

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA  
ANABİLİM DALI

***GEBELERDE GEBELİK ÖNCESİ VÜCUT KİTLE  
İNDEKSİNİN VE İKİNCİ TRİMESTERDEKİ  
AĞIRLIK ARTIŞ HIZININ MATERNAL LİPİT  
PROFİLİ, ADİPONEKTİN, İNSÜLİN DİRENCİ,  
OMEGA-3 VE OMEGA-6 YAĞ ASİTLERİ  
ÜZERİNE ETKİSİ***

**Dr. MÜGE GÜL GÜLEÇOĞLU ÖNEM**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2018**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA  
ANABİLİM DALI

***GEBELERDE GEBELİK ÖNCESİ VÜCUT KİTLE  
İNDEKSİNİN VE 2. TRİMESTERDEKİ AĞIRLIK  
ARTIŞ HIZININ MATERNAL LİPİT PROFİLİ,  
ADİPONEKTİN, İNSÜLİN DİRENCİ OMEGA-3 VE  
OMEGA-6 YAĞ ASİTLERİ ÜZERİNE ETKİSİ***

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Müge Gül GÜLEÇOĞLU ÖNEM**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**Prof. Dr. Canan ÇOKER**

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin  
2016.KB.SAG.037 sayılı proje desteği ile gerçekleştirilmiştir.

## İÇİNDEKİLER

|                                                             |      |
|-------------------------------------------------------------|------|
| TABLO LİSTESİ .....                                         | iv   |
| ŞEKİL LİSTESİ .....                                         | v    |
| KISALTMALAR.....                                            | vi   |
| TEŞEKKÜR.....                                               | viii |
| ÖZET.....                                                   | 1    |
| SUMMARY.....                                                | 3    |
| 1 GİRİŞ VE AMAÇ.....                                        | 5    |
| 2 GENEL BİLGİLER .....                                      | 7    |
| 2.1 GEBELİK.....                                            | 7    |
| 2.1.1 GEBELİK FİZYOLOJİSİ .....                             | 7    |
| 2.1.2 GEBELİKTE LİPİT METABOLİZMASI .....                   | 7    |
| 2.2 YAĞ ASİTLERİ.....                                       | 8    |
| 2.2.1 YAĞ ASİTLERİ SINIFLANDIRILMASI .....                  | 8    |
| 2.2.2 YAĞ ASİDİ METABOLİZMASI .....                         | 9    |
| 2.2.3 POLİANSATÜRE YAĞ ASİTLERİNİN (PUFA) ÖZELLİKLERİ ..... | 10   |
| 2.2.4 YAĞ ASİTLERİNİN GEBELİKTEKİ ÖNEMİ .....               | 12   |
| 2.2.5 YAĞ ASİTLERİNİN FETÜS İÇİN ÖNEMİ.....                 | 12   |
| 2.2.6 YAĞ ASİTLERİNİN PLASENTADAN GEÇİŞİ.....               | 12   |
| 2.2.7 GEBENİN BESLENMESİNDE ÖNERİLEN PUFA ALIMİ .....       | 13   |
| 2.3 ADİPONEKTİN .....                                       | 14   |
| 2.3.1 ADİPONEKTİNİN ETKİLERİ .....                          | 14   |
| 2.3.2 ADİPONEKTİNİN GEBELİKTEKİ ÖNEMİ .....                 | 15   |
| 2.4 İNSÜLİN .....                                           | 16   |
| 2.4.1 GEBELİKTEKİ FİZYOLOJİK İNSÜLİN DİRENCİ .....          | 16   |
| 2.4.2 GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS .....                   | 17   |

|        |                                                       |    |
|--------|-------------------------------------------------------|----|
| 2.5    | OBEZİTE .....                                         | 18 |
| 2.6    | PREGESTASYONEL VÜCUT KİTLE İNDEKSİ .....              | 18 |
| 2.7    | GEBELİKTE AĞIRLIK ARTIŞI .....                        | 19 |
| 3      | GEREÇ VE YÖNTEMLER .....                              | 21 |
| 3.1    | ARAŞTIRMANIN TİPİ .....                               | 21 |
| 3.2    | ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ .....                       | 21 |
| 3.3    | ARAÇ VE GEREÇLER .....                                | 21 |
| 3.3.1  | CİHAZLAR .....                                        | 21 |
| 3.3.2  | KİTLER VE KOLON .....                                 | 21 |
| 3.4    | ÖRNEKLERİN TOPLANMASI ve SAKLANMASI .....             | 22 |
| 3.4.1  | OLGULARIN SEÇİMİ .....                                | 22 |
| 3.4.2  | ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI .....             | 23 |
| 3.5    | BİYOKİMYASAL ANALİZLER .....                          | 23 |
| 3.5.1  | GLUKOZ ÖLÇÜMÜ .....                                   | 24 |
| 3.5.2  | TOTAL KOLESTEROL ÖLÇÜMÜ .....                         | 24 |
| 3.5.3  | TRİGLİSERİT ÖLÇÜMÜ .....                              | 24 |
| 3.5.4  | HDL KOLESTEROL ÖLÇÜMÜ .....                           | 24 |
| 3.5.5  | LDL KOLESTEROL ÖLÇÜMÜ .....                           | 25 |
| 3.5.6  | İNSÜLİN ÖLÇÜMÜ .....                                  | 25 |
| 3.5.7  | ADİPONEKTİN ÖLÇÜMÜ .....                              | 25 |
| 3.5.8  | SERBEST YAĞ ASİTLERİ ÖLÇÜMÜ .....                     | 27 |
| 3.5.9  | HOMA-IR (İNSÜLİN DİRENCİ) İNDEKSİ HESAPLAMA .....     | 30 |
| 3.5.10 | VÜCUT KİTLE İNDEKSİ (VKİ) HESAPLAMA .....             | 30 |
| 3.5.11 | İKİNCİ TRİMESTER AĞIRLIK ARTIŞ HIZINI HESAPLAMA ..... | 30 |
| 3.6    | İSTATİSTİKSEL ANALİZLER .....                         | 31 |
| 4      | BULGULAR .....                                        | 32 |
| 4.1    | DEMOGRAFİK BİLGİLER .....                             | 32 |

|       |                                           |    |
|-------|-------------------------------------------|----|
| 4.1.1 | YAŞ.....                                  | 32 |
| 4.2   | ÇALIŞMA GRUBUNU TANIMLAYICI BULGULAR..... | 33 |
| 4.3   | BİYOKİMYASAL PARAMETRELER.....            | 34 |
| 4.4   | KORELASYON ANALİZLERİ .....               | 43 |
| 5     | TARTIŞMA VE SONUÇ.....                    | 46 |
| 5.1   | TARTIŞMA .....                            | 46 |
| 5.2   | SONUÇ VE ÖNERİLER .....                   | 53 |
| 6     | KAYNAKLAR.....                            | 54 |
| 7     | EKLER.....                                | 62 |



## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Gebelerde ağırlık artışı için önerilen değerler (2009 IOM kılavuzuna göre)                            | 19 |
| Tablo 2. Çalışmada kullanılan cihazlar .....                                                                   | 21 |
| Tablo 3. Çalışmada kullanılan kitler .....                                                                     | 21 |
| Tablo 4. Adiponektin kit içeriği .....                                                                         | 26 |
| Tablo 5. Serbest yağ asitleri kit içeriği .....                                                                | 28 |
| Tablo 6. Gaz kromatografi cihazı için koşullar .....                                                           | 28 |
| Tablo 7. Kütle spektrometri dedektörü için koşullar .....                                                      | 28 |
| Tablo 8. Ölçülen yağ asitleri ve özellikleri .....                                                             | 30 |
| Tablo 9. Gebelerin demografik bilgileri .....                                                                  | 32 |
| Tablo 10. Pregestasyonel VKİ'ye göre gebelerin yaş özellikleri .....                                           | 32 |
| Tablo 11. Ağırlık artış hızına göre gebelerin yaş özellikleri .....                                            | 33 |
| Tablo 12. Gebelerin pVKİ ve ikinci trimester AAH'na göre dağılımı .....                                        | 33 |
| Tablo 13. Tüm gebelerin 1. trimester ve 2. trimester biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması .....         | 34 |
| Tablo 14. Pregestasyonel VKİ<25 ve ≥25 olan gebelerin biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması .....        | 35 |
| Tablo 15. Ağırlık artış hızı normal ve yüksek olan gebelerin biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması ..... | 37 |
| Tablo 16. Tüm gebelerin 1. trimester ve 2. trimester plazma yağ asitleri değerlerinin karşılaştırılması .....  | 39 |
| Tablo 17. Pregestasyonel VKİ <25 ve ≥25 olan gebelerin yağ asitleri değerlerinin karşılaştırılması .....       | 40 |
| Tablo 18. Ağırlık artış hızı normal ve yüksek olan gebelerin yağ asitleri değerlerinin karşılaştırılması ..... | 42 |
| Tablo 19. Pregestasyonel VKİ ve AAH ile rutin biyokimyasal testlerin korelasyonu .                             | 43 |
| Tablo 20. Pregestasyonel VKİ ve AAH ile yağ asitlerinin korelasyonu .....                                      | 44 |
| Tablo 21. İnsülin ve HOMA-IR'nin omega-3 ve omega-6 yağ asitleri ile korelasyonu                               | 45 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Gebeliğin geç döneminde lipit metabolizması .....                                                                         | 8  |
| Şekil 2. Omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin metabolizması .....                                                                    | 9  |
| Şekil 3. Araşidonik asit (20:4 n-6)'ten eikozanoidler ve prostanoidlerin sentezi .....                                             | 10 |
| Şekil 4. Araşidonik asit, EPA ve DHA'dan prostaglandin, lökotrien, resolvin metabolitlerinin üretimi, inflamasyona katkıları ..... | 11 |
| Şekil 5. Serbest yağ asitlerinin plasentadan geçişi .....                                                                          | 14 |
| Şekil 6. Normal ve GDM'li gebelerdeki lipit metabolizması .....                                                                    | 18 |
| Şekil 7. Adiponektinin standart eğrisi .....                                                                                       | 27 |
| Şekil 8. Tetradekanoik asit için çizilen kalibrasyon eğrisi ve kromatogram görüntüsü .....                                         | 29 |

## KISALTMALAR

|         |                                                               |
|---------|---------------------------------------------------------------|
| AA      | Araşidonik Asit                                               |
| ABD     | Amerika Birleşik Devletleri                                   |
| ADA     | American Diabetes Association                                 |
| AAH     | Ağırlık Artış Hızı                                            |
| ALA     | Alfa-linolenik Asit                                           |
| cAMP    | Cyclic Adenosine Monophosphate                                |
| DEÜTF   | Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi                        |
| DHA     | Dokosaheksaenoik Asit                                         |
| DM      | Diabetes Mellitus                                             |
| EFA     | Essential Fatty Acid                                          |
| EL      | Endotelyal Lipaz                                              |
| EPA     | Eikosapentaenoik Asit                                         |
| FAME    | Fatty Acid Methyl Esters                                      |
| FATP    | Fatty Acid Transport Protein                                  |
| GC-MS   | Gas Chromatography–Mass Spectrometry                          |
| GDM     | Gestational Diabetes Mellitus                                 |
| GWG     | Gestational Weight Gain                                       |
| HDL     | High Density Lipoprotein                                      |
| HETE    | hidroksieikosatetraenoik asit                                 |
| HOMA-IR | Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance            |
| IGFBP1  | Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 1                  |
| IOM     | Institute of Medicine                                         |
| ISSFAL  | International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids |
| LA      | Linoleik Asit                                                 |
| LDL     | Low Density Lipoprotein                                       |
| LGA     | Large for Gestational Age                                     |
| LT      | Lökotrien                                                     |
| MUFA    | Monounsaturated Fatty Acid                                    |
| n-3     | Omega-3 Yağ Asidi                                             |
| n-6     | Omega-6 Yağ Asidi                                             |
| NEFA    | Non-Esterified Fatty Acid                                     |
| OGTT    | Oral Glukoz Tolerans Testi                                    |
| PG      | Prostaglandin                                                 |
| PUFA    | Polyunsaturated Fatty Acid                                    |
| pVKİ    | Pregestasyonel Vücut Kitle İndeksi                            |
| SFA     | Saturated Fatty Acid                                          |
| TG      | Trigliserit                                                   |

|      |                              |
|------|------------------------------|
| TX   | Tromboksan                   |
| VKI  | Vücut Kütle İndeksi          |
| VLDL | Very Low Density Lipoprotein |
| WHO  | World Health Organization    |



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel birikimlerini ve manevi desteklerini esirgemeyen, uzmanlık eğitimimde emeği geçen başta Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Sezer UYSAL olmak üzere tüm Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı değerli öğretim üyelerine;

Tez çalışmamın en başından sonuna kadar her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bilimsel birikimleriyle bana her konuda destek olan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Canan ÇOKER'e;

Tezin planlama ve işleyiş aşamalarında bilgi birikiminden yararlandığım Prof. Dr. Kemal BAYSAL ve Prof. Dr. Sabahattin ALTUNYURT'a, istatistiksel değerlendirmelerle ilgili destek ve katkılarından dolayı Prof. Dr. Pembe KESKİNOĞLU'na;

Uzmanlık eğitimim boyunca arkadaşlık ve dostluklarını esirgemeyen asistan arkadaşlarım, Dr. Burcu ÜNLÜ, Dr. Esra DOĞAN, Dr. Ferhat DEMİRCİ, Dr. Barış SAĞLAM, Dr. G. Feyza ALTAŞ, Dr. M. Oğuz ERBAĞCI, Dr. Zeynep KORKMAZ ÜNAL, Dr. Dilara KARACAN'a;

Uzmanlık eğitimimiz boyunca tüm işlerimizi kolaylaştıran anabilim dalı sekreterimiz Sayın Eda OLUM'a;

Beni bugünlere getiren sevgili annem, babam ve kardeşime;

Bu zor süreci benim için kolaylaştıran ve hayatın her basamağında desteğini hissettiğim sevgili eşim Soner ÖNEM'e en içten dileklerle teşekkür ederim.

## ÖZET

Gebelik, kadın vücudunda fizyolojik, hormonal ve metabolik değişimleri beraberinde getiren bir süreçtir. Gebelikte yağ metabolizmasındaki değişimin fetüsün nöronal gelişimi başta olmak üzere birçok sistem üzerinde önemli etkileri vardır. Gestasyonun erken evrelerinde artan insülin duyarlılığı ile maternal yağ depoları artar. Geç evrelerinde ise fizyolojik insülin direncine bağlı lipoliz sonucu yağ depoları yıkılır. Fazla kilolu/obez gebelerde, özellikle 2. trimester gestasyonel ağırlık artış hızı yüksek olduğunda lipit metabolizması üzerindeki etkilerin daha belirgin olacağı düşünülmektedir. Bu çalışmada pregestasyonel VKİ (pVKİ) ve 2. trimesterdeki gestasyonel ağırlık artış hızının (AAH) lipit profili, yağ asitleri ve insülin direnci biyobelirteçleri ile ilişkisi araştırılmıştır.

Haziran 2016-Kasım 2017 tarihleri arasında DEÜ Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde izlenen, 69 gebe çalışmaya alındı. Gebelerin 11-14. ve 24-28. gebelik haftalarında vücut ağırlıkları ölçüldü ve kan örnekleri alındı. İkinci trimester ağırlık artış hızı (kg/hafta) belirlendi. Gebeler pVKİ ve AAH'larına göre gruplandırıldı. Glukoz, total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve insülin rutin biyokimyasal yöntemler ile otoanalizörde ölçüldü, HOMA-IR hesaplandı. Adiponektin düzeyleri ELİSA yöntemiyle, yağ asitleri GC-MS ile ölçüldü. İstatistiksel değerlendirme için SPSS 23 programında, parametrik veriler için bağımlı gruplarda paired-t test, bağımsız gruplarda independent-t test; non-parametrik veriler için bağımlı gruplarda "Wilcoxon", bağımsız gruplarda "Mann-Whitney U" testi kullanıldı.

Pregestasyonel VKİ<25 olan 38, ≥25 olan 31; ikinci trimester AAH normal olan 22, yüksek olan 47 gebe vardı. Gebeliğin 2. trimesterinde gerçekleşen AAH'nın pVKİ ile ilişkisi incelendiğinde, Pregestasyonel VKİ≥25 olan grupta AAH ( $0,43\pm0,18$ ) pVKİ<25 gruba ( $0,52\pm0,14$ ) göre anlamlı olarak düşüktü ( $p=0,024$ ).

Altmış dokuz olgunun birlikte değerlendirildiği tüm grupta, gebeliğin ikinci trimesterinde birinci trimestere göre; trigliserit, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, insülin, HOMA-IR, miristik asit, palmitik asit, gamma linolenik asit, linoleik

asit, oleik asit, araşidonik asit, DHA, toplam n-6 yağ asitleri, toplam n-3 yağ asitleri, n-6/n-3 seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bulundu.

Pregestasyonel VKİ<25 ve VKİ≥25 olan gruplar kıyaslandığında; pVKİ yüksek olan grupta her iki trimesterde insülin ve HOMA-IR anlamlı olarak yüksek bulundu. Pregestasyonel VKİ yüksek olan grupta ilk trimesterde oleik asit, ikinci trimesterde palmitoleik asit, oleik asit, stearik asit, araşidonik asit değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu.

Ağırlık artış hızı normal olan grup ile yüksek olan grup kıyaslandığında; ne birinci ne de ikinci trimesterde hiçbir biyokimyasal parametrenin düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi.

Gebeliğin ikinci trimesterinde lipit ve yağ asit parametreleri, insülin ve HOMA-IR'deki değişiklikler gebelikteki yağ metabolizması değişimi ve insülin direnci gelişimi ile uyumludur. Pregestasyonel VKİ yüksek olan gebelerin insülin ve HOMA-IR değerlerinin her iki trimesterde de anlamlı yüksek olması bu olgularda insülin direnci gelişiminin daha belirgin olduğu göstermektedir. Diğer yandan AAH'nın metabolik belirteçler üzerinde anlamlı düzeyde etkili olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak; pregestasyonel VKİ, ikinci trimesterdeki AAH'na kıyasla olumsuz metabolik sonuçlar açısından daha önemli bir belirleyici olarak kabul edilebilir.

**Anahtar kelimeler:** gebelik, pregestasyonel vücut kitle indeksi, gestasyonel ağırlık artışı, lipit profili, insülin direnci, yağ asitleri

## SUMMARY

Pregnancy is a process that occurs physiological, hormonal and metabolic changes in the female body. The change in fat metabolism during pregnancy has significant effects on many systems, especially on neuronal development of the fetus. Insulin sensitivity increases during early gestation leading to an increase in maternal fat deposits. In later pregnancy stage, depending on the physiological insulin resistance fat deposits are destroyed as a result of lipolysis. It is postulated that in overweight and obese pregnant women, the effects on lipid metabolism are more prominent especially if the rate of weight gain in 2nd trimester is higher. This study investigates the relationship between pregestational body mass index (pBMI) and the rate of gestational weight gain (GWG) at the 2nd trimester with the biomarkers of lipid, fatty acids metabolism and insulin resistance.

Sixty nine pregnant women followed at DEU Hospital Gynecology and Obstetrics Department between June 2016-November 2017 were included in this study. The body weights of the pregnant women were measured at 11-14th and 24-28th weeks of pregnancy and blood samples were obtained. Rate of GWG (kg/week) was determined. The pregnant women were stratified according to their pBMI and the rate of GWG at the 2nd trimester. Glucose, total cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol, LDL cholesterol, insulin levels were measured by routine biochemical methods, HOMA-IR was calculated. Adiponectin levels were measured by ELISA method and fatty acids were measured by GC-MS. For the statistical analysis, paired t test, independent t test, Mann Whitney U and Wilcoxon test were used on SPSS 23 program.

Pregestational BMI was  $<25$  for 38 women and  $\geq 25$  for 31 women. The second trimester rate of GWG was normal in 22 women and high in 47 women. The rate of GWG was significantly higher for the group with  $pBMI < 25$  ( $0,52 \pm 0,14$ ), compared to the group with  $pBMI \geq 25$  ( $0,43 \pm 0,18$ ) ( $p=0,024$ ).

Triglyceride, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, insulin, HOMA-IR, myristic acid, palmitic acid, gamma linolenic acid, linoleic acid, oleic acid,

arachidonic acid, DHA, total n-6 fatty acids, total n-3 fatty acids, n-6 / n-3 levels increased significantly in the 2nd trimester compared to the first trimester for the whole group.

When the group with BMI $\geq$ 25 was compared to the group with BMI<25; insulin and HOMA-IR levels were found to be significantly higher ( $p<0.01$ ) at both trimesters. The levels of oleic acid in the first trimester; palmitoleic acid, oleic acid, stearic acid, arachidonic acid in the second trimester were significantly higher in the group with higher pBMI.

When the group with high GWG was compared to the group with normal GWG; there was no significant difference between the values of any biochemical parameters at neither the first nor the second trimester.

The changes in lipid parameters, free fatty acids, insulin and HOMA-IR at the 2nd trimester were compatible with the changes in lipid metabolism and the development of insulin resistance. The fact that pregnant women with higher pBMI has significantly higher levels of insulin and HOMA-IR at both trimesters shows that for these women the development of insulin resistance is more prominent. On the other hand, rate of GWG was not significantly effective on metabolic markers. As a result; The pregestational BMI can be considered as a more important predictor of adverse metabolic outcomes compared to the rate of GWG.

**Keywords:** pregnancy, pregestational body mass index, gestational weight gain, lipid profile, insulin resistance, fatty acids

## 1 GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelik, kadın vücudunda fizyolojik, hormonal ve metabolik değişimleri beraberinde getiren bir süreçtir. Gebelik boyunca fetüs büyümekte, besinsel gereksinimleri artmakta ve maternal çevre bu duruma adapte olmaktadır. Bu adaptasyon mekanizması annenin beslenmesi, obezite, ağırlık artışı, insülin direnci gibi faktörden etkilenebilir.

Gebeliğin fizyolojik etkilerinde değişikliğe neden olabilen obezite ve yüksek pregestasyonel vücut kitle indeksi (pVKİ)'nin sıklığı her geçen gün artmaktadır. Obezite gebelerin %20'sini etkilemektedir. Obez kişilerde adipoz doku artmakta ve adipoz dokudan salgılanan adipokin düzeyleri değişmektedir. Gebelikte obezite, preeklampsi, tromboembolizm, gebelik hipertansiyonu, gestasyonel diabetes mellitus (GDM), sezeryan doğum, gestasyonel yaşına göre büyük bebek (Large for gestational age-LGA) gibi risklerin artmasına yol açtığı gibi, hayatın ileri dönemlerinde kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların risklerini de artırmaktadır. Aynı zamanda, fetal gelişim, neonatal dönem, hatta çocukluk gelişimi üzerinde önemli etkilere sahiptir (1–5). Obezitenin neden olduğu olumsuz etkileri daha iyi anlamak ve azaltmak için anne ve fetüs üzerinde yarattığı metabolik değişimleri bilmek gerekir.

Gestasyonel ağırlık artışı (Gestational Weight Gain-GWG), gebeliğin besinsel ihtiyaçlarını karşılamak için kadın vücudunda gerçekleşen yapısal ve fonksiyonel modifikasyonların sonucudur. Bu ağırlık artışının bileşenleri fetüs, amniyon sıvısı, plasenta, artmış kan hacmi, artmış yağ dokusu, uterus, meme büyümesidir ve bu artış belli sınırlarda olmalıdır (6). Gestasyonel ağırlık artışının sınırı aşması durumunda obeziteden bağımsız olarak maternal ve perinatal komplikasyonların arttığı, infantın büyümesi ve infantın yağ miktarı açısından önemli sonuçlara yol açtığı bildirilmiştir (7,8). Obezite gibi gestasyonel ağırlık artışının önerilenden yüksek olması durumunda da lipit ve karbonhidrat metabolizması etkilenmektedir. Gebelikte değişen enerji metabolizması ve hormonların etkisiyle insülin direnci oluşabilmektedir. Son yıllarda gebelikte gereğinden fazla kilo alımının ve pVKİ'nin GDM riskini arttırdığını gösteren çalışmalar yapılmıştır (9–11).

Gebelik adipoz doku üzerinde önce anabolik, sonra katabolik değişimler yaratarak, adipokin seviyelerinde dalgalanmalara neden olmaktadır. Bu dalgalanmalar normal ve aşırı kilolu/ obez kişiler arasında farklılık gösterir. Adiponektinin fetüs büyümesinde etkili bir adipokin olduğu düşünölmektedir. Bu konunun aydınlatılmasında adiponektinin gebelikteki seyrini bilmek ve seyrini olumsuz etkileyecek faktörleri belirlemek önemlidir.

Yağ asitleri enerji kaynağı olarak kullanılır, hücre membranının yapısında bulunur, biyoaktif moleküllerin öncölüdür, hücre sel sinyal iletimi için gereklidir. Uzun zincirli poliansatüre yağ asitleri; fetal beyin, sinir sistemi ve retina gelişimi için önemlidir. Nörogenez ve nörotransmisyon da görev alırlar, oksidatif strese karşı koruma sağlarlar. Özellikle omega-3 (n-3) ve omega-6 (n-6) yağ asitlerinin yeterli alımı ve n-6/n-3 oranının belli sınırlarda olması vücuttaki birçok mekanizma için kritiktir. Anti-inflamatuar etkileri nedeniyle çok sayıda hastalığın tedavisinde önemli bir yere sahiptirler (12–14). Gebelerde yapılan çalışmalarda serbest yağ asitlerinin fetal boyu, gestasyonel büyümeyi arttırdığı, gebelik komplikasyonlarını azalttığı kanıtlanmıştır (15,16). Gebelikte adipoz dokudaki adaptasyon ve oluşan insülin direnci ile yağ asit metabolizması değişir. Yağ asit metabolizmasını değiştiren yüksek pVKİ ve yüksek gestasyonel ağırlık artışı annede olumsuz metabolik durumlara yol açarak veya plasental transferi bozarak fetüs üzerinde istenmeyen etkilere yol açabilir. Pregestasyonel VKİ ve trimesterlerdeki ağırlık artışı ile yağ asit metabolizması ilişkisini araştıran çalışma sayısı azdır. Bu alandaki çalışmalara katkı sağlamak ve gebelikteki metabolik değişiklikleri etkileyen faktörleri daha iyi anlamak, gebelik ve gebelik öncesi alınacak önlemler ile anne ve bebek sağılığının korunması açısından değer taşır.

Bu çalışmanın hipotezi; yüksek pregestasyonel VKİ ve/ veya yüksek AAH'nın lipit değerlerini arttıracığı, insülin direnci oluşturacağı, n-6 yağ asitlerini arttırıp, n-3 yağ asitlerini azaltacağıdır. Çalışmamızda, gebelik öncesi vücut kitle indeksi ve ikinci trimester ağırlık artış hızındaki değişimin; lipit profili, insülin direnci, adiponektin ve yağ asitleri üzerinde yarattığı etkileri göstermeyi amaçladık.

## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1 GEBELİK

#### 2.1.1 GEBELİK FİZYOLOJİSİ

Gebelik üç trimesterden oluşur ve bu trimesterler boyunca gebelikte fizyolojik, biyokimyasal ve anatomik birçok değişiklik meydana gelir. Gebelikte oluşan fizyolojik değişikliklerin bilinmesi, gebelikte beraber görülen hastalıkların değerlendirilmesinde son derece önemlidir. Sağlıklı bir kadın, gelişen bu değişikliklere kolayca uyum sağlayabilir. Gebelikte maternal fizyolojik değişiklikler, fetüsün gelişimi için gerekli olan normal adaptasyon mekanizmalarıdır. Bazı değişimler gebelik dışında patolojik kabul edilmelerine rağmen gebelikte fizyolojik kabul edilir.

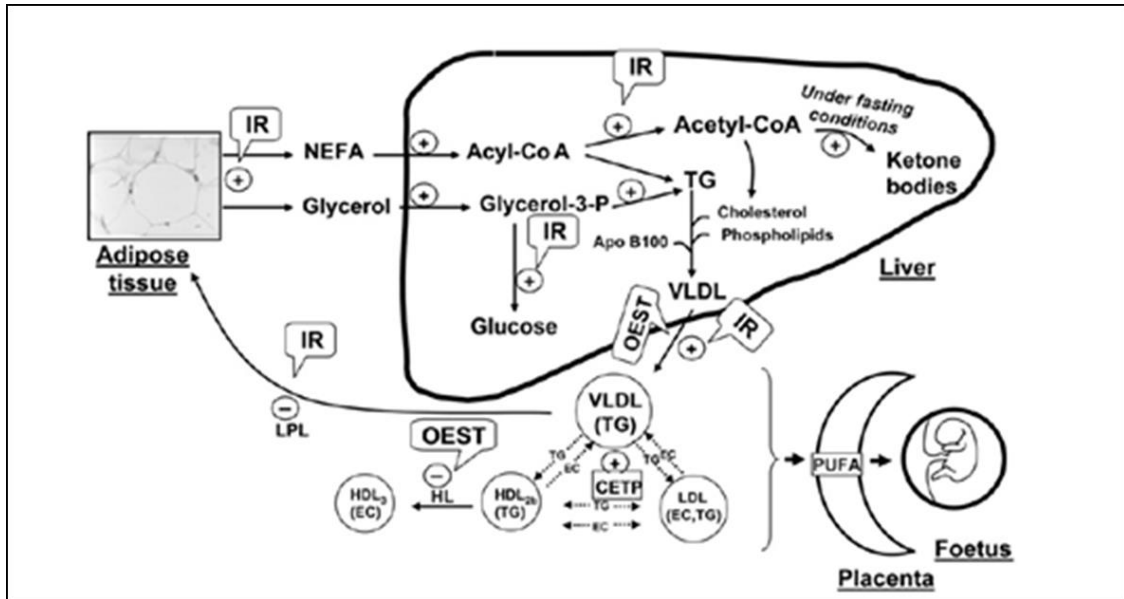
Gebelikteki en belirgin değişiklik ağırlık artışıdır. Ağırlık artışı kişiden kişiye farklılık göstermekle birlikte önerilen miktarı 11–16 kg arasındadır.

Gebelikte annenin edindiği ağırlığın yaklaşık dağılımı:

Fetüs 3200-3600 gr, maternal yağlanma 2700-3600 gr, artan kan miktarı 1400-1800 gr, artan sıvı miktarı 900-1400 gr, amniyotik sıvı 900 gr, meme büyümesi 450-1400 gr, uterus büyümesi 900 gr, plasenta 700 gr şeklindedir (17).

#### 2.1.2 GEBELİKTE LİPİT METABOLİZMASI

Gebeliği oluşturan üç trimesterin her birinde gebenin metabolizmasında farklı değişiklikler olmaktadır (18). İlk trimester anabolik bir dönemdir. Alınan besinler, hiperinsülinemi ve artan insülin yanıtına bağlı olarak karaciğerde glikojen, kasta protein ve yağ dokuda yağ olarak depolanır, bu sayede ağırlık artışı olur. Üçüncü trimesterde ise büyüyen fetüsün artmış enerji gereksinimini karşılamak üzere gebede katabolik metabolizma artar. Gelişen insülin direnci ile artan lipoliz yağ dokusundan gliserol ve yağ asidi salınmasını artırır (19). Artan gliserol ve serbest yağ asitleri (NEFA-Non-Esterified Fatty Acid); karaciğere giderek trigliseritlere dönüştürülür ve VLDL kolesterol formunda kana verilir. Bu moleküller ve bunlardan oluşan keton cisimleri, glukozu ek olarak plasentadan geçerek fetal enerji gereksinimini karşılar. Gelişen insülin direnci lipoprotein lipaz aktivitesini azaltarak kanda lipoprotein seviyesini daha da artırır (20). Bu durum şekil 1’de gösterilmiştir.

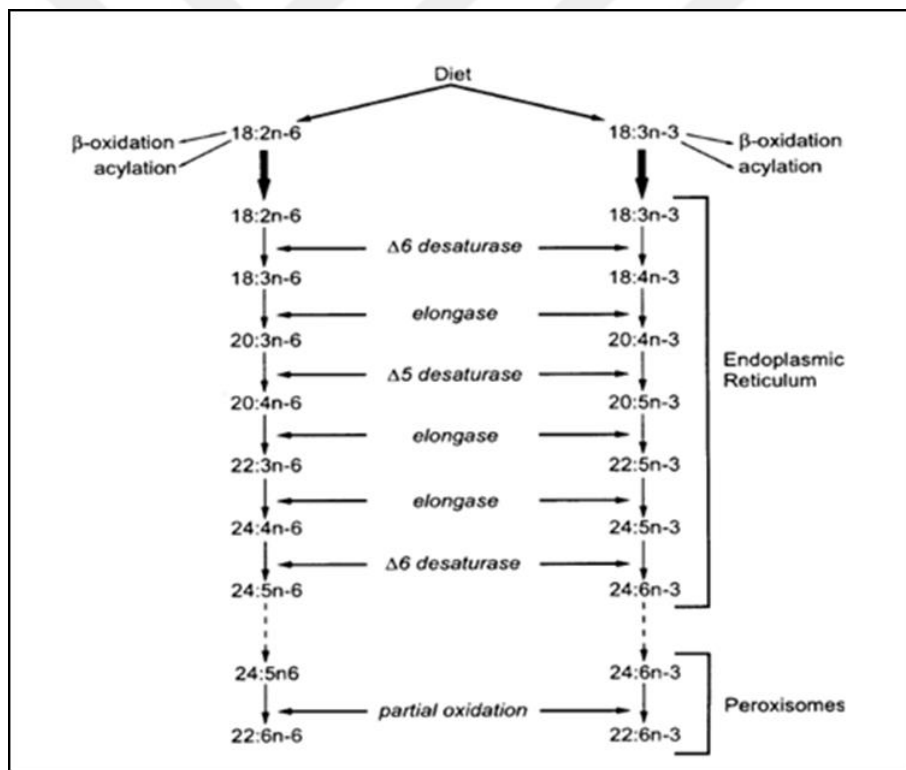


- Orta zincirli yağ asitleri ( 8-12 karbonlu)
- Uzun zincirli yağ asitleri (14-36 karbonlu)

Uzun zincirli yağ asitleri çift bağların yerine göre, n-3 ve n-6 yağ asitleri olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Bu grupların örnek üyeleri olan linoleik asit (LA; 18:2 n-6) ve  $\alpha$ -linolenik asit (ALA; 18:3 n-3) insan vücudunda öncü moleküllerden sentezlenemedikleri ve besinlerle alınmaları gerekli olduğundan, “esansiyel yağ asitleri (Essential Fatty Acid-EFA)” olarak tanımlanırlar (21,22).

## 2.2.2 YAĞ ASİDİ METABOLİZMASI

Hem LA hem de ALA, vücutta bir seri desatürasyon ve elongasyon adımlarından geçerek metabolize olurlar. Bu enzimatik adımlar sonunda, LA’dan araşidonik asit (AA; 20:4 n-6) ve ALA’dan da dokosaheksaenoik asit (DHA; 22:6 n-3) ve eikosapentaenoik asit (EPA; 20:5 n-3) oluşmaktadır (şekil 2).



**Şekil 2. Omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin metabolizması (21)**

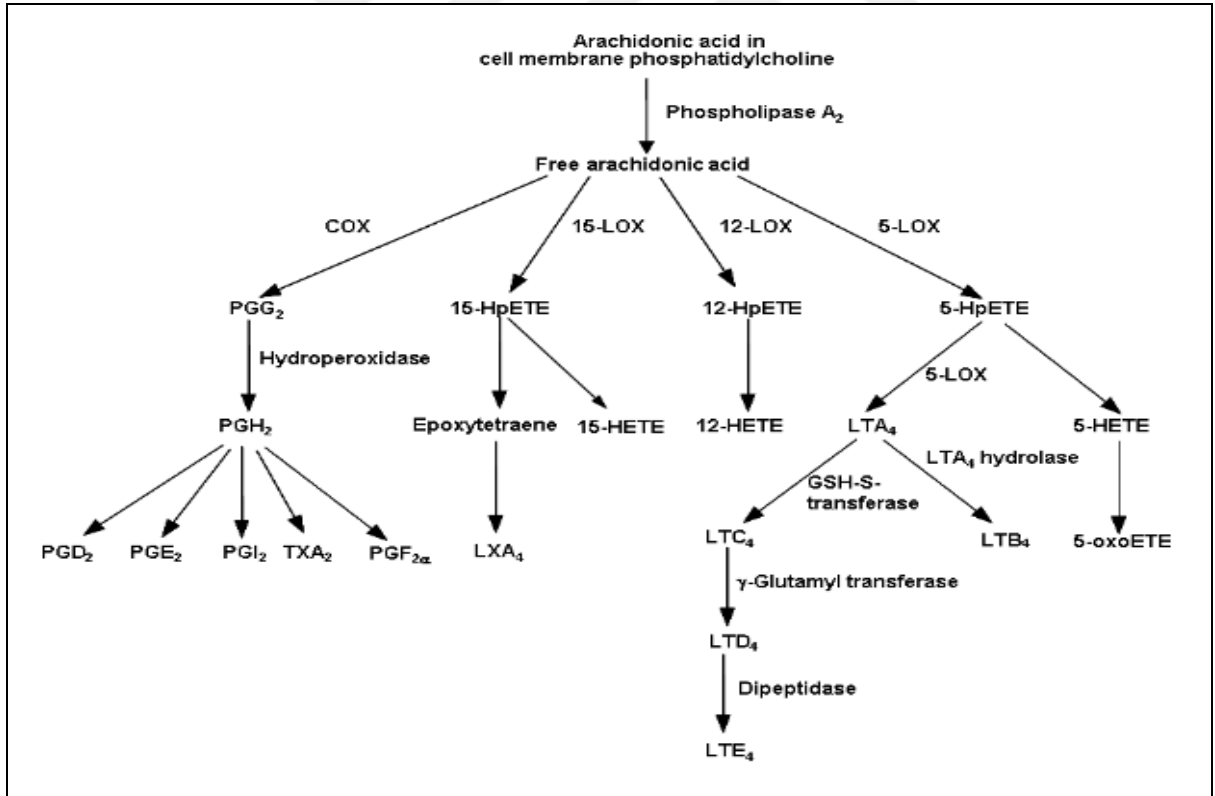
Kısa ve orta zincirli yağ asitleri portal ven aracılığıyla doğrudan kana geçer. Uzun zincirli yağ asitleri intestinal bariyeri geçtikten sonra trigliseritlere dönüştürülüp şilomikron ya da lipozomları oluştururlar. Bunlar da lenf dolaşımına salınıp oradan kana ulaşırlar. Karaciğer şilomikron kalıntılarını ve lipozomları çok düşük yoğunluklu lipoproteinlere (VLDL) çevirir. Karaciğerde sentezlenip trigliseritlere çevrilen yağ

asitleri bu VLDL kolesterolün içeriğinde bulunurlar. Yağ dokusundan salınan serbest yağ asitleri kanda albümine bağlı olarak taşınır (23).

### 2.2.3 POLİANSATÜRE YAĞ ASİTLERİNİN (PUFA) ÖZELLİKLERİ

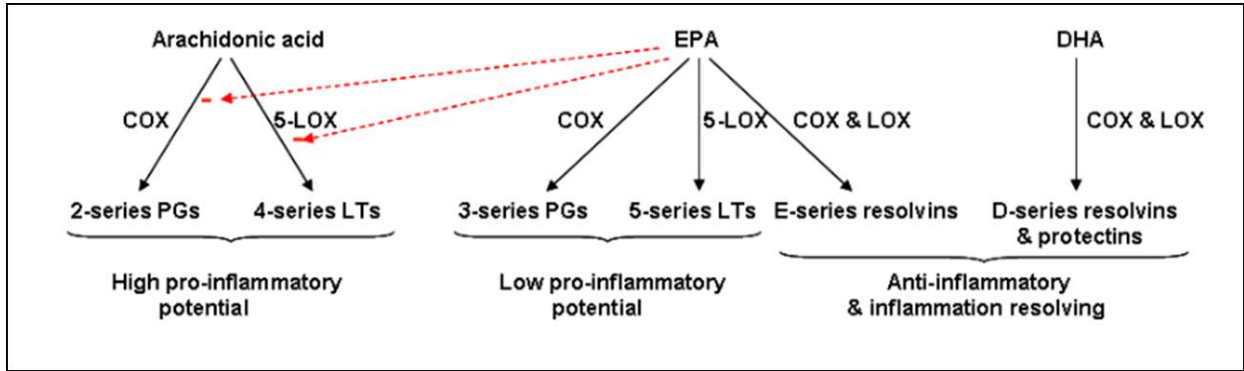
Hücre membranının iç tabakasında yer alırlar ve hücre mebranının akışkanlığını, fonksiyonunu etkilerler. Plazma lipoprotein partikülleri içerisindeki fosfolipitler, trigliseritler (TG) ve kolesterol esterlerinin ana unsurudurlar. Enerji kaynağı olarak kullanılırlar. Desatüraz enzimleri ile metabolize edilirler. Çoğu esansiyeldir. Biyoaktif metabolitlerin öncülüdürler. Bu metabolitler inflamatuvar yanıtı düzenler ve hücre sinyal iletimi için gereklidirler. Yanı sıra platelet agregasyonu ve vasküler tonus gibi çeşitli fonksiyonlar üzerine etkileri vardır.

Uzun zincirli PUFA beyin, sinir sistemi ve retina gelişimi için gerekli bir yapı maddesidir. Nörogenez ve nörotransmisyonunda görev alırlar, oksidatif strese karşı koruma sağlarlar (24). Birçok fizyolojik ve biyokimyasal süreci düzenleyen eikozanoidler ve prostanoidlerin öncülleridirler (şekil 3-4 ).



**Şekil 3. Araşidonik asit (20:4 n-6)'ten eikozanoidler ve prostanoidlerin sentezi (24)**

COX: siklooksijenaz, LOX: lipooksijenaz, PG: prostaglandin, TX: tromboksan,  
HETE:hidroksieikosatetraenoik asit, LX: lipoksinler, LT: lökotrien



**Şekil 4. Araşidonik asit, EPA ve DHA'dan prostaglandin, lökotrien, resolvin metabolitlerinin üretimi, inflamasyona katkıları (24)**

COX: siklooksijenaz, LOX: lipooksijenaz, PG: prostaglandin, LT: lökotrien

Omega-3 yağ asitlerinden EPA ve DHA'nın resolvinler aracılığıyla yaptığı anti-inflamatuvar etki metabolizma için çok önemlidir. Eikosapentaenoik asidin metaboliti olan E serisi resolvinler inflamatuvar yanıtı azaltır. Hücre yüzey adezyonunu etkileyerek lökosit ekstravazasyonunu düzenler, lökosit yuvarlanmasını ve platelet agregasyonunu azaltır. Dokozahekzaenoik asit metaboliti olan D serisi resolvinler ise, retinal hücreleri ve nöronları oksidatif stresin tetiklediği apoptozdan korur (25,26).

Beslenmede, n-3 ve n-6 yağ asitlerinin yeterli alımı ve n-6/n-3 oranının belli sınırlarda olması vücuttaki birçok mekanizma için kritiktir. Omega-3 yağ asitlerinin besinsel alımının artması, bunların inflamatuvar hücre membran fosfolipitlerindeki oranlarının artmasına neden olurken, AA oranı azalır. Böylece substrat azalmasına bağlı olarak AA kaynaklı eikozanoidlerin üretiminde azalma olabilir. İnsan diyetine n-3 yağ asidi ilavesinin inflamatuvar hücrelerde, LTB<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, PGE<sub>2</sub>, 5-HETE, ve TXB<sub>2</sub> üretiminde azalma ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Diğer taraftan EPA'nın alımının artması seri 3 prostaglandinler ile seri 5 lökotrienlerin üretimini artırır (27,28).

Omega-3 yağ asitleri inflamatuvar gen ekspresyonu üzerinde, nükleer faktör kappa B'yi azaltarak; peroksizomal proliferasyon aktivatör proteinleri ve sterol regülatör element gibi transkripsiyon faktörlerini artırarak etkili olurlar (29).

İnsan beslenmesinde 10.000 yıl önce n-6/n-3 oranı 1/1 idi. Son 150 yıldır 15-20/1 seviyesinde olan bu oran; homeostaz, sağlıklı vücut ve zihinsel gelişim, eikozanoidler, prostaglandinler, tromboksanlar, lökotrienler arası denge için önemlidir. Bu orandaki değişimin vazospazm, vazokonstriksiyona neden olduğu

düşünülmektedir. Omega-3 yağ asitlerinden zengin beslenmesin ve ek gıda takviyesinin kronik inflamasyon, kanser, kalp hastalıkları, kalp krizi, diyabet, artrit, otoimmün ve mental hastalıkları azaltabileceği gösterilmiştir (30).

#### **2.2.4 YAĞ ASİTLERİNİN GEBELİKTEKİ ÖNEMİ**

Gebelik süresince annenin beslenmesinin fetal gelişime, yeni doğanın fiziksel özelliklerine ve uzun dönemde çocuğun sağlık durumuna etkileri olduğu belirlenmiştir. Beslenme yetersizliği sonucunda; bebek gelişiminde gerilik, hamilelik komplikasyonları, morbidite, mortalite gibi durumlar ortaya çıkabilmektedir. Embriyogenezis ve perinatal periyodun her döneminde çevresel faktörler ve annenin beslenmesi; fetusun epigenetik özellikleri (gen ekspresyonunda çevresel etki, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları) ve imprint gen (mendel kuralına uymayan, çoğu fetüs büyümesinde etkili) ekspresyonu için kritik role sahiptir (31).

Uzun zincirli PUFA'nın fetal gelişimde, çocukluğun ilk yılında nörolojik gelişimde, kardiyovasküler sistemin çalışmasında, normal yaşlanmada ve çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda önemli olduğu raporlanmıştır (32).

#### **2.2.5 YAĞ ASİTLERİNİN FETÜS İÇİN ÖNEMİ**

Büyüme ve santral sinir sisteminin gelişimi için lipitler çok önemlidir. Sinirsel gelişim ve sinir iletiminde görev alırlar, oksidatif strese karşı koruma sağlarlar. Membran akışkanlığından, gen ekspresyonunun düzenlenmesine kadar geniş çaplı etkilerden sorumludurlar (33). Beynin ağırlığının %60'ı lipitlerden, bunların da %20'si DHA ve AA'dan oluşur. Bu iki yağ asidi, gri maddede en çok bulunan yağ asitleridir. Fetusa geçen yağ asitlerinin çoğu sinir sisteminin gelişimi için kullanılır.

Fetal yağ asit düzeyleri, gebedeki düzeyler ile koreledir ve maternal düzeylerden daha düşüktür. Bununla birlikte çok sayıda çalışma fetüs kanında maternal kana göre PUFA oranının yüksek, bunların öncü molekülleri olan LA ve ALA oranının düşük olduğunu göstermiştir. Bu mekanizma, yani fetüsün sinir sistemi gelişiminde önemli olan yağ asitlerini öncelikli olarak transport etmesi; "biyomagnifikasyon" olarak tanımlanır. Bu durum, fetal gelişim için bu komponentlerin ne kadar önemli olduğunu destekler niteliktedir (18,34).

#### **2.2.6 YAĞ ASİTLERİNİN PLASENTADAN GEÇİŞİ**

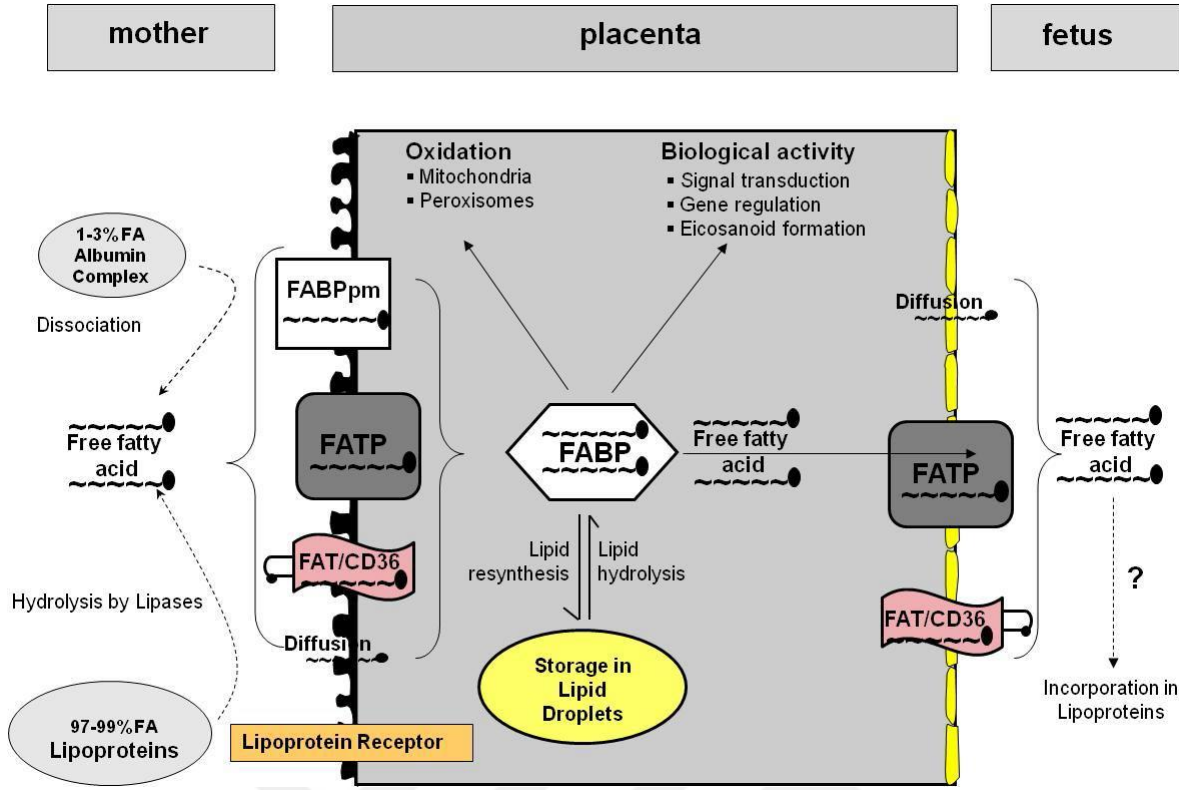
Anne ve fetüs arasında köprü olan plasentanın gaz alış-verişi, atıkların uzaklaştırılması, beslenmenin sağlanması gibi görevleri vardır. Plasental transfer;

plasenta kan akışı, plasenta boyutu, plasenta yerleşiminin durumu, ve fetal alım ile ilişkilidir. Plasenta yapısı ve fonksiyonu maternal çevreye göre adapte olur (35).

Gebeliğin son trimesteri boyunca EFA'ların büyük bir kısmı, özellikle de PUFA'lar anneden fetüse transfer edilir. Dokosaheksaenoik asit ve AA, erişkin karaciğerinde az da olsa sentezlenebilmektedir, ancak fetal karaciğerde bu durum gerçekleşmemektedir. Bu moleküllerin transferi gebelik boyunca plasenta aracılığı ile sağlanır. Gebe kanında PUFA'ların hemen hepsi TG yapısındadır ve lipoproteinlerde bulunurlar. Plasentanın sinsityotrofoblastlarının maternal yüzündeki mikrovillus membranında bulunan plasental lipoprotein lipaz ve epitelyal lipaz, maternal dolaşımdaki trigliseritten zengin lipoproteinlerden yağ asitlerini serbestleştirerek, bu serbest yağ asitlerinin plasental geçişine olanak sağlar (şekil 5). Bunların aktiviteleri ile serbestlenen yağ asitleri, membran transport proteinleri (FABPpm, FAT, FATP) ve hücre içi taşıyıcı proteinler (FATBP) aracılığı ile fetal dolaşıma aktarılır (36). Dokosaheksaenoik asit ve AA konsantrasyonu plasental intervillus alanında, maternal dolaşımdakinden 3-4 kat daha yüksektir. Anne-plasenta-fetüs üçgenindeki fizyolojik, metabolik ve genetik değişkenler plasental transportu etkileyebilir (37,38).

## **2.2.7 GEBENİN BESLENMESİNDE ÖNERİLEN PUFA ALIM**

Gebe ve emziren kadınlarda 200-300 mg DHA/gün olarak PUFA alımı önerilmektedir. Bu düzeydeki tüketim haftada 2 porsiyon balık tüketmekle eşdeğerdir. Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association-ADA) en az 500 mg/gün PUFA alımını uygun bulmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) ve Uluslararası Yağ Asitleri ve Lipitleri Çalışması Derneği (International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids-ISSFAL) ise en az 200 mg DHA+100 mg EPA/gün önerisinde bulunurken, günlük alımın 3000 mg n-3 yağ asidini geçmemesi gerektiği bildirilmiştir (39).



**Şekil 5. Serbest yağ asitlerinin plasentadan geçişi (38)**

FABPpm: plazma membranına bağlı-yağ asidi bağlayıcı protein, FABP: yağ asidi bağlayıcı protein, FATP: yağ asidi transfer protein

## 2.3 ADİPONEKTİN

### 2.3.1 ADİPONEKTİNİN ETKİLERİ

Adiponektin, adipositler tarafından sentezlenen, glukoz ve lipit metabolizmasının düzenlenmesinde rolü olan bir adipokindir. Kanda 5-30  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda bulunur, toplam plazma proteininin %0.01'ini oluşturmaktadır (40). Otuz kDa büyüklükte bir monomerdur, proteolitik işlem gördüğünde oluşan 16,5 kDa büyüklükteki globüler formun aktif olduğu, buna ek olarak düşük, orta ve yüksek molekül ağırlıkta multimerik formlarının da bulunduğu bildirilmiştir (41). Adiponektinin güçlü insülin duyarlılaştırıcı ve anti-aterojenik etkileri vardır. Ayrıca insülin geninin ekspresyonunu ve insülin granüllerinden ekzositozu uyarak, insülin salımını artırır. İnflamasyonu azaltarak, hücre ölümünü baskılayarak hücrelerde patolojik olaylara karşı koruma sağlar (42).

Adiponektinin ana etkisi yağ ve glukoz metabolizması üzerinedir. Adiponektinin karaciğer, kalp, pankreas beta hücreleri, böbrek, kas gibi birçok

dokuda reseptörleri (AdipoR1 ve AdipoR2) vardır. Karaciğerde glukoneogenezde görevli enzimleri inhibe ederek endojen glukoz üretimini sınırlamakta, insülinin hepatik etkilerini ve dolayısıyla insülin duyarlılığını artırmaktadır. Kas dokusunda glukoz transportunu ve yağ asitlerinin oksidasyonunu artırır. Adiponektinin kan düzeyleri ile açlık glukozu, insülin düzeyi ve insülin direnci arasında ters orantı bulunmaktadır. Ayrıca VKİ ile de ters orantılıdır. Obez kişiler daha düşük adiponektin düzeyine sahiptir ve ağırlık azalmasıyla kan düzeyleri önemli ölçüde artar. Çalışmalar, diyabet, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklarda adiponektinin güçlü etkileri olduğunu göstermiştir (43).

### **2.3.2 ADİPONEKTİNİN GEBELİKTEKİ ÖNEMİ**

Gebelikte çeşitli adipokinlerin düzeyleri değişmektedir. Adiponektin de bunlardan biridir. Gebelerde adiponektin sekresyonu ve adiponektin mRNA düzeyi azalmaktadır (44). Endojen bir insülin duyarlılaştırıcı hormon olarak değerlendirilen adiponektinin insan ve rat plasentasında bulunduğu gösterilmiştir. Son trimesterde gelişen insülin direncinde adiponektin düzeylerindeki düşüşün etkili olup olmadığı araştırılan konulardan biridir. Normal kadınlarda bile gestasyonun son döneminde adiponektinin sekresyonunun azalması gebelik ilişkili faktörlerin adiponektini azalttığını düşündürmektedir (40). Adiponektin gebe adipoz dokuları, plasenta ve fetal büyüme arasındaki bağlantıyı oluşturmaktadır. Maternal adiponektinin trofoblastlardaki insülin sinyalini ve aminoasit transportunu inhibe ettiği öne sürülmüştür. İnsülin sinyalini, PPARα (peroxisome proliferator-activated receptor alpha)'yı aktive edip seramid üretimini artırarak insülin reseptör substrat 1 üzerinden azaltmaktadır. Aminoasit transportunu ise insülin ilişkili mTOR (mammalian target of rapamycin) aktivasyonuna bağlı olarak inhibe eder (45). Kordon kanındaki adiponektin seviyesi erişkinlerin iki ile üç katı kadardır ve seviyeleri gestasyonel yaşla güçlü bir şekilde ilişkilidir (44).

Gebelik boyunca total yağ asitleri ile adiponektin arasında negatif, n-6 ile adiponektin arasında pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur (46). Adiponektin yağ asidi oksidasyonunu artırarak yağ asitlerinin plazmadaki konsantrasyonunu azaltır. Adiponektin ile indüklenen yağ asidi oksidasyonu, AMPK (AMP activated protein kinaz)'nin fosforilasyonu (aktivasyonu) ile gerçekleşir. Obez ve T2DM hastalarında, adiponektin düşüklüğünün plazma yağ asidi konsantrasyonunda artışa ve insülin duyarlılığının azalmaya yol açabileceği düşünülmektedir (47).

Adiponektinin, GDM'li kişilerin belirlenmesinde glisemik indeksin yerini alabileceği (48); VKİ ve insülin duyarlılığından bağımsız olarak klinik tanı konmadan bir süre önce GDM gelişeceğini öngörmede kullanılabileceği bildirilmiştir (49).

## 2.4 İNSÜLİN

İnsülin, karbonhidrat ve yağ metabolizması üzerinde en etkili hormonlardan biridir. Anabolik bir hormon olup, artışında; glikoliz, glikojenez, lipogenez, kolesterol biyosentezi, lipoproteinlerin kullanımı (lipoprotein lipaz enzimi ile), pirüvat-asetil KoA dönüşümü artmaktadır.

İnsülinin yağ metabolizması üzerine etkileri şu şekilde açıklanabilir:

- Glukozun hücreye taşınımını artırarak, glikolizi artırır. Böylece yağ asidi sentezi için gerekli olan asetil KoA'lar ve TG sentezi için gerekli olan gliserol-3-fosfatlar üretilir.
- Gliserol-3 fosfatlarla yağ asitlerinin esterleşmesinin artırır.
- Yağ dokuda cAMP düzeyini azaltarak lipolizi inhibe eder.
- Pirüvat dehidrogenazı aktive eder. Asetil KoA karboksilazı defosforile ederek aktifleştirir (50).

### 2.4.1 GEBELİKTEKİ FİZYOLOJİK İNSÜLİN DİRENCİ

İnsüline karşı olan yanıt gebeliğin farklı dönemlerinde farklılık göstermektedir. Erken gestasyon boyunca insülin duyarlılığı değişmeyebilir, azalabilir, artabilir (40). Buna rağmen insülin sekresyonu artar. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ise insülin duyarlılığı azalır. İnsülin duyarlılığındaki bu değişimin mekanizması iyi anlaşılamamıştır. İnsülin aracılı glukoz kullanımında yaklaşık % 50'lik azalma ve buna bağlı insülin sekresyonundaki %200-250'lik artış normal gebeliğin diyabetojenik durumla karakterize edilmesine neden olmuştur (50). Gebeliğin erken evrelerinde artan insülin duyarlılığına ve yağ dokusundaki lipoprotein lipaz enziminin aktivitesindeki artışa bağlı yağ depoları artar. Bu durum gebeliğin ilk döneminde TG sentezi ve birikimiyle sonuçlanır.

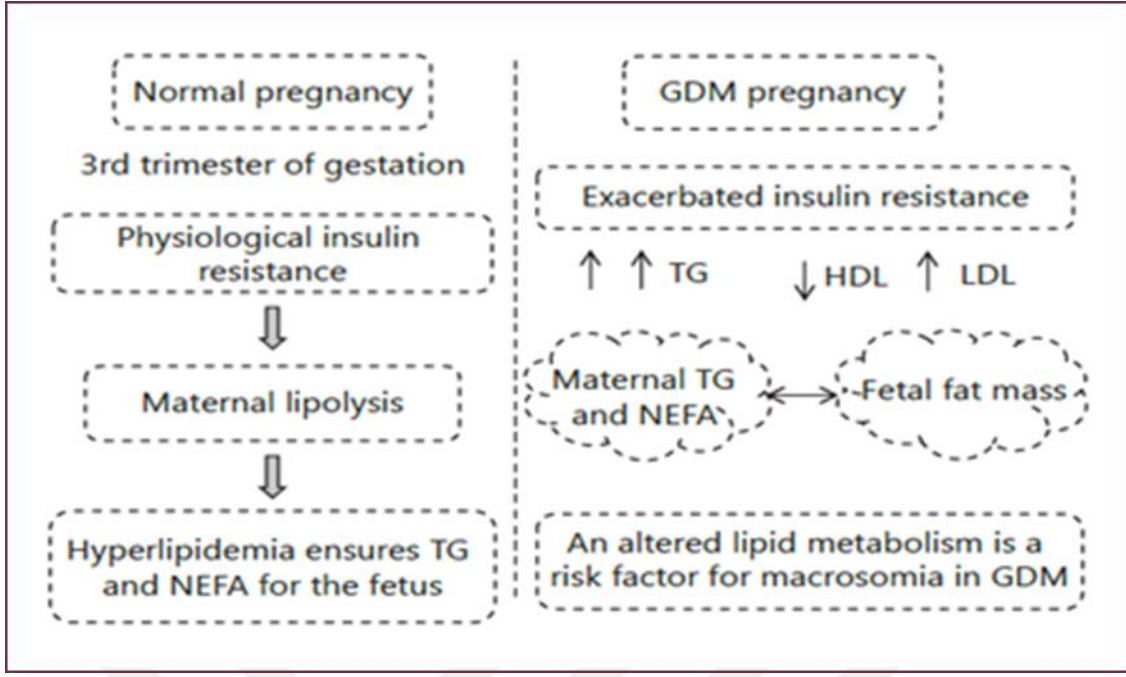
Gebeliğin geç dönemlerinde ise oluşan fizyolojik insülin direncine bağlı olarak ve maternal hipoglisemiye sekonder olarak katekolaminlerin üretimindeki artış

nedeniyle yağ depoları yıkılmaya başlar. Gebeliğin 3. trimesterinde adipoz dokuda artmış lipolitik aktivite, plazma yağ asitleri ve gliserol düzeyini artırır. Böylece annenin plazmasında ve eritrositlerindeki yağ asidi konsantrasyonu artmış olur. Gebeliğin geç döneminde plazma gliserol düzeylerine ek olarak fosfolipit ve kolesterol düzeyleri de artar. Başta VLDL kolesterol olmak üzere HDL kolesterol ve LDL kolesterol de artar. Bu artışta endotelial lipoprotein lipaz aktivitesindeki azalma da etkili olmaktadır (21,23).

#### **2.4.2 GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS**

Gestasyonel diabetes mellitus, ilk defa gebelik sırasında tanı konulan glukoz intoleransı olarak tanımlanır (51). Gebelikte en sık metabolik bozukluk olan GDM gebelerin yaklaşık %7 sinde görülür. Bu oran %1-14 arasında değişir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada insidansı %8.8 olarak raporlanmıştır (52). Gebelikte insülin duyarlılığının %60 azalmasıyla bu kadınlarda gestasyonun geç döneminde klinik hiperglisemi/gestasyonel diyabet gelişir. Bu hastalık metabolik disfonksiyon, bozulmuş insülin yanıtı, iskelet kasında insüline bağımlı glukoz alımının azalması ve periferik insülin direnci durumlarını içerir. Gebelikteki insülin direnci, post-reseptör insülin sinyal yolağındaki azalmayla, özellikle de insülin reseptör substrat 1 tirozin fosforilasyonundaki azalmayla ilişkilidir (53).

Gestasyonel DM'li gebelerde artan insülin direncinin daha yüksek trigliserit ve LDL kolesterol, daha düşük HDL kolesterol düzeyleri oluşturarak dislipidemiye yol açtığı gösterilmiştir (şekil 6). Gestasyonel DM'li gebelerde plasental dokuda daha çok yağ birikir. Plasental dokuda yağ birikiminde bu gebelerin plasentalarındaki mitokondriyal yağ asit oksidasyonunun %20 azalmasının etkili olduğu söylenmiştir. Plasental dokudaki trigliserit birikimi plasentadan DHA geçişinin azalmasına neden olur (54). Gestasyonel DM'li gebelerin belirlenmesi ve insülin direncinin düzeltilmesi fetüs gelişimi için önemlidir. Oral glukoz tolerans testi gibi HOMA-IR (homeostasis model assessment-insulin resistance)'de, insülin direncini belirlemek için kullanılan bir parametredir (55)



**Şekil 6. Normal ve GDM'li gebelerdeki lipit metabolizması (20)**

## 2.5 OBEZİTE

Obezite, yağ asitlerinin depolanması sonucu büyümüş adipoz doku ile karakterizedir. Metabolik sendrom olarak özetlenen; insülin direnci, T2DM, kardiyovasküler hastalık ve yağlı karaciğer hastalığını içeren bir dizi sağlık sorunuyla ilişkilidir. Yağ dokusu endokrin organ olarak görev görür ve birçok adipokin salgılar. Obez kişilerde bu adipokin seviyeleri normal kişilere göre değişkenlik gösterir (56).

## 2.6 PREGESTASYONEL VÜCUT KİTLE İNDEKSİ

Annenin vücut kitle indeksi, gebelik öncesi ağırlığı ve gestasyonel dönemdeki ağırlık artışı, doğacak çocuğun doğum ağırlığını ve metabolik değerlerini etkiler.

Obezite gebelerin %20'sini etkileyen majör bir sağlık problemidir. Maternal obezite, VKİ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ve maternal aşırı kilolu, VKİ 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> olarak tanımlanır. Gebeliğe yüksek bir VKİ ile başlanması; pre-eklampsi, tromboembolizm, gebelik hipertansiyonu, GDM, sezeryan doğum, LGA gibi hamilelik risklerinin artmasına yol açtığı gibi, hayatın ileri dönemlerinde kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların risklerini de artırmaktadır. Fetal gelişim, neonatal dönem, hatta çocukluk gelişimi üzerinde önemli etkilere sahiptir ve fetal ölüm, ölü doğum, neonatal ve perinatal

ölümlerle de ilişkili bulunmuştur (5,57,58). Bu süreçlerde birçok potansiyel mekanizma örneğin; epigenetik değişiklikler ve yiyecek seçiminin merkezi kontrolündeki değişiklikler, adiponektin, leptin ve ghrelin gibi hormonların düzeylerindeki değişiklikler veya besinlerin plasental transferindeki adaptasyonlar etkili olmaktadır (59).

Yüksek pVKİ; plasental FATP1, FATP4, EL ekspresyonlarının azalmasıyla, FAT/CD36 ve FATP6 ekspresyonlarının artmasıyla ilişkilidir. Dolayısıyla pVKİ, yağ asit metabolizması ve plasental yağ asit profili üzerinde etkin genlerdeki mRNA ekspresyonunu değiştirirerek yağ asit düzeyleri üzerinde etkili olur (60).

## 2.7 GEBELİKTE AĞIRLIK ARTIŞI

Gestasyonel ağırlık artışı gebelikte bebeğin büyüme ve gelişmesinde gereksinimlerini karşılamak amacıyla kadın vücudunda olan yapısal ve fonksiyonel modifikasyonların sonucudur. Bu artış fetus ağırlığı, amniyonik sıvı, plasenta, artmış kan hacmi, artmış yağ dokusu, uterus ve meme büyümesi nedeniyle ve belli sınırlarda olmalıdır. Bu artışın belirli düzeyin üzerinde olması, gebelik komplikasyonlarını artırmaktadır ve yenidoğanda obezite riskini yükseltmektedir. Post-partum dönemde annenin normal ağırlığına dönmesi zorlaşmaktadır (6).

ABD Tıp enstitüsünün (Institute of Medicine= IOM) 2009 yılında yeniden düzenlediği kılavuzda (6) kadınlarda pVKİ'ne göre gebelikte önerilen ağırlık artışı belirtilmiştir (tablo 1).

**Tablo 1. Gebelerde ağırlık artışı için önerilen değerler (2009 IOM kılavuzuna göre)**

| pVKİ      |              | Önerilen ağırlık artışı (kg) | 2. trimester boyunca önerilen ağırlık artış hızı (kg/hafta) |
|-----------|--------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <18.5     | düşük kilolu | 12.7 -18.1                   | 0.45-0.59                                                   |
| 18.5-24.9 | normal       | 11.3 -15.9                   | 0.36-0.45                                                   |
| 25-29.9   | aşırı kilolu | 6.8 -11.3                    | 0.22-0.32                                                   |
| >30       | obez         | 5-9                          | 0.18-0.27                                                   |

Son yıllarda gebelikte gereğinden fazla kilo alımının ve gebelik öncesi VKİ'nin GDM riskini arttırdığını gösteren çalışmalar yapılmıştır. Bu riskin birinci ve ikinci trimesterde gereğinden fazla kilo alanlarda daha yüksek olduğu görülmüştür. Gebelikte kilo alımı ve pVKİ maternal morbidite ve fetal komplikasyonlarla ilişkilidir. Özellikle diyabetli kadınlarda artmış gestasyonel ağırlık artışı fetüsün fazla büyümesinde ek faktördür (9).

Sekiz çalışmayla yapılan bir meta-analiz; yüksek GWG'nin, özellikle aşırı kilolu ve obez kadınlarda (obez kadınların en az % 60'ı) sık görüldüğünü, yüksek GWG'nin bu alt popülasyonda risklerin % 20'sinden sorumlu olabileceğini vurgulamıştır (61). İlk doğumlarında LGA'lı bebek doğuran annelerin ikinci doğumlarında GWG'lerini önerilen aralıkta tuttukları takdirde ilk doğuma nazaran daha hafif bebekleri olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu GWG'yi takip etmenin önemini göstermektedir (8).

### 3 GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ

Bu tez çalışması, kesitsel bir araştırmadır.

#### 3.2 ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ

Bağımlı Değişken; trigliserit, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, glukoz, insülin, HOMA-IR, adiponektin, yağ asitleri

Bağımsız Değişken; pVKİ, AAH

#### 3.3 ARAÇ VE GEREÇLER

##### 3.3.1 CİHAZLAR

Çalışmada kullanılan cihazlar tablo 2’de sunulmuştur.

**Tablo 2. Çalışmada kullanılan cihazlar**

| Cihaz adı               | Marka                | Model         |
|-------------------------|----------------------|---------------|
| Otoanalizör             | Beckman Coulter, ABD | AU5800        |
| Otoanalizör             | Beckman Coulter, ABD | DXI800        |
| GC-MS                   | Shimadzu, Japonya    | GCMS_QP2010SE |
| Mikroplate okuyucu      | Biotek, Japonya      | ELX800        |
| Derin Dondurucu (-80°C) | Thermo, ABD          | 705           |
| Santrifüj               | Hettich, Almanya     | Rotina 35     |
| Otomatik Pipet          | Thermo, ABD          |               |

##### 3.3.2 KİTLER VE KOLON

Çalışmada kullanılan kitler tablo 3’te sunulmuştur.

**Tablo 3. Çalışmada kullanılan kitler**

| Kit Adı          | Yöntem                    | Katalog Numarası | Firma                |
|------------------|---------------------------|------------------|----------------------|
| Glukoz           | Enzimatik, fotometrik     | OSR6521          | Beckman Coulter, ABD |
| Trigliserid      | Enzimatik, fotometrik     | OSR61118         | Beckman Coulter, ABD |
| Total kolesterol | Enzimatik, fotometrik     | OSR6516          | Beckman Coulter, ABD |
| HDL kolesterol   | Enzimatik, fotometrik     | OSR6287          | Beckman Coulter, ABD |
| LDL kolesterol   | Hesaplama veya fotometrik | OSR6183          | Beckman Coulter, ABD |

|                       |                                                         |                                                                              |                        |
|-----------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| İnsülin               | Kemiluminesans mikropartikül immünometrik yöntem (CMIA) | 33410                                                                        | Beckman Coulter, ABD   |
| Serbest yağ asitleri* | Gaz kromatografi-kütle spektrometri (GC-MS)             | GC75010<br>S11288A7(Kapiller GC kolonu: Durabond HP-88 100 m x 25 mm 0.2 µm) | Eureka, İtalya         |
| Adiponektin           | Enzim bağlı immün assay (ELİSA)                         | BMS2032 / BMS2032TEN                                                         | eBioscience, Avusturya |

**\*Tetradekanoik asit** (miristik asit) – 14:0

**Heksadekanoik asit** (palmitik asit) – 16:0

**Cis-9-Heksadekanoik asit** (palmitoleik asit) – 16:1 n-7

**Oktadekanoik asit** (stearik asit) – 18:0

**Cis-9-Oktadekanoik asit** (oleik asit) – 18:1 n-9

**All cis 9,12-Oktadekadienoik asit (LA)** (Linoleik asit) - 18:2 n-6

**All cis 6,9,12 Oktadekatrienoik asit (GLA)** (gamma-linolenik asit) - 18:3 n-6

**All cis 5,8,11,14 Eikosatetraenoik asit (AA)** (araşidonik asit) - 20:4 n-6

**All cis 5,8,11,14,17 Eikosapentaenoik asit (EPA)** - 20:5 n-3

**All cis 4,7,10,13,16,19 Dokosaheksaenoik asit (DHA)** - 22:6 n-3

### 3.4 ÖRNEKLERİN TOPLANMASI ve SAKLANMASI

#### 3.4.1 OLGULARIN SEÇİMİ

Çalışmaya Mayıs 2016 -Aralık 2017 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine 11-14. gebelik haftasında ikili tarama için başvuran 18-40 yaş arası 120 gebe ile başlandı. Çoğul gebelikler, yardımcı üreme teknikleri yoluyla elde edilen gebelikler, fetüste genetik ve yapısal anomali saptanan gebelikler, tip 2 diyabet, hipertansiyon, tiroid hastalıkları olan gebeler, önceki gebelikte GDM tanısı alan gebeler, doğumdan önceki kilosunu bilmeyen gebeler çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan 120 gebe arasından herhangi bir nedene bağlı düşük olması, gebelik takibine gelmeyi bırakma, çalışmaya katılmaktan vazgeçme gibi

çeşitli nedenlerle ayrılanlardan sonra 24-28. gebelik haftasında çalışmaya dahil olan gebe sayısı 69'du.

Çalışma grubumuzu oluşturan 69 gebenin gebelik öncesi vücut ağırlıkları öğrenildi, boyları ölçüldü. Pregestasyonel vücut kitle indeksleri hesaplandı. Pregestasyonel VKİ<25 olanlar normal, VKİ≥25 olanlar aşırı kilolu/ obez olarak sınıflandırıldı. Ayrıca, 11-14. ve 24-28. haftalardaki vücut ağırlıkları da ölçüldü ve ikinci trimester ağırlık artış hızları hesaplandı. Ağırlık artış hızları 2009 IOM kılavuzundaki verilere göre normal ve yüksek olarak değerlendirildi (6).

### **3.4.2 ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI**

Gebeliğin 11-14. haftasında rutin olarak yapılan 'ikili tarama testi' için gelen gebelerden açlık anında alınan kan örneklerine ek olarak plazma için EDTA'lı tüpe ve serum için düz tüpe kan örneği alındı.

Gebeliğin 24-28. haftasında rutin olarak yapılan 75 gr. OGTT testinde 0. Saat(açlık), 1. saat ve 2. saat olmak üzere toplam 3 adet kan örneği alınmaktadır. Gebelerden, açlık anında alınan örneğe ek olarak plazma için EDTA'lı tüpe ve serum için düz tüpe kan örneği alındı.

Gebelerin glukoz ölçümleri aynı gün içerisinde yapıldı. Ek olarak EDTA'lı ve düz tüpe aldığımız örnekler 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi, elde edilen plazma ve serumlar ependorflara bölünerek -80 °C'de saklandı.

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu (Ek 2) ve Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinasyon Birimi'nden onay alındıktan sonra başlatıldı. Çalışmaya dahil olan tüm gebelerden imzalı onam formları alındı (Ek 1). Hastaların geçmişe dönük verileri dosyalarından ve hastane bilgi işlem sisteminden alındı.

### **3.5 BİYOKİMYASAL ANALİZLER**

Örnek toplama işlemi sonlandıktan sonra, -80 °C'de saklanan serum örneklerinden DEÜ Hastanesi Merkez Laboratuvarı'ndan hizmet alımı yapılan testler (Trigliserid, Total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, İnsülin) çalışıldı. Adiponektin ölçümü, -80 °C'de saklanan serum örneklerinden ELİSA yöntemi ile, uzun zincirli yağ asitlerinin ölçümü, -80 °C'de saklanan plazma örneklerinde GC-MS yöntemi ile yapıldı.

Elde edilen tüm sonuçlar Microsoft Excel programına kaydedildi.

### **3.5.1 GLUKOZ ÖLÇÜMÜ**

Glukoz ölçümü; Beckman Coulter AU5800 cihazında fotometrik (UV) olarak heksokinaz yöntemiyle yapıldı.

Glukoz, adenzin trifosfat ve magnezyum iyonlarının mevcudiyetinde heksokinaz tarafından fosforillenir. Açığa çıkan glukoz-6-fosfat, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz enzimi ile glikonat-6-fosfata okside olur ve  $\text{NAD}^+$  eş zamanlı olarak  $\text{NADH}$ 'ye indirgenir. 340 nm'deki absorbands artışı ölçülür.

### **3.5.2 TOTAL KOLESTEROL ÖLÇÜMÜ**

Total kolesterol ölçümü; Beckman Coulter AU5800 cihazında kolorimetrik olarak yapıldı.

Numunedeki kolesterol esterleri kolesterol esteraz tarafından hidrolize uğratılır. Açığa çıkan serbest kolesterol, kolesterol oksidaz ile okside edilir ve hidrojen peroksit oluşur. Hidrojen peroksit, 4-aminoantipirin ve fenol ile peroksidaz aracılığıyla kırmızı kinonimin boyası oluşturur. 540/600 nm'deki absorbands artışı ölçülür.

### **3.5.3 TRİGLİSERİT ÖLÇÜMÜ**

Trigliserid ölçümü, Beckman Coulter AU5800 cihazında kolorimetrik olarak yapıldı.

Numunedeki trigliseridlerin mikrobiyal lipaz ile hidrolizi sonucu gliserol ve yağ asitleri oluşur. Gliserol, adenzin trifosfat varlığında gliserol kinaz tarafından fosforillenir. Oluşan Gliserol-3-fosfat, oksijen varlığında gliserol fosfat oksidaz ile okside olur ve hidrojen peroksit açığa çıkar. Hidrojen peroksit, 4-aminofenazon N,N-bis(4-sulfobutil)-3,5-dimetilanilin ve disodyum tuzu ile peroksidaz aracılığıyla renkli bir bileşik oluşturur. 660/800 nm'deki absorbands artışı ölçülür.

### **3.5.4 HDL KOLESTEROL ÖLÇÜMÜ**

HDL kolesterol ölçümü, Beckman Coulter AU5800 cihazında kolorimetrik olarak yapıldı.

Reaktifteki insan- $\beta$ -lipoprotein antikoru HDL kolesterol dışındaki lipoproteinlere (LDL kolesterol, VLDL kolesterol ve şilomikronlar) bağlanır. HDL kolesterol, kolesterol oksidaz ve kolesterol esteraz ile parçalanırken hidrojen peroksit oluşur. Hidrojen peroksit, 4-aminoantipirin ve N-etil – N - 2-hidroksi-3-sülfopropil – 3,5– dimetoksi– 4

floroanilin ile peroksidaz aracılığıyla reaksiyona girerek renkli bir bileşik oluşturur. 600/700 nm'deki absorbans artışı ölçülür.

### 3.5.5 LDL KOLESTEROL ÖLÇÜMÜ

LDL kolesterol ölçümü, Beckman Coulter AU5800 cihazında kolorimetrik olarak yapıldı. Trigliserid <400 mg/dL ise aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{LDL kolesterol} = \text{Total kolesterol} - (\text{HDL kolesterol} + \text{Trigliserit} / 5)$$

LDL kolesterol koruyucu bir ajanla korunurken diğer lipoproteinler (HDL kol, VLDL kol, şilomikron) kolesterol oksidaz ve kolesterol esterase ile parçalanır. Açığa çıkan hidrojen peroksit, reaktif 1'deki katalaz tarafından parçalanır. Reaktif 2 eklendiğinde, LDL kolesterol koruyucu ajandan ayrılır ve bir dizi reaksiyonla parçalanırken hidrojen peroksit oluşur. Hidrojen peroksitin reaksiyonu sonucu renkli bir bileşik oluşur. 600/700 nm'deki absorbans artışı ölçülür.

### 3.5.6 İNSÜLİN ÖLÇÜMÜ

İnsülin ölçümü, Beckman Unicel DXI800 cihazında immünoenzimatik (sandviç) olarak kemilüminesans yöntemiyle gerçekleştirildi.

Bir reaksiyon kabına fare monoklonal anti-insülin alkaline fosfatase konjugatı ve fare monoklonal anti-insülin antikoru ile kaplı paramanyetik partiküllerle birlikte örnek eklenir. Örnekteki insülin antikora bağlanırken; konjugat, insülin molekülündeki farklı bir antijenik bölge ile reaksiyona girer. Reaksiyon kabındaki inkübasyonun ardından, katı faza bağlı maddeler manyetik bir alanda tutulur ve bağlanmamış maddeler yıkanıp uzaklaştırılır. Daha sonra kemilüminesans substrat kaba eklenir ve reaksiyonun oluşturduğu ışık bir luminometre kullanılarak ölçülür. Işık üretimi, örnekteki insülin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

### 3.5.7 ADİPONEKTİN ÖLÇÜMÜ

Adiponektin, "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay" (ELİSA) yöntemiyle çalışıldı. Ölçüm için serum kullanıldı ve analiz edilinceye kadar -80°C'de saklandı. Adiponektin ölçümü için kullanılan kitin içeriği tablo 4'te görülmektedir.

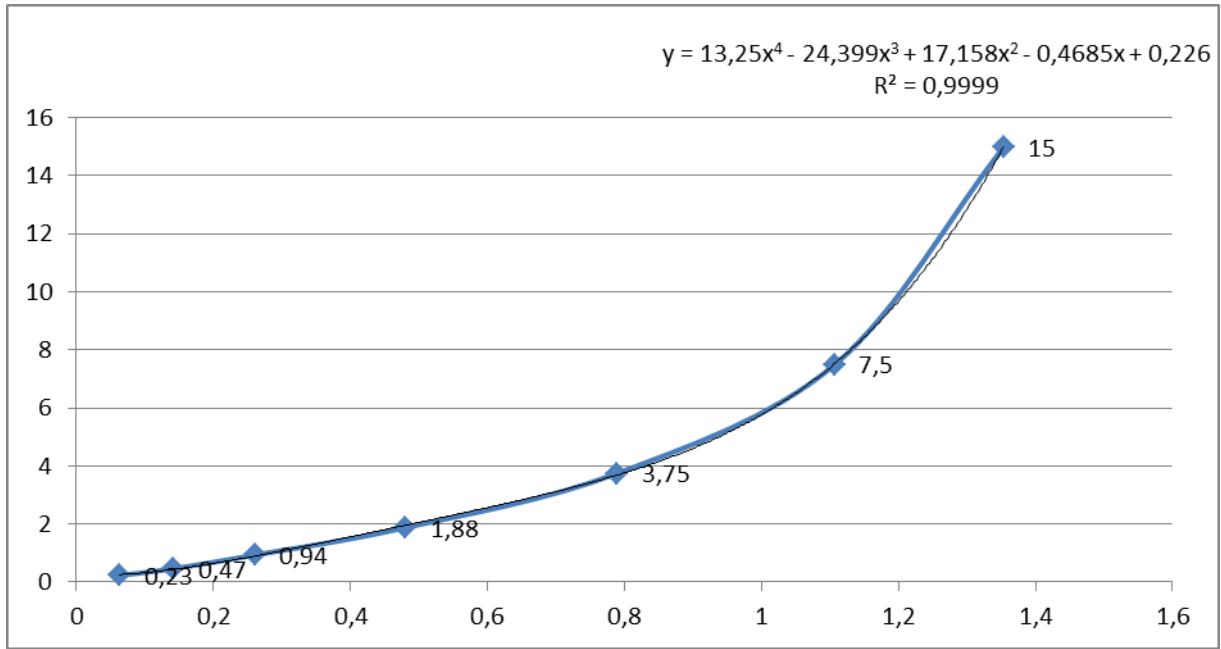
**Tablo 4. Adiponektin kit içeriği**

| Komponent                                          | Miktar     |
|----------------------------------------------------|------------|
| Biyotinlenmiş human adiponektin monoklonal antikor | 1x70 µL    |
| Streptavidin-HRP                                   | 1x150 µL   |
| Liyofilize adiponektin standart                    | 2x30 ng/mL |
| Konsantre analiz tamponu                           | 2x5 mL     |
| Konsantre yıkama tamponu                           | 1x50 mL    |
| Substrat solüsyon                                  | 1x15 mL    |
| Stop solüsyon                                      | 1x15 mL    |

**Testin yapılışı:**

İnsan adiponektin antikoruyla kaplanmış olan mikro ELISA plaklara standartlar ve örnekler eklenir. Sonra kuyucuklara biyotinlenmiş insan adiponektin antikor eklenir ve inkübe edilir. Antikora bağlanmamış serbest kısımlar yıkanır. Streptavidin-HRP (horseradish peroxidase) kuyucuklara eklenir ve biyotinlenmiş insan adiponektin antikoruna bağlanır. İnkübasyonun ardından yıkama yapılır. Daha sonra kuyucuklara substrat solüsyonu eklenir. Otuz dakikalık inkübasyondan sonra her kuyucukta konsantrasyonla orantılı mavi renk oluşur. Stop solüsyonu eklenmesiyle reaksiyon durdurulur ve sarı renk oluşur. Bu renkli bileşiğin 450 nm dalga boyunda absorbanası ölçülür.

Standart solüsyonların optik dansitesi ve konsantrasyonu kullanılarak standart eğri çizildi, örneklerin adiponektin konsantrasyonu hesaplandı. Testin CV (coefficient variation)'si çalışma-içi için %4.2, çalışmalar-arası için %3.1 idi. Adiponektinin standart eğrisi şekil 7'de gösterilmiştir.



**Şekil 7. Adiponektinin standart eğrisi**

(x eksen: optik dansite, y eksen: konsantrasyon (ng/mL))

### 3.5.8 SERBEST YAĞ ASİTLERİ ÖLÇÜMÜ

Yağ asitleri ölçümü, serbest yağ asitleri kiti kullanılarak "Gas chromatography–mass spectrometry" (GC-MS) cihazı ile yapıldı. Kit içeriği tablo 5'te, cihaz ve dedektör bilgileri tablo 6, 7'de sunulmuştur.

Ölçüm için plazma kullanıldı ve analiz edilinceye kadar -80°C'de saklandı.

#### Gerekli cihaz / ekipman bilgileri:

GC-MS sistemi

Kolon

Vialler (2 mL) ve kapakları

İnsertler (100 µL)

Vorteks

Vida kapaklı tüpler (10 mL)

Santrifüj

Buharlaştırıcı/kuru ısıtmalı azot evaporatörü

Etüv

Reaktifler (kullanıma hazır)

**Tablo 5. Serbest yağ asitleri kit içeriği**

| Komponent                                  | Miktar   |
|--------------------------------------------|----------|
| Estraent solution 1 - Reagent A            | 1x320 mL |
| Coadiuvant solution – Reagent B            | 1x2 mL   |
| Internal standard – Reagent C              | 1x1 mL   |
| Wash solution – Reagent D                  | 1x50 mL  |
| Derivatization solution – Reagent E        | 1x25 mL  |
| Estraent solution 2 – Reagent F            | 1x25 mL  |
| Blocking solution - Reagent G              | 1x25 mL  |
| Stabilizing solution – Reagent H           | 1x5 mL   |
| Lyophilized calibrator (code: GC75016)     | 1x1 mL   |
| Lyophilized control L1, L2 (code: GC75019) | 2x1x1 mL |

**Tablo 6. Gaz kromatografi cihazı için koşullar**

|                    |                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kolon              | Durabond HP-88 100 m x 0,25 mm ; 0,2 µm                                                                                                                                                             |
| Enjektör Sıcaklığı | 250 °C                                                                                                                                                                                              |
| Split oranı        | on split 10                                                                                                                                                                                         |
| Sıcaklık programı  | 100 °C ile başlanır.<br>220 °C'ye gelene kadar 10°C/dk ısı artırılır. 4 dk daha aynı ısıda tutulur.<br>240 °C'ye gelene kadar 10 °C/dk ısı artırılır. 12 dk daha aynı ısıda tutulur. (Toplam 30 dk) |
| Helyum Gazı        | 1 ml/dk                                                                                                                                                                                             |

**Tablo 7. Kütle spektrometri dedektörü için koşullar**

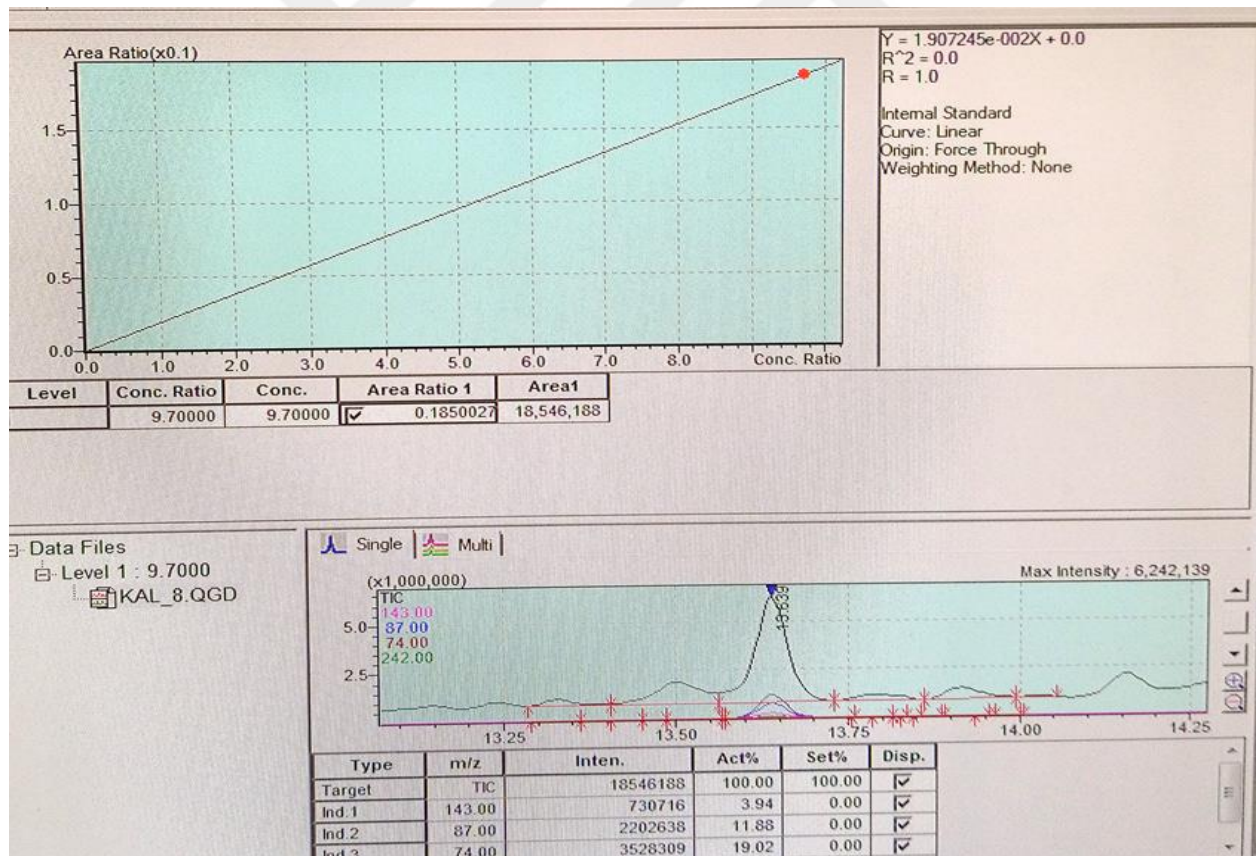
|                         |              |
|-------------------------|--------------|
| Kütle aralığı           | 40 – 400 m/z |
| Sıcaklık                | 190 °C       |
| Aktarma hattı sıcaklığı | 270 °C       |
| Manifold sıcaklığı      | 80 °C        |

## Testin yapılışı:

Her örneğe internal standart (IS; Heptadekanoik asit) eklendi. Plazmadaki total lipitler kloroform ve metanol ile ekstrakte edildi. 100°C'de 15 dakika türevlendirme ajanı (metanol içeren) ile bekletilerek yağ asidi metil ester (FAME) türevleri oluşturuldu. Kurutma ve stabilizasyonun ardından 1 µL lipit ekstresi GC-MS cihazına enjekte edildi. Her örnek için analiz süresi 40 dakikadır.

Yağ asitleri alıkonma sürelerine göre tanımlandı ve kütle spektrumlarına göre doğrulama yapıldı.

**Kantitasyon:** Her yağ asidi için; kalibratör pik alanı internal standart pik alanına oranlanarak tek noktalı kalibrasyon eğrisi çizildi (şekil 8). Piklerin alan değerleri internal standarta göre düzeltilerek sonuçlar hesaplandı. Sonuçlar mg/L olarak verildi. Ölçülen yağ asitlerinin alıkonma süreleri, tanımlayıcı iyonları (m/z) ve kalibrasyon konsantrasyonları Tablo 8'de yer almaktadır.



Şekil 8. Tetradekanoik asit için çizilen kalibrasyon eğrisi ve kromatogram görüntüsü

**Tablo 8. Ölçülen yağ asitleri ve özellikleri**

| YAĞ ASİTLERİ                                                     |          | Alıkonma süresi (dk) | Tanımlayıcı iyonlar (m/z) | Kalibrasyon konsantrasyon (mg/L) |
|------------------------------------------------------------------|----------|----------------------|---------------------------|----------------------------------|
| Tetradekanoik asit (miristik asit)                               | 14:00    | 13,6                 | 74.1+87.0+143.0+243.0     | 9,7                              |
| Cis-9-Heksadekanoik asit (palmitoleik asit)                      | 16:1 n-7 | 17,1                 | 55.0+81.0+96.0+237.0      | 10,9                             |
| Heksadekanoik asit (palmitik asit)                               | 16:00    | 17,6                 | 270.0+227.0               | 288,7                            |
| IS (Heptadekanoik asit)                                          | 17:00    | 20,5                 | 74.1+87.0+284.0+241.0     | -                                |
| All cis 6,9,12 Oktadekatrienoik asit (GLA) (gama-linolenik asit) | 18:3 n-6 | 22,4                 | 79.1+67.0+93.0+95.0       | 3,4                              |
| All cis 9,12-Oktadekadienoik asit (LA) (linoleik asit )          | 18:2 n-6 | 22,8                 | 81.1+67.0+95.0            | 243,3                            |
| Cis-9-Oktadekanoik asit (oleik asit)                             | 18:1 n-9 | 22,9                 | 81.1+96.0+264.0           | 146,7                            |
| Oktadekanoik asit (stearik asit)                                 | 18:00    | 23,4                 | 255.0+298.0               | 167,5                            |
| All cis 5,8,11,14 Eikosatetraenik asit (AA) (araşidonik asit )   | 20:4 n-6 | 27,7                 | 79.1+67.0+91.0            | 105,3                            |
| All cis 5,8,11,14,17 Eikosapentaenoik asit (EPA)                 | 20:5 n-3 | 28,2                 | 79.1+91.0+105.0+67.0      | 28,4                             |
| All cis 4,7,10,13,16,19 Dokosaheksaenoik asit (DHA)              | 22:6 n-3 | 36,4                 | 91.1+79.0+67.0+117.0      | 69,3                             |

### 3.5.9 HOMA-IR (İNSÜLİN DİRENCİ) İNDEKSİ HESAPLAMA

İnsulin direncini belirlemek için kullanılır.

$$\text{HOMA-IR (mg/dL)} = (\text{açlık glukoz}) \times (\text{açlık insülin}) / 450$$

### 3.5.10 VÜCUT KİTLE İNDEKSİ (VKİ) HESAPLAMA

$$\text{VKİ} = \text{ağırlık (kg)} / \text{boy}^2 \text{ (cm)}$$

### 3.5.11 İKİNCİ TRİMESTER AĞIRLIK ARTIŞ HIZINI HESAPLAMA

Ağırlık artış hızı = [ 2. trimester sonu ağırlık (24-28. hafta)-1. trimester sonu ağırlık (11-14.hafta) ] / iki trimester arasındaki hafta sayısı

### 3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel değerlendirmeler “SPSS for Windows 23” programı ile yapıldı.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Ölçümle belirlenen değişkenlerin dağılım ölçütleri ortalama, standart sapma ve ortanca ile ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edildi.

Gruplar arası değerlendirme, parametrik koşulları sağlayan veriler için bağımlı gruplarda paired-t test, bağımsız gruplarda independent-t testi ile değerlendirildi. Parametrik koşulları sağlamayan veriler için bağımlı gruplarda “Wilcoxon”, bağımsız gruplarda “Mann-Whitney U” testi kullanıldı. Tüm grupta total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve glukoz verileri parametrik koşulları sağlarken, geri kalan veriler non-parametrik olarak değerlendirildi.

Korelasyon değerlendirmesinde parametrik veriler için Pearson korelasyon testi, parametrik olmayan veriler için Spearman korelasyon testi uygulandı.

Tüm testlerde  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Korelasyonun gücü, 0,00-0,25 arasında ise çok zayıf; 0,26-0,49 arasında ise zayıf; 0,50-0,69 arasında ise orta; 0,70-0,89 arasında ise güçlü ve 0,90-1.00 arasında ise çok güçlü olarak değerlendirildi.

## 4 BULGULAR

### 4.1 DEMOGRAFİK BİLGİLER

Gebelerin demografik bilgileri tablo 9’da sunulmuştur.

**Tablo 9. Gebelerin demografik bilgileri**

|                                                                  | KİŞİ SAYISI    | YÜZDE%             |
|------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------|
| <b>ANNENİN ÖĞRENİM DURUMU</b><br>İlkokul/ ortaokul/ lise/ lisans | 18/ 19/ 19/ 13 | 26/ 27.5/ 27.5/ 19 |
| <b>SİGARA KULLANIMI</b><br>Evet/ Hayır                           | 7/ 62          | 10/ 90             |
| <b>ÖNCEKİ DOĞUMLARIN SAYISI</b><br>(parite)<br>0/ 1/ 2/ >2       | 18/ 33/ 16/ 2  | 26/ 48/ 23/ 3      |
| <b>ALKOL KULLANIMI</b><br>Evet/ Hayır                            | 0/ 69          | 0/ 100             |
| <b>FOLİK ASİT KULLANIMI</b><br>Evet/ Hayır                       | 66/ 3          | 95/ 5              |
| <b>GDM TANISI ALAN</b>                                           | 4              | 6                  |

#### 4.1.1 YAŞ

Çalışma grubunun yaş özellikleri Tablo 10 ve 11’de sunulmuştur.

**Tablo 10. Pregestasyonel VKİ’ye göre gebelerin yaş özellikleri**

| Grup     | n  | Ortalama±SD | Ortanca | Minimum | Maksimum | p     |
|----------|----|-------------|---------|---------|----------|-------|
| pVKİ <25 | 38 | 29±5,307    | 30      | 20      | 39       | 0,097 |
| pVKİ ≥25 | 31 | 28,9±5,049  | 29      | 19      | 37       |       |

Pregestasyonel VKİ’ye göre yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

**Tablo 11. Ağırlık artış hızına göre gebelerin yaş özellikleri**

| Grup       | n  | Ortalama±SD | Ortanca | Minimum | Maksimum | p     |
|------------|----|-------------|---------|---------|----------|-------|
| AAH normal | 22 | 29,41±5,395 | 30      | 22      | 39       | 0,621 |
| AAH yüksek | 47 | 28,74±5,084 | 30      | 19      | 37       |       |

Ağırlık artış hızlarına göre yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

#### 4.2 ÇALIŞMA GRUBUNU TANIMLAYICI BULGULAR

Toplam 69 gebeden oluşan çalışma olgularının pVKİ ve ikinci trimester AAH'na göre sayısal dağılımı tablo 12 'de yer almaktadır.

**Tablo 12. Gebelerin pVKİ ve ikinci trimester AAH'na göre dağılımı**

| pVKİ                         | 2. trimester boyunca önerilen AAH (kg/hafta) | AAH normal veya düşük (n=22) |                             | >önerilen AAH (n=47) | Toplam (n=69) |
|------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------------|---------------|
|                              |                                              | <önerilen AAH (n)            | önerilen AAH aralığında (n) |                      |               |
| <18.5                        | 0.45-0.59                                    | -                            | 3                           | -                    | 3             |
| 18.5-24.9                    | 0.36-0.45                                    | 3                            | 8                           | 24                   | 35            |
| Düşük kilolu/normal (VKİ<25) |                                              | 3                            | 11                          | 24                   | 38            |
| 25-29.9                      | 0.22-0.32                                    | 3                            | 3                           | 15                   | 21            |
| >30                          | 0.18-0.27                                    | -                            | 2                           | 8                    | 10            |
| Aşırı kilolu/obez (VKİ≥25)   |                                              | 3                            | 5                           | 23                   | 31            |

Gebeliğin 2. trimesterinde gerçekleşen AAH'nın pVKİ ile ilişkisi incelendiğinde, Pregestasyonel VKİ≥25 olan grupta AAH (0,43±0,18) pVKİ<25 gruba (0,52±0,14) göre anlamlı olarak düşüktü (p=0,024). Pregestasyonel VKİ<25 olan gebelerin %63'ünün, pVKİ≥25 olan gebelerin %74'ünün AAH yüksekti.

Gebelerin ikinci trimester ağırlıkları ( $72,65 \pm 12,21$ ) ilk trimestere ( $66,33 \pm 12,39$ ) göre anlamlı olarak artmıştı ( $p=0,000$ ).

#### 4.3 BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

Ölçülen ve hesaplanan biyokimyasal parametrelerin sonuçları tablo 13,14 ve 15'de yer almaktadır.

**Tablo 13. Tüm gebelerin 1. trimester ve 2. trimester biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması**

|                       | 1. trimester (n=69) |         | 2. trimester (n=69) |         | p     |
|-----------------------|---------------------|---------|---------------------|---------|-------|
|                       | ort±SD              | ortanca | ort±SD              | ortanca |       |
| TRİGLİSERİT (mg/dL)   | 109,41±35,60        | 102     | 171,20±65,35        | 158     | 0,000 |
| T. KOLESTEROL (mg/dL) | 174,32±32,63        | 175     | 223,17±39,52        | 224     | 0,000 |
| HDL KOL (mg/dL)       | 53,36±10,75         | 53      | 61,83±12,91         | 60      | 0,000 |
| LDL KOL (mg/dL)       | 99,09±26,31         | 97      | 127,10±33,65        | 125     | 0,000 |
| GLUKOZ (mg/dL)        | 75,22±7,76          | 74      | 73,39±9,2           | 73      | 0,126 |
| İNSÜLİN (µIU/mL)      | 5,72±3,06           | 4,83    | 6,95±4,02           | 5,85    | 0,003 |
| HOMA-IR               | 0,96±0,54           | 0,81    | 1,16±0,75           | 0,90    | 0,010 |
| ADİPONEKTİN (µg/mL)   | 16,40±11,24         | 13,53   | 14,53±9,03          | 11,95   | 0,282 |

Gebeliğin ikinci trimesterinde birinci trimestere göre; trigliserit, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, insülin, HOMA-IR seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Glukoz ve adiponektin için anlamlı bir fark yoktu.

**Tablo 14. Pregestasyonel VKİ<25 ve ≥25 olan gebelerin biyokimyasal değerlerinin karşılaştırması**

(p<sup>1</sup>; pVKİ <25 ve ≥25 olan gebelerin 1. trimester karşılaştırılması, p<sup>2</sup>; pVKİ <25 ve ≥25 olan gebelerin 2. trimester karşılaştırılması, p<sup>3</sup>; pVKİ <25 olan gebelerin ilk ve ikinci trimester karşılaştırılması, p<sup>4</sup>; pVKİ ≥25 olan gebelerin ilk ve ikinci trimester karşılaştırılması)

|                                      | 1. trimester            |                       |                | 2. trimester            |                       |                |                |                |
|--------------------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------|-------------------------|-----------------------|----------------|----------------|----------------|
|                                      | pVKİ <25<br>(n=38)      | pVKİ ≥25<br>(n=31)    | p <sup>1</sup> | pVKİ <25<br>(n=38)      | pVKİ ≥25<br>(n=31)    | p <sup>2</sup> | p <sup>3</sup> | p <sup>4</sup> |
|                                      | ort±SD<br>(ortanca)     | ort±SD<br>(ortanca)   |                | ort±SD<br>(ortanca)     | ort±SD<br>(ortanca)   |                |                |                |
| <b>TRİGLİSERİT<br/>(mg/dL)</b>       | 103,5±35,73<br>(96)     | 116,65±34,64<br>(110) | 0,128          | 162,05±72,63<br>(141)   | 182,42±54,20<br>(183) | 0,200          | 0,000          | 0,000          |
| <b>T.<br/>KOLESTEROL<br/>(mg/dL)</b> | 171,18±36,14<br>(171,5) | 178,16±27,82<br>(179) | 0,381          | 224,47±41,7<br>(225)    | 221,58±37,21<br>(220) | 0,765          | 0,000          | 0,000          |
| <b>HDL KOL<br/>(mg/dL)</b>           | 55,34±12,19<br>(55,5)   | 50,94±8,2<br>(50)     | 0,079          | 64,26±14,09<br>(63,5)   | 58,84±10,8<br>(56)    | 0,075          | 0,000          | 0,000          |
| <b>LDL KOL<br/>(mg/dL)</b>           | 95,18±27,63<br>(93,5)   | 103,87±24,17<br>(103) | 0,174          | 127,79±32,18<br>(128,5) | 126,26±35,89<br>(122) | 0,852          | 0,000          | 0,000          |
| <b>GLUKOZ<br/>(mg/dL)</b>            | 74,18±7,04<br>(73)      | 76,48±8,52<br>(77)    | 0,224          | 73,42±6,49<br>(73)      | 73,35±11,87<br>(74)   | 0,978          | 0,519          | 0,165          |
| <b>İNSÜLİN<br/>(μIU/mL)</b>          | 4,44±2,19<br>(3,86)     | 7,30±3,27<br>(6,98)   | 0,000          | 5,73±3,86<br>(4,87)     | 8,44±3,75<br>(8,02)   | 0,005          | 0,026          | 0,049          |
| <b>HOMA-IR</b>                       | 0,73±0,39<br>(0,61)     | 1,24±0,58<br>(1,09)   | 0,000          | 0,95±0,70<br>(0,78)     | 1,41±0,74<br>(1,31)   | 0,012          | 0,035          | 0,147          |
| <b>ADİPONEKTİN<br/>(μg/mL)</b>       | 17,72±13,22<br>(13,69)  | 14,73±7,98<br>(13,08) | 0,505          | 16,74±10,92<br>(13,23)  | 11,71±4,65<br>(10,64) | 0,084          | 0,739          | 0,856          |

Pregestasyonel VKİ<25 ve VKİ≥25 olan gruplar kıyaslandığında; pVKİ yüksek olan grupta her iki trimesterde insülin ve HOMA-IR anlamlı olarak yüksek bulundu.

Pregestasyonel VKİ≥25 olan grubun ikinci trimesterinde birinci trimestere göre; trigliserit, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, insülin seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bulundu. Pregestasyonel VKİ<25 olan grupta ise ek olarak HOMA-IR seviyeleri de ikinci trimesterde istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı.



**Tablo 15. Ağırlık artış hızı normal ve yüksek olan gebelerin biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması**

(p<sup>1</sup>; AAH normal ve yüksek gebelerin 1. trimester karşılaştırılması, p<sup>2</sup>; AAH normal ve yüksek gebelerin 2. trimester karşılaştırılması, p<sup>3</sup>; AAH normal gebelerin ilk ve ikinci trimester karşılaştırılması, p<sup>4</sup>; AAH yüksek gebelerin ilk ve ikinci trimester karşılaştırılması)

|                                      | 1. trimester            |                       |                | 2. trimester            |                       |                |                |                |
|--------------------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------|-------------------------|-----------------------|----------------|----------------|----------------|
|                                      | AAH normal<br>(n=22)    | AAH yüksek<br>(n=47)  | p <sup>1</sup> | AAH normal<br>(n=22)    | AAH yüksek<br>(n=47)  | p <sup>2</sup> | p <sup>3</sup> | p <sup>4</sup> |
|                                      | ort±SD<br>(ortanca)     | ort±SD<br>(ortanca)   |                | ort±SD<br>(ortanca)     | ort±SD<br>(ortanca)   |                |                |                |
| <b>TRİGLİSERİT<br/>(mg/dL)</b>       | 106,05±30,98<br>(98)    | 110,98±37,78<br>(105) | 0,752          | 161,45±58,44<br>(153.5) | 175,77±68,46<br>(163) | 0,483          | 0,000          | 0,000          |
| <b>T.<br/>KOLESTEROL<br/>(mg/dL)</b> | 172,50±36,41<br>(175,5) | 175,17±31,08<br>(175) | 0,887          | 223,55±34,44<br>(224.5) | 223,00±42,05<br>(224) | 0,767          | 0,000          | 0,000          |
| <b>HDL KOL<br/>(mg/dL)</b>           | 54,00±13,12<br>(55)     | 53,06±9,59<br>(51)    | 0,643          | 62,18±16,18<br>(59.5)   | 61,66±11,27<br>(60)   | 0,817          | 0,001          | 0,000          |
| <b>LDL KOL<br/>(mg/dL)</b>           | 97,41±29,14<br>(96.5)   | 99,87±25,17<br>(98)   | 0,562          | 129,00±30,64<br>(132)   | 126,21±35,25<br>(122) | 0,685          | 0,000          | 0,000          |
| <b>GLUKOZ<br/>(mg/dL)</b>            | 75,32±6,46<br>(74)      | 75,17±8,37<br>(74)    | 0,969          | 72,09±8,59<br>(73)      | 74,00±9,53<br>(73)    | 0,811          | 0,134          | 0,225          |
| <b>İNSÜLİN<br/>(µIU/mL)</b>          | 5,25±2,54<br>(4,44)     | 5,94±3,28<br>(4,86)   | 0,436          | 5,67±2,61<br>(5,06)     | 7,55±4,43<br>(6,29)   | 0,125          | 0,338          | 0,001          |
| <b>HOMA-IR</b>                       | 0,88±0,47<br>(0,75)     | 0,99±0,58<br>(0,81)   | 0,554          | 0,91±0,44<br>(0,8)      | 1,27±0,84<br>(1.03)   | 0,142          | 0,884          | 0,005          |
| <b>ADİPONEKTİN<br/>(µg/mL)</b>       | 13,87±6,17<br>(12,62)   | 17,61±12,86<br>(15,2) | 0,362          | 13,26±9,95<br>(10,63)   | 15,12±8,60<br>(12,7)  | 0,249          | 0,372          | 0,743          |

Ağırlık artış hızı normal olan grup ile yüksek olan grup kıyaslandığında; her iki trimesterde biyokimyasal parametrelerin ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Ağırlık artış hızı normal olan grubun ikinci trimesterinde birinci trimestere göre; trigliserit, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı bulundu. Ağırlık artış hızı yüksek olan grupta ise ek olarak insülin ve HOMA-IR düzeyleri de ikinci trimesterde istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı.

Çalışmamızda diyabet tanısı alan dört gebenin tümü  $pVKI \geq 25$  grubuna dahil olmakla beraber, 3'ünün AAH'ları önerilen değerlerin üstündeydi. Sadece 1 gebenin HOMA-IR'si 2,5 değerini aşmıştı.

Ölçülen yağ asitlerinin sonuçları tablo 16, 17 ve 18'de yer almaktadır.

**Tablo 16. Tüm gebelerin 1. trimester ve 2. trimester plazma yağ asitleri değerlerinin karşılaştırılması**

|                      | 1. trimester (n=59) |         | 2. trimester (n=59) |         | p     |
|----------------------|---------------------|---------|---------------------|---------|-------|
| YAĞ ASİTLERİ (mg/L)  | ort±SD              | ortanca | ort±SD              | ortanca |       |
| MİRİSTİK ASİT        | 9,07±3,64           | 8,22    | 13,66±6,9           | 11,48   | 0,000 |
| PALMİTOLEİK ASİT     | 13,50±9,54          | 11,06   | 15,82±11,15         | 13,81   | 0,135 |
| PALMİTİK ASİT        | 423,23±99,92        | 390,55  | 847,86±518,52       | 754,70  | 0,000 |
| GAMMA-LİNOLENİK ASİT | 3,72±2,91           | 2,84    | 4,58±2,13           | 3,84    | 0,003 |
| LİNOLEİK ASİT        | 416,37±129,8        | 382,49  | 846,04±546,3        | 726,30  | 0,000 |
| OLEİK ASİT           | 180,76±55,4         | 170,80  | 336,18±255,57       | 228,79  | 0,000 |
| STEARİK ASİT         | 168,49±62,45        | 145,65  | 191,13±101,74       | 169,02  | 0,305 |
| AA                   | 197,90±70,5         | 186,83  | 305,49±134,93       | 272,60  | 0,000 |
| EPA                  | 8,51±5,69           | 7,5880  | 9,71±14,85          | 5,93    | 0,390 |
| DHA                  | 55,97±12,68         | 54,93   | 71,88±30,31         | 69,96   | 0,000 |
| Σ n-6 yağ asitleri   | 618,00±182,7        | 558,77  | 1156,1±621,59       | 1066,77 | 0,000 |
| Σ n-3 yağ asitleri   | 64,48±14,7          | 64,07   | 81,50±39,47         | 78,22   | 0,001 |
| n-6/n-3              | 9,52±3,08           | 9       | 16,52±12,07         | 14      | 0,000 |

Gebelerin 1. trimestere göre, 2. trimester miristik asit, palmitik asit, gamma linolenik asit, linoleik asit, oleik asit, AA, DHA, toplam n-6 yağ asitleri, toplam n-3 yağ asitleri, n-6/n-3 değerlerinde anlamlı bir artış vardır.

**Tablo 17. Pregestasyonel VKİ <25 ve ≥25 olan gebelerin yağ asitleri değerlerinin karşılaştırılması**

(p<sup>1</sup>; pVKİ <25 ve ≥25 olan gebelerin 1. trimester karşılaştırılması, p<sup>2</sup>; pVKİ <25 ve ≥25 olan gebelerin 2. trimester karşılaştırılması, p<sup>3</sup>; pVKİ <25 olan gebelerin ilk ve ikinci trimester karşılaştırılması, p<sup>4</sup>; pVKİ ≥25 olan gebelerin ilk ve ikinci trimester karşılaştırılması)

|                        | 1. trimester              |                           |                | 2. trimester              |                           |                |                |                |
|------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|---------------------------|---------------------------|----------------|----------------|----------------|
|                        | pVKİ <25<br>(n=33)        | pVKİ ≥25<br>(n=26)        | p <sup>1</sup> | pVKİ <25<br>(n=33)        | pVKİ ≥25<br>(n=26)        | p <sup>2</sup> | p <sup>3</sup> | p <sup>4</sup> |
| YAĞ ASİTLERİ<br>(mg/L) | ort±SD<br>(ortanca)       | ort±SD<br>(ortanca)       |                | ort±SD<br>(ortanca)       | ort±SD<br>(ortanca)       |                |                |                |
| MİRİSTİK ASİT          | 8,74±2,82<br>(8,11)       | 9,50±4,51<br>(8,37)       | 0,795          | 12,58±7,31<br>(10,64)     | 15,03±6,39<br>(13,24)     | 0,056          | 0,001          | 0,000          |
| PALMİTOLEİK ASİT       | 11,09±5,22<br>(10,68)     | 16,57±12,60<br>(11,59)    | 0,162          | 13,28±10,60<br>(9,69)     | 19,06±11,21<br>(15,67)    | 0,015          | 0,649          | 0,151          |
| PALMİTİK ASİT          | 405,34±96,95<br>(381,44)  | 445,95±100,87<br>(426,37) | 0,090          | 787,52±560,25<br>(632,12) | 924,46±459,44<br>(849,12) | 0,109          | 0,001          | 0,000          |
| GAMMA-LİNOLENİK ASİT   | 3,27±2,47<br>(2,49)       | 4,30±3,36<br>(3,76)       | 0,151          | 4,24±1,85<br>(3,69)       | 5,01±2,42<br>(4,17)       | 0,268          | 0,017          | 0,101          |
| LİNOLEİK ASİT          | 413,86±140,18<br>(378,23) | 419,56±117,99<br>(398,81) | 0,567          | 823,65±602,53<br>(620,45) | 874,47±475,69<br>(801,90) | 0,278          | 0,002          | 0,000          |
| OLEİK ASİT             | 172,94±62,41<br>(161,31)  | 190,69±44,35<br>(187,60)  | 0,029          | 317,53±284,88<br>(159,85) | 359,86±215,91<br>(307,00) | 0,044          | 0,046          | 0,000          |
| STEARİK ASİT           | 164,62±63,06<br>(145,65)  | 173,41±62,58<br>(147,52)  | 0,445          | 169,56±104,35<br>(117,54) | 218,53±93,18<br>(202,92)  | 0,007          | 0,701          | 0,055          |
| AA                     | 191,35±71,14<br>(182,15)  | 206,23±70,39<br>(186,91)  | 0,292          | 279,49±143,66<br>(240,05) | 338,49±117,47<br>(314,88) | 0,01           | 0,000          | 0,000          |
| EPA                    | 7,71±5,90<br>(7,00)       | 9,55±5,34<br>(9,50)       | 0,087          | 11,44±19,43<br>(5,31)     | 7,53±4,46<br>(6,22)       | 0,614          | 0,964          | 0,209          |
| DHA                    | 55,36±12,73<br>(54,93)    | 56,74±12,83<br>(53,95)    | 0,903          | 72,18±33,67<br>(69,96)    | 71,51±26,09<br>(70,82)    | 0,748          | 0,008          | 0,004          |
| Σ n-6                  | 608,48±190,34<br>(551,01) | 630,09±175,56<br>(592,48) | 0,418          | 1107±703,9<br>(871,11)    | 1217,97±504,93<br>(1139)  | 0,135          | 0,001          | 0,000          |
| Σ n-3                  | 63,07±14,83<br>(62,31)    | 66,28±14,66<br>(65,50)    | 0,647          | 83,61±47,1<br>(77,05)     | 79,03±27,60<br>(82,63)    | 0,795          | 0,013          | 0,015          |
| n-6/n-3                | 9,67±3,16<br>(9)          | 9,35±3,01<br>(8,50)       | 0,758          | 15,36±10,63<br>(14)       | 18±13,76<br>(13,50)       | 0,491          | 0,011          | 0,001          |

Pregestasyonel VKİ<25 ve VKİ≥25 olan gruplar kıyaslandığında; pVKİ yüksek olan grupta ilk trimesterde oleik asit, ikinci trimesterde palmitoleik asit, oleik asit, stearik asit, AA değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu.

Pregestasyonel VKİ≥25 olan grubun ikinci trimesterinde birinci trimestere göre; miristik asit, palmitik asit, linoleik asit, oleik asit, AA, DHA, toplam n-6 yağ asitleri, toplam n-3 yağ asitleri, n-6/n-3 seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bulundu. Pregestasyonel VKİ<25 olan grupta ise ek olarak gamma-linolenik asit seviyeleri de ikinci trimesterde istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı.



**Tablo 18. Ağırlık artış hızı normal ve yüksek olan gebelerin yağ asitleri değerlerinin karşılaştırılması**

(p<sup>1</sup>; AAH normal ve yüksek gebelerin 1. trimester karşılaştırılması, p<sup>2</sup>; AAH normal ve yüksek gebelerin 2. trimester karşılaştırılması, p<sup>3</sup>; AAH normal gebelerin ilk ve ikinci trimester karşılaştırılması, p<sup>4</sup>; AAH yüksek gebelerin ilk ve ikinci trimester karşılaştırılması)

|                        | 1. trimester              |                           |                | 2. trimester               |                             |                |                |                |
|------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|----------------------------|-----------------------------|----------------|----------------|----------------|
|                        | AAH normal<br>(n=20)      | AAH yüksek<br>(n=39)      | p <sup>1</sup> | AAH normal<br>(n=20)       | AAH yüksek<br>(n=39)        | p <sup>2</sup> | p <sup>3</sup> | p <sup>4</sup> |
| YAĞ ASİTLERİ<br>(mg/L) | ort±SD<br>(ortanca)       | ort±SD<br>(ortanca)       |                | ort±SD<br>(ortanca)        | ort±SD<br>(ortanca)         |                |                |                |
| MİRİSTİK ASİT          | 9,22±3,20<br>(9,11)       | 9,00±3,89<br>(8,05)       | 0,677          | 13,96±8,16<br>(12,43)      | 13,51±6,38<br>(10,75)       | 0,823          | 0,009          | 0,000          |
| PALMİTOLEİK ASİT       | 12,74±7,41<br>(11,18)     | 13,90±10,54<br>(10,88)    | 0,930          | 13,99±8,38<br>(12,64)      | 16,77±12,34<br>(14,29)      | 0,620          | 0,823          | 0,125          |
| PALMİTİK ASİT          | 442,08±121,58<br>(432,32) | 413,57±86,98<br>(388,21)  | 0,532          | 759,07±462,28<br>(647,53)  | 893,40±545,20<br>(804,08)   | 0,329          | 0,014          | 0,000          |
| GAMMA-LİNOLENİK ASİT   | 3,89±2,65<br>(2,93)       | 3,64±3,07<br>(2,84)       | 0,491          | 4,50±2,30<br>(3,70)        | 4,62±2,08<br>(4,04)         | 0,648          | 0,263          | 0,006          |
| LİNOLEİK ASİT          | 446,96±169,99<br>(398,15) | 400,69±102,60<br>(363,55) | 0,396          | 790,53±555,08<br>(691,97)  | 874,51±546,87<br>(726,31)   | 0,501          | 0,025          | 0,000          |
| OLEİK ASİT             | 183,67±64,28<br>(176,48)  | 179,27±51,21<br>(170,80)  | 0,898          | 308,01±248,19<br>(155,36)  | 350,63±261,28<br>(258,37)   | 0,305          | 0,079          | 0,000          |
| STEARİK ASİT           | 179,45±71,66<br>(151,09)  | 162,88±57,37<br>(144,04)  | 0,423          | 168,47±83,78<br>(130,52)   | 202,76±109,00<br>(182,09)   | 0,200          | 0,478          | 0,094          |
| AA                     | 202,75±80,36<br>(193,10)  | 195,42±66,02<br>(186,66)  | 0,923          | 283,56±121,13<br>(266,84)  | 316,74±141,67<br>(272,60)   | 0,452          | 0,004          | 0,000          |
| EPA                    | 8,95±6,94<br>(7,31)       | 8,30±5,02<br>(8,29)       | 0,810          | 15,28±24,28<br>(5,15)      | 6,87±4,16<br>(6,14)         | 0,511          | 0,370          | 0,070          |
| DHA                    | 55,33±14,65<br>(53,47)    | 56,30±11,74<br>(54,93)    | 0,527          | 78,54±35,20<br>(82,62)     | 68,47±27,34<br>(60,88)      | 0,236          | 0,005          | 0,012          |
| Σ n-6                  | 653,61±236,10<br>(571,93) | 599,75±148,62<br>(558,77) | 0,543          | 1078,59±623,99<br>(894,98) | 1195,88±624,72<br>(1068,63) | 0,405          | 0,015          | 0,000          |
| Σ n-3                  | 64,28±18,81<br>(64,59)    | 64,60±12,46<br>(63,90)    | 0,785          | 93,82±52,91<br>(95,56)     | 75,33±29,32<br>(69,40)      | 0,164          | 0,06           | 0,035          |
| n-6/n-3                | 10±4<br>(10)              | 9±3<br>(8)                | 0,286          | 14±10<br>(11)              | 18±13<br>(14)               | 0,214          | 0,247          | 0,000          |

Ağırlık artış hızı normal olan grup ile yüksek olan grup kıyaslandığında; her iki trimesterde yağ asit değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

Ağırlık artış hızı normal olan grubun ikinci trimesterinde birinci trimestere göre; miristik asit, palmitik asit, linoleik asit, AA, DHA, toplam n-6 yağ asitleri seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı bulundu. Ağırlık artış hızı yüksek olan grupta ise ek olarak gamma-linolenik asit, oleik asit, toplam n-3 yağ asitleri ve n-6/n-3 seviyeleri de istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bulundu.

#### 4.4 KORELASYON ANALİZLERİ

Pregestasyonel VKİ ve AAH ile diğer değişkenler arasındaki korelasyon analizleri her iki trimester için ayrı ayrı yapıldı. Pregestasyonel VKİ ve AAH arasında negatif yönde zayıf korelasyon bulundu ( $r=-0,294$ ,  $p=0,014$ ). Anlamlı çıkan diğer veriler Tablo 19, 20 ve 21’de sunulmaktadır.

**Tablo 19. Pregestasyonel VKİ ve AAH ile rutin biyokimyasal testlerin korelasyonu**

|                                    |                             | r      | p     |
|------------------------------------|-----------------------------|--------|-------|
| pVKİ                               | Trigliserit <sup>1</sup>    | 0,246  | 0,041 |
|                                    | HDL kolesterol <sup>1</sup> | -0,281 | 0,020 |
|                                    | LDL kolesterol <sup>1</sup> | 0,262  | 0,029 |
|                                    | İnsülin <sup>1</sup>        | 0,557  | 0,000 |
|                                    | HOMA-IR <sup>1</sup>        | 0,506  | 0,000 |
|                                    | Adiponektin <sup>1</sup>    | -0,251 | 0,038 |
|                                    | İnsülin <sup>2</sup>        | 0,523  | 0,000 |
|                                    | HOMA-IR <sup>2</sup>        | 0,476  | 0,000 |
| AAH                                | Trigliserit <sup>1</sup>    | -0,242 | 0,046 |
|                                    | Adiponektin <sup>1</sup>    | 0,254  | 0,035 |
| <sup>1</sup> simgesi: 1. trimester |                             |        |       |
| <sup>2</sup> simgesi: 2. trimester |                             |        |       |

Pregestasyonel VKİ'nin birinci trimester trigliserit ile çok zayıf, LDL kolesterol ile zayıf; birinci ve ikinci trimester insülin, HOMA-IR ile orta olmak üzere pozitif; HDL kolesterol ,adiponektin ile zayıf olmak üzere negatif yönde korelasyonu bulundu.

Ağırlık artış hızının birinci trimester adiponektin ile zayıf olmak üzere pozitif; trigliserit ile çok zayıf olmak üzere negatif yönde korelasyonu bulundu.

**Tablo 20. Pregestasyonel VKİ ve AAH ile yağ asitlerinin korelasyonu**

|                                                                          |                                   | <b>r</b> | <b>p</b> |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------|----------|
| pVKİ                                                                     | Palmitoleik asit <sup>1</sup>     | 0,325    | 0,012    |
|                                                                          | Palmitoleik asit <sup>2</sup>     | 0,357    | 0,005    |
|                                                                          | Oleik asit <sup>2</sup>           | 0,316    | 0,015    |
|                                                                          | Stearik asit <sup>2</sup>         | 0,370    | 0,004    |
|                                                                          | AA <sup>2</sup>                   | 0,362    | 0,005    |
| AAH                                                                      | Gamma linolenik asit <sup>1</sup> | -0,263   | 0,045    |
| <sup>1</sup> simgesi: 1. trimester<br><sup>2</sup> simgesi: 2. trimester |                                   |          |          |

Pregestasyonel VKİ'nin birinci trimester palmitoleik asit ve ikinci trimester palmitoleik asit, oleik asit, stearik asit, AA ile zayıf olmak üzere pozitif yönde korelasyonu bulundu. Ağırlık artış hızının birinci trimester gamma linolenik asit ile zayıf olmak üzere negatif yönde korelasyonu bulundu.

Pregestasyonel VKİ ve AAH'nın toplam n-6 yağ asitleri, toplam n-3 yağ asitleri ve n-6/n-3 değerleri ile arasında korelasyon bulunmadı.

**Tablo 21. İnsülin ve HOMA-IR'nin omega-3 ve omega-6 yağ asitleri ile korelasyonu**

|                                    |                                        | <b>r</b> | <b>p</b> |
|------------------------------------|----------------------------------------|----------|----------|
| İnsülin                            | $\Sigma$ n-6 yağ asitleri <sup>2</sup> | 0,303    | 0,020    |
|                                    | n-6/n-3 <sup>2</sup>                   | 0,289    | 0,026    |
|                                    | Linoleik asit <sup>2</sup>             | 0,268    | 0,040    |
| HOMA-IR                            | $\Sigma$ n-6 yağ asitleri <sup>2</sup> | 0,303    | 0,020    |
|                                    | n-6/n-3 <sup>2</sup>                   | 0,290    | 0,026    |
|                                    | Linoleik asit <sup>2</sup>             | 0,273    | 0,036    |
| <sup>2</sup> simgesi: 2. trimester |                                        |          |          |

İnsülin ve HOMA-IR'nin toplam n-6 yağ asitleri, n-6/n-3 oranı ve linoleik asit ile zayıf olmak üzere pozitif yönde korelasyonu bulundu. Adiponektinin bu testlerle arasında anlamlı bir korelasyon yoktu.

## 5 TARTIŞMA VE SONUÇ

### 5.1 TARTIŞMA

Gebeliğin erken ve orta döneminde ortaya çıkan fizyolojik farklılıkları anlamak; kadınlarda artmış riskleri belirlemekte geliştirilecek araçları ve klinik hastalık başlamadan önce yapılacak müdahaleleri tasarlamak açısından önemlidir. Bu nedenle çalışmamızda ilk ve ikinci trimesterin sonuna odaklanmayı seçtik. Yaptığımız çalışmanın içerisindeki değişkenleri gebelerde ayrı ayrı inceleyen yayınlar bulunmakla birlikte lipit profili, yağ asitleri ve insülin direncini bir arada değerlendiren çalışmaya rastlamadık.

Gebelikte AAH'nın ve pVKİ'nin lipit metabolizması ve insülin direnci üzerine etkili faktörler olduğu ileri sürülmektedir. Yanı sıra AAH'nın, pVKİ ile ilişkisi de vurgulanmaktadır. Çalışmamızda, ikinci trimester AAH, aşırı kilolu/ obez gebelerde, normal gebelere göre beklendiği üzere düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, gerek aşırı kilolu/ obez gebelerde gerekse normal kilolu gebelerde AAH, ABD Tıp Enstitüsü'nün önerdiği aralığın üzerinde olan olguların yüksek oranda bulunması gebelerin beslenme ve egzersiz alışkanlığı ile ilişkili olabilir.

Gebelikteki obezitenin lipit metabolizması üzerine etkileri konusunda obezitenin nesilden nesile aktarılması ile ilgili epigenetik modülasyonlar ve iştah kontrol sistemindeki in-utero değişiklikler dahil birçok farklı mekanizma tartışılmaktadır. Çalışmamızda, yapılan diğer çalışmalarla tutarlı olarak (62), ölçülen tüm lipitlerin düzeylerinin (total kolesterol, trigliseritler, LDL kolesterol ve HDL kolesterol) gebelik boyunca arttığını gördük. Yanı sıra çalışmamızda aşırı kilolu/ obez gebelerin normal ağırlıklı gebelerle karşılaştırıldığında serum lipit düzeylerinin seyirindeki farklılıkları gösterdik. Aşırı kilolu/ obez gebeler ile normal ağırlıkta olan gebelerin lipit değerleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da; aşırı kilolu/ obezlerde ilk trimesterde total kolesterol, trigliseritler, LDL kolesterol normal ağırlıkta olanlara kıyasla daha yüksek iken, ikinci trimester sonunda total kolesterol ve LDL kolesterolün daha düşük olması dikkat çekici bir bulgu idi. Normal ağırlıklı gebelerde total kolesterol ve LDL kolesterolün daha belirgin bir artış eğilimine girdiğini söylemek mümkündür. Vahratian ve arkadaşları da, 142 gebenin lipit profilini gebelik sürecindeki 4 farklı zamanda inceledikleri çalışmada; son trimesterde total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerini aşırı kilolu/ obez gebelerde anlamlı olarak daha düşük bulduklarını bildirmişlerdir (63). Christina Scifres ve arkadaşlarının 225

olgu ile, Bozkurt ve arkadaşlarının 222 olgu ile yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (64,65). Son trimesterde normal gebelerde total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin aşırı kilolu/ obezlere göre yüksek bulunması; LDL partiküllerinin bileşiminin gestasyon boyunca değişmesi ile ilişkilendirilmiştir. Normal gebelikte gebeliğin ilerlemesiyle birlikte hepatik trigliserit lipaz aktivitesinin azaldığı ve LDL partiküllerinin trigliseritlerce zenginleştiği gösterilmiştir. Son trimesterde kolesterol ester içeren küçük LDL'den trigliseritten zengin büyük LDL partiküllerine doğru bir kayma olduğu bildirilmiştir (66).

Ağırlık artış hızının lipit profili üzerine etkileri değerlendirildiğinde, yüksek AAH'na sahip gebelerde lipit profili C. Scifres ve arkadaşlarının (64) çalışmasına benzer şekilde anlamlı bir farklılık göstermedi. Fakat anlamlı olmasa da AAH yüksek olanlarda ilk trimesterde trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol daha yüksekti. İkinci trimesterde AAH yüksek olanlarda total kolesterol ve LDL kolesterol normallere yaklaştı veya daha düşük seyretti.

Gebelik sonrası kan lipit konsantrasyonları çalışmamızda mevcut olmasa da, diğer araştırmalar, lipit konsantrasyonlarının doğumdan sonra gebelik öncesi konsantrasyonlara geri döndüğünü göstermiştir ve bu da kan lipitlerindeki artışın fetüsün gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (62).

Normal gebelikte insülin direnci, maternal plazma hormon düzeylerine paralel olarak artar. Maternal insülin direnci, adipoz doku lipolizindeki artışa bağlı olarak plazma lipit seviyelerinin artmasına katkıda bulunur. Maternal lipoprotein lipaz aktivitesi karaciğer ve adipoz dokuda azalır ve bu da VLDL trigliseritlerinin periferik katabolizmasına neden olur (53). Fakat, C. Hellmut ve arkadaşları, gestasyonun geç döneminde normalde artan lipolizin tek başına insülin direncinden ziyade obezitenin indüklediği metabolik ve hormonal dalgalanmalara bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (59). Gebelikte maternal kan lipitlerini tanımlayan çalışmalar büyük oranda gestasyonel diyabet veya glukoz intoleransı olan kadınlara odaklanmıştır. Ancak, gebelikteki fizyolojik insülin direncinin gebelik öncesi obezite ve/veya gestasyonel AAH ile ilişkisini tanımlayan az sayıda çalışma vardır. Çalışmamızda ikinci trimester boyunca insülin seviyelerinin gebelikteki yağ metabolizması değişimi ve insülin direnci gelişimi ile uyumlu olacak şekilde tüm olgularda yükseldiğini gözlemledik. İnsülin gibi HOMA-IR değerleri de ikinci trimester sonunda anlamlı olarak yüksekti. Aşırı kilolu/ obez gebelerde her iki trimesterde insülin ve HOMA-

IR'nin normal ağırlıklı gebelere göre anlamlı olarak yüksek bulunması aşırı kilo/ obezitenin gebelikteki diyabetojenik eğilimi arttırdığına işaret etmektedir. Gebeliğe aşırı kilolu/ obez başlanması daha erken gestasyonel insülin direnci oluşmasına yol açabilir. AAH yüksek ve düşük olan gruplar arasında insülin direnci parametreleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Fakat AAH yüksek olan grupta ikinci trimester sonundaki insülin direnci parametrelerindeki anlamlı artış, AAH yüksek olan grupta insülin direnci gelişiminin daha hızlı olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın bulgularına paralel olarak, obezitenin ve yüksek AAH'nın GDM riskini arttırdığını gösteren yayınlara (11) ek olarak; obez olan GDM'li gebelerde daha fazla gebelik komplikasyonu oluştuğunu gösteren yayınlar da mevcuttur (10).

Gestasyonel DM için ilk trimesterde maternal antropometrik ölçümlere ve HOMA-IR'ye göre bir tarama yapılabileceği ve özellikle, VKİ > 25.95 kg/m<sup>2</sup> ve HOMA-IR skoru > 2.08 ise, kilo alımını kontrol etmenin GDM'ye karşı koruma sağladığı bildirilmiştir (67). Bizim çalışmamızda OGTT ile GDM tanısı almış olan 4 gebenin dördünün pVKİ'si de 25.95 değerinin üzerindeydi ve 3'ünde AAH önerilen değerin üzerindeydi. Fakat birinci trimesterde 3'ünün HOMA-IR skoru < 1 iken sadece birinin 2.53 idi. İlk trimesterdeki insülin direncindeki yükselmeyi 24-28. haftalardaki GDM gelişimiyle ilişkili bulan çalışmalar olsa da yapılan çalışmalar bu bağlantıyı yeterli düzeyde gösteremediği için; HOMA-IR'nin tek başına bir belirteç olarak yetersiz olduğu ileri sürülmektedir (68).

Son trimesterde gelişen insülin direncinde adiponektin düzeylerindeki düşüşün etkili olup olmadığı da araştırılan konulardan biridir. Normal kadınlarda bile gestasyonun son döneminde adiponektinin sekresyonunun azalması gebelik ile ilişkili faktörlerin adiponektini azalttığını düşündürmektedir (40). Çalışmamızda, ikinci trimester sürecinde adiponektinde tüm gebelerde hafif bir düşme gözlemledik. Adiponektin ile insülin ve HOMA-IR arasında herhangi bir ilişki saptamadık. Adiponektinle yağ asitleri arasında ilişki bulan çalışmalara zıt olarak (46) biz herhangi bir ilişki bulamadık. Aşırı kilolu/ obez gebelerde beklendiği üzere her iki trimesterde de daha düşük olan adiponektin, AAH yüksek olanlarda daha yüksekti. Masanori ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pVKİ'lerine göre gruplandırılan 89 gebe kadından üç trimester boyunca alınan kanlarda serum adipokinleri değerlendirilmiş; birinci ve ikinci trimesterdeki adiponektin konsantrasyonları aşırı kilolu/ obezlerde anlamlı derecede düşük olup en büyük fark 1. trimesterde gözlenmiştir (69). Lekva ve

arkadaşlarının 300 gebe ile yaptığı çalışmada (70) adiponektin, LGA'lı bebeği olan annelerde daha düşük bulunmuş ve adiponektinin VKİ ve insülin direncinden bağımsız olarak; fetal büyüme ve doğum ağırlığını göstermede önemli bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır. Adiponektinin fetal büyüme üzerindeki etkisinin moleküler mekanizmalarını açıklamaya yönelik olarak yapılan analizlerde, adiponektin reseptör 2 ve aminoasit taşıyıcı mRNA ekspresyonu LGA'lı bebeklerin plasentalarında daha düşük bulunmuştur. Adiponektin nakavt farelerle yapılan bir çalışmada (71); adiponektinin fetal büyümeyi inhibe edici etkisi maternal trofoblast hücrelerinde IGFBP-1 ekspresyonunu artırmasına bağlanmıştır.

Gebelikte yağ asidi metabolizması değişmektedir. İlk trimesterde artan lipid depoları son trimesterde yıkılır. Yağ asitlerinin düzeyi, gelişen insülin direnci ve artan lipoliz etkisiyle artmaya başlar. Bu artış büyüyen fetüse yağ asit transferini yeterli miktarda sağlamak içindir. Yüksek pVKİ ve artmış gestasyonel ağırlık artışı yağ asit metabolizmasını değiştirir. Metabolizmadaki bu değişimin annede ve fetüste yarattığı etkilerin incelenmesi dikkat çeken bir konu olsa da çalışmaların az sayıda olması, gebeliğin farklı haftalarında yapılması, çalışmalarda farklı ölçüm ve istatistik yöntemlerin kullanılması sonuçların yorumunu güçleştirmektedir.

Yağ asitlerinin gestasyon boyunca değişimini incelediğimiz çalışmamızda fetüsün gereksinimlerinin sağlanmasıyla uyumlu olarak, miristik asit, palmitik asit, gamma linolenik asit, linoleik asit, oleik asit, AA, DHA, toplam n-6 yağ asitleri, toplam n-3 yağ asitleri, n-6/n-3 değerleri anlamlı olmak üzere tüm yağ asit düzeylerini hamileliğin ikinci trimesterinde birinci trimestere göre artmış bulduk.

Zhao ve arkadaşlarının 24 GDM'li olgu ve 116 kontrol olgusu kullanarak yaptığı çalışmada da ilk trimesterden son trimestere kadar yağ asitleri anlamlı olarak yükselmiştir (72). Başka bir çalışmada gebelik boyunca yağ asitlerinin yaklaşık %51 oranında arttığı görülmüştür (56).

Yağ dokusunun metabolik ve endokrin fonksiyonunu değiştiren ve yağ asitlerinin daha fazla salınmasına yol açan obezitenin yağ asitleri üzerine etkisini değerlendirdiğimizde, aşırı kilolu/ obez gebelerde ilk trimesterde oleik asit; ikinci trimesterde ise oleik asit, yanı sıra palmitoleik asit, stearik asit, AA değerlerinin aşırı kilolu/ obez olmayanlara kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğunu gördük. İkinci trimesterde aşırı kilolu/ obez gebelerde AA değerinin anlamlı yüksek olması her iki

trimesterde bu gebelerde AA değerini anlamlı bulan C. Scifres ve arkadaşlarının çalışmayla benzerlik göstermektedir (64). Moon ve arkadaşları geç gebelik döneminde maternal n-6, özellikle de AA değerinin, çocukların 4-6 yaşlarında daha fazla yağ kitlesi ile ilişkisini vurgulamıştır (73). Bunun ötesinde, yüksek n-6 yağ asidi, düşük n-3 yağ asidi alımının fetal programlanma açısından en önemli risk faktörü olduğu da bildirilmiştir (74). Aşırı kilolu/ obez gebelerde, normal gebelere kıyasla ilk trimesterde tüm yağ asitleri gibi anlamlı olmasa da yüksek bulunan EPA ve DHA'nın, ikinci trimesterde daha düşük olması, pVKİ yüksek gebelerde n-3 yağ asitlerinin ikinci trimesterde düşmeye başladığının göstergesi olabilir.

Gebelerde pVKİ, AAH ve yağ asit arasındaki ilişkiyi inceleyen en kapsamlı çalışmalardan biri, 5636 gebe ile 20.5 gestasyonel haftada yapılmıştır. Pregestasyonel VKİ'lerine göre kategorize edilen gebeler kendilerine sorularak öğrenilen gestasyon boyunca aldıkları toplam ağırlıklara göre değerlendirilmiştir. Obez kadınlarda daha yüksek total SFA, palmitik asit, stearik asit, palmitoleik asit, total n-6 PUFA, AA, dihomogama-linolenik asit; daha düşük miristik asit, total n-3 PUFA, EPA, alfa-linolenik asit, linoleik asit konsantrasyonları görülmüştür. Ek olarak yüksek ağırlık artışına sahip kadınlarda daha yüksek total SFA, miristik asit, palmitik asit, stearik asit, total MUFA, palmitoleik asit, oleik asit, ve total n-6 PUFA, AA konsantrasyonları olduğu bildirilmiştir (75). Bizim çalışmamızda AAH normal olan grup ile yüksek olan grup kıyaslandığında; her iki trimesterde yağ asit değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Fakat AAH yüksek olan grupta ikinci trimesterde birinci trimestere göre n-6/n-3 oranındaki anlamlı artış dikkat çekiciydi.

Yirmi bir çalışmanın derlendiği bir meta-analizde aşırı kilolu/obez kişilerde plazma total lipitleri, plazma fosfolipitleri ve plazma kolesterol esterlerindeki uzun zincirli PUFA miktarlarında anlamlı değişimler olduğu bildirilmiştir. Bu değişimin n-6 PUFA serisinde daha belirgin olduğu ve desatüraz aktivitelerindeki farklardan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Plazma total lipitlerinden PUFA analizi yapan yedi çalışma göz önüne alındığında; obez grupta DHA, n-6 PUFA seviyeleri düşük, dihomogama-linolenik asit seviyeleri yüksek bulunmuştur. Plazma fosfolipitlerinden PUFA analizi yapan dokuz çalışma göz önüne alındığında; obez grupta linoleik asit düşük, dihomogama linolenik asit yüksek seviyelerde bulunmuştur. Plazma kolesterol esterlerinden PUFA analizi yapan beş çalışma göz önüne alındığında;

obez grupta dihomogama-linolenik asit ve gama-linolenik asit seviyeleri yüksek bulunmuştur (76).

Plazmadan ölçülen yağ asitleri 2 haftalık bir zaman dilimindeki değişimin ortalamasını gösterirken, eritrosit membranlarındaki yağ asitleri daha uzun zamandaki değişimin ortalamasını gösterir (77). Bu yüzden eritrosit membranlarından ekstrakte edilerek de yağ asit analizleri yapılmaktadır. Laure E. ve arkadaşlarının 20. gebelik haftasındaki eritrosit membran yağ asitleri ile 129 gebe kadında pVKİ ilişkisini incelediği çalışmada obez gebelerde esansiyel yağ asitleri ve karotenoid konsantrasyonlarının yetersiz olduğu gösterilmiştir (78). Giulia Cinelli ve arkadaşlarının 435 olgu ile doğum sırasında alınan maternal ve kordon kanı örnekleriyle yaptığı çalışmada; eritrosit membran lipitleri ile pVKİ ve AAH arasındaki ilişki incelenmiştir. Pregestasyonel VKİ'nin hem anne hem de fetüsteki eritrosit lipit profilini etkilediği görülürken, AAH'nın sadece maternal profili etkilediği gözlenmiştir. Pregestasyonel VKİ, maternal linoleik asit ve MUFA ile negatif, DHA ile pozitif olarak; artmış AAH, maternal DHA ile negatif ilişkili bulunmuştur (79). Çalışmamızda pVKİ'nin palmitoleik asit, oleik asit, stearik asit, AA ile zayıf olmak üzere pozitif yönde, AAH'nın gamma linolenik asit ile zayıf olmak üzere negatif yönde korelasyonu olduğu gözlenmiştir.

Şaşırtıcı olarak; gebelik sırasında diyetle yağ asidi alımları düzenlenerek ikinci trimesterde kanları alınmış gebeleri ve 10 yıl sonra gebelerin çocuklarını değerlendiren bir çalışmada, ikinci trimesterde EPA, DHA ve AA'nın daha yüksek maternal alımının, 10 yıl sonra çocuklarda daha düşük VKİ ve boy ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgulara PUFA'ların kemik mineralizasyonu ve büyümesine müdahalesinin, PUFA içeren gıdalarla tüketilen toksik maddelerin, fetüs ve çocuk büyümesinde anahtar rol oynayan gıdaların az tüketilmesinin neden olabileceği öne sürülmüştür (80).

C Hellmuth ve arkadaşları özellikle MUFA ve n-6 yağ asitlerinin obezite riskini bir sonraki nesile aktarılmasında anahtar metabolitler olabileceğini bildirmiştir. Pregestasyonel obezitenin maternal metabolik profil üzerinde, ağırlık artışı, diyet alımı ve insülin direnci gibi gestasyonel faktörlere göre daha güçlü bir etkiye sahip olduğunu ve pregestasyonel sağlığın kritik önemini vurgulamıştır (59).

Literatüre en önemli katkımız; AAH yüksek olan grupta n-6/n-3 oranının 2. trimester boyunca anlamlı derecede artmasıdır. Böyle bir bulguya, mevcut yayınlarda rastlamadık.

Bulgularımıza göre, yağ asidi profili üzerinde pVKİ ve AAH'nın etkisi değerlendirildiğinde, gerek yüksek pVKİ gerekse artmış AAH'nın özellikle n-6/n-3 yağ asidi oranında daha belirgin artışa yol açtığı; dolayısıyla fetal programlanmayı ve gelişimi olumsuz etkileyebileceği öne sürülebilir.

Bulgularımız, gebeliğin ilk ve ikinci trimester sonunda, normal ağırlıklı kadınlara kıyasla aşırı kilolu/ obez kadınlarda ortaya çıkan fizyolojik değişiklikleri belirlemeye yardımcı olmaktadır. Pregestasyonel VKİ yüksek gebelerde normal ağırlıklı gebelere göre lipit profili, insülin direnci ve yağ asitleri değerlerinde anlamlı değişiklikler gözlenmiş olup; pVKİ, ağırlık artış hızına kıyasla olumsuz metabolik sonuçlar açısından daha önemli bir belirleyici olarak kabul edilebilir. Bununla beraber AAH'nın da özellikle insülin direnci ve yağ asit metabolizması üzerindeki etkileri göz ardı edilmemelidir.

Çalışmamızın sınırlılıkları:

- Çalışma tasarımı, gebelerin ileriki dönemde gelmelerini de gerektirdiği için hasta sayımızı kısıtlamıştır.
- Örneklem büyüklüğümüz, değişkenler arasındaki ilişkileri araştırmak için istatistiksel olarak daha anlamlı olan çok değişkenli modellerin gücüne sahip değildir.
- Üçüncü trimester için elimizde veri olmadığından tüm gebelik boyunca lipit profili hakkında yeterli yorum yapamadık.
- Metabolizma üzerinde etkili olan psikososyal, beslenme ve diğer değişkenlerin pVKİ ve lipit profili arasındaki ilişkiye olan etkileri incelenmedi.

Çalışmamızın güçlü yönleri:

- Bazı çalışmalarda gebelerde farklı periyotlarda alınan kan örneklerinde açlık aranmaması sonuçların yorumunu güçleştirmiştir. Çalışmamızın

bu çalışmalardan üstünlüğü; ilk trimesterde örnek seçimi sırasında gebelerde 12 saatlik açlık aranmasıdır.

- Yağ asitlerinin ayrı ayrı kantitasyonu yapılmıştır.
- Gebelik sürecinde iki farklı trimester için değerlendirme yapılmıştır.

## 5.2 SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız, pVKI'nin AAH'na kıyasla lipit profili, insülin direnci, yağ asitleri üzerinde daha etkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamız plasental implantasyon ve gelişim üzerinde erken gebelik lipitlerinin olumsuz etkileriyle ilgili olarak müdahalelerin tasarlanması için önemli etkilere sahip olabilir. Erken gebelik dislipidemisinin taranması ve müdahale edilmesinin gebelik veya doğum sonrası sonuçları iyileştirip iyileştiremeyeceğini belirlemek için gelecekte daha geniş serilerde çalışmalar yapmak gereklidir. İleriki alışmalarda;

- Gebeler ve çocukları gestasyona ek olarak doğum sonrasında da uzun süreli izlenebilir.
- Plazma toplam yağ asitleri haricinde fosfolipit, kolesterol esterleri ve eritrosit membranlarının yapısındaki yağ asitleri de analiz edilip, karşılaştırma yapılabilir.
- Lipit transferinin sınırlandırılmasında kan lipit kompozisyonunun etkisi ve plasentanın rolü incelenebilir.

## 6 KAYNAKLAR

1. Pantham P, Aye ILH, Powell TL. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Placenta*. 2015;36(7):709–15.
2. Gante I, Amaral N, Dores J, Almeida MC. Impact of gestational weight gain on obstetric and neonatal outcomes in obese diabetic women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:249-54
3. Durnwald C. Gestational diabetes: Linking epidemiology, excessive gestational weight gain, adverse pregnancy outcomes, and future metabolic syndrome. *Seminars in Perinatology*. 2015;15:254-58
4. Gaillard R. Maternal obesity during pregnancy and cardiovascular development and disease in the offspring. *Eur J Epidemiol*. 2015;30(11):1141–52.
5. Forno E, Young OM, Kumar R, Simhan H, Celedon JC. Maternal Obesity in Pregnancy, Gestational Weight Gain, and Risk of Childhood Asthma. *Pediatrics*. 2014;134:535-46
6. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines, Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. *Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines*. Washington, DC: National Academies Press; 2009
7. Villamor E, Cnattingius S. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes:a population-based study. *Lancet*. 2006;368:1164–70.
8. Walsh JM, McGowan CA, Mahony RM, Foley ME, McAuliffe FM. Obstetric and metabolic implications of excessive gestational weight gain in pregnancy. *Obesity*. 2014;22(7):1594–600.
9. Maayan-Metzger A, Schushan-Eisen I, Strauss T, Globus O, Leibovitch L. Gestational weight gain and body mass indexes have an impact on the outcomes of diabetic mothers and infants. *Acta Paediatr*. 2015;104:1150-55
10. Ganer Herman H, Dekalo A, Jubran L, Schreiber L, Bar J, Kovo M. Obstetric outcomes and placental findings in gestational diabetes patients according to maternal prepregnancy weight and weight gain. *J. Matern Neonatal Med*. 2018;5:1–6.

11. Dong B, Yu H, Wei Q, Zhi M, Wu C, Zhu X, et al. The effect of pre-pregnancy body mass index and excessive gestational weight gain on the risk of gestational diabetes in advanced maternal age. *Oncotarget*. 2017;8:58364–71.
12. Ruxton CHS, Reed SC, Simpson MJA, Milington KJ. The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence. *J Hum Nutr Diet*. 2004;17:449–59.
13. Weylandt KH, Serini S, Chen YQ, Su H-M, Lim K, Cittadini A, et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: The Way Forward in Times of Mixed Evidence. *Biomed Res Int*. 2015;2015:143109
14. Weylandt KH, Chen YQ, Lim K, Su HM, Cittadini A, Calviello G. n-3 PUFAs in the Prevention and Cure of Inflammatory, Degenerative, and Neoplastic Diseases 2014. *Biomed Res Int*. 2015;2015:695875
15. Grootendorst-van Mil NH, Tiemeier H, Steenweg-de Graaff J, Koletzko B, Demmelmair H, Jaddoe VWV, et al. Maternal plasma n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids during pregnancy and features of fetal health: Fetal growth velocity, birth weight and duration of pregnancy. *Clin Nutr*. 2017;37:2–9.
16. Voortman T, Tielemans MJ, Stroobant W, Schoufour JD, Kiefte-de Jong JC, Steenweg-de Graaff J, et al. Plasma fatty acid patterns during pregnancy and child's growth, body composition, and cardiometabolic health: The Generation R Study. *Clin Nutr*. 2018;37(3):984–92.
17. Cunningham, F Gary editor. *Williams Obstetrics*. 24th ed. New York : McGraw-Hill Education/Medical. 2014. 1358 p.
18. Cetin I, Alvino G, Cardellicchio M. Long chain fatty acids and dietary fats in fetal nutrition. *J Physiol*. 2009;587:3441–51.
19. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Lipid Metabolism During Pregnancy and its Implications for Fetal Growth. *Curr Pharm Biotechnol*. 2014;15:24–31.
20. Herrera E, Ortega SH. Disturbances in lipid metabolism in diabetic pregnancy - Are these the cause of the problem, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24:515-25
21. Carlson SJ, Fallon EM, Kalish BT, Gura KM, Puder M. The role of the  $\omega$ -3 Fatty

- acid DHA in the human life cycle. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2013;37(1):15-22
22. Huffman SL, Harika RK, Eilander A, Osendarp SJM. Essential fats: How do they affect growth and development of infants and young children in developing countries. A literature review. *Matern Child Nutr*. 2011;7:44–65.
  23. Herrera E., Ortega-Senovilla H. Maternal lipid metabolism during normal pregnancy and its implications to fetal development. *Clin Lipidol*. 2010;5(6):899–911.
  24. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients*. 2010;2(3):355–74.
  25. Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, Devchand PR, Mirick G, et al. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med* 2002;196(8):1025–37.
  26. Mukherjee PK, Marcheselli VL, Serhan CN, Bazan NG. From The Cover: Neuroprotectin D1: A docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101:8491–6.
  27. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, van der Meer JWM, et al. The Effect of Dietary Supplementation with n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on the Synthesis of Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor by Mononuclear Cells. *N Engl J Med*. 1989;320(5):265–71.
  28. Lee TH, Hoover RL, Williams JD, Sperling RI, Ravalese J, Spur BW, et al. Effect of Dietary Enrichment with Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids on in Vitro Neutrophil and Monocyte Leukotriene Generation and Neutrophil Function. *N Engl J Med*. 1985;312:1217–24.
  29. Deckelbaum RJ, Worgall TS, Seo T. n–3 Fatty acids and gene expression. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(6):1520–25.
  30. Simopoulos A. An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity. *Nutrients*. 2016;8(3):128.

31. Hauner H. The role of dietary fatty acids for early human adipose tissue growth. *Am J Clin Nutr.* 2013;98:549–55.
32. Janssen CIF, Kiliaan AJ. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: The influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration. *Prog Lipid Res.* 2014;53(1):1–17.
33. Campoy C, Escolano-Margarit V, Anjos T, Szajewska H, Uauy R. Omega 3 fatty acids on child growth, visual acuity and neurodevelopment. *Br J Nutr.* 2012;107(SUPPL. 2):85-106
34. Gil-Sánchez A, Demmelmair H, Parrilla JJ, Koletzko B, Larqué E. Mechanisms involved in the selective transfer of long chain polyunsaturated fatty acids to the fetus. *Front Genet.* 2011;2:1–8.
35. Sabel KG, Lundqvist-Persson C, Bona E, Petzold M, Strandvik B. Fatty acid patterns early after premature birth, simultaneously analysed in mothers' food, breast milk and serum phospholipids of mothers and infants. *Lipids Health Dis.* 2009;8:1–15.
36. Larqué E, Pagán A, Prieto MT, Blanco JE, Gil-Sánchez A, Zornoza-Moreno M, et al. Placental fatty acid transfer: A key factor in fetal growth. *Ann Nutr Metab.* 2014;64(3):247–53.
37. Jones ML, Mark PJ, Waddell BJ. Maternal dietary omega-3 fatty acids and placental function. *Reproduction.* 2014;147(5):143-152
38. Berti C, Cetin I, Agostoni C, Desoye G, Devlieger R, Emmett PM, et al. Pregnancy and Infants' Outcome: Nutritional and Metabolic Implications. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;56(1):82–91.
39. Jia X, Pakseresht M, Wattar N, Wildgrube J, Sontag S, Andrews M, et al. Women who take n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplements during pregnancy and lactation meet the recommended intake. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2015;40:474-481
40. Zavalza-Gómez AB, Anaya-Prado R, Rincón-Sánchez AR, Mora-Martínez JM. Adipokines and insulin resistance during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;80(1):8–15.

41. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(2):129–39.
42. Fasshauer M, Blüher M, Stumvoll M. Adipokines in gestational diabetes. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2014;2:488-99
43. Xu J, Zhao YH, Chen YP, Yuan XL, Wang J, Zhu H, et al. Maternal Circulating Concentrations of Tumor Necrosis Factor-Alpha, Leptin, and Adiponectin in Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci World J*. 2014;2014:926932
44. D'Ippolito S, Tersigni C, Scambia G, Di Simone N. Adipokines, an adipose tissue and placental product with biological functions during pregnancy. *BioFactors*. 2012;38(1):14–23.
45. Díaz P, Powell TL, Jansson T. The Role of Placental Nutrient Sensing in Maternal-Fetal Resource Allocation. *Biol Reprod*. 2014;91(4):1–10.
46. Lepsch J, Farias DR, Vaz J dos S, de Jesus Pereira Pinto T, da Silva Lima N, Freitas Vilela AA, et al. Serum saturated fatty acid decreases plasma adiponectin and increases leptin throughout pregnancy independently of BMI. *Nutrition*. 2016;32(7):740-47
47. Chakraborti CK. Role of adiponectin and some other factors linking type 2 diabetes mellitus and obesity. *World J Diabetes*. 2015;6(15):1296-1308
48. Iliodromiti S, Sassarini J, Kelsey TW, Lindsay RS, Sattar N, Nelson SM. Accuracy of circulating adiponectin for predicting gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. 2016;59:692-99
49. De Souza LR, Retnakaran R, Berger H, Nathens AB, Maguire JL, Connelly PW, et al. First-trimester maternal abdominal adiposity and adiponectin in pregnancy. *Diabetic Medicine*. 2017;34(1):135-37
50. Keane K, Newsholme P. Metabolic Regulation of Insulin Secretion. *Vitam Horm. Academic Press*; 2014;95:1–33.
51. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(Supplement 1):62–9.

52. Alptekin H, Çizmecioglu A, Işık H, Cengiz T, Yıldız M, Iyisoy MS. Predicting gestational diabetes mellitus during the first trimester using anthropometric measurements and HOMA-IR. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(5):577–83.
53. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabetic Medicine.* 2014;31(3):273-81
54. Visiedo F, Bugatto F, Sánchez V, Cózar-Castellano I, Bartha JL, Perdomo G. High glucose levels reduce fatty acid oxidation and increase triglyceride accumulation in human placenta. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;305(2):205-12.
55. Correa PJ, Vargas JF, Sen S, Illanes SE. Prediction of gestational diabetes early in pregnancy: Targeting the long-term complications. *Gynecologic and Obstetric Investigation.* 2014;77:145-149
56. Al MD, Van Houwelingen AC and Hornstra G. Long-chain polyunsaturated fatty acids, pregnancy, and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(1):285–91.
57. Simmons D. Diabetes and obesity in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25:25–36.
58. Martino J, Sebert S, Segura MT, Garcia-Valdés L, Florido J, Padilla MC, et al. Maternal body weight and gestational diabetes differentially influence placental and pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):59-68
59. Hellmuth C, Lindsay KL, Uhl O, Buss C, Wadhwa PD, Koletzko B, et al. Association of maternal prepregnancy BMI with metabolomic profile across gestation. *Int J Obes.* 2017;41(1):159-169
60. Segura MT, Demmelmair H, Krauss-Etschmann S, Nathan P, Dehmel S, Padilla MC, et al. Maternal BMI and gestational diabetes alter placental lipid transporters and fatty acid composition. *Placenta.* 2017;57:144–51.
61. Brunner S, Stecher L, Ziebarth S, Nehring I, Rifas-Shiman SL, Sommer C, et al. Excessive gestational weight gain prior to glucose screening and the risk of gestational diabetes: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2015;58(10):2229-37
62. Geraghty AA, Alberdi G, O’Sullivan EJ, O’Brien EC, Crosbie B, Twomey PJ, et al. Maternal and fetal blood lipid concentrations during pregnancy differ by

- maternal body mass index: Findings from the ROLO study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):360-66
63. Vahratian A, Misra VK, Trudeau S, Misra DP. Prepregnancy body mass index and gestational age-dependent changes in lipid levels during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2010;116(1):107-13
  64. Scifres CM, Catov JM, Simhan HN. The impact of maternal obesity and gestational weight gain on early and mid-pregnancy lipid profiles. *Obesity*. 2014;22(3):932-8
  65. Bozkurt L, Göbl CS, Hörmayer AT, Luger A, Pacini G, Kautzky-Willer A. The impact of preconceptional obesity on trajectories of maternal lipids during gestation. *Sci Rep*. 2016;6:1-7
  66. Winkler K, Wetzka B, Hoffmann MM, Friedrich I, Kinner M, Baumstark MW, et al. Low density lipoprotein (LDL) subfractions during pregnancy: Accumulation of buoyant LDL with advancing gestation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4543-50
  67. Alptekin H, Çizmecioglu A, Işık H, Cengiz T, Yildiz M, Iyisoy MS. Predicting gestational diabetes mellitus during the first trimester using anthropometric measurements and HOMA-IR. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(5):577-83
  68. Rodrigo N, Glastras S. The Emerging Role of Biomarkers in the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Med*. 2018;7(6):120-35
  69. Suto M, Maeda K, Sato M, Kaji T, Irahara M. Plasma adipokine concentrations in overweight/obese pregnant women: a longitudinal study. *Gynecol Endocrinol*. 2018;16:1–5.
  70. Lekva T, Roland MCP, Michelsen AE, Friis CM, Aukrust P, Bollerslev J, et al. Large Reduction in Adiponectin During Pregnancy Is Associated With Large-for-Gestational-Age Newborns. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2552–9.
  71. Qiao L, Watzet J-S, Lee S, Guo Z, Schaack J, Hay WW, et al. Knockout maternal adiponectin increases fetal growth in mice: potential role for trophoblast IGFBP-1. *Diabetologia*. 2016;59(11):2417–25.
  72. Zhao JP, Levy E, Shatenstein B, Fraser WD, Julien P, Montoudis A, et al.

- Longitudinal circulating concentrations of long-chain polyunsaturated fatty acids in the third trimester of pregnancy in gestational diabetes. *Diabet Med.* 2016;33(7):939-46
73. Moon RJ, Harvey NC, Robinson SM, Ntani G, Davies JH, Inskip HM, et al. Maternal plasma polyunsaturated fatty acid status in late pregnancy is associated with offspring body composition in childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):299-307
  74. Innis SM. Fatty acids and early human development. *Early Hum Dev.* 2007;83(12):761–6.
  75. Vidakovic AJ, Jaddoe VWV, Gishti O, Felix JF, Williams MA, Hofman A, et al. Body mass index, gestational weight gain and fatty acid concentrations during pregnancy: the Generation R Study. *Eur J Epidemiol.* 2015;30(11):1175-85
  76. Fekete K, Györei E, Lohner S, Verduci E, Agostoni C, Decsi T. Long-chain polyunsaturated fatty acid status in obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015;16(6):488–97.
  77. Skeaff CM, Hodson L, McKenzie JE. Dietary-Induced Changes in Fatty Acid Composition of Human Plasma, Platelet, and Erythrocyte Lipids Follow a Similar Time Course. *J Nutr.* 2006;136(3):565-9
  78. Tomedi LE, Chang CCH, Newby PK, Evans RW, Luther JF, Wisner KL, et al. Pre-pregnancy obesity and maternal nutritional biomarker status during pregnancy: A factor analysis. *Public Health Nutr.* 2013;16(8):1414–8.
  79. Cinelli G, Fabrizi M, Ravà L, Atti MCD, Vernocchi P, Vallone C, et al. Influence of maternal obesity and gestational weight gain on maternal and foetal lipid profile. *Nutrients.* 2016;8(6):1–13.
  80. Al-Hinai M, Baylin A, Tellez-Rojo MM, Cantoral A, Ettinger A, Solano-González M, et al. Maternal intake of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids during mid-pregnancy is inversely associated with linear growth. *J Dev Orig Health Dis.* 2018;9(4):434-41

## 7 EKLER

EK-1

### ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

#### (Hekimin Açıklaması)

**‘Gebelerde Gebelik Öncesi Vücut Kitle İndeksi(p-VKİ)’nin ve 2. Trimesterdeki Kilo Artış Hızının Maternal Lipid Profilleri, Adiponektin, İnsülin direnci ve w-3/w-6 Yağ Asitleri Üzerine Etkisi’** başlıklı araştırmaya katılmanız istenmektedir.

Araştırmaya katılma kararı vermeden önce niçin yapıldığını, nelerin yapılmasının hedeflendiğini, olası faydaları, riskleri ve sıkıntıları bilmeniz sizin açısından önemlidir.

Lütfen aşağıdaki bilgileri okuyun.

- Çalışmaya dahil olmak, sizin özgür iradenizle vereceğiniz kişisel bir karardır.
- Çalışmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde adınız saklı tutulacaktır.
- Sizden hiçbir ücret istenmeyecek, yapılacak tüm testler projeden karşılanacaktır.
- Siz ya da ailenize bu çalışmada yer aldığınız için ücret ödenmeyecektir.
- Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılabilirsiniz.
- Doktorunuz sizi uygun gördüğü takdirde çalışmadan alabilir.
- Araştırmayı kabul etmemeniz durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılmanız veya çıkmanız halinde, size verilen sağlık hizmetinde bir aksama olmayacağı temin altındadır.
- Sizden alınacak numuneler (doku, serum, plazma vs.) yalnızca adı geçen çalışmada kullanılacaktır.
- Kimlik bilgilerinizin gizli tutulmasına büyük özen gösterilecektir.

Gebelik durumu nedeniyle takiplerinizi yaptırmaktasınız. Bu amaçla gebeliğinizin 11-14. ve 24-28. haftalarında rutin tarama amaçlı sizden kan örneği alınmaktadır. 11-14. haftalarda sizden alınacak kan örneğinde tüm dünyada rutin olarak uygulanan ikili tarama testi size de uygulanacaktır. Ayrıca 24-28. haftalarda sizden alınacak olan kan örneğinde, tüm dünyada rutin olarak uygulanan şeker yüklemesi testi size de uygulanacaktır. İzin vermeniz durumunda 11-14. ve 24.-28. gebelik haftalarında alınan kanlara ek olarak sizden iki tüpe daha (2 yemek

kaşığı kadar) kan alınacak ve glukoz, insülin, adiponektin, yağ asitleri analizleri yapılacaktır.

Sonuçlar hiçbir şekilde sizin ve bebeğinizin tedavisini, gebeliğin seyrini ve bakımını etkilemeyecektir. Araştırmaya bağlı kan örneği verme dışında karşılaşılabileceğiniz rahatsızlıklar ve riskler yoktur.

Bu çalışmada yeni bir tedavi yöntemi denenmeyecektir, dolayısıyla beklenmeyen bir yan etki olmayacaktır.



**(Katılımcının/Hastanın Beyanı)**

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı gösterileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında, kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Araştırma için; 11-14. ve 24.-28. gebelik haftalarında rutin alınacak olan kan örneklerine ek olarak iki tüpe daha kan alınacağı ve bu kanlardan glukoz, insülin, adiponektin, yağ asitleri analizleri yapılacağı, tarafıma ifade edildi. Aklıma takılan herhangi bir soru olur ise Dr. M.Gül Güleçoğlu Önem’i (0232)4122559, 05066273134 no’lu telefonlardan arayabileceğimi biliyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

•

• **GÖNÜLLÜ ONAY FORMU**

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-soyadı, İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-soyadı, İmzası, Görevi

## ETİK KURUL ONAYI

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                  |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| KARAR BİLGİLERİ      | Karar No:2016/12-13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Tarih:05.05.2016 |
|                      | Prof.Dr.Kemal BAYSAL'ın sorumlusu olduğu "Gebelerde Gebelik Öncesi Vücut Kitle İndeksi(p-VKİ)'nin ve 2. Trimesterdeki Kilo Artış Hızının Maternal Lipid Profilleri, Adiponektin, İnsülin Direnci ve w-3w/w-6 Yağ Asitleri Üzerine Etkisi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir. |                  |
| ETİK KURUL BİLGİLERİ |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                  |
| ÇALIŞMA ESASI        | Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                  |
| ETİK KURUL ÜYELERİ   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                  |

| Unvanı/Adı/Soyadı                         | Uzmanlık Alanı                 | Kurumu                                                        | Cinsi yet | Araştırma ile ilişkili mi? |                                       | İmza      |
|-------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------|---------------------------------------|-----------|
| Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)             | Tıbbi Biyokimya                | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı               | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılbadı |
| Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı) | Halk Sağlığı                   | DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.                           | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılbadı |
| Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU               | Kalp Damar Cerrahisi           | DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı          | Erkek     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılbadı |
| Prof.Dr.Ece BÖBER                         | Pediyatrik Endokrinoloji       | DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılbadı |
| Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK                     | Nöroloji                       | DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı                      | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılbadı |
| Prof.Dr.Sevine ERASLAN                    | Endokrinoloji                  | DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı               | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılbadı |
| Prof.Dr.Mukaddes GÜMÜŞTEKİN               | Tıbbi Farmakoloji              | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı             | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılbadı |
| Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK                | Tıbbi Mikrobiyoloji            | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı           | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılbadı |
| Prof.Dr.Nihal GELECEK                     | Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon | DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu               | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılbadı |
| Prof.Dr.Müge KIRAY                        | Fizyoloji                      | DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı                     | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılbadı |
| Doç.Dr.Şeyda SEREN İNTEPELER              | Hemşirelik Yönetimi            | DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D              | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılbadı |
| Doç.Dr.Sefa KIZILDAĞ                      | Tıbbi Biyoloji ve Genetik      | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D               | Erkek     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılbadı |
| Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER                 | Anesteziyoloji                 | DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.          | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılbadı |
| Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN                   | Hukuk                          | DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D                                    | Erkek     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılbadı |
| Mehmet Erhan ÖZKUL                        | Sağlık mensubu olmayan üye     | D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler                          | Erkek     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılbadı |