

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
GHRELİN, OBESTATİN ve PREPTİN DÜZEYLERİNİN ve
ARALARINDAKİ İLİŞKİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Yakup BAYKUŞ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Bilgin GÜRATES**

**ELAZIĞ
2010**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi Standartları'na uygun bulunmuştur.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

.....

Doç. Dr. Bilgin GÜRATESH

Tez Danışmanı

Uzmanlık Sınav Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ndeki ihtisas sürecim boyunca her konuda sabır ve içtenlikle desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, tez çalışmamı her aşamasında yönlendiren, danışman hocam Doç. Dr. Bilgin GÜRATESH'e saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve yardımlarını gördüğüm yetişmemde emeği geçen kliniğimizin değerli öğretim üyeleri Doç. Dr. Hüsnü ÇELİK'e, Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK'e, Yrd. Doç. Dr. H.Banu AYGÜN'e, Yrd. Doç. Dr. S.Burçin KAVAK'a, Yrd. Doç. Dr. Z.Sema ÖZKAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışmanın oluşumunda ve ilerlemesinde büyük katkıları olan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim Üyesi Doç. Dr. Süleyman AYDIN'a ayrıca teşekkür ederim.

Yaşantımın her anında ilgi ve desteklerini benden esirgemeyen eşim Dr. Esra KAZGAN BAYKUŞ'a ve aileme,

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda çalışan tüm asistan, hemşire, ebe, klinik personeli arkadaşlarıma ve özellikle birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşım Dr. Rulin DENİZ'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM), gebelikte ilk kez ortaya çıkan her derecedeki glukoz toleransının bozulmasıdır.

Bu çalışmada, GDM'li gebeler ile sağlıklı gebelerde karbonhidrat metabolizmasında rolleri olduğu bilinen açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin ve preptin'in gebelik dönemindeki ve postpartum dönemdeki serum seviyelerinin belirlenmesi, aralarındaki olası ilişki veya ilişkilerin saptanması ve bu hormonların GDM patofizyolojisindeki olası potansiyel rollerinin açıklığa kavuşturulması amaçlanmıştır.

Çalışmaya 20 GDM'li gebe ve 20 sağlıklı gebe dahil edildi. Olguların tümünden 24-28. gebelik haftalarında ve postpartum 24. saatten sonra açlık venöz kan örnekleri alındı. Hormonlar ELİSA yöntemi ile analiz edildi.

Bu çalışmada, gebelik döneminde GDM grubunda serum desaçile ghrelin ($p=0.013$) düzeyi istatistiksel belirgin düşük bulundu. Kontrol grubu ile GDM grubu arasında serum açile ghrelin, obestatin ve preptin düzeyleri arasında istatistiksel fark yoktu. Gebelik dönemi ile karşılaştırıldığında postpartum dönemde serum açile ghrelin ($p=0.0001$), desaçile ghrelin ($p=0.0001$), obestatin ($p=0.006$) ve preptin ($p=0.0001$) düzeyleri her iki grupta da istatistiksel daha yüksek bulundu. Gebelik döneminde GDM grubunda; desaçile ghrelin ile açile ghrelin ($p=0.008$) arasında, desaçile ghrelin ile preptin ($p=0.0012$) arasında ve preptin ile insülin ($p=0.039$) arasında pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç olarak her üç hormonun da bariz insülin direncinin olduğu GDM grubunda hem de insülin direnci olduğu bilinen sağlıklı gebe grubunda; gebelik dönemine göre postpartum dönemde istatistiksel artış göstermeleri nedeniyle GDM patofizyolojisinde rol oynadıkları düşünülmektedir. Ancak GDM grubunda gebelik döneminde sağlıklı gebe grubuna göre istatistiksel olarak düşük tespit edilen ve postpartum dönemde istatistiksel artış gösteren desaçile ghrelinin GDM patofizyolojisinde daha önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel Diyabetes Mellitus, Ghrelin, Obestatin, Preptin

ABSTRACT

COMPARISON OF GHRELIN, OBESTATIN, PREPTIN LEVELS IN PATIENTS WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Gestational diabetes mellitus (GDM), is any degree of glucose intolerance firstly diagnosed during pregnancy.

In this study, we aimed to define the serum levels of acyl ghrelin, desacyl ghrelin, obestatin and preptin; that are known to have a role in carbohydrate metabolism; and their relation with each other as well as their role in the pathophysiology of GDM in pregnant women with GDM and healthy ones during pregnancy and the postpartum period.

Twenty pregnant women with GDM and 20 healthy ones were enrolled to the study. Venous blood samples were obtained from all the participants at 24-28 weeks of gestation and after the first 24 hours postpartum. The analysis were assessed by ELISA.

In this study, the serum levels of desacyl ghrelin ($p=0.013$) were found to be statistically significant lower in GDM group during pregnancy. There was no statistically significant difference in the serum levels of acyl ghrelin, obestatin and preptin levels between the GDM group and controls. The serum levels of acyl ghrelin ($p=0.0001$), desacyl ghrelin ($p=0.0001$), obestatin ($p=0.006$) and preptin ($p=0.0001$) were found to be statistically significant higher in both groups during the postpartum period when compared with the gestation period. There was a positive correlation between deacyl ghrelin and acyl ghrelin ($p=0.008$), desacyl ghrelin and preptin ($p=0.0012$) and preptin and insulin ($p=0.039$) in GDM group in the gestation period.

As a result; all the three hormones seems to have a role in the pathophysiology of the GDM as all three exhibit a statistically significant increase during pregnancy than the pospartum period in both the known insulin resistant GDM group and healthy pregnant group. But desacyl ghrelin which exhibits a statistically significant decrease during pregnancy but an increase in the pospartum period in the GDM group may have a more important role in the pathophysiology of the GDM.

Key words: Gestational diabetes mellitus, ghrelin, obestatin, preptin

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Diyabetes Mellitus	3
1.1.1. Tanım	3
1.1.2. Sınıflama	3
1.1.3. DM Tipleri	5
1.1.3.1. Tip 1 DM.....	5
1.1.3.2. Tip II DM	6
1.1.3.2.1. Diyabetes Mellitusun Tanı Kriterleri	7
1.1.3.3. Gestasyonel DM.....	8
1.1.3.3.1 Tarihçe.....	8
1.1.3.3.2. Tanım	9
1.1.3.3.3. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması ve GDM Patofizyolojisi	10
1.1.3.3.4. Gestasyonel DM’de Tarama	13
1.1.3.3.5. Gestasyonel Diyabetes Mellitusta Tanı.....	16
1.1.3.3.6. Diyabetes Mellitusta Obstetrik ve Perinatal Problemler	19
1.2. Ghrelin ve Obestatin	20
1.2.1. Ghrelin Gen Ürünlerinin Sentezi ve Yapısı	21
1.2.1.2. Ghrelin ve Obestatinin Dokulardaki Dağılımına Genel Bakış.....	24
1.2.1.3. Ghrelin ve Obestatinin Biyokimyasal ve Fizyolojik Etkileri.....	25
1.2.1.4. Ghrelin ve Obestatinin Glukoz Metabolizması Üzerine Etkileri	29
1.2.1.5. Ghrelin Gen Ürünlerinin Diğer Organ ve Sistemler Üzerine Etkileri	

.....	31
1.2.1.6. Ghrelin ve Hastalıklar	32
1.3. Preptin	35
1.3.1. Preptinin Yapısı.....	35
1.3.1.2. Preptin ve insülin	35
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
2.1. Hasta Seçimi ve Takibi	37
2.2. Kan Örneklerinin Toplanması.....	38
2.3. Hormonal ve Biyokimyasal Ölçümler	38
2.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	39
3. BULGULAR.....	41
4. TARTIŞMA	46
5. KAYNAKLAR	56
6. ÖZGEÇMİŞ.....	74

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Diyabetik gebelikte White sınıflandırması.....	4
Tablo 2. Diyabetik gebelikte NDDG sınıflandırması.....	5
Tablo 3. Tip I DM ve Tip II DM ayırıcı özellikleri	7
Tablo 4. Diyabetes mellitus tanı kriterleri.....	7
Tablo 5. Gebelikte karbonhidrat metabolizması	12
Tablo 6. Gebelikte karbonhidrat metabolizması	12
Tablo 7. Gestasyonel diyabetes mellitus için klinik tarama	14
Tablo 8. 50 gr glukoz tarama testinin çeşitli eşik değerlerinde GDM belirleyebilme duyarlılığı	16
Tablo 9. Q'Sullivan ve Mahan'ın OGTT kriterleri.....	17
Tablo 10. Oral glukoz tolerans testi için, NDDG kriterlerine göre venöz kan ve plazmadaki değerler	18
Tablo 11. Oral glukoz tolerans testinde Carpenter ve Coustan kriterleri	18
Tablo 12. Diyabetik Gebelerde Perinatal Morbidite Oranları	20
Tablo 13. Ghrelin Gen Ürünlerinin Diğer Organ Ve Sistemler Üzerine Etkileri.....	33
Tablo 14. Kontrol ve çalışma gruplarının demografik özellikleri.....	41
Tablo 15. Çalışma ve Kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri	41
Tablo 16. Çalışma ve Kontrol grubunun diğer biyokimyasal özellikleri	42
Tablo 17. Grup 1 ve Grup2'de gebelik dönemindeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin ve preptin düzeyleri	43
Tablo 18. Grup1 ve Grup2'de postpartum dönemde açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin ve preptin düzeyleri	43
Tablo 19. Grup1'de gebelik dönemi ve postpartum dönemdeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin ve preptin seviyeleri	44
Tablo 20. Grup 2'de gebelik dönemi ve postpartum dönemdeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin ve preptin seviyeleri	44
Tablo 21. Gebelik döneminde grup1'de desaçile ghrelin ile açile ghrelin ve preptin arasındaki ilişki	45

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Ghrelin geninden türemiş temel üç ürünün üretim basamakları..... 21
- Şekil 2.** Ghrelinin 28 aminoasitlik moleküler yapısı. 22

KISALTMALAR LİSTESİ

ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BUN	: Kan Üre Azotu
DM	: Diyabetes Mellitus
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GH	: Büyüme Hormonu
GHRH	: Büyüme Hormonu Serbestleştirici Hormon
GHS	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı
GHS-R	: GHS reseptörü
GLUT 1	: Glukoz Transporter 1
HbA1c	: Glikolize Hemoglobin
HCS	: Human Koryonik Somatomamotropin
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HLA	: Human Leucocyte Antigenes
HPL	: Human Plasental Laktojen
IGF-II	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü II
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
NDDG	: Ulusal Diyabet Veri Grubu
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
Pro IGF II	: Proinsülin Benzeri Büyüme Faktörü II
SAT	: Son Adet Tarihi
sT4	: Serbest Tiroksin
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Gestasyonel DM, gebelikte ilk kez ortaya çıkan ya da gebelikte fark edilen, her derecedeki glukoz toleransının bozulması olarak tanımlanır (1-4). Gestasyonel DM gebeliklerin yaklaşık % 7'sinde saptanır, ancak bu oran topluma ve uygulanan teste göre %1-14 arasında değişebilir (5).

Diyabetik gebelerin anne açısından taşıdığı riskler: hipoglisemi, hiperglisemi atakları, enfeksiyonlara meyil, polihidramnios, gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıklar, preeklampsi ve eklampsi insidansında artış, fetal makrozomi ve prezentasyon anomalilerine bağlı preterm doğum ve sezaryen ile doğum oranında artış olarak özetlenebilir. Bebek açısından içerdiği riskler ise: makrozomi, polisitemi, hiperviskozite, hiperbilirübinemi, neonatal hipoglisemi, hipokalsemi, respiratuvar distres sendromu gibi neonatal morbiditeler, ani bebek ölümü, preterm doğum, operatif doğum, omuz distosisi ve brakial plexus yaralanması gibi doğum travmaları şeklinde özetlenebilir.

Bir diğer klinik önemi her ne kadar olguların büyük bir kısmında glukoz intoleransı doğum sonrası normale dönecek olsa da uzun dönem takiplerde GDM'li kadınların kendilerinde ve çocuklarında DM gelişme riskinin artışıdır. Uzun yıllar takipler ile yapılan araştırmalar GDM geçirmiş kadınlarda ileriki yaşamlarında Tip II DM gelişme riskinin anlamlı olarak arttığını göstermiştir (6). Gestasyonel DM'li olgularda doğumdan sonraki 10 yıl içerisinde Tip 2 diyabet gelişme riski % 35-60'dır (7). Benzer şekilde GDM olan kadınların çocuklarının ileriki yaşamlarında obezite ve DM açısından risk altında olduğu bildirilmektedir (8). Gestasyonel DM öyküsü olan kadınlar ve onların çocuklarında uygun takip ve yaşam tarzı değişiklikleriyle Tip II DM gelişmesi geciktirilebilmekte ya da önlenabilmektedir (9).

Komplikasyonların gelişiminden glisemik kontrolün iyi sağlanamamış olması sorumlu tutulmaktadır. Anne ve fetusa ait komplikasyonları azaltmak için GDM'nin tanısının koyularak izlenmesi gereklidir. Gebe diyabetiklerde amaç kan şekeri profilini optimumda tutmak ve böylece gebe kadınlarda kötü perinatal sonuçları minimuma indirmektir. Bu hastalığın tanısını ve tedavisini atlamak gebelikte gereksiz bir morbidite ve mortalite artışına neden olur. Perinatal morbidite, annenin glisemik kontrol düzeyi ile koreledir (10). İyi glisemik kontrol ile malformasyon oranı ve perinatal mortalite oranı azalır (11,12).

Maternal ve fetal morbidite ile GDM arasında belirgin klinik ilişki olmasına rağmen dünyada kabul görmüş bir tarama, tanı, takip ve tedavi yöntemi bulunmamaktadır (13). Başlangıçta tüm gebelerin diyabet taramasından geçirilmesi düşünülmüşken, daha sonra risk grubuna girenlerin taranması ya da risk grubuna giren hastalarda tarama testi yapılmadan tanı testi yapılması uygun görülmüştür. Ancak, yalnız risk gruplarının taranması ile GDM olgularının sadece % 50' si tanınabilmektedir (14). Günümüzde 50gr ve 100 gr oral glukoz kullanılarak yapılan iki aşamalı test kullanılmaktadır (5,15).

Ghrelin ana sentez yeri mide fundusu olan 28 aminoasitten oluşmuş bir lipopeptiddir. Ghrelin, insulin sekresyon ve aktivitesini ve hepatic glikogenezini düzenleyerek glukoz hemoztaına katılır (16). Dolaşımdaki glukoz seviyelerini GH salınımıyla, insülin direncini arttırarak ve glukoneogenezisi stimüle ederek ayarlar (17).

Obestatin anorektik bir peptid olup, 2005 yılında keşfedilmiştir (18). Ghrelin hormonu ile aynı gen tarafından kodlanmaktadır. Obestatinle ilgili yeni çalışmalar pankreas B hücre yaşam süresi ve insülin sekresyonunu regüle ettiğini göstermektedir. Obestatinin insülin sekresyonu üzerine olan etkileri hakkındaki az sayıdaki çalışmaların sonuçları çelişkilidir ve stimülasyon (19), inhibisyon (20) ve etki etmediği (21) şeklinde birbirleri ile çelişen yayınlar mevcuttur. Pankreas B hücrelerindeki glukoz konsantrasyonlarının obestatinin insülin sekresyonundaki etkileri için kritik rol oynadığı düşünülmektedir (22). Azalmış obestatin konsantrasyonlarının DM, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin rezistansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23).

Preptin, 34 aminoasitlik peptid yapıları yeni bir hormondur. Proinsülin benzeri büyüme faktörü II (pro IGF II) derivesidir (24). Glukoza yanıt olarak, pankreas beta hücrelerinden insülin ile birlikte sekrete olur (24,25). Preptinin, glukoz ile oluşan insülin sekresyonunun fizyolojik bir artırıcısı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda glukoz ve insülin metabolizması üzerinde etkileri olduğu bilinen açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin ve preptin hormonlarının gebelik dönemindeki ve postpartum dönemdeki düzeylerinin tespit edilmesini ve GDM patofizyolojisindeki olası etkilerinin araştırılmasını amaçladık.

1.1. Diyabetes Mellitus

1.1.1.Tanım

Diyabetes mellitus (DM), insülin eksikliği ve/veya dokuların insüline duyarsızlığı sonucu organların uzun süre hiperglisemiye maruz kaldığı bir grup metabolik hastalıktır. Hastalık tam olarak yerleştiği zaman açık hiperglisemisi tabloya hakim olur. Ancak hastalık daha erken dönemlerde, açlık hiperglisemisi henüz ortaya çıkmadan, glukoz tahammülsüzlüğün saptanması ile ortaya konabilir. Anormal yükselmiş kan glukoz seviyesinin yol açtığı metabolik bozukluklar nedeniyle oluşan bir klinik tablo söz konusudur .

1.1.2. Sınıflama

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2004 yılında yayınladığı durum bildirisi ile diyabetes mellitusu etyolojik olarak aşağıdaki şekilde sınıflamaktadır (26).

Diabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflaması

- I- Tip 1 Diyabet
 - a. İmmun mekanizmaya bağlı diyabet
 - b. İdiopatik
- II- Tip 2 Diyabet
 - a. non obez
 - b. obez
- III- Diğer Spesifik tipler
 - a. β -hücre genetik defektleri
 - b. İnsülin etki mekanizmasında genetik defektler
 - c. Eksokrin pankreasın hastalıkları
 - d. Endokrinopatiler
 - e. İlaç ya da kimyasal maddelere bağlı diyabet
 - f. Enfeksiyonlar
 - g. İmmun Mekanizmaya Bağlı Nadir Formlar
 - h. Diyabetle ilişki olabilen genetik sendromlar
- IV- Gestasyonel Diabetes Mellitus
- V. Bozulmuş glukoz toleransı ve yüksek açlık glukozu

Herhangi bir tipteki diyabetes mellituslu hasta hastalığın bir döneminde İnsülin gereksinimi duyabilir. Bu durum hastalığın sınıflandırılmasını etkilemez.

Diyabetes mellitus tanısı sıklıkla, anamnezde polifaji, polidipsi, poliüri, kilo kaybı öyküsü ve kan glukoz düzeylerinin yüksek bulunmasıyla konulmaktadır. Klasik semptomların varlığında, tesadüfi ölçülen kan glukoz seviyesinin (venöz

WHO (Dünya Sağlık Örgütü) ve NDDG (Ulusal Diyabet Veri Grubu) tarafından yapılan sınıflama ise daha çok etyolojiye dayalıdır (28). Diyabetik gebelikte NDDG sınıflandırması tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Diyabetik gebelikte NDDG sınıflandırması

Pregestasyonel DM

Tip I DM

TipII DM

Sekonder DM

Gestasyonel DM

Gebelikte bozulmuş glukoz toleransı

Önceden tanı almamış, gebelik öncesi var olan diyabet

Önceden tanı almamış, gebelik öncesinde var olan bozulmuş glukoz toleransı

1.1.3. DM Tipleri

1.1.3.1. Tip 1 DM

Pankreas beta hücrelerinin selektif ve ilerleyici harabiyeti, insülinin ciddi ve mutlak kaybına neden olmaktadır. Tip 1 DM'nin etiyolojisinden genetik eğilim, otoimmünite ve çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır. Kalıtsal geçişin % 40–45 arasında olduğu saptanmıştır. Hastalığı hazırlayan diğer faktörler arasında HLA (human leucocyte antigenes) antijenleri önemli yer tutar. Özellikle 6. kromozomun kısa kolunda B ve D fokusunda gelişen genlerin kodlandığı B8–15 ve DR3-DR4 antijenlerinin varlığı, Tip 1 DM oluşumu hazırlayan en önemli kalıtsal nedendir. Ayrıca bu tip diyabette otoimmünite ve buna bağlı antikorların varlığı da diyabetin ortaya çıkmasında etken faktörlerdir. Otoimmün tipte (tip 1 A) pankreas P hücrelerinin adacık hücresi antikorları, glutamik asit dekarboksilaz antikorları, insülin antikorları, tirozinfosfataz, karboksipeptidaz H antikorları gibi çeşitli komponentlerine karşı otoantikorlar bulunmaktadır. Yeni tanı konmuş tip 1 diyabetli hastalarda % 85 vakada kanda adacık hücre antijen ve antikorlarının dolaştığı tespit edilmiştir. Virütik enfeksiyonlar pankreas Langerhans adacıklarında "insülitis" oluşturan ve organizmada immun reaksiyonun oluşturacak tetiğin çekilmesine neden olan

faktörler içinde en önemli yeri tutar. Tip I DM her yasta ortaya çıkabilir, ancak genellikle 30 yaşın altında başlamaktadır. Ketozis, bu tip hastalarda sık görülmektedir. Hastaların %15'inde familyal adacık hücresi antikorları saptanmaktadır (29).

Hastalık genellikle insülinin tam eksikliği ile seyreder ve insülinin dışardan yerine konulması ile tedavi edilir (30-32). Ketoasidoza bu hastalarda sık rastlanır. Genel popülasyonda görülme sıklığı % 0.1-0.4 arasında değişmektedir.

1.1.3.2. Tip II DM

Diyabetik hastaların yaklaşık %90-95'ini bu grup oluşturur (33). Bozuk insülin salınımı ve end organ duyarsızlığı ile karakterize multifaktöryel bir hastalıktır. Hastaların çoğu obezdir (%80) ve obesiteye bağlı periferik insülin direncinin beta hücre tüketimine yol açtığı düşünülmektedir. İnsülin direnci oluşmasında dokularda, bilhassa adale dokusunda insülin reseptör ve postreseptör bozukluğun mevcudutiyeti ile glukoz taşıyıcılarının bozukluğu söz konusudur.

Tip 1 diyabetin aksine tip 2 diyabetikler genellikle insüline ihtiyaç duymazlar. Tüm yaşlarda görülebilmekle birlikte genellikle 30 yaşından sonra ortaya çıkar Aile anamnezi dikkat çekicidir. Kalıtsal geçiş %80-90 oranındadır. Ketoasidoza bu hastalarda sık rastlanmaz. Daha çok nonketotik hiperosmolar koma görülür. Oral anti diyabetiklerin teratojenik etkilerinin olmasının yanı sıra fetal hiperinsülinemi ve neonatal hipoglisemiye yol açtıkları için gebelikte kullanımları sakıncalıdır. Tablo 3'te tip1 DM ve tip 2 DM bazı özellikleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 3. Tip I DM ve Tip II DM ayırıcı özellikleri

Klinik özellikler	Tip I DM	Tip II DM
Başlangıçta şişmanlık	Sık değil	Sık
Metabolik ketoasidoz	Ketoza eğilimli	Ketozis ender
Başlangıç yaşı	Genellikle genç (30 yas altı)	Daha yaşlı (30 yas üstü)
İnsülin düzeyleri	Düşük/yok	Değişken
Semptomların başlaması	Akut/subakut	Genellikle yavaş
Adacıklara karşı antikor	Başlangıçta var	Yok
Tedavi	Yasam boyu insülin	Diyet veya oral hipoglisemikler yeterli ancak İnsülin gerekebilir
Aile öyküsü	Sık değil,	Sık, prevalans artmış
Genetik lokus	6. kromozom	11. kromozom
HLA ile ilişki	Var	Yok
Diğer otoimmün hastalıklarla ilişki	Var	Yok
Akut komplikasyonlar	Ketoasidoz	Hiperosmolar koma

1.1.3.2.1. Diyabetes Mellitusun Tanı Kriterleri

Ulusal Diyabet Veri Grubu ve WHO tarafından 1979 ve 1985 yıllarında önerilen tanı kriterleri değişmiştir. Günümüzde ADA'nın 1997 yılında önerdiği tanı kriterleri kullanılmaktadır (34).

Amerikan diyabet derneği diyabetes mellitus tanı kriterleri Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4. Diyabetes mellitus tanı kriterleri

1. Diabetes mellitusun poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı gibi klasik semptomları ile beraber son öğüne bakılmaksızın günün herhangi bir saatinde ölçülen plazma glukoz konsantrasyonu 200 mg/dl (11.1 mmol/L) veya üstü ise
2. Açlık kan şekeri 126 mg/dl (7.0 mmol/l) üstü ise
3. 75 gr-OGTT sırasında 2. saat plazma glukoz değeri 200 mg/dl (11.1mmol/L) veya üstü ise

Bu kriterlerden herhangi biri pozitif saptandığında takip eden ayrı bir gün testlerden herhangi biri tekrar yapılarak tanı kesinleştirilmelidir.

Epidemiolojik çalışmalarda, diyabetes mellitus insidansı ve prevelansı açlık plazma glukozunun 126 mg/dl üstünde olmasına dayandırılır. Bu öneri çalışmaların

standardize edilmesi için yapılmıştır. Ayrıca OGTT yapılması daha güç ve pahalı, aynı zamanda vakit aldığı için gebelik dışında yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Yakın zamanlarda diyabetes mellitus tanı kriterlerine uymayan, ancak normal gruba da dahil edilemeyen bir ara grup olduğu fark edilmiştir. Bozulmuş açlık glisemisi ve bozulmuş glukoz toleransı olarak adlandırılan bu gruptaki kişilerin gelecekte diyabet geliştirme riski göreceli olarak yüksektir. Bunlar günlük hayatlarında genellikle normal glukoz ve glikolize hemoglobin seviyelerine sahiptirler. Amerikan Diyabet Derneği, açlık kan şekerleri ve OGTT değerlerine göre şu kategorileri bildirmiştir (33).

AKŞ < 100 mg/dl: Normal açlık glukozu

AKŞ > 100 mg/dl ve < 126 mg/dl: Bozulmuş açlık glisemisi

AKŞ > 126 mg/dl: DM tanısı (ancak tanı tablo 4'teki yöntemlerle teyid edilmelidir.)

75 g OGTT' de :

2. saat plazma glukozu < 140 mg/dl: Normal glukoz toleransı

2. saat plazma glukozu > 140 mg/dl ve < 200 mg/dl: Bozulmuş glukoz toleransı

2. saat plazma glukozu > 200mg/dl: DM tanısı (ancak tanı tablo 4'teki yöntemlerle teyid edilmelidir.)

1.1.3.3. Gestasyonel DM

1.1.3.3.1 Tarihçe

Yüzyılın başında, diyabetik kadınlarda infertilite önemli bir sorundu ve gebe kalabilen az sayıda kadın için de prognoz kötü seyirliydi. Anne ölümü gerçek bir tehdit olup perinatal sağkalım sadece % 40'tı. 1922 yılında insülin'in bulunmasıyla fertilitate oranları düzelmiş ve zamanla maternal mortalite azalmıştır. Ancak bu süreçte perinatal sağkalımda belirgin değişiklikler gözlenmemiştir. Perinatal mortaliteyi azaltmak için, obstetrisyenler doğumun zamanlaması ve şekli üzerinde yoğunlaşmışlardır. Böylece 1930'lardan itibaren fetal makrozomi ve intrapartum ölüm ilişkisinin anlaşılması sezaryen doğum sıklığının artmasına yol açmıştır. Fakat açıklanamayan geç antepartum ölümler ve prematürite ile sonuçlanan erken doğumlar problem olmaya devam etmiş olup 1949'da maternal diyabetin seyri ile orantılı olan fetal riskin gösterilmesi esasına dayalı olan White sınıflamasının

geliştirilmesi, doğumun zamanlaması konusunda faydalı veriler sunduğundan, perinatal mortalitenin azalmasına yardımcı olmuştur. Bu tedavi kriterleri sagkalımı 1950'lerde yaklaşık %85 oranında düzeltmiştir. Takip eden yıllardan günümüze kadar, diyabetik kadınlar ve yenidoğanların tedavisi ile ilgili geliştirilen yenilikler, malformasyonlar haricinde perinatal mortalitenin neredeyse normal gebeliklerdeki düzeyle eşit hale gelmesine neden olmuştur.

1.1.3.3.2. Tanım

Gestasyonel DM ilk kez gebelikte başlayan ve ilk kez gebelik sırasında fark edilen diyabettir. Gebelik sonrası devam edip etmediğinden ve tedavide insülin kullanılıp kullanılmadığından bağımsız glukoz intoleransıdır. Glukoz intoleransı Tip I ve Tip II DM'ye göre daha hafif seyredir. Gebeliğin en sık görülen medikal komplikasyonu olan diyabetes mellitus tüm gebelerin yaklaşık % 2-3'ünde görülür. Diyabet ile komplike olmuş gebeliklerin ortalama %90'ı gestasyonel diyabettir. Pregestasyonel diyabetin de % 8'ini tip 2 diyabet, % 2'sini tip 1 diyabet oluşturur (35).

Gestasyonel DM, gebeliklerin yaklaşık % 7'sini komplike ederken, bu oran populasyona ve yapılan teste göre %1-14 arasında bulunabilir (5). Gestasyonel DM prevalansı değişik ülke ve etnik gruplar için farklılık gösterir. Zenci, İspanyol, yerli Amerikan, Asya toplumlarında prevalans, beyaz kadınlara oranla daha yüksektir. Ayrıca prevalans test metodu ve diagnostik kriterlere göre de farklılık gösterir.

Gestasyonel DM sadece gebelik sonuçları açısından değil anne ve çocuğunun geleceği açısından da önemlidir. Gestasyonel DM diabet için risk faktörleri olan genetik ve diğer bilinen risk faktörlere bakılmaksızın artan diyabet prevalansının tek başına önemli bir parçasıdır. Her ne kadar olguların büyük bir kısmında glukoz intoleransı doğum sonrası normale dönecek olsa da bu kadınların en azından yarısında gelecekte diyabet (özellikle tip 2 DM) gelişecektir (36). Gestasyonel DM'li hastaların %3-20'sinde diyabet kalıcı olabilir. Son 30 yılda yapılmış çalışmalara bakıldığında, GDM sonrası diyabet gelişme oranları arasında birbirinden oldukça farklı sonuçlar (% 34–87,5) bildirilmektedir.

Gestasyonel DM'li anne bebeği, erken yaşlarda obesite gelişimi, bozulmuş glukoz intoleransı ve diyabet riski altındadır (37). Gestasyonel DM'lilerin çocuklarında diyabet/prediyalet gelişme riski neredeyse 8 kat daha fazladır.

İntrauterin hipergliseminin çocuklarda diyabet için artmış risk faktörü olduğu ve erken yaşlarda başlayan diyabet/prediyalet için birkaç kat artmış risk faktörü olduğu görüşü literatürde hakim görüştür. Tüm bunlardan dolayı GDM'nin tanısı konulmalı ve gebelikten sonra da anne ve çocuğun takipleri yapılmalıdır (36).

1.1.3.3.3. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması ve GDM Patofizyolojisi

Gebelik döneminde annedeki metabolik değişiklerin amacı, büyüyen fetusa yeterli enerji sağlayabilmektir. İlk trimesterde depolanan enerji daha sonraki dönemlerde büyüyen fetusun ihtiyaçlarının karşılanması için harcanır. İlk trimesterde anneden fetusa doğru olan sürekli glukoz geçişi nedeniyle (periferik kullanımının artması) annenin plazma glukozu, aynı kilodaki gebe olmayan kadından yaklaşık 15 mg/dL daha düşüktür. Bu nedenle ilk trimesterde sıklıkla hipoglisemi görülür. Aminoasit düzeylerinde de benzer bir düşüş izlenmektedir. Postprandiyal glukoz düzeyleri ise daha uzun süre yüksek kalır. Bunun nedeni insüline olan periferik rezistansın artmasıdır.

İlk trimester glikoneogenezin arttığı evre olup, maternal protein, glikojen ve yağ depolarının arttığı anabolik evredir. Estrojen ve progesteron pankreasta beta hücre hiperplazisi yaparak insülin üretimi ve salgılanmasını artırır. Gebeliğin erken devresinde hiperinsülinizm lipogenezi arttıran, lipolizi frenleyen bir olaydır. Normal gebelerde glukagon düzeyi baskılanmıştır.

Gebeliğin ikinci yarısında katabolik faz gelişir. Sinsityotroblastlardan salgılanan polipeptid yapıda bir hormon olan HPL (human plasental laktojen), plasenta kütlesi ile doğru orantılı olarak artar. Human plasental laktojen güçlü bir insülin antagonistidir. Gebeliğin 10. haftasında başlayan HPL artışı gebeliğin 20. haftasında 300 kata ulaşır. Human plasental laktojen lipolizi stimule ederek serbest yağ asitlerini, bunlarda periferde insülin direncini artırır (38).

İnsülin rezistansından sorumlu olan HPL, progesteron, kortizol ve prolaktin, insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler. Bu hormonlar, gebeliğin diyabetojen bir durum olmasından sorumlu ana hormonlardır. Gebelikte insülin reseptörlerinde azalma yoktur. İnsülin rezistansı muhtemelen postreseptör düzeyde bir bozukluğa bağlıdır (39).

Normal bir gebelikte üçüncü trimesterde insülin sensitivitesinde % 44'lük bir azalma tespit edilmiştir (40). Diyabetik olmayan gebelerde insülin direncindeki bu

artış insülin üretimindeki artış ile kolaylıkla karşılanmaktadır. Sınırlı veya hiç insülin rezervi bulunmayan diyabetik hastalarda artmış insülin rezistansı gebelik ilerledikçe hiperglisemiye yol açar. Normal koşullar altında yeterli insülin salgılayabilen fakat gebeliğin artan insülin rezistansını karşılayamayan kadınlarda gestasyonel diyabet oluşur. Artan HPL düzeylerine ek olarak kandaki trigliserit, serbest yağ asitleri, HDL (yüksek dansiteli lipoprotein), VLDL (Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein), lipoproteinler ve serbest kortizol miktarları artarak hiperglisemiye katkıda bulunurlar (41).

Glukoz plasentadan kan glukoz düzeyi ile maksimum bir saturasyona ulaşmaya kadar kolaylaştırılmış difüzyonla geçmektedir. Transporttan sorumlu bir taşıyıcı protein ailesi vardır. Bu ailenin en önemli üyesi sinsisyotrofoblast, mikrovillus ve bazal membranlarda saptanan Glukoz Transporter 1 (GLUT 1)'dir. Bazal membranlardaki GLUT1 plasentadan glukoz transportunda hız kısıtlayıcı basamaktır (22,23). Büyük bir polipeptid olan insülin fetusa taşınmamaktadır. Plasenta, besinlerin anneden fetusa aktarılmasında kritik rol üstlenen bir organ olsa da insülin antagonisti olan lipolitik steroidler ve hormonlar sentezleyerek maternal metabolik yakıtların modülasyonunda rol almaktadır. Human koryonik somatomotropin (HCS), plasenta tarafından sentezlenen major polipeptittir. Gebelik sırasında HCS maternal insülin sekresyonuna yol açarak fetusa glukoz alınması işlemini regüle eder. Human koryonik somatomotropin, gebeliğin ikinci yarısında hızlanmış fetal büyüme süresince yeterli glukoz ve aminoasit transferi sağlayan lipolizi stimüle etmektedir.

Gestasyonel hormonların karbonhidrat metabolizması ile ilişkileri Tablo 5 ve 6'da gösterilmiştir. Gebeliğin ileri devrelerinde karaciğerin glikojen depolanması azalır, mobilizasyonu artar. Maternal açlık, ketoasidoza neden olur. Keton cisimleri plasentayı kolaylıkla geçer ve fetusu etkiler. Maternal hiperglisemi fetus pankreasını stimüle ederek hiperplazi ve hiperinsülinemiye neden olur.

Tablo 5. Gebelikte karbonhidrat metabolizması (20 haftaya kadar)

Hormonal deęişiklik	Etki	Metabolik Deęişiklik
Östrojen ↑	Doku glukojen depolanma ↑	Artan seks hormonlar ve
Progesteron↑	Periferik glukoz kullanımı ↑	hiperinsülinemiye bağlı
İnsülin sekresyonu ↑	Açlık plazma glukozu ↓	anabolik etki

Tablo 6. Gebelikte karbonhidrat metabolizması (20. hafta sonrası)

Hormonal deęişiklik	Etki	Metabolik Deęişiklik
HPL ↑	Diyabetojenik glukoz toleransında ↓	Fetusa glukoz ve aminoasit sağlamak amacı ile hızlı
Prolaktin ↑	İnsülin rezistansı ↑	acıdma ve kolaylaşmış
Bağlı ve serbest kortizol ↑	Hepatik glikojen depolanması ↓ Hepatik glukoz üretimi ↑	katabolizma

Gestasyonel DM'nin gebelik haftası ilerledikçe ortaya çıkma olasılığının artışı, gebelikten hemen sonra hızla gerilemesi daha çok gebelik sırasında ortaya çıkan metabolik ve hormonal etkileri düşündürmektedir.

Normal bir gebe kadında gebelik, hiperinsülinemi ve ilerleyici insülin direnci ile karakterizedir. Yemekleri takiben glukoz yükselmeleri göreceli olarak düşük olsa da (30-35 mg/100ml), postprandial insülin yanıtlarında gebelik dışı döneme oranla 1/3 oranında bir artış mevcuttur.

Gebelikte insülin direncinin gelişimi oldukça karışiktır. Aşağıdaki beş nedenden dolayı gebelik diyabete yatkın bir durumdur.

1. Gebelikte pankreasın endokrin fonksiyonu değişmiştir.
2. Glukojen/insülin oranı değişmiştir.
3. Plasental hormonların aktiviteleri (HPL, PRL, HCS, insülinaz) insülin direncini arttırır ve bu etki gebelik yası büyüdükçe artar.
4. Periferik dokuların insüline duyarlılığı azalmıştır.
5. Proinsülin salgısı artmıştır.

Gestasyonel diyabetli hastalarda % 90 oranında gebelik öncesinde de varolan bir insülin reseptör eksikliği veya karın bölgesine lokalize kilo alımı vardır.

%10'unda ise insülin eksikliği mevcuttur ki daha sonra bu hastalarda insülin bağımlı diyabet gelişir. Gestasyonel diyabetin patofizyolojisi tip 2 diyabetle benzerdir. HPL insülin reseptörlerini bloke eder ve bu etki gebelik ilerledikçe artar. Glukoz metabolizmasını dengede tutmak amacıyla insülin salınımı artar, glukoz seviyeleri yüksek olmasına rağmen hasta açlık hisseder. İştahın artması kilo alımını hızlandırır. İnsülin salınımının artmasıyla insülin reseptörleri azalır, kısır bir döngü oluşur.

1.1.3.3.4. Gestasyonel DM'de Tarama

Gestasyonel DM terimi, gebelik sırasında geçiçi olarak bozulmuş glukoz toleransının yanısıra, gebelikten önce var olan fakat tanı almamış asikar DM ve glukoz intoleransını da kapsayabilir. Kan şekeri yüksekliği 24. gebelik haftasından önce saptanan GDM'li gebeliklerin sonuçları asikar diyabetli gebeliklerin sonuçlarına benzemektedir. Dolayısıyla erken gebelikte GDM tanısı alan gebeler geç gebelikte tanı alanlardan daha çok risk altındadır (42).

Taramada amaç tanı koymak değil, risk altındaki hasta grubunu belirlemektir. Tarama testi bir toplumda yüksek riskli grubu belirlemeye yarar. Tanı testinden farkı basit ve kolay biçimde sadece yüksek riskli grubu tespit etmeyi sağlamasıdır. Bir tarama testi ucuz olmalı, kolay uygulanabilmeli ve kişiyi rahatsız etmemelidir. Geçerli, güvenli, tekrarlanabilir olmalıdır. Sensitivitesi yüksek olmalı ancak spesifitesi tanı testi kadar yüksek olmamalıdır. Gestasyonel DM için en erken, en basit tarama testi anamnez almaktır.

Önceleri tarama için sadece gebenin özgeçmişi ve aile hikayesi kullanılıyordu. Ailede diyabet öyküsü olan veya daha önceki gebeliklerde ölü doğum, makrozomik bebek öyküsü olanlar tanısal 3 saatlik 100 gr OGTT'ye yönlendiriliyordu (43). Sadece hikayeye dayanan bu taramada GDM'li gebelerin ancak % 50'sinin yakalanabildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (44).

Gestasyonel DM üzerine en son yapılan "Dördüncü Uluslararası Atölye Çalışması" nda düşük, orta ve yüksek riskli gebe popülasyonu bildirilmiştir, Tablo 7' de bu risk grupları ve tarama için öneriler görülmektedir (1).

Tablo 7. Gestasyonel diyabetes mellitus için klinik tarama*

Risk kategorisi ve klinik karakterler	Serum veya plazma glukoz taraması için öneriler
Yüksek risk (aşağıdakilerden biri veya fazlası) Belirgin obezite (BMI > 27 kg/m ²) Birinci derece akrabada diyabet öyküsü Glukoz intoleransı öyküsü Önceki gebeliklerde makrozomik bebek öyküsü Glukozüri	İlk antepartum vizitte tarama yapılır; gestasyonel diyabet tanısı konmazsa 24-28 haftalar arasında tekrar edilir.
Orta risk Düşük veya yüksek riskli gruba dahil olmayan hasta grubu	24-28 haftalar arası tarama yapılır.
Düşük risk (aşağıdaki tüm kriterler) < 25 yas Düşük riskli ırksal veya etnik gruba ait olmak** Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsünün olmaması Gebelik öncesi ve gebelikte alınan kilonun normal olması Anormal glukoz testi hikâyesinin olmaması Kötü obstetrik öykünün olmaması	Tarama gerekli değildir.

* Dördüncü Uluslararası Atölye Çalışması önerileri Metzger ve ark.'dan adapte edilmiştir.

** Yerli Amerikan, siyah, güney veya doğu Asya, Avusturya, Pasifik dışındakileri kapsar.

1995 ve 1998 yılında yapılan araştırmalar çoğu hastanenin ve obstetrisyenlerin % 97'sinin genel taramayı uyguladığını ortaya koymuştur. Bazı klinik ortamlarda ACOG seçici taramanın ve bazı diğer koşullarda genel taramanın uygun olabileceği sonucuna varmıştır. 2001 yılına gelindiğinde ise ACOG

yayınladığı bildirmede genel taramanın GDM taramasında en duyarlı yöntem olmasına rağmen bir grup düşük riske sahip gebelerin testten daha az fayda göreceğini belirtmiştir (15). Amerikan diyabet derneği son olarak tüm gebelere ilk antenatal vizitte risk değerlendirilmesi yapılması ve saptanan riske göre “Dördüncü Uluslararası Atölye Çalışması Konferansı” kriterlerine uygun olarak tarama yaklaşımında bulunulmasını önermektedir (5). Ülkemizde ise gebelere çoğunlukla genel tarama uygulanmaktadır.

1990 yılı Chicago Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus tarama programı çerçevesinde, 24-28’inci haftalar arasında tüm gebelere, 1 saatlik 50 gr glukoz yükleme testi yapılmaktadır. Bu testte 50 gr glukoz, oral yoldan, son yemek yenilen saate bakılmaksızın, günün herhangi bir saatinde verilebilir. Hastanın aç olması gerekmez. 50 gr glukoz verildikten 1 saat sonra glukoz düzeyi için venöz plazma örnekleme yapılır. Testin 24-28’inci gebelik haftaları arasında yapılmasının nedeni, artan östrojen, progesteron, kortizol, büyüme hormonu ve human plasental laktojene bağlı insülin direncinin bu haftalarda aşırı hale gelmesidir.

50 gr glukoz yükleme testinde eşik değeri konusunda tam bir fikir birliğine varılamamıştır.

O’ Sullivan’ın orijinal çalışmasında bulunan eşik glukoz değeri, venöz tam kanda 130 mg/dl’dir. Bu değerin sensitivitesi % 79, spesifitesi % 87 olarak bildirilmiştir. 1989 yılında yapılan bir çalışmada, heksokinaz metodu ile bakılan venöz plazma eşik değeri 130 mg/dl alınmıştır. Gestasyonel diyabet tanısı konmuş olan hastaların % 10’nun tarama test değerlerinin 130 ile 139 mg/dl arasında olduğu görülmüştür (44). Bu verilere göre venöz plazmada 130 mg/dl eşik değerinin sensitivitesi % 100’ü bulmaktadır.

Eşik değeri 140 mg/dl kabul edildiğinde olguların % 10-15’de 3 saatlik OGTT’e geçilmektedir. 140 mg/dl eşik değeri ile hesaplanan sensitivite % 80 olmakta ve olguların yaklaşık 1/5’inin tanısı gözden kaçmaktadır (45). Kan şekerinin 140 mg/dl (7,8 mmol/L) veya üzeri olması, gestasyonel diyabetli kadınların %80’ini tanıyacaktır. 130 mg/dL ve üzeri bir değerin kullanılması bu sonucu %90’ın üzerine çıkaracaktır, ancak 140 mg/dL esigi kullanıldığında %14-18 olan pozitiflik oranı %25’e çıkacaktır. Eşik değeri 130 mg/dl alındığında duyarlılık %10 artacak fakat tanısal glukoz tolerans testinin uygulanması popülasyonun %14’ünden %23’e

çıkarak maliyeti artıracaktır (44).

Amerikan diyabet derneği ve ACOG plazmada kan şekeri eşik değeri olarak 140 mg/dl'yi önermektedir (5,15). Açlık kan şekeri eşik değerlerine göre GDM belirleyebilme oranları Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8. 50 gr glukoz tarama testinin çeşitli eşik değerlerinde GDM belirleyebilme duyarlılığı

1.Saat Glukoz Eşik Değeri (mg/dl)	Testin GDM Belirleyebilme Duyarlılığı %
135-144	14,6
145-154	17,4
155-164	28,6
165-174	30
175-184	50
>185	100

Biz çalışmamızda glukoz oksidaz metodu ile bakılan 140 mg/dl glukoz eşik değerini esas aldık.

50 gr GTT'nin günümüzde en çok kabul gören venöz plazma/serumda bakılan eşik değerleri aşağıdaki gibidir:

50 gr GTT; 140-200 mg/dl arası ise 3 saatlik 100 gr OGTT (tanısal test) uygulanır.

50 gr GTT \geq 200 mg/dl ise hastaya direkt olarak GDM tanısı konur ve tedaviye başlanır.

Ayrıca AKŞ \geq 140 mg/dl ise diyabetik durumu düşündürür ve ileri tetkik gerektirir.

1.1.3.3.5. Gestasyonel Diyabetes Mellitusta Tanı

Tanı testi bir kişinin hasta olup olmadığını belirlemeye veya hastalık şüphesi bulunan kişinin durumunu açıklığa kavuşturmaya yarar. Tanıda amaç perinatal mortalite ve morbiditeyi önleyebilen bir yöntemin ortaya konmasıdır. Dünya sağlık örgütü, gebe kadınlarda gebe olmayanlar ile aynı kriterleri kullanmayı önerse de, gebelikteki metabolik değişimler göz önüne alındığında gebelikle özgü bir tanı

kriteri daha anlamlı görülmektedir. Çünkü gebelikte glukoz metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle açlık glukoz seviyesinde azalma ve postprandial seviyede yükselme olur yani bir insülin direnci söz konusudur. Amaç perinatal mortalite ve morbiditeyi önleyebilen bir tanı yönteminin ortaya konmasıdır. Bunun için hamilelikteki değişiklikleri göz önüne alarak hazırlanmış bir yöntemin geliştirilmesi gerekmektedir. Gestasyonel DM'de tanı konusunda ilk kez 1964'de yayınlanan O' Sullivan ve arkadaşlarının uyguladığı yöntemde; 2. ve 3. trimesterdeki gebelere 50 gram glukoz tarama testi, daha sonra 130 mg/dL'den yüksek çıkan gebelere 100 gram oral glukoz verildikten sonra venöz tam kan örneklerinde glukoz değerlerine bakılmıştır. Kan glukozu tam kanda ve Somogy-Nelson metodu kullanılarak ölçülmüş ve anormal kan glukoz değeri olanlara GDM tanısı konulmuştur. Q'Sullivan ve Mahan'ın OGTT kriterleri tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. Q'Sullivan ve Mahan'ın OGTT kriterleri

Saat	Değer (Q'Sullivan)	Değer (Mahan)
Açlık	90 mg/dL	90 mg/dL
1.saat	165 mg/dL	165 mg/dL
2.saat	143 mg/dL	145 mg/dL
3.saat	127 mg/dL	125 mg/dL

İlerleyen yıllarda, çeşitli laboratuvarlarda, kan glukoz tespiti için venöz tam kan örneği yerine serum veya plazma örnekleri kullanılmaya başlanmıştır. 1979'da NDDG, plazma serum örnekleri için O'Sullivan ve arkadaşlarının kriterlerine uyarlama yapmışlardır.

Oral glukoz tolerans testi için, NDDG kriterlerine göre venöz kan ve plazmadaki değerler tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10. Oral glukoz tolerans testi için, NDDG kriterlerine göre venöz kan ve plazmadaki değerler

Saat	Venöz kan	Venöz plazma
Açlık	90 mg/dL	105 mg/dL
1.saat	170 mg/dL	190 mg/dL
2.saat	145 mg/dL	165 mg/dL
3.saat	125 mg/dL	145 mg/dL

Daha sonra spesifik enzimatik yöntemler (glukoz oksidaz ve heksokinaz) ise hızla kullanıma girmiştir. Carpenter ve Coustan, plazmada glukoz oksidaz yoluyla kan glukozunu değerlendirmişlerdir (46). Carpenter ve Coustan'ın önerdiği bu kriterler Tablo 11'de görülmektedir.

Tablo 11. Oral glukoz tolerans testinde Carpenter ve Coustan kriterleri

Saat	Venöz kan (Somogy-Nelson)	Venöz plazma (Glukoz oksidaz)
Açlık	90 mg/dL	95 mg/dL
1.saat	165 mg/dL	180 mg/dL
2.saat	143 mg/dL	155 mg/dL
3.saat	127 mg/dL	140 mg/dL

Çalışmamız Carpenter ve Coustan'ın önerdiği plazma eşik değerleri esas alınarak yapılmıştır.

Oral glukoz tolerans testi uygulamasında dikkat edilecek hususlar şunlardır (47);

OGTT uygulamasında dikkat edilecek hususlar

1-Test sabah yapılmalıdır.

2-En az sekiz saat, en fazla on dört saatlik açlık gereklidir.

3-En az üç gün kesintisiz diyet (günde minimum 150 mg karbonhidrat) almış olmalıdır. Test öncesi hasta karbonhidrattan fakir diyetle beslenmişse, teste insülin cevabı beklenenden az olmakta ve yanlış pozitiflik oranı yükselmektedir.

4-Test süresince hasta oturur durumda olmalı, mobilize edilmemelidir.

5-Testte 2 veya daha fazla eşik değerde sapma mevcut ise gebe GDM tanısı ile takibe alınmalıdır.

100 gr OGTT sonrasında 2 veya daha fazla eşik değer yüksekliği varsa GDM tanısı konur (48,49).

100 gr OGTT’de bir değer yüksek bulunduğunda seçilecek yaklaşımda da görüş birliği yoktur. Tek değerde anormallik saptandığında 32’inci haftada testin tekrarlanması klasik bilgi olsa da bu hastaların GDM hastaları gibi davrandığını ve makrozomi riskinin arttığını gösteren yayınlar da mevcuttur. Biz böyle durumlarda testi 32. haftada tekrar etmekteyiz.

50 gr glukoz tarama testinin anormal fakat 100 gr OGTT’nin normal olduğu vakalarda da % 11-12 oranında makrozomi saptanmıştır.

1.1.3.3.6. Diyabetes Mellitusta Obstetrik ve Perinatal Problemler

Son 4-8 haftada açlık hiperglisemisinin bulunması son trimesterde intrauterin fetal ölüm riski ile doğru orantılıdır. Perinatal mortalite GDM’li gebelerde normal popülasyona benzer iken, pregestasyonel diyabetlilerde yüksektir. Diyabetik gebelerde makrozomi, respiratuvar distres sendromu, polisitemi, hiperbilirübinemi, neonatal hipoglisemi, hipokalsemi gibi neonatal morbiditeler, normal gebelere göre daha sık görülür. Bu artış pregestasyonel diyabetlilerde daha fazladır (50).

Ayrıca pregestasyonel diyabetlilerde DM progresyonu, preeklampsiye bağlı erken doğum ve IUGR, spontan düşükler ve doğumsal anomaliler daha sık gözlenir. Her ikisinde de makrozomiye ve prezentasyon anomalilerine bağlı sezaryen doğum, operatif doğum, omuz distosisi ve brakial pleksus yaralanması normal gebelere göre daha sık görülür (50). Polihidroamnios, diyabetin kötü kontrolü, artmış amnion sıvısıyla ilişkilidir. Diyabetik gebelerde polihidroamnios sıklığı % 6-31 oranında değişir. Bu gebelerde polihidroamniosun neden daha sık görüldüğü açıklanamadıysa da fetal hipergliseminin poliüri yapması ve amniotik sıvıda glukoz konsantrasyonunun artması ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Diyabetik gebeler enfeksiyonlara meyillidirler. En sık görülen enfeksiyonlar candida vulvovajinitleri, üriner sistem enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları ve puerperal enfeksiyonlardır.

Diyabetik gebelerde hipoglisemi, hiperglisemi atakları ve gebeligin indüklediği hipertansif hastalıklar gibi maternal morbiditeler görülebilir. Diyabetik

gebelerde hipertansiyon, preeklampsi ve eklampsi insidansında artış özellikle gebeliğin geç dönemlerinde gelişir. Normotansiflere göre perinatal mortalitede 20 kat artış vardır. Bu komplikasyon diyabetik gebelerdeki preterm doğumun ana nedenidir. Pregestasyonel diyabetlilerde daha siktir. Ayrıca pregestasyonel diyabetlilerde diyabetin vasküler komplikasyonları ve ketoasidoz görülebilir (26,51). Tablo 12’de diyabetik gebelerdeki perinatal morbidite oranları görülmektedir.

Tablo 12. Diyabetik Gebelerde Perinatal Morbidite Oranları

Morbidite	Gestasyonel Diyabet	Tip 1 Diyabet	Tip 2 Diyabet
Hiperbilirubinemi	29%	55%	44%
Hipoglisemi	9%	29%	24%
Respiratuar Distress Sendromu	3%	8%	4%
Geçici Tasipne	2%	3%	4%
Hipokalsemi	1%	4%	1%
Kardiyomyopati	1%	2%	1%
Polisitemi	1%	3%	3

1.2. Ghrelin ve Obestatin

Ghrelin 1999 yılında Japon bilim adamları tarafından keşfedilmiştir (52). Temel olarak mide fundusundan salınan 28 amino asitlik lipopeptid yapıda bir hormondur (52-55). Bu hormon mideden başka hipotalamus, hipofiz, tükürük bezi, tiroid bezi, ince barsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem (54,55), meme (56,57) ve dişlerde de sentezlenmektedir (58).

Cerrahi, endoskopi ve otopsi yoluyla elde edilen, insana ait tüm bu doku örneklerinde ghrelin mRNA’ sının mevcut olduğu tespit edilmiştir (59).

1976 yılında Bowers ve arkadaşları tarafından metenkefalin opiyatı olan sentetik bir peptid analogu bulunmuştur. İn vitro şartlarda GH salınımına neden olan bu madde büyüme hormonu salgılatıcı (GHS) olarak isimlendirilmiştir (60, 61). Metenkefalin derivativesi, büyüme hormonu serbestletici peptid (GHRP)’in doğal

olmayan ilk molekülüdür (62). Metenkefalinin ön hipofizden invitro büyüme hormonu (GH) salınımını stimüle etmesinin keşfi GHS denilen küçük sentetik peptidil ve nonpeptidil moleküllerin gelişmesine neden olmuştur (62-64).

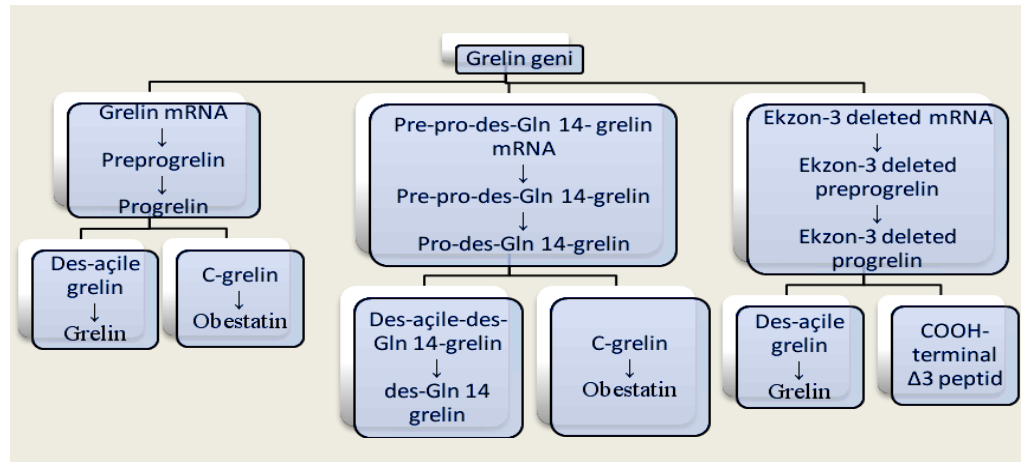
1996'da GHRH reseptöründen farklı olarak, GHS reseptörü (GHS-R) tanımlanmıştır. GHS'ın GHS-R üzerinden etki ettiği gösterilmiş bu da GH sekresyonunda tamamen yeni bir mekanizmayı oluşturmuştur (65). GHS-R'nin bulunuşundan üç yıl sonra ise, bu endojen ligand tanımlanarak, insanlarda ve hayvanlardaki güçlü GH salgılatıcı etkisinden dolayı, Hint-Avrupa dilleri ailesinde büyüme anlamına gelen "grow" kelimesinin kökü olan "ghre" ile salgılama anlamına gelen "relin" sözcüğü birleştirilerek "ghrelin" adı verilmiştir (52,66).

2005'de Zhang ve arkadaşları ratların midesinde ghrelin ile ilişkili ve preprogrelininden türemiş bir peptid tanımlamışlardır. Ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanan bu proteini obestatin olarak adlandırmışlardır (18).

1.2.1. Ghrelin Gen Ürünlerinin Sentezi ve Yapısı

İnsanlarda ghrelin geni kromozom 3p-25-26'da lokalizedir. Şekil 1'de gösterildiği gibi insan ghrelin geni alternatif splicing ve/veya post translasyonel modifikasyonla ghrelininden başka temel olarak desaçile ghrelin ve obestatin olmak üzere farklı aktif molekülleri de oluşturabilir (67-69). Bu moleküller ghrelin ve analogları, C-ghrelin ve obestatin olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılabilir.

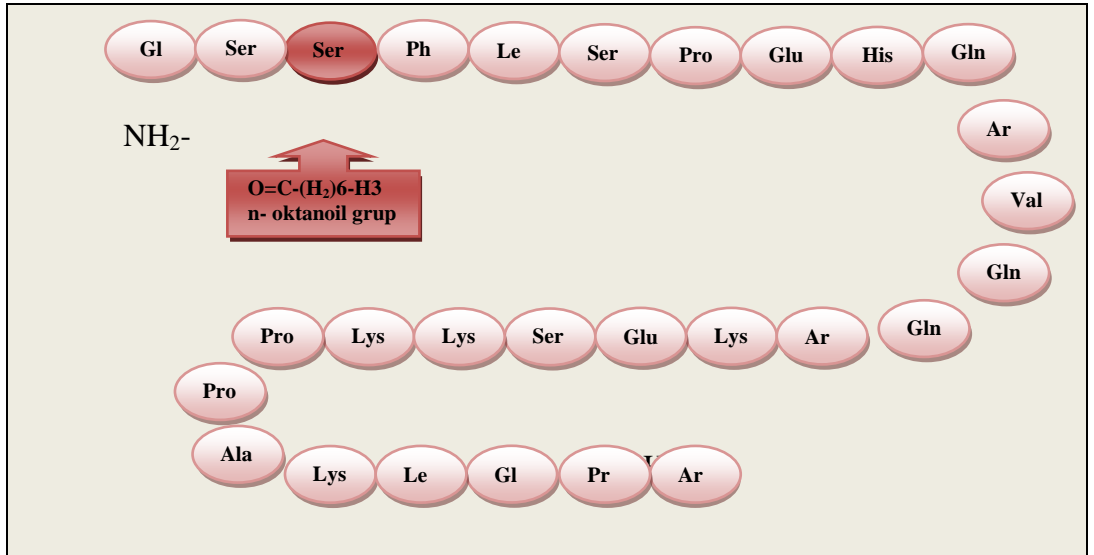
Şekil 1'de ghrelin geninden türemiş temel üç ürünün üretim basamakları gösterilmiştir.



Şekil 1. Ghrelin geninden türemiş temel üç ürünün üretim basamakları.

Ghrelin öncülü olan preproghrelin 117 aminoasit'den oluşur. Preproghrelin 23 amino asitlik sinyal peptidi ve 94 amino asitlik proghrelin (1-94. sıra aminoasitler) kısımlarını içerir. Proghrelin 28 amino asitlik matür ghrelin (1-28. sıra aminoasitler) ve 66 amino asitlik kuyruk kısmından (29-94. sıra aminoasitler) oluşmuştur. Preproghrelinin son ürün olan matür ghreline kadar proteolitik olarak yıkımından sorumlu olan enzimler henüz bilinmemektedir (69).

İnsan midesinden izole edilen ghrelin ve analogları aminoasit uzunluklarına göre iki tip [ghrelin (1-28) ve ghrelin (1-27)] ve 3. aminoasiti olan serin kalıntısının açılmasına göre ise dört tiptir [açillenmemiş, oktanoillenmiş (C8:0), dekanoilillenmiş (C10:0) ve büyük olasılıkla dekanoilillenmiş (C10:1) ghrelin]. İnsanlarda ghrelin geninin major aktif ürünü 3. pozisyondaki serin amino asiti bir oktanoil grup açillenmiş matür ghrelin (ghrelin 1-28) olmasına rağmen oktanoil ghrelin (1-28), oktanoil ghrelin (1-27), dekanoil ghrelin (1-28), dekanoil ghrelin (1-27) ve desaçile ghrelin (1-28) den oluşan farklı ghrelin analoglarında midede olduğu gibi insan plazmasında da tespit edilmiştir (67,68). Şekil 2'de ghrelinin 28 aminoasitlik moleküler yapısı gösterilmiştir.



Şekil 2. Ghrelinin 28 aminoasitlik moleküler yapısı.

Ghrelinin plazma konsantrasyonu 200-600 ng/L dir. Ghrelin geninin major aktif ürünü 3. pozisyondaki serin amino asiti bir oktanoil grup (C8:0) ile açillenmiş,

matür ghrelin olarak adlandırılan ve 28 aminoasitten oluşan açillenmiş ghrelindir. Ghrelin salınmadan önce sitoplazmada posttranslasyonel olarak N-terminal 3. aminoasidi olan serin kalıntısına n-oktanoil asit eklenerek aktif haline dönüştürülür (Şekil 1). Ghrelinde oluşan bu açil modifikasyonu, aktivitesi ve GHS-R'e bağlanması için gereklidir. Oktanil grubu içeren ghrelin aktif ghrelindir. Bu post translasyonel değişimin, ghrelin molekülüne hidrofobik özellik kazandırması, bu hormonun özellikle hipotalamus ve hipofiz'e olmak üzere beyin dokusuna geçişine imkân sağlamaktadır (70). Bünyesinde yağ asidi içermeyen ghrelin ise desaçile ghrelindir ve desaçile ghrelin inaktif ghrelin olarak da bilinmektedir (53-55). Desaçile ghrelin sirkülasyondaki toplam ghrelinin %80-90'ını oluşturmaktadır (71). Ghrelin, bir yağ asidi tarafından aktivitesi değiştirilen tek peptid hormondur (52-55). Farelere verilen orta zincirli yağ asitleri ve orta zincirli triaçil gliseroller, toplam ghrelin miktarlarını değiştirmeden midedeki açilli ghrelin miktarını artırmaktadır. Yani vücuda alınan orta zincirli yağ asitleri (örneğin n-heptanoil, gliserol triheptanoate, vs.) ghrelinin açil modifikasyonunda kullanılmaktadır (71).

Obestatin proghrelinin C-terminalindeki [preproghrelin (76-98)] 23 amino asid dizisinden türetilmektedir. Obestatin'in C-terminal Gly-Lys kopyasının amidasyonu biyolojik aktivitesi için gereklidir (72). Başlangıçta obestatin'in G protein ailesinde orphan reseptör GPR39'u aktive ettiği belirtilmiş (67). Moechars ve arkadaşları (73), obestatinin gastrointestinal ve metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde GPR39 reseptörü aracılığı ile fonksiyonel rolünün olduğunu belirterek bu fikri desteklemişlerdir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarla obestatinin bu reseptör üzerine olan etkisi doğrulanmamıştır (74). Çalışmalardaki bu çelişki nedeniyle günümüzde obestatinin dokulardaki yerleşik reseptörü ya da reseptörleri hala bilinmemektedir.

Ghrelin sadece bir organ ya da bezden salınmamakta, aksine birçok dokuda üretilmektedir (59). Hayvanlar aleminin dışında bitkiler aleminde de insan anti ghrelini ile immüno reaksiyona giren ghrelin benzeri bir maddenin bulunduğu da rapor edilmiştir (75). Ek olarak ghrelinin aktif formu, gram negatif bakterilerde bulunan n-oktanilhomoserin lakton ile yapısal homoloji göstermektedir (76). Ayrıca bitkilerden tere otunda (*Arabidopsis thaliana*) serin açil transferaz ailesinin bulunduğu rapor edilmiştir (77). Bu bilgilerin ışığı altında Dr. Aydın tarafından

ghrelinin tüm canlılarda korunduğu, evrensel bir peptid olabileceği hipotezi de ileri sürülmüştür (78).

1.2.1.2. Ghrelin ve Obestatinin Dokulardaki Dağılımına Genel Bakış

Ghrelinin ana sentez yeri midedir (53-55). Midenin fundus bölgesi, piloris bölgesine göre daha fazla ghrelin sentezlemektedir. Dolaşımdaki ghrelinin büyük bir kısmı mideden % 30'u ise ince barsak, meme (56,57) ve tükürük bezi gibi değişik organlardan kaynaklanmaktadır (79-82). Oksintik mukozada dört çeşit endokrin hücre belirlenmiştir. Bunlar ECL, D, enterochromaffin (EC) ve X/A (belki ileride ghrelin hücreleri olarak isimdirilebilir) benzeri hücrelerdir (83). Oksintik mukozadaki ECL hücrelerinde histamin ve üroguanilin, D hücrelerinde somatostatin, EC hücrelerinde serotonin, X/A benzeri hücrelerde ise ghrelin sentezi mevcuttur.

Ghrelin ve GHS-R üreme organlarında ve plasentada tespit edilmiştir (84, 85). Hem ghrelin peptidi ve hemde ghrelin mRNA ekspresyonu insan ve sıçan plasentasında gösterilmiştir. İnsan ve sıçan plasentasının, ghrelin ekspresyonu açısından gebelik zamanıyla ilişkili bir dağılım gösterdiği bildirilmektedir. İnsan plasentasında, ilk trimesterde immünohistokimyasal olarak ghrelinin başlıca sitotrofoblastlarda ve çok az miktarda da sinsityotrofoblastlarda eksprese olduğu tespit edilmiştir. Ancak termde, plasentada immünohistokimyasal olarak ghrelin tespit edilememiştir. Gebe sıçanlarda ise ghrelin mRNA ekspresyonu erken gebelik döneminde belirlenememişken, 16. gebelik gününde bariz bir yükselme göstermekte ve gebeliğin son dönemlerinde giderek azalmaktadır (86).

Pankreasta ghrelin sentezleyen bir organdır (87). Pankreasın α ve β hücrelerinde diğer hormonların yanı sıra ghrelinde bulunmaktadır. Langerhans adacığının ϵ hücrelerinde ise sadece ghrelin bulunmaktadır (87).

Ghrelinin sıçan adacık alfa hücrelerinde glukoganla beraber bulunduğu gösterilmiştir. Pankreasta ghrelinin sentez yerleri açısından değişik raporlar mevcut olup pankreasın α , β , ϵ veya yeni bir adacık hücre grubu tarafından üretildiği ileri sürülmektedir (88, 89).

İnsanlarda obestatinin doku dağılımı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Obestatinin keşfi henüz yeni olup insan ve sıçanların mide, ince bağırsak, hipotalamus ve hipofiz gibi dokularında hormonun sentezlendiği gösterilmiştir. Obestatin spesifik antiserumlar kullanılan radyoimmünoassay tekniği ile ratların kalın ve ince

barsaklarında, mide, dalak, serebral kortekste ve perinatal rat pankreasında obestatin varlığı gösterilmiştir (90). Rat obestatinine karşı antiserumun direkt uygulanması ile gastrik mukoza hücrelerinde, myenterik pleksus ve testiste leydig hücrelerinde obestatin immünoreaktivitesi gösterilmiştir. Ratların santral nöronlarında obestatinin biyolojik aktivitesinin olduğu kalsiyum mikrofluorimetrik Fura-2 metodu kullanılarak gösterilmiştir (91).

1.2.1.3. Ghrelin ve Obestatinin Biyokimyasal ve Fizyolojik Etkileri

Ghrelinin biyolojik etkileri çoğunlukla hücre yüzey reseptörü olarak adlandırılan GHS-R ile etkileşim yoluyla gerçekleşir (65). GHS-R geni olmayan farelerde ghrelin enjeksiyonu sonucunda GH salınımı veya iştah indüklenmesi cevabı görülmez. Bu da ghrelinin neden GHS-R yoluyla etki ettiğinin düşünüldüğünü ve GHS-R'ye ghrelin reseptörü adının verilme sebebini açıklamaktadır (92). Ghrelin keşfedilene kadar, ghrelinin GHS-R'nin endojen ligandı olduğu bilinmemekteydi. Hipofizden GH salınımının hipotalamik GHRH ile stimule olduğu bilinmesine rağmen, eksojen GHS'ın farklı bir yolla GH salınımını indüklediği düşünülmektedir. Ghrelin, GH salınımını güçlü bir şekilde uyarmaktadır (52). Ghrelin ve GHS'ler güçlü ve doza bağlı olarak GH salgılatıcı aktiviteye sahiptirler (62,93). Sağlıklı insanlarda intravenöz olarak uygulanan ghrelin, kuvvetli bir şekilde GH salınımı yaptırmaktadır (93). Ratlarda obestatinin intravenöz ve intraserebrovasküler verilmesi GH sekresyonunu etkilememektedir (94).

Ghrelinin sistemik uygulanmasının sağlıklı kişilerde adrenokortikotropik hormon ve kortizol seviyelerini arttırdığı görülmüştür (95,96).

Ghrelinin prolaktin salgılatıcı etkisi direk olarak hipofiz hücre kültürlerinde gösterilmiştir (94).

Santral ya da periferel yolla uygulanan ghrelin doza bağımlı olarak ısı artışına neden olmakta, uygulama şekline göre ise ısı artışında farklılık oluşturmaktadır. Örneğin ghrelin intraperitoneal verilirse ısı artışı 5-20 dakika arasında olurken intraserebroventriküler verilmesi halinde ise 10-60 dakika arasında gerçekleşmektedir. Bu ısı değişimin altında yatan neden henüz bilinmemesine rağmen ghrelinin enerji harcanmasında ve korunmasında rolü olduğu kabul edilmektedir (71).

Ghrelinin endometriyumda ekspresyonu ve plasentada sentezlendiği

gösterilmiştir. Ghrelin verilen sıçanların yavrularının daha büyük olmasından dolayı fetal büyümede ghrelinin rolü olabileceği düşünülmektedir (84, 98, 99). Embriyonik implantasyon konusunda da ghrelin ve GHS'lerin muhtemel endokrin ve parakrin rolleri olabileceği üzerinde durulmaktadır (54).

Ghrelin sekresyonunun düzenlenmesindeki en önemli faktör beslenmedir. Ghrelinin besinlerin kullanımı ve metabolizmaya ait hormon salgılanmasında da etkili olduğu bilinmektedir (100).

Beslenme ise ghrelin, desaçile ghrelin ve C-ghrelin düzeylerini azaltmaktadır (18, 101). Ancak postprandial açile ghrelin düzeyleri total ghrelin düzeylerinden daha hızlı bir şekilde azalmaktadır. Bu durum açile ghrelin sekresyonunda değişimin ve/veya açile ghrelinin desaçilasyonu sonucu olabilir (18).

Beslenmenin obestatin düzeyi üzerine olan etkileri hakkındaki yayınlar çelişkilidir. Beslenmenin obestatin düzeyleri üzerine etkisinin olmadığını ve negatif etkisinin olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (102).

Açlık; ghrelin, desaçile ghrelin ve C-ghrelinin düzeylerini aynı oranda arttırırken obestatin düzeyini etkilememektedir. Plazma ghrelin seviyeleri açlıkta artar ve gıda alımından sonra düşer (103, 104). Ghrelin kilo alımı ve yağlanmayı indükler (105). Sıçanlara intraserebroventriküler olarak uygulanması, gıda alımını doza bağlı şekilde arttırmıştır.

Ghrelinin, genetik olarak GH eksikliği olan sıçanlara intraserebroventriküler olarak uygulanması gıda alımını stimüle eder. Bu bilgiler ghrelinin oreksijenik aktivitesinin GH sinyal yolundan bağımsız olduğunu göstermektedir. Ghrelinin devamlı intraserebroventriküler olarak uygulanması, gıda alımı ve yağ kitlesindeki artışı stimüle ederek kilo alımına neden olur (106).

Kronik pozitif balans ghrelin, obestatin oranını değiştirebilir. Preprandial ghrelin, obestatin oranları aynı yaş ve cinsiyetteki normal kilolu kişilere göre obez kişilerde yüksektir. Vücut kitle indeksi (VKİ) pre-prandial ghrelin, obestatin oranları ile pozitif ilişkili önemli bir bağımsız belirleyicidir (107).

Ghrelinin sağlıklı insanlara uygulanması görsel iştahı arttırır (108). Ghrelinin iştah üzerine olan etkisinin üç şekilde olabileceği görüşü kabul edilmektedir. Bunlardan birincisi midede üretilen ghrelinin dolaşıma geçmesi ve kan beyin bariyerinide aktif transportla geçip iştahı uyarmasıdır. İkincisi, periferal sentezlenen

ghrelinin, vagal affrent sinir uçlarını uyarması sonucu GHS-R ekspresyonunu arttırarak nukleus solitarius aracılığıyla hipotalamusun uyarılmasıdır. Üçüncü ve sonuncusu ise ghrelinin lokal olarak hipotalamustan salgılanarak, direkt nöropeptid Y ve agouti ilişkili protein ve diğer hücreleri uyarmasıdır (53).

Yemek yememiz sinir sistemi dışında hormonal olarakta kontrol edilmektedir. Kolesistokinin ve obestatin yeme esnasında salınarak (18) doyumluk hissi vermektedir. Öğünlerde mide ve diğer dokulardan ghrelin salınımı arttığından tükürük ve kanda da derişimi % 70-80 oranında (53,54,80) yükselmektedir. Dolayısıyla ghrelin yemeyi başlatırken (109) obestatin iştahı baskılamakta (18) , kolesistokinin ise yemek yemeyi sonlandırmaktadır.

Obez kişiler, zayıf kişilere oranla daha düşük ghrelin seviyelerine sahiptir (104). Diyete bağlı kilo kaybı durumunda ise dolaşımdaki ghrelin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. (110).

Muhtemelen ghrelinin vücut ağırlığıyla ilişkili bu durumu insülin ile düzenlenmekte, vücuttaki yağ miktarı veya yağ dağılımından etkilenmemektedir. Yemek öncesi ve sonrasında desaçile ghrelin düzeyleri artışının obez kişilerde normal bireylere nazaran daha az olduğu, açile ghrelinin ise obez kişilerde bir değişiklik oluşturmadığı görülmüştür (111).

Obestatinin gıda alımı üzerine olan etkileri konusunda insanlar üzerinde yapılan çalışmalar sınırlıdır ve ratlarda yapılan çalışmaların sonuçlarında tartışmalıdır. Bazı araştırmalarda obestatin'in gıda alımı ve kilo üzerine etkisinin olmadığı belirtilmektedir (112,113). Son dönemlerde yapılan bir çalışmada bu durum kısmende olsa açıklığa kavuşturulmuştur. Kemirgenlerde intraperitoneal obestatin uygulaması ile gıda ve kilo alımını baskılamış ve U şeklinde doz cevabı ilişkisi elde edilmiştir.

Bazı çalışmalarda obestatinin anorektik bir peptid olduğu ve kilo alımını baskıladığı bildirilmektedir. Yapılan son araştırmalarda bu hormonun farelerde intraserebroventriküler ve sistemik enjeksiyonu beslenmeyi inhibe ettiği sıçanlarda tekrarlanmış sistemik enjeksiyonu kilo alımını baskıladığı ve etkisini hücrelerde siklik adenozin monofosfat miktarını arttırarak gösterdiği belirtilmiştir (22,114).

Kalp ve aortta da ghrelinin mRNA'sı olduğu rapor edilmiştir (59,115). Gönüllü insan deneklerine ghrelin verildiğinde arterial basıncı değiştirmeden kalp

atım hızını düşürdüğü bulunmuştur (115). Ratlarda nükleus traktus solitarii'ye ghrelinin intracerebroventriküler enjeksiyonu, sempatik aktiviteyi baskılayarak kan basıncını ve kalp hızını düşürmüştür (116). Ghrelin, arterlerdeki endotelin-1'in damar daraltıcı etkisini ortadan kaldırmaktadır (117). Teorik olarak ghrelinin ikiz kardeşi obestatinin ise tam tersi bir etki yapması beklenmektedir. Fakat henüz bu konuda bir çalışma bulunmamaktadır.

Ghrelin, sempatik aktiviteyi önleyerek ve vazodilatasyona neden olarak kan basıncını düşürmektedir. Boşalma üzerinde durdurucu, gastrointestinal parasempatik aktivite üzerinde ise hızlandırıcı bir etki yaptığı bulunmuştur (118,119).

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda ghrelin uygulaması hipofizden salınan adenokortikotropik hormon, prolaktin, folikül stimüle edici hormon , lüteinize edici hormon veya tiroid stimüle edici hormon (TSH) üzerine etki yapmazken GH salgısını arttırdığı belirlenmiştir (95).

Gönüllü bireylerle yapılan deneysel çalışmalarda ghrelin uygulaması iştahı, GH, adenokortikotropik hormon ve kortizolü stimüle etmektedir. Ghrelinin GH, adenokortikotropik hormon, aldosteron, glukagon, prolaktin salınımını, GHRH ekspresyonunu ve mide asidi sekresyonunu artırdığı, mide motilitesi üzerine pozitif yönde etki ettiği, insülin sekresyonunu inhibe ettiği, somatostatin sekresyonunu engellediği, beslenmeyi ve hücre proliferasyonu gibi pek çok sistemi etkilediği gösterilmiştir (53-55).

Ghrelinin karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kasında lipid metabolizmasının regülasyonunda önemli rol oynar. Karaciğerde yağ asitlerinin oksidasyonunu azaltırken lipogenik patern genlerinin ekspresyonu ve trigliserin içeriğini indükler. Ghrelin gastrocnemius kasının trigliserid içeriğini azaltmakta ve mitokondrial oksidatif enzim aktivitesini de arttırmaktadır. Aktif halde iken iskelet kaslarındaki yağ oranını azaltan peroksizom proliferatör aktivatörü reseptör γ 'yı iskelet kaslarında selektif olarak arttırmaktadır (120).

Bu şekilde ghrelin karaciğer trigliseridlerinin iskelet kaslarına depozisyonunun sağlamaktadır. Desaçile ghrelinin lipid metabolizması üzerine etkileri hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Açile ghreline benzer şekilde desaçile ghrelinde invivo koşullarda direk olarak lipogenezisi arttırmakta (121) ve rat adipositlerinde isoproterenol ile indüklenen lipolizi inhibe etmektedir (122).

Obestatinin lipid mekanizması üzerine olan etkileri henüz bilinmemektedir.

1.2.1.4. Ghrelin ve Obestatinin Glukoz Metabolizması Üzerine Etkileri

Ghrelinin glukoz ve insülin metabolizmasında önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (108). Ghrelin, beyinde nöronların glukoz duyarlılığını, insülin sekresyon ve aktivitesini ve hepatik glikogenezi düzenleyerek glukoz hemoztazına katılır (16). Dolaşımdaki glukoz seviyelerini, GH salınımıyla, insülin direncini arttırarak ve glukoneogenezisi stimüle ederek ayarlar (17).

Ghrelin mRNA'sı ve reseptörü sıçan pankreas adacık hücrelerinde tanımlanmıştır. GHS-R'nin pankreas adacık hücrelerinde tanımlanmış olması endokrin ve parakrin etki ile insülin sekresyonunun ayarlanmasıyla uyumlu ve önemli bir bulgudur (123). Pankreasla ilgili son yıllarda yapılan fizyolojik deneysel çalışmalar da ghrelinin insülin sekresyonunu düzenlediğini göstermiştir. GHS-R immünreaktivitesi glukagon benzeri immünreaktif hücrelerde belirlenmiştir. Bu bulgular ghrelinin, alfa hücrelerince üretilip salgılandığını ve tekrar alfa hücrelerini otokrin ve parakrin tarzda etkilediğini göstermektedir. İlave olarak, ghrelinin beta hücrelerine de GHS-R aracılığıyla etki ederek, insülin sekresyonunu düzenliyor olabileceği düşünülmektedir (124). Ghrelin ve insülinin, glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde daha karmaşık genetik bir mekanizma aracılığıyla da etkili olabileceği belirtilmiştir (125).

Akut olarak sistemik ghrelin uygulaması insanlarda insülin salınımını inhibe eder (67) ve plazma glukoz seviyesini arttırır (126). Ghrelinin insülin sekresyonundaki etkisi ile ilgili bazı çelişkili sonuçlar da bildirilmiştir (127, 128). Yapılan bir çalışmada ghrelinin normal ve diyabetik sıçanların pankreasından insülin sekresyonunu uyardığı tespit edilmiştir. Diyabetik sıçanların Langerhans adacıklarındaki ghrelin immünreaktif hücre sayısının da arttığı gözlenmiştir (128). İzole sıçan pankreasında, in situ perfüzyonla ghrelin enjeksiyonunun ise insülin salınımını inhibe ettiği görülmüştür (129).

Desaçile ghrelin de glukoz metabolizmasını regüle edebilir. Fare ve ratlardan izole edilen pankreasın adacık hücrelerinde desaçile ghrelin konsantrasyonunun plazma konsantrasyonuyla uyumlu bir şekilde açile ghrelinden 10 kat daha yüksek olduğu ve açile ghrelinin insülin sekresyonu üzerine olan etkilerini ortadan kaldırdığı belirtilmektedir (20).

Ayrıca insülinin endojen glukoz üretiminin inhibe etme kapasitesini ortadan kaldırdığı fakat glukoz tüketimini etkilemediği belirtilmektedir. Bu etkiler her iki peptidin aynı anda verilmesi ile elde edilmektedir (130). Desaçile ghrelin primer hepatositlerden glukoz çıkışını inhibe eder ve ghrelinin glukoz serbestleştirici etkisini baskılar (131).

Ancak ghrelinin insülin sekresyonundaki rolü halen tartışmalı bir konudur (54).

Ghrelinin intravenöz uygulanmasının hem normal, hem de obez insanlarda glukoz seviyesini arttırdığı bildirilmiştir (127, 132). İnsanda GH reseptör antagonistiyle birlikte uygulanmasıyla ise insülin direncini bariz şekilde arttırdığı görülmüştür (133).

Glukozun intravenöz uygulanması, insan ve kemiricilerde ghrelin seviyelerini baskılamakta (134), insanlarda oral olarak verilen glukozun, insülin bağımsız olarak ghrelin seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (135).

Diyabette, ghrelinin patofizyolojik bir öneme sahip olabileceği ileri sürülmektedir (136). Tip 1 diyabetli çocuklarda ghrelin seviyeleri normal olarak bulunurken (137), tip 2 diyabetli ya da insülin direnci olan hastalarda serum ghrelin seviyeleri düşük bulunmuştur (138, 139). Ayrıca tip 2 diyabet hastalarının tükürük ghrelin düzeyleri de düşük bulunmuş olup, hastalığın seyrini izlemede önemli bir parametre olabileceği belirtilmiştir (58). Yapılan bir diğer çalışmada ise tip 2 diyabet gelişme riski yüksek olan obez ve Pima Hintli bireylerde sağlıklı bireylere göre daha düşük ghrelin düzeyleri tespit edilmiş, bu durumun ağırlık artışı veya kaybının göstergesi olmadığı belirtilmiştir (140).

Streptozotosin ile oluşturulmuş diyabetli sıçanlarda, dolaşımdaki ghrelin seviyeleri yüksek bulunmuş, bu durum muhtemel negatif enerji dengesine bağlı olarak açıklanmış ve insülin tedavisiyle normale döndüğü gösterilmiştir (141). Ayrıca streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş dişi ratlara çinko verilmesiyle ghrelin üreten hücrelerin yoğunluğunda azalma meydana geldiği bildirilmiştir (142).

Obestatinle ilgili yeni çalışmalar pankreas B hücre yaşam süresi ve insülin sekresyonunu regüle ettiğini göstermektedir. Obestatinin insülin sekresyonu üzerine olan etkileri hakkındaki az sayıda çalışmanın sonuçları çelişkilidir ve stimülasyon (19), inhibisyon (20) ve etki etmediği (21) şeklinde birbirleri ile çelişen yayınlar

mevcuttur.

Obestatin bozulmuş glukoz toleranslı hastalarda ve Tip2 DM li hastalarda açlık regülasyonunda rol oynamaktadır (23).

Vücut ağırlığının uzun dönem regülasyonunda rol oynayabileceği muhtemeldir. (143)

İntraperitoneal obestatin enjeksiyonuyla farelerde gıda alımını azaltarak insülin cevabını ve glukozu azalttığı gösterilmiştir (144). Benzer olarak aç bırakılmış ratlarda bolus IV glukoz verilmesiyle obestatinin etkisinin olmadığını göstermişlerdir (145). İntravenöz obestatin verilen ratlarda IV bolus glukoz insülin cevabının azaldığı gösterilmiştir (146).

İnsülin salınımı üzerine obestatinin etkisi invitro şartlarda zıttır. Ratlarda pankreas hücrelerinde yüksek glukoz varlığında obestatinin insülin sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (20). Bununla birlikte birçok çalışmada normal ve/veya düşük glukoz konsantrasyonlarında obestatinin insülin sekresyonu üzerinde etkili olmadığı bildirilmiştir.

Yapılan bir çalışmada ise insan pankreas adacık hücrelerinde glukoz bağımlı insülin sekresyonunu düşük glukoz konsantrasyonlarında arttırdığı tespit edilmiştir (19). Pankreas B hücrelerindeki glukoz konsantrasyonlarının obestatinin insülin sekresyonundaki etkileri için kritik rol oynadığı düşünülmektedir (22).

Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada azalmış obestatin konsantrasyonlarının DM, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin rezistansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23).

Yapılan bir çalışmada obestatinin açlık insülin sensitivitesi ile direkt ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Bununla birlikte insülin rezistansı olmayan kişilerde insülin seviyelerini azalttığı tespit edilmiştir (147).

Bu sonuçlar insülin ve insülin sensitivitesinin obestatin sekresyonunun regülatörleri olabileceğini göstermektedir. Ancak insülinin obestatinini azaltma mekanizması net değildir.

1.2.1.5. Ghrelin Gen Ürünlerinin Diğer Organ ve Sistemler Üzerine Etkileri

Ghrelin gen ürünlerinin değişik sistem ve organ üzerine olan birçok etkisi tanımlanmış olup Tablo 13’de özetlenmiştir.

1.2.1.6. Ghrelin ve Hastalıklar

Boy kısalığında ghrelin miktarı artarken (148) akromegalili hastalarda ya azalmakta ya da değişmemektedir. Büyüme hormonu yetersizliği olan hastalara GH verilmesi ghrelin seviyelerini düşürmektedir. Büyüme hormonu tedavisi ile elde edilen bu sonuçların total veya bölgesel yağlanma veya insülin direncine bağlı olarak gelişebildiği düşünülmektedir (54,55).

Çölyak hastalığı (149,150), anoreksia nevroza, bulimia nevroza, kansere bağlı anoreksia ve kaşekside kan ghrelin miktarlarının arttığı bildirilmektedir (151). Bu artış VKİ düşükçe daha da belirginleşmektedir (152). Çölyak hastalığında gluten kısıtlamasına gidildiğinde ghrelinin plazma seviyesi düşmektedir (153).

Tablo 13. Ghrelin Gen Ürünlerinin Diğer Organ ve Sistemler Üzerine Etkileri

Etki	Ghrelin	Desaçile ghrelin	Obestatin
Gastrointestinal			
Ekzokrin sekresyon	↑↓↔(mide)/↑	↔ (mide)	↑ (pankreas)
Epitelyal koruma	↑	Eb	eb
Motilite	↑ (mide ve kolon)	↓(mide)/↔	↓(mide- jejunum)
Kardiyovasküler			
Büyük damarlarda	↑(sistemik)/↓ (koroner)	↑ (sistemik)	eb
Küçük damarlarda	↑	Eb	eb
Endotel fonksiyonları	↑	Eb	eb
Kalp fonksiyonu	↑	↑	↔
Hücre proliferasyonu	↑↓	↑↓	↑
İmmün hücre üretimi	↑	↔	eb
Sitokin üretimi	↓	↔	eb
Osteoblast üretimi	↑	↑	↔
Osteoblast aktivitesi	↑	Eb	↔
Uyku	↑	↔	↑
Hafıza	↑	↔	↑
Anksiyete	↑	↔	↓
İris kas releksasyonu			
Sfinkter	↑	↑	eb
Dilatör	↑	↔	eb

(↑), stimülasyon; (↔), etki yok; (↓), inhibiston; (eb), bilinmiyor.

Düşük ghrelin seviyesi, metabolik sendromun da bir indikatörüdür (154). Menopoz öncesi dönemde bulunan ve diyabet olmayan kadınlarda yapılan araştırmada, açlık ghrelin düzeyleri ile deri altı yağ kitlesi arasında güçlü bir ilişki bulunmuşken insülin direnci ile ghrelin seviyeleri arasında zıt ilişki olduğu görülmüştür (138).

Hipertiroidli hastalarda açile ghrelin seviyesi azalmaktadır (155). Tirotoksik hastalarda ise ghrelin seviyesindeki azalma daha da belirgindir ve antitiroid tedavisi ile normal düzeylerine çekilebilmektedir (156). Bundan dolayı hipertiroidizmdeki hiperfajinin nedeninin ghrelin olmadığı ileri sürülmektedir. Buna da yüksek VKİ,

insülin veya somatostatin ve hipertiroidizmdeki kilo verme gibi ghrelini baskıladığı bilinen etkenler neden olmamakta, direkt olarak tiroid hormonları ghrelini üzerinde etkili olmaktadır (156).

Hipotiroidik sıçanlarda serum ghrelini düzeyinin arttığı, hipertiroidik sıçanlarda ise azaldığı tespit edilmiştir (157). Hipotiroidisi olan hastalarda ise ghrelini seviyesi düşmüştür (158).

Vücut kitle indeksinden bağımsız olarak yüksek kan basıncı olan gebelerde ve normal popülasyonlarda düşük ghrelini seviyeleri ilişkili bulunmuştur (53-55). Benzer olarak insan çalışmalarında da ghrelini enjeksiyonunun damarlar da genişlemeye neden olarak kan basıncını düşürdüğü görülmüştür (115).

Yapılan çalışmalarda ghrelini seviyesinin preeklempatik gebelerde arttığı belirtilmiştir (159).

Hepatosellüler karsinomlu hastalarda ghrelini seviyesinin arttığı bildirilmiştir (160).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda serum ghrelini düzeyinin kronik böbrek yetmezliği olmayan bireylere göre 2.8 kez artmış olduğu tespit edilmiş, ghrelini miktarındaki bu artış, fonksiyonu bozulmuş böbrekler tarafından ghrelinin yıkılıp atılmamasına bağlanmıştır (161). Kronik böbrek yetmezliği, peritoneal dializ ve hemodializ hastalarında ghrelini miktarları yüksek bulunmuştur (162).

Polikistik over sendromlu hastalarda ghrelini seviyeleri ile ilgili çeşitli araştırmalar farklı sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Bir araştırmada polikistik over sendromlu bireylerde kontrol grubuna oranla düşük ghrelini düzeyleri tespit edilmiş ve ghrelini düzeyleri ile vücut kitle indeksi ve insülin düzeyi arasında negatif bir korelasyon olduğu rapor edilmişken başka bir çalışmada ise polikistik over sendromlu hastalardaki ghrelini düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığı bildirilmiştir. Obez polikistik over sendromlu hastalardaki ghrelini düzeylerinin ise obez bireylerden daha düşük olduğu belirtilmiştir (53-55).

Ghrelini parakrin ve endokrin etkileri olan çok fonksiyonlu bir peptid hormondur. Birçok dokuda sentezlenmesine rağmen asıl sentez yeri midedir. Bazı hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılabilir. Hem memeli, hem de diğer omurgalı türlerinde mevcut olduğu gibi bitkilerde de mevcuttur. Ghrelini büyüme, iştah, yağ birikimi ve glukoneogenezisi artırması gibi etkileri ile beyin ve periferik

dokularda enerjinin harcanması ve depolanmasında görevli olan ve en son keşfedilen anabolik hormon olarak kabul edilmektedir.

1.3. Preptin

1.3.1. Preptinin Yapısı

Preptin, pankreasın beta hücrelerinden insülinle birlikte salınan, 34 aminoasit (3948 Da) içeren peptid yapılı yeni bir hormondur. Proinsülin benzeri büyüme faktörü II (pro IGF II) derivesidir (24). Pro IGF II'nin Asp(69)-Leu(102) dizinine karşılık gelmektedir.

1.3.1.2. Preptin ve insülin

Preptin peptidi insülin sekresyonunu artırmaktadır. Preptinin prekürsörü ProIGF-II'dir. ProIGF-II'den ayrıca insülin benzeri büyüme faktörü II (IGF-II)'de üretilir. İnsülin benzeri büyüme faktörü II insülin familyasının bir üyesidir. İnsülin benzeri büyüme faktörü II'nin etkisi ile hücre büyümesi, farklılaşması ve metabolizması regüle olur. Normal ve diyabetik ratlarla yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda, ratların sekretuar granüllerinde preptinin prekürsörü olan ProIGF- II'nin insülinle aynı lokalizasyonda olduğu gösterilmiştir. Sentetik preptin, insülin sekresyonunu, glukozun stimüle ettiği β Tc6-F7 hücrelerinden konsantrasyon bağımlı olarak ve satüre edilebilen şekilde artırır. İzole edilmiş rat pankreasına preptin infüzyonu, glukoz ile oluşan insülin sekresyonunun ikinci fazını etkileyerek, %30 kadar artırır. Anti-preptin immünoglobulin infüzyonu ise insülin sekresyonunun birinci ve ikinci fazını sırasıyla % 29 ve 26 oranlarında azaltır. Bu bulgular preptinin, glukoz ile oluşan insülin sekresyonunun fizyolojik bir artırıcısı olduğunu düşündürmektedir. Preptinin insülin sekresyonunu başlatmaktan ziyade artırdığı bildirilmiştir.

Preptin glukozu yanıt olarak, pankreas beta hücrelerinden insülin ile birlikte sekrete olur (24,25). Pankreasta, deneysel koşullarda preptinin anti-preptin-immünoglobulinle tamamen bağlanan maksimum miktarı 20 ng/dakika olarak tespit edilmiştir. Ayrıca anti-preptin immünoglobulinler ile hem birinci hem de ikinci fazlardaki insülin sekresyonlarında azalma saptanmıştır. Ayrıca hem birinci hem de ikinci fazlardaki insülin sekresyonları anti-preptin immünoglobulinler ile önemli derecede azalmış olarak tespit edilmiştir (24).

Yapılan bir çalışmada dolaşımdaki preptin seviyesinin normal bireylerde 398 ± 13 ng/L olduğu belirtilmiştir. Plazma preptin düzeylerinin Tip 2 DM'lu hastalarda, bozulmuş glukoz toleransı ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca plazma preptin düzeylerinin erkeklerde kadınlara göre daha düşük seviyede olduğu saptanmıştır. Açlık plazma preptin düzeyleri ile diyastolik kan basıncı, trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol, HbA1c (glikolize hemoglobin) ve HOMA-IR indeksi arasında pozitif bir korelasyon olduğu da bildirilmiştir (163).

İnsülin ve amilinle beraber salınan preptinin kemik üzerindeki aktivitesi değerlendirilmiştir. Hem invivo hem de invitro olarak anabolik olduğu gösterilirken, osteoklast aktivitesini etkilemediği gösterilmiştir (164).

Preptin düzeyinin gestasyonel diyabetes mellituslu gebelerde ve sağlıklı gebelerdeki değişimleriyle ilgili bilgiye literatürde rastlayamadık.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu tarafından 02.07.2009 tarih ve 2009/4-5 sayılı kararı ile onaylandıktan sonra başlatıldı. Hormon ölçümleri için gerekli finansal destek, hasta dışı kaynaklardan sağlandı.

2.1. Hasta Seçimi ve Takibi

Çalışmaya Temmuz 2009- Mayıs 2010 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde takip edilmekte olan ve çalışma kriterlerini taşıyan 20 GDM ve 20 gönüllü sağlıklı gebe olmak üzere toplam 40 gönüllü katılımcı dahil edildi. Hasta ve kontrol gruplarındaki katılımcılar çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onamları alındı.

Çalışmaya dahil edilen olgular iki gruba ayrıldı.

Grup1: Gestasyonel diyabet tanısı konulan hastalar (n:20)

Grup 2: Tamamen sağlıklı gebeler (n:20)

Çalışma grubundaki hastalardan detaylı bir anamnez alınarak demografik özellikleri, özgeçmişleri ve soygeçmişleri sorgulandı, obstetrik muayeneleri yapıldı, SAT'a (son adet tarihi) dayalı gebelik haftası belirlendi, obstetrik ultrasonografileri yapıldı.

Klinik parametreler olarak anne yaşı (yıl), ağırlığı (kg) ve boyu (cm) ile vücut kitle indeksi (vücut ağırlığı (kg) / boyun karesi (m²) (kg/m²)), gravida (adet), parite (adet), abortus (adet), SAT tespit edilerek, kan basıncı ölçümleri kayıt altına alındı.

Laboratuvar parametreleri olarak çalışmaya dahil edilecek tüm olgulardan, ilk vizitte (tanı konulduğunda) ve postpartum 24. saatten sonra açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin, preptin, glukoz, açlık plazma insülini, progesteron, kortizol, prolaktin, TSH (Tiroid Stimulan Hormon), sT4 (serbest tiroksin), HbA_{1C}, BUN (kan üre azotu), kreatinin, ALT (alanin aminotransferaz), AST (aspartat aminotransferaz), trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL (düşük dansiteli Lipoprotein) kolesterol, VLDL kolesterol seviyelerini belirlemek için açlık venöz kan örnekleri ve tam idrar tetkiki için idrar örnekleri alındı.

Yapılan incelemelerde tiroid disfonksiyonu, pregestasyonel diyabet, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon,

fonksiyonel dispepsi, gastrik yada intestinal cerrahi öyküsü, hepatik veya hematolojik hastalığı olanlar, son üç ay içinde herhangi bir nedenden dolayı medikal tedavi almış olanlar, Cushing Sendromu, 21 hidroksilaz eksikliği, konjenital adrenal hiperplazisi gibi herhangi bir endokrin bozukluğu olanlar, kronik inflamasyon (SLE, romatoid artrit vb.) , akut veya kronik enfeksiyonu olan olgular , obstetrik USG'de fetal biyometrisi %10-90 persentil dışında olan olgular çalışma dışında tutuldu.

2.2. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan ilk vizitte ve postpartum 24. saatten sonra sabah 09⁰⁰-10⁰⁰ saatleri arasında bir gecelik açlık venöz kanı olarak alındı. Peptidler hücrede proteazlar tarafından kolayca parçalandığından serum açile ve desaçile ghrelin, obestatin ve preptin miktarlarının doğru ölçülebilmesi amacıyla her bir ml kan için bir proteaz inhibitörü olan aprotinininden 20-30 µl eklendi. Ayrıca santrifüj edildikten sonra elde edilen örnekler 1/10 hacim kadar 1 N HCl eklendi. Elde edilen serum örneklerinin bir kısmı açile ghrelin, desaçile ghrelin, preptin ve obestatin, çalışılmak üzere aprotinin ihtiva eden ependorf tüplere aktararak çalışma gününe kadar derin dondurucuda -20 C°'de saklandı. Kan örneklerindeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin ve preptin üretici firmanın kataloğunda belirtildiği şekilde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışıldı.

2.3. Hormonal ve Biyokimyasal Ölçümler

Elde edilen açlık venöz kan örneklerinde açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin, preptin, glukoz, açlık plazma insülini, progesteron, kortizol, prolaktin, TSH, sT4, HbA_{1C}, BUN, kreatinin, ALT, AST, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL düzeyleri belirlendi.

Kan örneklerinden glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, üre, kreatinin parametreleri Olympus AU 600 otoanalizör cihazında; tam kan sayımı CELL-DYN 3700 kan sayım cihazında çalışıldı. HbA_{1c}, TOSOH G7 modeli HPLC cihazında; insülin ise Beckman Coulter DXI cihazında chemiluminescent assay yöntemi ile çalışıldı.

Serum açile ghrelin ölçümleri, human acylated ghrelin ELISA ticari kiti (Catalogue # A05106, SPI-BIO, Human Acylated Ghrelin Enzyme Immunoassay Kıt, France) kullanılarak, serum desaçile ghrelin ölçümleri ise human unacylated ghrelin ELISA ticari kiti (Catalogue # A05119, SPI-BIO, Human Unacylated Ghrelin

Enzyme Immunoassay Kıt, France) kullanılarak ELISA yöntemi ile ELX 800 ELISA okuyucusunda kit içeriğine uygun olarak çalışıldı. Okumalar 410 nm dalga boyunda okutma cihazı ile spektrofotometrik olarak okutuldu. Dilüsyon faktörü oranında çarpılarak sonuçlar hesaplandı.

Serum obestatin ölçümleri, BACHEM marka (Peninsula Laboratories, LLC, a member of the BACHEM group, San Carlos, CA 94070, USA) Human Obestatin EIA kiti kullanılarak [Lot No: S-1284, limit determinasyonu 0-25000 pikogram (pg/ml)] kullanılarak üretici firmanın katoloğunda belirttiği şekilde çalışıldı.

Serum preptin ölçümleri, human preptin ELISA ticari kiti (Catalog No: E0707Hu, Uscn Life Science & Technology Company, USA) kullanılarak, ELISA yöntemi ile ELX 800 ELISA okuyucusunda kit içeriğine uygun olarak çalışıldı. Okumalar 450 nm dalga boyunda okutma cihazı ile spektrofotometrik olarak yapıldı.

2.4. İstatistiksel Değerlendirme

Sürekli değişkenler; ortalama \pm standart deviasyon olarak, kategorik değişkenler ise frekans ve % şeklinde ifade edildi. Dağılımı normal olmayan verilere istatistiksel değerlendirmeye alınmadan önce, dağılımlarının normalliği elde edilinceye kadar logaritmik dönüşüm uygulandı. Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 12.0 for Windows paket programı ile yapıldı.

Gruplar arası (hasta-kontrol) verilerin karşılaştırılmasında T-Test kullanıldı.

Gebelik dönemi ve doğum sonrasındaki parametrik verilerin karşılaştırılmasında T-Testi kullanıldı. Parametrik olmayan veriler için Wilcoxon testi kullanıldı.

Paremetreler arasındaki olasılı ilişki Pearson korelasyon analizi yöntemi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için P degeri 0.05'in altında ise anlamlı kabul edildi.

Her iki gruptaki tüm olgulardan alınan venöz kan örneklerinde belirlenen açile ghrelin, desaçile ghrelin ve obestatin ve preptin'in düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması yapılarak diğer biyokimyasal parametrelerle olan ilişkileri araştırıldı. Gestasyonel DM'li hastalarda ve sağlıklı gebelerde gebelik dönemindeki ve postpartum dönemdeki kan seviyeleri belirlenen açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin ve preptin'in; istatistiksel değerlendirilmesi ile elde edilen verilerle, gebelik dönemindeki ve postpartum dönemdeki parametreler arasındaki olası ilişki veya

ilişkiler ile gebelikte diyabet gelişmesinde fonksiyonları olduğu bilinen progesteron, kortizol, prolaktin arasında herhangi bir etkileşimin olup olmadığı, böylece açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin ve preptin'in gestasyonel diyabette düzenleyici rollerinin olup olmadığı hakkında bilgi sahibi olunmaya çalışıldı.

3. BULGULAR

Grup 1; Gestasyonel diyabetes mellituslü 20 gebe, grup 2; tamamen sağlıklı 20 gebe idi. Demografik özellikleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, gruplar yaş ortalamaları, VKİ ve gebelik haftaları açısından benzerdi (Tablo 14).

Tablo 14. Kontrol ve çalışma gruplarının demografik özellikleri

	GrupI (n:20)	GrupII (n:20)	P değeri
Yaş (yıl)	30.3±3.45	29.05±5.99	0.312
VKİ (kg/m²)	27.16±1.67	26.58±1.41	0.243
Gebelik Haftası	27.40±2.96	27.75±2.19	0.674

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05) (n: olgu sayısı)

Çalışma ve kontrol grupları biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında glukoz, insülin, HbA1c değerleri istatistiksel olarak grup1’de daha yüksek idi. Biyokimyasal parametreler tablo15’te özetlenmiştir.

Tablo 15. Çalışma ve Kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri

	GrupI (n:20)	GrupII (n:20)	P değeri
Glukoz (mg/dL)	109,25±32,33	77,75±12,38	0,001
Açlık İnsülini (µIU/mL)	36,70±35,94	11,72±8,25	0,004
HbA1c (%)	5,78±0,78	5,19±0,344	0,004
Progesteron(ng/mL)	37,68±5,32	38,87±3,59	0,412
Kortizol (ug/dL)	19,90±5,90	21,55±11,81	0,579
Prolaktin (ng/mL)	128,76±60,71	146,44±96,22	0,491
Trigliserit (mg/dL)	230,85±93,56	190,60±84,22	0,161
Total Kolesterol (mg/dL)	237,35±38,31	244,60±42,01	0,572
LDL Kolesterol (mg/dL)	162,25±32,38	156,65±38,766	0,623
HDL Kolesterol (mg/dL)	63,85±12,41	67,94±15,29	0,358
VLDL Kolesterol (mg/dL)	52,63±56,66	39,21±16,97	0,317

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05) (n: olgu sayısı)

Çalışma ve kontrol grubu diğer biyokimyasal parametreler açısından değerlendirildiğinde Na değeri grup2’de istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Diğer biyokimyasal parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel

fark bulunamadı. Diğer biyokimyasal parametreler tablo 16' da özetlenmiştir.

Tablo 16. Çalışma ve Kontrol grubunun diğer biyokimyasal özellikleri

	GrupI (n:20)	GrupII (n:20)	P değeri
WBC (K/uL)	11436±2419,5	11401.5±2188,3	0,963
Hemoglobin (g/dL)	16,92±20,99	12,26±,91	0,327
Hemotokrit (%)	35,1±3,3	35,85±2,39	0,419
Trombosit (K/uL)	238170±82241	250050±66887	0,619
AST (U/L)	20,05±6,33	20,45±4,68	0,822
ALT (U/L)	15,6±8,44	15,1±7,16	0,841
LDH (U/L)	174,4±40,42	197,6±49,66	0,113
Total Protein (g/dL)	6,55±0,84	6,90±0,37	0,101
Albumin (g/dL)	3,68±0,55	3,75±0,38	0,656
Üre (mg/dL)	16,65±4,58	16,75±6,36	0,955
Kreatinin (mg/dL)	0,68±0,097	0,7200±0,12	0,362
Na (mmol/L)	136,45±1,64	138,45±1,23	0,000
K (meq/L)	4,17±0,45	4,37±0,4	0,318
Ca (mg/dL)	8,85±0,48	9,13±0,67	0,139

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05) (n: olgu sayısı)

Gebelik döneminde desaçile ghrelin ($p=0.013$) düzeyi GDM grubunda sağlıklı gebe grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulunurken; açile ghrelin, obestatin ve preptin düzeyleri açısından GDM grubuyla kontrol grubu arasında istatistiksel fark bulunamadı.

Grup1 ve grup2'de gebelik dönemindeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin ve preptin düzeyleri tablo 17'de sunulmuştur.

Tablo 17. Grup 1 ve Grup2’de gebelik dönemindeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin ve preptin düzeyleri

	Gebelik Dönemi		
	Grup1	Grup2	P değeri
Açile ghrelin (pg/ml)	6,30±3,127	7,05±3,08	0,450
Desaçile ghrelin (pg/ml)	67,68±37,26	101,45±44,23	0,013
Obestatin (ng/ml)	2,62±2,22	1,95±2,45	0,372
Preptin (pg/ml)	1011,30±834,72	1312,15±734,056	0,234

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05)

Postpartum döneminde açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin ve preptin düzeyleri açısından GDM grubuyla kontrol grubu arasında istatistiksel fark bulunamadı. Grup1 ve grup2’de postpartum dönemde açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin ve preptin düzeyleri tablo 18’de sunulmuştur.

Tablo 18. Grup1 ve Grup2’de postpartum dönemde açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin ve preptin düzeyleri

	Postpartum Dönem		
	Grup1	Grup2	P değeri
Açile ghrelin (pg/ml)	7,95±2,34	9,71±3,38	0,063
Desaçile ghrelin (pg/ml)	167,3±93,67	147,8±48,62	0,414
Obestatin (ng/ml)	7,03±7,12	3,86±4,91	0,109
Preptin (pg/ml)	1738,80±702,37	1862,70±640,30	0,563

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05)

Grup 1’de gebelik dönemindeki ve postpartum dönemdeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin ve preptin seviyeleri postpartum dönemde istatistiksel olarak artış gösterdiği tespit edildi. Gebelik dönemindeki ve postpartum

dönemdeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin ve preptin seviyeleri tablo 19'de sunulmuştur.

Tablo 19. Grup 1'de gebelik dönemi ve postpartum dönemdeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin ve preptin seviyeleri

	Gebelik dönemi	Postpartum dönem	P değeri
Açile ghrelin (pg/ml)	6,30±3,13	7,95±2,34	0,001
Desaçile ghrelin (pg/ml)	67,68±37,26	167,30±93,67	0,001
Obestatin (ng/ml)	2,62±2,22	7,03±7,12	0,006
Preptin (pg/ml)	1011,30±834,72	1738,80±702,37	0,001

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05)

Grup 2'de gebelik dönemindeki ve postpartum dönemdeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin ve preptin seviyeleri postpartum dönemde istatistiksel olarak artış gösterdiği saptandı. Gebelik dönemindeki ve postpartum dönemdeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin ve preptin seviyeleri tablo 20'de sunulmuştur.

Tablo 20. Grup 2'de gebelik dönemi ve postpartum dönemdeki açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin ve preptin seviyeleri

	Gebelik dönemi	Postpartum dönem	P değeri
Açile ghrelin (pg/ml)	7,05±3,08	9,71±3,38	0,001
Desaçile ghrelin (pg/ml)	101,45±44,23	147,80±48,62	0,001
Obestatin (ng/ml)	1,95±2,45	3,86±4,91	0,006
Preptin (pg/ml)	1312,15±734,05	1862,70±640,30	0,001

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05)

Gruplar arasında yapılan korelasyon testinde gebelik dönemindeki desaçile ghrelin ile preptin düzeyleri arasında (p=0.018), postpartum dönemdeki desaçile

ghrelin ile obestatin düzeyleri arasında ($p=0,008$), gebelik dönemi ve postpartum dönemdeki obestatin düzeyleri arasında ($p=0,006$), gebelik dönemi ve postpartum dönemdeki preptin düzeyleri arasında ($p=0,001$) pozitif korelasyon saptanırken, gebelik dönemindeki açile ghrelin ile postpartum dönemdeki obestatin düzeyleri arasında ($p:0.05$) negatif korelasyon tespit edildi.

Ayrıca gebelik dönemindeki preptin düzeyleri ile hematokrit arasında ($p=0,012$), glukoz düzeyleri ile VKİ arasında ($p=0,04$), glukoz düzeyleri ile açlık insülin düzeyleri arasında ($p=0.013$), glukoz düzeyleri ile HbA1c arasında ($p=0,001$), VKİ ile açlık insülin düzeyleri arasında ($p=0,024$), açlık insülin düzeyleri ile trigliserit düzeyleri arasında ($p=0,001$), HbA1c ile VKİ arasında ($p=0,015$), VKİ ile trigliserit düzeyleri arasında ($p=0,001$), HbA1c ile trigliserit düzeyleri arasında ($p=0,012$), kortizol düzeyleri ile prolaktin düzeyleri arasında ($p=0,009$) ve kortizol düzeyleri ile trombosit düzeyleri arasında ($p=0,015$) pozitif korelasyonlar tespit edildi.

Gebelik döneminde GDM grubunda; açile ghrelin ile desaçile ghrelin düzeyleri ($p=0.008$) arasında, desaçile ghrelin ile preptin düzeyleri ($p=0.0012$) arasında ve preptin ile insülin düzeyleri ($p=0.039$) arasında pozitif korelasyon saptanırken; kontrol gebe grubunda desaçile ghrelin düzeyleri ile HbA1c ($p=0.039$) ve glukoz ile insülin ($p=0.01$) arasında pozitif korelasyon saptandı.

Tablo 21. Gebelik döneminde grup1’de desaçile ghrelin ile açile ghrelin ve preptin arasındaki ilişki

	Açile ghrelin	Preptin
Desaçile ghrelin (pg/ml)	$p:0.008$	$p:0,0012$

Pearson correlation test

4. TARTIŞMA

Diyabetes mellitus insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin eksikliği veya etkisizliği sonucu oluşan hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolizma hastalığıdır.

Gestasyonel DM, gebelikte ilk kez ortaya çıkan ya da gebelikte fark edilen, her derecedeki glukoz toleransının bozulması ” olarak tanımlanır (1,3,4,13). Gestasyonel DM görülme sıklığı %1 ile 5 arasında değişmektedir (46,165,166).

Maternal ve fetal morbidite ile GDM arasında belirgin klinik ilişki olmasına rağmen dünyada kabul görmüş bir tarama, tanı, takip ve tedavi yöntemi bulunmamaktadır (13). Bir diğer klinik önemi her ne kadar olguların büyük bir kısmında glukoz intoleransı doğum sonrası normale dönecek olsa da uzun dönem takiplerde GDM’li kadınların kendilerinde ve çocuklarında DM gelişme riskinin artışıdır. Uzun yıllar takipler ile yapılan araştırmalar göstermiştir ki; GDM geçirmiş kadınlarda ileriki yaşamlarında Tip II DM gelişme riski anlamlı olarak artmıştır (6). Gestasyonel DM’li olgularda doğumdan sonraki 10 yıl içerisinde Tip 2 diyabet gelişme riski % 35-60’dır (7). Benzer şekilde GDM olan kadınların çocuklarının ileriki yaşamlarında obezite ve DM açısından risk altında olduğu bildirilmektedir (8). Gestasyonel DM öyküsü olan kadınlar ve onların çocuklarında uygun takip ve yaşam tarzı değişiklikleriyle Tip II DM gelişmesi geciktirilebilmekte ya da önlenilmektedir (9).

Gebelik kısmen insülin rezistansı ve hiperinsülinemi ile karakterize olup gebeyi diyabet gelişimi için duyarlı hale getirir. Gebelikte insülin reseptörlerinde azalma yoktur. Yapılan çalışmalarda normal bir gebelikte üçüncü trimesterde insülin sensitivitesinde % 44’lük bir azalma tespit edilmiştir (40). İnsülin rezistansından sorumlu olan HPL, progesteron, kortizol ve prolaktin insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler. Bu hormonlar, gebeliğin diyabetojen bir durum olmasından sorumlu ana hormonlardır. Artan HPL düzeylerine ek olarak kandaki trigliserit, serbest yağ asitleri, HDL, VLDL ve lipoproteinler hiperglisemiye katkıda bulunurlar (41). Diyabetik olmayan gebelerde insülin direncindeki artış insülin üretimindeki artış ile kolaylıkla karşılanmaktadır. Sınırlı veya hiç insülin rezervi bulunmayan diyabetik hastalarda artmış insülin rezistansı gebelik ilerledikçe hiperglisemiye yol açar. Normal koşullar altında yeterli insülin salgılayabilen fakat

gebeliğin artan insülin rezistansını karşılayamayan kadınlarda GDM oluşur. Gestasyonel DM'nin gebelik haftası ilerledikçe ortaya çıkma olasılığının artışı, gebelikten hemen sonra hızla gerilemesi daha çok gebelik sırasında ortaya çıkan metabolik ve hormonal etkileri düşündürmektedir.

Çalışmamızda glukoz ve insülin metabolizması üzerinde etkileri olduğu bilinen açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin ve preptin hormonlarının gebelik dönemindeki ve postpartum dönemdeki düzeyleri tespit edildi ve GDM patofizyolojisindeki olası etkileri araştırıldı.

Çalışmamızda gebelik döneminde ortalama açile ghrelin ve desaçile ghrelin düzeyleri, GDM grubunda sağlıklı kontrol gebe grubuna göre daha düşük tespit edildi. Gestasyonel DM grubunda sağlıklı gebe grubuna göre desaçile ghrelin düzeyi ($p=0.013$) istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu. Ancak açile ghrelin değerleri GDM grubunda daha düşük olmasına rağmen bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. Postpartum dönemde açile ghrelin ($p=0,001$) düzeyleri ve desaçile ghrelin ($p=0,001$) düzeyleri hem GDM grubunda hem de kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi. Gestasyonel DM grubunda postpartum dönemde açile ghrelindeki artış %25 olurken desaçile ghrelindeki artış %249 oranında oldu. Kontrol gebe grubunda postpartum dönemde açile ghrelindeki artış %37 olurken desaçile ghrelindeki artış %145 oldu. Yani postpartum dönemde desaçile ghrelin düzeyleri hem GDM grubunda hem de sağlıklı kontrol grubunda açile ghrelin düzeylerine göre çok daha fazla artış gösterdi. Ayrıca glukoz ($p=0.001$) ve insülin ($p=0.004$) düzeyleri de GDM gebe grubunda sağlıklı kontrol gebe grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulundu.

Ghrelin glukoz seviyelerini, GH salınımıyla, insülin direncini arttırarak ve glukoneogenezisi stimüle ederek ayarlar (18). Pankreasla ilgili son yıllarda yapılan fizyolojik deneysel çalışmalar da ghrelinin insülin sekresyonunu düzenlediği gösterilmiştir. Ghrelinin pankreas beta hücrelerine de GHS-R aracılığıyla etki ederek, insülin sekresyonunu düzenliyor olabileceği düşünülmektedir (124). Ghrelin ve insülinin, glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde daha karmaşık genetik bir mekanizma aracılığıyla etkili olabileceği de belirtilmiştir (125). Ghrelin düzeyi insülin tarafından inhibe edilmektedir (167). Akut olarak sistemik ghrelin uygulaması insanlarda insülin salınımını inhibe eder (67) ve plazma glukoz

seviyesini arttırır (126).

Desaçile ghrelin de glukoz metabolizmasını regüle edebilir. Ratlardan izole edilen pankreasın adacık hücrelerinde desaçile ghrelin konsantrasyonunun plazma konsantrasyonuyla uyumlu bir şekilde açile ghrelinden 10 kat daha yüksek olduğu ve açile ghrelinin insülin sekresyonu üzerine olan etkilerini ortadan kaldırdığı belirtilmektedir (20). Ayrıca insülinin endojen glukoz üretiminin inhibe etme kapasitesini ortadan kaldırdığı fakat glukoz tüketimini etkilemediği belirtilmektedir. Bu etkiler her iki peptidin aynı anda verilmesi ile elde edilmektedir (130). Desaçile ghrelin primer hepatositlerden glukoz çıkışını inhibe eder ve ghrelinin glukoz serbestleştirici etkisini baskılar (131). Ancak ghrelinin insülin sekresyonundaki rolü halen tartışmalı bir konudur (54). Ghrelinin i.v uygulanmasının hem normal hem de obez insanlarda glukoz seviyesini arttırdığı bildirilmiştir (127, 132).

Diyabette ghrelinin patofizyolojik bir öneme sahip olabileceği ileri sürülmektedir (136). Tip1 DM’li çocuklarda ghrelin seviyeleri normal olarak bulunurken (137), tip 2 DM’li ya da insülin direnci olan hastalarda serum ghrelin seviyeleri düşük bulunmuştur (138,139). Ayrıca tip 2 DM hastalarının tükürük ghrelin düzeyleri de düşük bulunmuş olup, hastalığın seyrini izlemede önemli bir parametre olabileceği belirtilmiştir (58). Yapılan bir diğer çalışmada ise tip 2 DM gelişme riski yüksek olan obez ve Pima Hintli bireylerde sağlıklı bireylere göre daha düşük ghrelin düzeyleri tespit edilmiş, bu durumun ağırlık artışı veya kaybının göstergesi olmadığı belirtilmiştir (140).

Bu literatür bilgileri ghrelin seviyelerinin insülin direncinin olduğu durumlardan ciddi anlamda etkilendiğini göstermektedir. Tip 1 DM’li hastalarda ghrelin seviyelerinin değişmemiş olduğunun gösterilmesi de bu durumu desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da açile ghrelin ve desaçile ghrelin düzeyleri ciddi insülin direncinin olduğu GDM grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük tespit edildi.

Kos ve arkadaşlarının (168) tip1 DM gebeler ve diyabetik olmayan gebelerde 20., 30. gebelik haftalarında ve laktasyon döneminde yaptıkları bir çalışmada; gebelik döneminde ortalama total ghrelin düzeylerinin tip1 DM grubunda iyi glisemik kontrole rağmen non diyabetik gebe grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Total ghrelin düzeyleri 20. hafta ile 30. hafta arasında hem diyabetik

grupta hem de nondiyabetik gebe grubunda düşüş göstermiş, ancak istatistiksel anlamlı bulunmamış. Postpartum dönemde total ghrelin düzeyleri her iki grupta da anlamlı artış göstermiş ancak tip1 DM grubundaki artışın daha az olduğu tespit edilmiştir. Gibson ve arkadaşlarının (169) diyabetik gebelerde 2. ve 3.trimester arasında yaptığı bir çalışmada ise desaçile ghrelin konsantrasyonlarının 2.trimesterde %33, 3.trimesterde %27 oranında düştüğü, glukoz ve insülin düzeylerinin arttığı, açile ghrelin düzeylerinin ise değişmediği tespit edilmiştir. Gebelik haftasının ilerlemesiyle olan bu düşme gebelik haftasının ilerlemesiyle oluşan maternal yağ birikimiyle ve bu dönemdeki yüksek insülin direnciyle kısmen açıklanabilir. Ancak gebelik haftası ilerledikçe açile ghrelinde düşme olmamasına rağmen desaçile ghrelinde düşüş olması desaçile ghrelinin insülin direncinden etkilendiğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda da hem açile ghrelin hem de desaçile ghrelin düzeyleri ciddi insülin direncinin olduğu GDM grubunda sağlıklı kontrol gebe grubuna göre daha düşük tespit edildi. Ancak bu düşüş desaçile ghrelinde istatistiksel olarak anlamlı iken açile ghrelinde anlamlı değildi.

Tespit ettiğimiz sonuçlarımızı şu şekilde yorumlayabiliriz. Gestasyonel DM'nin gebelik haftası ilerledikçe ortaya çıkma olasılığının artışı yani GDM patofizyolojisinde rol oynayan insülin rezistansının ortaya çıkmasıyla desaçile ghrelin düzeylerinin açile ghreline oranla daha fazla baskılanmış olması ve gebelikten hemen sonra bu fizyolojik bulguların gerilemesiyle yani GDM patofizyolojisinde rol oynayan insülin rezistansının hızla geriye dönmesiyle desaçile ghrelindeki artışının açile ghreline oranla çok daha fazla olması diyabet patofizyolojisinde desaçile ghrelinin daha önemli bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak çalışmamızda desaçile ghrelin düzeylerinin insülin rezistansının belirgin olduğu GDM grubunda gebelik döneminde baskılandığı ortaya koyulmuştur. Ancak yine de desaçile ghrelinin düzeylerinin insülin rezistansının belirgin olduğu GDM grubunda daha düşük bulunmasının nedeninin; gerçekten insülin rezistansına bağlı olarak desaçile ghrelin düzeylerindeki düşüşe mi sebep olduğu yoksa desaçile ghrelin düzeylerindeki nedeni bilinmeyen bir düşmenin sonucu olarak insülin rezistansına yol açarak GDM patofizyolojisinde rol oynayabileceği konusu mevcut bulgularımızla net olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu konu önemli bir araştırma konusu olarak geride kalmıştır.

Gestasyonel DM'li olgularda normal gebelere göre insülin direncinin daha şiddetli olduğu ve kompensatuar insülin salınımı artışıyla özellikle ilk faz insülin yanıtının bozulduğu gösterilmiştir. Bu patogenetik faktörler Tip2 diyabet ile aynıdır (insülin direnci + insülin salınım bozukluğu). Ancak insülin direncinin nedeni Tip 2 diyabette çoğu kez obezite iken GDM'de gebelik sürecinde kanda artan kontrinsülinler hormonlardır. Yani GDM' un gebelik sürecindeki fizyolojik insülin direnci nedeni ile manifeeste olan Tip 2 diyabet olduğu söylenebilir. Tip 2 diyabetli ya da insülin direnci olan hastalarda serum ghrelin seviyeleri düşük bulunmuştur. Obez kişiler, zayıf kişilere oranla daha düşük ghrelin seviyelerine sahiptir (104). Bu literatür bilgilerinden yola çıkıldığında; büyük kısmında insülin rezistansı olduğu bilinen obezlerde, insülin rezistansı olduğu bilinen tip2 DM'li hastalarda ve henüz aşikar DM gelişmemiş olan ancak insülin rezistansı tespit edilmiş olan kişilerde düşük ghrelin düzeyleri olduğu düşünülebilir. Ancak belki de nedeni henüz bilinmeyen bir sebeple olan düşük ghrelin düzeylerinin bir sonucu olarak; insülin direncine yol açarak obesitenin, tip2 DM'nin, GDM'nin ve henüz aşikar bir hastalık ortaya çıkarmamış olmasına rağmen insülin rezistansı ile ilişkili bir çok hastalığın patofizyolojisinde rol oynuyor da olabilir.

Bu çalışmada gebelik döneminde ortalama obstatin düzeyleri, GDM grubunda sağlıklı kontrol gebe grubuna göre daha yüksek tespit edildi. Ancak obstatin değerleri GDM grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Postpartum dönemde obstatin ($p=0,006$) düzeyleri hem GDM grubunda hem de kontrol gebe grubunda istatistiksel olarak artış gösterdi. Postpartum dönemde GDM grubunda obstatinde %268, kontrol grubunda %197 oranında artış oldu. Yani postpartum dönemde obstatin düzeyleri GDM grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla artış gösterdi. Postpartum dönemde de ortalama obstatin düzeyleri GDM grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi. Çalışmamızda açlık insülin düzeyleri ile obstatin arasında GDM grubu ve sağlıklı kontrol gebe gruplarının her ikisinde de negatif veya pozitif korelasyon tespit edilmedi. Açlık insülin düzeyleri ($p=0,004$) ve açlık glukoz düzeyleri ($p=0,001$) GDM grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu.

Pankreas β hücrelerindeki glukoz konsantrasyonlarının obestatinin insülin sekresyonundaki etkileri için kritik rol oynadığı düşünülmektedir (22). Ancak obestatinin insülin sekresyonu üzerine olan etkileri hakkındaki az sayıdaki çalışmaların sonuçları çelişkilidir ve stimülasyon (19), inhibisyon (20) ve etki etmediği (21) yönünde birbirleri ile çelişen yayınlar mevcuttur. Obestatinle ilgili yeni çalışmalar obestatinin insülin sekresyonunu regüle ettiğini göstermektedir.

Qader ve arkadaşları (20) ratlarda pankreas hücrelerinde yüksek glukoz varlığında obestatinin insülin sekresyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Bununla birlikte yapılan birçok çalışmada da normal ve/veya düşük glukoz konsantrasyonlarında obestatinin insülin sekresyonu üzerinde etkili olmadığı bildirilmiştir. Granata ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise insan pankreas adacık hücrelerinde glukoz bağımlı insülin sekresyonunu düşük glukoz konsantrasyonlarında arttırdığı tespit edilmiştir (19). Bu literatür bilgilerine bakıldığında obestatinin glukoz seviyeleri ile ilişkili olarak insülin sekresyonu üzerine olan etkisi açık değildir. Çalışmamızda gebelik döneminde obestatin düzeyleri GDM grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek tespit edildi. Yani yüksek insülin ve yüksek glukoz düzeyleri olan GDM grubunda yüksek obestatin düzeyleri tespit edildi. Sonuç olarak postpartum dönemde her iki grupta da istatistiksel olarak artış gösteren obestatin düzeyinin gebelik dönemindeki yüksek glukoz ve insülin düzeylerinden yani insülin rezistansından etkilenecek daha düşük tespit edildiğini ve postpartum dönemdeki metabolik hormonal değişikliklerden ve yine insülin rezistansının ortadan kalkmasıyla artış göstermiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Anderwald-Stadler ve arkadaşlarının (147) yaptıkları bir çalışmada obestatinin açlık insülin sensitivitesi ile direkt ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte insülin rezistansı olmayan kişilerde insülin seviyelerini azalttığı tespit edilmiştir. Fontenot ve arkadaşlarının (170) obez kadınlar, obez diyabetik kadınlar, term gebeler ve VKI normal sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları bir çalışmada obestatin konsantrasyonlarının obez ve obez diyabetik kadınlarda kontrol grubuna göre belirgin düşük olduğu gösterilmiştir. Term gebelerdeki obestatin düzeyleri ise sağlıklı kontrol grubuyla benzer bulunmuş. Aynı çalışmada postpartum ilk 24 saatte bakılan obestatin düzeylerinin gebelik dönemine göre düştüğü tespit edilmiştir.

Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada ise bozulmuş glukoz toleransı, insülin rezistansı ve DM ile düşük obestatin konsantrasyonlarının ilişkili olduğu gösterilmiştir (23). Yukarıdaki literatür bilgileri obestatin düzeylerinin insülin rezistansı ile ilişkili durumlardan etkilendiğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda da postpartum dönemde insülin rezistansının ortadan kalkmasıyla obestatin düzeylerinde postpartum dönemde her iki grupta da olan istatistiksel anlamlı artışın bu hormonun insülin rezistansı olduğu bilinen her iki grupta da insülin rezistansından etkilendiğini teyit etmektedir. Yine postpartum dönemde GDM grubundaki ciddi insülin rezistansının ortadan kalkmasıyla obestatin düzeylerinin özellikle de GDM grubunda kontrol grubuna göre daha fazla artmış olması da bu yöndeki düşüncemizi desteklemektedir.

Bu sonuçlar insülin ve insülin sensitivitesinin obestatin sekresyonunun regülatörleri olabileceğini veya obestatin ile insülin sekresyon regülasyonu arasında ilişki olabileceğini göstermektedir. Ancak hala insülin, insülin rezistansı ve obestatin arasındaki etkileşim net değildir. İnsülin rezistansının olduğu durumlarda obestatin düzeylerindeki düşüş veya bilinmeyen nedenlere bağlı olarak obestatin düzeylerindeki düşüşün insülin rezistansına sebep olmuş olabileceği de akılda tutulmalıdır. Bu nedenle aralarındaki olası ilişkinin ortaya konulabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada gebelik döneminde ortalama preptin düzeyleri, GDM grubunda sağlıklı kontrol gebe grubuna göre daha düşük tespit edildi. Ancak preptin değerleri GDM grubunda daha düşük bulunmasına rağmen bu düşük değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fakat postpartum dönemde preptin ($p=0,001$) düzeyleri hem GDM grubunda hem de kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi. Postpartum dönemde GDM grubunda preptinde %172, kontrol grubunda %142 oranında artış oldu. Yani postpartum dönemde preptin düzeyleri GDM grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla artış gösterdi. Yine postpartum dönemde de ortalama preptin düzeyleri GDM grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olarak tespit edildi. Çalışmamızda gebelik dönemindeki preptin düzeyleri ile desaçile ghrelin düzeyleri arasında pozitif korelasyon ($p=0,018$) tespit edildi. Yine GDM grubunda preptin düzeyleri ile açlık insülin düzeyleri arasında ($p=0,012$) ve gebelik dönemi ve postpartum dönemdeki preptin düzeyleri arasında ($p=0,02$) pozitif

korelasyon tespit edildi. Sağlıklı kontrol gebe grubunda da gebelik dönemi ve postpartum dönemdeki preptin düzeyleri arasında ($p=0,003$) pozitif korelasyon tespit edildi.

Preptin peptid yapılı yeni bir hormondur. Normal ve diyabetik ratlarla yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda, ratların sekretuar granüllerinde preptinin prekürsörü olan ProIGF- II'nin insülinle aynı lokalizasyonda olduğu gösterilmiştir. Preptin glukoza yanıt olarak, pankreas beta hücrelerinden insülin ile birlikte sekrete olur (24,25). Rat pankreasına preptin infüzyonu, glukoz ile oluşan insülin sekresyonunun ikinci fazını etkileyerek, %30 kadar artırır. Anti-preptin immünoglobulin infüzyonu ise insülin sekresyonunun birinci ve ikinci fazını sırasıyla % 29 ve 26 oranlarında azaltır. Bu bulgular preptinin, glukoz ile oluşan insülin sekresyonunun fizyolojik bir artırıcısı olduğunu düşündürmektedir. Preptinin insülin sekresyonunu başlatmaktan ziyade artırdığı bildirilmiştir. Plazma preptin düzeylerinin Tip 2 DM'li hastalarda, bozulmuş glukoz toleranslı olgulara ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Açlık plazma preptin düzeyleri ile HbA1c ve HOMA-IR indeksi arasında pozitif bir korelasyon olduğu da bildirilmiştir (163).

Gestasyonel DM'li gebelerde ve sağlıklı gebelerdeki preptin düzeyleriyle ilgili bilgiye literatürde rastlayamadık. Çalışmamız GDM ve sağlıklı gebelerde gebelik dönemindeki ve postpartum dönemdeki preptin düzeyi ve değişimleriyle ilgili ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Çalışmamızda preptin düzeyleri gebelik döneminde düşük bulunmuş olmasına rağmen postpartum dönemde GDM'li hastalarda %172 ve sağlıklı kontrol grubunda ise %142 oranında artmış olduğu tespit edilmiştir. Gestasyonel DM'li hastalarda gebelik dönemindeki preptin düşüşünün ana sebebinin yüksek glukoz varlığında preptin konsantrasyonlarının baskılanmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bu durumun Qader ve arkadaşlarının ratlarda obestatinle ilgili yaptığı obestatinin yüksek glukoz varlığında insülin sekresyonunu baskıladığını bildirdikleri çalışmadakine benzer bir mekanizma ile olduğunu düşünmekteyiz.

Teorik olarak GDM'li hastalarda beklenen yüksek preptin düzeyi çalışmamızda bulunamamıştır. Preptinin glukoza yanıt olarak insülin ile birlikte salgılandığına dair çalışmalar mevcuttur. Bu durum dikkate alındığında mevcut

bulgularımız bunu teyit etmemektedir. Bunun sebebini şu şekilde açıklayabiliriz. Gestasyonel DM olgularında bariz insülin rezistansı ile birlikte çalışmamızda da tespit ettiğimiz gibi dolaşımında yüksek insülin düzeyleri oluşmaktadır. Bu durumda teorik olarak eğer preptin ve insülin yukarıda belirttiğimiz gibi birlikte salgılanıyorsa neden preptin düzeyi insülin düzeyleri artmış olmasına rağmen artmamaktadır. Bu durum ise şöyle açıklanabilir. Yapılan çalışmalarda GDM ile pankreas B hücre fonksiyonlarında %67 oranında azalma olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla düşük preptin düzeyleri bu düşük B hücre fonksiyonlarındaki azalmaya bağlanabilir. Ancak benzer bir şekilde insülin miktarlarında da düşme beklenirdi. İnsülin düzeylerinde düşme bulunamamasının sebebini ise GDM’de gelişen insülin rezistansından kaynaklandığı düşünülmektedir. Postpartum dönemde her iki grupta da insülin rezistansının ortadan kalkmasıyla istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur. Bu durum preptin sekresyonunun insülin rezistansından ciddi anlamda etkilendiğini, GDM patofizyolojisinde rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızdaki GDM patofizyolojinde rolü olabileceğini tespit ettiğimiz desaçile ghrelin ile preptin arasındaki pozitif korelasyon ve GDM grubundaki açlık insülin düzeyleri ile preptin arasındaki pozitif korelasyon da bu düşüncemizi desteklemektedir. Ancak yine de insülin direnci ile preptin düzeylerindeki değişim veya preptin düzeylerindeki değişimin insülin direncine olan etkisi açık değildir. Bununla birlikte yukarıda ileri sürülen mekanizmaların net bir şekilde açıklığa kavuşturulabilmesi ve GDM patofizyolojisindeki olası rolünün ortaya konulabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmadan çıkan temel sonuçlarımız şu şekilde özetlenebilir;

1-Beklendiği gibi GDM grubunda glukoz, insülin ve HbA1c düzeyleri istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi. Bu bulgu literatür bilgileriyle uyumlu olup GDM’deki bariz insülin rezistansı ile açıklanmaktadır.

2-Çalışmamız preptin hormonunun GDM’li ve sağlıklı gebelerde; gebelik dönemindeki ve postpartum dönemdeki düzeyleriyle ilgili ilk çalışmadır. Gebelik döneminde GDM grubunda sağlıklı gebelere göre daha düşük preptin düzeyi tespit edildi. Her iki grupta da preptin düzeylerinin postpartum dönemde istatistiksel olarak arttığı tespit edildi.

3-Gebelik döneminde ortalama açile ghrelin ve desaçile ghrelin düzeyleri, GDM grubunda daha düşük tespit edildi. Gestasyonel DM grubunda desaçile ghrelin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Ancak açile ghrelin değerleri düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Postpartum dönemde açile ghrelin düzeyleri ve desaçile ghrelin düzeyleri hem GDM grubunda hem de kontrol grubunda istatistiksel olarak artış gözlemlendi. Postpartum dönemde desaçile ghrelin düzeyleri hem GDM grubunda hem de sağlıklı kontrol grubunda açile ghrelin düzeylerine göre daha fazla arttı. Bu sonuç özellikle desaçile ghrelinin insülin rezistansı ile yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

4-Çalışmamızda gebelik döneminde ortalama obestatin düzeyleri, GDM grubunda daha yüksek tespit edildi. Ancak bu yüksek değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Postpartum dönemde obestatin düzeyleri her iki grupta da literatür bilgilerinin aksine istatistiksel artış gösterdi. Postpartum dönemde obestatin düzeyleri GDM grubunda daha fazla artış gösterdi. Postpartum dönemde de ortalama obestatin düzeyleri GDM grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi.

5- Her üç hormonunda laktasyon döneminde yükselmesinin nedeninin laktasyon dönemine ait metabolik ve hormonal değişikliklerin olduğu ortamdaki kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bu sonuçlarla obesitede gıda alımını düzenleyen ghrelin ve obestatin hormonlarının bebeğin gıda alımını bu yolla kontrol edebileceği varsayılabilir.

6- Her üç hormonunda postpartum dönemde artması bu hormonların gebelik ve GDM'deki insülin rezistansından ve insülin sekresyonundan ciddi anlamda etkilendiğini akla getirmektedir. Sonuç olarak her üç hormonunda insülin rezistansından etkilenerek veya insülin rezistansını etkileyerek GDM patofizyolojisinde rol oynadığını düşünmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Metzger BE, Coustan DR. Summary and Recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998; 21 (Suppl 2): 161-167.
2. Russell MA, Carpenter MW, Coustan DR. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 949-958.
3. King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care* 1998; 21: 9-13.
4. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278-285.
5. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl 1): 88-90.
6. Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, Vestergaard H, Molsted-Pedersen L, Hornnes P, et al. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 696-697.
7. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25: 1862-1868.
8. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care* 1998; 21 (Suppl 2): 142-149.
9. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
10. Reece EA, Homko CJ. Diabetes mellitus in pregnancy. What are the best treatment options? *Drug Saf* 1998; 18: 209-220.

11. Steel JM, Johnstone FD, Hepburn DA, Smith AF. Can prepregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? *BMJ* 1990; 301: 1070-1074.
12. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD. Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA* 1991; 265: 731-736.
13. Hanna FW, Peters JR. Screening for gestational diabetes; past, present and future. *Diabet Med* 2002; 19: 351-358.
14. Uludağ S, Gezer A. Gebelik diabeti. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* 2005; 2: 55-61.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 525-538.
16. Penicaud L, Leloup C, Fioramonti X, Lorsignol A, Benani A. Brain glucose sensing: a subtle mechanism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 458-462.
17. Muller AF, Janssen JA, Hofland LJ, Lamberts SW, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, van der Lely AJ. Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 590-593.
18. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005; 310: 996-999.
19. Granata R, Settanni F, Gallo D, Trovato L, Biancone L, Cantaluppi V, et al. Obestatin promotes survival of pancreatic beta-cells and human islets and induces expression of genes involved in the regulation of beta-cell mass and function. *Diabetes* 2008; 57: 967-979.

20. Qader SS, Hakanson R, Rehfeld JF, Lundquist I, Salehi A. Proghrelin-derived peptides influence the secretion of insulin, glucagon, pancreatic polypeptide and somatostatin: a study on isolated islets from mouse and rat pancreas. *Regul Pept.* 2008; 146: 230-237.
21. Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology* 2007; 148: 1648-1653.
22. Egado EM, Hernandez R, Marco J, Silvestre RA. Effect of obestatin on insulin, glucagon and somatostatin secretion in the perfused rat pancreas. *Regul Pept* 2009; 152: 61-66.
23. Qi X, Li L, Yang G, Liu J, Li K, Tang Y, et al. Circulating obestatin levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 593-597.
24. Buchanan CM, Phillips AR, Cooper GJ. Preptin derived from proinsulin-like growth factor II (proIGF-II) is secreted from pancreatic islet beta-cells and enhances insulin secretion. *Biochem J* 2001; 360: 431-439.
25. Höög A, Hu W, Abdel-Halim SM, Falkmer S, Qing L, Grimelius L. Ultrastructural localization of insulin-like growth factor-2 (IGF-2) to the secretory granules of insulin cells: a study in normal and diabetic (GK) rats. *Ultrastruct Pathol* 1997; 21: 457-466.
26. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl 1): 5-10.
27. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Diabetes*. *Williams Obstetrics* 2005; 51: 1359-1382.
28. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979; 28: 1039-1057.
29. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. 5-6 November 1997. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1998; 21: 310-314.

30. Baekkeskov S, Nielsen JH, Marnier B, Bilde T, Ludvigsson J, Lernmark A. Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins. *Nature* 1982; 298: 167-169.
31. Schott M, Schatz D, Atkinson M, Krischer J, Mehta H, Vold B, Maclaren N. GAD65 autoantibodies increase the predictability but not the sensitivity of islet cell and insulin autoantibodies for developing insulin dependent diabetes mellitus. *J Autoimmun* 1994; 7: 865-872.
32. Atkinson MA, Maclaren NK, Riley WJ, Winter WE, Fisk DD, Spillar RP. Are insulin autoantibodies markers for insulin-dependent diabetes mellitus? *Diabetes* 1986; 35: 894-898.
33. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005; 28 (Suppl 1): 37-42.
34. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
35. Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ, German RR, Aubert RE. The epidemiology of diabetes and pregnancy in the U.S. 1988. *Diabetes Care* 1995; 18: 1029-1033.
36. Damm P. Future risk of diabetes in mother and child after gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104: 25-26.
37. Silverman BL, Rizzo T, Green OC, Cho NH, Winter RJ, Ogata ES, et al. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991; 40: 121-125.
38. Lappas M, Yee K, Permezel M, Rice GE. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *J Endocrinol* 2005; 186: 457-465.
39. Puavilai G, Drobny EC, Domont LA, Baumann G. Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: evidence for a postreceptor defect in insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 247-253.

40. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1667-1672.
41. Herrera E, Lasunción MA, Palacín M, Zorzano A, Bonet B. Intermediary metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkel era. *Diabetes* 1991; 40: 83-88.
42. Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Gestational diabetes mellitus diagnosed during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 346-350.
43. Coustan D. Making the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clinical Obstet and Gynecol* 2000; 43: 99-105.
44. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 557-561.
45. Ray R, Heng BH, Lim C, Ling SL. Gestational diabetes in Singaporean women: use of the glucose challenge test as a screening test and identification of high risk factors. *Ann Acad Med Singapore* 1996; 25: 504-508.
46. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 1;144: 768-773.
47. Homko CJ, Reece EA. To screen or not to screen for gestational diabetes mellitus. The clinical quagmire. *Clin Perinatol* 2001; 28: 407-417.
48. O'Sullivan JB, Mahan CM. Insulin treatment and high risk groups. *Diabetes Care*. 1980; 3: 482-485.
49. Coustan DR, Carpenter MW. The diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21 (Suppl 2): 5-8.
50. Forsbach-Sanchez G, Tamez-Perez HE, Vazquez-Lara J. Diabetes and Pregnancy. *Archives of Medical Research* 2005; 36: 291-299.

51. Yogeve Y, Xenakis EM, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1655-1660.
52. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth- hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
53. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 2004; 25: 27-68.
54. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005; 85: 495-522.
55. Aydin S, Ozkan Y, Caylak E, Aydin S. Ghrelin And Its Biochemical Functions *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006, 26: 272-283.
56. Aydin S, Aydin S, Ozkan Y, Kumru S. Ghrelin is present in human colostrum, transitional and mature milk. *Peptides* 2006; 27: 878-882.
57. Kierson JA, Dimatteo DM, Locke RG, Mackley AB, Spear ML. Ghrelin and cholecystokinin in term and preterm human breast milk. *Acta Paediatr* 2006; 95: 991-995.
58. Aydin S, Ozercan HI, Geckil H, Dagli F, Aydin S, Kumru S, et al. Ghrelin is present in teeth. *J Biochem Mol Biol* 2007; 40: 368-372.
59. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2988-2991.
60. Bowers CY, Momany F, Reynolds GA, Chang D, Hong A, Chang K. Structure-activity relationships of a synthetic pentapeptide that specifically releases growth hormone in vitro. *Endocrinology* 1980; 106: 663-667.
61. Momany FA, Bowers CY, Reynolds GA, Chang D, Hong A, Newlander K. Design, synthesis, and biological activity of peptides which release growth hormone in vitro. *Endocrinology* 1981; 108: 31-39.

62. Muccioli G, Tschöp M, Papotti M, Deghenghi R, Heiman M, Ghigo E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 235-254.
63. Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 398-410.
64. Ueno H, Yamaguchi H, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin: a gastric peptide that regulates food intake and energy homeostasis. *Regul Pept* 2005; 126: 11-19.
65. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberators PA, Rosenblum CI, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science*. 1996; 273: 974-977.
66. Aydın S. Ghrelin hormonunun keşfi: Araştırmaları ve klinik uygulamaları. *Türk Biyokimya Dergisi* 2007; 32: 76–89.
67. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Purification and characterization of rat des-Gln14-Ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem* 2000; 275: 21995-22000.
68. Hosoda H, Kojima M, Mizushima T, Shimizu S, Kangawa K. Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by post-translational processing. *J Biol Chem* 2003; 278: 64-70.
69. Jeffery PL, Duncan RP, Yeh AH, Jaskolski RA, Hammond DS, Herington AC, Chopin LK. Expression of the ghrelin axis in the mouse: an exon 4-deleted mouse proghrelin variant encodes a novel C terminal peptide. *Endocrinology* 2005; 146: 432-440.
70. Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin: The link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Reviews in Endocrine Disorders*. 2002; 3: 325-338.
71. Kaiya H, Darras VM, Kangawa K. Ghrelin in Birds: Its structure, distribution and function. *The Journal of Poultry Science* 2007; 44: 1-18.

72. Tang SQ, Jiang QY, Zhang YL, Zhu XT, Shu G, Gao P, et al. Obestatin: its physicochemical characteristics and physiological functions. *Peptides* 2008; 29: 639-645.
73. Moechars D, Depoortere I, Moreaux B, de Smet B, Goris I, Hoskens L, et al. Altered gastrointestinal and metabolic function in the GPR39-obestatin receptor-knockout mouse. *Gastroenterology* 2006; 131: 1131-1141.
74. Lauwers E, Landuyt B, Arckens L, Schoofs L, Luyten W. Obestatin does not activate orphan G protein-coupled receptor GPR39. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351: 21-25.
75. Aydin S, Geckil H, Zengin F, Ozercan IH, Karatas F, Aydin S, et al. Ghrelin in plants: what is the function of an appetite hormone in plants? *Peptides* 2006; 27: 1597-1602.
76. Tizzano M, Sbarbati A. Hormone fatty acid modifications: gram negative bacteria and vertebrates demonstrate common structure and function. *Med Hypotheses* 2006; 67: 513-516.
77. Howarth JR, Domínguez-Solís JR, Gutiérrez-Alcalá G, Wray JL, Romero LC, Gotor C. The serine acetyltransferase gene family in *Arabidopsis thaliana* and the regulation of its expression by cadmium. *Plant Mol Biol* 2003; 51: 589-598.
78. Aydin S. Ghrelin may be an universal peptide in all living organisms. *Türk J Med Sci* 2007; 37: 123-124.
79. Aydin S, Halifeoglu I, Ozercan IH, Erman F, Kilic N, Aydin S, et al. A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides* 2005; 26: 647-652.
80. Aydin S, Ozercan IH, Aydin S, Ozkan Y, Dagli F, Oguzoncul F. Biological rhythm of saliva ghrelin in human. *Biol. Rhythm Res* 2006; 37: 169-177.
81. Gröschl M, Topf HG, Bohlender J, Zenk J, Klusmann S, Dötsch J, et al. Identification of ghrelin in human saliva: production by the salivary glands and potential role in proliferation of oral keratinocytes. *Clin Chem* 2005; 51: 997-1006.

82. Gröschl M, Topf HG, Rauh M, Kurzai M, Rascher W, Köhler H. Postprandial response of salivary ghrelin and leptin to carbohydrate uptake. *Gut* 2006; 55: 433-434.
83. Solcia E, Capella C, Vassallo G, Buffa R. Endocrine cells of the gastric mucosa. *Int Rev Cytol* 1975; 42: 223-286.
84. Gualillo O, Caminos J, Blanco M, García-Caballero T, Kojima M, Kangawa K, et al. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology* 2001; 142: 788-794.
85. Gaytan F, Barreiro ML, Caminos JE, Chopin LK, Herington AC, Morales C, et al. Expression of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in normal human testis and testicular tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 400-409.
86. Gualillo O, Caminos JE, Kojima M, Kangawa K, Arvat E, Ghigo E, Casanueva FF, Diéguez C. Gender and gonadal influences on ghrelin mRNA levels in rat stomach. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 687-690.
87. Wierup N, Yang S, McEvelly RJ, Mulder H, Sundler F. Ghrelin is expressed in a novel endocrine cell type in developing rat islets and inhibits insulin secretion from INS-1 (832/13) cells. *J Histochem Cytochem* 2004; 52: 301-310.
88. Doyle MJ, Loomis ZL, Sussel L. Nkx2.2-repressor activity is sufficient to specify alpha-cells and a small number of beta-cells in the pancreatic islet. *Development* 2007; 134: 515-523.
89. Doi A, Shono T, Nishi M, Furuta H, Sasaki H, Nanjo K. IA-2beta, but not IA-2, is induced by ghrelin and inhibits glucose-stimulated insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 885-890.
90. Chanoine JP, Wong AC, Barrios V. Obestatin, acylated and total Ghrelin concentrations in the perinatal rat pancreas. *Horm Res* 2006; 66: 81-88.
91. Dun SL, Brailoiu GC, Brailoiu E, Yang J, Chang JK, Dun NJ. Distribution and biological activity of obestatin in the rat. *J Endocrinol* 2006; 191: 481-489.

92. Sun Y, Wang P, Zheng H, Smith RG. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 4679-4684.
93. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4908-4911.
94. Samson WK, White MM, Price C, Ferguson AV. Obestatin acts in brain to inhibit thirst. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: 637-643.
95. Arvat E, Maccario M, Di Vito L, Broglio F, Benso A, Gottero C, et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1169-1174.
96. Leal-Cerro A, Torres E, Soto A, Dios E, Deghenghi R, Arvat E, et al. Ghrelin is no longer able to stimulate growth hormone secretion in patients with Cushing's syndrome but instead induces exaggerated corticotropin and cortisol responses. *Neuroendocrinology* 2002; 76: 390-396.
97. Rubinfeld H, Hadani M, Taylor JE, Dong JZ, Comstock J, Shen Y, et al. Novel ghrelin analogs with improved affinity for the GH secretagogue receptor stimulate GH and prolactin release from human pituitary cells. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 787-795.
98. Hayashida T, Nakahara K, Mondal MS, Date Y, Nakazato M, Kojima M, et al. Ghrelin in neonatal rats: distribution in stomach and its possible role. *J Endocrinol* 2002; 173: 239-245.
99. Tanaka K, Minoura H, Isobe T, Yonaha H, Kawato H, Wang DF, et al. Ghrelin is involved in the decidualization of human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2335-2340.

100. Itoh F, Komatsu T, Kushibiki S, Hodate K. Effects of ghrelin injection on plasma concentrations of glucose, pancreatic hormones and cortisol in Holstein dairy cattle. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2006; 143: 97-102.
101. Bang AS, Soule SG, Yandle TG, Richards AM, Pemberton CJ. Characterisation of proghrelin peptides in mammalian tissue and plasma. *J Endocrinol* 2007; 192: 313-323.
102. Harada T, Nakahara T, Yasuhara D, Kojima S, Sagiyama K, Amitani H, et al. Obestatin, acyl ghrelin, and des-acyl ghrelin responses to an oral glucose tolerance test in the restricting type of anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 245-247.
103. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50: 1714-1719.
104. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707-709.
105. Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Miyanaga F, Takaya K, et al. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes* 2001; 50: 227-232.
106. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.
107. Guo ZF, Zheng X, Qin YW, Hu JQ, Chen SP, Zhang Z. Circulating preprandial ghrelin to obestatin ratio is increased in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1875-1880.
108. Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Dhillon WS, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes* 2001; 50: 2540-2547.

109. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992.
110. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 346: 1623-1630.
111. Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav* 2006; 89: 71-84.
112. Gourcerol G, St-Pierre DH, Taché Y. Lack of obestatin effects on food intake: should obestatin be renamed ghrelin-associated peptide (GAP)? *Regul Pept* 2007; 141: 1-7.
113. Seoane LM, Al-Massadi O, Pazos Y, Pagotto U, Casanueva FF. Central obestatin administration does not modify either spontaneous or ghrelin-induced food intake in rats. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 13-15.
114. Sibiliana V, Bresciani E, Lattuada N, Rapetti D, Locatelli V, De Luca V, et al. Intracerebroventricular acute and chronic administration of obestatin minimally affect food intake but not weight gain in the rat. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 31-34.
115. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: 1483-1487.
116. Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M, Kagiya S, Fujii K, Iida M. Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension* 2004; 43: 977-982.
117. Nagaya N, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. *Regul Pept* 2003; 114: 71-77.
118. Date Y, Murakami N, Kojima M, Kuroiwa T, Matsukura S, Kangawa K, et al. Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 275: 477-480.

119. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Niijima A, Matsuo H, et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 2002; 123: 1120-1128.
120. Barazzoni R, Bosutti A, Stebel M, Cattin MR, Roder E, Visintin L, et al. Ghrelin regulates mitochondrial-lipid metabolism gene expression and tissue fat distribution in liver and skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: 228-235.
121. Thompson NM, Gill DA, Davies R, Loveridge N, Houston PA, Robinson IC, et al. Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology* 2004; 145: 234-242.
122. Muccioli G, Pons N, Ghè C, Catapano F, Granata R, Ghigo E. Ghrelin and des-acetyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Eur J Pharmacol* 2004; 498: 27-35.
123. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS, Hosoda H, et al. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes* 2002; 51: 124-129.
124. Kageyama H, Funahashi H, Hirayama M, Takenoya F, Kita T, Kato S, et al. Morphological analysis of ghrelin and its receptor distribution in the rat pancreas. *Regul Pept.* 2005; 126: 67-71.
125. Prado CL, Pugh-Bernard AE, Elghazi L, Sosa-Pineda B, Sussel L. Ghrelin cells replace insulin-producing beta cells in two mouse models of pancreas development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 2924-2929.
126. Broglio F, Gottero C, Benso A, Prodam F, Destefanis S, Gauna C, et al. Effects of ghrelin on the insulin and glycemic responses to glucose, arginine, or free fatty acids load in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4268-4272.

127. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5083-5086.
128. Adeghate E, Ponery AS. Ghrelin stimulates insulin secretion from the pancreas of normal and diabetic rats. *J Neuroendocrinol* 2002; 14: 555-560.
129. Egido EM, Rodriguez-Gallardo J, Silvestre RA, Marco J. Inhibitory effect of ghrelin on insulin and pancreatic somatostatin secretion. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 241-244.
130. Heijboer AC, van den Hoek AM, Parlevliet ET, Havekes LM, Romijn JA, Pijl H, et al. Ghrelin differentially affects hepatic and peripheral insulin sensitivity in mice. *Diabetologia*. 2006; 49: 732-738.
131. Gauna C, Delhanty PJ, Hofland LJ, Janssen JA, Broglio F, Ross RJ, et al. Ghrelin stimulates, whereas des-octanoyl ghrelin inhibits, glucose output by primary hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 1055-1060.
132. Tassone F, Broglio F, Destefanis S, Rovere S, Benso A, Gottero C, et al. Neuroendocrine and metabolic effects of acute ghrelin administration in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5478-5483.
133. Muller AF, Lamberts SW, Janssen JA, Hofland LJ, Koetsveld PV, Bidlingmaier M, et al. Ghrelin drives GH secretion during fasting in man. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 203-207.
134. McCowen KC, Maykel JA, Bistran BR, Ling PR. Circulating ghrelin concentrations are lowered by intravenous glucose or hyperinsulinemic euglycemic conditions in rodents. *J Endocrinol* 2002; 175: 7-11.
135. Briatore L, Andraghetti G, Cordera R. Acute plasma glucose increase, but not early insulin response, regulates plasma ghrelin. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 403-406.

136. Ishii S, Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Sugihara H, Oikawa S. Role of Ghrelin in streptozotocin-induced diabetic hyperphagia. *Endocrinology* 2002; 143: 4934-4937.
137. Bideci A, Camurdan MO, Cinaz P, Demirel F. Ghrelin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 1433-1439.
138. Pöykkö SM, Kellokoski E, Hörkkö S, Kauma H, Kesäniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 2546-2553.
139. Purnell JQ, Weigle DS, Breen P, Cummings DE. Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5747-5752.
140. Bunt JC, Salbe AD, Tschöp MH, DelParigi A, Daychild P, Tataranni PA. Cross-sectional and prospective relationships of fasting plasma ghrelin concentrations with anthropometric measures in pima Indian children. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3756-3761.
141. Masaoka T, Suzuki H, Hosoda H, Ota T, Minegishi Y, Nagata H, et al. Enhanced plasma ghrelin levels in rats with streptozotocin-induced diabetes. *FEBS Lett* 2003; 541: 64-68.
142. Bolkent S, Yanardag R, Bolkent S, Mutlu O, Yildirim S, Kangawa K, et al. The effect of zinc supplementation on ghrelin-immunoreactive cells and lipid parameters in gastrointestinal tissue of streptozotocin-induced female diabetic rats. *Mol Cell Biochem* 2006; 286: 77-85.
143. Huda MS, Durham BH, Wong SP, Deepak D, Kerrigan D, McCulloch P, et al. Plasma obestatin levels are lower in obese and post-gastrectomy subjects, but do not change in response to a meal. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 129-135.

144. Green BD, Irwin N, Flatt PR. Direct and indirect effects of obestatin peptides on food intake and the regulation of glucose homeostasis and insulin secretion in mice. *Peptides* 2007; 28: 981-987.
145. Unniappan S, Speck M, Kieffer TJ. Metabolic effects of chronic obestatin infusion in rats. *Peptides* 2008; 29: 1354-1361.
146. Ren AJ, Guo ZF, Wang YK, Wang LG, Wang WZ, Lin L, et al. Inhibitory effect of obestatin on glucose-induced insulin secretion in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 369: 969-972.
147. Anderwald-Stadler M, Krebs M, Promintzer M, Mandl M, Bischof MG, Nowotny P, et al. Plasma obestatin is lower at fasting and not suppressed by insulin in insulin-resistant humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: 1393-1398.
148. Camurdan MO, Bideci A, Demirel F, Cinaz P. Serum ghrelin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with normal variant short stature. *Endocr J* 2006; 53: 479-484.
149. Selimoglu MA, Altinkaynak S, Ertekin V, Akcay F. Serum ghrelin levels in children with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 191-194.
150. Peracchi M, Conte D, Terrani C, Pizzinelli S, Gebbia C, Cappiello V, et al. Circulating ghrelin levels in celiac patients. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2474-2478.
151. Tolle V, Kadem M, Bluett-Pajot MT, Frere D, Foulon C, Bossu C, et al. Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 109-116.
152. Kojima S, Nakahara T, Nagai N, Muranaga T, Tanaka M, Yasuhara D, et al. Altered ghrelin and peptide YY responses to meals in bulimia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 74-78.
153. Capristo E, Farnetti S, Mingrone G, Certo M, Greco AV, Addolorato G, Gasbarrini G. Reduced plasma ghrelin concentration in celiac disease after gluten-free diet treatment. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 430-436.

154. Ukkola O, Pöykkö SM, Antero Kesäniemi Y. Low plasma ghrelin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. *Ann Med* 2006; 38: 274-279.
155. Altinova AE, Törüner FB, Aktürk M, Elbeğ S, Yetkin I, Cakir N, et al. Reduced serum acylated ghrelin levels in patients with hyperthyroidism. *Horm Res* 2006; 65: 295-299.
156. Riis AL, Hansen TK, Moller N, Weeke J, Jørgensen JO. Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating ghrelin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 853-857.
157. Caminos JE, Seoane LM, Tovar SA, Casanueva FF, Dieguez C. Influence of thyroid status and growth hormone deficiency on ghrelin. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 159-163.
158. Altinova AE, Toruner F, Karakoc A, Yetkin I, Ayvaz G, Cakir N, et al. Serum ghrelin levels in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2006; 16: 1259-1264.
159. Onal EE, Cinaz P, Atalay Y, Turkyilmaz C, Bideci A, Akturk A, et al. Umbilical cord grelin concentrations in small-and appropriate-for-gestational age newborn infants: relationship to anthropometric markers. *J Endocrinol* 2004; 180: 267-271.
160. Tacke F, Brabant G, Kruck E, Horn R, Schöffski P, Hecker H, et al. Ghrelin in chronic liver disease. *J Hepatol* 2003; 38: 447-454.
161. Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, Mukoyama M, Yahata K, Suganami T, et al. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2748-2452.
162. Ozkaya O, Buyan N, Bideci A, Gonen S, Ortac E, Fidan K, et al. Osteoprotegerin and RANKL serum levels and their relationship with serum ghrelin in children with chronic renal failure and on dialysis. *Nephron Clin Pract* 2007; 105: 153-158.

163. Yang G, Li L, Chen W, Liu H, Boden G, Li K. Circulating preptin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Ann Med* 2009; 41: 52-56.
164. Zhao LJ, Jiang H, Papasian CJ, Maulik D, Drees B, Hamilton J, et al. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 17-29.
165. Sepe SJ, Connell FA, Geiss LS, Teutsch SM. Gestational diabetes. Incidence, maternal characteristics, and perinatal outcome. *Diabetes* 1985; 34: 13-16.
166. Kühl C, Hornnes PJ, Andersen O. Etiology and pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34: 66-70.
167. Leonetti F, Iacobellis G, Ribaud MC, Zappaterreno A, Tiberti C, Iannucci CV, et al. Acute insulin infusion decreases plasma ghrelin levels in uncomplicated obesity. *Regul Pept* 2004; 122: 179-183.
168. Kos K, Syn WK, Lewandowski KC, Bennett J, Nwokolo CU, O'Hare JP, et al. Comparison of maternal ghrelin and leptin in healthy mothers and mothers with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 1400-1405.
169. Gibson W, Liu J, Gaylinn B, Thorner MO, Meneilly GS, Babich SL, et al. Effects of glucose and insulin on acyl ghrelin and desacyl ghrelin, leptin, and adiponectin in pregnant women with diabetes. *Metabolism* 2010; 59: 841-847.
170. Fontenot E, DeVente JE, Seidel ER. Obestatin and ghrelin in obese and in pregnant women. *Peptides* 2007; 28: 1937-1944.

6. ÖZGEÇMİŞ

07.07.1977 yılında Adana'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Adana'da tamamladım. 1991–1994 yılları arasında İskenderun Demir ve Çelik Fabrikaları Çıraklık Eğitim Merkezi'nde otomasyon bölümünde çalıştım. Adana Açık Öğretim Lisesi'nden 1995 yılında mezun oldum. 1996 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım ve 2002 yılında mezun oldum. Samsun Vezirköprü İlçesinde değişik kurumlarda üç yıl pratisyen hekim olarak görev yaptım. Askerlik hizmetimi Samsun'da tamamladım. 2005 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Araştırma Görevlisi olarak göreve başladım, halen aynı bölümde görev yapmaktayım.