fL idi. İki grup RDW değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,264$ ).

Hasta grubunda Platelet (PLT) düzeyi  $219,53 \pm 61,48 \times 10^3/\mu\text{L}$  iken kontrol grubunda  $227,60 \pm 77,69 \times 10^3/\mu\text{L}$  idi. İki grup PLT değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,606$ ).

Hasta grubunda beyaz kan hücresi (WBC) düzeyi  $9,97 \pm 2,08 \times 10^3/\mu\text{L}$  iken kontrol grubunda  $8,09 \pm 1,19 \times 10^3/\mu\text{L}$  idi. İki grup WBC değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,000$ ).

**Tablo 10.** Vakaların hemogramlarının karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar	n (Sayı)	Ortalama±Standart Sapma	f	p
HGB (g/dL )	Hasta	50	$11,70 \pm 1,13$	0,317	0,274
	Kontrol	50	$11,99 \pm 1,24$		
MCV (fL)	Hasta	50	$83,61 \pm 6,12$	0,018	0,030*
	Kontrol	50	$86,61 \pm 5,49$		
MCH (pg)	Hasta	50	$29,17 \pm 7,02$	0,736	0,828
	Kontrol	50	$29,47 \pm 2,52$		
RDW (fL)	Hasta	50	$45,35 \pm 6,98$	1,646	0,264
	Kontrol	50	$43,80 \pm 3,78$		
PLT (x $10^3/\mu\text{L}$ )	Hasta	50	$219,53 \pm 61,48$	0,385	0,606
	Kontrol	50	$227,60 \pm 77,69$		
WBC(x $10^3/\mu\text{L}$ )	Hasta	50	$9,97 \pm 2,08$	6,9	0,000*
	Kontrol	50	$8,09 \pm 1,19$		

HGB; Hemoglobin, MCV; Ortalama Eritrosit Hacmi , MCH; Mean Corpuscular Hemoglobin, RDW; Red Cell Distribution Width, PLT; Platelet, WBC; beyaz kan hücresi

\*İstatistiksel olarak anlamlı

Hasta grubunda açlık kan şekeri düzeyi  $101,76 \pm 30,25$  mg/dl iken kontrol grubunda  $78,03 \pm 10,72$  mg/dl idi. İki grup açlık kan şekeri değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,01$ ). GDM'li gebelerde kan şekeri değerleri kontrol grubuna göre daha yüksekti.

Hasta grubunda HbA1c düzeyi  $5,68 \pm 0,82$  iken kontrol grubunda  $5,17 \pm 0,36$  idi. İki grup HbA1c değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p = 0,002$ ).

Hasta grubunda BUN düzeyi  $7,38 \pm 2,55$  mg/dl iken kontrol grubunda  $7,26 \pm 2,66$  mg/dl idi. İki grup BUN değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0,841$ ).

Hasta grubunda kreatinin düzeyi  $0,36 \pm 0,93$  mg/dl iken kontrol grubunda  $0,44 \pm 0,10$  mg/dl idi. İki grubun kreatinin değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark mevcuttu ( $p = 0,001$ ). Aradaki bu fark hasta grubun kreatinin değerlerinin kontrol kreatinin değerlerinden daha düşük olmasından kaynaklanmaktaydı.

Hasta grubunda Na düzeyi  $138,48 \pm 2,34$  mmol/l iken kontrol grubunda  $139,80 \pm 3,20$  mmol/l idi. İki grup sodyum değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p = 0,036$ ). Hasta grubunda sodyum değeri daha düşüktü.

Hasta grubunda K düzeyi  $4,17 \pm 0,35$  mmol/l iken kontrol grubunda  $4,10 \pm 0,29$  mmol/l idi. İki grup K değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p = 0,331$ ).

Hasta grubunda Ca düzeyi  $8,96 \pm 0,52$  mg/dl iken kontrol grubunda  $8,73 \pm 0,40$  mg/dl idi. İki grup Ca değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p = 0,050$ ).

Hasta grubunda albümin düzeyi  $3,64 \pm 0,27$  g/dl iken kontrol grubunda  $3,52 \pm 0,29$  g/dl idi. İki grup albümin değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p = 0,069$ ).

GDM grubunda ALT düzeyi  $17,07 \pm 16,67$  U/L iken kontrol grubunda  $18,60 \pm 7,59$  U/L idi. İki grup ALT değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p = 0,638$ ).

GDM grubunda LDL düzeyi  $127,24 \pm 42,25$  mg/dl iken kontrol grubunda  $109,12 \pm 27,09$  mg/dl idi ve TG düzeyi GDM de  $248,127 \pm 87,16$  mg/dl iken kontrol grubunda  $192,08 \pm 74,11$  mg/dl düzeyindeydi. Her iki grup lipid parametreleri açısından

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırası ile  $p=0,038$  ve  $p=0,004$ ).

GDM grubunda TSH düzeyi  $1,80\pm1,01$  mIU/L iken kontrol grubunda  $1,89\pm1,18$  mIU/L idi ( $p=0,736$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Serbest T4 düzeyi GDM grubunda  $1,02\pm1,30$  ng/dL iken kontrol grubunda  $1,10\pm0,15$  ng/dL düzeyindeydi. GDM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşüktü ( $p=0,011$ ).

GDM grubunda 25 OH vitamin D düzeyi  $13,00\pm9,37$  ug/L iken kontrol grubunda  $12,13\pm10,64$  ug/L idi. İki grup 25 OH vitamin D değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p=0,706$ ). Grupların biyokimyasal ve hormonal verileri tablo 11’de gösterilmiştir.

**Tablo 11.** Vakaların biyokimyasal ve hormonal verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar	n (Sayı)	Ortalama±Standart Sapma	f	p
APG (mg/dl)	Hasta	50	101,76±30,25	14,950	0,000*
	Kontrol	50	78,03±10,72		
BUN(mg/dl)	Hasta	50	7,38±2,55	0,018	0,841
	Kontrol	50	7,26±2,66		
Kreatinin(mg/dl)	Hasta	50	0,36±0,93	0,298	0,001*
	Kontrol	50	0,44±0,10		
Na (mmol/l)	Hasta	50	138,48±2,34	1,408	0,036*
	Kontrol	50	139,80±3,20		
K (mmol/l)	Hasta	50	4,17±0,35	0,420	0,331
	Kontrol	50	4,10±0,29		
Ca(mg/dl)	Hasta	50	8,96±0,52	3,007	0,050*
	Kontrol	50	8,73±0,40		
Albümin (g/dl)	Hasta	50	3,64±0,27	0,100	0,069
	Kontrol	50	3,52±0,29		
ALT (U/L)	Hasta	50	17,07±16,67	0,078	0,638
	Kontrol	50	18,60±7,59		
LDL(mg/dl)	Hasta	50	127,24±42,25	4,846	0,038*
	Kontrol	50	109,12±27,09		
TG(mg/dl)	Hasta	50	248,127±87,16	0,404	0,004*
	Kontrol	50	192,08±74,11		

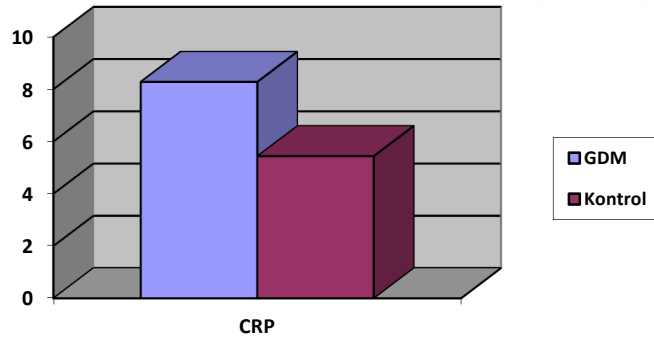
TSH (mIU / L)	Hasta	50	1,80±1,01	0,389	0,736
	Kontrol	50	1,89±1,18		
sT4 (ng/dL)	Hasta	50	1,02±1,30	1,559	0,011*
	Kontrol	50	1,10±0,15		
25 OH VİT D (ug/L)	Hasta	50	13,00±9,37	2,898	0,706
	Kontrol	50	12,13±10,64		
HbA1c (%)	Hasta	50	5,68±0,82	2,35	0,002*
	Kontrol	50	5,17±0,36		

APG; Açlık plazma glukozu, BUN; Kan üre azotu, Na; Sodyum, K; potasyum, Ca; kalsiyum, ALT; Alanin aminotransferaz, LDL; düşük dansiteli lipoprotein, TG; Trigliserit TSH; Tiroid stimulan hormon sT4; serbest tiroksin, 25 OH VİT D; 25 Hidroksi Vitamin D, HbA1c; hemogloblin A1c

\*istatikselsel olarak anlamlı

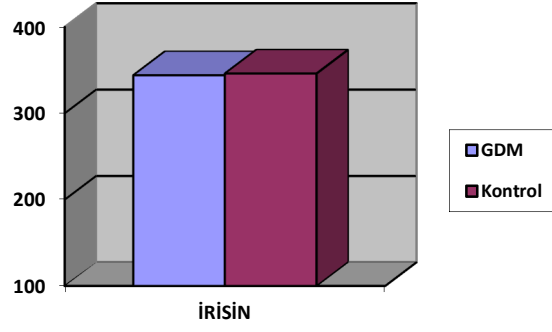
#### 4.3. Grupların CRP ve Adipositokin Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

CRP düzeyi GDM grubunda 8,28±5,91 mg/dl iken kontrol grubunda 5,44±4,71 mg/dl idi. İki grup CRP değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,027). GDM grubunda daha yüksek CRP düzeyleri saptandı (Şekil7).



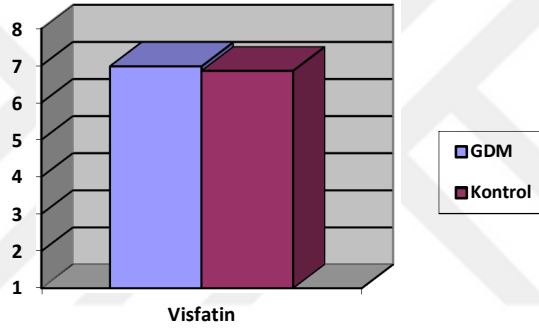
Şekil 7. Grupların CRP açısından karşılaştırılması

İrisin düzeyi GDM grubunda 344,55±103,26 µg/ml iken kontrol grubunda 346,55±78,98 µg/ml idi. İki grup irisin değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,942) (Şekil 8).



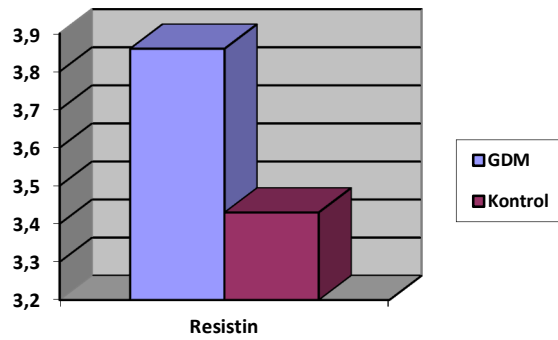
**Şekil 8.** Grupların İrisin açısından karşılaştırılması

Visfatin düzeyi GDM grubunda  $6,98 \pm 0,60$  ng/ml iken kontrol grubunda  $6,86 \pm 0,41$  ng/ml idi. İki grup visfatin değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,324$ ) (Şekil 9).



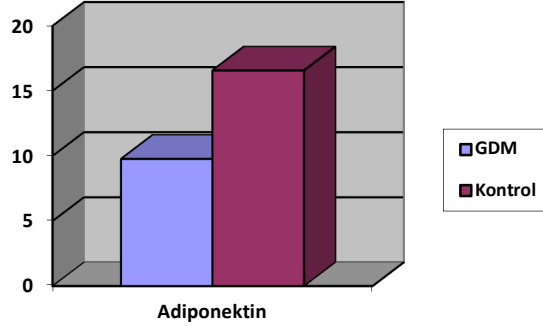
**Şekil 9.** Grupların Visfatin açısından karşılaştırılması

Resistin düzeyi GDM grubunda  $3,86 \pm 0,59$  ng/ml iken kontrol grubunda  $3,43 \pm 0,48$  ng/ml idi. Hasta grubunda resistin düzeyi istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ) (Şekil 10).



**Şekil 10.** Grupların Resistin açısından karşılaştırılması

Adiponektin düzeyi GDM grubunda  $9,77\pm5,01$   $\mu\text{g/ml}$  iken kontrol grubunda  $16,57\pm5,47$   $\mu\text{g/ml}$  idi. Hasta grubunda Adiponektin düzeyi istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ( $p=0,000$ ) (Şekil 11).



**Şekil 11.** Grupların Adiponektin açısından karşılaştırılması

Grupların CRP, adipositokin düzeyleri açısından karşılaştırılması Tablo 12 de gösterilmiştir.

**Tablo 12.** Grupların CRP ve adipositokin düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar	n(Sayı)	Ortalama±Standart Sapma	f	p
CRP (mg/dl)	Hasta	50	$8,28\pm5,91$	2,385	0,027*
	Kontrol	50	$5,44\pm4,71$		
İrisin ( $\mu\text{g/ml}$ )	Hasta	50	$344,55\pm103,26$	1,739	0,942
	Kontrol	50	$346,55\pm78,98$		
Visfatin (ng/ml)	Hasta	50	$6,98\pm0,60$	2,594	0,324
	Kontrol	50	$6,86\pm0,41$		
Resistin (ng/ml)	Hasta	50	$3,86\pm0,59$	1,170	0,000*
	Kontrol	50	$339\pm0,51$		
Adiponektin ( $\mu\text{g/ml}$ )	Hasta	50	$9,77\pm5,01$	1,133	0,000*
	Kontrol	50	$16,57\pm5,47$		

CRP; C reaktif protein

\*istatistiksel olarak anlamlı

#### 4.4. Korelasyon Analizi

Serum CRP ile resistin arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon ve zayıf kuvvette bir ilişki saptanmıştır ( $r= 0,239$ ,  $p = 0,033$ ).

Yapılan korelasyon analizinde serum CRP düzeyi ile kilo arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ve zayıf kuvvette bir ilişki saptanmıştır ( $r=0,229$ ,  $p=0,039$ ).

Yapılan korelasyon analizinde serum irisin düzeyi ile adiponektin arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ve orta kuvvette bir ilişki saptanmıştır ( $r=0,270$ ,  $p=0,014$ ).

Yapılan korelasyon analizinde serum irisin düzeyi ile kilo arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde ve zayıf kuvvette bir ilişki saptanmıştır ( $r=-0,248$ ,  $p=0,025$ ).

Yapılan korelasyon analizinde serum irisin düzeyi ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde ve zayıf kuvvette bir ilişki saptanmıştır ( $r=-0,230$ ,  $p=0,037$ ).

Yapılan korelasyon analizinde serum visfatin düzeyi ile adiponektin arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde ve zayıf kuvvette bir ilişki saptanmıştır ( $r=-0,245$ ,  $p=0,027$ ).

Yapılan korelasyon analizinde serum resistin düzeyi ile adiponektin arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde ve orta kuvvette bir ilişki saptanmıştır ( $r=-0,284$ ,  $p=0,011$ ).

Yapılan korelasyon analizinde serum adiponektin düzeyi ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde ve orta kuvvette bir ilişki saptanmıştır ( $r=-0,277$ ,  $p=0,012$ ) ( Tablo 13).



**Tablo 13.** Vakaların adipositokin ve CRP düzeyleri ile antropometrik ölçümlerle korelasyonu

Değişkenler		CRP (mg/dl)	İrisin (µg/ml)	Visfatin (ng/ml)	Resistin (ng/ml)	Adiponektin (µg/ml)	Boy (cm)	Kilo (kg)	VKİ(kg /m <sup>2</sup> )
CRP(mg/dl)	r	1	0,065	0,021	0,239*	0,069	0,099	0,229*	0,193
	p		0,562	0,851	0,033	0,536	0,377	0,039	0,082
İrisin(µg/ml)	r	0,065	1	-0,181	-0,162	0,270*	-0,036	-0,248*	-0,230*
	p	0,562		0,105	0,152	0,014	0,750	0,025	0,037
Visfatin (ng/ml)	r	0,021	-0,181	1	-0,120	-0,245*	-0,004	0,113	0,100
	p	0,851	0,105		0,291	0,027	0,975	0,310	0,370
Resistin (ng/ml)	r	0,239*	-0,162	-0,120	1	-0,284*	-0,207	0,056	0,108
	p	0,033	0,152	0,291		0,011	0,066	0,621	0,340
Adiponektin (µg/ml)	r	0,069	0,270*	-0,245*	-0,284*	1	0,178	-0,196	-0,277*
	p	0,536	0,014	0,027	0,011		0,109	0,078	0,012
Boy (cm)	r	0,099	-0,36	-0,004	-0,207	0,178	1	0,214	-0,190
	p	0,377	0,750	0,975	0,066	0,109		0,053	0,088
Kilo (kg)	r	0,229*	-0,248*	0,113	0,056	-0,196	0,214	1	0,893*
	p	0,039	0,025	0,310	0,621	0,078	0,053		0,000
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	r	0,193	-0,230*	0,100	0,108	-0,277*	-0,190	0,893*	1
	p	0,082	0,037	0,370	0,340	0,012	0,88	0,000	

RP; Creaktif protein, VKİ; Vücut kitle indeksi

\*istatıksel olarak anlamlı

Yapılan korelasyon analizinde serum adiponektin düzeyi ile APG arasında istatıksel olarak anlamlı negatif yönde ve zayıf kuvvette bir ilişki saptanmıştır ( $r=-0,222$ ,  $p=0,045$ ).

Yapılan korelasyon analizinde serum APG düzeyi ile HbA1c arasında istatıksel olarak anlamlı pozitif yönde ve orta kuvvette bir ilişki saptanmıştır ( $r=0,284$ ,  $p=0,010$ ).

Yapılan korelasyon analizinde irisin serum düzeyi ile APG arasında istatıksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $r=-0,174$ ,  $p=0,117$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14.** Vakaların adipositokin ve CRP, APG ve HbA1c düzeyleriyle korelasyonu

Değişkenler		CRP (mg/dl)	İrisin (µg/ml)	Visfatin (ng/ml)	Resistin (ng/ml)	Adiponektin (µg/ml)	APG (mg/dl)	HbA1c (%)
CRP(mg/dl)	r	1	0,065	0,021	0,239*	0,069	0,061	-0,138
	p		0,562	0,851	0,033	0,536	0,589	0,219
İrisin(µg/ml)	r	0,065	1	-0,181	-0,162	0,270*	-0,174	-0,116
	p	0,562		0,105	0,152	0,014	0,117	0,302
Visfatin (ng/ml)	r	0,021	-0,181	1	-0,120	-0,245*	-0,008	-0,115
	p	0,851	0,105		0,291	0,027	0,940	0,306
Resistin (ng/ml)	r	0,239*	0,162	0,120	1	0,284*	0,052	0,109
	p	0,033	0,152	0,291		0,011	0,645	0,337
Adiponektin (µg/ml)	r	0,069	0,270*	-0,245*	-0,284*	1	-0,222*	-0,129
	p	0,536	0,014	0,027	0,011		0,045	0,251
APG (mg/dl)	r	0,061	-0,174	-0,008	0,052	-0,222*	1	0,284*
	p	0,589	0,117	0,940	0,645	0,045		0,010
HbA1c (%)	r	-0,138	-0,116	-0,115	0,109	-0,129	0,284*	1
	p	0,219	0,302	0,306	0,337	0,251	0,010	

CRP; C-reaktif protein, APG; Açlık plazma glukozu, HbA1c; hemoglobin A1c

\*istatistiksel olarak anlamlı

Yapılan korelasyon analizinde serum adipositokin düzeyleri ile kreatin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 14).

**Tablo 15.** Adipositokin ve CRP' nin; kreatinin düzeyiyle korelasyonu

Değişkenler		CRP (mg/dl)	İrisin (µg/ml)	Visfatin (ng/ml)	Resistin (ng/ml)	Adiponektin (µg/ml)	Kreatinin (mg/dl)
CRP(mg/dl)	r	1	0,065	0,021	0,239*	0,069	-0,168
	p		0,562	0,851	0,033	0,536	0,132
İrisin(µg/ml)	r	0,065	1	-0,181	-0,162	0,270*	-0,047
	p	0,562		0,105	0,152	0,014	0,673
Visfatin (ng/ml)	r	0,021	-0,181	1	-0,120	-0,245*	-0,029
	p	0,851	0,105		0,291	0,027	0,797
Resistin (ng/ml)	r	0,239*	-0,162	-0,120	1	-0,284*	-0,98
	p	0,033	0,152	0,291		0,011	0,385
Adiponektin (µg/ml)	r	0,069	0,270*	-0,245*	-0,284*	1	0,032
	p	0,536	0,014	0,027	0,011		0,774
Kreatinin (mg/dl)	r	-0,168	0,47	-0,29	0,98	0,032	1
	p	0,132	0,673	0,797	0,385	0,774	

CRP; C-reaktif protein,

\*istatistiksel olarak anlamlı

## 5. TARTIŞMA

Gestasyonel diyabet mellitus ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan glukoz tolerans bozukluğu olarak bilinir. GDM tanısının konması anne ve bebek açısından oldukça önemlidir. Bu çalışmada, insülin ve glukoz metabolizması üzerine etkileri olduğu bilinen adiponektin, irisin, visfatin, resistin ve C-reaktif protein testlerinin, GDM tanısı alan gebelerde düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması ve erken tanı açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yağ dokusundan salgılanan adipositokin olarak isimlendirilen mediatörlerin beslenme, iştah, enerji metabolizması, insülin, glukagon ve lipid metabolizması, vasküler remodelling, inflamasyon gibi birçok fizyolojik işlemde rol oynayabileceği gösterilmiştir ve özellikle de GDM ile alakalı patolojik süreçlerde pek çok araştırmaya konu olmuştur (184, 185). Adiponektin, irisin, visfatin, resistin insülin direnci ve GDM patofizyolojisinde yeri olduğu düşünülen adipositokinlerdendir.

Biz bu çalışmamızda 24-28. haftalar arasında OGTT sonrası GDM tanısı konulan gebelerle kontrol grubu arasında adiponektin, irisin, visfatin, resistin ve CRP değerlerini karşılaştırdık

İleri yaş, GDM tanısı konmuş hastalarda en önemli risk faktörlerinden biridir. Kadınlarda 30 yaşında diyabet riski %4,5 iken, 35 yaş ve üzerinde olanlarda bu risk %6,5'e çıkmaktadır (186). Fakat çalışmamızda gruplar çalışmaya alınırken homojen olmasına dikkat edildiğinden yaşlar benzerdi.

VKİ ile GDM arasındaki güçlü ilişki olduğu bilinen bir gerçektir (187, 188). VKİ arttıkça glukoz intoleransı riski artar. Bu risk  $VKİ > 27 \text{ kg/m}^2$  olduğunda 4 kat,  $VKİ > 35 \text{ kg/m}^2$  olduğunda ise yaklaşık 40 kat artar (189) GDM ve sağlıklı gebelerin VKİ'leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,01$ ). Analiz sonucu bu farkın GDM grubunun kilosunun ve VKİ'nin kontrol grubuna göre daha yüksek olmasından kaynaklandığı görüldü.

Hemoglobin düzeyinin gebe olmayan populasyonda DM ile ilişkili olduğu daha önce yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (190). Bu ilişkide rol oynadığı düşünülen mekanizma kandaki oranı artan HbA1c'nin yüksek oksijen affinitesiyle birlikte yeterli doku hipoksisi oluşturup hemoglobin ve eritrosit sayısını arttıracak şekilde (190-192). Lao ve arkadaşlarının GDM'li vakalarda yaptıkları çalışmada HbA1c'nin ilk antenatal vizitteki hemoglobin konsantrasyonu ile ilişkisiz olduğunu bildirmiştir (193). Yüksek maternal hemoglobin ve GDM arasındaki ilişkiyi destekleyen görüşler

araştırmacılar tarafınca bazı hipotezlerle açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlardan biri GDM'nin inflamatuvar bir süreç olabileceği ve hemoglobin seviyesindeki artışla paralellik gösteren ferritin seviyesindeki artışın inflamasyona sebep olarak GDM gelişiminde rol alabileceğidir (194). Bizim çalışmamızda hasta grubunda HBG düzeyi  $11,70\pm 1,13$  g/dL iken kontrol grubunda  $11,99\pm 1,24$  g/dL idi. İki grup HBG değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,274$ ).

Sargın ve arkadaşları lökosit, nötrofil ve lenfosit sayılarını çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p=0,001$  ve  $p<0,001$ ). Lökosit sayısındaki artışın, subklinik enflamasyon kanıtı sağladığından GDM için önemli bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir (195). Wolf ve arkadaşlarının 2753 gebeden oluşan prospektif bir çalışmada ilk trimesterde GDM gelişen hastalarda normoglisemik gebe kadınlara kıyasla, lökosit sayısının anlamlı olarak yüksek olduğunu belirlemişlerdir; ayrıca lökosit sayısındaki artış ile ikinci ve üçüncü trimesterlerde anormal OGTT sonuçları arasında doğrusal korelasyon saptamışlardır. Sonuçlarının, GDM etyolojisinin bir bileşeni olarak iltihabın varlığını doğruladığını iddia etmişlerdir (196). Moradi ve arkadaşları, normal aralık dâhilinde bile lökosit sayısının, retinopati ve albuminüri gibi tip 2 diyabetteki kronik komplikasyonlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (197). Vozarova ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada elde edilen bulgular yüksek lökosit sayısının tip 2 DM'nin gelişimi ve insülin duyarlılığında bir azalma olduğunu öngören bir faktör olduğunu göstermiştir (198). PROMISE kohort çalışmasından elde edilen sonuç tüm lökosit alt tiplerinin DM'li hastalarda insülin direnci ile orantılı olarak arttığıdır (199). Bizim çalışmamızda hasta grubunda WBC düzeyi  $9,97\pm 2,08 \times 10^3/\mu\text{L}$  iken kontrol grubunda  $8,09\pm 1,19 \times 10^3/\mu\text{L}$  idi. İki grup WBC değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,000$ ).

Gorar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GDM olan grupta trombosit sayısı ( $246,7\pm 8,3-227,8\pm 64,2 \times 10^3/\mu\text{L}$ ,  $p=0,021$ ) ve tiroid uyarıcı hormon ( $1,3$  [97,6] vs  $1,0$  [4,1] uIU/ml,  $p=0,028$ ) GDM olmayan grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Ortalama trombosit hacminin (MPV) ( $10,4$  [5,3] vs  $10,6$  [5,6] fL,  $P=0,031$ ) ve serbest triiodotironin (sT3) ( $2,9$  [3,6] vs  $3,1$  [3,0] pg/mL,  $P <0,001$ ) seviyeleri anlamlı derecede düşükmüş (200). Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) ve trombosit sayımlarının normal gebeliğin 3. trimesterinde anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiş (201). Bununla birlikte, başka bir grup GDM'li kadınlarda

her iki parametrenin değişmediğini görülmüş (202). Hemogloblin düzeyleri ve trombosit sayısı, çalışma grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiş (203). Hemogloblin yüzdesi, trombosit sayısı, ALT, Alkalen Fosfataz (ALP), serum bilirubin ve üre iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiş (204). İki grup arasında trombosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken, GDM grubunun MPV'sinin (9,4±1,6 fl) sağlıklı gebelik grubunun MPV'sinden (8,3±1,1 fl) anlamlı olarak yüksek olduğu değerlendirilmiş (205). Bizim çalışmamızda hasta grubunda PLT düzeyi  $219,53 \pm 61,48 \times 10^3 / \mu\text{L}$  iken kontrol grubunda  $227,60 \pm 77,69 \times 10^3 / \mu\text{L}$  idi. İki grup PLT değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,606$ ).

Yang ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada GDM'li kadınların nötrofil (NEU), lenfosit (LYM), PLT ve eritrosit (RBC) sayılarını anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır ve GDM ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. NEU (olasılık oranları, OR, 1,22) ve LYM (OR, 2,01), GDM gelişimi ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuş ( $P<0,001$ ) (206). Trombosit sayısı değerleri vakalar ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık göstermemiş. Buna karşın, MPV GDM grubunda kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş (8,9p / 1, vs. 8,0 / 1,3 fl,  $p<0,001$ ). İlginç şekilde, kontrollerde RBC sayısı da daha fazla imiş ( $p<0,001$ ). Bununla birlikte, MCV gruplar arasında fark göstermemiş (206). Bizim çalışmamızda hasta grubunda MCV düzeyi  $83,61 \pm 6,12$  fL iken kontrol grubunda  $86,61 \pm 5,49$  fL idi. İki grup MCV değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ( $p=0,030$ ).

Afkhami ve arkadaşlarının çalışmasında serum ferritin, demir, transferrin doygunluğu ve hemogloblin, MCV ve MCH konsantrasyonu GDM grubunda anlamlı olarak yüksek, toplam demir bağlama kapasitesi (TIBC) ise bu grupta anlamlı olarak düşüktü ( $P < 0,05$ ). Ailesel diyabet öyküsü ve GDM dâhil diğer değişkenlerle anlamlı bir ilişki gözlenmemiş (207). Bizim çalışmamızda hasta grubunda MCH düzeyi  $29,17 \pm 7,02$  pg iken kontrol grubunda  $29,47 \pm 2,52$  pg idi. İki grup MCH değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,828$ ).

RDW, trombosit sayısı, MPV ve AST düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (208). Hasta grubunda RDW düzeyi  $45,35 \pm 6,98$  fL iken kontrol grubunda  $43,80 \pm 3,78$  fL idi. İki grup RDW değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,264$ ).

AKŞ düzeyleri literatürde GDM'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (209-214). Khan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kan şekeri seviyesi ve HbA1c GDM'de sağlıklı gebeden anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,001$ ). Açlık kan glukozu, rastgele kan glukozu ve HbA1c sırasıyla GDM ve sağlıklı gebede  $110,90\pm 9,10$ 'a karşı  $84,68\pm 7,01$  mg/dl,  $148,53\pm 7,21$ 'e karşı  $124,42\pm 9,46$  mg/dl ve  $\%6,49\pm 1,20$ 'ye karşı  $\%4,99\pm 0,55$  olarak değerlendirilmiş (204). Çalışmamızda iki grup açlık kan şekeri değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,01$ ). Hasta grubunda açlık kan şekeri düzeyi  $101,76\pm 30,25$  mg/dl iken kontrol grubunda  $78,03\pm 10,72$  mg/dl idi Aradaki bu fark sağlıklı gebelerde kan şekeri değerinin GDM gruba göre daha düşük olmasından kaynaklandığı görüldü.

Özge Piri Mantar'ın tez çalışmasında GDM olup olmamayı belirleyen en önemli etmenlerin açlık glukoz ve trigliserit düzeyleri olduğu saptanmış ve açlık glukoz ve trigliserit düzeylerinde her 1 mg/dl artış GDM olma olasılığını sırasıyla 1,1 (%10) kat ve 1,01 (%1) kat arttırdığı görülmüş (210). Correa ve arkadaşlarının çalışmasında ise GDM grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, GDM grubunda kolesterol ( $p=0,04$ ), trigliseritler ( $p=0,003$ ), insülin ( $p=0,003$ ) ve ortalama LDL konsantrasyonu ( $p=0,009$ ) artmış olarak izlenmiş (215). Gebelik ve diyabet, aterosjenik lipid profili gelişimini artırıcı etkiye sahiptir. İnsülin direnci ile ilişkili olan GDM sonucu oluşan lipid bozuklukları TG ve LDL kolesterolün yükselmesine, HDL kolesterolün düşmesine neden olarak tüm lipid türlerini etkilemektedir (216). Vaka kontrol çalışmalarında; GDM'li kadınların serum TG, serum LDL kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken, serum HDL kolesterol düzeyleri düşük bulunmuştur (217, 218). Bizim çalışmamızda da GDM grubunda LDL düzeyi  $127,25\pm 42,25$  mg/dl iken kontrol grubunda  $109,12\pm 27,09$  mg/dl idi ve TG düzeyi GDM de  $248,17\pm 87,16$  mg/dl iken kontrol grubunda  $192,08\pm 74,11$  mg/dl düzeyindeydi. Her iki grup lipid parametreleri açısından karşılaştırıldığında arada istatistiksel anlamlı fark izlendi (sırası ile  $p=0,038$  ve  $p=0,004$ ).

Maged ve arkadaşları çalışmalarında hasta grubunda kreatinin düzeyini  $0,59\pm 0,07$  mg/dl bulmuşken kontrol grubunda  $0,58\pm 0,04$  mg/dl saptamışlardır İki grubun kreatinin değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamış ( $p=0,147$ ). (219). Khan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GDM'deki ortalama serum kreatinin ( $0,82\pm 0,32$  mg/dl), sağlıklı gebeden ( $0,74\pm 0,15$  mg/dl) anlamlı derecede yüksek bulunmuş ( $p<0,05$ ) (204). Bizim çalışmamızda da GDM grubunda kreatinin düzeyi

0,36±0,93 mg/dl iken kontrol grubunda 0,44±0,10 mg/dl idi. İki grubun kreatinin değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark mevcuttu (p=0,001).

Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında da diğer biyokimyasal ve ölçümsel parametreler ( BUN, sodyum, potasyum, kalsiyum, albümin ve ALT arasında anlamlı fark yoktu (220-222). Khan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hemoglobin, trombosit sayısı, ALT, ALP, serum bilirubin ve üre iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamış (204).

Tiroid hormonları glukoz homeostazının önemli belirleyicileridir (223). Gebelikte maternal tiroid fonksiyonunda çeşitli değişiklikler meydana gelir ve bu fizyolojik değişikliklere uyum sağlayamamak tiroid fonksiyon bozukluğuna neden olur (224). Tiroid disfonksiyonu ve/veya pozitif antikolar hamilelikte nispeten yaygındır (225, 226) ve glukoz metabolizması üzerinde derin etkileri olabilir. Çalışmalar GDM'nin aşikâr hipotiroidizmi olan kadınlarda daha sık meydana geldiğini göstermektedir. Şimdi sadece aşikâr değil, aynı zamanda hafif tiroid fonksiyon bozukluğunun da maternal sonuç üzerine olumsuz etkileri olduğu çok iyi anlaşılmıştır. Bulgular tartışmalıdır. Subklinik hipotiroidizmin gebelikte tanı konan diyabet ile ilişkili olduğu bildirilmiştir ( 227). GDM'li kadınlarda GDM olmayan kadınlara göre serum serbest tiroksin düzeylerinin düşük olduğu ortaya koyulmuştur (228, 229), ancak Shahbazian ve arkadaşları GDM'li kadınlar ve kontrol grubu arasında tiroid fonksiyonunda herhangi bir farklılık gözlememişlerdir (230). Gebeliğin erken döneminde düşük iyodür ve tiroid fonksiyonu bu hafif iyot eksikliği olan popülasyonda GDM riskinin artması ile ilişkili değildir (231). Bizim çalışmamızda da GDM grubunda TSH düzeyi 1,80±1,01 mIU/L iken kontrol grubunda 1,89±1,18 mIU/L idi (p=0,736). İstatiksel olarak iki grup arasında fark izlenmedi. Serbest T4 düzeyi GDM de 1,02±1,30 ng/dL iken kontrol grubunda 1,10±0,15 ng/dL düzeyindeydi. GDM grubunda sT4 istatiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (p=0,011).

Literatürde gestasyonel diyabetli hastalarda 25 OH vitamin D eksikliğinin etkisini değerlendiren çalışmaların çelişkili sonuçlara sahip olduğu görülmüştür. Yapılan bir çalışmada 25 OH vitamin D eksikliği olan gebelerde GDM riskinin 1,31 kat arttığı fakat bu risk artışının istatistiksel anlamlı olmadığı görülmüştür (p=0,488) (232). Maghbooli ve arkadaşları tarafından 24-28. gebelik haftalarında gerçekleştirilen kesitsel bir çalışmada ağır 25 OH vitamin D eksikliği (<12,5 nmol/L=5 ng/ml) oranı GDM



grubunda (n=52) kontrol grubundan (n=527) istatistiksel anlamlı yüksek tespit edilmiştir (sırasıyla %44,2'ye karşılık %23,5, p=0,01). Ayrıca 25 OH vitamin D ortalamalarının GDM grubunda, kontrol grubundan istatistiksel anlamlı düşük olduğu da bulunmuştur (sırasıyla 16,49±10,44 nmol/L'ye karşılık 22,97±18,25 nmol/L, p=0,009) (233). Farrant ve arkadaşları tarafından yapılan kesitsel bir çalışmada (n=559) da GDM grubu (n=34) ile normal glukoz toleransı grubunda (n=525) 25 OH vitamin D düzeyleri benzer bulunmuştur (ortalama 38,8 nmol/L'ye karşılık 37,8 nmol/L, p=0,8). Vitamin D eksikliği (<50 nmol/L=20 ng/ml) prevalansının %66 olduğu gösterilmiştir (234). McManus ve arkadaşlarının Kanada'da 73 gebe kadınla (36 GDM, 37 kontrol) yaptığı bir çalışmada GDM'li kadınların serum 25 OH vitamin D düzeyleri (77,3 nmol/L) kontrol grubuna göre (93,2 nmol/L) anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,009) (235). Başka bir çalışmada GDM'li kadınlarda serum 25 OH vitamin D düzeyleri sağlıklı kadınlardan anlamlı olarak düşük bulunmuş (sırasıyla 16,8±9,90 ng/mL ve 20,9±8,16 ng/mL, p=0,016) (236). Mousa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 25 OH vitamin D konsantrasyonunun, adiponektin ile pozitif ilişkili olduğunu, ancak maternal faktörler için ayarlama yapıldıktan sonra visfatin ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir (237). Bizim çalışmamızda da GDM grubunda 25 OH vitamin D düzeyi 13,00±9,37 ug/L iken kontrol grubunda 12,13±10,64 ug/L idi. İki grup 25 OH vitamin D değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,706).

HbA1c, erişkin hemoglobinin glikozillenmiş derivatıdır, 8-10 hafta geriye yönelik ortalama kan glikoz konsantrasyonunun iyi bir belirteçidir (238). Hiperglisemi gelişmeden HbA1c düzeyinin normal %4-6'lık aralığın dışına çıkması beklenemez. Buna karşın GDM' lilerle normal gebeler arasında HbA1c düzeyleri açısından anlamlı değişiklik saptamayan çalışmalar da mevcuttur (239, 240). Bir çalışmada, gestasyonel diyabetik olgularda saptanan HbA1c seviyesi ile gebelik sonrası kontrollerde saptanan HbA1c seviyeleri arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,108) (220). Nil Yazar Alpay'ın tez çalışmasında Gestasyonel diyabet tanısı almış gebelerin HbA1c değeri ortalaması (%5,74±0,13), tanı almamışlara (%5,24±0,04) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,001) (241). Çalışmamızda GDM'li grupta HbA1c seviyeleri %5,68±0,82 kontrol grubunda %5,17±0,36 bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p=0,002).

Braga ve arkadaşları GDM'si olan ve olmayan kadınları karşılaştırdıklarında CRP serum seviyeleri arasında fark bulmamışlardır (242). Vecchié A. ve arkadaşlarının kohort çalışmasında maternal yaş, GDM ve gebelik hipertansiyonu göz önüne alındığında serum CRP düzeyleri ile maternal komplikasyonların gelişimi arasındaki pozitif ilişki devam ettiğini göstermişlerdir (243). Literatürde benzer çalışmalarda GDM varlığında, CRP seviyelerindeki farklılıklar tespit edilememiştir (244, 245). Retnakaran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum CRP düzeyleri ile GDM arasında ilişki bulunmamıştır (246). Bir çalışmada GDM'li kadınlarda aterojenik indeks, CRP, fibrinojen kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ) (247). CRP ortalamaları açısından gruplar incelendiğinde, OGTT taraması negatif olan grubun ortalaması  $3,87 \pm 1,56$  mg/L iken, pozitif olan grubun  $4,10 \pm 1,87$  mg/L olarak bulundu. CRP düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p = 0,595$ ) (248). Rota ve ark. 26. ve 28. gebelik haftalarını yaşayan 50 zayıf gebeyle yaptıkları çalışmada CRP düzeyleri ile gestasyonel diyabet arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir. CRP düzeyleri ile glukoz intoleransı arasında güçlü bir ilişki olduğunu tespit ederlerken aynı zamanda gebelik sırasında alınan kilo ile CRP nin korelasyonunu tespit etmişlerdir (249). Yine Wolf ve ark. retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada gebelerin lökosit sayılarını enflamasyon belirteci olarak kullanmışlardır. Enflamasyon ile OGTT'si bozuk gebeler arasında güçlü bir ilişki tespit etmişler ve aynı çalışmada, buna göre daha zayıf bir ilişki bile olsa, tarama testi olarak kullanılan 50 g tarama testi ile enflamasyon arasında da bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır (250). Leipold ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada, ikinci trimesterde bozulmuş glukoz toleransı ile CRP düzeyleri arasında bir ilişki saptayamamışlardır. Fakat 3. trimesterde CRP ve glukoz intoleransı arasında böyle bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır (251). Kafkaslı ve ark. yaptıkları bir çalışmada, 50 g glukoz tarama testi yüksek çıkan gebelerde, tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabete benzer bir şekilde karbonhidrat metabolizma bozukluğunun olabileceğini öne sürmüşlerdir (252). Kafkaslı ve ark.'nın öne sürdüğü gibi, tarama testinin pozitif çıkmasına neden olan durum eğer gebelerdeki bir glukoz metabolizma bozukluğu ise, bizim çalışmamızın da konusu olan bu bozukluk, yukarıda sözü edilen çalışmaların aksine, enflamasyonla birlikte değildir. Çünkü fibrinojen ve CRP düzeyleri iki gebe grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiyordu (248). Oysaki Wolf ve ark.'nın yaptıkları çalışma OGTT'si negatif, tarama testi pozitif olan vakalarında böyle bir ilişkinin varlığını ortaya

koyuyordu (250). Retnakaran ve ark. ikinci trimester sonu ile üçüncü trimesterin başındaki 180 sağlıklı gebede yaptıkları çalışmada CRP düzeyleri ile gebelik öncesi obezite arasında anlamlı bir ilişki bulmuş, buna karşın CRP düzeyleri ile gestasyonel diyabet arasında böylesine anlamlı bir ilişki gösterememişlerdir (253). Bizim çalışmamızda da, CRP düzeyi GDM grubunda  $8,28 \pm 5,91$  mg/dl iken kontrol grubunda  $5,44 \pm 4,71$  mg/dl idi. İki grup CRP değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,027$ ). Bizim çalışmamızın sonuçları GDM'nin enflamasyonla birlikte olabileceği konusunu destekledi. Bu konuyla ilgili olarak daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılarak tarama testi olarak kullanılabilmesi açısından değerlendirilebilir.

Adiponektinin; anti-inflamatuvar, anti-aterojenik ve insülin duyarlılığını artırıcı etkileri olduğu düşünülmektedir (254). Çeşitli çalışmalarda adiponektin GDM ile olan ilişkisi incelenmiştir. Normal gebelikte, adiponektin seviyeleri giderek azalırken GDM'li kadınlarda plazma konsantrasyonlarının daha da düşük olmasıyla karakterizedir (255). Plazma adiponektin düzeyleri hamilelikte gebelik haftası artarken kademeli olarak azalmıştır, insülin duyarlılığının kademeli olarak azalması ile plazma adiponektin düzeyleri GDM'li kadınlarda daha da belirgin olarak azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (256). Soheilykhah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum adiponektin düzeyleri GDM grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (257). GDM'de adiponektin düzeyinin normal gebelere göre azaldığını ( $187,258-264$ ) ve değişmediğini (265) gösteren çalışmalar mevcuttur. Matyjaszek-Matuszek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada adiponektin konsantrasyonları gebelikte gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p=0,7054$ ) (247). Fasshauer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma GDM'nin hipoadiponektinemi ile karakterize olduğunu doğrulamaktadır (266). Bizim çalışmamızda da GDM grubunda serum adiponektin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubundan düşük saptanmıştır.

GDM'lu gebelerin 2. trimester ortalama adiponektin düzeyi  $12,4$   $\mu\text{g/ml}$  iken GDM olmayan gebelerin ortalama adiponektin düzeyi  $16,6$   $\mu\text{g/ml}$  olarak bulunmuştur ( $p=0,0001$ ) (267). Adiponektin için eşik değer  $5,6$   $\mu\text{g/ml}$  olarak alındığında her iki OGTT testinin genel verilerine bakıldığında duyarlılık %100, özgüllük %14 olarak hesaplanmış. Eşik değer  $27$   $\mu\text{g/ml}$  olarak alındığında ise duyarlılık %11, özgüllük %100 olarak hesaplandı. Bu bağlamda çalışmamızdaki verilere dayanılarak adiponektin düzeyi  $5,6$   $\mu\text{g/ml}$  ve altında olan tüm hastalara GDM tanısı koyulabilir, adiponektin

düzeyi 27 µg/ml ve üzerinde olan tüm hastalarda GDM olmadığı söylenebilir (267). Adiponektin düzeyi GDM grubunda  $9,77\pm 5,01$  µg/ml iken kontrol grubunda  $16,57\pm 5,47$  µg/ml idi ( $p=0,000$ ). Çalışmamızda adiponektin üzerine çıkan sonuçlar literatür bulgularını destekler nitelikte gestasyonel diyabetli gebelerde de anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. Bu bulgular doğrultusunda serum adiponektin düzeyinin gestasyonel diyabetin tanı ve tarama aşamasında kullanılabilecek bir belirteç olabileceği sonucuna varıldı.

Adiponektin, öncelikle adipositler tarafından salgılanan bir hormondur. Bununla birlikte, plazma adiponektin konsantrasyonları, obez bireylerde düşük konsantrasyonlarla, yağ dokusu kütlesi ile ters orantılıdır. GDM de benzer şekilde azalmış adiponektin ile ilişkilidir (268). Adipokin düzeyleri ile VKİ arasındaki ilişki için literatürde farklı sonuçlar mevcuttur. Weerakiet ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hem gebelik öncesi hem de 24-28. hafta VKİ ile adiponektin düzeyleri arasında korelasyon saptamışlardır (269). Bununla birlikte bu korelasyonu gösteren başka çalışmalar da mevcuttur (260, 264, 270). Yang ve arkadaşları ise çalışmalarında serum adiponektin düzeyleri ile toplam vücut yağ kütlesinin ters yönde orantılı olduğu göstermişlerdir (271). GDM'li kadınlarda hipoadiponektinemi, vücut kitle indeksi için ayarlandıktan sonra bile mevcuttur (272). Adiponektinin kandaki düzeyi, vücuttaki yağ oranıyla ters orantılıdır. Maternal serum adiponektin düzeyleri, maternal vücut ağırlığı ve VKİ ile korelasyon göstermemektedir (267). Çalışmamızda da ise adiponektin ile VKİ arasında yapılan korelasyon analizinde serum adiponektin düzeyi ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde ve orta kuvvette bir ilişki saptanmıştır ( $r=-0,277$ ,  $p=0,012$ ). Gebelik sırasında toplam vücut su içeriği artmış olduğundan vücut ağırlığı ve VKİ erken postpartum dönemdeki adipozitenin değerlendirilmesinde iyi parametreler değildir.

Worda ve arkadaşları çalışmalarında, gestasyonel diyabet taraması yapılan kadınlarda adiponektin ile glukoz düzeyleri arasında negatif korelasyon saptamışlardır (263). Ott ve arkadaşları yaptıkları çalışmada maternal plazma adiponektin, glukoz ve insülin direncinin homeostatik model değerlendirmesi ile ters ilişki olduğunu göstermişlerdir (272). Emine Gülçin Ay'ın tez çalışmasında ise adiponektin ile glukoz düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır ancak istatistiksel açıdan anlamlı bulmamıştır ( $r=-0,214$ ,  $p=0,101$ ) (273). Maternal serum adiponektin konsantrasyonları serum glukoz ve insülin düzeyleri ile korelasyon göstermemektedir. Ancak, anneye

ilişkin serum adiponektin düzeyleri ile anneye ilişkin açlık glukoz/insülin oranları arasında saptadığımız negatif ilişki adiponektinin glukoz yönetiminde kontrolünde bir rolünün olabileceğini düşündürebilir. Glukoz yönetiminin etkinliğinin bir sonucu olarak düzeylerinin değişiyor olması da mümkündür ve bu da adiponektini insülin duyarlılığında yararlı bir belirteç haline getirebilir (267). Bizim çalışmamızda ise yapılan korelasyon analizinde serum adiponektin düzeyi ile glukoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde ve zayıf kuvvette bir ilişki saptanmıştır ( $r=-0,222$ ,  $p=0,045$ ). Gestasyonel diyabetli gebelerde anneye ilişkin adiponektin düzeyini araştıran çalışmalarda adiponektin düzeyindeki değişikliklerin glukoz düzeylerine etkisi sebep mi yoksa sonuç mu olduğu saptanamamıştır.

CRP adipositlerden adiponektin ekspresyonunu ve salınımını baskılar (274). Diğer taraftan Adiponektinin; hepatositlerden ve aortik endotel hücrelerinden CRP sentez ve salınımını baskıladığı ve anti-inflamatuar özellikleri olduğu gösterilmiştir (275). Winzer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum adiponektin düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (276). Ong ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada bozulmuş glukoz toleransında adiponektin ve CRP düzeyleri; yaş, VKİ, hipertansiyon ve insülin direnci testi (HOMA-IR) indeksinden bağımsız birer belirleyici olarak bulunmuştur fakat CRP ve adiponektin düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır (277). Özge Piri Mantar yaptığı tez çalışmasında adiponektin düzeyi ile CRP ( $r=-0,326$ ,  $p=0,001$ ) düzeyleri arasında negatif korelasyon saptamıştır (278). GDM'nin hamilelikte ve doğum sonrası artmış CRP konsantrasyonu ve düşük adiponektin seviyeleri ile karakterize olduğunu göstermiş. Önemli olarak, çoklu lineer regresyon analizleri, antepartum hipoadiponektineminin doğum sonrası insülin direncini, beta-hücre fonksiyon bozukluğunu ve açlık glisemisini öngördüğünü ortaya koymaktadır. Bu bulgular bu nedenle adiponektin eksikliğini GDM'yi müteakip tip 2 diyabet gelişimi ile bağdaştıran patofizyolojide potansiyel bir faktör olarak göstermekte ve bu hasta popülasyonunda hem risk sınıflandırması hem de modifikasyonu ile ilgili olabilecek öngörü sağlamaktadır (279). Bizim çalışmamızda yapılan korelasyon analizinde serum adiponektin düzeyi ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır ( $r=0,069$ ,  $p=0,536$ ).

Özge Piri Mantar yaptığı tez çalışmasında adiponektin düzeyi ile resistin arasında negatif korelasyon saptamıştır ( $r=-0,534$ ,  $p<0,001$ ). Resistin düzeyindeki her bir birim artış için adiponektin düzeyi 0,4 birim artmaktadır (278). Shang ve arkadaşları

yaptıkları çalışmada adiponektin ile resistin arasında negatif korelasyon saptamışlardır (280). Siddiqui ve arkadaşları GDM kadınlarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük adiponektin ve yüksek resistin düzeyleri göstermişlerdir. GDM mevcut olan hastalarında risk faktörlerinden LDL de adiponektin ile negatif bir korelasyon ( $r=-0,32$ ,  $p=0,05$ ) ve resistin ( $r=0,41$ ,  $p=0,01$ ) ile pozitif korelasyon göstermişlerdir (281). Başka bir çalışmada gebeliğin ilerlemesiyle birlikte maternal adiponektin konsantrasyonları azalırken, leptin ve resistin seviyeleri arttığı gösterilmiştir ( $p<0,05$ ) (282). Boyadzhieva ve arkadaşları GDM'li kadınlarda kontrol grubuna göre düşük adiponektin düzeyleri saptarken ( $p<0,001$ ) serum resistin seviyelerinde anlamlı fark bulamamışlardır ( $p<0,317$ ) (283). Siddiqui ve arkadaşlarının çalışmasında, adiponektin ve resistin düzeylerini birlikte analiz eder, çünkü kanıtların birikimi, bunların GDM patofizyolojisinde yer aldığını gösterir. Bu, geleneksel risk faktörleriyle birlikte, dolaşımdaki adiponektin ve resistinin GDM gelişimindeki kümülatif etkisini belirlemede yardımcı olacaktır (281). Bizim çalışmamızda da yapılan korelasyon analizinde serum adiponektin düzeyi ile resistin arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde ve orta kuvvette bir ilişki saptanmıştır ( $r=-0,284$ ,  $p=0,011$ ). Amacımız GDM gelişimindeki adiponektin ve resistin kümülatif etkisini belirlerken birbiriyle olan ilişkisine değerlendirmektir. Çalışmamızda da negatif korelasyon olduğu gösterildi.

Literatürde GDM de adiponektin ve irisin korelasyonu daha önce değerlendiren çalışma tespit edilmemiştir. Metabolik sendromlu hastalarda kontrollere göre irisin konsantrasyonları daha yüksekken, adiponektin düzeyleri daha düşük olarak değerlendirilmiş (284). Kaneda ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kardiyovasküler cerrahi hastalarında serum adiponektin ile irisin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulmamışlardır (285). Huh ve arkadaşları orta yaşlı kadınlarda ve obez deneklerde dolaşımdaki irisinin adiponektin ile negatif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (286). Crujeiras ve arkadaşları çalışmalarında insülin direnci risk faktörleri dolaşımdaki irisin seviyeleri ile doğrudan ilişkili ve adiponektin ile ters orantılı bulmuşlardır (287). Bizim çalışmamızda da yapılan korelasyon analizinde serum adiponektin düzeyi ile irisin arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ve orta kuvvette bir ilişki saptanmıştır ( $r=0,270$ ,  $p=0,014$ ). GDM gelişimine neden olan adiponektin ve irisin düzeylerinin arasındaki ilişkinin aydınlatılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Park ve arkadaşları çalışmalarında hem adiponektin hem de visfatinin yüksek seviyeleri, vücut ağırlığından bağımsız olarak GDM'ye karşı koruyucu olarak değerlendirilmiştir (288). GDM'li kadınlarda hem (289) artmış hem de (290) visfatin konsantrasyonunda azalma bildirilmiştir. Literatürde birçok çalışmada sonuçlar farklı olduğundan adiponektin ve visfatin arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. Çalışmamızda da yapılan korelasyon analizinde serum adiponektin düzeyi ile visfatin arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde ve zayıf kuvvette bir ilişki saptanmıştır ( $r=-0,245$ ,  $p=0,027$ ). Bu ilişki bizde daha fazla örnek ve daha kapsamlı bir şekilde bu konu üzerinde çalışılması gerektiği kanısı uyandırdı

Ural ve arkadaşları serum irisin düzeylerini GDM'li gebelerde ve sağlıklı gebe kontrollerinde sırasıyla  $1,04\pm 0,3$   $\mu\text{g/ml}$  ve  $1,3\pm 0,2$   $\mu\text{g/ml}$  olarak daha düşük tespit etmişlerdir ( $p=0,001$ ) (291). Boström ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PGC-1 alfa gen ekspresyonunda artış sonucu dolaşımda irisin molekülünün arttığı gösterilmiştir. Artan irisin sayesinde beyaz yağ hücrelerindeki UCP-1 miktarının arttığı ve sonuç olarak insüline daha duyarlı, metabolik olarak daha aktif yağ hücreleri olduğu öne sürülmüştür (292). Garces ve arkadaşları gebe olmayan kadınlara kıyasla ilerleyen gebelikte artan serum seviyeleri ile birlikte irisin prekürsör proteininin (FNDC5) plasental ekspresyonunu göstermişlerdir. Erken gebelikte serum irisin düzeylerinin HOMA-IR ile pozitif korele olduğu bulmuşlardır (293). Tuğba Arkan Gümüş'ün tez çalışmasında ise, beklenenin aksine, gestasyonel diyabeti olan grupta irisin düzeyi, kontrol grubu ve sağlıklı gebe grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. İnsülin direncinin de anlamlı bir şekilde yüksek saptandığı bu grupta, irisinin beklendiği gibi, insülin duyarlılığı üzerine olumlu bir etkisi olduğu gösterilememiştir. Gebelerde açlık kan şekeri yüksekliği ile irisin düzeyleri arasında pozitif yönde orta kuvvette bir korelasyon saptanmıştır (294). İbrahim Aydın'ın tez çalışmasında vaka grubunda serum irisin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubundan daha düşük saptanmıştır. (Vaka  $1,667\pm 0,40$   $\mu\text{g/ml}$ ; Kontrol  $2,16\pm 0,88$   $\mu\text{g/ml}$   $p=0,007$ ) (295). Bu konuda daha önceden yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Kuzmicki ve arkadaşlarının çalışmalarında gebe hastalarda irisin konsantrasyonlarının 2. saat glukoz düzeyleri ile negatif korele olduğunu bildirmiştir. Normal glukoz toleransına sahip kadınlarda irisin konsantrasyonları 2. saat insülin düzeyleri ve HOMA-IR ile negatif olarak bağlantılı bulunmuştur (296). Bu durum ayrıca Yüksel ve arkadaşları tarafından serum irisin düzeyinin gebelikte HOMA-

IR ile negatif korele olduğu şeklinde bildirilmiştir (297). Ancak Ebert ve arkadaşları gebelikte açlık insulinin serum irisini ile pozitif ilişkili olduğunu bildirmiştir (298). GDM için sonuçlar literatürde tutarlı değildir. Bu çelişkili sonuçlar, örnekleme döneminde gebelik yaşındaki farklılıklar ve GDM taramasında kullanılan kriterler ile açıklanabilir. Alıntılanan çalışmalarda, bir araştırma grubu 50 g OGTT'nin 1. saatini tercih etmiştir (299) diğerleri, 75 g OGTT'nin, 2. saatini kullanmıştır (298, 299, 300). Erol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GDM ve sağlıklı kontrol grubunda serum irisin düzeylerinin ikinci trimesterde birinci trimesterdeki değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde arttığını gösterdi (301). Bizim çalışmamızda da irisin düzeyi GDM grubunda  $344,55 \pm 103,26$   $\mu\text{g/ml}$  iken kontrol grubunda  $346,55 \pm 78,98$   $\mu\text{g/ml}$  idi. İki grup irisin değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız olarak değerlendirildi ( $p=0,942$ ). Bizim çalışmamızda yapılan korelasyon analizinde irisin serum düzeyi ile APG ve HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,117$  ve  $p=0,302$  ). GDM için çalışmalardaki çelişkili sonuçlar, örnekleme döneminde gebelik yaşındaki farklılıklar ve GDM taramasında kullanılan kriterler ile açıklanabilir.

Gebelik ilerledikçe maternal VKİ'deki artışın, dolaşımdaki irisin seviyelerine katkıda bulunduğu, bunun enerji depolama ve harcama dengesini korumak için adaptif bir cevap olabileceği tahmin edilebilir. Ancak, irisin düzeyleri ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiş (301). Stengel ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada serum irisin seviyeleri ile VKİ arasında bir korelasyon olup olmadığı araştırılmış, anoreksia nervosa bireyler ile obez bireyleri de kapsayan, 40 kişinin dahil edildiği, çalışmanın sonucunda VKİ ile irisin düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir (302). Böylece, maternal enerji metabolizmasını ve insülin duyarlılığını düzenleyen diğer sitokinlerin, irisin ve ghrelin, leptin ve adiponektin arasındaki ilişkinin önerdiği gibi, gebelikte dolaşımdaki irisin düzeylerindeki enerji metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayabileceği anlaşılmaktadır. Bu nedenle, irisinin kesin işlevi ve fizyolojik önemi ve hamilelik sırasında salgılanmasını düzenleyen mekanizmalar kesin olarak belirlenmeye devam etmektedir. Bizim çalışmamızda yapılan korelasyon analizinde serum irisin düzeyi ile kilo arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde ve zayıf kuvvette bir ilişki saptanmıştır ( $r=-0,248$ ,  $p=0,025$ ) ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde ve zayıf kuvvette bir ilişki saptanmıştır ( $r=-0,230$ ,  $p=0,037$ ). GDM' li gebelerde serum irisin



düzeylerinin kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı olmadığı, kilo ve VKİ ile irisin arasında da zayıf korelasyon olması, ileride yapılacak çalışmalarda fiziksel aktivite ve egzersizin sorgulanmasının gerekliliği, daha kapsamlı deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu gösterdi. Gebelik diyabeti olan hastalarda irisin düzeyleri ile biyokimyasal parametreler arasında korelasyon saptanmamıştır.

Resistin adipoz dokuya glukoz alımını bozarak plazma glikoz konsantrasyonunu arttıran ve insülin duyarlılığını azaltan bir adipokindir (149). Birçok çalışmada gestasyonel diyabeti olan hastalarda serum resistin düzeyleri normal glikoz toleransı olan gebelere göre daha yüksek saptanmıştır (155, 156, 303). Özge Piri Mantar'ın tez çalışmasında GDM olan hasta grubunda serum resistin düzeylerini anlamlı olarak daha yüksek bulmuştur ( $p=0,032$ ) (278). Fakat Megia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise GDM grubunda serum resistin düzeyi kontrollere göre daha düşük saptanmıştır (304). Gülşah Tiryaki Güner'in tez çalışmasında GDM tanısı alan gebelerle ve kontrol grubu arasında resistin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamıştır ( $p>0,05$ ). Ayrıca resistin düzeylerinin, GDM tanısı alan gebelerde ve kontrol grubunda VKİ ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, maternal VKİ' nin gebelik sırasında plazma resistin düzeylerine katkıda bulunmuyor şeklinde değerlendirilmiştir (305). Resistinin insan gebeliğinde kesin fizyolojik rolü henüz belirlenmemiştir. GDM ile komplike olan hamilelik sırasında resistin düzeyleriyle ilgili çalışmalar tutarsız sonuçlar vermiştir; yükselmiş (306-308), düşük (309, 310) veya hatta değişmemiş değerlerin (311) hepsi rapor edilmiştir. Lappas ve arkadaşları insülinin resistin salınımı üzerinde iki fazlı etkisi olduğunu göstermiştir (312). Düşük insülin konsantrasyonları büyük ölçüde resistin salınımını arttırırken, plasenta daha yüksek insülin konsantrasyonlarına maruz kaldığında, muhtemelen yüksek insülin konsantrasyonunun varlığında resistin ifadesinin aşağı regülasyonu ile bazal seviyelere geri döner. İnsülinin bu iki fazlı etkisi GDM'de bildirilen düşük resistin seviyelerini açıklayabilir (310). Resistin, monositler, makrofajlar ve adipositler tarafından eksprese edilen yağdan türetilmiş bir hormondur (313). Resistin ile obezite arasında pozitif bir ilişki vardır. Resistin seviyelerinin, muhtemelen kilo alımına bağlı olarak hamilelik sırasında arttığı bilinmektedir (314, 315). Gebelikte resistin, adipozite ve insülin direnci arasında potansiyel bir bağlantı mevcut olabilir, ancak vaka kontrol çalışmalarından kaynaklanan çelişkili raporlar nedeniyle bugüne kadar yetersiz kalmaktadır (316, 317). Georgiou ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gebeliğin erken dönemlerinde GDM ve kontroller arasında resistin

düzelelerinde bir fark bulmamışlardır (318, 319). Başka bir prospektif bir çalışmada resistin ve GDM arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir (320). Diğer çalışmalar GDM'de artmış maternal resistin düzeylerini göstermiştir (315, 316, 321). Sistematik bir derleme, resistin düzeyleri ile GDM gebelikler arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir (322). Çalışmalar arasındaki önemli heterojenlik, analizde önemli bir konuydu. Halen, resistinin GDM'nin patofizyolojisi veya öngörüsünde yer aldığına dair sağlam bir kanıt yoktur. Bizim çalışmamızda da resistin düzeyi GDM grubunda  $3,86 \pm 0,59$  ng/ml iken kontrol grubunda  $3,43 \pm 0,48$  ng/ml idi. Hasta grubunda resistin düzeyi istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ). Farklı çalışma gruplarında resistin düzeyinin değişimi, hasta seçimindeki heterojenlik, çalışma gruplarının genetik çeşitliliği ve etnik kökene bağlı olabilir.

Hu ve arkadaşlarının yaptığı *in vitro* çalışmada, CRP'nin insan periferik kan mononükleer hücrelerinde resistin mRNA ekspresyonunu indüklediği bulundu; Simvastatin ile birlikte inkübasyon, CRP'nin mRNA tarafından başlatılan düzenlenmesini ve resistinin protein ekspresyonunu önemli ölçüde inhibe ettiği gösterilmiş (323). Bu nedenle, CRP ile resistin arasındaki etkileşim, aterosklerozun patogenezinde rol oynayabilir ve statinlerle tedavi bu etkileri ortadan kaldırabilir. Aslında, Shyu ve arkadaşları çalışmalarında atorvastatinin insan makrofajlarında TNF- $\alpha$ 'nın neden olduğu resistin ekspresyonunu inhibe edebildiğini bulmuş; atorvastatinin bu inhibe edici etkisine, resistin promotörüne bağlanan Rac fosforilasyonu ve Activator protein 1 (AP-1) transkripsiyon faktörü inhibisyonu aracılık etmiş. Bu nedenle statin tedavisi, insanlarda resistine bağlı kardiyovasküler disfonksiyonu kontrol etmek için başka bir terapötik strateji olabilir olarak değerlendirilmiş (324) Palik ve ark. hem GDM hem de normal glukoz toleranslı gebelerde dolaşan resistinin gebe kadınlarda serum CRP, TNF- $\alpha$  ve onların çözülebilir reseptör ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ancak, IL-6 veya sIL-6R ile ilgili hiçbir veri göstermemiştir (325). Bizim çalışmamızda serum resistin ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon ve zayıf kuvvette bir ilişki saptanmıştır ( $r=0,239$ ,  $p=0,033$ ). CRP'nin insan periferik kan mononükleer hücrelerinde resistin mRNA ekspresyonunu indüklediği için korelasyonumuz çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür.

Visfatin, esas olarak visceral adipoz dokusunda ifade edilen başka bir adipokindir. Kültür hücreleri üzerinde insülin benzeri etki gösterir ve farelerde plazma

glukoz seviyelerini azaltır (326). Patofizyolojik rolü, diğer adipokinler ile birlikte, büyük ölçüde bilinmemektedir. Obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom sırasında visfatin artışında plazma seviyesi yükselir (326, 327) ve normal kiloda 19-26 hafta ve en az 27-34 hafta arasında görülen gebe kadınlarda değişkenlik gösterir (308). Bazı araştırmacılar visfatin ve visseral yağ kütlesi, VKİ veya insülin duyarlılığı arasında bir ilişki gözlemlenmemiştir (328, 329). Visfatin ekspresyonu, TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın mRNA ekspresyonu ile ilişkili olan insan fetal membranlarında ve plasentalarında meydana gelir (330, 331). Visfatin ayrıca insan amniyotik epitelinden salgılanır ve hem amniyotik epitel hücreleri hem de fibroblastlar üzerinde antiapoptotik etkiler gösterir ve burada kronik distansiyon, doğum veya enfeksiyon tarafından indüklenen apoptozdan korur (332). Hem hamile insanın (330) hem de hayvanın (333) yağ dokusunda visfatin mRNA'nın artmış ekspresyon seviyeleri, fetal büyümenin beslenme gereksinimlerini karşılamak için hamilelik sırasında enerji homeostazına katılımını ortaya koymaktadır (334). GDM'deki plazma visfatin düzeylerinde tutarlı bir sonuç yoktur, çünkü hem artmış (335, 336) hem de azalmış (331, 337, 338) konsantrasyonlar bildirilmiştir. Mastorakos ve arkadaşları birinci trimesterdeki visfatin konsantrasyonlarının, obez olmayan, diyabetik olmayan beyaz kadınlarda, ikinci trimesterde insülin duyarlılığını pozitif olarak tahmin ettiğini bildirmiştir. Çalışma, ilk trimesterde ölçülen visfatinin, GDM tahmininde CRP, IL-6, adiponektin ve leptin ile karşılaştırıldığında daha iyi olduğunu göstermiştir (339). Ayrıca, visfatinin immün modülatör özellikleri insülin direncini önemli ölçüde etkileyebilir. İnsan fetal membranlarının rekombinant insan visfatinini ile tedavisi IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi bazı enflamatuvar sitokinlerin seviyelerini önemli ölçüde artırır ve hepsi de insülin duyarlılığını etkileyen sitokinlerdir (340). Bir olgu-kontrol çalışmasında, ilk trimesterde ölçülen visfatin düzeyleri GDM grubunda artmış, ancak diğer anne risk faktörlerine eklendiğinde, GDM tespit oranı iyileşmemiştir (341). GDM'de serum visfatin düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti. Sonuçların tutarsızlıkları, önceki çalışmalarda GDM'de muhtemelen deneklerinin insülin tedavisini alıp almadıkları dikkate alınmadığından ortaya çıkmış olabilir (342, 343). Lewandowski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise GDM'li kadınlarda bulunan yüksek visfatin seviyelerinin glukoz toleransının bozulmasıyla birlikte olduğu gösterilmiştir (344). Lewandowski'nin yaptığı bu çalışma OGTT sırasında insülin ile visfatin arasındaki korelasyonu gösteren ilk çalışmadır (344). Chan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada şimdiye kadar yapılan

çalışmaların aksine GDM'de plazma visfatin seviyelerini sağlıklı gruptan farklı biçimde düşük bulmuşlardır. Ayrıca visfatin ile anne yaşı, 1. trimestir VKİ ve 1. trimestir kilosu ile negatif korele olduğunu bildirmişlerdir (345). Haider ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da GDM'li kadınlarda aynı yaştaki sağlıklı gebe kadınlarla karşılaştırıldığında glukozun indüklediği visfatin artışını körelmiş yani daha düşük açlık plazma seviyeleri olduğunu tespit etmişlerdir. Tip 1 ve tip 2 DM hastalarında plazma visfatin seviyeleri  $\beta$  hücre disfonksiyonu ile ters orantılı bulunmuştur (346). Bizim çalışmamızda visfatin düzeyi GDM grubunda  $6,98 \pm 0,60$  ng/ml iken kontrol grubunda  $6,86 \pm 0,41$  ng/ml idi. İki grup visfatin değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,324$ ). Visfatinin insülin tedavisinden etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur ve bizde çalışmamızda GDM grubunda insülin tedavisi alıp almadığını dikkate almadığımız için fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Şimdiye kadar elde edilen sonuçlar visfatinin GDM'de potansiyel bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir, ancak visfatin ve GDM arasındaki ilişkiyi daha fazla araştırmak için ileriye dönük ilave çalışmalara kesinlikle ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamıza 50 GDM ve 50'ü sağlıklı gönüllü gebe kontrol grubu toplam 100 gebe dâhil edildi.

Çalışmamız GDM tanısı olan gebeler ve sağlıklı gebelerde serum adiponektin, resistin, visfatin, irisin ve CRP seviyelerinin karşılaştırıldığı Türk toplumunda gerçekleştirilmiş ilk araştırmadır.

Çalışmamızda vaka grubunda serum adiponektin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubundan düşük saptanırken resistin düzeyi ve CRP düzeyleri GDM grubunda kontrol grubundan yüksek tespit edildi.

Çalışmamızda visfatin, irisin açısından GDM ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Adiponektin düzeyleri ile vücut kitle indeksi arasında ters ilişki bulunmaktadır.

Sonuçlarımız GDM hastalarında serum resistin düzeylerinde yükselme, adiponektin düzeylerinde azalmanın insülin direnci gelişimi ve glukoz metabolizma değişikliklerinde rol oynadığını düşündürmektedir.

Bu çalışmamız ile gestasyonel diyabet patofizyolojisinin düşünüldüğünün aksine, sadece basit insülin direnci olmadığı, henüz aydınlatılmamış daha karmaşık bir patofizyolojisi olduğunu gösterilmiştir. Gestasyonel diyabet ve serum adiponektin, resistin, visfatin, irisin ve CRP düzeyleri arasındaki ilişkinin patofizyolojisinin net olarak aydınlatılabilmesi için bu konuda yapılacak daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

GDM hastalarında tespit edilen serum belirteçlerindeki bu değişikliklerin GDM tanı ve taramasında kullanılabilmesi için daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Araştırılan bu belirteçlerin GDM öngörüsünde kullanılabilmesi için erken gebelik haftalarında yapılacak prospektif çalışmalarla değerlendirmesi önerilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013; 36:S67-74. doi: 10.2337/dc13-S067.
2. Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus: A systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2014; 9:e92485. doi: 10.1371/journal.Pone.0092485.
3. HAPO Study Cooperative Research Group; Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Eng J Med* 2008; 358:1991-2002. doi: 10.1056/NEJMoa0707943
4. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: The consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:989-97. doi: 10.1016/j.ajog.2004.11.039.
5. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: The need for a common ground. *Lancet* 2009; 373:1789-97. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60515-8.
6. Blüher M. Clinical relevance of adipokines. *Diabetes Metab J* 2012; 36: 317-327.
7. Cook JR, Semple RK. Hypoadiponectinemia--cause or consequence of human "insulin resistance"? *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(4):1544-54.
8. Chow WS, Cheung BM, Tso AW, Xu A ve ark. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: A 5-year prospective study. *Hypertension* 2007; 49: 1455–1461.
9. Ranheim T, Haugen F, Staff AC, Braekke K ve ark. Adiponectin is reduced in gestational diabetes mellitus in normal weight women. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2004; 83: 341–347.
10. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JCetal. A PGC1- $\alpha$  dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463-8. doi: 10. 1038/nature10777 PMID: 22237023.
11. Hug, C. Lodish, H.F. *Medicine, Visfatin: A New Adipokine*, Science, 21 Jan. 307, 366-367, 2005.

12. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K et al. Visfatin: A Protein Secreted by Visceral Fat That Mimics the Effects of Insulin, *Science*, 21 Jan. 2005; 307,426-430.
13. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008; 14 (11-12): 741-51.
14. Azuma K. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obesity Research* 2003; 11: 997-1001.
15. Chen D, Dong M, Fang Q, He J ve ark. Alterations of serum resistin in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Clin Sci* 2005; 08: 81-84.
16. Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999;19, 1996- 1991.
17. Yuan G, Ahou L, Tang J, Yang Y, Gu W, Li F. Serum CRP levels are equally elevated in newly diagnosis type 2 diabetes and impaired glucose tolerance and related to adinopectin levels and insulin sensitivity, *Diabetes Res Clin Pract*, 2006; 72, 244-250.
18. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, Illinois, USA. 14-16 March 1997. *Diabetes Care* 1998;21:1-167.
19. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 10. Basım, BAYT bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım ltd. şti, Ankara, 2018;170.
20. Vidaeff A.C, Yeomans E.R, Ramin S.M, Gestational Diabetes: A Field of Controversy, *Obstetrical and Gynecological Survey*, 2003;58, 11, 759-769.
21. Masharani U, German M.S, Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus, in: Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, Eighth Ed. ed: Gardner, D.G, Shoback, D, Mc Graw Hill, International Editions, p:661747,2007.
22. Centers for Disease Control. Prenatal care and pregnancies complicated by diabetes. US reporting areas, 1989. *MMWR CDC Surveill Summ* 1993; 42: 119.
23. Inzucchi SE, Sherwin RS, Type 2 Diabetes Mellitus. Chapter 237. In: Goldman L, Schafer AI. (2012). *Goldman's Cecil medicine* (24th ed.). Philadelphia: Elsevier/Saunders.

24. Abouzeid M, Versace VL, Janus ED, Davey MA, Philpot B, Oats J, et al. A population-based observational study of diabetes during pregnancy in Victoria, Australia, 1999-2008. *BMJ Open* 2014;4:e005394.
25. Bardenheier BH, Elixhauser A, Imperatore G, Devlin HM, Kuklina EV, Geiss LS, et al. Variation in prevalence of gestational diabetes mellitus among hospital discharges for obstetric delivery across 23 states in the United States. *Diabetes Care* 2013; 36: 1209-14.
26. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:S5-20.
27. Gürel C, Özgün MT, Batukan C, Başbuğ M. Erciyes Üniversitesi Tıp fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Başvuran Gebelerde Gestasyonel Diyabet Sıklığı. *Erciyes Tıp Dergisi* 2009; 31: 323-30.
28. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 12. Basım, BAYT bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım ltd. şti, Ankara, 2019; 178-179.
29. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, Cilt: 49, Sayı: 1, 2015 / The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital, Volume: 49, Number 1, 2015:6.
30. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86.
31. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR. HAPO Study Cooperative Research Group, Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358:1991-2002.
32. Ornoy A. Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2005 Dec;3(2):10413.
33. Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 2:S169-74.
34. Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL. Does frank diabetes in firstdegree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes? *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:576.e.1-6.



35. Hedderson MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2010;115:597-604.
36. Gibson KS, Waters TP, Catalano PM. Maternal weight gain in women who develop gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2012;119:560-5.
37. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 10. Basım, BAYT bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım ltd. şti, Ankara, 2018;30.
38. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, ve ark. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1997;278:1078-83.
39. American Diabetes Association, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, 31, Suppl. 1, January, 55-60, 2008.
40. Ryan E.A, Enns L, Role of Gestational Hormones in the Induction of Insulin Resistance, *J Clin Endocrinol Metab.* 67,341- 347, 1988.
41. Buchanan T.A, Xiang A.H, Gestational Diabetes Mellitus, *J Clin Invest.* 115, 3, 485-491, 2005.
42. Buchanan T.A, Xiang A, Kjos S.L, Watanabe R, What is Gestational Diabetes? *Diabetes Care*, 30, Suppl.2, 105-111, 2007.
43. Freinkel N: The Banting Lecture 1980: of pregnancy and progeny, *Diabetes* 29: 1023-1035, 1980.
44. Allen S.R. Gestational Diabetes, *Treat. Endocrinol.* 2, 5, 357-365, 2003.
45. Jovanovic L, Knopp RH, Brown Z, et al: Declining insulin requirement in the first trimester of diabetic pregnancy, *Diabetes Care* 2001; 24: 1130-1136.
46. Catalano PM, Drago NM, Amini SB: Longitudinal changes in pancreatic B-cell function and metabolic clearance rate of insulin in pregnant women with normal and abnormal glucose tolerance, *Diabetes Care* 21:403-408,1998.
47. Damm P, Handber A, Kuhl C, Beck- Nielsen H, Molsted- Pedersen L. Insulin Receptor Binding and Tyrosine Kinase Activity in Skeletal Muscle From Normal Pregnant Women and Women with Gestational Diabetes, *Obstet Gynecol*, 82, 251-259, 1993.
48. Galtier-Dereure, F, Boegner C, Bringer J. Obesity and Pregnancy: Complications and The Cost, *Am J Clin Nutr.* 71, Suppl. 5, 1242-1248, 2000.

49. Kirwan JP, Hauguel-DeMouzon S, Challier JC, et al: TNF-alpha is a predictor of insulin-resistance in human pregnancy, *Diabetes* 51: 2207-2213, 2002.
50. Retnakaran R, Hanley AJGN, Raif N. et al: Adiponectin and beta cell dysfunction in gestational diabetes: pathophysiological implications, *Diabetologia* 48: 993-1001, 2005.
51. Setji T.L, Brown A.J, Feinglos M.N. Gestational Diabetes Mellitus, *Clinical Diabetes*. 23, 1, 17-24, 2005.
52. Kawai M, Kishi K, Adaptation of Pancreatic B- cells During The Last Third of Pregnancy: Regulation of Beta Cell Function and Proliferation by Lactogenic hormones in Rats. *Eur J Endocrinol*. 141, 419-425, 1999.
53. Barbour L.A, McCurdy C.E, Hernandez T.L, Kirwan J.P, et al. Cellular Mechanism for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes. *Diabetes Care*, 30, Suppl.2, 112-119, 2007.
54. McLahlan K.A, Boston R, Alford F.P. Impaired Non-esterified Fatty Acid Suppression to Intravenous Glucose During Late Pregnancy Persists Postpartum in Gestational Diabetes: A Dominant Role for Decreased Insulin Secretion Rather Than Insulin Resistance. *Diabetologia*, 48, 1373-1379, 2005.
55. Ratner R. Prevention of Type 2 Diabetes in Women With Previous Gestational Diabetes. *Diabetes Care*, 30, Suppl.2, 242-245, 2007.
56. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676-82.
57. World Health Organisation. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycemia First Detected in Pregnancy. August 2013. [http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycemia\\_In\\_Pregnancy/en/index.html](http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycemia_In_Pregnancy/en/index.html),
58. Ashwal E, Hod M. Gestational diabetes mellitus: Where are we now? *Clinica Chimica Acta* 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.01.021>.
59. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM* 2013;98: 4227-49.

60. American Diabetes Association- Standards of Medical Care in Diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 1):S11-61.
61. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 10. Basım, BAYT bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım ltd. şti, Ankara, 2018;171.
62. Clinical Practise Recommendations, ADA, Gestational Diabetes Mellitus 2002, *Diabetes Care*, 25, Suppl.1, 94-96, 2002.
63. Clinical Practise Recommendations, American Diabetes Association (ADA) Standarts of Medical Care in Diabetes-2007, *Diabetes Care*, 30, Suppl.1, 42-47, 2007.
64. Cypryk K, Czupryniak L, Wilczynski J, Lewinski A. Diabetes Screening After Gestational Diabetes Mellitus: Poor performance of Fasting Plasma Glucose, *Acta Diabetologica*, 41, 5-8, 2004.
65. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnancy Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86.
66. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339-48.
67. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L, et al. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systemic review and metaanalysis fort he U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical applications of research. *Ann Intern Med*. 2013;159:123-9.
68. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 10. Basım, BAYT bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım ltd. şti, Ankara, 2018;172.
69. Di Cianni G, Seghieri G, Lencioni C, Cuccuru I, Anichini R, De Bellis A, ve ark. Normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus: what is in between?. *Diabetes Care* 2007; 30: 1783-8.
70. De Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with

- gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. N Engl J Med 1995; 333: 1237-1241.
71. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008; 358:1991-2002.
  72. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2008;31(Suppl 1):S61-78.
  73. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Gang A, et al. Nutrition principles and recommendations in diabetes. Diabetes Care 2004; 27(Suppl 1):S36-46.
  74. TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi -Gebelik ve Diyabet; Güncellenmiş 7. Baskı Mart 2017:110.
  75. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 10. Basım, BAYT bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım ltd. şti, Ankara, 2018;167.
  76. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association:joint position statement. Diabetes Care 2010;33:e147-67.
  77. Ruderman NB, Schneider SH. Diabetes, exercise, and atherosclerosis. Diabetes Care. 1992; 15: 1787-1793.
  78. Clinical Practise Recommendations ADA, Gestational Diabetes Mellitus, Diabetes Care, 27, Suppl. 1, 88-90, 2004.
  79. Kjos SL, Schaefer-Graf UM. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. Diabetes Care 2007;30(Suppl 2):S200-5.
  80. Coustan DR, Jovanovic L. Gestational diabetes mellitus: Glycemic control and maternal prognosis [Cited 2018 January 12], available from: <http://www.uptodate.com>.

81. Mathiesen E, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brøndsted L, Jovanovic L, et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 2012-2017.
82. Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, Baptiste-Roberts K, Bennett WL, Bolen S, et al. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2008; 162: 1-96.
83. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl 1):S81-90.
84. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brønsted L, Jovanovic L, et al. Maternal efficacy and safety outcomes: a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant woman with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 2012-7.
85. Langer O. Management of Gestational Diabetes: Pharmacologic Treatment Options and Glycemic Control, *Endocrinol Metab Clin N Am.* 35, 53-78, 2006.
86. Price N, Barlett C, Gillmer M. Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study. *BJOG* 2007;114:453-7.
87. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomised controlled trial. *BMJ* 1999;319:1223-7.
88. Ashwal E, Hod M. Gestational diabetes mellitus: Where are we now? *Clinica Chimica Acta* 2015;<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.01.021>.
89. Piretti E, Mecacci F, Papini M, et al: Third-trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in nondiabetic pregnancies, *Diabetes Care* 2001; 24: 1319-1323.
90. Hod M, Yogev Y: Goals of metabolic management of gestational diabetes: Is it all about sugar? *Diabetes Care* 30(Suppl 2):S180-S187, 2007.
91. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diyabetes mellitus ve komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem kılavuzu-2013: 27.
92. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, Cilt: 49, Sayı: 1, 2015 / The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital, Volume: 49, Number 1, 2015: 7.

93. Pollex EK, Feig DS, Koren G. Oral hypoglycemic therapy: understanding the mechanisms of transplacental transfer. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 224-228.
94. Berggren EK, Boggess KA. Oral agents for the management of gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 2013; 56: 827-36.
95. Ryu RJ, Hays KE, Hebert MF. Gestational diabetes mellitus management with oral hypoglycemic agents. *Semin Perinatol* 2014; 38: 508-15.
96. Conway DL, Gonzales O, Skiver D. Use of glyburide for the treatment of gestational diabetes: the San Antonio experience. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;15: 51-5.
97. Rosenn BM. The glyburide report card. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23: 219-23.
98. Nicholson W, Baptiste-Roberts K. Oral hypoglycaemic agents during pregnancy: the evidence for effectiveness and safety. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25: 51– 63.
99. Zeng YC, Li MJ, Chen Y, Jiang L, Wang SM, Mo XL, et al. The use of glyburide in the management of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Adv Med Sci* 2014;59: 95-101.
100. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e64585.
101. Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L. Oral hypoglycemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med* 2000;17: 50711.
102. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No.137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013;122: 406-16.
103. de Valk HW, Visser GH. Insulin during pregnancy, labour and delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011,25: 65-76.
104. Coustan DR. Gestational diabetes mellitus. *Clin Chem* 2013;59: 1310-21.
105. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30 (Suppl.2): S251-60.
106. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No.137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013;122:406-16.

107. Cheung N.W, Helmkink D. Gestational Diabetes The Significance of Persistent Fasting Hyperglycemia For The Subsequent Development of Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 20, 21-25, 2006.
108. Maser R.E, Lenhard M.J, Henderson B.C, Cobb R.S, Hands K.E. Detection of Subsequent Episodes of Gestational Diabetes Mellitus A Need for Specific Guidelines. *J Diabetes and It's Complications*, 18, 8690, 2004.
109. Ricquier D: Respiration uncoupling and metabolism in the control of energy expenditure. *Proc Nutr Soc*, 2005, 64: 47-52.
110. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994, 372: 425-432.
111. Nedvidkova J, Smitka K, Kopsky V, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived protein. *Physiol Res* 2005; 54: 133-40.
112. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clinical Endocrinology* 2006;64: 355-365.
113. Kosova F, Arı Z. Adipositokinler ve Meme Kanseri. *F.Ü. Sağ. Bil. Derg.* 2008: 22 (6): 377–384.
114. Fukuhara A, Matsuda M, Nishinzawa M, et al. Visfatin a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005, 307: 426-430.
115. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents, *N Engl J Med*, 2004, 350: 2362-2374.
116. Matsuzawa Y. Adipocytokines and metabolic syndrome. *Semin Vasc Med* 2005; 5: 34-38.
117. Guzik TJ, Korbut R, Adamek-Guzik T. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation. *J Physiol Pharmacol*, 2003, 54: 469-487.
118. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006, 6: 772-783.
119. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005; 26(3): 439-51.
120. Lu JY, Huang KC, Chang LC, et all. Adiponectin: a biomarker of obesityinduced insulin resistance in adipose tissue and beyond. *J Biomed Sci.* 2008 Jun 6. [Epub ahead of print].

121. Wang Y, Lam KS, Yau MH, Xu A. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications. *Biochem J* 2008; 409: 623–633.
122. Mazaki-Tovi S, Romero R, Vaisbuch E, Erez O et al. Maternal serum adiponectin multimers in gestational diabetes. *J Perinat Med* 2009; 37(6): 637-50.
123. Meier CA, Thalmann S. White adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *Bull Acad Natl Med* 2007;191(4-5):897-908; discussion 908-10.
124. Matarese G, Mantzoros C, La Cava A. Leptin and adipocytokines: bridging the gap between immunity and atherosclerosis. *Curr Pharm Des.* 2007;13(36):3676-80.
125. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin Chem* 2004; 50(9): 1511-25.
126. Karbowska J, Kochan Z. Role of adiponectin in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism. *Physiol Pharmacol* 2006; 57 Suppl 6: 103-13.
127. Phillips SA, Kung JT. Mechanisms of adiponectin regulation and use as a pharmacological target. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10(6): 676-83.
128. Hrabák A, Derzbach L, Csuka I, Bajor T et al. Role of nitric oxide (NO) metabolism and inflammatory mediators in childhood obesity. *Inflamm Res* 2011 Aug 27.
129. Ong GKB, Hamilton JK, Sermer M, Connelly PW et al. Maternal serum adiponectin and infant birthweight: the role of adiponectin isoform distribution. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 108-14.
130. McLachlan KA, O'Neal D, Jenkins A, Alford FP. Do adiponectin, TNF alpha, leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 131- 138.
131. Carrie E. McCurdy, Jacob E. Friedman. Mechanisms Underlying Insulin Resistance in Human Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus Gestational Diabetes During and After Pregnancy pp 2010; 125-138.



132. Wu J, Bostrom P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012;150(2): 366-76.
133. Guardiola-Diaz H.M, et al, Rat peroxisome proliferator-activated receptors and brown adipose tissue function during cold acclimatization. *J Biol Chem*, 1999. 274(33): p. 23368-77.
134. Choi, Y.K, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013.
135. Yuksel MA, Oncul M, Tuten A, Imamoglu M, Acikgoz AS, et al. Maternal serum and fetal cord blood irisin levels in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 104: 171-175.
136. Kuzmicki M, Telejko B, Lipinska D, Pliszka J, Szamatowicz M, et al. Serum irisin concentration in women with gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30: 636-639.
137. Ebert T, Stepan H, Schrey S, Kralisch S, Hindricks J, et al. Serum levels of irisin in gestational diabetes mellitus during pregnancy and after delivery. *Cytokine* 2014; 65: 153-158.
138. Piya MK, Harte AL, Sivakumar K, Tripathi G, Voyias PD, et al. The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes. *Am J Physiol EndocrinolMetab* 2014; 306: E512-518.
139. Bostrom P, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 2012. 481(7382):p.463-8.
140. Hug C, Lodish H.F. *Medicine*, Visfatin: A New Adipokine, *Science*, 21 Jan. 2005; 307, 366-367,.
141. Murphy KG, Bloom SR. Are all fats created equal? *Nat Med*. 2006 Jan;12(1): 32-3.
142. Haider D.G, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, et al. The Release of The Adipocytokine Visfatin is Regulated by Glucose and Insulin, *Diabetologia*, 49, 8, 1909-1914, 2006.
143. Chen M.P, Chung F.M, Chang D.M, Tsai J.C.R, et al. Elevated Plasma Levels of Visfatin/ Pre-B cell Colony Enhancing Factor in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, *J Endocrinol Metab*. 91, 1, 295-299, 2006.

144. Krzyzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F, Rahman R, et al. Increased Visfatin Concentrations in Women With Gestational Diabetes Mellitus, *Clin Science*, 110, 605-609, 2006.
145. Mastorakos G, Valsamakis G, Papatheodorou D.C, Barlas I, et al. The Role of Adipocytokines in Insulin Resistance in Normal Pregnancy: Visfatin Concentrations in Early Pregnancy Predict Insulin Sensitivity, *Clin Chem*. 53, 8, 1477-1483, 2007.
146. Adeghate E. An update on the biology and physiology of resistin. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 2485–96.
147. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300: 472–476.
148. McTernan CL, McTernan PG, Harte AL, Levick PL et al. Resistin, central obesity and type 2 diabetes. *Lancet* 2002; 359: 46–47.
149. Yura S, Sagawa N, Itoh H, Kakui K et al. Resistin is expressed in the human placenta. *J.Clin. Endocrinol. Metab* 2003; 88: 1394–1397.
150. Nogueiras R, Gallego R, Gualillo O, Caminos JE et al. Resistin is expressed in different rat tissues and is regulated in a tissue- and genderspecific manner. *FEBS Lett* 2003; 548: 21–27.
151. Minn AH, Patterson NB, Pack S, Hoffmann SC et al. Resistin is expressed in pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310: 641–645.
152. Hsu WY, Chao YW, Tsai YL, Lien CC et al. Resistin induces monocyteendothelial cell adhesion by increasing ICAM-1 and VCAM-1 expression in endothelial cells via p38MAPK-dependent pathway. *Cell Physiol* 2011; 226(8): 2181-8.
153. Steppan CM, Lazar MA The current biology of resistin. *J Intern Med* 2004; 255(4): 439-47.
154. Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni SS, Pelle F et al. Maternal and fetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 447–53.
155. Chen D, Fang Q, Chai Y, Wang H et al. Serum resistin in gestational diabetes mellitus and early postpartum. *Clinical Endocrinology* 2007; 67: 208-11.

156. Vitoratos N, Deliveliotou A, Dimitrakaki A, Hassiakos D et al. Maternal serum resistin concentrations in gestational diabetes mellitus and normal pregnancies. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37(2): 112-8.
157. Volanakis JE, 2001. Human C-reactive protein: Expression, structure, and function. *Mol Immunol*, 38, 189-97.
158. Hirschfield GM and Pepys MB, 2003. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. *Q J Med*, 96, 793–807.
159. Ballou SP and Kushner I, 1992. C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med.*, 37, 313–36.
160. Zee RY, Ridker PM. Polymorphism in the human C-reactive protein (CRP) gene, plasma concentrations of CRP, and the risk of future arterial thrombosis. *Atherosclerosis* 2002; 162: 217-19.- 8.
161. Brull DJ, Serrano N, Zito F, Jones L, Montgomery HE, Rumley A, et al. Human CRP gene polymorphism influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 2063-69.
162. Verma S, Szmitko PE and Ridker PM. C-reactive protein comes of age. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2: 29-36.
163. Ndumele CE, Pradhan AD, Ridker PM. Interrelationships between inflammation, C-reactive protein, and insulin resistance. *J Cardiometab Syndr*. Summer, 2006; 1(3),190-6.
164. Hutchinson WL, Koenig W, Frohlich M, Sund M, Lowe GDO and Pepys MB. Immunoradiometric Assay of Circulating C-Reactive Protein: Age-related Values in the Adult General Population. *Clin Chem*. 2000; 46(7), 934-8.
165. Wener MH, Daum PR, McQuillan GM. The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. *J Rheumatol*, 2000; 27, 2351-2359.
166. GarciaMoll X, Zouridakis E, Cole D, et al. C-reactive protein in patients with chronic stable angina: Differences in baseline serum concentration between women and men. *Eur Heart J*, 2000; 21, 1598-606.
167. Roberts WL, Moulton L, Law TC, et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: Implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem*, 2001; 47, 41825.

168. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest*, 1993; 91, 1351-7.
169. Bienvenu J, Whicher JT, Aguzzi F. C-reactive protein. In: Ritchie RF, Navolotskaia O, eds. *Serum proteins in clinical medicine*. Portland, ME: Maine Printing Group, 1996: 7.01.01-7.01.06.
170. Chang MK, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *PNAS* 2002; 20: 3043-48.
171. Pasceri V, Willerson JT, Yeh E.T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-2168.
172. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103: 2531-2534.
173. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913-919.
174. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2094-99.
175. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, Taylor KM, Sohail M, Krausz T, Pepys MB. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 1999;190:1733-39.
176. Kılıçturgay K. Enflamasyonun Akut Faz Cevabıyla İzlenmesi, *İmmünoloji*, 2003; 226-227.
177. Sacks DB. Carbohydrates. Burtis C.A, Ashwood E.R Tietz (editors). *Fundamentals of clinical chemistry: 5. Baskı*, Philadelphia: W.B. Saunders, 2001; 427- 462.
178. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N. Absence of diurnal variation of CRP concentrations in healthy human subjects, *Clin Chem*, 2001; 47, 426–430.

179. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin- 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 327-34.
180. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk C, Giorgino F, Ebeling P, Fuller JH, et al. Vascular risk factors and markers of endothelial function as determinants of inflammatory markers in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 2165-73.
181. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391-7.
182. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131-5.
183. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppel SW. C-Reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-8.
184. Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: a potential factor in progression to type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Mar;27(3):799-800.
185. Lain KY, Daftary AR, Ness RB, Roberts JM. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Sep;69(3):407-11. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03198.x. Epub 2008 Feb 13.
186. Balcan Y. Gestasyonel Diyabet Tanısı Konmuş Gebelerde Bakımın HbA1c Düzeylerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Haliç Üniversitesi, İstanbul 2010.
187. Po-Jung Tsai, Chun-Hsien Yu, Shih-Penn Hsu, et all. Maternal plasma adiponectin concentrations at 24 to 31 weeks of gestation: negative association with gestational diabetes mellitus, *Nutrition* 21(2005) 1095–1099.
188. Satman İ, Yılmaz T, Şengül A, et all. Population-based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 26: 1551-1536.

189. Gutierrez H.I, Iniguez M.J. Pregnant diabetic patients. institutional experience. *Ginecol Obstet Mex*, (2006); 74: 187-92.
190. Graham JJ, Ryall RG, Wise PH. Glycosylated haemoglobin and relative polycythaemia in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1980; 18: 205–7.
191. Roberts AO, Story CJ, Ryall RG. Erythrocyte 2,3-bisphosphoglycerate concentrations and hemoglobin glycosylation in normoxic Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1984; 26(5): 389–91,
192. Fekete T, Sopon E. Glycaemic control and reticulocyte count in diabetic patients. *Horm Metabol Res* 1986; 18(2): 141.
193. Lao TT, Chan LY, Tam KF, Ho LF. Maternal hemoglobin and risk of gestational diabetes mellitus in Chinese women. *Obstet Gynecol* 2002; 99(5 Pt 1): 807–12.
194. Fu S, Li F, Zhou J, Liu Z. The Relationship Between Body Iron Status, Iron Intake And Gestational Diabetes. *Medicine* 2016; 95(2): e2383.
195. Mehmet Akif Sargin, Murat Yassa, Bilge Dogan Taymur, Ayhan Celik, Emrah Ergun, Niyazi Tug. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios: are they useful for predicting gestational diabetes mellitus during pregnancy? *Ther Clin Risk Manag.* 2016; 12:657–665. Published online 2016 Apr 26. doi: 10.2147/TCRM.S104247.
196. Wolf M, Sauk J, Shah A, et al. Inflammation and glucose intolerance: a prospective study of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2004;27(1):21–27.
197. Moradi S, Kerman SR, Rohani F, Salari F. Association between diabetes complications and leukocyte counts in Iranian patients. *J Inflamm Res.* 2012; 5: 7–11.
198. Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002;51(2):455–461.
199. Lee CT, Harris SB, Retnakaran R, et al. White blood cell subtypes, insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction in highrisk individuals—the PROMISE cohort. *Clin Endocrinol.* 2014;81(4):536–541.
200. Gorar S<sup>1</sup>, Abanonu GB<sup>2</sup>, Uysal A<sup>3</sup>, Erol O<sup>3</sup>, Unal A<sup>4</sup>, Uyar S<sup>4</sup>, et al. Comparison of thyroid function tests and blood count in pregnant women with versus

- without gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017 May;43(5):848-854. doi: 10.1111/jog.13280. Epub 2017 Feb 13.
201. Ibeh N, Okocha CE, Aneke CJ, Onah CE, Nwosu AO, Nkwazema KA. Normal pregnancy and coagulation profile: From the first through the third trimester. *Niger J Med* 2015; 24: 54-7.
202. Bekdemir H, Berberoglu Z, Gorar S, Dellal D, Aktas A, Aral Y. Haemostatic changes in gestational diabetes mellitus. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2015;35(Suppl 3):S502-6.
203. Gorar S<sup>1</sup>, Alioglu B<sup>2</sup>, Ademoglu E<sup>3</sup>, Uyar S<sup>4</sup>, Bekdemir H<sup>3</sup>, Candan Z<sup>3</sup>, et al. Is There a Tendency for Thrombosis in Gestational Diabetes Mellitus? *J Lab Physicians.* 2016 Jul-Dec;8(2):101-5. doi: 10.4103/0974-2727.180790.
204. Khan R<sup>1</sup>, Khan Z<sup>2</sup>, Javed K<sup>3</sup>, Ali K<sup>4</sup>. Effect of gestational diabetes on blood sugar, liver and renal function tests. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2012 Apr-Jun;24(2):95-8.
205. Bozkurt N<sup>1</sup>, Yilmaz E, Biri A, Taner Z, Himmetoğlu O. The mean platelet volume in gestational diabetes. *J Thromb Thrombolysis.* 2006 Aug;22(1):51-4.
206. Yang H, Zhu C, Ma Q, Long Y, Cheng Z. Variations of blood cells in prediction of gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med.* 2015 Jan;43(1):89-93. doi: 10.1515/jpm-2014-0007.
207. Afkhami-Ardekani M<sup>1</sup>, Rashidi M. Iron status in women with and without gestational diabetes mellitus. *Diabetes Complications.* 2009 May-Jun;23(3):194-8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2007.11.006. Epub 2008 Apr 16.
208. Erdoğan S, Ozdemir O, Doğan HO, Sezer S, Atalay CR, Meriç F, et al. Liver enzymes, mean platelet volume, and red cell distribution width in gestational diabetes. *Turk J Med Sci.* 2014;44(1):121-5.
209. Smirnakis KV, Plati A, Wolf M, et al. Predictin Gestational Diabetes: Choosing optimal serum marker. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:140-417.
210. Mantar Piri Ö. Gestasyonel diyabetes mellitus ve normal glikoz toleransı olan gebelerde serum AFABP (Adipocyte fatty acid binding protein ), leptin, resistin ve adiponektin seviyelerinin önemi. T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, İzmir, 2011.

211. Catalano PM<sup>1</sup>. Karbonhidrat metabolizması ve gebelik diyabeti. Clin Obstet Gynecol. 1994 Mar; 37 (1): 25-38.
212. Türk Diyabet ve Obezite Vakfı. (Türkiye Diyabet Cemiyeti) Diyabet ve Tıbbi Beslenme. Türkiye Diyabet Cemiyeti Yayınları [Internet]. [Cited: 2013 Oct 12]. Available from: <http://www.diabetcemiyeti.org/>
213. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, Leiva A, Dunger DB. Summary and recommendations of the fifth international work shop-conference on gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2007; 30(Supp 2): 251-60.
214. Dinççağ N. Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum. İç Hastalıkları Dergisi. 2011; 18(4): 181-23.
215. Correa PJ, Venegas P, Palmeiro Y, Albers D, Rice G, Roa J, et al. First trimester prediction of gestational diabetes mellitus using plasma biomarkers: a case-control study. J Perinat Med. 2019 Feb 25;47(2):161-168. doi: 10.1515/jpm-2018-0120.
216. Hou RL, Zhou HH, Chen XY, Wang XM, Shao J, Zhao ZY. Effect of maternal lipid profile, C-peptide, insulin, and HBA1c levels during late pregnancy on large-for-gestational age newborns. World J Pediatr. 2014 May;10(2):175-81. doi: 10.1007/s12519-014-0488-7. Epub 2014 May 7.
217. Hayran M. Sağlık Araştırmaları İçin Temel İstatistik. Ankara: Omega Araştırma. 2011.
218. Zhang C, Ning Y. Effect of dietary and lifestyle factors on the risk of gestational diabetes: review of epidemiologic evidence. The American journal of clinical nutrition, 2011;94 (6 Suppl), 1975S-1979S.
219. Maged AM, Moety GA, Mostafa WA, Hamed DA. Comparative study between different biomarkers for early prediction of gestational diabetes mellitus. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014 Temmuz; 27 (11): 1108-12. doi: 10.3109 / 14767058.2013.850489. Epub 2013 22 Ekim.
220. Fatih Türker, Betül Çavuşoğlu Türker, Süleyman Ahabab, Esra Ataoğlu. Gestasyonel Diyabetik Hastaların Postpartum Periyotta Metabolik Parametrelerinin İncelenmesi Med Bull Haseki 2018; 56: 136-9.
221. Correa PJ, Venegas P, Palmeiro Y, Albers D, Rice G, Roa J et al. First trimester prediction of gestational diabetes mellitus using plasma biomarkers: a case-



- control study. *J Perinat Med*. 2019 Feb 25;47(2): 161-168. doi: 10.1515/jpm-2018-0120.
222. Powe CE. Early Pregnancy Biochemical Predictors of Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep*. 2017 Feb;17(2):12. doi: 10.1007/s11892-017-0834-y.
223. Lambadiari V, Mitrou P, Maratou E, Raptis AE, Tountas N, et al. Thyroid hormones are positively associated with insulin resistance early in the development of type 2 diabetes. *Endocrine* 2011; 39: 28–32.
224. Männistö T, Väärasmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, et al. (2010) Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 1084-1094.
225. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 239–245.
226. Olivieri A, Valensise H, Magnani F, Medda E, De Angelis S, et al. High frequency of antithyroid autoantibodies in pregnant women at increased risk of gestational diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 741–747.
227. Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, Cunningham FG Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 983–988.
228. Lin N, Liu H Analysis of relationship between gestational diabetes mellitus and thyroid autoimmunity. *China Prac Med* 2016; 11: 41–42.
229. Xu J. Correlation analysis between urinary iodine, TPOAB, FT4, TSH and gestational diabetes mellitus during pregnancy. *Chin J Mod Drug Appl* 2017; 11: 12–14.
230. Shahbazian H, Shahbazian N, Rahimi Baniani M, Yazdanpanah L, Latifi SM. Evaluation of thyroid dysfunction in pregnant women with gestational and pre-gestational diabetes. *Pak J Med Sci* 2013; 29: 638–641.
231. Bell GA<sup>1</sup>, Männistö T<sup>2</sup>, Liu,<sup>1</sup> Kannan K<sup>3</sup>, Yeung EH<sup>1</sup>, Kim UJ<sup>3</sup>, et al. The joint role of thyroid function and iodine concentration on gestational diabetes risk in a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 Apr;98(4):500-506. doi: 10.1111/aogs.13523. Epub 2019 Feb 13.

232. Öz D. Gestasyonel diyabetli hastalarda 25 OH Vitamin D düzeyi ve insülin direnci ile ilişkisi. T.C. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, Manisa, 2013.
233. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafaei AR, Larijani B. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(1):27-32.
234. Farrant HJ, Krishnaveni GV, Hill JC, Boucher BJ, Fisher DJ, Noonan K, Osmond C, Veena SR, Fall CH. Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(5):646-652.
235. McManus R, Summers K, Vrijer B, Cohen N, Thompson A, Giroux I. Maternal, umbilical arterial and umbilical venous 25-hydroxyvitamin D and adipocytokine concentrations in pregnancies with and without gestational diabetes. *Clinical Endocrinology*, 2014; 80 (5), 635-641.
236. Ede G<sup>1</sup>, Keskin U<sup>2</sup>, Cemal Yenen M<sup>3</sup>, Samur G<sup>1</sup>. Lower vitamin D levels during the second trimester are associated with developing gestational diabetes mellitus: an observational cross-sectional study. *Gynecol Endocrinol*. 2019 Jun;35(6):525-528. doi: 10.1080/09513590.2018.1548593. Epub 2019 Jan 1.
237. Mousa A<sup>1</sup>, Abell SK<sup>1</sup>, Shorakae S<sup>1</sup>, Harrison CL<sup>1</sup>, Naderpoor N<sup>1</sup>, Hiam D<sup>2</sup>, et al. Relationship between vitamin D and gestational diabetes in overweight or obese pregnant women may be mediated by adiponectin. *Send to Mol Nutr Food Res*. 2017 Nov;61(11). doi: 10.1002/mnfr.201700488. Epub 2017 Aug 23.
238. Rohfling CL, Wiedmeyer HM, Little RR, et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): Analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002; 25: 275-278.
239. Shah BD, Cohen AW, May C, et al. Comparison of glycohemoglobin determination and the one-hour oral glucose screen in the identification of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 1982;144:774-7.
240. Frisoli G, Naranjo L, Shehab N. Glycohemoglobins in normal and diabetic pregnancy. *Am J Perinatol*, 1985; 2: 183-8.

241. Yazar Alpay N. Gestasyonel diyabetik annelerin HbA1c değeri ile bebeklerinin kalp fonksiyonları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi / Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul , 2017.
242. Braga FO, Negrato CA, Matta MFBD, Carneiro JRI, Gomes MB. Relationship between inflammatory markers, glycated hemoglobin and placental weight on fetal outcomes in women with gestational diabetes. *Arch Endocrinol Metab.* 2019 Feb;63(1):22-29. doi: 10.20945/2359-3997000000099.
243. Vecchié A, Bonaventura A, Carbone F, Maggi D, Ferraiolo A, Carloni B, et al. C-Reactive Protein Levels at the Midpregnancy Can predict Gestational Complications. *Biomed Res Int.* 2018 Nov 7;2018:1070151. doi: 10.1155/2018/1070151. eCollection 2018.
244. Šimják P<sup>1</sup>, Cinkajzlová A, Anderlová K, Kloučková J, Kratochvílová H, Lacinová Z, et al. Changes in plasma concentrations and mRNA expression of hepatokines fetuin A, fetuin B and FGF21 in physiological pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Physiol Res.* 2018 Nov 28;67(Supplementum 3):S531-S542.
245. Leipold H, Worda C, Gruber CJ, Prikoszovich T, Wagner O, Kautzky-Willer A. Gestational diabetes mellitus is associated with increased C-reactive protein concentrations in the third but not second trimester. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 752-757.
246. Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Connelly PW et al. C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(8): 3507-12.
247. Matyjaszek-Matuszek B<sup>1</sup>, Lenart-Lipińska M<sup>2</sup>, Kowalczyk-Bołtuć J<sup>3</sup>, Szlichtyng W<sup>4</sup>, Paszkowski T<sup>5</sup>. Correlation between atherogenic risk and adiponectin in gestational diabetes mellitus. *Ann Agric Environ Med.* 2014;21(1):143-7.
248. Emin Savaş Kılavuz, Cihan Kırbaş, Eray Ulu, Nermin Erol. C-reactive Protein and Fibrinogen Levels in Pregnant Women Screened for Gestational Diabetes. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2007; 5(3): 91-96.

249. Rota S, Yıldırım B, Kaleli B, Aybek H, Duman K, Kaptanoğlu B. C-Reaktif Protein Levels In NonObese Pregnant Women With Gestational Diabetes. *J Exp Med* 2005; 206: 341-5.
250. Wolf M, Sauk J, Shah A, Smirnakis KV, Jimenez Kimble R, Ecker JL, et al. Inflammation and Glucose Intolerance. *Diabetes Care* 2004; 27: 21-7.
251. Leipold H, Worda C, Gruber CJ, Prikoszovich T, Wagner O, Kautzky-Willer A. Gestational diabetes mellitus is associated with increased C-reactive protein concentrations in the third but not second trimester. *European Journal of Clinical Investigation* 2005; 35 (12), 752-7.
252. Kafkaslı A, Karabulut A, Kazezoğlu G, Kulak N, Koçak M, Yoloğlu S. 50-gr Glukoz Tarama Testi Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı Testi Olabilir Mi? *Perinatoloji Dergisi* 2004; 12(3): 0.
253. Retnakaran R, Hanley AJG, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zimman C. C-Reactive Protein and Gestational Diabetes: The Central Role of Maternal Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88(8): 3507-12.
254. Chandran M, Ciaraldi T, Phillips S, et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabet Care*, 2003; 26: 2442-50.
255. Beltcheva O, Boyadzhieva M, Angelova O, Mitev V, Kaneva R, Atanasova I. The rs266729 single-nucleotide polymorphism in the adiponectin gene shows association with gestational diabetes. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289:743–748.
256. Pawlik A, Teler J, Maciejewska A, Sawczuk M, Safranow K, Dziedziejko V. Adiponectin and leptin gene polymorphisms in women with gestational diabetes mellitus. *J Assist Reprod Genet*. 2017; 34: 511–516.
257. Soheilykhah S, Mohammadi M, Mojibian M, Rahimi-Saghand S et al. Maternal serum adiponectin concentration in gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25(9): 593-6.
258. Subiabre M, Villalobos-Labra R, Silva L, Fuentes G, Toledo F, Sobrevia L. Role of insulin, adenosine, and adipokine receptors in the foetoplacental vascular dysfunction in gestational diabetes mellitus *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019 Jan 17. pii: S0925-4439(18)30513-1.)
259. Ueland T<sup>1,2,3</sup>, Michelsen AE<sup>1,2</sup>, Aukrust P<sup>1,2,3,4,5</sup>, Henriksen T<sup>2,6</sup>, Bollerslev J<sup>2,7</sup>, Lekva T<sup>1</sup>. Adipokines and macrophage markers during pregnancy-Possible

- role for sCD163 in prediction and progression of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019 Mar;35(3):e3114.
260. Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, et al. Adiponectin and beta cell dysfunction in gestational diabetes: pathophysiological implications. *Diabetologia*, 2005; 48: 993– 1001.
261. Kinalski M, Telejko B, Kuzmicki M, et al. Tumor necrosis factor a system and plasma adiponectin concentration in women with gestational diabetes. *Horm Metab Res*, 2005; 37: 450–454.
262. Altınova AE, Toruner F, Bozkurt N, et al. Circulating concentrations of adiponectin and tumor necrosis factor- $\alpha$  in gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology* 2007; 23: 161-5.
263. Worda C, Leipold H, Gruber C, et al. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2120–4.
264. Williams MA, Qiu C, Muy-Rivera M, et al. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 2306–11.
265. McLachlan KA, O’Neal D, Jenkins A, Alford FP. Do adiponectin, TNF- $\alpha$ , leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006; 22: 131–8.
266. Fasshauer M, Blüher M, Stumvoll M. Adipokines in gestational diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2: 488–99.
267. Abdullah Göymen<sup>1</sup>, Tarık Altınok<sup>1</sup>, Seyfettin Uludağ<sup>1</sup>, Cihat Şen<sup>1</sup>, Fahri Öçer<sup>1</sup>, Hafize Uzun<sup>2</sup>, et al. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Taramasında Maternal Serum Adiponektinin Yeri. *Perinatoloji Dergisi* • Cilt: 16, Sayı: 2/Ağustos 2008.
268. Williams M.A, Qiu C, Muy-Rivera M, Vadachkoria S, Song T, Luthy D.A. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. MeTable.* 2004; 89: 2306–2311. doi: 10.1210/jc.2003-031201.
269. Weerakiet S, Lertnarkorn K, Panburana P, et al. Can adiponectin predict gestational diabetes? *Gynecol Endocrinol*, 2006; 22: 362-8.

270. Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, et al. Hypoadiponectinaemia in South Asian women during pregnancy: evidence of ethnic variation in adiponectin concentration. *Diabet Med*, 2004; 21: 388–92.
271. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 3815-9.
272. Ott R<sup>1</sup>, Stupin JH<sup>2</sup>, Melchior K<sup>1</sup>, Schellong K<sup>1</sup>, Ziska T<sup>1</sup>, Dudenhausen JW<sup>2</sup> et al. Alterations of adiponectin gene expression and DNA methylation in adipose tissues and blood cells are associated with gestational diabetes and neonatal outcome. *Clin Epigenetics*. 2018 Oct 24;10(1):131. doi: 10.1186/s13148-018-0567-z.
273. Gülçin Ay E. Preeklampsi ve Gestasyonel diabetes tanısı konmuş gebelerle sağlıklı gebelerin maternal serum adiponektin, tümör nekrozis faktör-alfa ve interlökin-6 düzeylerinin değerlendirilmesi. T.C. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıklar ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Van, 2011.
274. Yuan G, Chen X, Ma Q, Qiao J et al. C-reactive protein inhibits adiponectin gene expression and secretion in 3 T3-L1 adipocytes. *J Endocrinol* 2007; 194(2): 275–281.
275. Devaraj S, Torok N, Dasu MR, Samols D et al. Adiponectin decreases C-reactive protein synthesis and secretion from endothelial cells: evidence for an adipose tissuevascular loop. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1368–1374.
276. Winzer C, Wagner O, Festa A, Schneider B et al. Plasma adiponectin, insulin sensitivity, and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1721-7.
277. Ong KL, Tso AW, Xu A, Law LS et al. Evaluation of the combined use of adiponectin and C-reactive protein levels as biomarkers for predicting the deterioration in glycaemia after a median of 5.4 years. *Diabetologia* 2011; 54(10): 2552-60.
278. Mantar Ö. Gestasyonel diyabetes mellitus ve normal glikoz toleransı olan gebelerdeserum AFABP(Adipocyte fatty acid binding protein ), leptin, resistin ve adiponektin seviyelerinin önemi. T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, İzmir, 2011.

279. Retnakaran R<sup>1</sup>, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Hanley AJ, Zinman B. Low adiponectin concentration during pregnancy predicts postpartum insulin resistance, beta cell dysfunction and fasting glycaemia. *Diabetologia*. 2010 Feb;53(2):268-76. doi: 10.1007/s00125-009-1600-8. Epub 2009 Nov 24.
280. Shang M<sup>1</sup>, Dong X<sup>1</sup>, Hou L<sup>1</sup>. Correlation of adipokines and markers of oxidative stress in women with gestational diabetes mellitus and their newborns. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 Apr;44(4):637-646. doi: 10.1111/jog.13586. Epub 2018 Feb 5.
281. Siddiqui K<sup>1</sup>, George TP<sup>1</sup>, Nawaz SS<sup>1</sup>, Shehata N<sup>2</sup>, El-Sayed AA<sup>3</sup>, Khanam L<sup>2,4</sup>. Serum adipokines (adiponectin and resistin) correlation in developing gestational diabetes mellitus: pilot study. *Gynecol Endocrinol*. 2018 Jun;34(6):502-506. doi: 10.1080/09513590.2017.1411472. Epub 2017 Dec 5.
282. Guelfi KJ<sup>1</sup>, Ong MJ<sup>1</sup>, Li S<sup>2</sup>, Wallman KE<sup>1</sup>, Doherty DA<sup>2</sup>, Fournier PA<sup>1</sup>, et al. Maternal circulating adipokine profile and insulin resistance in women at high risk of developing gestational diabetes mellitus. *Metabolism*. 2017 Oct;75: 54-60. doi: 10.1016/j.metabol.2017.08.003. Epub 2017 Aug 24.
283. Boyadzhieva M<sup>1</sup>, Atanasova I, Zacharieva S, Kedikova S. Adipocytokines during pregnancy and postpartum in women with gestational diabetes and healthy controls. *J Endocrinol Invest*. 2013 Dec;36(11):944-9. doi: 10.3275/8968. Epub 2013 May 20.
284. Tabak O<sup>1</sup>, Simsek G<sup>2</sup>, Erdenen F<sup>3</sup>, Sozer V<sup>4</sup>, Hasoglu T<sup>5</sup>, Gelisgen R<sup>6</sup>, et al. The relationship between circulating irisin, retinol binding protein-4, adiponectin and inflammatory mediators in patients with metabolic syndrome. *Arch Endocrinol Metab*. 2017 Dec;61(6):515-523. doi: 10.1590/2359-3997000000289. Epub 2017 Sep 18.
285. Kaneda H<sup>1</sup>, Nakajima T<sup>1</sup>, Haruyama A<sup>1</sup>, Shibasaki I<sup>2</sup>, Hasegawa T<sup>1</sup>, Sawaguchi T<sup>1</sup>, et al. Association of serum concentrations of irisin and the adipokines adiponectin and leptin with epicardial fat in cardiovascular surgery patients. *PLoS One*. 2018 Aug 2;13(8):e0201499. doi: 10.1371/journal.pone.0201499. eCollection 2018.
286. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in

- response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012; 61: 1725–1738. doi: 10.1016/j.metabol.2012.09.002.
287. Crujeiras AB, Zulet MA, Lopez-Legarrea P, de la Iglesia R, Pardo M, Carreira MC et al. Association between circulating irisin levels and the promotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients. *Metabolism*. 2014 Apr;63(4):520-31. doi: 10.1016/j.metabol.2013.12.007. Epub 2013 Dec 18.
288. Park S<sup>1</sup>, Kim MY, Baik SH, Woo JT, Kwon YJ, Daily JW, et al. Gestational diabetes is associated with high energy and saturated fat intakes and with low plasma visfatin and adiponectin levels independent of prepregnancy BMI. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Feb;67(2):196-201. doi: 10.1038/ejcn.2012.207.
289. Lewandowski K.C, Stojanovic N, Press M, et al. Elevated serum levels of visfatin in gestational diabetes: a comparative study across various degrees of glucose tolerance. *Diabetologia*, 2007; 50, 1033–1037.
290. Chan T.F, Chen Y.L, Lee C.H. et al. Decreased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 2006; 13, 364–367.
291. Ural UM<sup>1</sup>, Sahin SB, Tekin YB, Cüre MC, Sezgin H. Alteration of maternal serum irisin levels in gestational diabetes mellitus. *Ginekol Pol*. 2016;87(5):395-8. doi: 10.5603/GP.2016.0013.us.
292. Bostrom P, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 2012. 481(7382): p. 463-8.
293. Garcés MF, Peralta JJ, Ruiz-Linares CE, et al. Irisin levels during pregnancy and changes associated with the development of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2113–19.
294. Arkan Gümüş T. Gestasyonel diyabetli hastalarda irisinin insülin direnci ile olan ilişkisi. T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Yan Dal Uzmanlık Tezi, İzmir, 2013.
295. Aydın İ. Gestasyonel diyabetes mellituslu hastalarda serum betatropin, irisin ve omentin düzeyleri. T.C. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Van, 2016.



296. Kuzmicki M, Telejko B, Lipinska D, Pliszka J, Szamatowicz M, et al. Serum irisin concentration in women with gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30: 636-639.
297. Yuksel MA, Oncul M, Tuten A, Imamoglu M, Acikgoz AS, et al. Maternal serum and fetal cord blood irisin levels in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 104: 171-175.
298. Ebert T, Stepan H, Schrey S, Kralisch S, Hindricks J, et al. Serum levels of irisin in gestational diabetes mellitus during pregnancy and after delivery. *Cytokine* 2014; 65: 153-158.
299. Yuksel MA, Oncul M, Tuten A, et al. Maternal serum and fetal cord blood irisin levels in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104:171–5.
300. Piya MK, Harte AL, Sivakumar K, et al. The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014;306:E512–18.
301. Erol O<sup>1</sup>, Erkal N<sup>1</sup>, Ellidağ HY<sup>2</sup>, İsenlik BS<sup>1</sup>, Aydın Ö<sup>3</sup>, Derbent AU<sup>1</sup>, et al. Irisin as an early marker for predicting gestational diabetes mellitus: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Nov;29(22):3590-5. doi:0.3109/14767058.2016.1142967. Epub 2016 Feb 26.
302. Stengel A, et al. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity - Correlation with body mass index. *Peptides*, 2013. 39: p. 125-30.
303. Kuzmicki M, Telejko B, Szamatowicz J, Zonenberg A et al. High resistin and interleukin-6 levels are associated with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25(4): 258-63.
304. Megia A, Vendrell J, Gutierrez C, Sabaté M et al. Insulin sensitivity and resistin levels in gestational diabetes mellitus and after parturition. *Eur J Endocrinol* 2008; 158(2): 173-8.
305. Tiryaki Güner G. 24 – 28. gebelik haftaları arasında gestasyonel diyabetes mellitus tanısı alan ve almayan hastaların resistin ve lipokalin-2 değerlerinin BMI'lara göre karşılaştırılması. Sağlık Bilimleri Üniversitesi / Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi / Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017.

306. Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni S, et al. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clinical Endocrinology*. 2007;66(3):447–453.
307. Palik E, Baranyi E, Melczer Z, et al. Elevated serum acylated (biologically active) ghrelin and resistin levels associate with pregnancy-induced weight gain and insulin resistance. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2007;76(3):351–357.
308. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, et al. Maternal visfatin concentration in normal pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine*. 2009;37(3):206–217.
309. Chan TF, Yuan SSF, Chen HS, et al. Correlations between umbilical and maternal serum adiponectin levels and neonatal birthweights. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2004;83(2):165–169.
310. Megia A, Vendrell J, Gutierrez C, et al. Insulin sensitivity and resistin levels in gestational diabetes mellitus and after parturition. *European Journal of Endocrinology*. 2008;158(2):173–178.
311. O'Sullivan AJ, Kriketos AD, Martin A, Brown MA. Serum adiponectin levels in normal and hypertensive pregnancy. *Hypertension in Pregnancy*. 2006;25(3):193–203.
312. Lappas M, Yee K, Permezel M, Rice GE. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *Journal of Endocrinology*. 2005;186(3):457–465.
313. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001. 409 307–312. (10.1038/35053000) .
314. Miehle K, Stepan H, Fasshauer M. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. *Clinical Endocrinology* 2012. 76 2–11. (10.1111/j.1365-2265.2011.04234.x).
315. Palik E, Baranyi E, Melczer Z, Audikovszky M, Szocs A, Winkler G, Cseh K. Elevated serum acylated (biologically active) ghrelin and resistin levels associate with pregnancy-induced weight gain and insulin resistance. *Diabetes*

- Research and Clinical Practice 2007. 76 351–357. (10.1016/j.diabres.2006.09.005).
316. Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni S, Pelle F, Marconi A, Cozzi V, et al. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clinical Endocrinology* 2007. 66 447–453. (10.1111/j.1365-2265.2007.02761.x).
317. Kuzmicki M, Telejko B, Szamatowicz J, Zonenberg A, Nikolajuk A, Kretowski A, et al. High resistin and interleukin-6 levels are associated with gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology* 2009. 25 258–263. (10.1080/09513590802653825).
318. Georgiou HM, Lappas M, Georgiou GM, Marita A, Bryant VJ, Hiscock R, Permezal M, Khalil Z, Rice G. Screening for biomarkers predictive of gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetologica* 2008. 45 157–165. (10.1007/s00592-008-0037-8),
319. Lain KY, Daftary AR, Ness RB, Roberts JM. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy. *Clinical Endocrinology* 2008. 69 407–411. (10.1111/j.1365-2265.2008.03198.x).
320. Lowe LP, Metzger BE, Lowe WL Jr, Dyer AR, McDade TW, McIntyre HD. & HAPO Study Cooperative Research Group. Inflammatory mediators and glucose in pregnancy: results from a subset of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010. 95 5427–5434. (10.1210/jc.2010-1662).
321. Megia A, Vendrell J, Gutierrez C, Sabate M, Broch M, Fernandez-Real JM, Simón I. Insulin sensitivity and resistin levels in gestational diabetes mellitus and after parturition. *European Journal of Endocrinology* 2008. 158 173–178. (10.1530/EJE-07-0671).
322. Lobo TF, Torloni MR, Gueuvoghlian-Silva BY, Mattar R, Daher S. Resistin concentration and gestational diabetes: a systematic review of the literature. *Journal of Reproductive Immunology* 2013. 97 120–127. (10.1016/j.jri.2012.10.004.).
323. Hu WL, Qiao SB, Li JJ. Decreased C-reactive protein-induced resistin production in human monocytes by simvastatin. *Cytokine*. 2007b;40:201–206.

324. Shyu KG, Chua SK, Wang BW, Kuan P. Mechanism of inhibitory effect of atorvastatin on resistin expression induced by tumor necrosis factor- $\alpha$  in macrophages. *J Biomed Sci.* 2009;16:50.
325. Palik E, Baranyi E, Melczer Z, Audikovszky M, Szöcs A, Winkler G, Cseh K. Elevated serum acylated (biologically active) ghrelin and resistin levels associate with pregnancy-induced weight gain and insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 531–357.
326. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that Mimics the effects of insulin. *Science.* 2005;307(5708):426–430.
327. Chen MP, Chung FM, Chang DM, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2006;91(1):295–299.
328. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, et al. Increased plasma visfatin levels in subjects with the metabolic syndrome. *European Journal of Clinical Investigation.* 2008;38(1):71–72.
329. Berndt J, Klötting N, Kralisch S, et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes.* 2005;54(10):2911–2916.
330. Morgan SA, Bringolf JB, Seidel ER. Visfatin expression is elevated in normal human pregnancy. *Peptides.* 2008;29(8):1382–1389.
331. Telejko B, Kuzmicki M, Zonenberg A, et al. Visfatin in gestational diabetes: serum level and mRNA expression in fat and placental tissue. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2009;84(1):68–75.
332. Ognjanovic S, Ku TL, Bryant-Greenwood GD. Pre-B-cell colony-enhancing factor is a secreted cytokine-like protein from the human amniotic epithelium. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2005;193(1):273–282.
333. Josephs T, Waugh H, Kokay I, Grattan D, Thompson M. Fasting-induced adipose factor identified as a key adipokine that is up-regulated in white adipose tissue during pregnancy and lactation in the rat. *Journal of Endocrinology.* 2007;194(2):305–312.

334. Briana DD, Boutsikou M, Gourgiotis D, et al. Role of visfatin, insulin-like growth factor-I and insulin in fetal growth. *Journal of Perinatal Medicine*. 2007;35(4):326–329.
335. Lewandowski KC, Stojanovic N, Press M, et al. Elevated serum levels of visfatin in gestational diabetes: a comparative study across various degrees of glucose tolerance. *Diabetologia*. 2007;50(5):1033–1037.
336. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, et al. Visfatin in human pregnancy: maternal gestational diabetes vis-à-vis neonatal birthweight. *Journal of Perinatal Medicine*. 2009;37(3):218–231.
337. Chan TF, Chen YL, Lee CH, et al. Decreased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2006;13(5):364–367.
338. Akturk M, Altinova AE, Mert I, et al. Visfatin concentration is decreased in women with gestational diabetes mellitus in the third trimester. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2008;31(7):610–613.
339. Mastorakos G, Valsamakis G, Papatheodorou DC, et al. The role of adipocytokines in insulin resistance in normal pregnancy: visfatin concentrations in early pregnancy predict insulin sensitivity. *Clinical Chemistry*. 2007;53(8):1477–1483.
340. Ognjanovic S, Tashima LS, Bryant-Greenwood GD. The effects of pre-B-cell colony-enhancing factor on the human fetal membranes by microarray analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003;189(4):1187–1195.
341. Ferreira AF, Rezende JC, Vaikousi E, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal serum visfatin at 11–13 weeks of gestation in gestational diabetes mellitus. *Clinical Chemistry* 2011. 57 609–613. (10.1373/clinchem.2010.159806).
342. Chan TF, Chen YL, Lee CH et al (2006) Decreased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *J Soc Gynecol Investig* 13(5):364–367.
343. Telejko B, Kuzmicki M, Zonenberg A et al (2009) Visfatin in gestational diabetes: serum level and mRNA expression in fat and placental tissue. *Diabetes Res Clin Pract* 84(1):68–75

<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.12.017> Epub 9 Jan 30.

344. Lewandowski K.C, Stojanovic N, Pres M, Tuck S.M, et al. Elevated Serum Levels of visfatin in Gestational Diabetes: A Comparative Study Across Various Degrees of Glucose Tolerance. *Diabetologia*, 50, 5, 1033-1037, 2007.
345. Chan T.F, Chen Y.L, Lee C.H, Chou F.H, et al. Decreased Plasma Visfatin Concentrations in Women With Gestational Diabetes Mellitus. *J Soc Gynecol Investig.* 13, 5, 364-367, 2006.
346. Haider D.G, Handisurya A, Storcka A, Vojtassakova E, et al. Visfatin Response to Glucose is Reduced in Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 30, 7, 889-1891, 2007.



# EKLER

## KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>			
	OLGU RAPOR FORMU	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama							
	ŞİGORTA	<input type="checkbox"/>							
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>							
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>							
	İLAN	<input type="checkbox"/>							
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>							
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>							
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>							
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	Başvuru Dilekçesi, Başvuru Formu, Özgeçmişler, BGOF, Anket Formları							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 12	Tarih: 14.02.2018	Oturum: 2018/04						
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmannın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmannın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Kök Hücre, doku nakli, organ nakli ve yeni bir cerrahi yöntem ile ilgili çalışmalar ve geleneksel tıp uygulamaları ve tıbbi ürünler ile ilgili çalışmalar için ayrıca Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünden izin alınması gerekmektedir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.								
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKAN UNVANI / ADI / SOYADI:		Doç. Dr. Can ACIPAYAM							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki	Katılım *		İmza	
BASKAN Doç. Dr. Dr. Can ACIPAYAM	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Ahmet Çağrı AYKAN Başkan Yardımcısı Üye	Kardiyoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sezen KOCARSLAN Üye	Tıbbi Patoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mete GÜLER Üye	Göz Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Gözen ÖKSÜZ Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Aysegül ERDOĞAN Üye	Halk Sağlığı	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Selma YAMAN Üye	Biyofizik	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Nadire ESER Üye	Farmakoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Adem DOĞANER Üye	Biyoistatistik	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Nagihan BİLAL Üye	Kulak, Burun, Boğaz Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLI
Uzm.Ecz. Dilara Algül DOKUMACI Üye	Eczacı	Dilara Eczanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğt.Gör. Ahmet KARATUT Üye	Hukukçu	KSU Pazarcık MYO	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hakan ŞERBETÇİOĞLU Üye	Mühendis	Mavi-Yeşil Yazılım	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hacı Ömer DOKUMACI Üye	Mühendis	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
SERH(VARSA)									

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Can ACIPAYAM  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan 80 Yaş Ve Üzeri Hastalarda Hemogram Parametrelerinin Mortalite Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	57

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	KSÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Adres: Kayseri/Kahramanmaraş Yolu Üzeri Avşar Yerleşkesi 46000/ K.MARAŞ
	TELEFON	(0344)3003424
	FAKS	(0344)3003409
	E-POSTA	tipkaek@ksu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd.Doç.Dr. Yavuz ORAK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Anestezi ve Reanimasyon AD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	Yok			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>		
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Dosya kullanılarak yapılan arşiv taraması					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr. Can ACIPAYAM  
İmza:

*Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.*



# GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS İLE ADİPOSITOKİN DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Gül İnci Törün  
Ödev başlığı: TEZ İNCİ  
Gönderi Başlığı: tez  
Dosya adı: Dr.Gu\_I\_I\_nci\_To\_ru\_n\_tez.03.07.2..  
Dosya boyutu: 810.97K  
Sayfa sayısı: 69  
Kelime sayısı: 16,813  
Karakter sayısı: 123,068  
Gönderim Tarihi: 03-Tem-2019 07:14PM (UTC+0400)  
Gönderim Numarası: 1148961149

tez

## ORJİNALLIK RAPORU



## BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	<a href="http://onlinemakale.sislietfaltip.org">onlinemakale.sislietfaltip.org</a> İnternet Kaynağı	%4
2	<a href="http://temd.org.tr">temd.org.tr</a> İnternet Kaynağı	%3
3	<a href="http://www.perinataljournal.com">www.perinataljournal.com</a> İnternet Kaynağı	%2
4	<a href="http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	%1
5	<a href="http://acikerisim.deu.edu.tr">acikerisim.deu.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	%1
6	<a href="http://www.istanbulsaglik.gov.tr">www.istanbulsaglik.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	%1
7	Submitted to Mugla University Öğrenci Ödevi	%1
8	<a href="http://www.mikrobik.net">www.mikrobik.net</a> İnternet Kaynağı	%1