

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI



GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS (GDM) TANISI
ALAN OLGULARDA VİSFATİN, OBESTATİN VE
İNSÜLİN DİRENCİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ahmet Onur DERİN

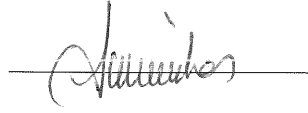
ELAZIĞ-2016

ONAY SAYFASI

.....

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.



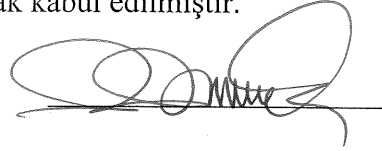
Prof. Dr. Nevin İLHAN

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden

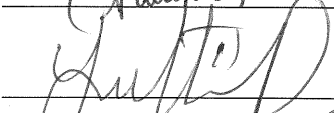
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof.Dr. İhsan HALİFEOĞLU



Danışman

Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Prof.Dr. Nevin İLHAN 
Prof.Dr. Yurd Turke 
Prof.Dr. İhsan HALİFEOĞLU 

İTHAF

Benden sevgi ve ilgilerini hiç esirgemeyen ve 14 yaşıma kadar büyüten, babaannem Hafize ve Ayşe halama, hayatımın ilk gününden itibaren benim için her türlü fedakarlığı yapan ve anlayışla karşılayan, ihtiyacım olan her türlü desteği veren annem Bedriye, babam Kenan, ve kardeşim Öznur'a, Allah'ın bana emanetleri olan eşim Ayşe ve çocuklarım Y.Kutay, A.Efe ve A.Eren'e,.....ayrıca tez yazımı sırasında vefat eden (Rabbim Rahmet Eylesin) amcam İbrahim'e ve de "ilmi Allah rızası için öğrenen" herkese İTHAF olunur.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimimde ve tez çalışmalarım sırasında gerekli her türlü desteği veren, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. İhsan HALİFEOĞLU hocama teşekkürü bir borç bilirim.

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Nevin İLHAN'a ve değerli öğretim üyeleri Prof.Dr. M. Ferit GÜRSU'ya, Prof. Dr. Necip İLHAN'a, Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ'a, Prof. Dr. Süleyman AYDIN'a, Prof. Dr. Dilara KAMAN'a ayrı ayrı teşekkürü bir borç bilirim. Eğitimim sırasında ve tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlara ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında görevli tüm personele teşekkür ederim.

Tez çalışmamda, örnek toplama esnasında verdikleri destek ve yardım için Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yöneticisi Doc.Dr. S. Burçin KAVAK'a, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine özellikle Uz.Dr. Nazan Çelik hocama, Kayıt personellerine, Kan Merkezi Şefi Bio. Uğur DEMİR ve mesai arkadaşlarım Erkan, H.Kemal, Abidin, Mete, Ali, Ergün beyler ile Zülfiyehanım'a, Biyokimya Laboratuvarı personellerine özellikle Uz. Dr. Mahmut BOZKURT hocama çok teşekkür ederim.

Eğitimi beraber aldığımız Yüksek lisanstaki arkadaşlarıma, özellikle yol arkadaşım Bio. Umut UNCU kardeşime çok teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasını destekleyen Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projelendirme (FÜBAP) fonundaki ilgili personele teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ	3
3.1. Diyabet Tarihçesi.....	3
3.2. Glukoz.....	4
3.2.1. Glukoz Konsantrasyonunu Etkileyen Faktörler	4
3.3. Diyabet	5
3.3.1. Diyabet Tipleri	6
3.3.1.1. Tip 1 DM	6
3.3.1.2. Tip 2 DM	7
3.3.1.3. Spesifik Nedenlere Bağlı Diyabet.....	8
3.3.1.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus	8
3.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM).....	9
3.4.1. GDM Taraması	9
3.4.2. Gebelikte Risk Faktörleri.....	10
3.4.3. GDM Tedavisi.....	11
3.4.3.1. Diyet	11
3.4.3.2. Egzersiz.....	11
3.5. Gebelikte Metabolizma	12
3.6. Visfatin	13
3.6.1. Visfatin'in Biyolojik İşlevi	14
3.7. Obestatin	15
3.7.1. Obestatin – Diyabet ilişkisi	17
3.8. İnsülin	18
3.9. İnsülin Direnci	19

3.9.1. Gebelikte İnsülin Direnci	20
3.10. C-Peptid	20
3.11. HbA1c	21
3.12. Oral Glukoz Tolerans Testi	21
3.13. HOMA-IR.....	22
4. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4.1. Biyokimyasal Ölçümler	26
4.1.1. Plazma Obestatin Düzeyinin Ölçümü	26
4.1.2. Plazma Visfatin Düzeyinin Ölçülmesi.....	27
4.1.3. Serum Glukoz Düzeyinin Ölçülmesi	28
4.1.4. Serum Kolesterol Düzeyinin Ölçülmesi.....	28
4.1.5. Serum Trigliserid Düzeylerinin Ölçülmesi	29
4.1.6. Serum HDL Düzeyinin Ölçülmesi	30
4.1.7. Serum LDL-Kolesterol Düzeyinin Ölçülmesi	31
4.1.8. Glikolize HbA1c Düzeyinin Ölçülmesi	32
4.1.9. Serum C-Peptid Düzeyinin Ölçülmesi	32
4.1.10. Serum İnsülin Düzeyinin Ölçülmesi	33
4.1.11. Elisa (Enzyme Linked Immünosorbent Assay) Yöntemi:	33
4.2. İstatistiksel Analizler	34
5. BULGULAR.....	35
6. TARTIŞMA	74
7. KAYNAKLAR.....	85
8. EKLER	93
8.1. KATILIMCI /HASTA DEMOGRAFİK VE TIBBİ BİLGİ FORMU	93
8.2. ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	94
9. ÖZGEÇMİŞ	98

TABLolar

Tablo 1 GDM saptamada risk değerlendirmesine göre önerilen tarama stratejisi.....	10
Tablo 2 OGTT yapılabilecek durumlar (7,76-78).....	21
Tablo 3 GDM tanı kriterleri (26).....	22
Tablo 4 Kontrol ve GDM Gruplarının yaşı dağılımı.....	35
Tablo 5 Kontrol ve GDM Gruplarının VKİ ye göre dağılımı.....	36
Tablo 6 Kontrol ve GDM Gruplarının gebelik haftasına göre dağılımı.....	37
Tablo 7 Kontrol ve GDM Gruplarının Ailesinde GDM hastası olması	38
Tablo 8 Kontrol ve GDM Gruplarının Ailesinde DM �yk�s� olması durumlarına göre dağılımı ($X^2=8,6$ $p=0,003$)	39
Tablo 9 Kontrol ve GDM Gruplarının Serum Glukoz Düzeylerine Göre Dağılımı	40
Tablo 10 Kontrol ve GDM Gruplarının Serum Lipit Düzeylerine Göre Dağılımı	42
Tablo 11 Kontrol ve GDM Gruplarının HbA1c, İnsülin ve C-Peptid Düzeylerine Göre Dağılımı.....	42
Tablo 12 Kontrol ve GDM Gruplarının Visfatin ve Obestatin Düzeylerine Göre Dağılımı	43
Tablo 13 BKİ'ye göre Kontrol Grubunun Visfatin ve Obestatin Düzeyleri İlişkisi	45
Tablo 14 BKİ'ye göre GDM' lilerin Visfatin ve Obestatin Düzeyleri İlişkisi	46
Tablo 15 İnsülin direnci gelişen ve insülin direnci gelişmeyen GDM' li gebelerin visfatin, obestatin, İnsülin, C-peptid ve HbA1C arasındaki ilişki analizi.....	47
Tablo 16 İnsülin direnci gelişen ve insülin direnci gelişmeyen Sağlıklı gebelerin visfatin, obestatin,, İnsülin, C-peptid ve HbA1C arasındaki ilişki analizi.....	47
Tablo 17 HOMA-IR Değerinin gdm ve kotrol grubu ilişkisi	50
Tablo 18 GDM'li bireylerin Obestatin ve Visfatin Düzeyleri Arasındaki İlişki	51
Tablo 19 Kontrol Grubundaki bireylerin Obestatin ve Visfatin Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	52
Tablo 20 GDM Grubundaki bireylerin Obestatin Düzeyleri İle �alışma Parametreleri Arasındaki İlişkisi	53
Tablo 21 Kontrol Grubundaki Gebelerin Obestatin Düzeyleri İle �alışma Parametreleri Arasındaki İlişkisi	53

Tablo 22 GDM Grubundaki Bireylerin Visfatin Düzeyleri İle Çalışma Parametreleri Arasındaki İlişkisi	63
Tablo 23 Kontrol Grubundaki Gebelerin Visfatin Düzeyleri İle Çalışma Parametreleri Arasındaki İlişkisi	63
Tablo 24. GDM'li ve sağlıklı (kontrol) gruba ait visfatin, obestatin hormonlarının çalışma parametreleri ile arasındaki ilişki	73



ŞEKİLLER

Şekil 1 Serum Glukoz Düzeyi Ölçüm Reaksiyon Basamakları	28
Şekil 2 Serum Kolesterol Düzeyi Ölçüm Reaksiyon Basamakları	29
Şekil 3 Serum Trigliserid Düzeyi Ölçüm Reaksiyon Basamakları	30
Şekil 4 Serum HDL Kolesterol Düzeyi Ölçüm Reaksiyon Basamakları	31
Şekil 5 Serum LDL Kolesterol Düzeyi Ölçüm Reaksiyon Basamakları	32
Şekil 6 Kontrol ve GDM Gruplarının Yaş Dağılımı	35
Şekil 7 Kontrol ve GDM Gruplarının VKI ye Göre Dağılımı	36
Şekil 8 Kontrol ve GDM Gruplarının Gebelik Haftasına Göre Dağılımı	37
Şekil 9 Kontrol ve GDM Gruplarının Ailesinde GDM Hastası Olması Durumlarına Göre Dağılımı	38
Şekil 10 Kontrol ve GDM Gruplarının Ailesinde DM Öyküsü Olması Durumlarına Göre Dağılımı	39
Şekil 11 Kontrol ve GDM Gruplarının Serum Glukoz Düzeylerine Göre Dağılımı	40
Şekil 12 Kontrol ve GDM Gruplarının Serum Lipit Düzeylerine Göre Dağılımı	41
Şekil 13 Kontrol ve GDM Gruplarının HbA1C, İnsülin ve C-Peptid Düzeylerine Göre Dağılım Grafiği	43
Şekil 14 Kontrol ve GDM Gruplarının Visfatin ve Obestatin Düzeylerine Göre Grafiği	44
Şekil 15 BKİ'ye göre Kontrol Grubunun Visfatin ve Obestatin Düzeyleri İlişkisi	45
Şekil 16 BKİ'ye göre GDM' lilerin Visfatin ve Obestatin Düzeyleri İlişkisi	46
Şekil 17 İnsülin Direnci Gelişen ve İnsülin Direnci Gelişmeyen GDM'li Gebelerin Visfatin, Obestatin, İnsülin, C-peptit ve HbA1C Arasındaki Analiz	48
Şekil 18 İnsülin Direnci Gelişen ve İnsülin Direnci Gelişmeyen Sağlıklı Gebelerin Visfatin, Obestatin, İnsülin, C-peptit ve HbA1C Arasındaki Analiz	49
Şekil 19 HOMA-IR Değerinin gdm ve kotrol grubu grafiği.	50
Şekil 20 GDM Grubundaki Bireylerin Visfatin Düzeyleri İle Obestatin Düzeyleri Arasındaki İlişki	51
Şekil 21 Kontrol Grubundaki Bireylerin Obestatin ve Visfatin Düzeyleri Arasındaki İlişki	52
Şekil 22 GDM'li Bireylerin “Açlık Glukoz ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	54

Şekil 23 Kontrol Grubundaki Gebelerin “Açlık Glukoz ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	54
Şekil 24 GDM’li Bireylerin “Kolesterol ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	55
Şekil 25 Kontrol Grubundaki Gebelerin “Kolesterol ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	55
Şekil 26 GDM’ li Bireylerin “Trigliserid ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	56
Şekil 27 Kontrol Grubundaki Gebelerin “Trigliserid ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	56
Şekil 28 GDM’ li Bireylerin “HDL-Kolesterol ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	57
Şekil 29 Kontrol Grubundaki Gebelerin “HDL-Kolesterol ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	57
Şekil 30 GDM’li Bireylerin “LDL-Kolesterol ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	58
Şekil 31 Kontrol Grubundaki Gebelerin “LDL-Kolesterol ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	58
Şekil 32 GDM’li Bireylerin “HbA1c ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	59
Şekil 33 Kontrol Grubundaki Gebelerin “HbA1c ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	59
Şekil 34 GDM’li Bireylerin “C-Peptid ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	60
Şekil 35 Kontrol Grubundaki Gebelerin “C-Peptid ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	60
Şekil 36 GDM’li Bireylerin “İnsülin ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	61
Şekil 37 Kontrol Grubundaki Gebelerin “İnsülin ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	61
Şekil 38 GDM’li Bireylerin “Homa-IR ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	62
Şekil 39 Kontrol Grubundaki Gebelerin “Homa-IR ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	62
Şekil 40 GDM’li Bireylerin “Açlık Glukoz ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	64
Şekil 41 Kontrol Grubundaki Gebelerin “Açlık Glukoz ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	64

Şekil 42 GDM’li Bireylerin “Kolesterol ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	65
Şekil 43 Kontrol Grubundaki Gebelerin “Kolesterol ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	65
Şekil 44 GDM’li Bireylerin “Trigliserid ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	66
Şekil 45 Kontrol Grubundaki Gebelerin “Trigliserid ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	66
Şekil 46 GDM’li Bireylerin “HDL-Kolesterol ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	67
Şekil 47 Kontrol Grubundaki Gebelerin “HDL-Kolesterol ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	67
Şekil 48 GDM’li Bireylerin “LDL-Kolesterol ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	68
Şekil 49 Kontrol Grubundaki Gebelerin “LDL-Kolesterol ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	68
Şekil 50 GDM’li Bireylerin “HbA1c ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği ..	69
Şekil 51 Kontrol Grubundaki Gebelerin “HbA1c ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	69
Şekil 52 GDM’li Bireylerin “C-Peptid ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.70	
Şekil 53 Kontrol Grubundaki Gebelerin “C-Peptid ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	70
Şekil 54 GDM’li Bireylerin “İnsülin ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği. ..	71
Şekil 55 Kontrol Grubundaki Gebelerin “İnsülin ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	71
Şekil 56 GDM’li Bireylerin “Homa-IR ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	72
Şekil 57 Kontrol Grubundaki Gebelerin “Homa-IR ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.	72

KISALTMALAR

ADA	:Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association)
ADP	:Adenozin Difosfat
AKŞ	:Açlık Kan Şekeri
ATP	:Adenozintrifosfat
BKİ	:Beden Kitle İndeksi
CHE	:Kolesterol Esteraz
CHO	:Kolesterol Oksidaz
dk	:Dakika
DM	:Diabetes Mellitus
DNA	:Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	:Enzim Bağlı Immuno Sorbant Ölçüm
G6P	: Glukoz 6 Fosfat
GDM	:Gestasyonel Diabetes Mellitus
GLUT-4	:Glucose Transporter-4
HbA1C	:Glikolize Hemoglobin
HDL-C	:Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HK	:Hekzokinaz
HOMA-IR	:Homeostasis Model Assessment İnsülin Resistansı
HPL	:Human Plasental Laktojen
HPLC	:High-Performance Liquid Chromatography
IDF	:International Diabetes Fedaration
IFG	:Impaired Fasting Glucose (Bozulmuş Açlık Glukozu)
IL - 6	:İnterlökin – 6
K3-EDTA	: Potasyum 3 Ethylenediaminetetraaceticacid
kDa	:Kilo Dalton
KŞ	:Kan Şekeri
LDL-C	:Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
Mg ²⁺	: Magnezyum
N	:Toplam Birim Sayısı
NAD ⁺	:Nikotinamid Adenin Dinükleotit

NADH	:İndirgenmiş Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NDDG	:National Diabetes Data Group
OGTT	:Oral Glukoz Tolerans Testi
Ort.	:Ortalama
p	:Probability– Olasılık
PBEF1	: Pre B-cellEnhancing Faktör 1
POD	:Peroksizdaz
r	:Korelasyon Katsayısı
R1	: Reagent - 1
R2	:Reagent - 2
RKŞ	:Rastgele Kan Şekeri
rpm	:Revolutionsperminute
SS	:Standart Sapma
TNF- α	:Tumor Necrosis Factor Alpha
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
UDF	:Uluslararası Diyabet Federasyonu
VKİ	:Vücut Kitle İndeksi
VLDL-C	:Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
WHO	:World Health Organization

1. ÖZET

Amaç: Gebeler için bir diyabet tarama yöntemi olan OGTT, GDM tanısı koymada ve erken teşhiste anne ve bebek için çok önemlidir. Bu çalışmada da GDM' li bireylerde “Visfatin ve Obestatin” parametreleri insülin direnci ile ilgili parametrelerle karşılaştırılarak araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 41 sağlıklı (kontrol) ve 34 GDM tanısı alan bireyler dahil edilmiştir. Gönüllü katılım belgesi dolduran gebelerden rutin tahlilleri sırasında bir defaya mahsus aprotinin içeren tüplere kan örnekleri alınarak gerekli parametreler çalışılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil ettiğimiz gruplar arasında yaş dağılımı anlamlı bulunmuştur. GDM ve kontrol grupları serum lipit düzeyleri açısından karşılaştırıldığında trigliserid değeri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). GDM ve kontrol grupları arasında HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık tespit edildi ($p < 0.05$). İnsülin direnci gelişen ve insülin direnci gelişmemiş olan GDM'li gebelerdeki visfatin, obestatin, C-peptit, insülin ve HbA1c arasındaki ilişki analizi sonucu obestatin ($p < 0.05$), insülin ($p < 0.05$) ve c-peptit ($p < 0.05$) parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda, visfatin ve obestatin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$). İnsülin direnci gelişen ve insülin direnci gelişmeyen tüm gebelerle obestatin arasında anlamlı bir fark bulunmasına rağmen visfatin ile anlamlı fark bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel diyabet, visfatin, obestatin ve insülin.

2. ABSTRACT

Research of the Relation Between Visfatin, Obestatin and Insulin Resistance in Gestational Diabetes Mellitus (GDM) Diagnosis Situations

Aim: Oral Glucose Tolerance Test is an important tool for diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus (GDM). Early diagnosis of GDM is important for both baby and mother. The purpose of this study is to compare the "visfatin and obestatin" levels with parameters important in insulin resistance.

Materials and Methods: 41 healthy (control) and 34 patients with GDM constituted the study group. Voluntary certificate of participation was taken from the patients and blood samples were taken into tubes with aprotinin to study the required parameters.

Results: There was a statistically significant difference between the distribution of age among the groups. Triglyceride levels were high in a statistically significant amount of Group 1 when compared to Group 2 ($p < 0.05$). There was a statistically significant difference between GDM and control group in respect to HbA1c levels ($p < 0.05$). Statistically significant difference was found in Obestatin ($p < 0.05$), insulin ($p < 0.05$) and c-peptide ($p < 0.05$) levels between pregnant women with and without insulin resistance.

Conclusion: In our study, there was no statistically significant relationship between visfatin and obestatin levels ($p > 0.05$). All of the pregnant women with and without insulin resistance; Although there was a significant difference between pregnancy obestatin it was no significant difference with visfatin.

Key Words: Gestational diabetes, visfatin, obestatin and insulin.

3. GİRİŞ

3.1. Diyabet Tarihçesi

Bilinen en eski hastalıklardan birisi Diabetes Mellitus' dur. M.Ö.1500' lü yıllarda Mısırlı Ebers papiruslara tarifini yazmıştır. Ebers bol su içen ve bol idrara çıkan insanlardan bahsetmektedir. M.Ö.150' de Kapadokyalı Arateus "Diabetes" adını vererek klinik bulguları tarif etmiştir. Arateus çok su içen ve çok idrar yapan kişileri sifonlu fiçıya benzetmiştir. M.S. 7. Yüzyılda Mısırlı, Çinli ve Hintli çalışmacılar diyabet hastalarının idrarının tatlı olduğunu fark etmiş ve "ballı idrar " diyerek tanımlamışlardır (1-5).

Diyabet hastalarında gangreni ilk kez İbni Sina tanımlamıştır. M.S. 900-1500 tarihleri arasında dünyadaki tüm tıp okullarında İbni Sina'nın "İbn El-Isehezzar" adlı kitabı, ders kitabı olarak okutulmuştur. Bu kitap diyabet tanısı ve tedavisini anlatmaktadır. 16. Yüzyılda Thomas Willis tarafından idrarda şeker tayini yapılmıştır. İlk olarak kan şekeri ölçümü Claude Bernard tarafından yapılmıştır. İdrarda glukozu kantitatif olarak ölçen ve aseton tayini yapan 1800' lü yıllarda Fehling' tir. Mellitus kelimesini ise John Rollo 1809' da Diabet' in yanına bu hastaların idrarlarının tatlı olduğunu belirtmek için eklemiştir (1, 6-8).

Hastalığın etyopatogenezi ile ilgili en çok bilgi 1900' lü yıllarda olmuştur. İmmunolojik ve genetik çalışmalarla ilgili bilgiler de hastalığın tedavisive önlenmesi ile ilgili araştırmalar da 2000'li yıllarda başlamıştır (1, 6, 7).

Günümüzde sık görülen, metabolik ve endokrin hastalık olan Diabetes Mellitus' u Dünya Sağlık Örgütü en önemli sağlık sorunu olarak kabul etmektedir (1, 8).

3.2. Glukoz

Glukoz, başta beyin olmak üzere insan vücudundaki en önemli enerji kaynağıdır. Günlük enerji alımı, günlük gereken harcamanın üzerinde olursa yağ dokuda depolanmak üzere yağa çevrilir. Ancak günlük gereken enerji sağlanamazsa vücutta depolanan karbohidrat ve karbohidrat dışı kaynaklardan glukoz sentezlenir. Kan şekeri olarak da bilinen glukoz seviyesi kanda 70-100 mg/dl aralığında sabit tutulmalıdır (9-12).

Glikoliz, glukoneogenez, glikojenez, glikojenoliz ve heksoz monofosfat yolu glukoz ile ilgili metabolik yollardır. Bu metabolik yolların işleyiş hızı ile bu yollara duyulan ihtiyaç kan glukoz seviyesini belirler. Kısa süreli açlıkta karaciğer glikojeni kan glukozundaki düşmeyi tolere etmektedir. Uzun süreli açlıkta ise glukoneogenetik yol karbohidrat dışı kaynaklardan kan glukozunu beslemektedir (9, 10).

3.2.1. Glukoz Konsantrasyonunu Etkileyen Faktörler

Açlık ve tokluk arasında önemli değişimler bulunmaktadır. Buna rağmen kan glukozu 70-100 mg/dl gibi dar bir aralıkta sabitlenmektedir. Bir tarafta insülin, diğer tarafta insülin karşıtı hormolar bulunmaktadır. İnsülin kan glukoz seviyesini düşürücü etki gösterirken, adrenokortikotropik hormon (ACTH), glukagon, kortizol, epinefrin, growth hormon ve human plasental laktojen hormonu (HPL) insülin karşıtı hormon olarak kan glukoz seviyesini yükseltmeye çalışmaktadır (9, 13).

İnsülin; retina, eritrosit, böbrek tubulus hücreleri, intestinal hücreler, vesica seminalis gibi bazı hücreler hariç glukozun hücreye girişini kolaylaştırmaktadır (9, 13).

İnsülin, ikinci haberciyi etkileyeceği hücrenin plazma membranındaki reseptöre bağlanarak uyarır. Böylece glukozu katabolize eden veya başka depo maddelerine çeviren lipogenez, aminoasit transportu, protein sentezi, glukoz transportu ve glikojen sentezini aktif hale getirir (9, 13).

3.3. Diyabet

Diyabet, insülinin eksik olması ya da insülinin etki etmesinde meydana gelen defektler sonucunda, organizmanın karbohidrat, yağ ve proteinlerden gerektiği kadar yararlanamadığı ve de tıbbi bakımın sürekli olması gereken kronik metabolizma hastalığıdır (4, 14-18).

Diyabet; ömür boyu süren, geri dönüşümü olmayan, yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyen, sayısı da giderek artan toplumsal bir hastalık olarak da tanımlanır (15, 19, 20).

Dünya Sağlık Örgütü' nün verilerine göre dünyadaki yıllık ölüm sayılarının %5' inin nedeni diyabet olarak bilinmektedir. Diyabet hastalarının %80' i gelir düzeyi düşük olan ve gelir düzeyi orta olan insanlardan 45 yaş ve üzeri bireylerdendir. Erken mortaliteye sebep olan ve komplikasyonları ağır seyreden Diabetes Mellitus' un; tip 1 ve tip 2 şeklinde tanımlananlarda doğru ve etkili tedavi, bakım ve izleme ölümleri ve mortaliteyi yavaşlatabilir (19).

2009 yılında Türkiye'de "Diyabet 2020" projesi ile amaçlananlar:

- Diyabetten korunma,
- Etkili tedavi uygulama,
- Komplikasyonlardan korunmadır (19).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre Diabetes Mellitus, pankreasın insülini yeterince üretmediği ya da üretilen insülini metabolizmada etkili olarak kullanamadığı durumlarda meydana gelen kronik hastalık demektir (4, 19-22).

3.3.1. Diyabet Tipleri

Diyabet başlıca 4 gruba ayrılmaktadır:

- 1 Tip 1 DM
- 2 Tip 2 DM
- 3 Spesifik nedenlere bağlı diyabet
- 4 Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Tip 1 ve Tip 2 diyabetli olanlar, diyabetli hastaların çoğunluğunu teşkil etmektedir (5, 23).

3.3.1.1. Tip 1 DM

Pankreas beta hücrelerinin çoğunlukla otoimmün hasarına bağlı olarak mutlak insülin eksikliği olan Tip 1 Diabetes Mellitus; insüline bağlı diyabet, juvenil diyabet, çocukluk çağı diyabeti olarak da isimlendirilir (3, 4, 23-25).

Genetik yatkınlığın yanı sıra net olmamakla birlikte bazı çevresel faktörler Tip 1 Diabetes Mellitus gelişmesine neden olduğu düşünülmektedir (23).

Mutlak manada insülin eksikliğine sahip Tip 1 diyabetli hastaların hücreleri çok yetersiz olarak insülin sentez eder. Eğer insülin tedavisine başlanmazsa kısa zamanda ölüm tablosu gelişebilir. Tedaviye başlansa dahi, Tip 1 diyabetli hastaların büyük bölümünde önemli mikrovasküler değişiklikler meydana gelmektedir (3, 24-26).

Tüm diyabetli hastaların yaklaşık olarak %10' u Tip 1 diyabeti olan hastalardır ve giderek de hasta sayısı artmaktadır. Dünyada yaklaşık beş yüz bin çocuğun Tip 1 Diabetes Mellitus ile yaşadığı ve her yıl da on beş yaşından küçük yaklaşık seksen bin çocukta Tip 1 Diabetes Mellitus görüldüğü tahmin edilmektedir. Dışarıdan verilen insülin, mutlak insülin eksikliği olan Tip 1 Diabetes Mellitus tedavisinin temelini oluşturmaktadır (3, 18, 23-25).

3.3.1.2. Tip 2 DM

Tip 2 diyabetli hastaların kan-insülin düzeyleri normalin üzerinde olmasına rağmen kan-glukoz seviyelerini normal sınırlar içerisinde tutamazlar. Tip 2 diyabetli hastalarda insülinin nisbi yetmezliği ya da insülin direnci bulunmaktadır. Oral hipoglisemik ajanlarla veya sürekli diyet ile kan glukoz düzeyleri normal sınırlarda tutulmaya çalışılan Tip 2 diyabet tanısı almış bu hiperglisemik hastalar çoğunlukla şişman bireylerdir (4, 5, 18, 26).

Fiziksel aktivite yetersizliği olanlarda ve obezlerde daha sıklıkla rastlanan Tip 2 Diabetes Mellitus; insüline bağımlı olmayan ya da erişkin tip diyabet olarak da adlandırılmıştır. Tüm diyabet vakalarının yaklaşık %90'ı Tip 2 Diabetes Mellituslu hastalardır (23, 27-29).

Tip 2 Diabetes Mellitus' un meydana gelmesinin temelinde başlıca nedenler şunlardır:

- Artan insülin direnci,
- Azalan insülin salımı,
- Genetik yatkınlık ,
- Yaşam tarzı,

- Beslenmedir.

Dünya nüfusunun %10'a yakını Tip 2 Diabetes Mellitus teşhisi almış olan hastalardır. Genellikle 30 yaşından sonra görülen Tip 2 Diabetes Mellitus sıklığı yaşlanma ile artış göstermektedir (23, 27-29).

3.3.1.3. Spesifik Nedenlere Bağlı Diyabet

Tip 1, Tip 2 ve Gestasyonel Diabetes Mellitus haricinde diyabete neden olan bazı durumlar da vardır. Bazı hastalıklar sonucunda da diyabet meydana gelebilir (23).

Beta hücre fonksiyonunun bozulmasıyla;

- * Gençlerin erişkin diyabetine yakalanması,
- * Mono genetik defektler,
- * Genetik defektler,
- * Akromegali, cushing sendromu ve hipertiroidizm gibi endokrinopatiler,
- * Pankreatit ve kistik fibrozis gibi ekzokrin pankreas hastalıkları,
- * Kortikosteroidler ve tiyazid gurubu diüretikler gibi ilaçlara bağlı diyabet,
- * Down sendromu, klinefelter sendromu ve turner sendromu gibi bazı genetik sendromlar sonucunda özel nedenlere bağlı diyabet görülmektedir (5, 23, 30).

3.3.1.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gebelik sırasında tespit edilen hiperglisemi hali Gestasyonel Diyabettir. Fetal morbidite yönünden önemli risk olduğu için zamanında tedavi edilmelidir. Gestasyonel Diabetes Mellitus gebelikte en fazla görülen metabolik bozukluk olarak bilinmektedir (4, 18, 26, 31).

3.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

Tanısı ilk kez gebelik esnasında konulan ya da gebelik sırasında fark edilen diyabete “GDM” denilmektedir (4, 18, 23, 32).

İnsidansı tam olarak bilinmeyen GDM glukoz tolerans bozukluğudur. Amerikan Diyabet Cemiyeti verilerine göre insidansı yaklaşık % 4 olan GDM için, Türkiye’de de % 3-5 arasında olduğu söylenmektedir (4, 33).

GDM fizyopatolojik olarak Tip 2 DM’e benzemektedir. GDM fizyopatolojisinde gelişen insülin direnci ve bozulan β hücre fonksiyonu rol oynamaktadır. Bu durum gebelik sürecinde değişen hormonların etkisiyle oluşmaktadır (34, 35).

GDM’ nin klinik etkilerinin çoğu fetüs ile ilgilidir. Bunlardan bazıları; hiperbilirubinemi, polisitemi, neonatal hipoglisemi, hipokalsemi ve en fazla görüleni de makrozomidir (32, 36, 37).

3.4.1. GDM Taraması

Dünyada Gestasyonel Diabetes Mellitus taraması tartışmalı bir konu olarak bilinmektedir. Gebelikte diyabetojenik etkilerin ortaya çıktığı ve anne ile bebekte meydana gelebilecek olumsuz etkileri tedavi etmek için yeterli zaman olan 24-28. haftalar arasında Gestasyonel Diabetes Mellitus tanı ve tarama testleri yapılmaktadır (12, 33, 38, 39).

Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED)’nin ortak önerileri ile ilk prenatal muayene sırasında Gestasyonel Diabetes Mellitus açısından risk değerlendirmesi yapılmalıdır (32, 40).

TEMD'nin kılavuzunda “Düşük Risk” gurubundaki gebelerde 24-28. haftalar arasında gestasyonel diyabet açısından araştırmaların yapılmasını önermişlerdir. ADA daha önceki önerilerinde “Düşük Risk” gurubundaki gebelere diyabet taraması gerekli değil derken, 2013 yılındaki kılavuzunda diyabet tanısı almayan tüm gebelerin 24-28. haftalarda 75 gr Oral Glukoz Tolerans Testi ile tek seferde tarama yapmayı uygun görmüştür (38, 40).

3.4.2. Gebelikte Risk Faktörleri

Tablo 1. GDM saptamada risk değerlendirmesine göre önerilen tarama stratejisi

RİSKLER		ÖNERİLER
Düşük risk	• Düşük riskli etnik grupta olmak • 25 yaşından küçük olmak • Ailesinde DM öyküsü olmaması • Gebelik öncesi normal kilo olmak • Glukoz metabolizması öyküsünün anormal olmaması • Kötü obstetrik sonuç öyküsü bulunmaması • Normal doğum ağırlığı	• Tarama gerekli değildir
Orta risk	• Yüksek veya düşük riskli gruba dahil olmayanlar	• 24 - 28. Haftalar arası tarama yapılır
Yüksek risk	• Ciddi obezite • Ailesinde DM öyküsü olması • Önceki gebeliklerinde GDM, bozulmuş glukoz metabolizması veya glukozüri öyküsü	• İlk muayenede tarama yapılır ve 24 - 28. Haftalarda tekrar edilir.

DM ile ilgili 2010 yılında yapılan 5. Uluslararası Çalıştay Konferansı'nda Tablo 1'de görüldüğü gibi GDM tarama stratejilerinin kullanılması ile sınıflama kriterleri dünyada da kabul görmektedir (4, 41).

3.4.3. GDM Tedavisi

Gestasyonel diyabetin tanı ve tedavisi önemlidir. Çünkü kontrol yetersiz olursa hastalığın insidansını artabilmektedir. Gestasyonel diyabetin tedavisinde öncelikli hedef diyetdir. Diyetle birlikte egzersiz, insülin, ilaçlar ve günlük şeker takibi gelir (15, 33, 42).

3.4.3.1. Diyet

Diyet, gestasyonel diyabetin ilk basamağıdır. Beden Kitle indeksine göre günlük alınması gereken kalori hesaplanır ve üç önemli hedefi vardır. Bunlar:

- 1- Anne ve bebeğin besinlerini sağlamak,
- 2- Glukozu kontrol altında tutmak,
- 3- Açlıktaki ketozisi engellemektir (15, 33).

3.4.3.2. Egzersiz

Diyabette, dolayısıyla gestasyonel diyabette kan şekerinin kontrolünün sağlanması için egzersiz göz ardı edilirken genelde beslenme tedavisi ile ilaç ve insülin yani medikal tedavi ön plana alınmaktadır. Ancak en az beslenme ve medikal tedavi kadar egzersiz de diyabet tedavisinin önemli bir unsurudur (4, 43).

Egzersiz yapmak;

- Kan şekerini düşürür,
- İnsüline olan ihtiyacı azaltır,
- Kan basıncındaki ayarlanmalara yardım eder,

- Kilo verilmesini kolaylaştırır,
- Kişinin kendisini iyi hissetmesine yardımcı olur (41, 44).

3.5. Gebelikte Metabolizma

Glukoz, karbohidratların sindirimi sonucunda oluşan başlıca üründür. Ancak bir miktar da galaktoz ve fruktoz üretilmektedir. Enerji için hücreler yoluyla okside edilen başlıca yakıt da glukozdur. Yemeklerden sonra glikojene ya da triaçilgliserollere çevrilerek depolanmaktadır. Glikoliz, Glukoz 6-fosfatın girdiği başlıca metabolik yoldur. Bu yolda İndirgenmiş Nikotinamid Adenin Dinükleotit (NADH) ve Adenozintrifosfat (ATP) elde edilirken “piruvat” da üretilmektedir. Piruvat aerobik şartlarda glikolizin son ürünüdür. Eritrosit ve anaerob şartlardaki dokularda (kas, böbrek medullası, lens, retina ve kan dolaşımı azalmış dokular) ise “laktat” glikolizin son ürünüdür. Açlık durumunda ya da egzersiz sırasında kan glukozunu korumada kullanılan karaciğer glikojenidir. Karaciğerin başlıca görevi kan glukozunu korumaktır. Karaciğer bu kan glukozunu koruma işini glikojenoliz ve glikoneogenez ile sağlar (11, 45-49).

Gebelik durumu meydana geldiğinde karbohidrat, protein ve yağ metabolizmasında değişiklikler görülmeye başlar. Bu değişiklik ile; gebedeki gelişen fetüse yeterli besin ve metabolik yakıtı sağlayabilmektir. İlk trimesterde glukozun periferik kullanımının artmasından dolayı açlık kan glukozu seviyesi daha düşüktür. Gebeliğin 12. haftasına doğru açlık kan glukozu seviyesi en düşük seviyeye ulaşır. Karbohidrat metabolizması, gebeliğin ilk dönemlerinde estrojen, progesteron ve diğer hormonların kanda yükselmesinden etkilenmektedir. Bu hormonlar annedeki pankreastan insulin salgılanmasını uyarmaktadır. İlk

trimester, glikoneogenezin, maternal protein, glikojen ve yağ depolarının arttığı anabolik evredir. Gebeliğin ikinci yarısında katabolik faz gelişmektedir. İnsülin direncinden sorumlu olan HPL, progesteron, kortizol ve prolaktin, insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler. Bunlarla beraber adipoz dokudan salınan Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α), resistin, visfatin, adiponektin gibi yeni sayılabilen moleküller de sorumlu tutulmaktadır. Normal koşullarda yeterli insülin salgılayabilen fakat gebeliğin artan insülin direncini karşılayamayanlarda GDM oluşur. Artan HPL düzeylerine ek olarak kandaki trigliserit, serbest yağ asitleri, Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL), Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (VLDL), lipoproteinler ve serbest kortizol miktarları artış göstererek hiperglisemi meydana gelmesine katkıda bulunurlar. Sonuçta normal gebelik pankreatik beta hücrelerinde hiperplazi, artmış insülin sekresyonu, erken dönemde artan insülin duyarlılığı, geç dönemde artan insülin direnci ile karakterizedir (33, 39, 50-52).

3.6. Visfatin

Visfatin ilk olarak 1994 yılında Samal ve çalışma arkadaşları tarafından insan periferik kan lenfositlerinde DNA çalışmaları sırasında tespit edilmiştir. Bu çalışmalar sırasında “Pre B-cell Enhancing Faktör 1 (PBEF1)” ismi verilmiştir (33, 53-55).

Visfatin, Nikotinamid Fosforibozil Transferaz (NAMPT) olarak da bilinmektedir. Nikotinamid Fosforibozil Transferaz, Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NAD) sentezinde hız sınırlayıcı rolünde olan bir enzim olarak bilinmektedir (54-56).

Visfatin ile adipoz doku ilişkisi üzerine Fukuhara ve çalışma arkadaşları tarafından 2005 yılında bir araştırma yapılmıştır. Yapılan bu araştırmanın sonucunda “PBEF1” olarak bilinen proteinin fare ve insanlarda visseral adipoz dokudan daha fazla salındığını tespit etmişlerdir. Visseral yağ dokusu ile olan bu ilişki PBEF1 olarak bilinen proteine “Visfatin” adının konulmasına neden olmuştur (33, 56, 57).

Visfatini kodlayan gen 7. kromozomda yer almaktadır. Yine visfatinin 52 kDA ağırlığı olan ve 491 aminoasit içeren bir protein olduğu tespit edilmiştir (55-57).

Visfatin düzeyleri ile visseral doku artışı arasında korelasyondan bahsedilirken, aynı korelasyon visfatin ile subkutan doku arasında bulunmamaktadır (33, 58).

3.6.1. Visfatin’in Biyolojik İşlevi

“Visfatin” endokrin, otokrin ayrıca parankin olan çok sayıda fonksiyonlu bir polipeptittir. Bu fonksiyonların içerisinde;

- Hücre proliferasyonunun hızlanması,
- Otokrin etkilerden en önemlisi karaciğerdeki insülin duyarlılığı,
- Nikotinamid mono ve dinükleotit biyosentezi,
- Hipoglisemik etki yer almaktadır (55-57, 59).

Visfatin iskelet kası, karaciğer ve immün hücrelerden de servis edilmektedir. Yine visfatinin insüline duyarlı hücrelerde insülin reseptörüne bağlanarak insüline benzer etki gösterdiği ileri sürülmüştür. 3T3-L1 Adipositlerde

ve L6 myositlerde glukoz alımını artırıp, hepatositlerden de glukoz salınımını azalttığı görülmüştür (33, 57).

3.7.Obestatin

Obestatin, progrelinin c-terminalindeki (pre-progrelinin (76-98)) 23 aminoasit dizisinden türetilmektedir. Obestatinin c-terminal glisin-lizin kopyasının amidasyonu biyolojik aktivitesi için gereklidir. 2005 yılında Zhang ve çalışma arkadaşları tarafından da obestatinin rat midesinden izole edilen 23 aminoasitli bir peptid olduğu söylenmiştir. Grelini kodlayan 117 aminoasitli preprogrelin peptidinin post-translasyonel modifikasyonu sonucunda obestatin oluşmuştur (60-63).

Obestatin üzerinde yapılan ilk araştırmalarda Zhang ve çalışma arkadaşları farelere intra-serebroventriküler veya periferik olarak verildiğinde besin alımını inhibe ettiği iletilmiş ve “Obestatin” adını vermişlerdir. Yine deneysel olarak obestatinin periferik enjeksiyonu ile gastrik boşalmanın yavaşladığı, greline zıt olarak besin alımının ve jejunum kas aktivitesinin düştüğü de belirtilmiştir (61, 64, 65).

Tokluk ve açlık hallerinde obestatin enjekte edilerek antrum ve duodenumdaki kas kontraksiyonlarının ölçüldüğü araştırmada; tokluk halinde antrum ve duodenumdaki inhibe edilen motor aktivite, açlık durumunda gerçekleşmemiştir (62, 64).

2008 yılında Huda ve çalışma arkadaşları; obezler, normal kilolu bireyler ve gastrektomili hastalar üzerinde açlık ve tokluk obestatin düzeylerini inceleyen bir çalışma yapmışlardır. Obezlerdeki açlık obestatin düzeyleri, normal kilolu bireylere göre önemli derecede düşük tespit edilmiştir. Gastrektomili

hastaların plazma obestatin düzeylerindeki düşüşün ise anlamlı bulunmadığı bildirilmiştir. Yemekten sonraki plazma obestatin düzeylerinde de anlamlı değişiklik olmadığı rapor edilmiştir. Bu durum obestatinin uzun dönem vücut ağırlığı düzenleyicisi olabileceğini düşündürmektedir (64, 66).

2009 yılında Ren ve çalışma arkadaşlarının insanlar üzerinde yapılan çalışmalarında, yemeklerden sonra plazma obestatin düzeylerinde değişiklik olmadığını gözleyip bildirmişlerdir. Ancak zayıf bireylerle karşılaştırıldığında ise obezlerde önemli derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir. Buna göre “uzun dönemde vücut ağırlığının düzenlenmesinde gösterge olarak obestatin kabul edilebilir” şeklinde ifade edilmektedir (64, 65).

2012 yılında Cui ve çalışma arkadaşları, 518 birey üzerinde metabolik sendromlu bireylerle normal bireylerin serum obestatin düzeylerini karşılaştıran araştırma yapmışlardır. Metabolik sendromlu grubun serum obestatin düzeyleri normal bireylerden oluşan gruba göre belirgin oranda düşük olarak tespit edilip bildirilmiştir. Yapılan tüm çalışmaların yanı sıra obestatin ile ilgili halen tartışmalar ve çelişkili ifadeler bulunmaktadır. Farklı deneysel koşullarda, farelerde ve ratlarda obestatin ile ilgili yapılan çalışmalar önceleri ileri sürülen etkileri doğrulamamaktadır (60, 61, 63, 64).

Obestatin ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda;

- Hafızayı düzenlediği,
- Uykuyu düzenlediği,
- Susama hissini inhibe ettiği,
- Kontrolsüz hücre çoğalmasını etkilediği,
- Pankreas sıvısındaki enzimlerin sekresyonunu artırdığı,

- Pankreas beta hücrelerinin yaşam süresini uzattığı,
- Glukoz ile indüklenmiş sekresyonu azalttığı bilgileri paylaşılmıştır (61, 65).

3.7.1. Obestatin – Diyabet İlişkisi

İn-vivo çalışmalar sonucunda, obestatinin intraperitoneal enjeksiyonu ile farelerde beslenme sonrası insülin cevapta glukoz salımının azaldığı görülerek bildirilmiştir. Besin alımındaki azalma bu etkiyi izlemiştir. Fakat çalışma metodları, uygulama ve dozlardaki farklılıklardan dolayı çelişkili yayınlar olmuştur (60, 64).

İn-vitro çalışmalarda da, obestatinin insülin üzerine etkileri çelişkilidir. Obestatinin insülin sekresyonunu inhibe ettiği rat ve fare pankreasında yapılan incelemelerde tespit edilmiştir. Yüksek glukoz seviyelerinde inkübe şeklinde bekletilen pankreasta, obestatinin insülin salınımını inhibe ettiği rapor edilmiştir. Fakat Ren ve çalışma arkadaşlarının 2009'da yaptığı araştırmalar düşük ve normal glukoz seviyelerinde obestatinin insülin salınımına hiçbir etki etmediğini bildirmişlerdir (60, 64, 66).

Düşük glukoz seviyelerinde de obestatinin insülin sekresyonunu inhibe ettiği 2012 yılında Granata ve çalışma arkadaşları, Ren ve çalışma arkadaşlarına daha önceki görüşüne ters görüş olarak ortaya koymuştur (60, 64, 66).

Tip 1 ve Tip 2 Diabetes Mellitus için önemli bir gösterge, beta hücrelerinin apoptozise bağlı olarak azalmasıdır. Obestatin, insan pankreasında hücre dayanıklılığını artırır ve sitokine bağlı apoptozisi azaltır. Anderwold Stadler ve çalışma arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı bir çalışmada, insülin direncinde açlık serum obestatin düzeylerinin düştüğü rapor edilmiştir (64, 66).

3.8. İnsülin

İnsülin, direk veya indirek olarak bütün vücut dokularını etkilemektedir. Glukoz, aminoasit ve lipidlerin, besinsel olarak alınan maddelerin çoğunun hücre içine alınarak depo edilmesini sağlamaktadır. İnsülin anabolik ve antikatabolik bir hormondur. İnsilin metabolik homeostazın kontrolünü büyük oranda rol olarak yapmaktadır (12, 18, 19).

İnsülin geni, 11 kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır. İnsülinin, polipeptid yapıda olup 6000 Dalton büyüklüğünde bir hormon olduğu bilinmektedir. İnsülin iki aminoasit zincirinden oluşmaktadır. A kısa zinciri 21 aminoasit, B uzun zinciri ise 30 aminoasit içermektedir. Bu zincirler sistein rezidüleri arasında yer alan iki disülfür köprüsü ile bağlanmaktadır (32, 53).

İnsülinin glukoz metabolizmasına olan etkileri; karaciğer, kas ve yağ dokusu üzerinde yoğundur. İnsülin, karaciğerde glukoneogenez ve glikojen yıkımını inhibe edip, glukoz üretimini azaltmaktadır. İnsülin, glikojen sentezini kas ve karaciğerde artırmaktadır (45, 67).

İnsülin kas ve yağ dokusu hücrelerine glukozun transportunu uyarmaktadır. Bu uyarıyı glukoz transport proteinlerinin hücre içinden hücre membranına geçişine sebep olarak gerçekleştirmektedir (45, 67).

İnsülin beyin, karaciğer ve kırmızı kan hücreleri gibi dokulara glukozun transportunu belirgin şekilde uyaramaz. Hem kas hem de yağ dokusundaki en önemli taşıyıcı olan GLUT4 ekspresyonunun azalması insülin direncine neden olmaktadır (45, 67, 78).

3.9. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, dolaşımda normal olarak bulunan veya artmış insülin düzeylerine karşı olarak hedef dokuların insüline vermiş olduğu yanıtta azalma olması olarak tanımlanıyor (68, 69).

İnsülin direnci, pankreasın beta hücresinde üretilen insülinin salınması ile hedef hücrelerde beklenen etkilerin oluşturulmasına kadar olası aşamalarda meydana gelebilecek herhangi bir etki azalması olarak da tanımlanmaktadır. İnsülin direnci, verilen insülin konsantrasyonuna subnormal glukoz yanıtı olarak da bilinmektedir (53, 68, 70).

İnsülin tedavisinin başlamasından yıllar sonra hipergliseminin kontrolü için bazı diyabetik hastalarda yüksek dozlarda insülin ihtiyacının görülmesi üzerine insülin direnci terimi gündeme gelmiştir (68).

İnsülin direncinde, karaciğerde glukoz yapımının baskılanması bozulur. Bunun sonucunda yağ ve kas dokularda insülin kaynaklı glukoz kullanımı ve depolanması azalır. Yani insülinin glukozu hücre içine gönderme etkisi azalmıştır denilebilir. Böyle olunca kan glukoz seviyeleri yüksek kalır. Pankreas beta hücreleri adaptasyonunu sağlamak hedefiyle biyolojik yanıt oluşturmak üzere insülin salgısını sürekli artırmaya çalışır (70-72).

İnsüline bağlı glukozun hücreler tarafından alınması, oksidasyonu, depolanması ve glukoz salınımının inhibisyonu aşamalarında direnç görülmesi olarak tanımlanan insülin direnci hiperinsülinemi ve pankreatik beta hücre hasarı yaparak sonra Tip 2 DM' ye yol açmaktadır (73).

3.9.1. Gebelikte İnsülin Direnci

Vücut kitle indeksi ve kalıtım ile gebelerde insülin direncinin derecesi belirlenir. Normal gebelerde fizyolojik olarak tolere edilebilen bu durum diyabeti önceden bilinen ve bilinmeyen kadınlarda gebelik esnasında tolere edilemez ve karbohidrat metabolizmasının dengesi bozulur (32, 51).

Gebelik hali devam ettikçe artan ve gebeliğin sonunda normalden üç kat daha yüksek seviyeye çıkan kortizolün postreseptör mekanizmalar ile insülin direncine sebep olduğu düşünülmektedir (32, 74).

- Subklinik enflamasyon,
- Plasental hormonlar,
- Adiponektin salgısında azalma,
- Lipozis artışı,

gibi durumlar gestasyonel diabetes mellituslularda insülin direncine neden olmaktadır (50).

3.10. C-Peptid

İnsülin sekresyonunun periferik göstergesi C-peptiddir. C-peptid düzeyleri stabil olmayan klinik durumlarda dahi sekresyon hızını doğru olarak gösterebilir. C-peptid, insülin gibi karaciğer tarafından tutulmamaktadır. Endojen insülin düzeylerini yansıtan c-peptid, biyolojik olarak aktif değildir. Proinsülinin, insüline dönüşümü esnasında c-peptid açığa çıkmaktadır. İnsülin tedavisi alan diyabetik hastalarda vücut insülin deposunun göstergesi yine C-peptiddir. Dolaşımda bulunan insülin antikorlarının varlığı sebebiyle insülinin ölçülememesi veya insülin tedavisi görenlerde C-peptid düzeylerine bakılabilir (32, 53).

3.11. HbA1c

HbA1c, diyabet tanısı koymak için bazen de tedavinin etkinliğini ölçmek için kullanılan bir kan tahlilidir (51).

Hemoglobinin beta zincirinde bulunan valin aminoasitine bağlı olan glukoz, eritrositin ömrü kadar tutunmaktadır. Böylece HbA1c, 2-3 ay ömrü olan eritrosite bağlı olarak geriye dönük plazma glukoz değerleri hakkında bilgi verebilmektedir (33, 51, 75).

HbA1c, yemek ve egzersizden etkilenmeyen objektif bir testtir. HbA1c normal değeri %4-6 olarak kabul edilip, %6 üstü sonucu olan bireyler izlemeye alınmalıdır. %6,5 üstü değerler ise diyabet olarak kabul edilip ileri tetkiklerle desteklenmelidir (12, 33, 51).

3.12. Oral Glukoz Tolerans Testi

Tablo 2. OGTT yapılabilecek durumlar (7, 76-78).

1. GDM taraması (Gebelikte hiperglisemi saptanan bireylerde gebelik sonrası tekrarı)
2. Bozulmuş Açlık Hiperglisemisi
3. Açıklanamayan nefropati, nöropati, retinopati durumları ile birlikte rastgele ölçülen glukoz konsantrasyonunun 140 mg/dL'nin altında olması
4. İri bebek (doğum tartısı > 4 kg) doğuran kadınlarda
5. Obezite ve ailede obezite ya da MODY tipi diyabetik öykü bulunması
6. Dislipidemi
7. Reaktif hipoglisemi
8. Metabolik sendrom (Metabolik Sendrom X) varlığı
9. Operasyon, travma, miyokard infarktüsü, diyabetojenik ilaç kullanımı

Günümüzde “Diabetes Mellitus” için tavsiye edilen testlerin tamamıyla özgün ve duyarlı olduğu söylenememektedir. Diyabet, GDM ve prediyabet durumlarında OGTT kullanılarak glukozun metabolize edilme miktarı ölçülmektedir. OGTT, açlık plazma glukozu normal olduğu halde riski bulunan veya bozulmuş açlık plazma glukozu olanların değerlendirilmesinde faydası vardır. Tablo 2’de OGTT yapılabilecek durumlar gösterilmiştir (51, 76, 77).

Tablo 3. GDM tanı kriterleri (26).

ADA, 1997 ve ADA, 2004-2010 100 gr OGTT			ADA, 1997 ADA 2004 75 gr OGTT			WHO 1999 75 gr OGTT			IADPSG, 2010 ADA 2011 ADA, 2012-2013 75 gr OGTT		
mg/dl mmol/l			mg/dl mmol/l			mg/dl mmol/l			mg/dl mmol/l		
Açlık	95	5.3	Açlık	95	5.3	Açlık	126	7	Açlık	92	5.1
1.saat	180	10	1.saat	180	10	1.saat			1.saat	180	10
2.saat	155	8.6	2.saat	155	8.6	2.saat	140	7.8	2.saat	153	8.5
3.saat	140	7.8	3.saat			3.saat			3.saat		
Tanı için 2 ve üzerinde değer			Tanı için 2 ve üzerinde değer			Tanı için en az bir değerin eşik değere eşit veya üzerinde olması			Tanı için en az bir değerin eşik değere eşit veya üzerinde olması		

3.13. HOMA-IR

En az 10 saatlik açlık sonrası, kan glukozu ve insülin seviyelerinin ölçümü yapılır. 2,5 değerinin üzerinde olan HOMA-IR düzeyi insülin direncini gösterir (33, 80).

Matthews ve çalışma arkadaşlarının insülin seviyelerini pratik bir şekilde ölçmek için HOMA-IR ile ilgili, Levi ve çalışma arkadaşları da hesaplamada bilgisayar modelini bir yöntem olarak önermişlerdir (80-82).

HOMA-IR indeksinin hesaplanması sırasında sabit değer 405 olarak alınmışsa glukoz mg/dl, sabit değer 22,5 olarak alınmışsa glukoz mmol/L olarak alınmıştır. HOMA-IR indeks değerinin insülin direnci ile paralel olduğu bilinmektedir. Yani indeks değeri fazla ise insülin direnci de fazladır demektir (78, 82, 83).

$$\text{HOMA-IR} = (\text{Açlık Glukozu} \times \text{Açlık İnsülini}) / \text{Sabit Değer}$$

Bu çalışmada; GDM tanısı almış olgulardaki visfatin, obestatin ve insülin direnci parametreleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi amaçlanmıştır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızdaki bireyler, Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran gebelerden oluşmaktadır.

Bu çalışmalara 03.12.2013 Tarih ve 11 nolu karar ile Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan alınan onay ile başlandı. Ağustos 2014 ile Şubat 2015 tarihlerinde Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran gebelerden 41'i sağlıklı, 34'ü GDM'li kabul edilenlerden olmak üzere 2 gruptan oluşmaktadır. Araştırmamıza katılan bireylere çalışmanın amacı anlatılarak sözlü ve yazılı onayları alınmıştır.

Çalışmamızdaki bireylerin demografik bilgileri katılımcıya verilen katılımcı/Hasta Demografik ve Tıbbi Bilgi Formu doldurularak kaydedilmiştir.

Çalışmamıza katılan gebelerden Tip 1 ve Tip 2 diyabetli olanlar, çoğul gebelikler, böbrek ve karaciğer hastaları, 18 yaş altı gebeler ile insülin metabolizması üzerinde etkili olabilecek ilaç kullanan gebeler dahil edilmemiştir.

Çalışmamızdaki hasta ve kontrol grubundaki gebelerden gebeliklerinin 24-28. Haftaları arasında, 8-12 saatlik açlık sonrası alınan kan örneği, serum ve plazmalarının ayrılabilmesi için jelli, aprotininli ve K3-EDTA içeren tüplere alınmıştır.

Aprotininli ve K3 EDTA içeren tüplere alınan kan örneklerinin pıhtılaşmasını önlemek için kan örneği alınır alınmaz yavaşça alt üst edilerek karıştırıldı. Aprotininli tüplerdeki aprotinin ise kan örnekleriyle karışması sağlanarak proteinleri parçalayan proteinaz enzimini inhibe ederek çalışma

gününe kadar visfatin ve obestatinin bozulması önlendi. Jelli ve aprotininli tüpler en geç 20 dk içerisinde 3500 rpm’de 10 dk. santrifüj edilerek alınan örneklerin serum ve plazmaları ayrıldı. Elde edilen serumdan “Açlık kan şekeri (AKŞ) Kolesterol, Triglisericid, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol” parametreleri Olympuss AU 2700 otoanalizöründe fotometrik olarak çalışıldı, yine elde edilen serumdan “İnsülin ve C-peptit” parametreleri mikro partikül kemülisans yöntemiyle Roche Modüler E170 cihazında çalışıldı.

K3 EDTA içeren tüplerden “Glikolize Hemoglobin (HbA1c)” parametresi HPLC (High Performance Liquid- Chromotograpy) yöntemiyle Adems Artray 8160 cihazıyla çalışılmıştır. Aprotininli tüplere alınan kan örneklerinin santrifüj sonucu elde edilen plazmanın, “Visfatin ve Obestatin” düzeyleri ise ELISA yöntemiyle çalışılmıştır.

Glukoz, Kolesterol, LDL, HDL, Triglisericid, İnsülin, C-Peptid parametleri ile HbA1c parametreleri örneklerin alındığı gün çalışılmıştır. Visfatin ve Obestatin parametreleri çalışmanın yapılacağı süreye kadar -80 °C’de saklanmıştır.

Beden Kitle İndeksi (VKİ): Katılımcıların kilosunun boyunun metre karesine bölünmesi (kg/m^2) formülüyle hesaplanmıştır.

İnsülin Direnci ise HOMA-IR formülüne göre; Açlık İnsülini ($\mu\text{U/mL}$) x Açlık Glukozu (mg/dL) / 405 kullanılarak hesaplandı.

4.1. Biyokimyasal Ölçümler

4.1.1. Plazma Obestatin Düzeyinin Ölçümü

Plazma Obestatin Düzeyleri Elabscience marka Human Obestatin Elisa Kiti (Katalog No: E-EL-H1989 Wuhan, China) kullanılarak ve bu katalogdaki prosedüre uyularak Triturus EIA Analyzer (Diagnostic Grifols,S.A. Passeisfluvial, Spain) cihazından çalışılmıştır.

Test sonuçları ng/mL olarak verilmiştir.

- *50 µL standart ve plazma örnekleri kuyucuklara konuldu,
- *50 µL Biotinylates Detection Ab reaktifi kuyucuklara ilave edildi,
- *Yıkama yapılmadı,
- *37 °C’ de 45 dakika inkübe edildi,
- *350 µL Washbuffer ile 3 kez yıkandı,
- *Kuyucuklara 100 µL HRP Conjugate eklendi,
- *37 °C de 30 dakika tekrar inkübasyona bırakıldı,
- *350 µL Washbuffer ile 5 kez yıkandı,
- *90 µL TMB substratı eklendi,
- *37 °C’ de ve karanlık bir ortamda 15 dakika inkübe edildi,
- *50 µL stop solüsyonu eklendi,
- *Sarı renk oluştu ve 450 nm dalga boyunda okutuldu.

4.1.2. Plazma Visfatin Düzeyinin Ölçülmesi

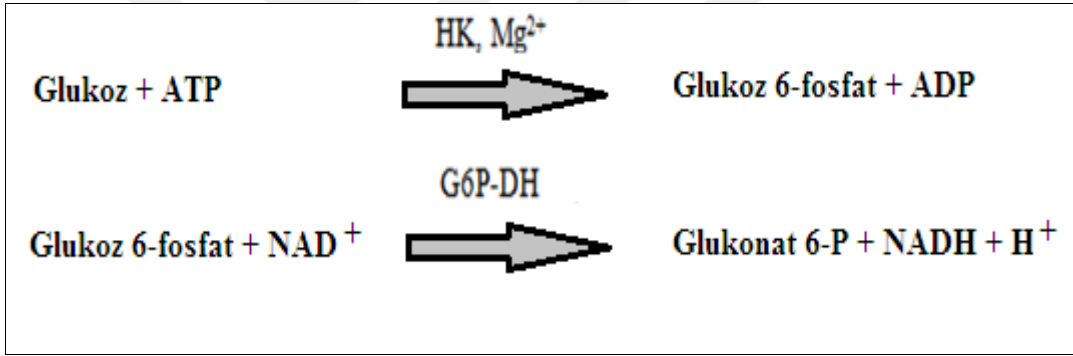
Plazma Visfatin düzeyleri Elabscience marka Human Visfatin (Catalog No: E-EL-H1763) kullanılmıştır ve bu katalogdaki prosedürlere uygun olarak Triturus E/A Analyder (Diagnosticgrifols, S.A. Pouseis Fluvial, Spain) cihazında çalışılmıştır. Test sonuçları ng/mL olarak verilmiştir.

- * Plazma örnekleri ve standartlar 1/5 oranında dilüe edildi,
- * Dilüe edilen örnek ve standartlardan 100 µL kuyucuklara bırakıldı,
- * Kuyucukların üzeri 100 µL biotinantibody ilave edildi,
- * 37 °C’de 1 saat inkübe edildi,
- * 350 µL Washbuffer ile 3 kez yıkandı,
- * 100 µL HRP-konjugat solüsyonu eklendi,
- * 37 °C’de 30 dakika inkübasyona bırakıldı,
- * 350 µL Washbuffer ile 5 kez yıkandı,
- * 90 µL TMB Substratı kuyucuklara ilave edildi,
- * 37 °C’de 15 dakika tekrar inkübasyona bırakıldı,
- * 50 µL stop solüsyonu ilave edildi,
- * Sarı renk oluştu,
- * 450 nm dalga boyunda okutuldu,
- * Çıkan sonuçlar 5 ile çarpıldı.

4.1.3. Serum Glukoz Düzeyinin Ölçülmesi

Bechman Coulter Olympus AU2700 Otoanalizöründe Bechman Coulter marka glukoz ticari kiti kullanılarak yapıldı. Glukoz ATP ve magnezyum iyonlarının mevcudiyetinde hekzokinaz (HK) tarafından Glukoz-6-Fosfat ve ADP açığa çıkaracak şekilde fosforile edilir. Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz (G6P-DH), Glukoz-6-Fosfatı özel olarak Glukonat-6-Fosfata oksidize eder. Yine aynı zamanda da NAD^+ , NADH 'a indirgenir (Şekil 1) ve 340 nm'de absorbans ölçümü yapılır.

Test sonuçları mg/dL olarak verildi.



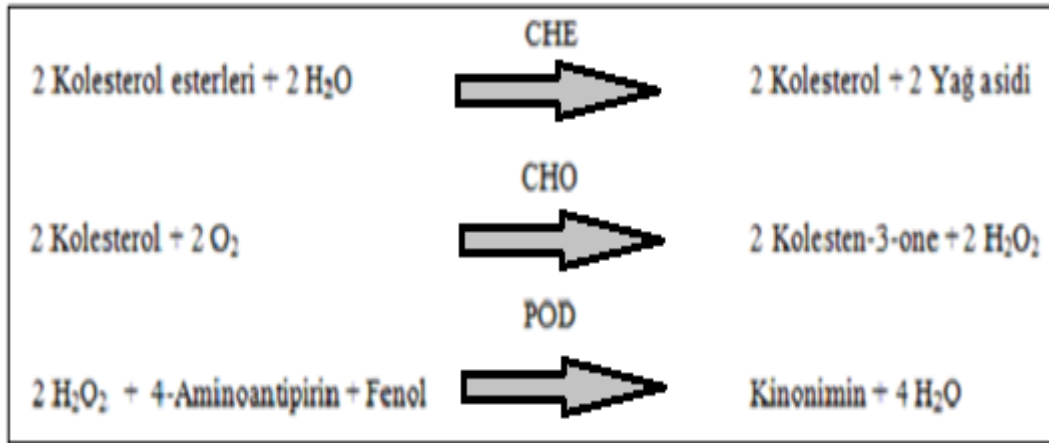
Şekil 1. Serum Glukoz Düzeyi Ölçüm Reaksiyon Basamakları.

4.1.4. Serum Kolesterol Düzeyinin Ölçülmesi

Bechman Coulter AU2700 otoanalizöründe Bechman Coulter marka ticari kitleri kullanılıp total kolesterol düzeyleri ölçülmüştür. Bu marka kolesterolün test prensibi; Olympus kolesterol reagent, insan serumu ve plazmasında ki kolesterolü ölçmek için enzimatik bir yöntemden faydalanır. Bu prosedürde, bir numunedeki kolesterol esterleri kolesterol estera (CHE) tarafından hidrolize uğratılır. Açığa çıkan serbest kolesterol, kolesterol oksidaz (CHO) tarafından kolesten-3-one'ye oksidize edilir ve eş zamanlı olarak

İperoksizda (POD) mevcudiyetinde kromofor üretecek şekilde 4-aminoantipirin ve fenol ile oksidatif olarak bağlanan hidrojen peroksit (H_2O_2) açığa çıkar. Oluşan kırmızı kinonimin boyası, absorbanstaki bir artışla birlikte 540/600 nm’de spektrofotometrik olarak ölçülmesiyle (Şekil 2) kolesterol tayini yapılır.

Test sonuçları mg/dL olarak verildi.



Şekil 2. Serum Kolesterol Düzeyi Ölçüm Reaksiyon Basamakları.

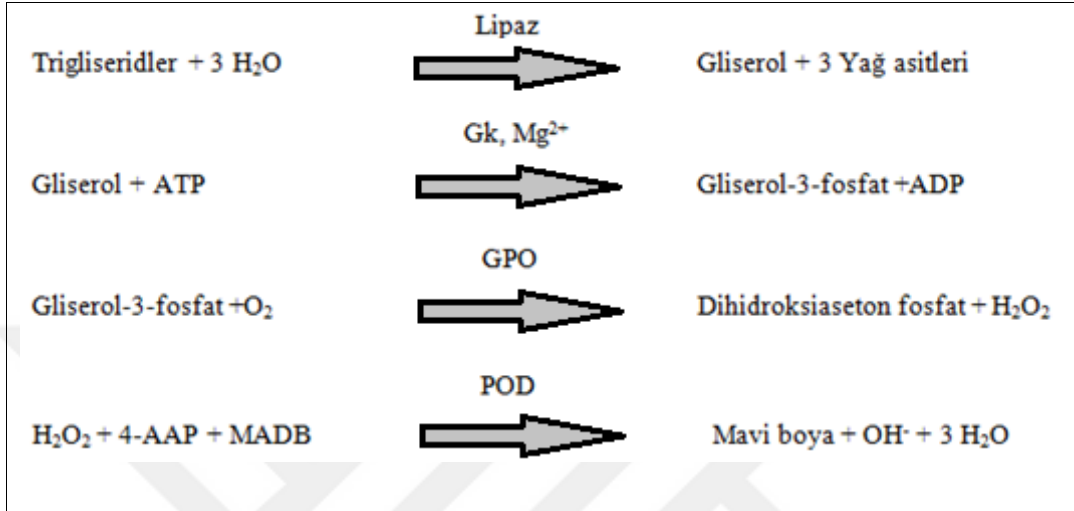
4.1.5. Serum Trigliserid Düzeylerinin Ölçülmesi

Bechman Coulter AU2700 marka oto analizörde Bechman marka ticari kitler kullanılıp, Trigliserid düzeyleri ölçülmüştür. Trigliserid prosedürü bir dizi birleşik enzimatik reaksiyonudur.

Trigliserid molekülü Lipaz enzimi ile hidrolizi sonucu gliserol ve yağ asitleri oluşur. Oluşan Gliserol, Gliserol Kinaz enzimi ile Gliserol-3-fosfat ve ADP meydana getirir. Gliserol-3- fosfat, Gliserol fosfat oksidaz (GPO) enzimi sayesinde Dihidroksiaseton fosfat ve Hidrojen (H_2O_2) peroksit oluşturur. Oluşan H_2O_2 ve 4-aminofenazon N, N-bis (4-sulfobutil)-3.5-Dimetilanilin, disodyum tuz-

(MADB), Peroksidaz (POD) ile reaksiyona girerek mavi boya oluşur. Oluşan bu mavi boya 660/800 nm absobansta ölçülüp (Şekil 3) trigliserid sonucu tayin edilir.

Test sonuçları mg/dL olarak verilmiştir.



Şekil 3. Serum Trigliserid Düzeyi Ölçüm Reaksiyon Basamakları.

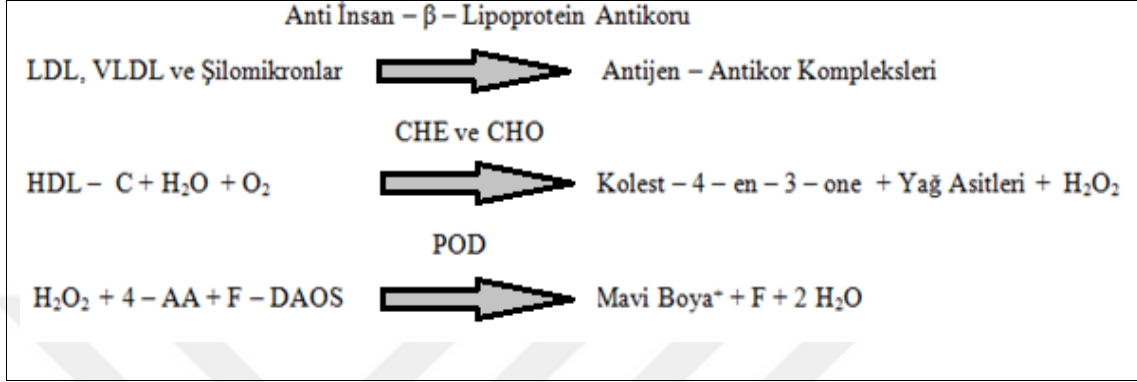
4.1.6. Serum HDL Düzeyinin Ölçülmesi

Bechman Coulter AU2700 otoanlizöründe, Bechman Coulter marka ticari kitler kullanılarak HDL düzeylerinin tayini yapılmıştır. Buna göre; iki reaktiften meydana gelen HDL kitinde R1 reaktifindeki anti-insan β -Lipoprotein antikoru HDL haricindeki lipoproteinlere bağlanır. (LDL, VLDL, Şilomikron) oluşan antijen-antikor kompleksine R2 reaktifi eklendiğinde enzim reaksiyonları bloke olur. HDL-kolesterol miktarı HDL-Kolesterol, kolesterol Esteraz (CHE) ve kolesterol oksidaz (CHO) enzimlerinin varlığından kolest-4-en-3-one, yağ asitleri ve hidrojen peroksit (H₂O₂) oluşturur (Şekil 4).

Oluşan hidrojen peroksit, 4-AA (4-aminoantipirin)+F-DAOS) (N-Etil-N-(2-hidroksi-3-sülfopropil)-3,5 dimetoksi-4 Flóraanilin (F-DAOS) peroksidaz

enzimi ile reaksiyona girer mavi boya oluşur (Şekil 4). Bu mavi boya 600 nm dalga boyunda ölçülerek HDL-kolesterol miktarı tayin edilir.

Test sonuçları mg/dL olarak verilmiştir.

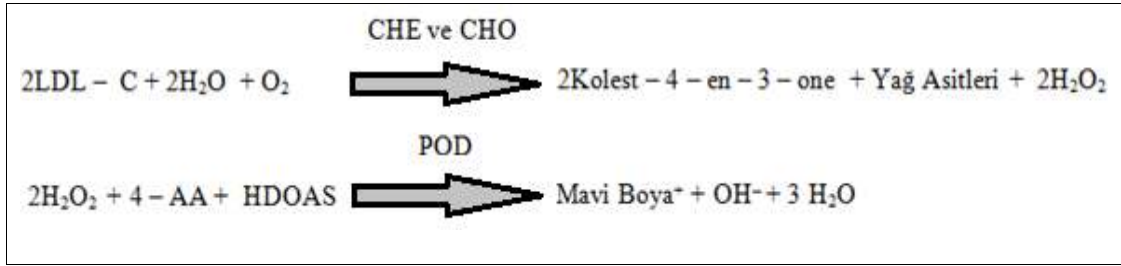


Şekil 4. Serum HDL Kolesterol Düzeyi Ölçüm Reaksiyon Basamakları

4.1.7. Serum LDL-Kolesterol Düzeyinin Ölçülmesi

Bechman Coulter AU2700 otoanlizöründe Bechman Coulter marka ticari kitler kullanılarak LDL-Kolesterol tayini yapılmıştır. R1 ve R2 olmak üzere 2 reaktiften oluşur. R1 koruyucu bir reaktif LDL'yi enzimatik reaksiyonlardan korur. LDL olmayan diğer lipoproteinler (HDL, VLDL, Şilomikronlar CHE ve CHO enzimi aracılığıyla parçalanır. R2 reaktifi eklendiğinde koruyucu reaktif ve katalaz sodyum azid tarafından inaktive edilir. Serbest kalan LDL, CHO tarafından H₂O₂ ve kolesantenona okside edilir. Açığa çıkan H₂O₂, peroksidaz tarafından yıkılırken 4- aminoantipirin ve HDAOS varlığında reaksiyona girerek mavi bir renk oluşur (Şekil 5). Oluşan bu mavi renk 600 nm absorbonsta ölçülerek LDL tayini yapılır.

Test sonuçları mg/dL olarak verilmiştir



Şekil 5. Serum LDL Kolesterol Düzeyi Ölçüm Reaksiyon Basamakları

4.1.8. Glikolize HbA1c Düzeyinin Ölçülmesi

HPLC (High Performance Liquid Chromatography) yüksek performanslı sıvı kromatografi yöntemi ile Adams Arkray 8160 cihazından çalışılmıştır. Test sonuçları % olarak verilmiştir.

4.1.9. Serum C-Peptid Düzeyinin Ölçülmesi

Elisa yöntemi ile Sandviç prensibine göre analiz edildi. C-peptid Roche Modüler E-170 sistemde, Roche marka ticari kitler kullanılarak çalışılmıştır.

1. İnkübasyona alınan 20 µL numune ve C-peptide özel biyotinli monoklonal antikor ve rutenyum kompleksi^a ile işaretlenmiş C-peptide özel monoklonal antikor reaksiyona girerek bir sandviç molekülü oluşturur.
2. İnkübasyonun sonunda streptavidin kaplı mikro partiküller eklenir, biyotin ve streptavidin sonu kompleks katı faza bağlanmış hale gelir. Reaksiyon karışımı mikro partiküllerin elektron yapısında manyetik olarak tutuldukları ölçüm hücre sine aspire edilir. Bağlanmamış moleküller procell/ procell M ile uzaklaştırılır. Elektrot üzerine bir voltaj uygulanması kemilümnesans emüsyonuna neden olup bir foton sayacı (phytomultiplier) ile ölçülür. Sonuçlar 2 noktalı kalibrasyon ile cihaza özel oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ile tayin edilir.

Test sonuçları mg/dL olarak verilmiştir.

4.1.10. Serum İnsülin Düzeyinin Ölçülmesi

Elisa yöntemi ile Sandviç prensibine göre analiz edilir. İnsülin Roche Modüler E170 sistemde Roche marka ticari kitler kullanılarak çalışılmıştır.

1. İnkübasyonda; 20 µL numuneden insülin, biyotinlenmiş monoklonal insüline özgü antikor ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş monoklonal insüline özgü antikor bir sandviç kompleksi oluşturur.
2. İnkübasyonda; streptavidin kaplı mikropartiküller eklendikten sonra streptavidin ile biotin etkileşerek katı fazda bağlanır. Reaksiyon karışımı mikropartiküllerin elektrodün yapısında manyetik olarak yakalandıktan sonra ölçüm hücrelerine aspire edilir. Bağlanmamış moleküller procell/procell M ile ortamdan uzaklaştırılır. Elektrot üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonuna neden olur. Bu da bir foton sayacı ile ölçülür. Sonuçlar 2 noktalı kalibrasyon ile cihaza özel oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ile tayin edilir.

Test sonuçları µIU/mL olarak verildi.

4.1.11. Elisa (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) Yöntemi:

Antijen-Antikor bağlanmasını göstermede kullanılan serolojik bir yöntemdir. Bunu göstermek için enzim işaretli bir konjugat ile enzime özgü substrat kullanılır ve renk oluşumu esasına dayanır (84).

4.2. İstatistiksel Analizler

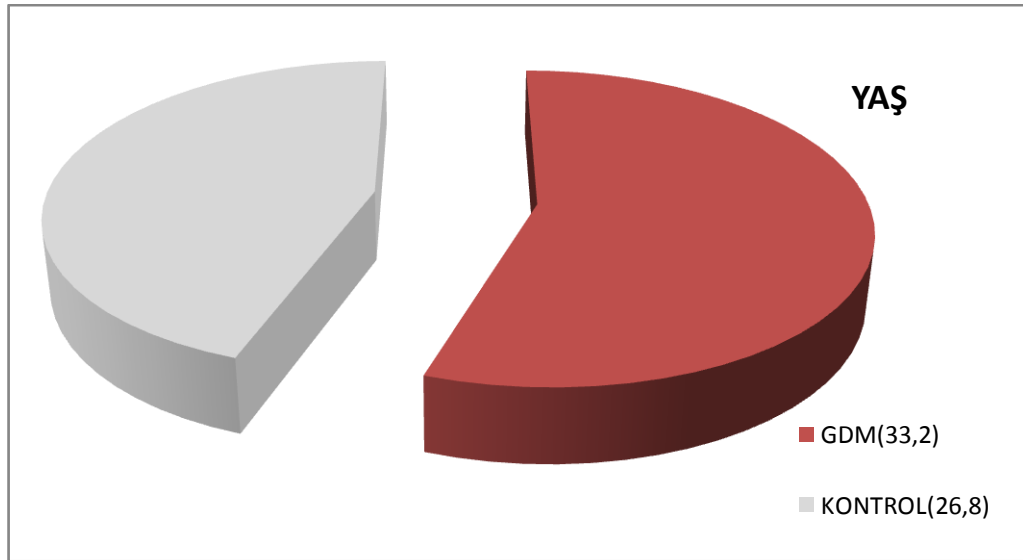
Tüm istatistiksel analizler bilgisayar paket programlarıyla yapılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların [Ortalama ($\bar{X}$), Standart sapma (SD)] yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrik testlerde Student's t, gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) ve iki eş arasındaki farkın önemlilik testi olan Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanılmıştır ve sonuçlarımızın değerlendirilmesi de % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde olmuştur.

5.BULGULAR

Çalışmaya, Tablo 4 ve Şekil 6’da görüldüğü gibi 41 sağlıklı (kontrol) ve 34 GDM tanısı alan bireyler dahil edilmiştir. Yaş ortalaması kontrol grubunda $26,8 \pm 4,9$, GDM grubunda $33,2 \pm 5,9$ olarak bulunmuştur. Yaş ortalaması kontrol ve GDM grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p < 0.05$).

Tablo 4. Kontrol ve GDM Gruplarının yaş dağılımı

	N	Ort. $\pm$ SS	P
GDM	34	$33,2 \pm 5,9$	0,001
Kontrol	41	$26,8 \pm 4,9$	

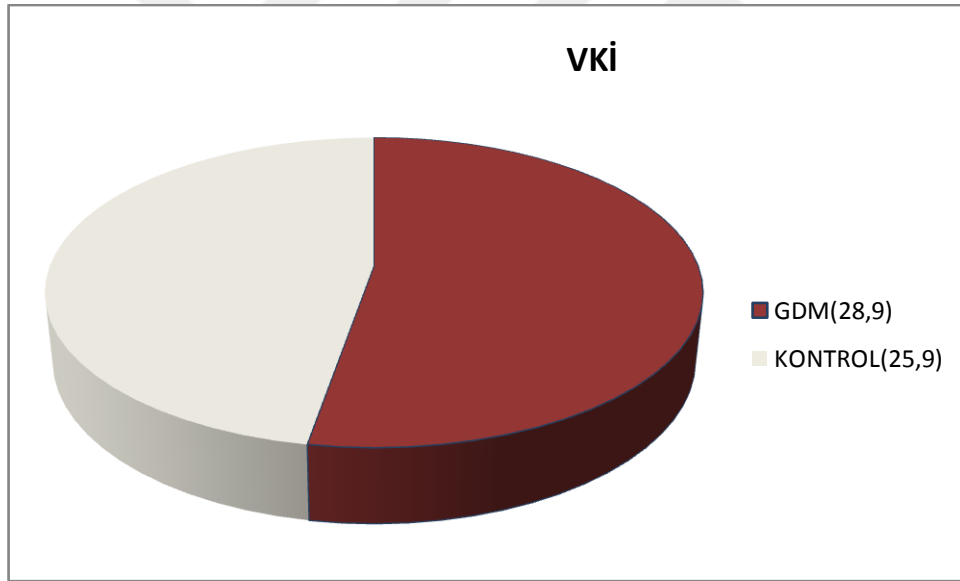


Şekil 6. Kontrol ve GDM Gruplarının Yaş Dağılımı

Tablo 5 ve Şekil 7’de görüldüğü gibi VKİ ortalamalarının kontrol grubunda $25,9 \pm 3,8$ ve GDM grubunda $28,9 \pm 4,9$ ’ a göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde saptandı ($p < 0.05$).

Tablo 5. Kontrol ve GDM Gruplarının VKİ ye göre dağılımı

	N	Ort. $\pm$ SS	P
GDM	34	$28,9 \pm 4,9$	0,005
Kontrol	41	$25,9 \pm 3,8$	

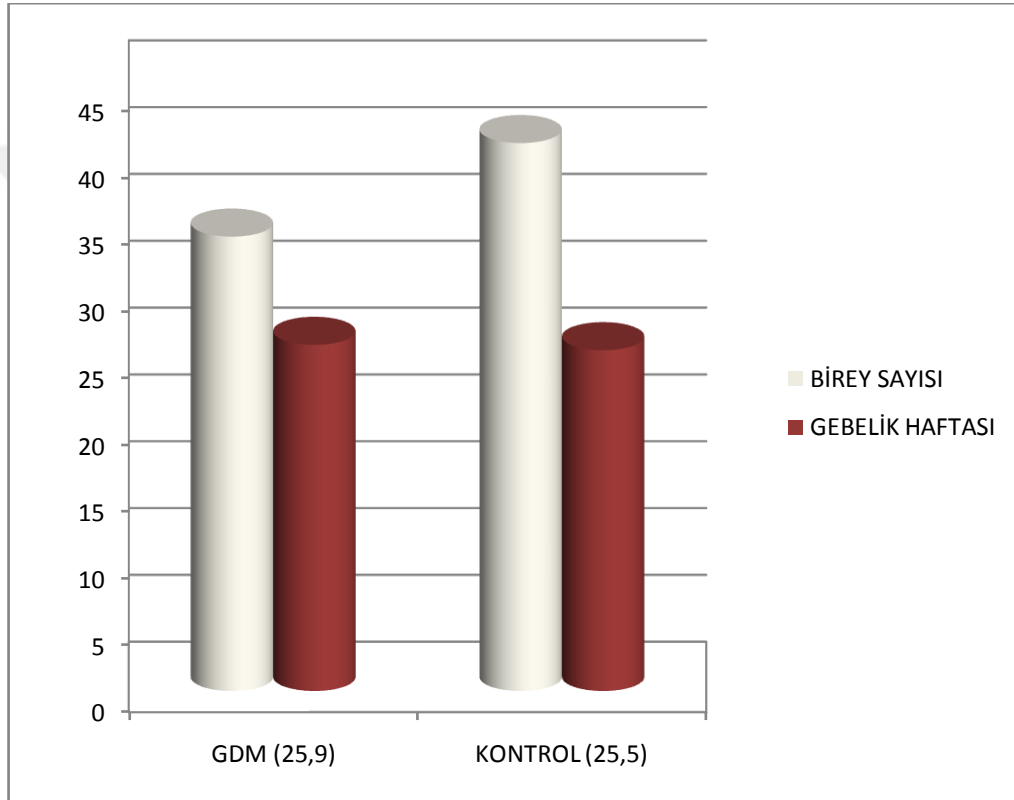


Şekil 7. Kontrol ve GDM Gruplarının VKİ ye Göre Dağılımı

Gebelik haftasına göre gruplar karşılaştırıldığında Tablo 6 ve Şekil 8’de görüldüğü üzere GDM grubunun $25,9 \pm 1,5$, kontrol grubunda ise $25,5 \pm 1,1$ olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 6. Kontrol ve GDM Gruplarının gebelik haftasına göre dağılımı

	N	Ort. $\pm$ SS	P
GDM	34	25,9 $\pm$ 1,5	0,167
Kontrol	41	25,5 $\pm$ 1,1	

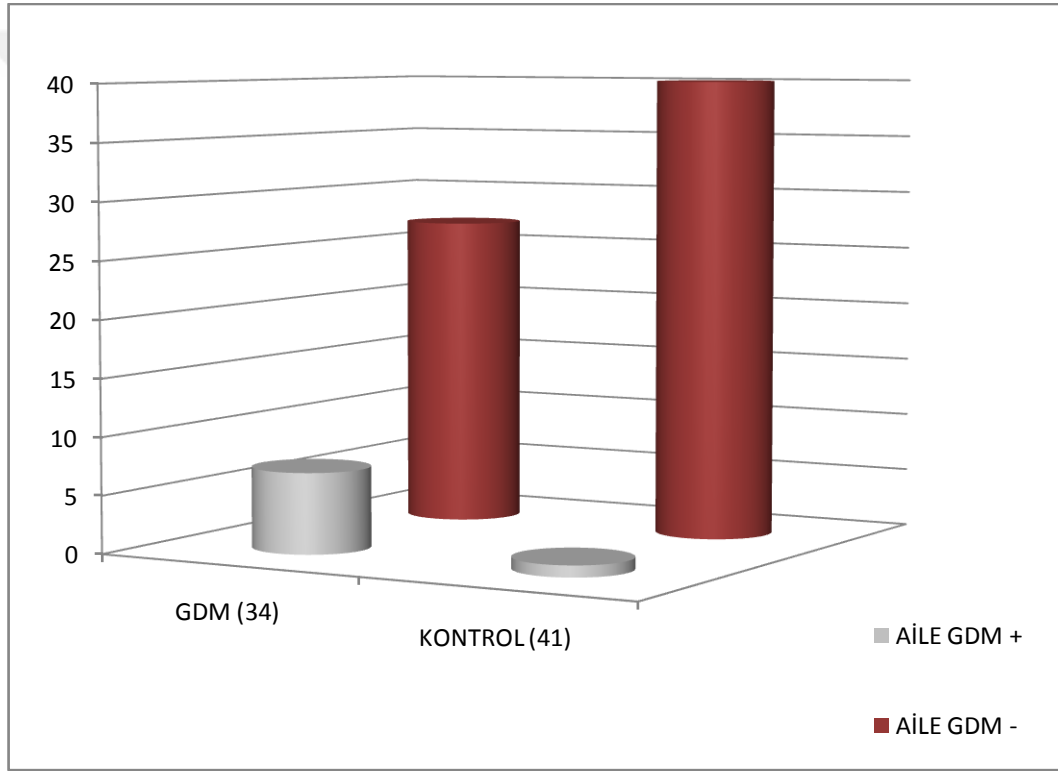


Şekil 8. Kontrol ve GDM Gruplarının Gebelik Haftasına Göre Dağılımı

Tablo 7 ve Şekil 9'a göre çalışmamıza katılan bireylerin ailelerinde GDM hastası olma durumları incelendiğinde gruplar arasında (GDM-Kontrol) anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.05$). Ailesinde daha önceden GDM tanısı konan 8 gebeden 7'sine GDM tanısı konmuştur.

Tablo 7. Kontrol ve GDM Gruplarının Ailesinde GDM hastası olması durumlarına göre dağılımı ($\chi^2=6,425$, $p=0,011$)

	GDM	Kontrol	Toplam
Ailesinde GDM hastası olan	7	1	8
Ailesinde GDM hastası olmayan	27	40	67
Toplam	34	41	75

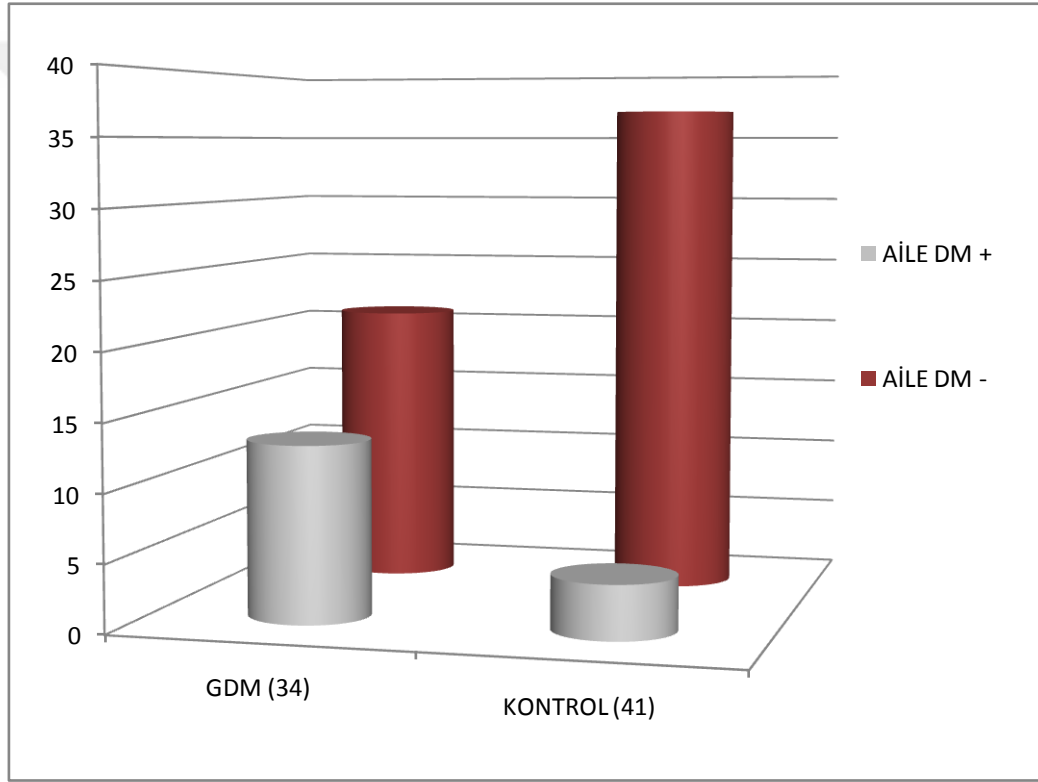


Şekil 9. Kontrol ve GDM Gruplarının Ailesinde GDM Hastası Olması Durumlarına Göre Dağılımı

Tablo 8 ve Şekil 10’da görüldüğü gibi çalışmamıza dahil ettiğimiz gruplar arasında ailelerinde DM öyküsü olma durumu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Tablo 8. Kontrol ve GDM Gruplarının Ailesinde DM öyküsü olması durumlarına göre dağılımı ($\chi^2=8,6$ $p=0,003$)

	GDM	KONTROL	TOPLAM
Ailesinde DM Öyküsü Olan	13	4	17
Ailesinde DM Öyküsü Olmayan	21	37	58
Toplam	34	41	75

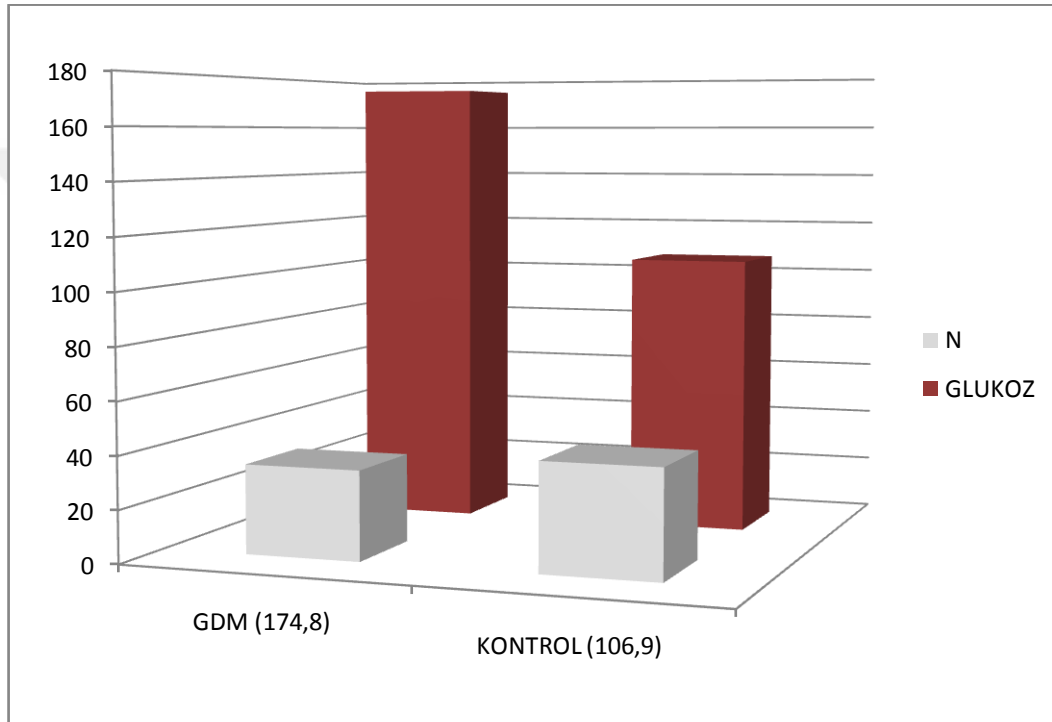


Şekil 10. Kontrol ve GDM Gruplarının Ailesinde DM Öyküsü Olması Durumlarına Göre Dağılımı

GDM grubunda glukoz düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek çıktığı Tablo 9 ile Şekil 11’de görüldüğü gibi tespit edilmiştir ($p<0.05$). GDM’li gebelerin serum glukoz düzeyi ortalama 174,8 iken Kontrol grubundaki gebelerin ortalaması 106,9’dur.

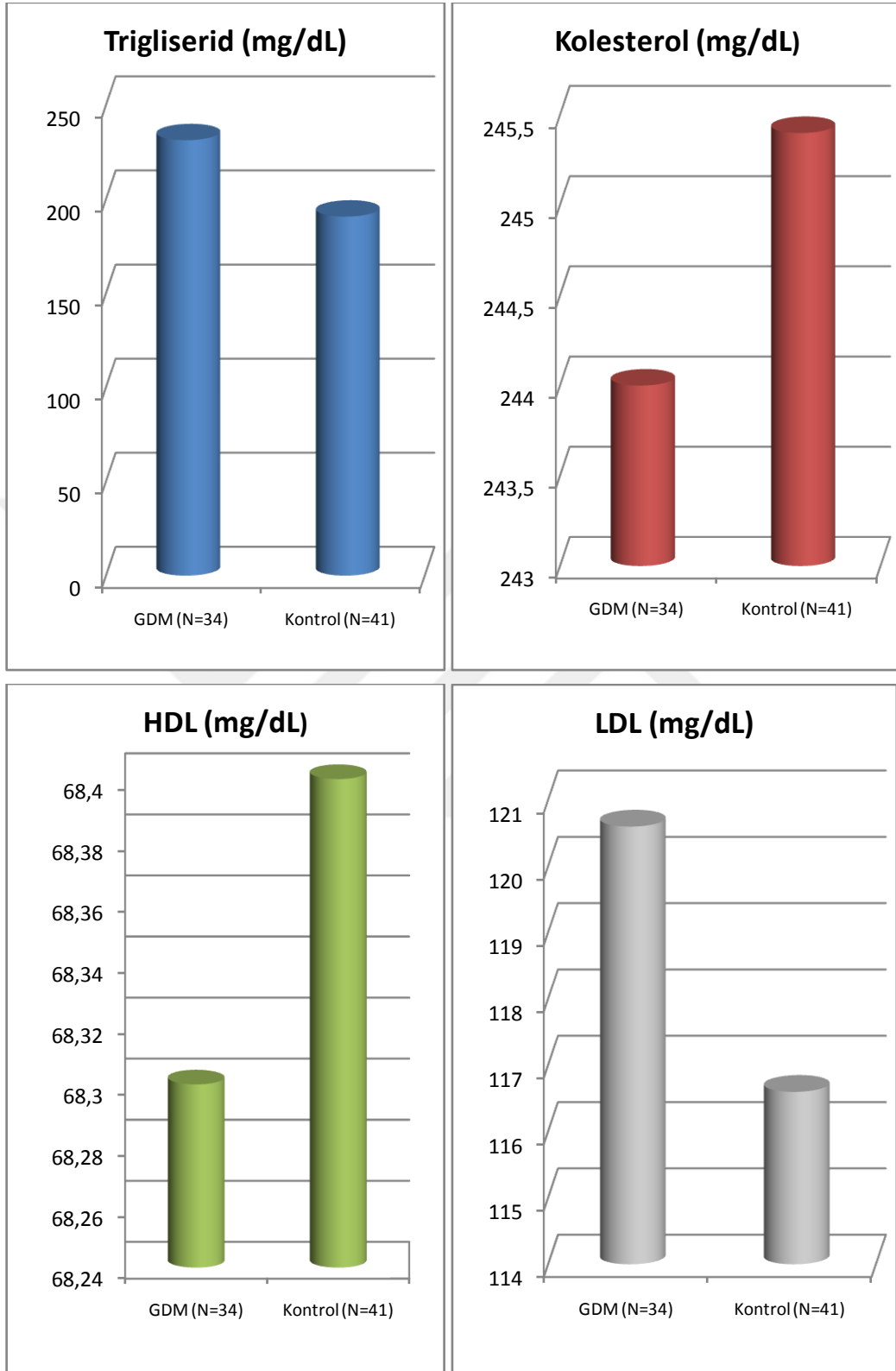
Tablo 9. Kontrol ve GDM Gruplarının Serum Glukoz Düzeylerine Göre Dağılımı

	N	ORT.±SS	P
GDM	34	174,8±35,8	0,001
Kontrol	41	106,9±18,4	



Şekil 11. Kontrol ve GDM Gruplarının Serum Glukoz Düzeylerine Göre Dağılımı

Çalışma ve kontrol grupları Tablo 10 ve Şekil 12’de gösterildiği üzere, serum lipit düzeyleri açısından karşılaştırıldığında trigliserid değeri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı iken ($p < 0,05$), diğer parametreler olan kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol açısından gruplar arasında istatistiksel fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).



Şekil 12. Kontrol ve GDM Gruplarının Serum Lipit Düzeylerine Göre Dağılımı

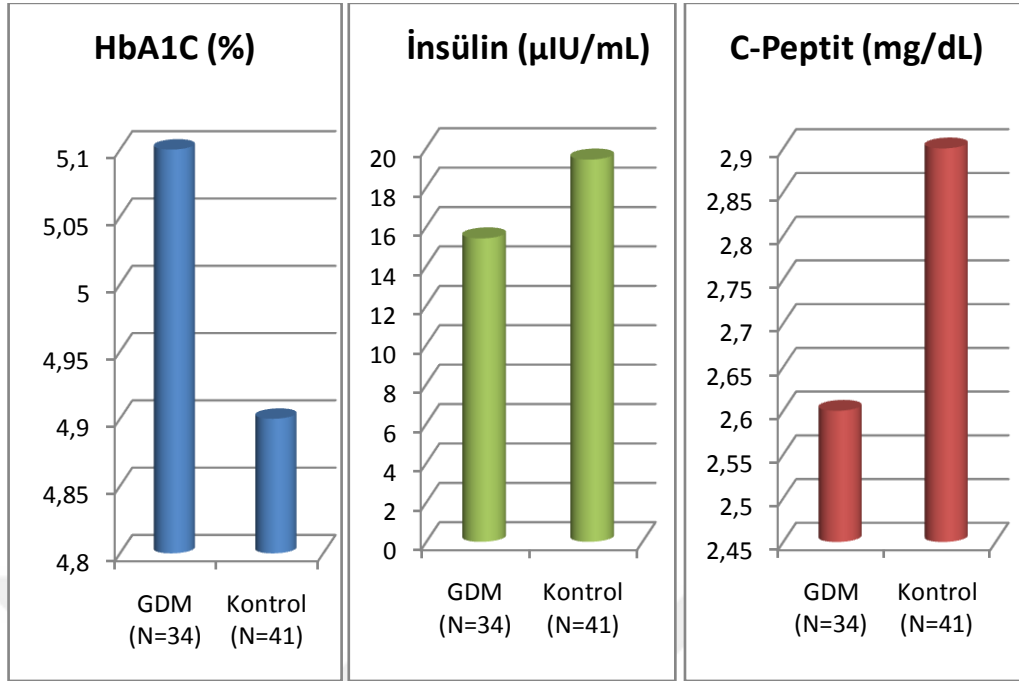
Tablo 10. Kontrol ve GDM Gruplarının Serum Lipit Düzeylerine Göre Dağılımı

	GDM (N=34)	Kontrol (N=41)	P
Kolesterol (mg/dL)	244±45,2	245,4±49	0,779
HDL Kolesterol (mg/dL)	68,3±24,5	68,4±16,2	0,98
LDL Kolesterol (mg/dL)	120,6±30,8	116,6±29	0,567
Trigliserid (mg/dL)	231,4±83,9	190,8±73,9	0,031

Çalışmamıza katılan GDM ve kontrol grupları arasında Tablo 11 ve Şekil 13’ de görüldüğü gibi HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık tespit edildi ($p<0,05$), İnsülin ve C-Peptit düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 11. Kontrol ve GDM Gruplarının HbA1c, İnsülin ve C-Peptid Düzeylerine Göre Dağılımı

	GDM (N=34)	Kontrol (N=41)	P
HbA1C (%)	5,1±0,4	4,9±0,3	0,024
İnsülin (μ IU/mL)	15,4±11,6	19,4±15,9	0,377
C-Peptit (mg/dL)	2,6±1,5	2,9±1,9	0,543

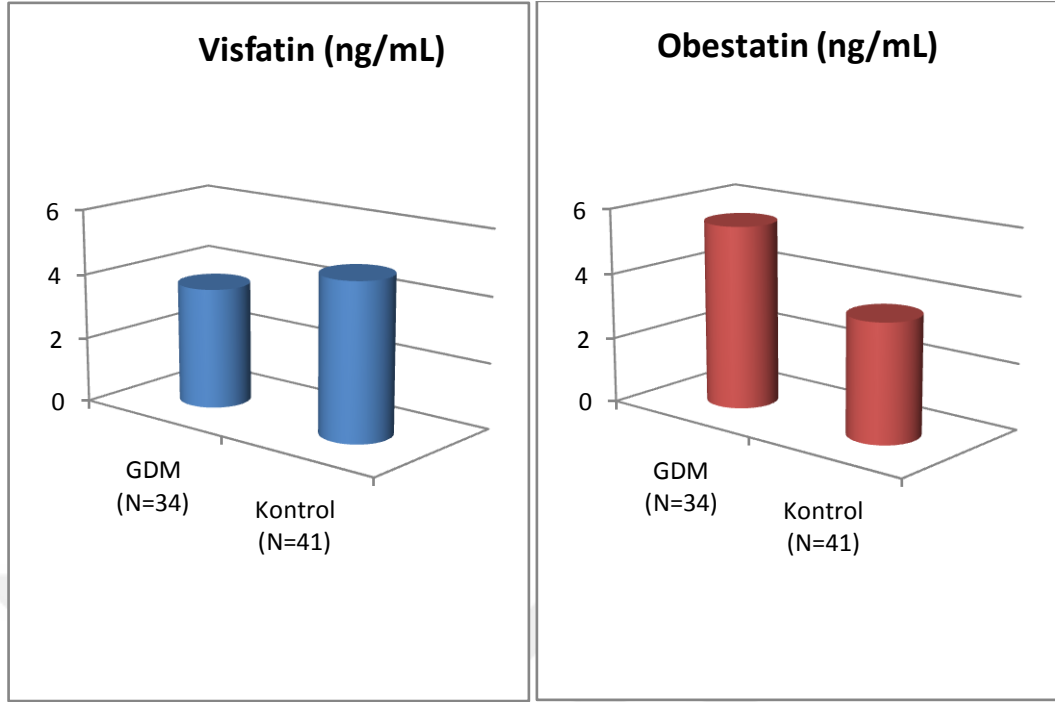


Şekil 13. Kontrol ve GDM Gruplarının HbA1C, İnsülin ve C-Peptid Düzeylerine Göre Dağılım Grafiği

Tablo 12 ve Şekil 14’ de görüldüğü gibi GDM grubu ile Kontrol grubu karşılaştırıldığında Visfatin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamışken ($p>0,05$), Obestatin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Tablo 12. Kontrol ve GDM Gruplarının Visfatin ve Obestatin Düzeylerine Göre Dağılımı

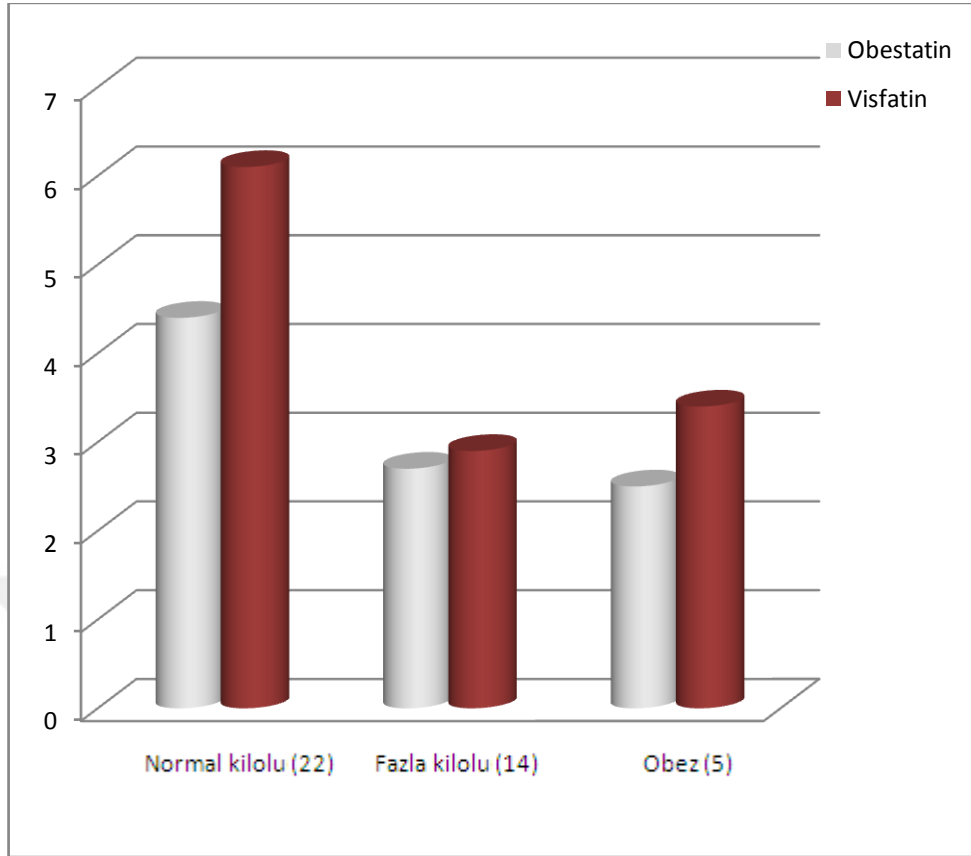
	GDM (N=34)	Kontrol (N=41)	P
Visfatin (ng/mL)	3,7±8,3	4,8±8,6	0,631
Obestatin (ng/mL)	5,6±3,9	3,6±1,8	0,004



Şekil 14 . Kontrol ve GDM Gruplarının Visfatin ve Obestatin Düzeylerine Göre Grafiği

Tablo 13 ve Şekil 15’de; BKİ’ye göre, kontrol grubunun normal kiloluların, fazla kiloluların ve obez gebelerin obestatin düzeyleri aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p < 0,05$). Bu durum kilo artışı oldukça obestatin değerinin düştüğü bilgisini bize vermektedir. Visfatin açısından normal kilolular, fazla kilolular ve obez gebeler birbirleriyle karşılaştırılmış fakat bir allamlılık tespit edilememiştir ($p > 0,05$).

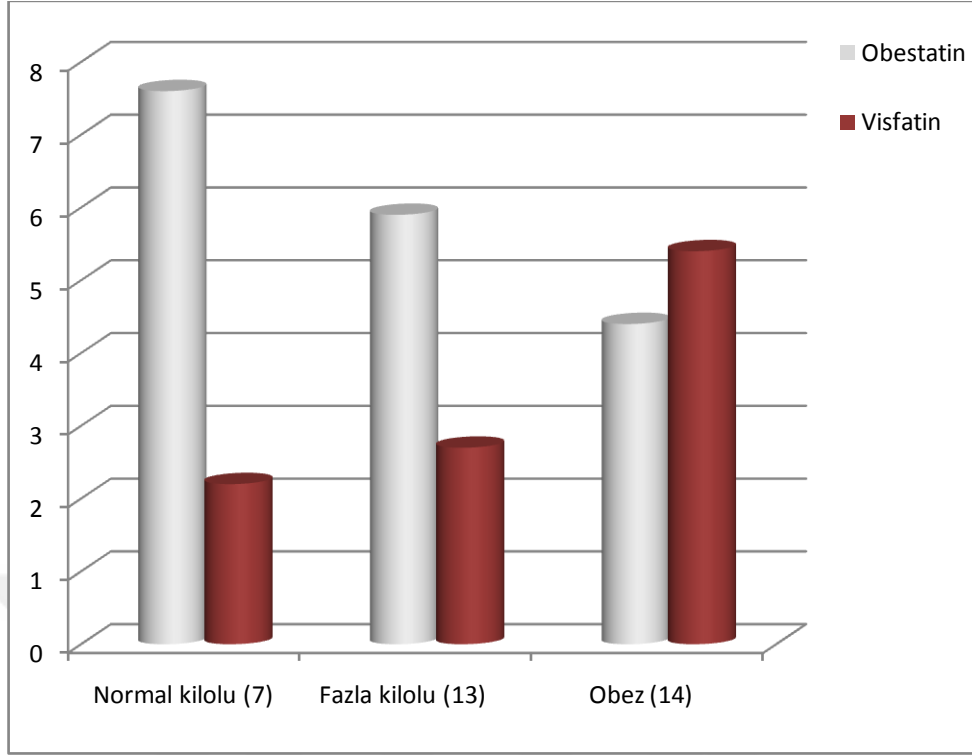
BKİ’ye göre Tablo 14 ve Şekil 16’ da görüldüğü gibi, GDM’li gebelerde visfatin ve obedatin düzeyi ilişkisinde, normal kilolu, fazla kilolu ve obez gebelerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p > 0,05$).



Şekil 15. BKİ'ye göre Kontrol Grubunun Visfatin ve Obestatin Düzeyleri İlişkisi

Tablo 13. BKİ'ye göre Kontrol Grubunun Visfatin ve Obestatin Düzeyleri İlişkisi

	N	Ort. ± SS		p
Obestatin	Normal kilolu 22	4,4 ± 1,7	Fazla kilolu	0,003
			Obez	0,014
	Fazla kilolu 14	2,7 ± 1,6	Normal kilolu	0,003
			Obez	0,756
	Obez 5	2,5 ± 0,5	Normal kilolu	0,014
			Fazla kilolu	0,756
Visfatin	Normal kilolu 22	6,1 ± 11,4	Fazla kilolu	0,287
			Obez	0,533
	Fazla kilolu 14	2,9 ± 2,7	Normal kilolu	0,287
			Obez	0,913
	Obez 5	3,4 ± 4,8	Normal kilolu	0,533
			Fazla kilolu	0,913



Şekil 16. BKİ' ye göre GDM' lilerin Visfatin ve Obestatin Düzeyleri İlişkisi

Tablo 14. BKİ'ye göre GDM' lilerin Visfatin ve Obestatin Düzeyleri İlişkisi

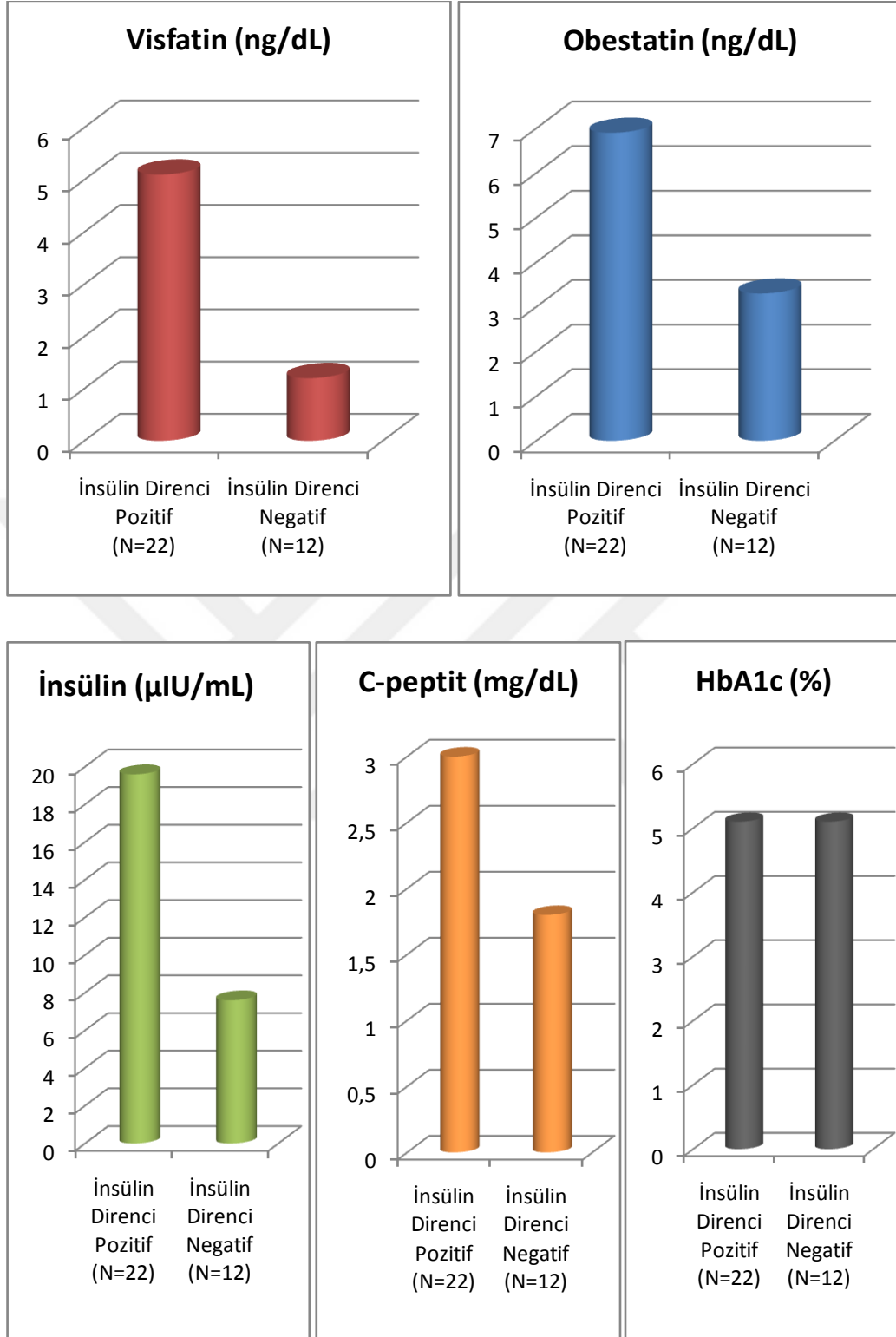
	N	Ort. ± SS		p
Obestatin	Normal kilolu 7	7,6 ± 6,1	Fazla kilolu	0,357
			Obez	0,078
	Fazla kilolu 13	5,9 ± 3,1	Normal kilolu	0,357
			Obez	0,299
	Obez 14	4,4 ± 3,1	Normal kilolu	0,078
			Fazla kilolu	0,299
Visfatin	Normal kilolu 7	2,2 ± 2,7	Fazla kilolu	0,888
			Obez	0,416
	Fazla kilolu 13	2,7 ± 2,1	Normal kilolu	0,888
			Obez	0,419
	Obez 14	5,4 ± 12,8	Normal kilolu	0,416
			Fazla kilolu	0,419

Tablo 15. İnsülin direnci gelişen ve insülin direnci gelişmeyen GDM'li gebelerin visfatin, obestatin, insülin, C-peptid ve HbA1c arasındaki ilişki analizi.

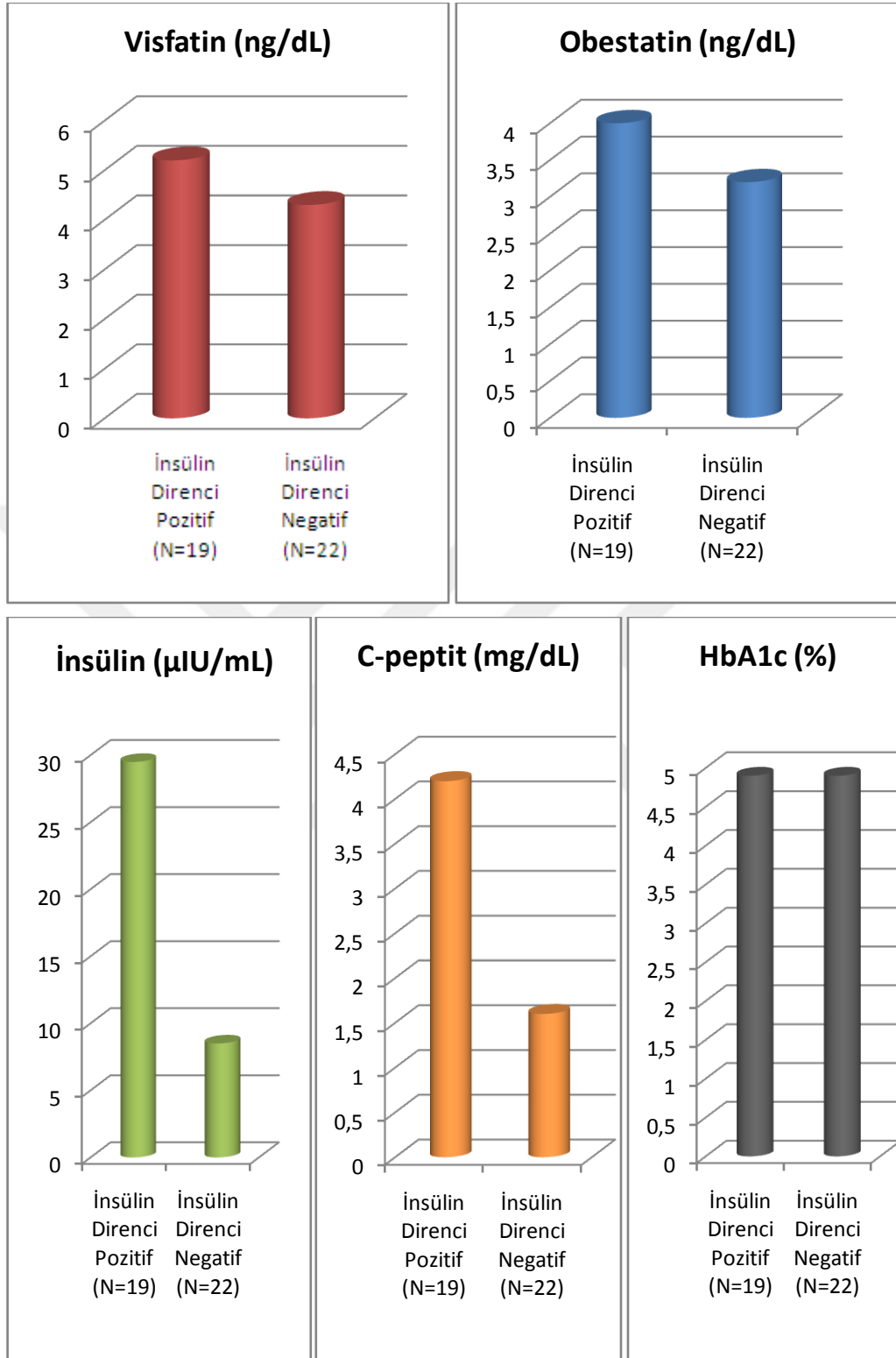
	İnsülin Direnci Pozitif		İnsülin Direnci Negatif		P
	N	Ort.± SS	N	Ort.± SS	
Obestatin	22	6,9±4,4	12	3,3±0,8	0,008
Visfatin	22	5,1±10,1	12	1,2±1,6	0,196
İnsülin	22	19,6±12,4	12	7,6±2,5	0,003
C-peptit	22	3,0±1,7	12	1,8±0,3	0,029
HbA1C	22	5,1±0,4	12	5,1±0,3	0,616

Tablo 16. İnsülin direnci gelişen ve insülin direnci gelişmeyen sağlıklı gebelerin visfatin, obestatin, insülin, C-peptit ve HbA1c arasındaki ilişki analizi.

	İnsülin Direnci Pozitif		İnsülin Direnci Negatif		P
	N	Ort.± SS	N	Ort.± SS	
Obestatin	19	4,0±2,0	22	3,2±1,4	0,165
Visfatin	19	5,2±11,0	22	4,3±6,2	0,748
İnsülin	19	29,5±17,4	22	8,5±3,0	0,001
C-peptit	19	4,2±2,0	22	1,6±0,4	0,001
HbA1C	19	4,9±0,3	22	4,9±0,3	0,951



Şekil 17. İnsülin Direnci Gelişen ve İnsülin Direnci Gelişmeyen GDM'li Gebelerin Visfatin, Obestatin, İnsülin, C-peptit ve HbA1C Arasındaki Analiz



Şekil 18. İnsülin Direnci Gelişen ve İnsülin Direnci Gelişmeyen Sağlıklı Gebelerin Visfatin, Obestatin, İnsülin, C-peptit ve HbA1C Arasındaki Analiz

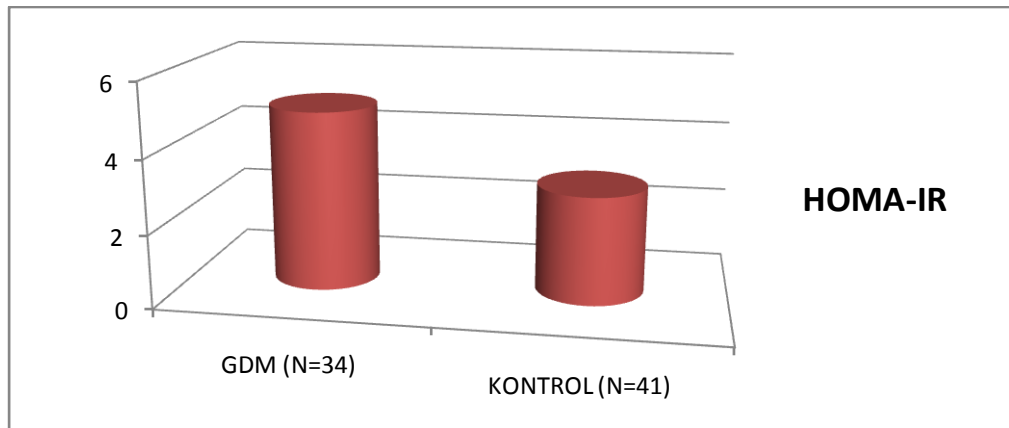
Tablo 15 ve Şekil 17’ de görüldüğü gibi insülin direnci gelişen ve insülin direnci gelişmeyen GDM’ li bireylerdeki visfatin, obestatin, C-peptid, insülin, ve HbA1c arasındaki ilişki analizi sonucu obestatin ($p<0.05$), insülin ($p<0,05$) ve c-peptid ($p<0,05$) parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

İnsülin direnci pozitif ve insülin direnci negatif olan sağlıklı gebelerdeki (Tablo 16, Şekil 18); visfatin, obestatin, insülin, C-peptid ve HbA1c arasındaki ilişki analizi sonucu insülin ($p<0,05$) ve c-peptid ($p<0,05$) parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Tablo 17 ve Şekil 19’ de görüldüğü gibi GDM grubundaki gebelerin HOMA-IR değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 17. HOMA-IR Değerinin gdm ve kotrol grubu ilişkisi

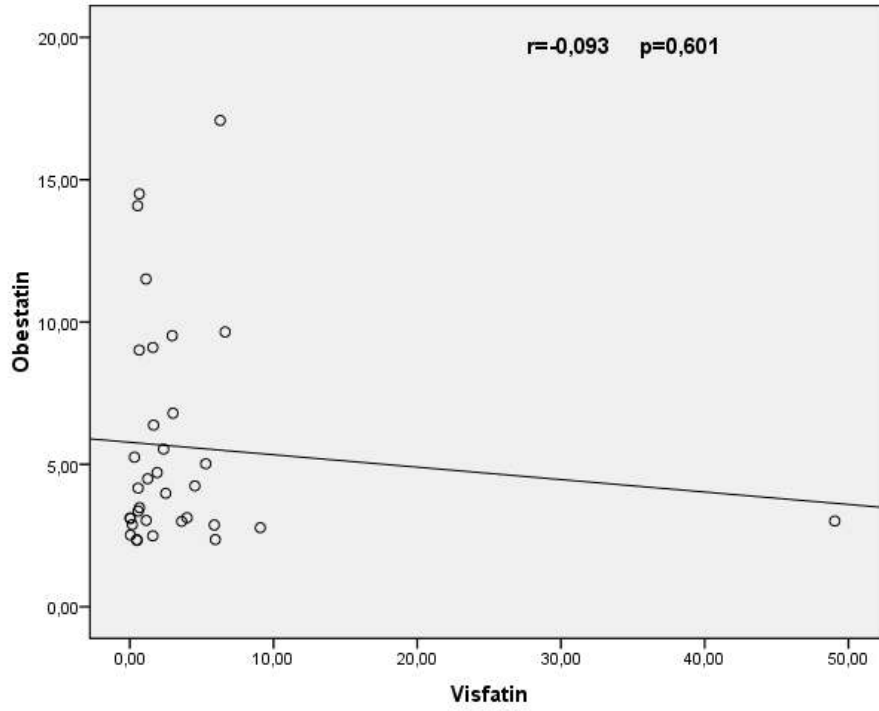
HOMA-IR	N	Ort. $\pm$ SS	P
GDM	34	4,91 $\pm$ 3,64	0,02
KONTROL	41	2,94 $\pm$ 2,19	



Şekil 19. HOMA-IR değerinin gdm ve kotrol grubu grafiği.

Tablo 18. GDM'li Bireylerin Obestatin ve Visfatin Düzeyleri Arasındaki İlişki

	r	p
Obestatin	- 0,093	0,601
Visfatin		

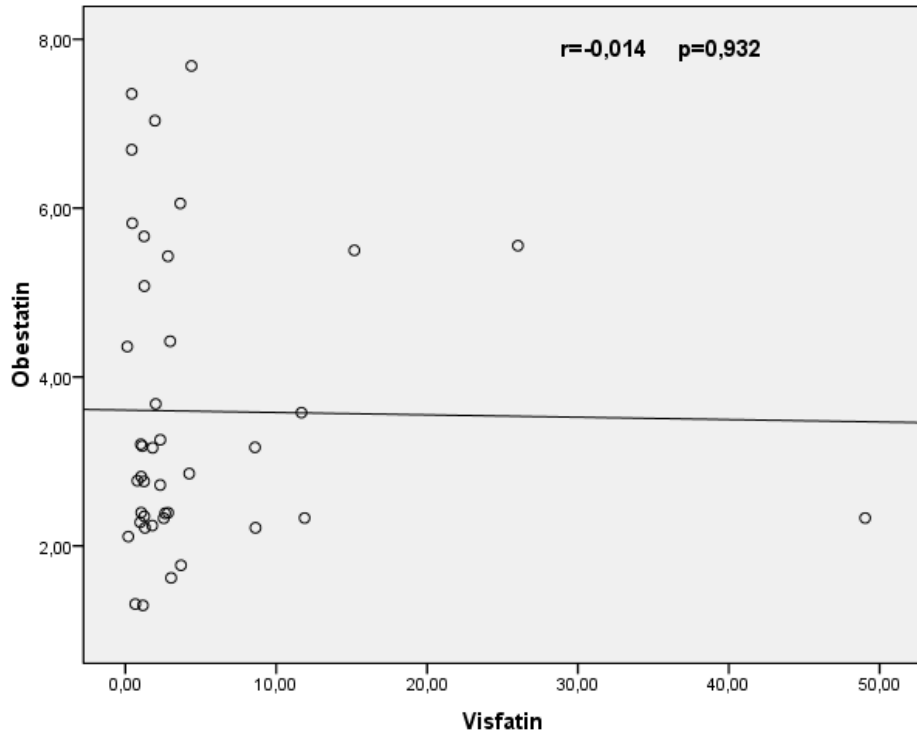


Şekil 20. GDM Grubundaki Bireylerin Visfatin Düzeyleri İle Obestatin Düzeyleri Arasındaki İlişki

Tablo 18 ile Şekil 20' ye göre; GDM grubundaki bireylerin visfatin düzeyleri ile obestatin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan ($p > 0,05$), negatif yönlü çok zayıf ilişki bulunmaktadır ($r = - 0,093$).

Tablo 19. Kontrol Grubundaki Bireylerin Obestatin ve Visfatin Düzeyleri Arasındaki İlişki

	r	p
Obestatin	- 0,014	0,932
Visfatin		



Şekil 21. Kontrol Grubundaki Bireylerin Obestatin ve Visfatin Düzeyleri Arasındaki İlişki

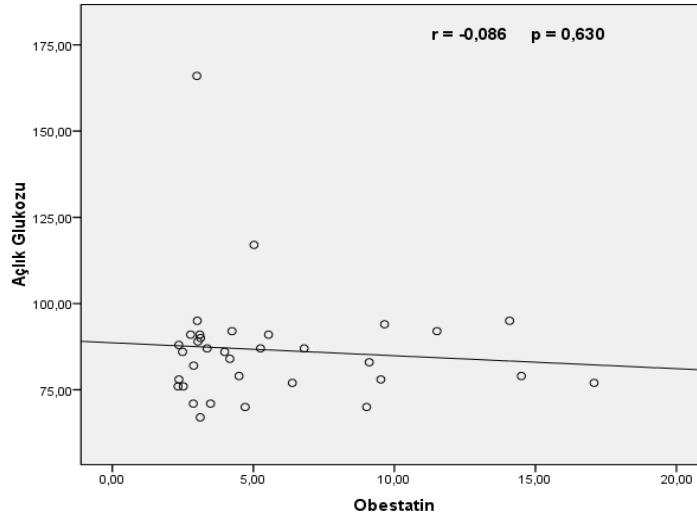
Tablo 19 ile Şekil 21' e göre; kontrol grubundaki gebelerin visfatin düzeyleri ile obestatin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan ($p > 0.05$), negatif yönlü çok zayıf ilişki bulunmaktadır ($r = - 0.014$).

Tablo 20. GDM Grubundaki Bireylerin Obestatin Düzeyleri İle Çalışma Parametreleri Arasındaki İlişkisi

	Açlık Glukozu	Kolesterol	Trigliserit	HDL-C	LDL-C	HbA1c	C-peptid	İnsülin	HOMA-IR
r	-0,086	0,233	0,168	0,205	0,006	-0,143	-0,069	0,017	-0,150
Obestatin p	0,630	0,185	0,343	0,244	0,972	0,436	0,732	0,922	0,396
N	34	34	34	34	34	34	34	34	34

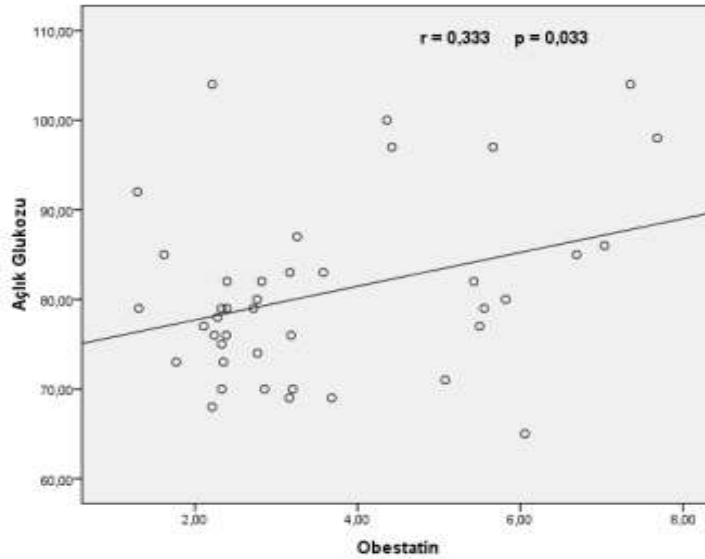
Tablo 21. Kontrol Grubundaki Gebelerin Obestatin Düzeyleri İle Çalışma Parametreleri Arasındaki İlişkisi

	Açlık Glukozu	Kolesterol	Trigliserit	HDL-C	LDL-C	HbA1c	C-peptid	İnsülin	HOMA-IR
r	0,333	-0,033	-0,120	-0,148	-0,064	-0,181	0,272	0,296	0,411
Obestatin p	0,033	0,837	0,453	0,357	0,690	0,271	0,099	0,060	0,008
N	41	41	41	41	41	41	41	41	41



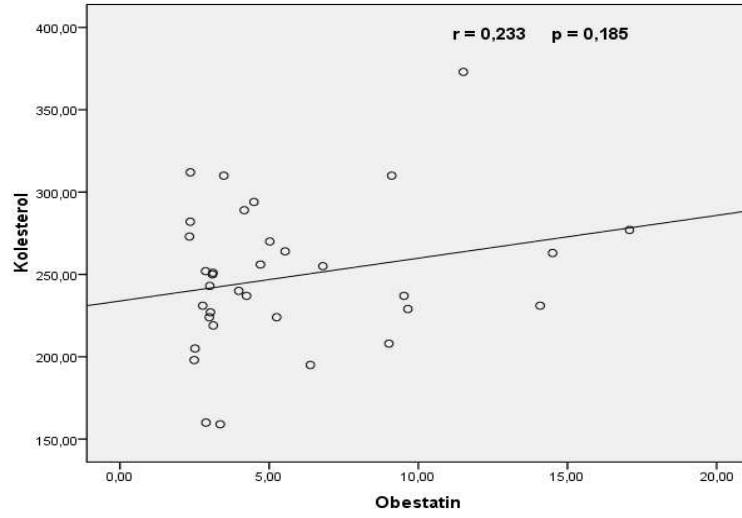
Şekil 22. GDM’li Bireylerin “Açlık Glukoz ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 20 ve Şekil 22’de görüldüğü gibi; GDM’li bireylerde “Açlık Glukozu ve Obestatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönlü çok zayıf bir ilişki tespit edilmiştir ($r = - 0,084$, $p > 0,05$).



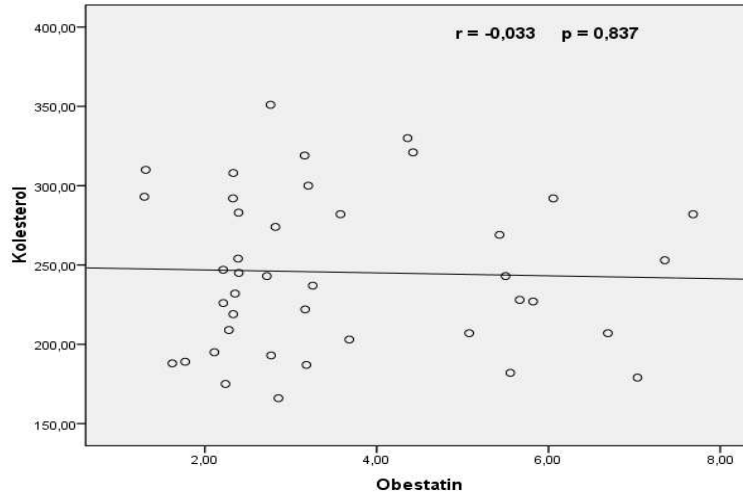
Şekil 23. Kontrol Grubundaki Gebelerin “Açlık Glukoz ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 21 ve Şekil 23’e göre; kontrol grubundaki gebelerde “Açlık Glukozu ve Obestatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olan pozitif yönlü zayıf bir ilişki tespit edilmiştir ($r = 0,333$, $p < 0,05$).



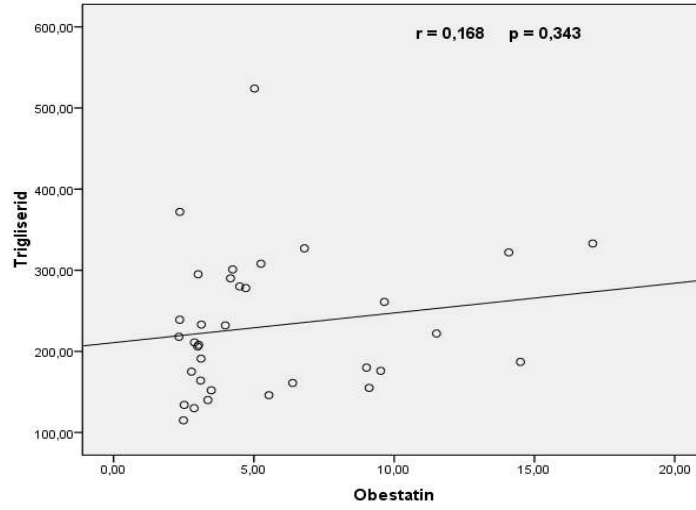
Şekil 24. GDM’li Bireylerin “Kolesterol ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 20 ve Şekil 24’e göre; GDM’li bireylerde “Kolestrol ile Obestatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki vardır ($r = 0,233$, $p > 0,05$).



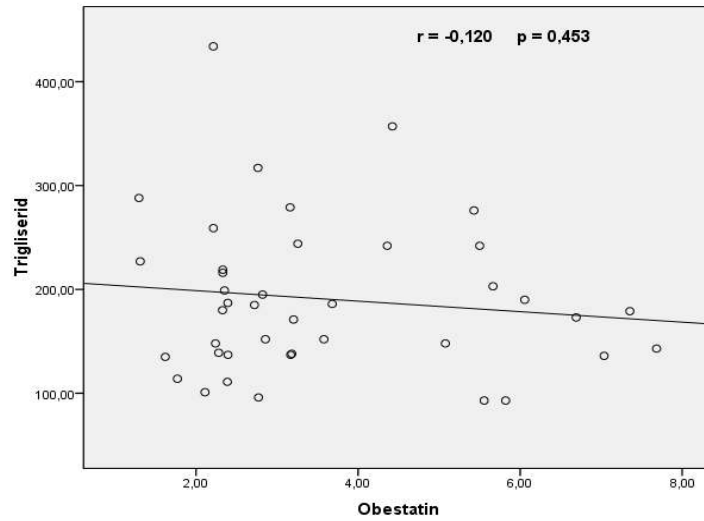
Şekil 25. Kontrol Grubundaki Gebelerin “Kolesterol ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 21 ve Şekil 25’e göre; kontrol grubundaki gebelerde “Kolesterol ile Obestatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönlü çok zayıf bir ilişki bulunmuştur ($r = - 0,033$, $p > 0,05$).



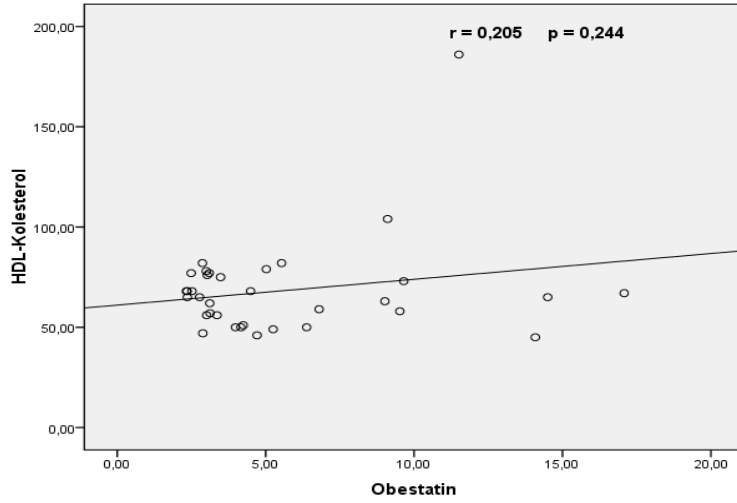
Şekil 26. GDM’li Bireylerin “Trigliserid ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 20 ve Şekil 26’ya göre; GDM’li bireylerde “Trigliserid ile Obestatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki vardır ($r = 0,168$, $p > 0,05$).



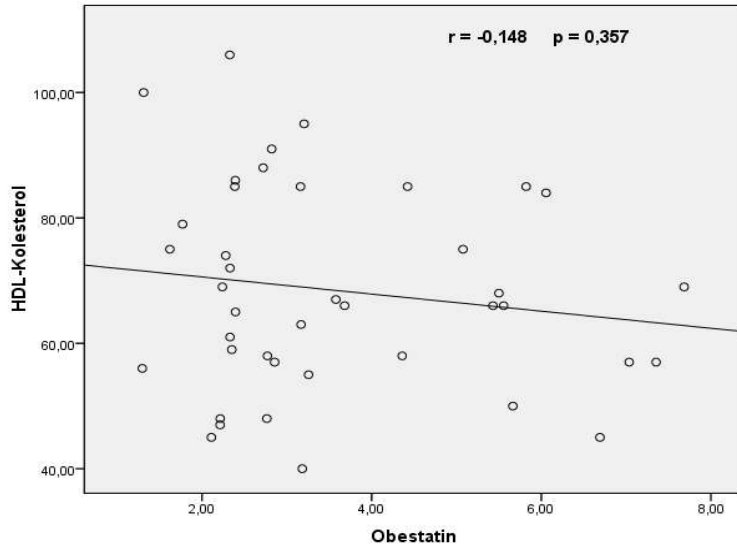
Şekil 27. Kontrol Grubundaki Gebelerin “Trigliserid ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 21 ve Şekil 27’ye göre; kontrol grubundaki gebelerde “Trigliserid ile Obestatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönlü çok zayıf bir ilişki bulunmuştur ($r = - 0,120$, $p > 0,05$).



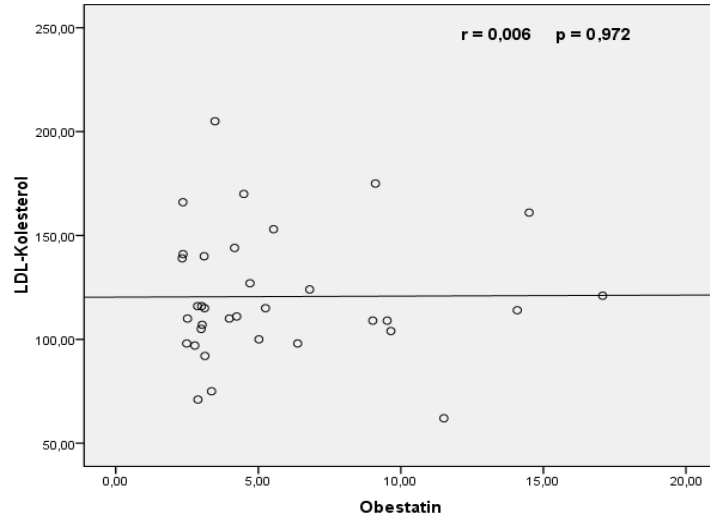
Şekil 28. GDM’li Bireylerin “HDL-Kolesterol ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 20 ve Şekil 28’e göre; GDM’li bireylerde “HDL-Kolesterol ile Obestatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki vardır ($r = 0,205$, $p > 0,05$).



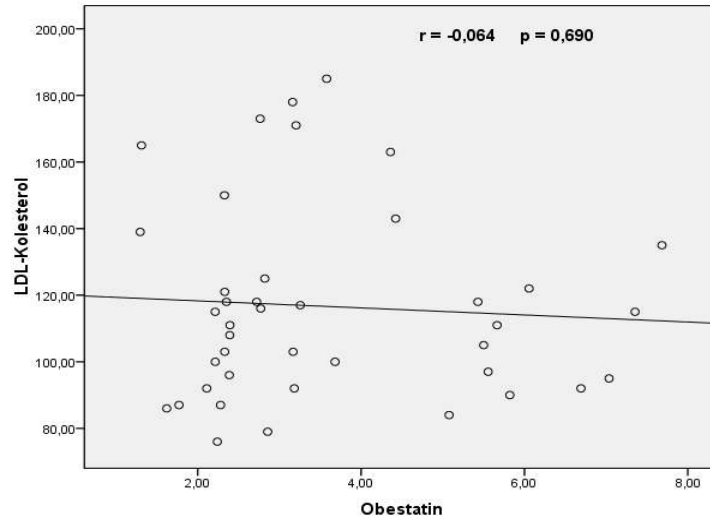
Şekil 29. Kontrol Grubundaki Gebelerin “HDL-Kolesterol ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 21 ve Şekil 29’a göre; kontrol grubundaki gebelerde “HDL-Kolesterol ile Obestatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönlü çok zayıf bir ilişki bulunmuştur ($r = -0,148$, $p > 0,05$).



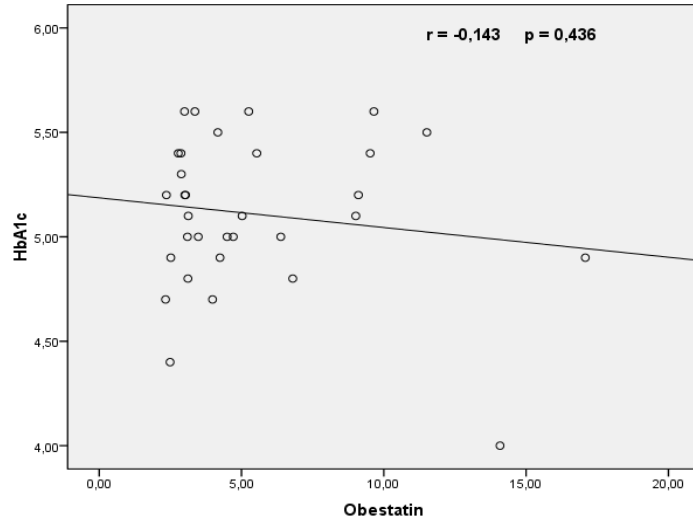
Şekil 30. GDM’li Bireylerin “LDL-Kolesterol ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 20 ve Şekil 30’a göre; GDM’li bireylerde “LDL-Kolesterol ile Obestatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki vardır ($r = 0,006$, $p > 0,05$).



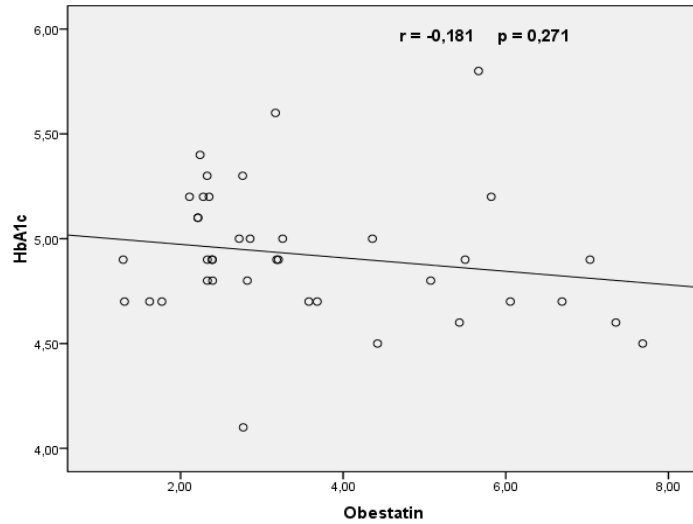
Şekil 31. Kontrol Grubundaki Gebelerin “LDL-Kolesterol ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 21 ve Şekil 31’e göre; kontrol grubundaki gebelerde “LDL-Kolesterol ile Obestatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönlü çok zayıf bir ilişki bulunmuştur ($r = - 0,064$, $p > 0,05$).



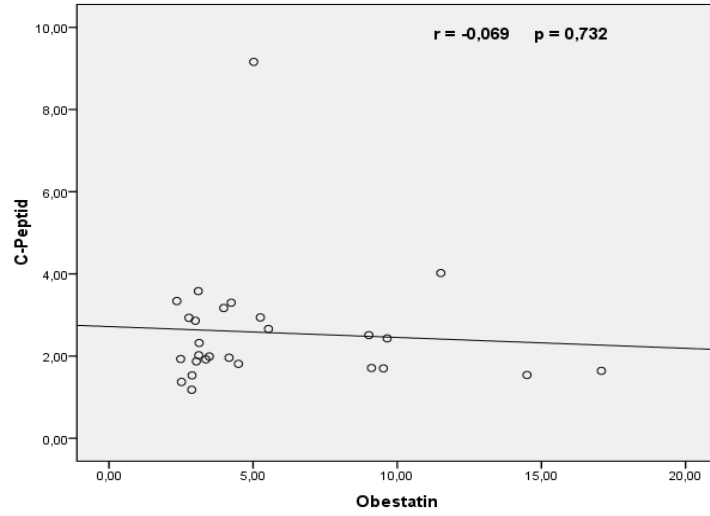
Şekil 32. GDM’li Bireylerin “HbA1c ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 20 ve Şekil 32’ye göre; GDM’li bireylerde “HbA1c ile Obestatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönlü çok zayıf bir ilişki vardır ($r = -0,143$, $p > 0,05$).



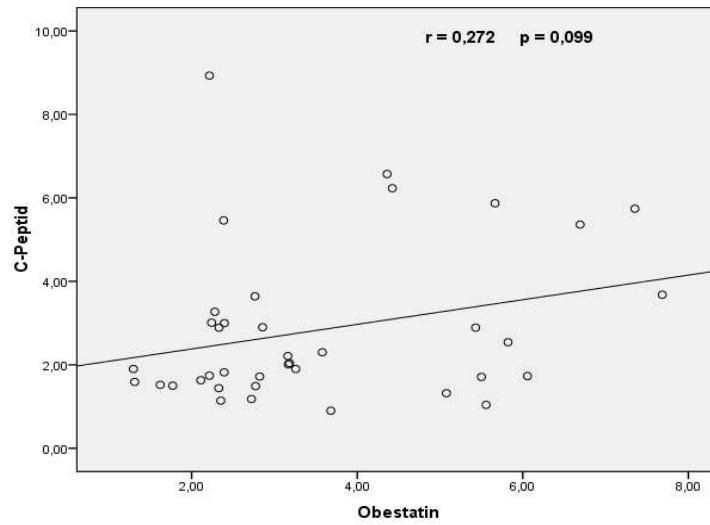
Şekil 33. Kontrol Grubundaki Gebelerin “HbA1c ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 21 ve Şekil 33’e göre; kontrol grubundaki gebelerde “HbA1c ile Obestatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönlü çok zayıf bir ilişki bulunmuştur ($r = -0,181$, $p > 0,05$).



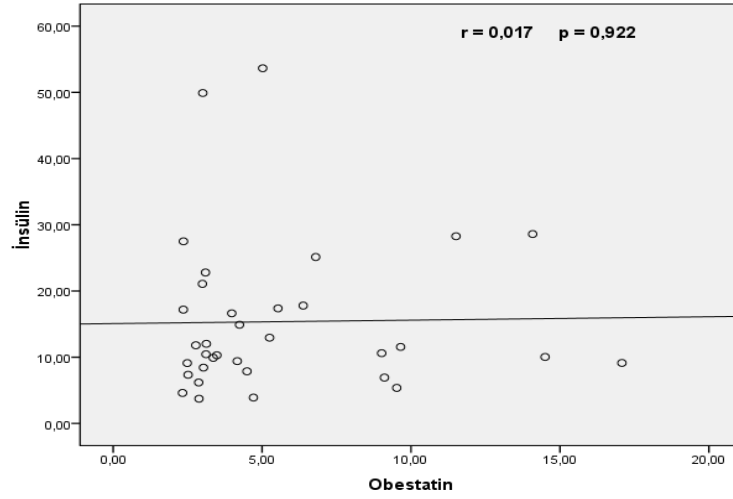
Şekil 34. GDM’li Bireylerin “C-Peptid ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 20 ve Şekil 34’e göre; GDM’li bireylerde “C-Peptid ile Obestatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönlü çok zayıf bir ilişki vardır ($r = -0,069$, $p > 0,05$).



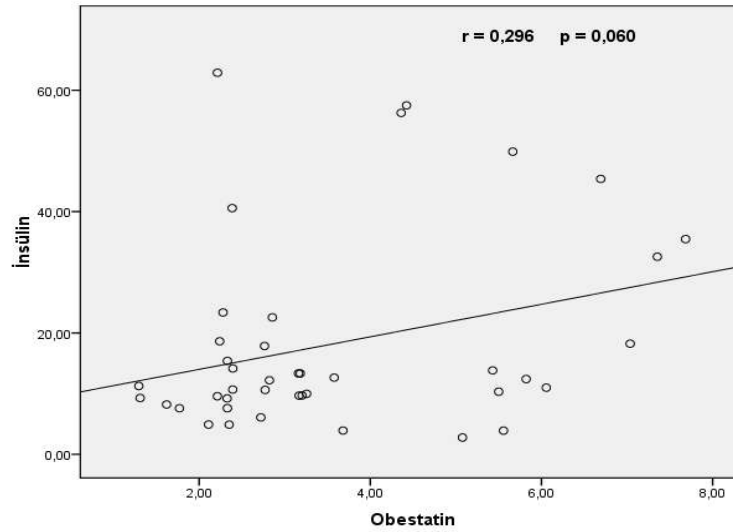
Şekil 35. Kontrol Grubundaki Gebelerin “C-Peptid ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 21 ve Şekil 35’e göre; kontrol grubundaki gebelerde “C-Peptid ile Obestatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönlü zayıf bir ilişki bulunmuştur ($r = 0,272$, $p > 0,05$).



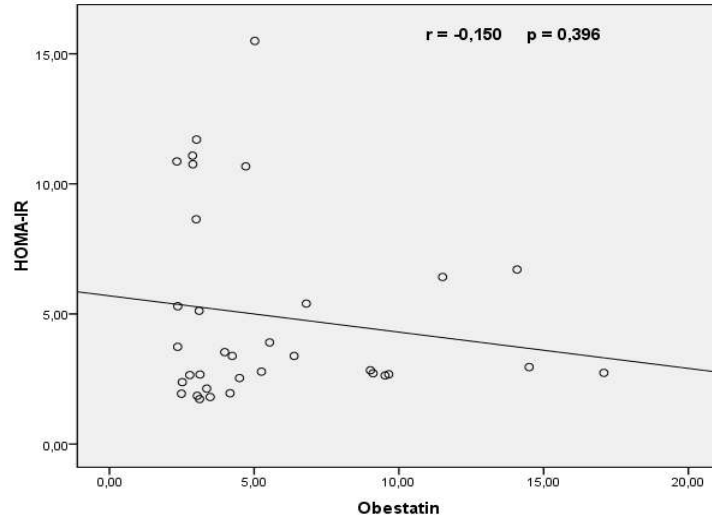
Şekil 36. GDM’li Bireylerin “İnsülin ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 20 ve Şekil 36’ya göre; GDM’li bireylerde “İnsülin ile Obestatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki vardır ($r = 0,017$, $p > 0,05$).



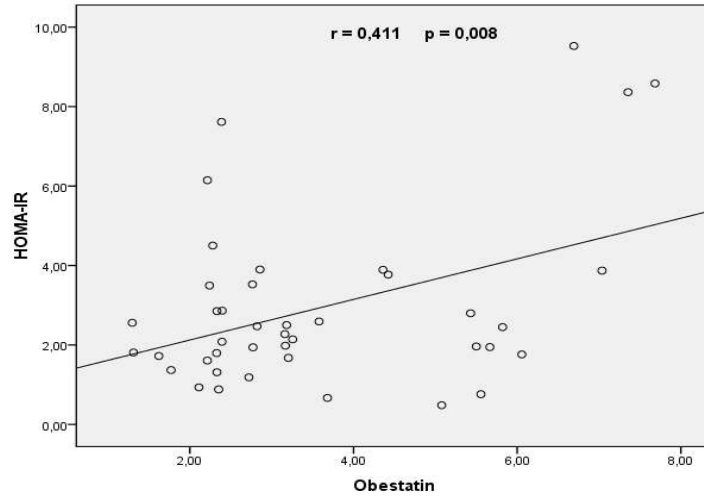
Şekil 37. Kontrol Grubundaki Gebelerin “İnsülin ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 21 ve Şekil 37’ye göre; kontrol grubundaki gebelerde “İnsülin ile Obestatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönlü zayıf bir ilişki bulunmuştur ($r = 0,296$, $p > 0,05$).



Şekil 38. GDM’li Bireylerin “Homa-IR ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 20 ve Şekil 38’e göre; GDM’li bireylerde “Homa-IR ile Obestatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönlü çok zayıf bir ilişki vardır ($r = -0,150$, $p > 0,05$).



Şekil 39. Kontrol Grubundaki Gebelerin “Homa-IR ile Obestatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

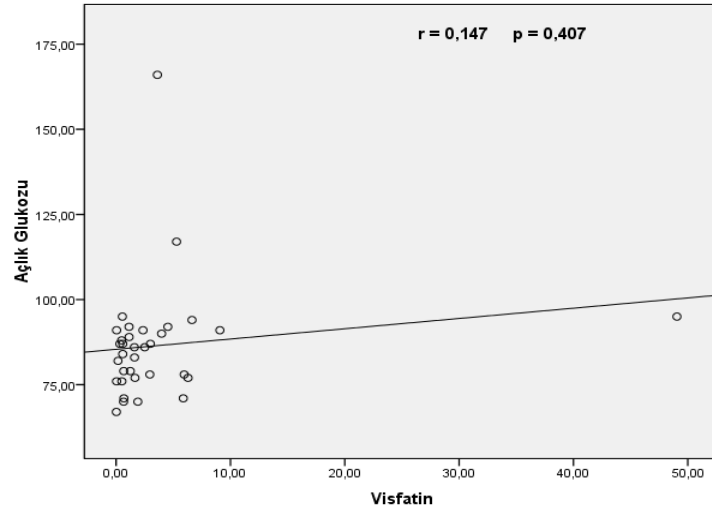
Tablo 21 ve Şekil 39’a göre; kontrol grubundaki gebelerde “Homa-IR ile Obestatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olan pozitif yönlü zayıf bir ilişki bulunmuştur ($r = 0,411$, $p < 0,05$).

Tablo 22. GDM Grubundaki Bireylerin Visfatin Düzeyleri İle Çalışma Parametreleri Arasındaki İlişkisi

	Açlık Glukozu	Kolesterol	Trigliserit	HDL-C	LDL-C	HbA1c	C-peptid	İnsülin	HOMA-IR	
	r	0,147	-0,001	0,212	-0,082	-0,078	0,107	0,223	0,554	0,355
Visfatin	p	0,407	0,995	0,228	0,645	0,660	0,558	0,263	0,001	0,039
	N	34	34	34	34	34	34	34	34	34

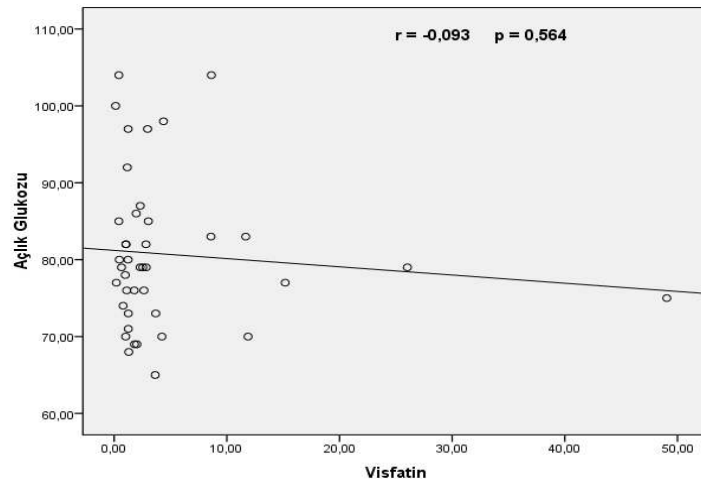
Tablo 23. Kontrol Grubundaki Gebelerin Visfatin Düzeyleri İle Çalışma Parametreleri Arasındaki İlişkisi

	Açlık Glukozu	Kolesterol	Trigliserit	HDL-C	LDL-C	HbA1c	C-peptid	İnsülin	HOMA-IR
	r	-0,093	0,065	-0,021	-0,068	-0,024	-0,054	-0,055	-0,094
Visfatin	p	0,564	0,685	0,898	0,673	0,881	0,743	0,743	0,558
	N	41	41	41	41	41	41	41	41



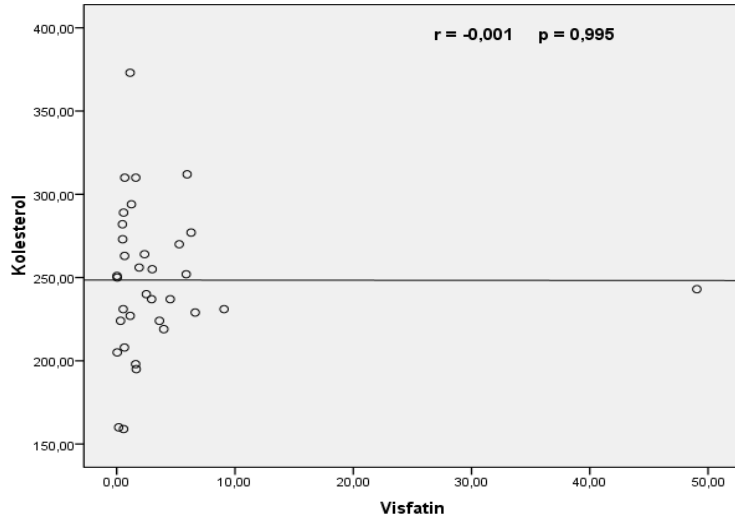
Şekil 40. GDM’li Bireylerin “Açlık Glukoz ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 22 ve Şekil 40’da görüldüğü gibi; GDM’li bireylerde “Açlık Glukozu ve Visfatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki tespit edilmiştir ($r = 0,147$, $p > 0,05$).



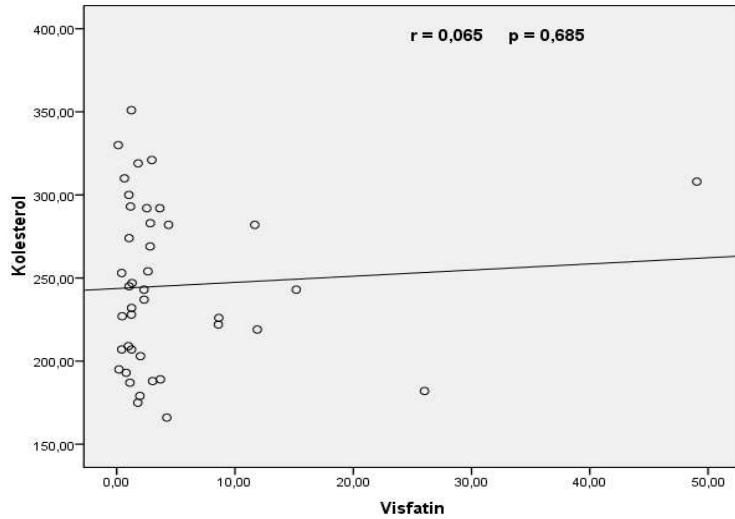
Şekil 41. Kontrol Grubundaki Gebelerin “Açlık Glukoz ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 23 ve Şekil 41’e göre; kontrol grubundaki gebelerde “Açlık Glukozu ve Visfatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönlü çok zayıf bir ilişki tespit edilmiştir ($r = -0,093$, $p > 0,05$).



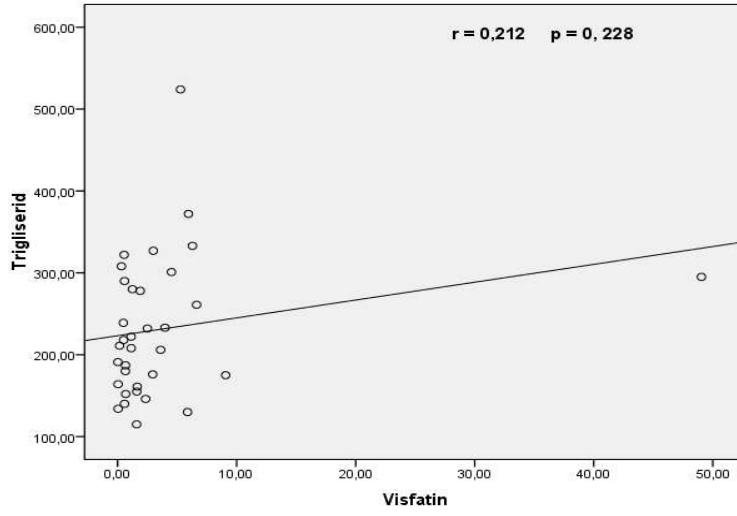
Şekil 42. GDM’li Bireylerin “Kolesterol ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 22 ve Şekil 42’de görüldüğü gibi; GDM’li bireylerde “Kolesterol ve Visfatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönlü çok zayıf bir ilişki tespit edilmiştir ($r = -0,001$, $p > 0,05$).



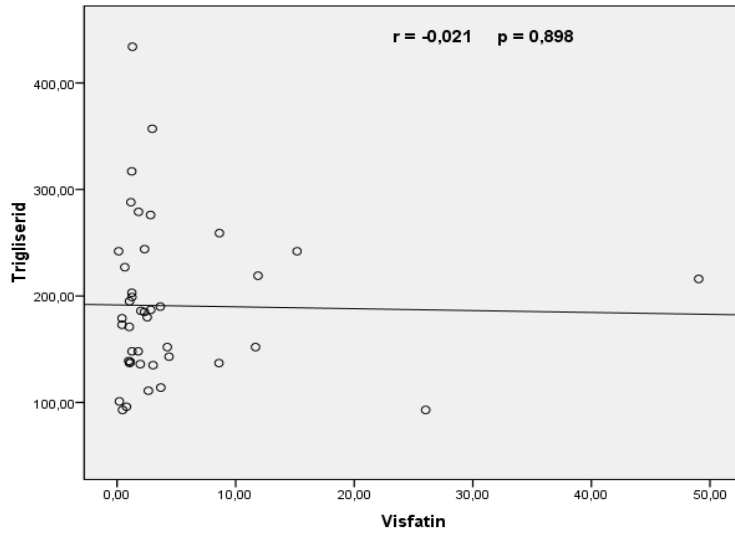
Şekil 43. Kontrol Grubundaki Gebelerin “Kolesterol ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 23 ve Şekil 43’e göre; kontrol grubundaki gebelerde “Kolesterol ve Visfatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki tespit edilmiştir ($r = 0,065$, $p > 0,05$).



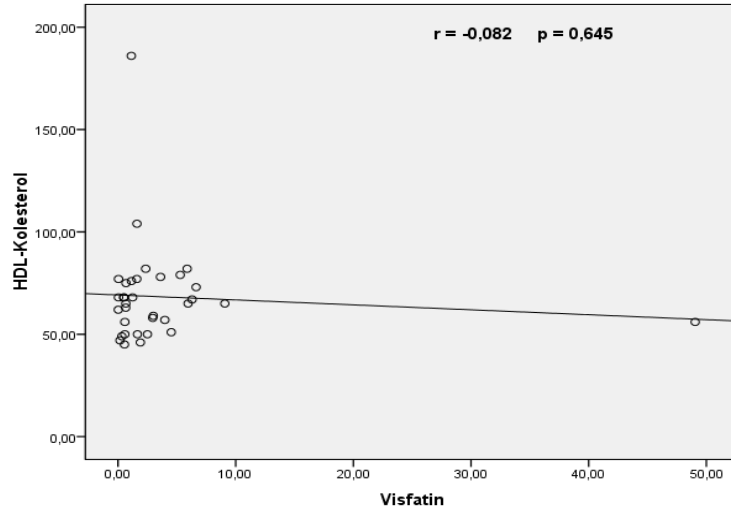
Şekil 44. GDM’li Bireylerin “Trigliserid ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 22 ve Şekil 44’de görüldüğü gibi; GDM’li bireylerde “Trigliserid ve Visfatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki tespit edilmiştir ($r = 0,212$, $p > 0,05$).



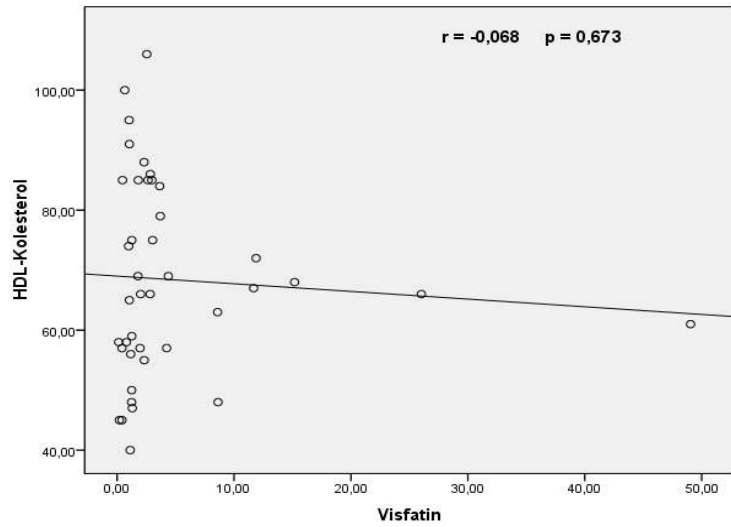
Şekil 45. Kontrol Grubundaki Gebelerin “Trigliserid ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 23 ve Şekil 45’e göre; kontrol grubundaki gebelerde “Trigliserid ve Visfatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan negatif yönlü çok zayıf bir ilişki tespit edilmiştir ($r = -0,021$, $p > 0,05$).



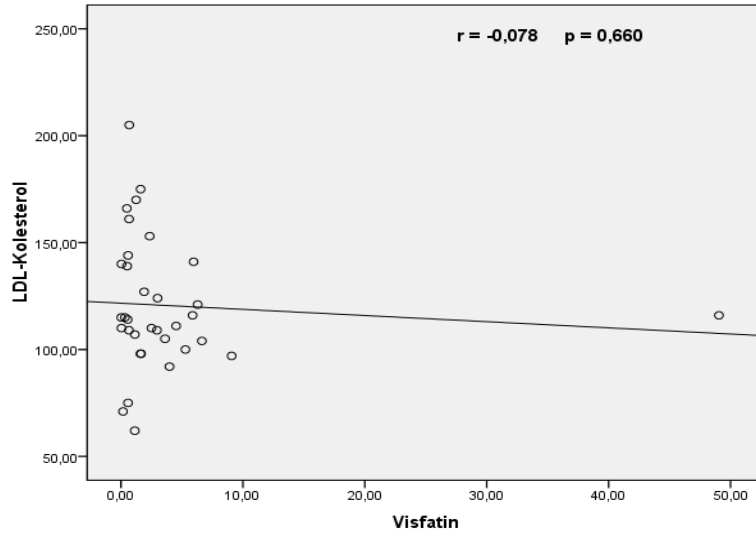
Şekil 46. GDM’li Bireylerin “HDL-Kolesterol ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 22 ve Şekil 46’da görüldüğü gibi; GDM’li bireylerde “Visfatin ve HDL-Kolesterol” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönlü çok zayıf bir ilişki tespit edilmiştir ($r = -0,082$, $p > 0,05$).



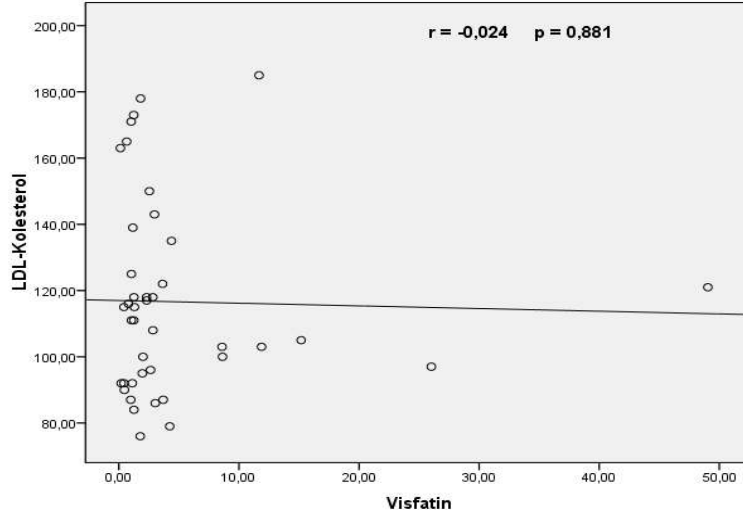
Şekil 47. Kontrol Grubundaki Gebelerin “HDL-Kolesterol ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 23 ve Şekil 47’ye göre; kontrol grubundaki gebelerde “Visfatin ve HDL-Kolesterol” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönlü çok zayıf bir ilişki tespit edilmiştir ($r = -0,068$, $p > 0,05$).



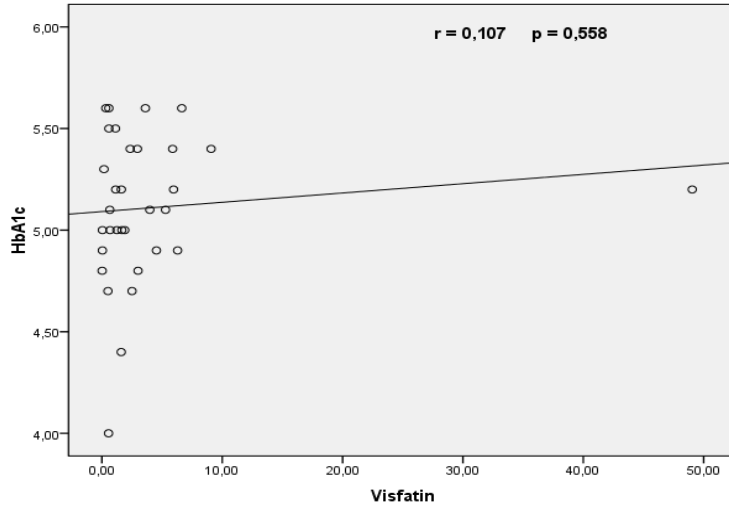
Şekil 48. GDM’li Bireylerin “LDL-Kolesterol ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 22 ve Şekil 48’de görüldüğü gibi; GDM’li bireylerde “Visfatin ve LDL-Kolesterol” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönlü çok zayıf bir ilişki tespit edilmiştir ($r = -0,078$, $p > 0,05$).



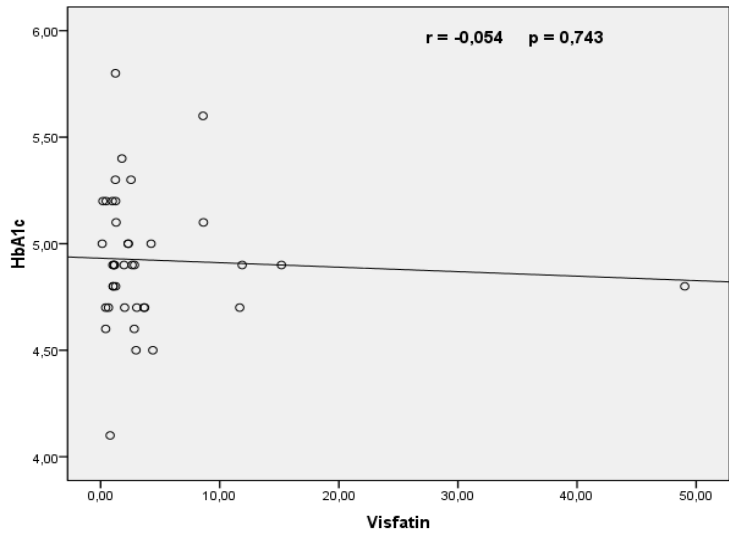
Şekil 49. Kontrol Grubundaki Gebelerin “LDL-Kolesterol ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 23 ve Şekil 49’a göre; kontrol grubundaki gebelerde “Visfatin ve LDL-Kolesterol” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönlü çok zayıf bir ilişki tespit edilmiştir ($r = -0,024$, $p > 0,05$).



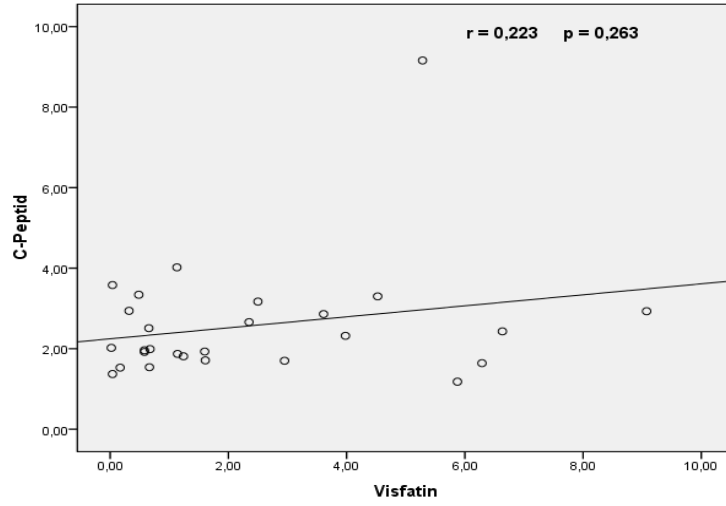
Şekil 50. GDM’li Bireylerin “HbA1c ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği

Tablo 22 ve Şekil 50’de görüldüğü gibi; GDM’li bireylerde “HbA1c ve Visfatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki tespit edilmiştir ($r = 0,107$, $p > 0,05$).



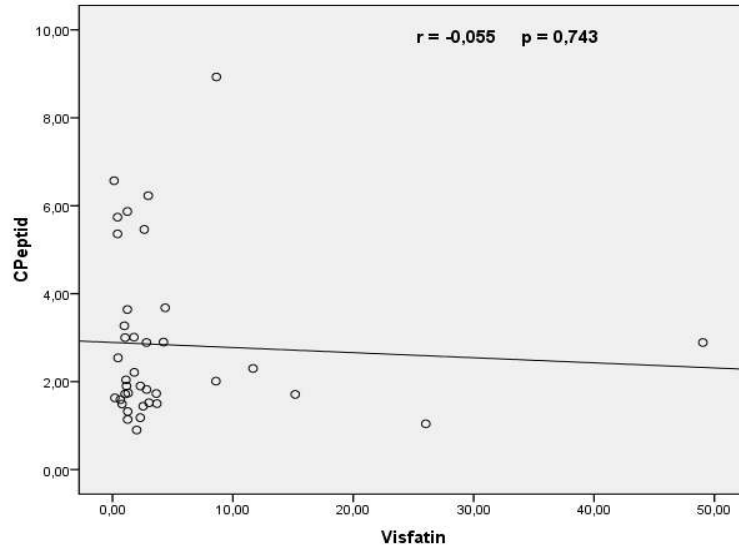
Şekil 51. Kontrol Grubundaki Gebelerin “HbA1c ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 23 ve Şekil 51’e göre; kontrol grubundaki gebelerde “HbA1c ve Visfatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönlü çok zayıf bir ilişki tespit edilmiştir ($r = - 0,054$, $p > 0,05$).



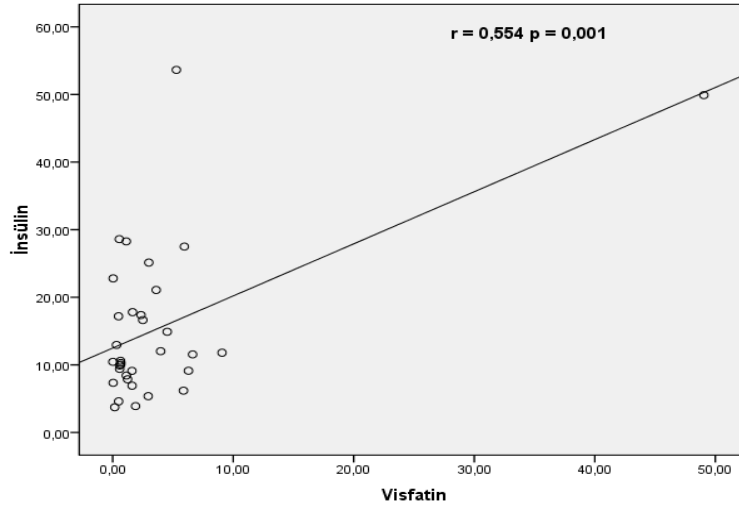
Şekil 52. GDM’li Bireylerin “C-Peptid ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 22 ve Şekil 52’de görüldüğü gibi; GDM’li bireylerde “C-Peptid ve Visfatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki tespit edilmiştir ($r = 0,223$, $p > 0,05$).



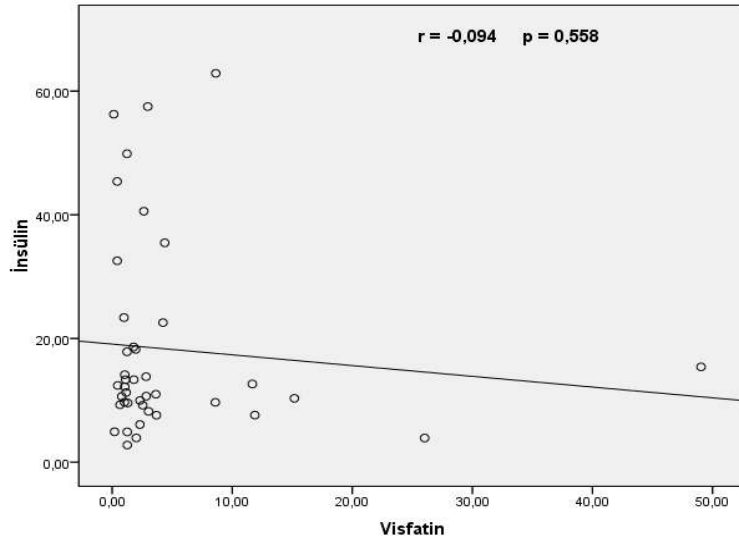
Şekil 53. Kontrol Grubundaki Gebelerin “C-Peptid ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 23 ve Şekil 53’e göre; kontrol grubundaki gebelerde “C-Peptid ve Visfatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönlü çok zayıf bir ilişki tespit edilmiştir ($r = -0,055$, $p > 0,05$).



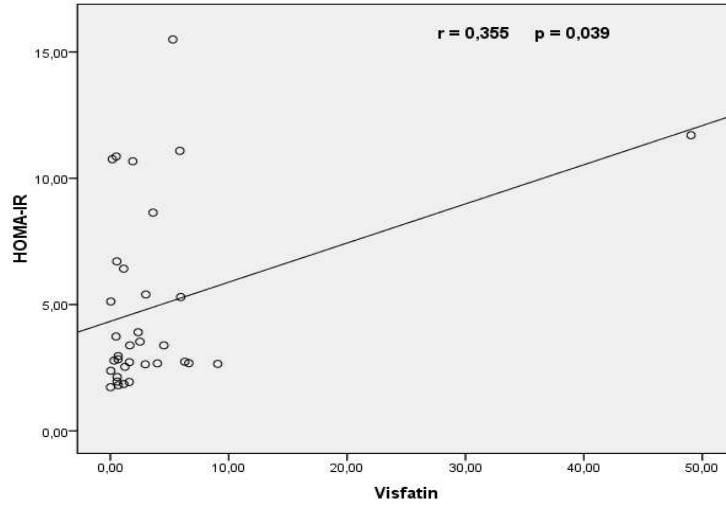
Şekil 54. GDM’li Bireylerin “İnsülin ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 22 ve Şekil 54’de görüldüğü gibi; GDM’li bireylerde “İnsülin ile Visfatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan pozitif yönlü orta bir ilişki tespit edilmiştir ($r = 0,554$, $p < 0,05$).



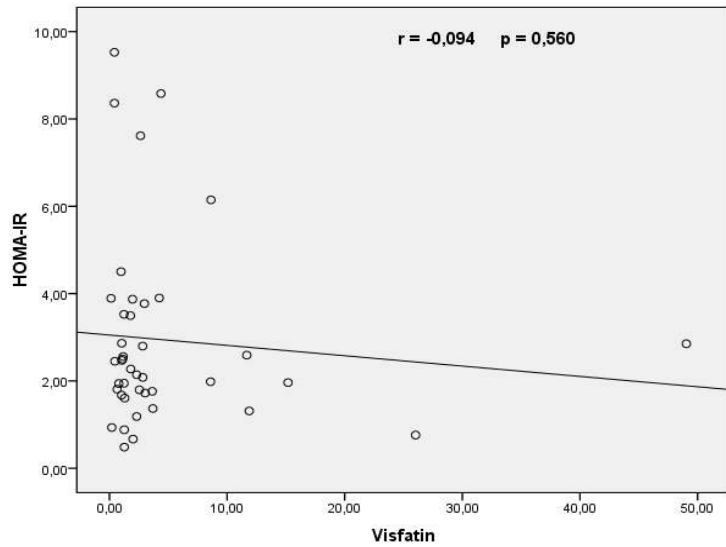
Şekil 55. Kontrol Grubundaki Gebelerin “İnsülin ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 23 ve Şekil 55’e göre; kontrol grubundaki gebelerde “İnsülin ve Visfatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönlü çok zayıf bir ilişki tespit edilmiştir ($r = - 0,094$, $p > 0,05$).



Şekil 56. GDM’li Bireylerin “HOMA-IR ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 22 ve Şekil 56’da görüldüğü gibi; GDM’li bireylerde “Homa-IR ile Visfatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan pozitif yönlü zayıf bir ilişki tespit edilmiştir ($r = 0,355$, $p < 0,05$).



Şekil 57. Kontrol Grubundaki Gebelerin “HOMA-IR ile Visfatin” Düzeyleri Arasındaki İlişki Grafiği.

Tablo 23 ve Şekil 57’ye göre; kontrol grubundaki gebelerde “Homa-IR ile Visfatin” arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönlü çok zayıf bir ilişki tespit edilmiştir ($r = -0,094$, $p > 0,05$).

Tablo 24. GDM'li ve sağlıklı (kontrol) gruba ait visfatin, obestatin hormonlarının çalışma parametreleri ile arasındaki ilişki

		Açlık Glukozu	Kolesterol	Trigliserit	HDL-C	LDL-C	HbA1c	C-peptid	İnsülin	HOMA-IR	
GDM'li Grup (N=34)	Obestatin	r	-0,086	0,233	0,168	0,205	0,006	-0,143	-0,069	0,017	-0,150
		p	0,630	0,185	0,343	0,244	0,972	0,436	0,732	0,922	0,396
	Visfatin	r	0,147	-0,001	0,212	-0,082	-0,078	0,107	0,223	0,554	0,355
		p	0,407	0,995	0,228	0,645	0,660	0,558	0,263	0,001	0,039
Kontrol Grubu (N=41)	Obestatin	r	0,333	-0,033	-0,120	-0,148	-0,064	-0,181	0,272	0,296	0,411
		p	0,033	0,837	0,453	0,357	0,690	0,271	0,099	0,060	0,008
	Visfatin	r	-0,093	0,065	-0,021	-0,068	-0,024	-0,054	-0,055	-0,094	-0,094
		p	0,564	0,685	0,898	0,673	0,881	0,743	0,743	0,558	0,560

6. TARTIŞMA

M.Ö. 1500'lü yıllarda Mısırlı Ebers'in papiruslara tarifini yazdığı, M.Ö.150'de Kapadokyalı Arateus'un adını koyduğu ve M.S. 7. Yüzyılda Mısırlı, Çinli ve Hintli çalışmacıların ballı idrar diyerek tanımladığı "Diyabet" insülinin eksik olması ya da insülinin etki etmesinde meydana gelen defektler sonucunda, organizmanın karbohidrat, yağ ve proteinlerden yeterlice yararlanamadığı ve tıbbi bakımın sürekli olması gereken kronik metabolizma hastalığıdır (1, 14, 15).

Tanısı ilk kez gebelik esnasında konulan ya da gebelik sırasında fark edilen diyabete “Gestasyonel Diabetes Mellitus” denilmektedir. İnsidansı tam olarak bilinmeyen Gestasyonel Diabetes Mellitus'un glukoz tolerans bozukluğu olduğu bildirilmektedir (23, 33).

GDM'nin önemli olmasına neden olan bir başka konu da her ne kadar GDM'li olguların büyük bir kısmında doğum sonrası glukoz intoleransı normale dönüyor olsa da yapılan çalışmalar göstermiştir ki, GDM'lilerde ilerleyen yaşamlarında Tip 2 DM gelişme riski anlamlı olarak artmaktadır. GDM'li bireylerde 10 yıl geçtikten sonra Tip 2 DM gelişme riski % 35-60 arasındadır. GDM'li bireylerin yaşam koşullarındaki değişiklik ve takibi ile Tip 2 DM gelişme riski önlenilmekte ya da geciktirilebilmektedir (4, 27). DM, genetik geçişli bir hastalık olarak bilinmektedir. Ailede DM geçmişi olan gebeler ile eski gebeliklerinde GDM tanısı almış olanlar için GDM bilinen bir risk etmeni olarak bilinmektedir (28). Fakat ailesinde GDM tanısı almış olan gebelerin GDM için bir risk etmeni olup olmadığı konusunda kesin bir literatür bilgisi tespit edilemedi. Çalışmamıza dahil ettiğimiz gruplar arasında ailelerinde DM öyküsü olma

durumu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p=0,003$). Çalışmamıza katılan bireylerin ailelerinde GDM hastası olma durumları incelendiğinde de GDM ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Ailesinde daha önceden DM öyküsü olan 17 gebeden 13' üne GDM tanısı konmuştur.

Gebelik döneminde salgılanan hormonlar, hiperinsülinemiye yol açarak gebeyi diyabet için duyarlı hale getirmektedir. HPL, progesteron, kortizol, prolaktin gibi ara hormonlar gebeliği diyabet için duyarlı hale getirmektedir (85, 86). Gebelik boyunca maternal ve fetal metabolizmayı düzenleyen en önemli organ "Plasenta"dır. Plasentadan salınan HPL'nin artmasıyla gebede yağ dokuda lipoliz artar. Lipolizin artmasıyla kandaki serbest yağ asitlerinin, trigliseridin ve VLDL'nin artışı hipergliseminin artması için etkindir (87-89).

Sağlıklı gebelerde artış gösteren insülin direnci, insülin üretimindeki artış ile kolay bir şekilde tolere edilebilir. Fakat yeterli insülin üretimi olmayan gebelerde ise gebelik süresi boyunca artan insülin direnci tolere edilemez ve bunun sonucunda da GDM meydana gelir (90-92). Chan ve arkadaşlarının yeni tanı almış tip 2 diyabetik hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada HbA1c düzeylerinin HOMA ile değerlendirilen insülin direnci ölçümleri ile pozitif korelasyon ($p<0,001$) ve BKİ ile negatif korelasyon ($p<0,001$) gösterdiği rapor etmişlerdir. Yine yapılan başka bir çalışmada HbA1c ile HOMA düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (80). Yılmaz, çalışmasında HbA1c ve HOMA düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadığını bildiriyor (80). Bizim çalışmamızda, insülin direnci gelişen ve insülin direnci gelişmeyen GDM'li gebelerdeki visfatin, obestatin, insülin, C-peptit ve HbA1c arasındaki ilişki analizi sonucu obestatin ($p=0,008$), insülin ($p=0,001$) ve C-peptit ($p=0,001$)

parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Yine çalışmamızda, İnsülin direnci gelişen ve insülin direnci gelişmeyen sağlıklı gebelerdeki visfatin, obestatin, insülin, C-peptit ve HbA1c arasındaki ilişki analizi sonucu insülin ($p=0,001$) ve C-peptit ($p=0,001$) parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir.

İlerlemiş yaşlardaki gebeliklerin GDM için bir risk etkeni olduğu bilinmektedir. Ancak hangi yaştan sonra risk etkeninin daha büyük olduğuna dair kesin bir karar söz konusu değildir. Yapılan çalışmalarda GDM görülen gebelerin % 80'inin 25 yaşından büyüklerde olduğunu göstermektedir (93). Çalışmamıza 41 sağlıklı (kontrol) ve 34 GDM tanısı alan bireyler dahil edilmiştir. Yaş ortalaması kontrol grubunda $26,8 \pm 4,9$, GDM grubunda $33,2 \pm 5,9$ olarak bulunmuştur. Yaş ortalaması kontrol ve GDM grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

GDM için bir risk etkeninin de maternal obezitenin artmasının olduğu bilinmektedir. BKİ'nin artması ile GDM görülmesi arasında güçlü bir korelasyon varlığından söz edilmektedir (94). BKİ'si normal olanlara oranla obez olanlarda insülin direnci görülme olasılığı daha yüksektir. Obez olan gebelerdeki artan insülin salınımına karşı gelişen insülin direncinin tolere edilmemesi sonucunda GDM görülmektedir (95). Yılmaz, çalışmasında obez olan grubun HOMA yöntemi ile hastaların % 75'inde insülin direnci saptamıştır (80). Obezite derecesi arttıkça insülin direnci artmaktadır. Özellikle abdominal obezite insülin direnci ile yakından ilişkilidir (68). Visfatin ve insülin arasında önemli farklılıklar mevcuttur. Plazma visfatin düzeyleri açlık veya nutrisyonel durumdan anlamlı düzeyde etkilenmemişken plazma insülin düzeyleri etkilenme göstermiştir

(96). Bizim çalışmamızda, BKİ'ye göre GDM'li bireylerde visfatin ve obesatin düzeylerinde; normal kilolu, fazla kilolu ve obez gebelerde karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Yine çalışmamızda bulunan GDM grubundaki gebelerin HOMA-IR değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

GDM tedavisinde öncelik diyetdir. Diyetin beraberinde egzersiz, insülin, ilaçlar ve günlük şeker takibi gelmektedir (15, 33, 41). Gebelikte diyabetojenik etkilerin ortaya çıktığı ve anne ile bebekte meydana gelebilecek olumsuzlukları etkin şekilde tedavi edebilmek için en uygun zaman olan 24-28. haftalar arasında GDM tanı ve tarama testleri yapılmakta olduğu bildirilmiştir (33, 40). Lavin ve arkadaşları gestasyonel diyabet prevalansını % 4,9 buldukları çalışmalarında, 28. haftada negatif tarama sonucu olan kişilerden 34. haftada tekrar test edilme ile % 8 oranında pozitif OGTT sonucu elde etmişler ve hamileliğin ilerleyen döneminde glukoz tolerans testinde anlamlı bireysel değişiklikler olduğunu ve bununda diyet alımındaki farklılıklar ve gebeliğin ilerlemesi ile insülin direncindeki artış ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (97). Çalışmamızda, gebelik haftasına göre gruplar karşılaştırıldığında GDM grubunun $25,9\pm1,5$, kontrol grubunda ise $25,5\pm1,1$ olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,167$). Çalışmamıza katılan bireylerin ailelerinde GDM hastası olma durumları incelendiğinde gruplar arasında (GDM-Kontrol) anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=0,011$). Ailesinde daha önceden GDM tanısı konan 8 gebeden 7'sine GDM tanısı konmuştur.

Visfatin yağ dokudan üretilen ve insülin direnci üzerine ters etkiye sahip bir adipositokin olup, obezite ve tip 2 diyabette insülin direnci olduğu

durumlarda, insülin reseptörlerini aktive ederek dolaşımdaki düzeylerini artırdığı rapor edilmiştir (98). Yavuz; çalışmasında, serum visfatin seviyeleri Tip 2 DM' li gruplarda sistemik sağlıklı gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunduğunu bildirmiştir. Chen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Tip 2 DM hastalarda serum visfatin seviyelerinin sağlıklı bireylere kıyasla yüksek olduğunu ve diyabet tedavisiyle kısmi olarak kontrol altına alınabileceğini rapor etmişlerdir (54). OGTT uygulanan normal gebeler ve diyabetik gebelerde visfatin düzeyleri karşılaştırılmış ve her iki grupta görülen visfatin artışının diyabetik gebelerde daha düşük düzeyde olduğu rapor edilmiştir. Normal gebeliklerde artan visfatin düzeyi dolaşımdaki glukoz, yağ ve insülin direnci ile korelasyon gösterirken, diyabetik gebelerdeki visfatin düzeyindeki artış ile kan glukoz düzeyi ve insülin arasında düzensiz bir ilişkinin varlığı bildirilmektedir (99). Bizim çalışmamızda, açlık glukozu ve visfatin arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki saptanmıştır ($r=0,031$, $p>0,05$). GDM grubu ile Kontrol grubu karşılaştırıldığında Visfatin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). İnsülin direnci pozitif ve insülin direnci negatif gebe gruplarında visfatin açısından da anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tip 2 diyabet ve obestatin arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıdaki araştırmaların bir kısmında obestatinin insan pankreas adacıklarındaki hücrelerin yaşam süresini uzattığı ve sitokinlerle indüklenmiş apoptozisi engellediği, insan pankreas adacık hücrelerinde insülin sentezi ve salınımını arttırdığı, obestatin düzeyinin tip 2 diyabette azaldığı, obestatin düzeyi ile glukoz, insülin, HOMA-IR, VKİ ve bel/kalça oranı arasında negatif bir ilişki olduğu belirtilmekle beraber,

benzer VKİ, cinsiyet ve insülin düzeylerine sahip tip 2 diyabetik ve diyabetik olmayanlar karşılaştırıldığında bazal obestatin düzeyleri arasında anlamlı bulunan bir fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (61). Çalışmamızda, VKİ ortalamalarının kontrol grubunda $25,9 \pm 3,8$ ve GDM grubunda $28,9 \pm 4,9$ a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,005$). GDM grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında obestatin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Gebeliğin ileri evrelerinde hormonal-metabolik etkiler sonucunda glukoz toleransı ve insülin direnci gelişmektedir. Gebelik sırasında ortaya çıkan fetal ve plasental kökenli hormonlar, annenin glukoz düzeyleri kontrolünde ve insülinin anabolizan etkisinde önemli değişiklikler yaratarak diabetojenik etki gösterir (96). Çalışmamızda, GDM grubunda glukoz düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,001$). GDM’li gebelerin serum glukoz düzeyi ortalama $174,8$ mg/dl iken kontrol grubundaki gebelerin ortalaması $106,9$ mg/dl’dir.

Literatürde visfatinin lipid homeostazında önemli olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Özellikle total kolesterol düzeyleri ve trigliserid düzeyleri ile pozitif yönde ilişkisi olduğunu gösteren sonuçlar vardır. Kim J.H. ve arkadaşlarının postmenapozal kadınlarda visfatin düzeyi ile metabolik sendrom ilişkisini inceledikleri çalışmada visfatin düzeyleri ile total kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon olduğu görülmüştür. Bazı çalışmalarda visfatin düzeyleri ile insülin direncinin pozitif korelasyon gösterdiği (bizim çalışmada olduğu gibi) rapor edilirken bazılarında böyle bir ilişki yoktur. Özışık da çalışmasında visfatin ile total kolesterol arasında pozitif yönde bir ilişki

olduğunu, ancak HDL, LDL ve trigliserid ile ilişki bulunmadığını rapor etmiştir (68). Lipid profili ve insülin direnci ile ilgili yapılan çalışmalarda düşük HDL-kolesterol, yüksek LDL-kolesterol ve yüksek trigliserid düzeyleri ile insülin direnci arasında ilişki bulunmuştur (80). Geneş'in çalışmasında da prediyabet ve diyabet olanlarda normal glukoz toleransına göre trigliserid düzeyinin anlamlı yüksek, HDL- Kolesterol düzeyinin ise anlamlı düşük olduğunu, total kolesterol ve LDL-Kolesterol düzeylerinin gruplar arasında glukoz tolerans durumuna göre değişmediği tespit edilmiştir (7). Bizim çalışmamızdaki GDM ve kontrol grupları serum lipit düzeyleri açısından karşılaştırıldığında trigliserid değeri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,031$). Diğer parametreler (Kolesterol, LDL ve HDL) açısından gruplar arasında istatistiksel fark bulunamadı.

Geneş, yapılan çalışmalar göz önüne alındığında bizim çalışmamıza benzer sonuçlar bulunmasına karşın HbA1c % 6,5 değerinin diyabet tanısında sensitivite ve spesifitesinin daha önce belirtilen bazı çalışmalardan daha düşük olduğunu bulduğunu, HbA1c' nin AKŞ' ye göre diyabet tanısında daha yüksek sensitivite göstermekle birlikte düşük spesifite gösterdiğini saptadığını ve bu durum HbA1c'nin diyabet tanısında fazladan bir fayda sağlamadığı görüşünü desteklemektedir (7). Yılmaz çalışmasında, HbA1c değeri 7'den küçük olan hastaların %91,7'sinde, HbA1c değeri ≥ 7 olan hastaların % 85,7'sinde HOMA yöntemi ile insülin direnci saptandı, HbA1c ile insülin direnci arasında anlamlı ilişki rastlanmadı, demektir. Hillman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada açlık ve tokluk glukoz değerleri ile HbA1c arasında korelasyonun var olduğu fakat açlık glukoz değerlerinin tokluk glukoz değerlerine göre korelasyonun daha

belirgin olduğu tespit etmişlerdir (80). Bizim çalışmamıza katılan GDM ve kontrol grupları arasında da HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir ($p=0,024$).

Fukuhara ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir çalışmada, akut damar içi visfatin uygulamaları ile plazma glukoz seviyelerinin düştüğü ancak insülin seviyelerinin etkilenmediği görülmüştür. Kronik visfatin yüksekliğinin de hayvan modellerinde kan şekerinde kalıcı düşme sağladığı gösterilmiştir (53). Çalışmamızdaki GDM grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında visfatin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamışken ($p=0,631$), obestatin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p=0,004$).

Baykuş'un yaptığı tez çalışmasında gebelik döneminde ortalama obestatin düzeyleri, GDM grubunda sağlıklı kontrol gebe grubuna göre daha yüksek bulunduğunu, ancak obestatin değerleri GDM grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmiştir (60). Bozkurt'un çalışmasında tip 2 diyabetli hastalarda HOMA-IR ile obestatin arasında ise negatif bir ilişkinin olduğunu rapor edilmiştir (61). Bizim çalışmamızda, insülin direnci gelişen ve insülin direnci gelişmeyen gebe gruplarında visfatin açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,325$). Obestatin düzeyi ise insülin direnci pozitif olan gebelerde istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır ($p=0,002$).

Kara'nın çalışmasında, serum obestatin düzeyleri, kilo veremeyen grupta, ilk ölçümlerde 2,15 ng/ml iken, son ölçümlerde 2,13 ng/ml'ye düşmüştür. Kilo veren grupta ise kilo kaybı ile serum obestatin düzeyleri 1,89 ng/ml'den 1,95 ng/ml'ye yükselmiştir. Ancak her iki gruptaki azalma veya artış istatistiksel

açıdan anlamlı tespit edilmediğini, bildirmiştir (64). Çalışmamızda, BKİ'ye göre; Visfatin ($p=0,552$) ve Obestatin ($p=0,298$) düzeyinde normal kilolu, fazla kilolu ve obez gebelerin toplamına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Obestatin ile vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi arasında ilişki bulunmazken, sadece son ölçümlerde bel/kalça oranı ile obestatin arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (64). Zamrazilova ve ark. 2008 yılında, normal kilolu, obez ve anorektik kadınlarda yapılan bir çalışmada bu grupların serum obestatin değerleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, vücut ağırlığı ortalaması düşük olan gruptan yüksek olan gruba doğru gidildikçe serum obestatin düzeylerinde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (64). Çalışmamızda, BKİ'ye göre, kontrol grubunun obestatin düzeyinde normal kiloluların, fazla kilolu ve obez gebelerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p < 0,05$). Bu durum, kilo artışı oldukça obestatin değerinin düştüğü bilgisini bize vermektedir. Visfatin düzeyinde normal kilolular, fazla kilolu ve obez gebeler birbirleriyle karşılaştırılmış fakat bir anlamlılık tespit edilememiştir ($p > 0,05$). GDM'li gebelerde visfatin ve obestatin düzeyi ilişkisinde, normal kilolu, fazla kilolu ve obez gebelerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Aksir, çalışmasına katılan tüm olguları diyabetik ve non-diyabetik olarak iki gruba ayırdıktan sonra; diyabetik ve non-diyabetik grupta serum visfatin ile insülin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadığını yalnızca diyabetik olgularda serum visfatin ile vücut kitle indeksi, HbA1c, açlık kan şekeri ve HOMA-IR arasında istatistiksel olarak anlamlı

korelasyon gözlemlendiğini, bu korelasyonun diyabetik olmayan olgularda tespit edilmediğini bildirmiştir (58). Çamlıbel, çalışmasında hepatik glukoz üretimi ile plazma visfatin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunduğunu, visfatinin glukoz metabolizması üzerine etki gösterebileceğini bildirmiştir (53). Visfatin ile insülin ve HOMA-IR ölçümünü çalışması yapan bazı araştırmacılar pozitif korelasyon tespit etmiş, bazı araştırmacılar da visfatin ile insülin sensitivitesinin parametreleri arasında bir ilişki tespit edememişlerdir (53). Bizim çalışmamızda; GDM grubundaki bireylerde, visfatin ile insülin ve HOMA-IR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık ($p < 0,05$) bulunup, insülin ile pozitif yönlü orta ($r = 0,554$), HOMA-IR ile pozitif yönlü zayıf ($r = 0,355$) korelasyon ilişkisi saptanmıştır.

Bozkurt, çalışmasında hem diyabet hem de kontrol grubunda obestatin ile insülin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon gözlemlendiğini, bu korelasyonun tip 2 diyabet grubunda kuvvetli, kontrol grubunda zayıf olmasının nedeni diyabet grubunun artmış insülin düzeylerine bağlı olabileceğini bildirmiştir. Bozkurt, diyabet grubunda obestatin ile HOMA-IR arasındaki güçlü negatif bir ilişkinin olması ve bu ilişkinin kontrol grubunda görülmemesi obestatin ile HOMA-IR arasındaki negatif korelasyonun ancak yüksek HOMA-IR değerlerinde olabileceğini bildirmiştir (61). Kara, obestatin ile vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi arasında ilişki bulunmadığını, sadece son ölçümlerde bel/kalça oranı ile obestatin arasında pozitif korelasyon bulunduğunu bildirmiştir (64). Çalışmamızda; kontrol grubundaki gebelerde, obestatin ile açlık kan şekeri ve HOMA-IR arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunup ($p < 0,05$), açlık kan

şekeri ile pozitif yönde zayıf korelasyon ($r = 0,333$), HOMA-IR ile de pozitif yönde zayıf korelasyon ($r = 0,411$) ilişkisi tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, visfatin ve obestatin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,525$) ve de negatif yönlü çok zayıf bir korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir ($r= - 0,075$).

Sonuç olarak bu çalışmadaki tüm korelasyon analizlerinde yüksek ve çok yüksek ilişkili bir sonuç bulunamamıştır. İnsülin direnci gelişen ve insülin direnci gelişmeyen tüm gebelerle obestatin arasında anlamlı bir fark bulunmasına rağmen visfatin ile anlamlı fark bulunmamıştır. Son zamanlarda, yağ dokusundan salgılanan peptidler ile GDM arasındaki ilişki üzerine çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Diyabetik gebelerde insülin direnci ile birlikte bu peptidlerden visfatin ve obestatin arasındaki ilişkinin araştırılarak bundan sonra aynı konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara, literatür desteği sağlayacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Çolpan G. Tip 1 ve tip 2 diyabetik hastaların, diyabet hakkındaki genel bilgilerinin, tedavi ve komplikasyon hakkındaki genel bilgilerinin ve hastalığın sosyal yönünün değerlendirilmesi ve karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Bursa: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2010.
2. Hatemi H. Diabetes Mellitusun Tarihçesi. Aktüel tıp dergisi, 1996, 7:497-499.
3. Balcı HR. Orak Hücre Anemisi Olan Hastalarda Karbonhidrat Metabolizmasının Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Hatay: Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, 2012.
4. Selçuk ŞA. Gebe Kadınlarda Kilo Alım Düzeyinin Gestasyonel Diyabeti Oluşturma Riski Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2011.
5. Yılmaz DP. Diyabetik Hastaların Diyabetik Ayak İle İlgili Bilgi ve Tutumlarının Diyabetik Ayak Lezyonlarının Gelişimi Üzerine Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Afyonkarahisar: Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2011.
6. Demir E. Diyabetik Hastaların Diyabet ve Diyabetik Ayak Yarısı Hakkında Bilgi, Tutum ve Davranışlarının İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2014.
7. Geneş D. Oral Glukoz Tolerans Testi'nde Kan Şekeri Yüksekliği İle HbA1c Arasındaki İlişki. Uzmanlık Tezi, Diyarbakır: Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2012.
8. Demiral C. HbA1c'nin Hemogram Parametreleriyle İlişkisinin Belirlenmesi. Uzmanlık Tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2013.
9. Yiğitoğlu R., Göker Z. Uzmanlar Tus Serisi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya 2.Baskı:25-27.
10. Aksoy R. Glukoz, Fruktöz ve Nişasta Bazlı Şekerler İle Beslenmiş Na⁺/K⁺ATPaz (E.C.3.1.6.37) ve Glut Aktivitesinin ve Bazı Adipositokinlerin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Konya: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2013.
11. Sefil NK. Fruktöz ve Yağdan Zengin Diyetin Sıçan Karaciğer, Pankreas ve Kas Dokuları Üzerine Etkilerinin Işık Mikroskop Düzeyinde İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Hatay: Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2013.
12. Sağıroğlu CS. Kan Glukoz ve HbA1c Değerlerinin Avuç İçi Nem ve Vücut Parametreleri Kullanılarak Radyal Temelli Yapay Sinir Ağları İle Tahmin Edilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Kütahya: Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2012.
13. Bacak E. Yağlı Diyet İle Beslenen Sıçanlarda Timokinon'un Plazma Leptin, Kamitin, Paraoksanaz, Tiroid Hormonlar, İnsülin ve Glikoz İle Lipid Profiline Etkilerinin Araştırılması. Doktora Tezi, Afyonkarahisar: Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2010.

14. Satman İ., İmamoğlu Ş., Yılmaz C., Akalın S., Salman S. “ve ark.” Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu, 6. Baskı, 2013:15
15. Akçay T., Alper G., Aslan D. “ve ark.”. İnsan Biyokimyası 2. Baskı 2006: 280-283
16. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 6th edition, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
17. Beksaç MS. Demir N., Koç A., Yüksel A. Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji. Gebelik ve Karbonhidrat Metabolizması, Nobel Tıp Kitabevi. S 2001:435-52.
18. Ünsal E. Gestasyonel Diyabetes Mellitus’lu İnsan Plasentalarında MMP-2 ve MMP-9 ‘un İmmunolokalizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Diyarbakır: Dicle Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2012.
19. Akpunar D. Diyabet Eğitiminin Hastaların Sağlık İnancına, Bilgi Düzeyine ve Diyabet Yönetimine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2012.
20. World Healty Organization. Diabetes Action Now. Switzerland, 2004 <http://www.who.int/diabetes/actionnow/booklet/en/>
21. Green A, Sjolie A.K, Eshoj O. Trends in the epidemiology of IDDM during 1970-2020 in Fyn County, Denmark. Diabetes Care. 1996;19:801-806.
22. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: U.K. prospective diabetes study. 16. Overview of 6 years’ therapy of type II diabetes: a progressive disease. Diabetes. 1995;44:1249–1258.
23. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Diyabet Programı 2.Basım, Ankara, 2014-816:14-16.
24. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med.1993;329:977–986.
25. Baekkeskov S., Neilsen JH., Marner B., Bilde T., Ludviqsson J., Lernmark A. Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children with immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins. Nature (1982), 298: 167-169.
26. Adam B. Nobel Yayın 151, Klinik Biyokimya, Ankara, 2010:36.
27. Schott, M, Schatz, D, Atkinson, M et al. GAD₆₅ autoantibodies increase the predictability but not the sensitivity of islet cell antibodies and insulin autoantibodies for developing insulin dependent diabetes mellitus. J. Autoimmunity. 1994; 7: 865–872.
28. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. Diabetes Care. 2014;37 Suppl 1:S14-80.
29. VA/DoD Clinical Practice Guideline For The Management Of Diabetes Mellitus, 2010.

30. Stumvoll M., Goldstein B., Haeften T. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet* (2005). 365:1333–1346.
31. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, Yogev Y. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4227-4249.
32. Mantar ÖP. Gestasyonel Diyabetes Mellitusu ve Normal Glikoz Toleransı Olan Gebelerde Serum AFABP (Adipocyte Fatty Acid Binding Protein), Leptin, Resistin ve Adiponektin Seviyelerinin Önemi. Uzmanlık Tezi, İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2011.
33. Işıkkent NT: Anne Serum Resistin ve Visfatin Düzeylerinin Gestasyonel Diabetes Mellitus İle İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Düzce Üniversitesi, 2013.
34. Cheung NW, Byth K: Population health significance of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003, 26: 2005-9.
35. Reece EA, Leguizamon G, Wiznitzer A: Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet* 2009, 373: 1789-97.
36. Kuhl C. Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998, 21 Suppl 2: B19-26.
37. Sacks DA. Fetal macrosomia and gestational diabetes: what's the problem? *Obstet Gynecol* 1993, 181: 775-81.
38. Barbour LA, Kirwan JP, McCurdy CE, Catalano PM, et al. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:112-119
39. Öncül M. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Taramasında Leptin, Oksidatif Stresin Önemi. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 2006.
40. Oktan MA. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Apelin, Fetuin-A ve D Vitamininin İnsülin Direnci İle İlişkisi. Uzmanlık Tezi, İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2013.
41. Tonguç M. Yeni ve Eski Kriterlere Göre Gestasyonel Diyabetes Mellitus Prevelans Çalışması ve İki Saatlik Glukoz Tolerans Testinin Tekrarlanabilirliğinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2015.
42. Yatman M. Gestasyonel Diyabetik Gebelerde Doğum Ağırlığı Üzerine Maternal Kan ve Umbilikal Kord Kanı Leptin ve İnsülin Düzeyleri Arasındaki İlişki. Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa: Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2006.
43. Janbakhissov T. Gestasyonel Diyabetes Mellitus, Obezite ve Travayın Fetal Vasküler Yapıya Etkisinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2011

44. Cengiz ŞE. Gestasyonel Diyabetli Bireylerin Diyetle Uyumu ve Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2015.
45. Tusdata Biyokimya-2 Karbonhidrat Metabolizması, Lipit Metabolizması 2007.
46. Atile NS. Tip 1 Diyabetiklerde İleri Glikolizasyon Son Ürünleri Reseptörü ve Oksidatif Stres Belirteçlerinin İlişkisi. Yan Dal Uzmanlık Tezi, Edirne; Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2013.
47. Sapmaz İ. Nikotinamid adenin dinükleotid İle Zenginleştirilmiş Kardiyopleji Sıvısının Kardiyak Koruyucu Etkisinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2007.
48. Altunbaş E. Multitravma ve Spesifik Beden Yaralanmalarında Hastanın Prognozunu Öngördüren Travma Skorlarıyla Laktat Klerensinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2015.
49. Eminoğlu FT. Glikojen Depo Tip 1A ve Glikojen Depo Tip 1B Hastalarında Sık Gözlenen Glukoz -6-Fosfataz ve Glukoz -6-Fosfat Taşıyıcı Gen Mutasyonlarının Mikroelektronik Array Teknolojisi İle Araştırılması. Yan Dal Uzmanlık Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2009.
50. Mecdi M. Gebelikte Gestasyonel Diyabetes Mellitus Gelişen Gebelerin Postpartum Süreçte Diyabet Taramasına Gitmelerini Etkileyen Faktörler. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2013.
51. Balcan Y. Gestasyonel Diyabet Tanısı konmuş Gebelerde Bakımın HbA1c Düzeylerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2010.
52. Aladağ H. Gebelik Diyabeti Erken Gebelik Haftalarında Saptanabilir mi? Uzmanlık Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2008.
53. Çamlıbel H. Karaciğer Sirozu Olan Hastalarda Serum Visfatin, HbA1c, İnsülin, C Peptid ve Açlık Kan Şekeri (AKŞ) Düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa: Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2014.
54. Yavuz MC. Metabolik Kontrolleri İyi ve Kötü Diabetik Periodontitisli Hastaların ve Nondiabetik Periodontitisli Hastaların Dos Tükürük ve Serum Örneklerinde Visfatin Seviyelerinin Araştırılması ve Periodontitisin Klinik ve Biyokimyasal Parametreleri İle İlişkisinin Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2013.
55. Taşkesen D. Obez Çocuklarda Açlık ve Postprandial Serum Visfatin Düzeyleri; Antropometrik Ölçüler, Karbonhidrat ve Lipid Metabolizmasıyla İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Eskişehir; Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2010.
56. Uçgun T. Yavaş Koroner Akımda Serum Lipokin (Omentin ve Visfatin) Düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2013.

57. Gönen C. Polikistik Over Sendrom'lu Hastalarda İnsülin Rezistansını Gösteren Adiponektin Ghrelin, Resistin ve Visfatin Düzeylerinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi, Denizli: Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2012.
58. Aksir A. Makrovasküler Komplikasyon Gelişmiş Tip 2 Diyabetik Olgularda; Serum Visfatin İle Hs-CRP Düzeyleri, HOMA-IR Arasındaki Korelasyon. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Gülhane Askeri Tıp Akademisi, 2011.
59. Yıldız S. Metabolik Sendromlu Hastalarda Visfatin Düzeyi. Uzmanlık Tezi, Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2011.
60. Baykuş Y. Gestasyonel Diyabetes Mellituslu Hastalarda Ghrelin, Obestatin ve Preptin Düzeylerinin ve Aralarındaki İlişkinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2010.
61. Bozkurt M. Tip 2 Diyabetli Hastalarda İnsülin Direnci ve Beta Hücre Fonksiyonu ile Leptin Ghrelini Obestatin ve Resistin İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2009.
62. Memi G. Obezite İle İndüklenen Kardiyak Hemodinamik Değişimler Üzerine Egzersiz ve Obestatinin Koruyucu Rolü. Doktora Tezi, Edirne; Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2015.
63. Serbest GY. Fazla Kilolu Olan Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Serum Obestatin Düzeylerine Diyetin Etkisinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2012
64. Kara H. Diyet Yapan Obez Bireylerde Leptin, Ghrelin, Nesfatin1 ve Obestatin Biyokimyasal Parametreleri İle Kilo Verme Arasındaki İlişki. Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2014.
65. Üstünel L. Kardiyo-Pulmoner Bypass Eşliğinde Koroner Arter Bypass Greft Cerrahisinde Ghrelin, Obestatin ve Isı Şok Proteinleri 70' in Değişimlerinin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2011.
66. Güngör S. Hiperemesis Gravidarum ve Sağlıklı Gebelerde Ghrelin, Obestatin, Nesfatin-1 ve Leptin Düzeylerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2011.
67. Şahin H. Helicobacter Pylori Enfeksiyonunda İnsülin, İnsülin Bağlayıcı Protein-3, İnsülin Growth Faktör-1 Düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Zonguldak: Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2011.
68. Özışık S. Kilolu ve Obez Kadınlarda İnsülin Direnci, Karaciğer Yağlanması, Visfatin Düzeyi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Bursa: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2012.
69. Kösenli V. Obezite ve İnsülin Direnci. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2014.

70. Demirkan H. İnsülin Direnci Oluşturulan Ratlarda Metformin ve Saksagliptinin Etkilerinin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2014.
71. Eraslan A. Gestasyonel Diyabet Öyküsü Olan ve Doğum Yapmış Hastalarda Endotel Fonksiyonunun Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2013.
72. Soyuduru G. Akne Vulgariste İsoetretinoin Tedavisinin İnsülin Direnci ve Adipositokin Düzeyi Üzerine Olan Etkisi. Uzmanlık Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2015.
73. Zirek AK. Polikistik Over Sendromlu Hastalarda İnsülin Direnci ve Eser Elementlerin Önemi. Yüksek Lisans Tezi, Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2015.
74. Öz D. Gestasyonel Diyabetli Hastalarda 25 OH Vitamin D Düzeyi ve İnsülin Direnci İle İlişkisi. Yan Dal Uzmanlık Tezi, Manisa: Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2013.
75. Kalaycı M. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Preptin Düzeyi İle İnsülin Direnci, Resistin, Adiponektin ve CRP Arasındaki İlişki. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2013.
76. Kurtuluş EM. Oral Glukoz Tolerans Testi Uygulanan Bireylerde Serum Çinko Alfa 2 Glikoprotein, Ghrelin ve Çinko Düzeylerinin Prediyabetik Önemi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2014.
77. Günaydın Y. Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğine Başvuran Tip II Diyabetli Hastaların HBA1C Düzeyleri ve İlişkili Faktörler. Yüksek Lisans Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2012.
78. Karaisaoğlu OK. 1.Trimester Maternal HOMA-IR İndeksi ve Adiponektin Düzeylerine Bakılarak Gestasyonel Diabetes Mellitus'un 24. Haftadan Önce Tanısı. Uzmanlık Tezi, Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2010.
79. Erkan MM. Oral Glukoz Tolerans Testi Yapılacak Gebelerde Stres Belirteci Olarak Tükürük Alfa Amilaz Ölçümü. Uzmanlık Tezi, Manisa: Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2015.
80. Yılmaz H. Farklı Hasta Grupları (Tip 2 Diyabetes Mellitus, Obezite, Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, Kronik Hepatit C) ve Sağlıklı Gönüllülerde İnsülin Direncinin Belirlenmesinde Homa ve Quıckı Yöntemlerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2011.
81. Gümüş Y. Birinci Trimesterde Homeostasis Model Assessment – İnsülin Resistance (Homa-IR) İndeksi Tayini İle Gestasyonel Diabetes Mellitus'un Prediksiyonu. Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2012.

82. Aydoğdu A. Polikistik Over Sendromu Olgularında Epikardiyal ve Diğer Vücut Yağ Kompartmanlarının HOMA-IR ve Plazma Adiponektin Düzeyleri İle İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Ankara: Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Askeri Tıp Fakültesi, 2010.
83. Tunçel T. Primer Açık Açılı Glokomlularda Göz İçi Basıncı İle İnsülin Direnci (HOMA-IR,HOMA2-IR Quick İndeks), hs-CRP, Serum Adiponektin, Visfatin Düzeyleri Arasındaki İlişki. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Gülhane Askeri Tıp Akademisi, 2008.
84. Okay GE: HIV/ AIDS Hastalarında ELISA Yöntemi İle Cryptosporidium Türlerinin Sıklığının Araştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul; T.C. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi , 2006.
85. Lain KY., Catalano PM. Metabolic Changes in Pregnancy. Diabetes Mellitus in Pregnancy Clinical Obstetrics & Gynecology, (2007), 50 (suppl 4):938-948.
86. Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M. Intermediary metabolism in pregnancy. Diabetes Care 1991;40:83-88
87. Retnakaran R, et al. Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: a potential factor in progression to type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:799-800.
88. Sheffield JS. Maternal diabetes mellitus and infants malformations. Obstet Gynecol 2002;100:925-930
89. Hadden DR. Poor pregnancy outcome for women with type 2 diabetes. Diabetes Med 2003;20:506-507.
90. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. Eds: Creasy RK, Resnik R, Maternal-Fetal Medicine. 5th Edition, pp.1023-1061, WB Saunders Company, Philadelphia, USA, 2004.
91. Winkler G. et al. Tumor necrosis factor system and insulin resistance in gestational diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2002;56:93-99.
92. Retnakaran R, et al. C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:3507-3512.
93. O'Sullivan JB: Diabetes mellitus after GDM. Diabetes 40 Suppl 2: 131-5, 1991.
94. O'Sullivan JB, Mahan CB, Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964;13:278-285.
95. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and beta-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. Am J Obstet gynecol, 1990;162:1008-1014.
96. Gürler M. Subklinik Diyabetliler ile Yeni Tespit Tip 2 Diyabetli Kişilerde Serum Visfatin Düzeyleri. Uzmanlık Tezi, İstanbul; Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2009.

97. Akboğa S. Gebeliğin 24-28. Haftalarında Yapılan Oral Glukoz Tolerans Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul; Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2009.
98. Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, Huang HF, Shin SJ, Lee YJ. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:295–9
99. Liang Zhaoxia, Wu Ying, Chen Danqing. Changes in visfatin levels after oral glucose tolerance test in women with gestational diabetes mellitus, diabetes research and clinical practice. 2012; 96: e76–e79



8. EKLER

8.1. KATILIMCI /HASTA DEMOGRAFİK VE TIBBİ BİLGİ FORMU

<u>Kişisel Bilgiler:</u>		
Yaş:		
Boy:		
Kilo:		
<u>Sigara Kullanıyor musunuz?</u>		
Evet	☐	Hayır ☐
<u>Alkol Kullanıyor musunuz?</u>		
Evet	☐	Hayır ☐
<u>Herhangi bir Hastalığınız Var mı?</u>		
Evet	☐	Hayır ☐
<u>Gebelik Öncesi Diyabet Var mı?</u>		
Evet	☐	Hayır ☐
<u>Önceki Gebeliklerde Gestasyonel Diyabet Var mı?</u>		
Evet	☐	Hayır ☐
<u>Gebelik Haftası:</u>		
<u>Kaçıncı Gebelik:</u>		
<u>Ölü Doğum ya da Patolojik Gebelik Var mı?</u>		
Evet	☐	Hayır ☐
<u>Doğum Ağırlığı Normal Olmayan Çocuk Var mı?</u>		
Evet	☐	Hayır ☐

<u>Eğitim Bilgileri:</u>		
Okuryazar Değil	☐	Okuryazar
İlkokul	☐	Ortaokul
Lise	☐	Yüksekokul
Üniversite	☐	Lisans Üstü

<u>Ailesel Bilgiler:</u>		
<u>Sosyal Güvenceniz Var mı?</u>		
Evet	☐	Hayır ☐
<u>Ailede Gestasyonel Diyabet Hastası Var mı?</u>		
Evet	☐	Hayır ☐
<u>Ailede Diyabet Hastası Var mı?</u>		
Evet	☐	Hayır ☐
<u>Aile Gelir Bilgisi:</u>		
0-1000 TL	☐	1000-2000 TL
		2000 TL ve Üzeri

8.2. ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

(Araştırmacının/Hekimin Açıklaması)

Katıldığınız bu çalışma, bilimsel bir araştırma olup, gestasyonel diyabetik hastalarda gelişen metabolik bozuklukların, plazma visfatin ve plazma obestatin düzeyleri ile ilişkili olup olmadığının araştırmaktadır. Bu çalışmayla gestasyonel diyabetik hastalarda plazma visfatin ve plazma obestatin düzeyleri ile insülin direnci arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. GDM’li hastalarda kan şekeri regülasyonunu sağlayan ve sağlamayan gebelerde, bu parametrelerdeki değişimine bakılacak ve hastalığın klinik seyrine göre serum analizlerindeki değişimler araştırılacaktır. Araştırmanın adı “Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) Tanısı Alan Olgularda Visfatin, Obestatin ve İnsülin Direnci Arasındaki İlişkinin Araştırılması” dir.

Sizde bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz. Op. Dr. Nazan Çelik veya onun görevlendireceği bir uzman hekim tarafından muayene edilecek ve bulgular kaydedilecektir. Bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan en fazla 5 ml. kadar kan almamız gerekmektedir. Bu kandan çalışmada kullanılacak olan tetkikler çalışılacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

- 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz.
- 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan en az oranda zarar görmenizi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ve riskler katılımcının kendisine iletilecektir.

Yapılacak araştırmanın getireceği olası yararlar: Böyle bir analiz hastalığınızın, insülin direncine bağlı gelişen komplikasyonlarının nedeninin öğrenilmesinde yararlı olacaktır. Şu anda bu çalışmanın hemen size bir fayda olarak dönüp dönmeyeceğini bilmiyoruz. Ancak ilgili hastalığın temelinde yatan nedenlerin öğrenilmesi tedavide yeni yaklaşımlara ve ileride, ilgili hastalıktan etkilenmiş bireylere fayda sağlayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide ya da bundan sonra kliniğimizde size karşı davranışlarımızda herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Prof.Dr. İhsan HALİFEOĞLU, ve Ahmet Onur DERİN tarafından Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tarafından yürütülecek bu araştırma ile ilgili bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya bilgilendirilerek katılımcı (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin büyük bir gizlilikle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildiriminin uygun olacağını bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırmacı için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, isterse dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Nazan ÇELİK'i 0424 238 10 00 nolu telefondan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılım konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

9. ÖZGEÇMİŞ

30.05.1976'da Elazığ'da doğmuşum. İlkokulu İstanbul'da, ortaokulu Elazığ'da tamamladıktan sonra 1994 yılında Elazığ Atatürk Sağlık Meslek Lisesi'nden Sağlık Memuru olarak mezun oldum. 1996 yılında Aksaray Sağlık Ocağı'nda göreve başladım. 1995'de Trakya Üniversitesi Sağlık Teknikerliği bölümünü, 1997 yılında F.Ü. Biyomedikal Cihaz Teknikerliği bölümünü kazandım. 2000 yılında da Dicle Üniversitesi Sağlık Memurluğu Lisans bölümünü kazandıktan sonra 1 dönem okuyup F.Ü. Sağlık Yüksekokulu Sağlık Memurluğu Bölümü'ne yatay geçiş yaptım ve 2004'de mezun oldum. Askerliğimi Diyarbakır Asker Hastanesi'nde 2005 yılında kısa dönem olarak tamamladım. Halen F.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans öğrencisi olarak devam etmekteyim. Evliyim ve 3 çocuk babasıyım.