

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS,  
OBEZİTE VE TRAVAYIN FETAL VASKÜLER  
YAPIYA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Turab JANBAKHISHOV**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR 2011**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS,  
OBEZİTE VE TRAVAYIN FETAL VASKULER  
YAPIYA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Turab JANBAKHISHOV**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**Prof. Dr. Serkan GÜÇLÜ**

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğü tarafından  
2011.KB.SAG.032 sayı ile desteklenmiştir.

## İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR .....	V
ÖNSÖZ.....	VII
ÖZET.....	1
SUMMARY .....	2
GİRİŞ ve AMAÇ .....	3
GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanımı ve İnsidansı.....	5
2.2 Gebelikte Oluşan Metabolik Değişiklikler .....	5
2.2.1 Gebelikte glukoz metabolizması .....	5
2.2.2 Gebelikte insülin duyarlılığı.....	6
2.2.3 Gebelikte insülin direncinin nedenleri.....	7
2.2.4 Gebelikte lipid metabolizması .....	8
2.3 Gestasyonel Diabetes Mellitus Fizyopatolojisi .....	9
2.3.1 GDM'de insülin salınımı.....	9
2.3.2 GDM gelişiminde insülin direnci.....	10
2.4 Gestasyonel Diabetes Mellitus Taraması.....	13
2.4.1 Risk faktörlerinin değerlendirilmesi .....	13
2.4.2 Laboratuvar tarama yöntemleri.....	14
2.5 Gestasyonel Diabetes Mellitus'ta Tanısal Testler .....	14
2.5.1 Üç saatlik 100 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT).....	14

2.5.2 İki saatlik 75 gram oral glukoz tolerans testi.....	15
2.6 Gebelikte Obezite .....	16
2.6.1 Obezite tanımı .....	16
2.7 Gebelikte Obezite ve GDM ile İlişkili Olan Maternal ve Fetal Komplikasyonlar	17
2.7.1 Maternal komplikasyonlar .....	17
2.7.2 Fetal komplikasyonlar .....	18
2.7.3 Obstetrik komplikasyonlar .....	20
2.7.4 Bebek üzerinde uzun dönem riskleri.....	20
2.8 Obezite, Hiperglisemi ve Hipoksinin Endotelial Hücrelerine Etkisi .....	21
2.8.1 Endotelial disfonksiyon .....	21
2.8.2 Endotelial hücrelerin apoptozisi.....	22
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER .....</b>	<b>27</b>
3.1 Çalışma Modeli.....	27
3.2 İmmünohistokimyasal inceleme .....	29
3.3 İstatistiksel değerlendirme.....	30
<b>BULGULAR .....</b>	<b>32</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>39</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>43</b>

## **TABLO LİSTESİ**

<b>Tablo 1.</b> Erken ve geç dönemlerinde meydana gelen metabolik değişiklikler .....	7
<b>Tablo 2.</b> GDM tanısında önerilen testler ve kabul edilen kritik değerler .....	15
<b>Tablo 3.</b> VKİ sınıflaması .....	16
<b>Tablo 4.</b> Vücut kitle indeksine uygun gebelikte önerilen kilo alımı .....	17
<b>Tablo 5.</b> VEGF tipleri ve fonksiyonları .....	26
<b>Tablo 6.</b> Çalışmaya katılan hastalara ait veriler.....	32
<b>Tablo 7.</b> Vücut kitle indeksinin hasta sonuçlarına etkisi.....	33
<b>Tablo 8.</b> GDM'nin hasta sonuçlarına etkisi.....	34
<b>Tablo 9.</b> Lipid profili, CRP ve kilo alımının VEGF skoruna etkisi .....	35
<b>Tablo 10.</b> VEGF skoru ile doppler değerleri arasında korelasyon analizi .....	36
<b>Tablo 11.</b> Gruplar arasında CRP değerleri, kilo alımı ve VEGF skorunun istatistiksel analizi.....	37

## SEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> İskelet kasında insülin direncinin olası mekanizması.....	12
<b>Şekil 2.</b> Nitrik oksidin özellikleri ve endotelial disfonksiyondaki koruyucu rolü .....	21
<b>Şekil 3.</b> Yağ dokusunun ve insülin direncin endotelial disfonksiyona ve endotelial hücre apoptozisine etkisi.....	24
<b>Şekil 4.</b> Hiperglisemi neticesinde endotelial hücre apoptozis.....	25
<b>Şekil 5.</b> Umbilikal ven lümeni, boyanma yüzdesi +2 (x10) .....	31
<b>Şekil 6.</b> Umbilikal ven, boyanma derecesi +2 (x40) .....	31
<b>Şekil 7.</b> Umbilikal ven, boyanma derecesi +4 (x10) .....	31
<b>Şekil 8.</b> Umbilikal ven, boyanma derecesi +4 (x40) .....	31
<b>Şekil 9.</b> VEGF skoru ile VKİ'nin ters orantısı.....	34
<b>Şekil 10.</b> VEGF skorunun dağılımı .....	34

## **KISALTMALAR**

**ACOG:** American College of Obstetricians and Gynecologists

**ADA:** American Diabetes Association

**BMI:** Body Mass Index

**CRP:** C-reactive protein

**DM:** Diabetes Mellitus

**eNOS:** Enzim NO-sentetaz

**FFA:** Free Fatty Acids

**GDM:** Gestasyonel Diabetes Mellitus

**GLUT:** Glucose Transporter

**HDL:** High Density Lipoprotein

**hPGH:** Human Placental Growth Hormone

**HPL:** Human Placental Lactogen

**IRS:** Insulin Receptor Substrate

**IUMF:** İntrauterin Mort Fetalis

**JNK:** c-Jun NH<sub>2</sub>-Terminak Kinase

**LDL:** Low Density Lipoprotein

**MAPK:** Mitogen Activated Protein Kinase

**MCA:** Middle Cerebral Artery

**MCP-1:** Monocyte Chemotactic Protein-1

**NDDG:** National Diabetes Data Group

**NO:** Nitric Oxide

**OGTT:** Oral Glukoz Tolerans Testi

**PI:** Phosphatidylinositol

**PI:** Pulsatility Index

**PIP:** Phosphatidylinositol Phosphate

**PPAR- $\gamma$ :** Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$

**PSV:** Peak Systolic Velocity

**RI:** Resistance Index

**ROS:** Reactive Oxygen Species

**S/D:** Systole/Diastole

**T.kol:** Total kolesterol

**TNF-  $\alpha$ :** Tumor Necrosis Factor-  $\alpha$

**Trig:** Trigliserit

**UA:** Uterine Artery

**UMbA:** Umbilical Artery

**VCAM:** Vascular Cell Adhesion Molecule

**VEGF:** Vascular Endothelial Growth Factor

**VLDL:** Very Low Density Lipoprotein

**VSMC:** Vascular Smooth Muscle Cells

**WHO:** World Health Organization



## ÖNSÖZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve yardımlarıyla bu alanda yetişmemde katkısı olan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Başkanı Sayın Prof.Dr.Bülent Gülekli hocama, çok değerli hocalarım Prof.Dr.Berrin Acar, Prof.Dr.Namık Demir, Prof.Dr.Turhan Uslu, Prof.Dr.Cemal Posacı, Prof.Dr.Murat Celiloğlu, Prof.Dr.Uğur Saygılı, Prof.Dr.Sabahattin Altunyurt, Öğr.Gör.Uzm.Dr.Bahadır Saatli ve Öğr.Gör.Uzm.Dr.Emre Okyay'a ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve servis, doğumhane, poliklinik, ameliyathane hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Ayrıca bu çalışmanın yapılmasında desteklerini esirgemeyen sayın hocalarım Prof.Dr.Ata Önvural'a, Prof.Dr.Serkan Güçlü'ye, Doç.Dr.Erbil Doğan'a, Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Erdener Özer'e ve Patoloji Anabilim Dalı Uzm.Dr.Hale Kızanoğlu'na çok teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, beni her zaman destekleyen, sevinçlerimi paylaştığım ve kederleri bölüştüğüm sevgili arkadaşlarım Dr.Şafak Olgan'a ve Dr.Özge Piri Mantar'a çok teşekkür ederim.

Merhum Hocamız Prof.Dr.Oktay Erten'e Allah'tan Rahmet ve günahlarının affını dilerim.

Bundan sonraki meslek hayatımda, Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yetişmenin onurunu her zaman yaşayacağım.

Dr.Turab JANBAKHISHOV

## TÜRKÇE ÖZET

### Gestasyonel Diyabetes Mellitus, Obezite ve Travayın Fetal Vasküler Yapıya Etkisinin Araştırılması

**Amaç:** GDM'li(Gestasyonel Diyabetes Mellitus'lu), obez ve normal doğum yapan gebelerde umbilikal ven intimasındaki VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) ekspresyonunununincelenmesi ve bu bulgularla gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Ayrıca maternal uterin arter, fetal umbilikal arter ve fetal orta serebral arter (MCA) Doppler değerlerinin VEGF ekspresyonuyla ilişkisini araştırmaktır.

**Yöntem:** Çalışmaya, 37.-40. gebelik haftasında tekil gebeliği olan toplam 159 hasta alındı. Patoloji Anabilim Dalı'ndan 30 (%18,87) hastanın parafin bloklarının bulunamaması, 5 (%3,14) hasta dış merkezde doğum yapması ve 2 (%1,26) hasta preeklampsi tanısı alması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Kalan 122 hasta 4 farklı gruba ayrıldı: GDM grubu (13 gebe), obezite grubu (13 gebe), travay grubu (50 gebe) ve kontrol grubu (46 gebe). Doğum öncesi gebelerin uterin arter, umbilikal arter ve fetal orta serebral arter Doppler değerlendirilmesi yapıldı. Aynı dönemde kan örneklerinden CRP ( C-reaktif protein) ve lipit profiline bakıldı. Doğum sonrası umbilikal kord immünhistokimyasal inceleme için Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi.

**Bulgular:** CRP değerlerinin ve VEGF skorunun gruplar arasındaki dağılımı istatistiksel olarak anlamlı saptandı (sırasıyla  $p=0,020$  ve  $p=0,0001$ ). Travay grubundaki VEGF'nin yüksek değerleri, kontrol, obezite ve GDM'li gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p=0,0001$ ). Obezite, VEGF değerlerini anlamlı olarak düşürmektedir ( $p=0,002$ ). GDM de, VEGF değerlerini düşürmektedir, fakat etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. CRP'nin yükselmesi VEGF değerlerini etkilememekte, buna karşın HDL (High Density Lipoprotein) yükselmesi VEGF değerini anlamlı olarak düşürmektedir ( $p=0,043$ ). Doppler bulguları ile VEGF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

**Sonuç:** VEGF artışının fetüs açısından koruyucu bir mekanizma olduğunu düşünmekteyiz. Riskli gruplardaki hastalara VEGF takviyesini yaparak, açıklanamayan fetal ölüm ve fetal malformasyonlar insidansı azaltılabilir.

**Anahtar kelimeler:**gestasyonel diyabetes mellitus,obezite, VEGF, açıklanamayan fetal ölüm, fetal malformasyon

## SUMMARY

### **The Investigation of Influence of Gestational Diabetes Mellitus, Obesity and Labor on Fetal Vascular Structure**

**Objective:** To assess the expression of VEGF (vascular Endothelial Growth Factor) of umbilical vein intima in patients with GDM (Gestational Diabetes Mellitus), obese patients and patients who delivered normally and to determine the relationship between these findings and pregnancy outcome. To investigate the relationship between VEGF expression and maternal uterine artery, umbilical artery and fetal middle cerebral artery Doppler velocimetry.

**Method:** 159 patients with singleton pregnancy who were between the 37-40<sup>th</sup> week of gestations included in the study. 30(18,87%) patients who cannot be found paraffin blocks in the Department of Pathology, 5(3,14%) patients who gave birth outside the hospital and 2(1,26%) patients who received a diagnosis of preeclampsia were excluded from the study. The remaining 122 patients were divided into four groups: GDM group (13 patients), obesity group (13 patients), labor group (50 patients) and control group (46 patients). Before the delivery Doppler examination was performed to all patients. At the same time, maternal serum CRP (C-reactive protein) and lipid profile levels were measured. The umbilical cords after deliveries were sent to the Department of Pathology for immunohistochemistry examination.

**Results:** The distribution of CRP values and VEGF score was significantly found among the groups ( $p=0,020$  and  $p=0,0001$ , respectively). Levels of VEGF were significantly higher in the labor group compared with the control, obesity and GDM groups ( $p=0,0001$ ). Obesity significantly decreases the values of VEGF ( $p=0,002$ ). GDM also decreases the values of VEGF but its influence was not significantly found out. The increasing values of CRP doesn't influence the VEGF score, in spite of this increasing of HDL levels (High Density Lipoprotein) significantly decreases the VEGF score ( $p=0,043$ ). There was not significantly relationship between Doppler velocimetry and VEGF score.

**Conclusion:** We think that the increasing value of VEGF is a protective fetal mechanism. So, we may reduce the incidence of unexplained fetal death and fetal malformations by reinforcement of VEGF in patients at risk groups.

**Key words:** Gestational Diabetes Mellitus, obesity, VEGF, unexplained fetal death, fetal malformation

## **Bölüm 1**

### **GİRİŞ ve AMAC**

Gelişmiş ülkelerde anne ölüm oranının en aza indirilmesinin ardından şimdi de intrauterin bebek ölümünün sebeplerinin araştırılması gündemdedir<sup>1</sup>. İntrauterin fetal ölüm (IUMF); Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Derneği (ACOG) tarafından gestasyonel yaşı 20. haftanın üzerinde olan bebek ölümleri olarak tanımlanır<sup>2</sup>. Fetal ölüm, doğum eylemi sırasında veya öncesinde görülebilir. Yapılan araştırmalara göre fetal ölümlerin % 90'ı doğum eylemi başlamadan gerçekleşmektedir<sup>3</sup>.

Perinatal mortalite hızı gelişmiş ülkelerde son 50 yılda yaklaşık 50:1000' den 5:1000'e kadar düşmüştür<sup>4</sup>. IUMF'yi etkileyen hem fetal hem de maternal risk faktörleri mevcuttur. Konjenital malformasyonlar, kromozomal anomaliler, fetal gelişme geriliği, enfeksiyonlar, plasenta ve umbilikal kordun yapısal bozuklukları gibi bebeğe ait faktörler bu oranı arttırmaktadırlar. Anneye ait faktörlerden hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel diyabet, pre-gestasyonel diyabet, kronik böbrek hastalığı, tiroit fonksiyon bozuklukları, gebelik kolestazi, sistemik lupus eritematozus ve obesitenin IUMF riskini arttırdığı bilinmektedir<sup>5</sup>.

Dünyada her yıl yaklaşık 3 milyona yakın ölü bebek doğmaktadır. Yapılan araştırmalara göre, tüm risk faktörleri göz önüne alındığında bile ölü doğumların %15 ile %71'inin sebebi açıklanamamaktadır<sup>6,7,8</sup>. Gebelikte en sık karşılaşılan risk faktörlerinden, Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) ve gebelikte bozulmuş glukoz toleransı, IUMF dahil ciddi fetal komplikasyonlara sebep olabilmektedir<sup>9</sup>. GDM gebelik döneminde başlamış olan veya ilk olarak gebelik döneminde fark edilen glukoz intoleransıdır<sup>9</sup>.

GDM; gebelerin yaklaşık % 3-5'inde saptanır, ancak bu oran topluma ve uygulanan teste göre %1-14 arasında değişebilmektedir<sup>10,11,12</sup>. GDM'li annelerde perinatal mortalite oranı (7,7:1000) normal popülasyona göre daha yüksek tespit edilmiştir<sup>13</sup>. İnsülin kullanım ihtiyacının da bu oranı ciddi anlamda etkilediği düşünülmektedir. İnsülin kullanan Tip I Diabetes Mellitus'lu (DM) gebeler ile insülin kullanmayan GDM'li gebelerin sonuçları karşılaştırıldığında, insülin kullanımına ihtiyaç duyan annelerde fetal ölüm oranı insülin kullanmayanlara nazaran 4,7 kat daha fazla olduğu görülmüştür<sup>14</sup>.

GDM dışında giderek artmakta olan pandemik nutrisyonel bozukluklardan obesite, gebelik sürecini ve sonucunu ciddi anlamda etkilemektedir. Bilindiği gibi obez gebelerde

rutin obstetrik ultrasonografi sırasında konjenital malformasyonlar abdominal yağ dokusundan dolayı daha zor saptanabilmektedir, bu da fetal yapısal anomalilerin gözden kaçma olasılığını arttırmaktadır<sup>15</sup>. Obesite, doğum şeklini de etkilemekte ve gebelerin yaklaşık %33-47'ne sezaryen uygulanmaktadır<sup>16</sup>. Maternal faktörlerden biri olan obeziteden bebek de etkilenmekte ve fetal ölüm riski yaklaşık 11,6:1000'a ulaşmaktadır. Bu oran normal popülasyona göre yaklaşık iki kat daha fazladır<sup>17</sup>.

Obez ve GDM'li gebelerde IUMF oranının yüksek olmasına karşın, herhangi bir maternal hastalığı olmayan gebelerde de travay sırasında fetal kayıplar nadir değildir. Normal vajinal doğum sırasında fetal mortalite oranı 7:1000 ile 9:1000 arasındadır<sup>18,19,20</sup>. Doğum sırasındaki ve açıklanamayan antepartum fetal ölümlerin nedeni tam olarak bilinemesi de, patogenezinde hipoksinin olduğu düşünülmektedir<sup>21</sup>.

Hipoksi, hiperglisemi, hipoglisemi ve dislipidemi neticesinde fetüste bir takım metabolik değişikliklerin ortaya çıktığı ve bu değişiklikler sonucunda fetal vasküler endotelial hücrelerin hasar gördüğü düşünülmektedir<sup>22</sup>. Hipoksi ve hipoglisemiye bağlı oluşan hasar sonrasında; endotelial rejenerasyon sürecinde anjiogenesisin tetikçisi olduğu düşünülen VEGF'nin (Vascular Endothelial Growth Factor) dokulardaki yoğunluğunun arttığı, buna karşın hiperglisemi ve dislipidemi varlığında VEGF yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir<sup>23</sup>.

Açıklanamayan fetal ölümler ve fetal malformasyonların değerlendirildiği çalışmalarda; bu olayın fetal damar hasarı, umbilikal kord ve plasentanın histolojik ve yapısal anomalileri ile ilişkili olduğu saptanmıştır<sup>24,25,26</sup>. Plasenta, umbilikal kord ve fetüs embriyolojik olarak aynı yapılardan geliştiklerinden, genetik olarak da aynı yapıya sahiptirler. Umbilikal korddaki damarlar fetal vasküler yapıların devamı olduklarından; hipoksi, hiperglisemi, hipoglisemi ve dislipidemi gibi durumlarda, umbilikal kordun da diğer fetal vasküler yapılarla benzer değişiklikleri gösterebileceği tarafımızdan düşünülmüştür.

Bu çalışmadaki amacımız:

- GDM'li, obez ve spontan vajinal yolla doğum yapan gebelerde; umbilikal ven intiması incelenerek, VEGF ekspresyonunun değerlendirilmesi ve bu bulgularla gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi saptayabilmektir.
- Maternal uterin arter, fetal umbilikal arter ve fetal orta serebral arter (MCA) kan akımlarının VEGF ekspresyonuyla ilişkisini araştırmaktır.

## Bölüm 2

### GENEL BİLGİLER

#### **2.1 Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanımı ve İnsidansı**

Gestasyonel Diabetes Mellitus, ilk defa gebelikte ortaya çıkan veya ilk kez gebelikte tanı konulan glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır<sup>27</sup>.

Tanı amaçlı kullanılan testlere ve bu testlerde kullanılan tanı kriterlerine göre gestasyonel diabet insidansı etnik farklılıklara göre değişkenlik göstermekte ve insidansı yaklaşık olarak %2-8 arasında görülmektedir<sup>28,29</sup>. Toplumda obesite prevalansının ve doğurganlık yaşının giderek artması ile GDM insidansı artmaktadır<sup>30,31</sup>.

#### **2.2 Gebelikte Oluşan Metabolik Değişiklikler**

##### **2.2.1 Gebelikte glukoz metabolizması**

Gebeliğin ilk aylarında östrojen ve progesteron artışına bağlı olarak pankreasta  $\beta$ -hücre hiperplazisi olur. Bu nedenle de glukozu karşı oluşan insülin cevabı artar. Glukozun periferik tüketiminin artışı, annede açlık kan şekerinde düşüşe yol açar. Ayrıca, plazma volümünün artışına bağlı dilüsyonel etki de bu düşüşe katkıda bulunur. Bu yüzden ilk trimesterde sıklıkla “hipoglisemi atakları” görülür. Bu aylar genellikle protein katabolizması ve glukoneogenezisin arttığı devre olup, anabolik fazdır<sup>32</sup>.

Gebelik haftasının ilerlemesiyle birlikte pankreas  $\beta$ -hücre insülin salınımı giderek artar. İnsülin salınımindaki bu artışın gebeliğe bağlı birincil bir olay mı yoksa gebelikte ortaya çıkan insülin direncine yanıt olarak mı oluştuğu bilinmemektedir. Pankreas  $\beta$ -hücre kütlelerinde sadece %10-15 oranındaki artış gebe olmayanlara kıyasla  $\beta$ -hücre insülin salınımindaki 2-3 katlık artışı açıklamamaktadır. Bu bulgular gebelikte meydana gelen değişikliklerin  $\beta$ -hücre yanıtını da arttırdığını desteklemekle birlikte bu artışın hangi mekanizmayla olduğuna ait bilgiler oldukça sınırlıdır.

Gebeliğin ikinci yarısında katabolik faz gelişir. Sinsityotrofoblastlardan salgılanan polipeptid yapıda bir hormon olan Human Plasental Laktojen (HPL), plasenta kütlesi ile

birlikte gebelik ilerledikçe artar. Düzeyi gebeliğin onuncu haftasından itibaren yükselmeye başlar, 20. haftada en yüksek seviyesine ulaşır. HPL artışıyla birlikte lipoliz de artar. Böylece glukoz ve aminoasitler fetusa saklanır. Glukoz daha çok fetus için rezerve edilirken; yağlar anne için kullanılır. İnsülin direncinden sorumlu olan HPL, kortizol, progesteron ve prolaktin insüline duyarlı olan hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler. Bu hormonlar, gebeliğin daibetogenik bir durum olmasından sorumlu ana hormonlardır. Gebelikte insülin reseptörlerinde azalma yoktur. İnsülin direnci muhtemelen reseptör sonrası düzeyde bir bozukluğa bağlıdır<sup>33</sup>.

Normalde gebelik sürecinde, hiperinsülinemi ve ilerleyici insülin direnci durumu mevcuttur. Yemek öğünlerini takiben glukoz yükselmeleri göreceli olarak düşük olsa da, yemek sonrası insülin yanıtlarında gebelik öncesi döneme oranla 1/3 oranında bir artış mevcuttur. Gebelikte glukoz ve insülin metabolizmasındaki değişiklikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Sonuç olarak; gebelikte pankreasın endokrin fonksiyonunun değişmesi glikojen/insülin oranının değişmesi, plasental hormonların insülin direncini arttırması, periferik dokularda insülin duyarlılığının azalması ve proinsülin salgısının artması ile diabete yatkınlık oluşur.

### **2.2.2 Gebelikte insülin duyarlılığı**

Gebelikte insülin duyarlılığı azalmaktadır. Erken gebelik döneminde zayıf hastalarda maternal insülin duyarlılığı %10 azalmaktadır, ayrıca GDM gelişen obez hastalarda gebelik öncesi dönemde de insülin direncinin olduğu gösterilmiştir<sup>34</sup>.

Gebelik ilerledikçe periferal insülin duyarlılığı giderek azalır. İnsülin duyarlılığın farklı yöntemlerle değerlendirildiği bütün çalışmalarda gebeliğin son dönemlerinde insülin duyarlılığının %33-78 oranında azaldığı bildirilmiştir. Gebelikte insülin duyarlılığındaki bu kadar derin bir azalış Tip II DM'ü olan hastalardaki orana yaklaşmaktadır. Bunun yanı sıra gebelikte plasenta ve fetus tarafından insüline bağımlı olmayan glukoz tüketimi insülin duyarlılığındaki azalmanın ölçülen düzeylerin de üstünde olduğunu düşündürmektedir<sup>35</sup>.

	Erken gebelik dönemi	Geç gebelik dönemi
Bazal metabolizma		
Açlık glukoz	Değişmez	Azalır
Açlık insülin	Değişmez	Artar
Bazal hepatik glukoz yapımı	Değişmez	Artar
İnsülin salınımı	Artar	Artar
İnsülin duyarlılığı	Artar	Azalır

**Tablo 1.** Erken ve geç dönemlerinde meydana gelen metabolik değişiklikler<sup>35</sup>.

### 2.2.3 Gebelikte insülin direncinin nedenleri

Gebelikte insülin direncine neden olan fizyolojik faktörler kesin olarak bilinmemekle birlikte maternal dolaşımda bulunan birçok hormon ve sitokin gebelikte insülin direnci ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Gebelik ilerledikçe gelişen insülin direncine paralel olarak fetoplental dokulardan hormon yapımının ve maternal dolaşımdaki hormon konsantrasyonlarının artışı, in vitro deneylerde gebelik hormonlarının dokularda insüline bağımlı glukoz alımını azaltması insülin direnci gelişiminde gebelikte artan bazı hormon ve sitokinlerin sorumlu olduğunu desteklemektedir. İnsan plasental laktojeni, insan plasental büyüme hormonu (hPGH), progesteron, östrojen, insan koryonik gonadotropin, prolaktin, kortizol, TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ) ve leptinin insülin direnci ile ilişkili olan hormon ve sitokinler olduğu düşünülmektedir. Maternal dolaşımda HPL gebelik süresince yaklaşık 30 kat artar. Bu plasental hormonun insülin direncine sebep olan en önemli faktör olduğu düşünülmüş, ancak bu hormonun insülin direncinden çok pankreas  $\beta$ -hücrelerinden insülin salınımını arttırdığı gösterilmiştir<sup>36</sup>. Son zamanlarda hPGH'nuniskelet kasında, insülin reseptöre bağlanmasından sonraki hücre içi sinyal iletiminde yer alan PI-3'ün (fosfotidilinositol-3), p85 $\alpha$  alt ünitesinin ekspresyonunu arttırarak sinyal iletimini bozduğu, bunun da insülin direnci mekanizmasında yer aldığı gösterilmiştir<sup>37</sup>.



Son dönemde yapılan çalışmalar adipokin olarak bilinen leptin, adiponektin, resistin ve TNF- $\alpha$  gibi faktörlerin gebelikte insülin direnci gelişiminde yer aldığını desteklemektedir. TNF- $\alpha$ 'nın obesite, yaşlanma, sepsis gibi birçok durumda insülin direnci gelişiminde yer aldığı gösterilmiştir<sup>35</sup>.

TNF- $\alpha$  yağ hücreleri, fibroblast ve makrofajlardan salgılanan, gebeliğin ilerlemesi ile birlikte plasentadan salgılanarak büyük oranda maternal dolaşıma geçen bir sitokindir. Obesitede meydana gelen hiperinsülineminin dolaşımda bulunan TNF- $\alpha$  düzeyleri ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. İn vitro çalışmalarda, iskelet kası ve yağ hücre kültürlerinde TNF- $\alpha$ 'nın insülin reseptör sinyal iletimini bozduğu bildirilmiştir. TNF- $\alpha$ , insülin reseptör otofosforilasyonunu bozarak insülin reseptör substratı-1'in serin fosforilasyonu arttırarak insülinin reseptöre bağlanmasından sonraki basamaklarda sinyal iletimini bozduğu gösterilmiştir<sup>38</sup>.

Gebelikte insülin direncine neden olabilecek değişimlerden biri de insülin reseptör substratı-1 protein ekspresyonunun gebe olmayanlara göre anlamlı olarak azalması olabilir<sup>39</sup>.

Gebelikte yağ dokusunda hücre çoğalması, insülin duyarlılığı ve lipid depolanmasını düzenleyen birçok genin transkripsiyonundan sorumlu olan PPAR- $\gamma$  (peroksimaz proliferatör-aktif reseptör gama) düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. PPAR- $\gamma$  yağ dokusunda önemli bir düzenleyici faktör olmasının yanında sistemik insülin duyarlılığının düzenlenmesinde de etkilidir. GDM'de normal glukoz toleransına sahip gebelerde yağ hücrelerinde PPAR- $\gamma$  mRNA ve protein düzeylerinin gebe olmayan obez kontrol grubuna göre %40-50 oranında daha az olduğu gösterilmiştir. Gebelikte PPAR- $\gamma$  ekspresyonundaki baskılanmanın gebelikte artan inflamatuvar bir sitokin olan TNF- $\alpha$  veya hPGH tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir<sup>40</sup>.

#### **2.2.4 Gebelikte lipid metabolizması**

Gebelikte lipid metabolizması yeniden düzenlenir. Değişiklikler ilk trimesterde anabolik yağ depolanmasına, glukoz ve aminoasitlerin fetal kullanımının hızlanmasına yol açar. Terme yakın dönemde ise maternal yağ dokusu katabolizması başlar.

Erken gebelikte glukozun yağ hücrelerine geçişi ve artmış yağ sentezi, lipolizin engellenmesi ve yağ hücre hipertrofinde insülin öncü bir rol oynar. Gebeliğin geç dönemlerinde HPL'nin yüksek konsantrasyonları insüline zıt bir etki göstererek lipolizi uyarır. Gebelikte lipit metabolizmasındaki değişikliklerden en belirginini serum trigliserid düzeylerindeki artıştır. Son trimesterde olan hipertrigliseridemi öncelikle çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) artışından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte gebelik süresince kolesterol ve fosfolipid seviyeleri de artar<sup>41,42</sup>.

Lipid seviyelerindeki değişiklikler, diabette karbonhidrat intoleransında heterojenite sebebi ile her hastada farklı olmaktadır. Hiperlipidemi; çevre, genetik zemin ve diabetik sendrom arasındaki etkileşimden kaynaklanır. Gebelik haftası ilerledikçe hormon bağımlı olan kolesterol, fosfolipid ve trigliseritlerin serum seviyelerinde fizyolojik bir artış izlenir. Bu durum, heterojen hiperglisemi yanıtına yol açan insülin direnci, obesite, insülin eksikliği veya anormal genetik faktörlere ek olarak diabetik gebede metabolik stresi daha da artırır<sup>43,44</sup>.

## **2.3 Gestasyonel Diabetes Mellitus Fizyopatolojisi**

### **2.3.1 GDM'de insülin salınımı**

Gestasyonel diabetes mellitusun, tip II diabete benzer şekilde, kronik insülin direnci zemininde gelişen yetersiz insülin salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir. GDM'de insülin salınımını inceleyen az sayıda çalışma vardır, bu nedenle yetersiz insülin salınımı ile ilgili bilgiler oldukça sınırlıdır<sup>35,45</sup>.

GDM'de intravenöz glukoz verilmesine akut insülin cevabı ile değerlendirilen pankreas  $\beta$ - hücre fonksiyonu, normal glukoz toleransına sahip hastalara benzer şekilde erken gebelik döneminde insülin salınımında hafif bir yükselme, geç gebelik döneminde insülin duyarlılığı azaldıktan sonra yine devam eden büyük bir artış şeklindedir. Bununla birlikte  $\beta$ -hücre insülin sekresyonu, dokularda oluşan insülin direnci nedeniyle normal glukoz seviyesinin sağlanmasında yetersiz kalmaktadır<sup>34</sup>. GDM ve normal glukoz toleransına sahip hastalar, gebelikte oluşan insülin direncine  $\beta$ -hücre cevabı açısından karşılaştırıldığında, GDM saptanan hastalarda rölatif olarak gebelik süresince %41, gebelik sonrasında ise %50 oranında pankreas  $\beta$ -hücre disfonksiyonu olduğu bildirilmiştir<sup>46,47</sup>.

GDM'de pankreas  $\beta$ -hücre fonksiyon bozukluğu ve kronik insülin direncinin birlikteliği, insülin direncinin  $\beta$ -hücre fonksiyon bozukluğunun sebebi olabileceğini ve GDM gelişen hastalarda altta yatan asıl nedenin hastada gebelik öncesi dönemde de var olan insülin direnci olduğunu düşündürmektedir. TRIPOD (Troglitazone in Prevention of Diabetes) çalışmasında, GDM saptanan hastalar gebelik sonrası insülin direncini azaltmak amacıyla tiazolidinedion verilerek plasebo alan kontrol grubuyla karşılaştırılmış, tedavi alan grupta %55 oranında diabet gelişiminin önlenildiği görülmüştür<sup>48</sup>. Ayrıca tedavi alan grupta endojen insülin ihtiyacındaki azalmanın derecesi ile diabet gelişiminin önlenmesi arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular insülin direncinin azaltılması veya düzeltilmesi ile pankreas  $\beta$ -hücre fonksiyonundaki bozulmanın durdurabileceği ve diabet gelişiminin önlenebileceğini desteklemektedir. İnsülin direnci yatkın kişilerde  $\beta$ -hücre kaybını başlatmakta veya arttırmaktadır. Pankreas  $\beta$ -hücre fonksiyonundaki kaybın ilerlemesi giderek glukoz toleransının bozulmasına, bu da gestasyonel diabete en sonunda ise Tip II diabete neden olmaktadır.

### 2.3.2 GDM gelişiminde insülin direnci

Gestasyonel diabet, normal gebelikteki insülin direncinden daha fazla insülin direncinin olduğu ve bu direnci karşılayacak düzeyde insülin salınımının olmaması ile karakterize bir durumdur. Barbour ve arkadaşları, normal glukoz toleransına sahip gebelerin iskelet kas hücrelerinde insülin bağımlı glukoz transportunda % 40 azalma olduğunu, GDM'li hastalarda ise insülin etkisinin daha da azalarak glukoz transportunda %65 oranında azalma olduğunu göstermişlerdir<sup>49</sup>. Glukoz geçişindeki bu azalma, hücre membranında glukoz taşınmasında görev alan glukoz taşıyıcı protein-4 (Glucose transporter-4 ) düzeylerinde bir değişiklik olmaksızın gerçekleşmektedir.

İnsülin hücre membran yüzeyindeki reseptörüne bağlanmasından sonra  $\beta$  alt ünitesi tirozin fosforilasyonu gerçekleşir. GDM'de, insülin reseptör tirozin fosforilasyonunda azalma insülin reseptör sinyal iletiminde bozulan ilk basamaktır<sup>40</sup>. İnsülin reseptör tirozinrezidülerinin otofosforilasyonu IRTK'nın (insülin reseptör tirozin kinaz) aktivasyonuna ve hücre içi IRS proteinlerinin (insülin reseptör substratı 1-6 ) tirozin fosforilasyonuna neden olur. Glukozun hücre içine taşınmasının insüline bağımlı olduğu hücrelerde en önemli hücre

içi protein IRS-1'dir. IRS-1 tirozin fosforilasyonu, glukozun hücre içine taşınmasında en önemli basamak olan fosfotidilinositol-3 kinazı (PI-3) aktive eder. GDM'de ve obez gebelerde iskelet kasında ve yağ hücrelerinde IRS-1 protein seviyelerinin gebe olmayan obez kontrol grubuna göre %30-40 oranında azaldığı gösterilmiştir. Obez GDM'li hastalarda ve obez kontrol grubunda doğum öncesi ve doğum sonrası iskelet kası IRS-1 protein seviyeleri karşılaştırılmış ve GDM'li hastalarda %52 oranında azaldığı, doğum sonrası 6. haftada normal seviyelerine döndüğü saptanmıştır<sup>49</sup>.

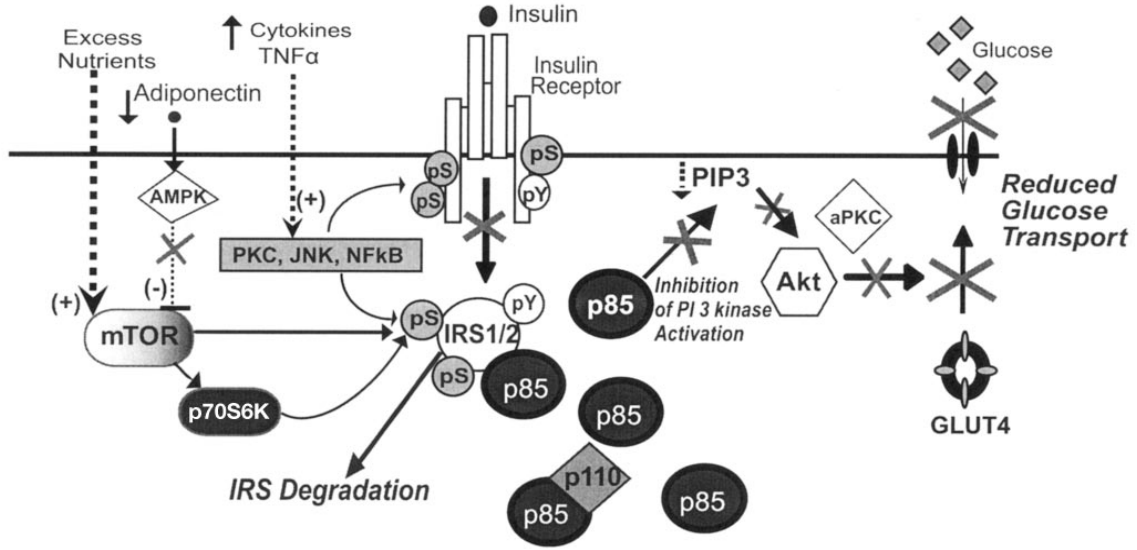
İnsülin reseptörü ve insülin reseptör substratı-1 tirozin defosforilasyonu hücrel ve hücre membranına bağlı tirozin fosfatazlar tarafından dengelenir. Normal gebelikte ve GDM'de fosfataz proteinlerinde bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir<sup>39</sup>.

Bazı inflamatuvar sitokinler obezite ve tip II diabette insülin direnci gelişiminde rol almaktadır. İnsülin direnci gelişiminde suçlanan diğer bir hücrel mekanizma inflamatuvar sitokinlerin serin kinazları aktive ederek insülin reseptör ve insülin reseptör substratı-1'in serin fosforilasyonunu arttırmasıdır. Özellikle IRS-1'in serin fosforilasyonunun artması, insülin reseptör-insülin reseptör substratı-fosfotidilinositol-3 kinaz iletim sistemini bozarak glukoz taşıyıcı protein-4'ün translokasyonunu azaltmakta ve sonuçta hücrelerde insülin direnci gelişmektedir<sup>50,51</sup>.

Barbour ve arkadaşları, GDM'li hastaların iskelet kas biyopsilerinde IRS-1 serin fosforilasyonunun normal glukoz toleransına sahip kontrol gebe grubuna göre % 62 oranında arttığını göstermiştir<sup>49</sup>.

İnsülinin reseptöre bağlanmasından sonra hücre içi sinyal iletimindeki önemli bir basamak da IRS-1'in, PI-3 kinaz aktivitesini başlatmak için PI-3'ün alt ünitesi olan p85α'ya bağlanmasıdır. PI-3 kinaz, regülatör altünite p85α ve katalitik altünite p110'dan oluşur. PI-3 kinazın IRS-1 proteinine bağlanması plazma membran fosfolipidlerine yaklaşmasına neden olur, bu da PIP-3 (fosfotidilinositol-3-fosfat) oluşumu ile sonuçlanır. PIP-3 ise Akt (serine/threonine kinase) ve aPKC'yi (atipik protein kinaz C) aktive ederek GLUT-4'ün (Glucose Transporter-4) hücre zarına translokasyonuna neden olur. GDM'de ve normal glukoz toleransına sahip gebelerde iskelet kası ve yağ dokusu p85α protein düzeyleri obez olmayan kadınlara göre daha yüksek olarak bulunmuştur. GDM'de ve gebelikte p85α düzeyinde artış insülin direnci gelişiminde rol alan başka bir faktördür<sup>49</sup>.

Gebelikte iskelet kas hücrelerinden farklı olarak, yağ dokusu hücrelerinde GLUT-4 proteinin azaldığı GDM’li hastalarda ise bu azalmanın daha derin olduğu, ayrıca GDM’li hastalarda GLUT-4’ün plazma membranına translokasyonun da azaldığı gösterilmiştir<sup>52</sup>. Barbour ve arkadaşları yağ dokusu hücrelerinde IRS-1 proteininin azaldığını, bunun sonucu olarak meydana gelen insülin direncinin, yağ hücrelerinden sitokin salınımında ve serbest yağ asidi salınımının baskılanmasında bozukluklara neden olduğunu bildirmişlerdir<sup>49</sup>.



**Şekil 1.** İskelet kasında insülin direncinin olası mekanizması<sup>49</sup>

Kas hücrelerinde insüline bağımlı glukoz transportu insülin reseptör proteininin aktivasyonu ile başlar (Şekil 1). İnsülin reseptör proteini IRS-1 ve IRS-2’nin tirozin rezidüellerinin fosforilasyonunu sağlar. IRS-1 PI-3 kinazın p85α altünitesine bağlanarak membrana bağlı fosfolipidlerin 3-pozisyonundan fosforilasyonuna neden olur. Sonuçta Akt ve GLUT-4 translokasyonu için gerekli olan fosfotidilinositol-3,4,5-fosfat’ın (PIP-3) oluşumu gerçekleşir. GDM’li hastalarda IR ve IRS-1’in hatalı tirozin fosforilasyonu (pY) olmaktadır ve bu artan serine fosforilasyonun inhibitör etkisi (pS) ile ilişkilidir. TNF-α gibi inflamatuvar sitokinlerin artışı IR ve IRS-1’in serine fosforilasyonunu arttırmaktadır.

## 2.4 Gestasyonel Diabetes Mellitus Taraması

Tarama bir toplulukta hastalık için yüksek risk taşıyan insanların saptanması için uygulanan bir yöntemdir. Ancak bir hastalığın taramaya uygun olabilmesi için hastalığın hedef popülasyonda sık olarak görülmesi, kötü sonuçlara neden olması ve tedavi ile olabilecek kötü sonuçların önlenmesi veya azaltılması gerekmektedir. Hastalığın taranması için kullanılacak test ucuz, uygulaması kolay olmalı ve hastalığa sahip insanların çoğunu saptayabilmelidir.

### 2.4.1 Risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Aşağıdakilerden herhangi birine sahip gebelerin GDM gelişimi için artmış riske sahip oldukları kabul edilmektedir:

- Birinci derece akrabalarda olmak üzere ailede diabet öyküsü
- Gebelik öncesi kilosu ideal kilosunun %110'ndan fazla olmak
- 25 yaşından büyük olmak
- Daha önce 4100 gramın üstünde doğum yapmış olmak
- Anormal glukoz tolerans öyküsü
- Tip II diabet için risk taşıyan etnik gruptan olmak
- Daha önce açıklanamayan perinatal gebelik kaybı veya malforme bebek doğum öyküsü
- Anne doğum kilosunun 4100 gramın üstünde veya 2700 gramın altında olması
- İlk prenatal görüşmede glukozüri saptanması
- Polikistik over sendromlu olanlar
- Glukokortikoid kullananlar
- Esansiyel hipertansiyonu veya gestasyonel hipertansiyonu olanlar<sup>57</sup>.

ACOG düşük riske sahip hastalarda tarama yapılmasına gerek olmadığını kabul etmekle birlikte tüm hastaların GDM açısından taranmasının daha pratik ve sağlıklı yaklaşım olduğunu bildirmiştir<sup>53</sup>.

## 2.4.2 Laboratuvar tarama yöntemleri

Gestasyonel Diabetes Mellitus taramasında ACOG ve ADA tarafından önerilen ve en yaygın olarak kullanılan test glukoz yükleme testidir<sup>53,54</sup>. 24.-28. gebelik haftaları arası taramanın yapılacağı en uygun dönemdir. Ancak hastanın Tip II diabet şüphesi uyandıracak öyküsü varsa bu durumda GDM için tarama ilk prenatal görüşmede yapılabilir<sup>54</sup>. Glukoz yükleme testi gebeliğin 24-28 haftaları arasında, hastanın açlık durumuna bakılmaksızın 50 gram glukozun oral olarak alınımından 1.saat maternal plazma glukoz ölçümü ile yapılır. Plazma glukoz düzeyi 140 mg/dL sınır değer olarak kabul edilir. Plazma glukoz değeri kabul edilen sınır değerinin üzerinde olan hastalara tanısal testlerin yapılması önerilir.

Bazı hastalar glukoz yükleme testi sonrasında GDM için yüksek oranda şüphe uyandıracak düzeyde glisemik cevaplar oluşturabilir. Glukoz yükleme testi sonrası 1. saat plazma glukoz düzeyi 200 mg/dL'in üstünde olan hastalarda GDM için pozitif prediktif değer %79 ile %100 arasındadır<sup>55</sup>. Bu nedenle bazı yazarlar açlık plazma glukoz düzeyi  $\geq 126$  mg/dL veya 1.saat plazma glukoz düzeyi  $\geq 200$  mg/dL'nin olan hastalarda GDM tanısının konulabileceğini ve bu hastalarda tanısal testlerin uygulanmasına gerek olmadığını bildirmiştir<sup>56</sup>.

## 2.5 Gestasyonel Diabetes Mellitus'ta Tanısal Testler

### 2.5.1 Üç saatlik 100 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT)

Gestasyonel Diabetes Mellitus tanısında ACOG ve ADA tarafından önerilen ve yaygın olarak kullanılan tanısal test 3 saatlik 100 gram OGTT'dir<sup>53,54</sup>. OGTT'nin gebelikte uygulanmaya başladığı ilk dönemlerde amaç GDM'ye bağlı maternal ve fetal komplikasyonların azaltılması değil, ileriki dönemlerde gelişebilecek Tip II diabet tanısını erken konulması ve tedavinin erken başlanmasına yöneliktir.

Glukoz yükleme testi için gerekli koşullar şunlardır:

- Hasta test öncesinde 8 saat herhangi bir yiyecek ve su dışında bir içecek tüketmemeli
- Hasta test öncesi 12 saat sigara içmemeli
- Açlık glukoz ölçümü sonrasında 100 gram glukoz solüsyonunu 5 dakika içinde içmeli
- Birinci, ikinci ve üçüncü saat kan glukoz ölçümleri arasında kalan sürede hasta yürümemeli ve sigara içmemelidir <sup>58</sup>.

100 gram OGTT ile ilgili başka bir sorun da test uygulamasındaki katı koşullar nedeniyle hasta uyumunun zor olması ve hastaların bir kısmının 100gram glukoz solüsyonunu tolere edememesinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle araştırmalar GDM tanısında daha az glukoz içeren ve uygulanması daha kolay testlere yönelmektedir.

### 2.5.2 İki saatlik 75 gram oral glukoz tolerans testi

İki saatlik 75 gram OGTT, 24-28 gebelik haftaları arasında açlık plazma glukoz düzeyinin ölçümünün ardından hastanın 75 gram oral glukoz solüsyonunu içmesinden sonra 1. ve 2. saat plazma glukoz düzeyinin ölçümü ile yapılır. WHO ve ADA 75 gram OGTT'in GDM tanısında kullanabileceğini bildirmiştir. Ancak bu iki örgütün tanı için önerdiği sınır değerler ve tanı kriterleri birbirinden farklıdır <sup>59,54</sup>. Bu farklılık Tablo 2'de özetlenmiştir.

	OGTT'de glukoz yüklemesi	Modifikasyon kriterleri	Plazma glukoz değerleri (mg/dL)			
			Açlık	1.saat	2.saat	3.saat
ACOG <sup>‡</sup>	100 gram	NDDG Carpenter&Coustan	≥105	≥190	≥165	≥145
			≥95	≥180	≥155	≥140
ADA <sup>‡</sup>	100 gram	Carpenter&Coustan	≥95	≥180	≥155	≥140
	75 gram		≥95	≥180	≥155	---
WHO <sup>†</sup>	75 gram	WHO	≥126	---	≥140	---

**Tablo 2.** GDM tanısında önerilen testler ve kabul edilen kritik değerler <sup>53,54,59</sup>

<sup>‡</sup> En az iki ölçümün sınır değere eşit veya üstünde olması gereklidir.

<sup>†</sup> En az bir ölçümün sınır değere eşit veya üstünde olması gereklidir.



## 2.6 Gebelikte Obezite

### 2.6.1 Obezite tanımı

Obezite, vücut yağ oranının artmasıdır. Genelde, yanlış ve aşırı beslenme sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Nedenlerine bakıldığında genetik, metabolik, hormonal, hipotalamik, psikolojik, sosyo-ekonomik, beslenme ve fiziksel aktivite düzeyi gibi birçok etmenin bir arada olduğu düşünülmektedir. Klinik olarak obezitenin derecesi vücut kitle indeksi (VKİ) ile tanımlanır ve vücut ağırlığının boyun metre karesine bölünmesi ile hesaplanır ( $\text{kg/m}^2$ ). Tablo 3’de VKİ sınıflaması verilmiştir.

	VKİ ( $\text{kg/m}^2$ )	Morbidite riski
Zayıf	< 18,5	Hafif yüksek
Normal	18,5-24,9	Düşük
Pre-obez	25,0-29,9	Hafif yüksek
Obezite		
Derece 1	30,0-34,9	Yüksek
Derece 2	35,0-39,9	Çok yüksek
Derece 3	$\geq 40$	Aşırı yüksek

**Tablo 3.** VKİ sınıflaması<sup>60</sup>.

Gebelikte maternal ağırlık gebeliğin sonucunu ciddi anlamda etkilemektedir. Gebelik takibinde altın standart olarak kabul edilmiş ultrasonografi ile fetal organ değerlendirilmesi 18-22. haftalarda yapılmaktadır ve gebelerin VKİ bu değerlendirmenin niteliğini oldukça etkilemektedir<sup>61,62</sup>. Gebelikte VKİ arttıkça kalp, omurga, böbrekler, diyafram ve umbilikal kord gibi fetal yapıların değerlendirilmesi oldukça zorlanmaktadır<sup>15</sup>. Dolayısıyla kadınların ağırlığının gebelik öncesi ve gebelik sırasında takibi çok önemlidir. Çünkü gebelik öncesi VKİ normal olan kadınlar gebelik sırasında normalden fazla kilo alırsa obezite meydana gelebilir, bu da hem gebelik sonuçlarını hem de anne sağlığını çok ciddi derecede etkileyebilmektedir. Gebelikte önerilen VKİ’ne uygun kilo alımı Tablo 4’de özetlenmiştir.

	VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Önerilen kilo alımı (kg)
Zayıf	< 18,5	12.5-18
Normal	18,5-24,9	11.5-16
Pre-obez	25,0-29,9	7-11,5
Obezite		
Derece 1	30,0-34,9	7
Derece 2	35,0-39,9	7
Derece 3	≥40	7

**Tablo 4.** Gebelikte önerilen vücut kitle indeksine uygun kilo alımı<sup>63</sup>.

## 2.7 Gebelikte Obezite ve GDM ile İlişkili Olan Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

### 2.7.1 Maternal komplikasyonlar

#### *Preeklampsi*

Gebeliğinde diabetes saptanan hastalarda preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon sıklığında artış olup olmadığına dair bulgular tartışmalıdır. GDM'li hastalarda preeklampsi sıklığını %6 ile %20 arasında, normal glukoz toleransına sahip kontrol grubunda ise %6 ile %11 arasında olduğunu bildiren değişik çalışmalar vardır<sup>64,65</sup>.

Obez gebelerde gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi riski yüksek olup, yapılan çalışmalarda VKİ'i 30kg/m<sup>2</sup> üzerinde olan gebelerde VKİ'i 20 kg/m<sup>2</sup> altında olanlara nazaran 3,3 kat daha fazla hipertansiyon geliştiği bildirilmiştir<sup>66,67</sup>. Benzer olarak, 1.390.226 gebeyi dahil eden bir meta-analizde vücut kitle indeksi 5-7 kg/m<sup>2</sup> arttıkça preeklampsi görülme sıklığının iki kat arttığı saptanmıştır<sup>68</sup>.

Gebelik sırasında yapılan egzersizler kilo alımını önlemekte ve preeklampsi gelişme riskini %24 ile %60'a kadar düşürmektedir<sup>69</sup>. Egzersizlerin preeklampsi üzerine koruyucu

mekanizması tam olarak bilinmemekte fakat plasental gelişimde, oksidatif stresin baskılanmasında ve vaskular endotelial disfonksiyonun düzenlenmesinde rolleri olduğu bildirilmektedir<sup>70</sup>.

### *Tromboembolizm*

Gebelik, hiperkoagülobilitenin olduğu bir süreçtir. Gebelikte hem arterial hem de venöz tromboemboli riski yüksektir<sup>71</sup>. Bu riskli dönem konsepsiyondan itibaren postpartum 8. haftaya kadar sürmektedir<sup>72-74</sup>. Maternal obezite ve obezite zemininde gelişen GDM ise tromboemboli riskini daha da arttırmaktadır<sup>75</sup>.

Obez ve GDM'li gebeler sedanter hayat tarzından ve kısıtlı sıvı alımından kaçınmalıdır. Sezaryen veya normal vajinal yol ile doğumdan sonra bacaklar elastik bantla bağlanmalıdır veya elastik çorap kullanılmalıdır<sup>76</sup>. Gerekirse düşük molekül ağırlıklı heparin profilaksisi de başlanabilir<sup>76</sup>.

### *Obesitede GDM*

Obesite ile Tip 2 diabetes mellitus arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Bununla beraber, 364.668 gebeyi içeren bir meta-analizde GDM riski obez gebelerde normal kilolu gebelerle kıyaslandığında 3,76 kat daha fazla görülmüştür<sup>77</sup>. Aynı çalışmada morbid obez (VKİ  $\geq 40 \text{kg/m}^2$ ) gebelerde ise normal kilolu gebelerle karşılaştırıldığında GDM riski 5,5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.

## **2.7.2 Fetal komplikasyonlar**

### *Konjenital anomaliler*

Obez gebelerde nöral tüp defekti ve spina bifida gibi konjenital anomaliler normal kilolu popülasyona oranla iki kat daha fazla bildirilmiştir<sup>78</sup>. Kardiovasküler anomaliler, ventriküler septum anomalileri de dahil olmak üzere yaklaşık olarak 1,3 kat, yarı damak ve dudak anomalileri ise 1,2 kat daha fazla bildirilmiştir<sup>79</sup>.

Obez ve diabetes mellituslu gebelerde konjenital anomalilerin oluşma mekanizması insülin direnci ve hiperglisemi gibi metabolik durumlara bağlanmıştır. Konjenital anomalilerin insidansına GDM'nin etkisi hala tartışmalıdır ve eğer insidans artıyorsa,

bundanobez hastaların zemininde yatan gebelik öncesinde tanımlanmamış Tip II diabetes mellitus sorumlu olabilir<sup>79</sup>.

### *Makrozomi*

Makrozomi GDM ile en sık ilişkilendirilen fetal problemdir<sup>58</sup>. Bununla birlikte farklı çalışmalarda makrozomi için aynı kriterlerin kullanılmaması nedeniyle farklı insidanslar bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar makrozomiyi doğum kilosu 90. percentilin üzeri olarak kabul ederken, bazı araştırmacılar 4000 gram veya 4500 gramın üzerindeki doğum kilosunu makrozomi olarak kabul etmiştir.

GDM'de makrozomi insidansı % 16-29 arasında bildirilirken buna karşın normal glukoz toleransına sahip olan gebelerde insidans %10'dur. Doğum kilosu 4500 gramın üzerinde olan bebeklerin annelerin %5'inde, 4000 gramın üzerinde olan bebeklerin ise %10'unda GDM saptanmıştır<sup>58</sup>.

Vücut kitle indeksi 30 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olan gebelerde 90 percentilin üzerinde doğan bebeklerin insidansı 2,0 kat daha fazladır ve >4500 gram doğan bebeklerin sayısı obez gebelerde normal kilolu gebelerle karşılaştırıldığında 4 kat daha fazladır<sup>80,81</sup>.

Obezite sırasında ortaya çıkan metabolik değişiklikler, makrozomi riskini hiperglisemiden daha fazla etkilemektedir. Özellikle, maternal hipertrigliseridemi makrozomi riskini maternal hiperglisemi ile karşılaştırıldığında daha fazla arttırmaktadır<sup>82,83</sup>. Hem maternal hiperglisemi hem de maternal hipertrigliseridemi makrozomi için predispozan faktörlerdir ve zamanında kontrol altına alınmalıdır. Gebelik sırasında obez hastalarda kilo alımı kontrol altına alınırsa makrozomi riskinin azaltılmasının mümkün olduğu bildirilmiştir, ancak GDM'li hastalarda hiperglisemi kontrol altına alınmasına rağmen makrozomi oranları çok fazla değişmemiştir<sup>81</sup>.

### 2.7.3 Obstetrik komplikasyonlar

#### *Omuz distosisi*

Makrozomi, GDM'li ve obez hastalardan doğan bebeklerde brakial pleksus hasarı ve klavikula kırıkları ile sonuçlanabilecek omuz distosisi sıklığında artışa neden olur. Obez kadınlarda GDM'li kadınlara karşın omuz distosisi daha nadir görülmektedir<sup>84</sup>.

#### *Sezaryenle doğum*

Sezaryen oranları GDM ve obez gebelerde normal popülasyona nazaran daha fazladır. Bunun da sebebi, bebeğin makrosomik olması ve obez kadınlarda bebek kilosunun ultrasonografi ile daha fazla ölçülmesi olarak düşünülmektedir<sup>85</sup>.

### 2.7.4 Bebek üzerinde uzun dönem riskleri

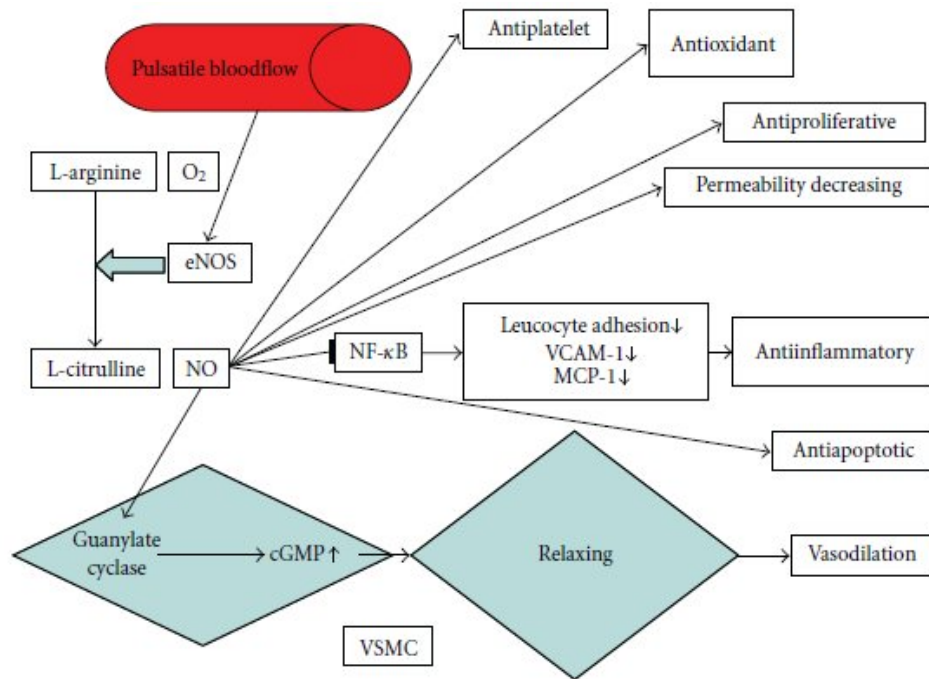
GDM'li annelerden doğan bebeklerde obezite sıklığı artmıştır. Silverman ve ark. GDM'si olan ve gebelik öncesi diabeti olan annelerden doğan bebekleri doğumdan 8. yaşlarına kadar takip etmiş ve bebeklerin bu süre sonunda boylarına göre normal ağırlıklarının %30 daha fazla olduğunu bildirmişlerdir<sup>86</sup>. Diabetik annelerin bebekleri normal glukoz toleransına sahip annelerden doğan bebeklere göre, doğum kilolarından bağımsız olarak, %20 daha fazla vücut yağına sahiptir ve bu bebekler çocukluk döneminde daha sık obezite sorunuyla karşılaşmaktadırlar<sup>87</sup>. Annedeki diabetin fetüste gelişecek olan obeziteye hangi mekanizmayla yol açtığı tam olarak bilinmemektedir. Diabetik annelerden doğan bebeklerin adolesan döneminde yapılan bir çalışmada, kontrol grubuna göre daha yüksek oranda bozulmuş glukoz toleransına sahip olduğu ve daha fazla diabet geliştiği bildirilmiştir<sup>88</sup>. Diabetik annelerin bebeklerinde artan obezite ve diabet sıklığı annedeki diabet tipinden bağımsızdır<sup>87</sup>. Ayrıca bu bebeklerde, kaba motor hareketlerde bozukluk, hiperaktivite ve dikkat bozukluğu sıklığının arttığı bildirilmiştir<sup>89</sup>.

## 2.8 Obezite, Hiperlisemi ve Hipoksinin Endotelial Hücelere Etkisi

### 2.8.1 Endotelial disfonksiyon

Endotel, tek kat endotel hücelerinden oluşan, kan damarının duvarı ile sirküle olan kanın arasında bariyer görevini yapan ve vasküler homeostaziste rolü olan bir yapıdır. Endotel; vasküler tonus ve permeabilitesini, koagülasyon ve fibrinolizis dengesini, enflamatuar aktiviteyi ve hücre proliferasyonunu regüle eder. Endotel kimyasal mediatörler sekrete ederek diğler hücelerin de fonksiyonunu etkiler: vasküler düz kas hüceleri (Vascular Smooth Muscle Cells/VSMC), trombositler, lökositler, renal mezenşimal hüceler ve makrofajlar<sup>90-95</sup>

Nitrik oksid (Nitric Oxide/NO), prostasiklin, endotelin-1(ET-1), anjiotensin-II (ANG-II), doku tipi plazminojen aktivatör (tissue-type plasminogen activator/t-PA), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (plasminojen activator inhibitor-1/PAI-1 ), von Willebrand faktörü (vWF) ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinleri endotel sekrete ederek vaskular homeostazisi dengede tutar<sup>96</sup>.



Şekil 2. Nitrik oksidin özellikleri ve endotelial disfonksiyondaki koruyucu rolü

Endotelial hücrelerden sekrete edilen NO ve prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) vazodilatatör etkilidir. Prostaglandinler, ET-1 ve ANGII ise vazokonstriktör etkiye sahiptir. Hiperkolesterolemi, dislipidemi, hiperglisemi ve hipoksi gibi risk faktörleri endotelial disfonksiyona yol açmaktadır. Endotelial disfonksiyon ise lökositlerin aktivitesini, düz kas hipertrofisini, vazokonstriksiyonu, koagülasyonun bozulmasını, vasküler enflamasyonu, trombozisi ve ateroskleroza tetiklemektedir<sup>97</sup>.

Endotelial hücrelerden sekrete edilen en önemli mediyatör nitrik oksittir. Nitrik oksit vazodilatasyon, trombosit agregasyonunu engelleme, antiproliferasyon, permeabiliteyi azaltma, antienflamatuar ve antioksidant etkilerine sahiptir<sup>98</sup>. Enzim NO-sentetaz (eNOS) sayesinde amino asit 1-argininin 1-sitrulin konversiyonu neticesinde NO sentezlenmektedir. eNOS ise damar içi sirküle eden kanın pulsatilitesi sayesinde sekrete edilir. Sentezlenen NO vasküler düz kaslara diffüze ederek guanilat siklazı aktifleştirir, bunun sonucunda siklik guanozin mono fosfatın (cGMP) konsantrasyonunu artırarak vazodilatasyon yapar. NO'nun özellikleri Şekil2'de özetlenmiştir.

Endotelial disfonksiyon NO'nun etkisinin azalması ile ilişkilidir. Bu da, ya NO'nun sentezinin veya NO'nun biyolojik aktivitesinin azalması neticesinde olmaktadır<sup>99</sup>. NO sentezinin azalması oksidatif strese maruz kalmış hücrelerde görülmektedir. Bazı serbest oksijen radikalleri (reactive oxygen species/ROS) ile NO reaksiyona girerek oksidatif stresi daha da arttırabilir. Oksidatif stress aynı zamanda hücre apoptozisini de tetikleyebilir.

### **2.8.2 Endotelial hücrelerin apoptozisi**

Apoptozis, kontrollü hücre ölümüdür. Apoptoziste, hücre ölümünü gerçekleştiren hücrelerin kendileridir. Başka bir kavramla ‘‘hücre intiharı’’ da denilebilir. Programlanmış hücre ölümü insan organizmasının fizyolojik bir sürecidir ve embriyonal dönemden başlayarak bütün hayat boyunca hücre yapımı ile dengelenmektedir. Apoptozisin koruyucu mekanizması da mevcuttur ve vücutta yaşlanmış, hasara uğramış hücrelerin fonksiyonunu durdurmaktadır.

Nitrik oksidin apoptoziste önemli rol oynadığı bilinmektedir. NO konsantrasyonunun artması, endotelial hücreler de dahil olmak üzere bütün hücrelerin ölümünü inhibe etmektedir. NO'nun anti-apoptoik etkisi caspase 1, 3 ve 8'in nitrolizasyonu ve inaktivasyonu yolu ile gerçekleşmektedir. Başka bir mekanizmanın da olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmada

NO'nun p53ve anti-apoptoik Bcl-2, Bcl-XL proteinlerinin aktifleştirmesi öne sürölmektedir<sup>100</sup>.

### *Obezite ve apoptozis*

Artık yağ dokusunun endokrin organ gibi aktif fonksiyon gösteren bir doku olduğu bilinmektedir. Bu dokunun fonksiyonu endotelial disfonksiyonu da etkilemektedir. Yağ dokusundan adiponektin, resistin, leptin, PAI-1, angiotenzin ve estradiol gibi hormonlar, TNF $\alpha$  sitokin ve interlökin-6 sekrete edilmektedir.

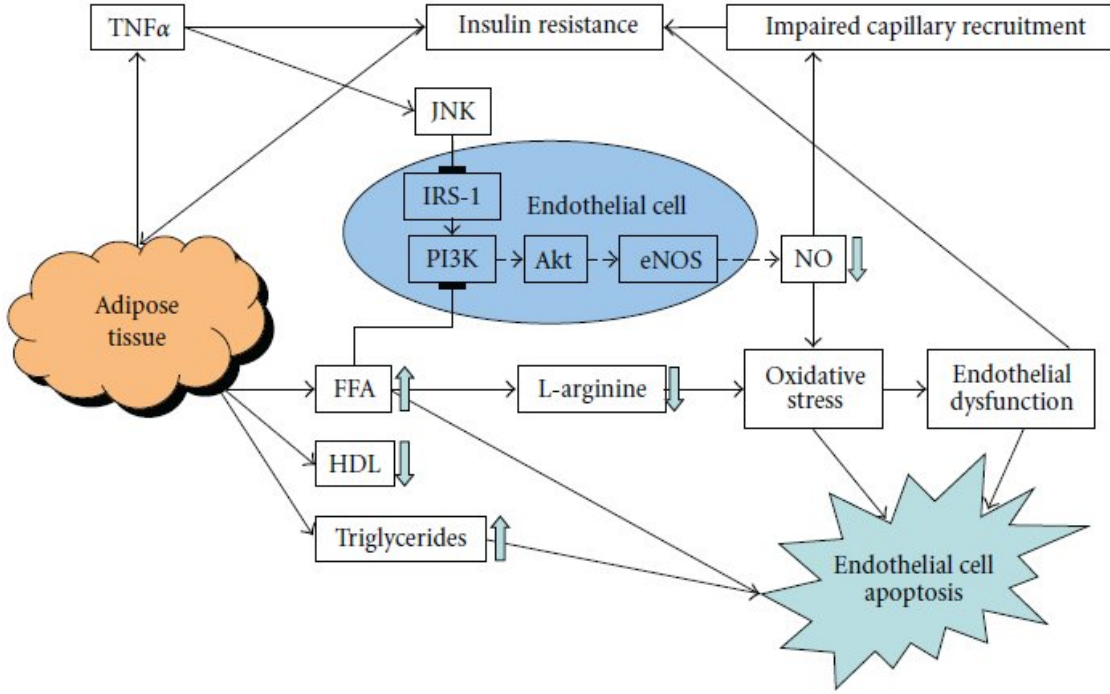
Adiponektin antienflamatuar etkiye sahip olup yağ asitlerinin metabolizmasında ve glukoz homeostazisinde rolü olduğu bilinmektedir ve VKİ, düşük dansiteli lipoprotein (Low Density Lipoprotein/LDL), insülin rezistansı ve aterotrombozis ile ters korelasyon göstermektedir<sup>101</sup>. Obezite derecesi arttıkça adiponektin plazma düzeyi de düşmektedir, bunun sebebi tam olarak bilinmemektedir. Endotelial hücrelerde adiponektin NO konsantrasyonunu artırarak oksidatif stresi inhibe etmektedir. Buna ek olarak, adiponektin monositlerin endotelial hücrelere tutunmasını baskılamakta ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe etmektedir<sup>102</sup>.

Rezistinin insülin direncinin gelişiminde rolü olduğu bilinmektedir ve konsantrasyonu yağ dokusu ile orantılıdır. Obez hastalarda insülin direnci, plazma glukoz düzeyinin bozulmasından birkaç sene öncesinden gelişebilmektedir<sup>103</sup>.

İnsülin direnci serbest yağ asitlerinin (Free Fatty Acids/FFA) konsantrasyonunu artırmakta olup dislipidemiye neden olmaktadır. Yüksek serbest yağ asitlerin konsantrasyonu endotelial hücre siklusunu inhibe etmektedir ve apoptozis hızını arttırmaktadır<sup>104</sup>.

İnsülin vazoaktif hormon olarak normal plazma düzeyinde NO sekresyonunu arttırmaktadır. İnsülin iskelet kaslarının kapiller kan akımının yönünü değiştirebilmektedir ve buna kapiller rekrutman denir. Kapiller rekrutman ise kas hücresinin glukoz kullanımını artırır. Endotelial disfonksiyon olduğunda kapiller rekrutman tam tersi zararlı olabilir, çünkü endotelial disfonksiyonu yapan faktörler öncesinde insülin rezistansını artırır ve aynı insülin reseptörleri hiperglisemiye daha fazla maruz kalırlar. Dolayısıyla insülin sekresyonu daha da artar<sup>105</sup>. İnsülin direncinin endotelial hücre apoptozisine etkisi şematik olarak Şekil 3'te özetlenmiştir.



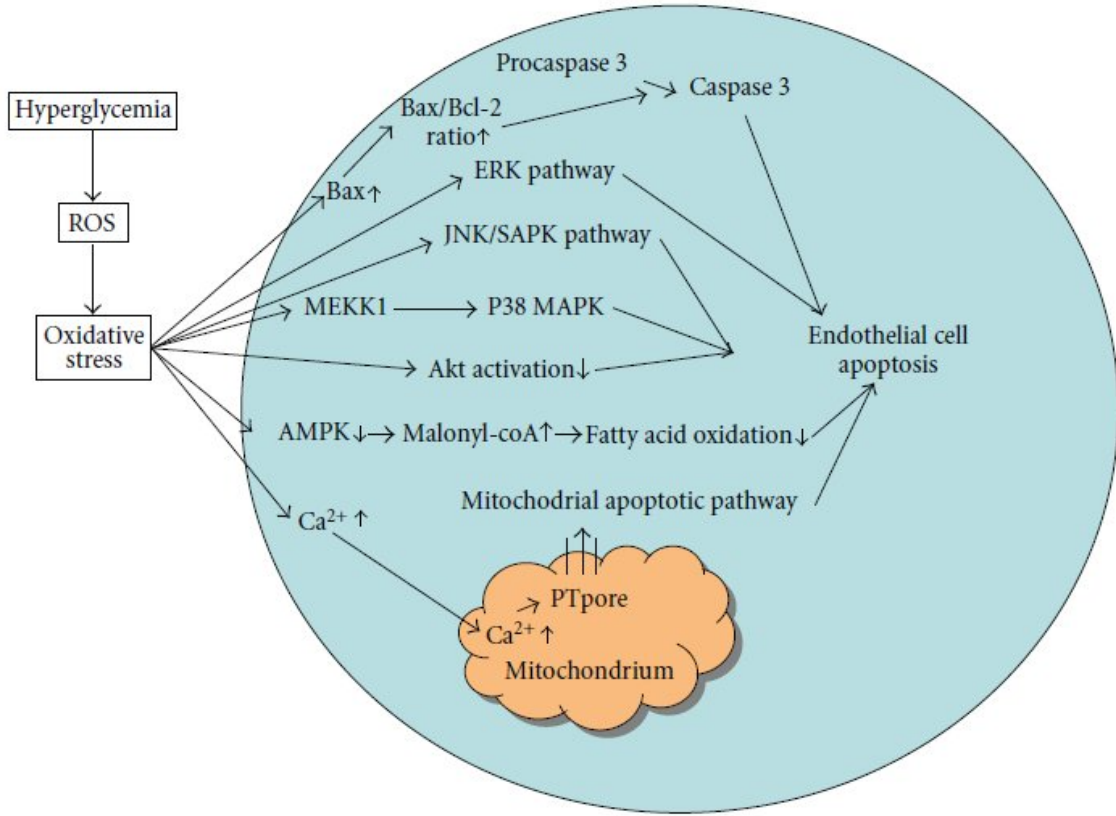


**Şekil 3.** Yağ dokusunun ve insülin direncin endotelial disfonksiyona ve endotelial hücre apoptozisine etkisi<sup>105</sup>

### *Hiperglisemi ve apoptozis*

Son yıllarda yapılan çalışmalara göre hiperglisemi endotelial hücre apoptozisine neden olmaktadır<sup>106,107</sup>. Yapılan araştırmalara göre hiperglisemi oksidatif strese, hücre içi  $Ca^{2+}$  birikimine ve mitokondrial disfonksiyona veya mitokondrial apoptozise sebep olur. Buna ek olarak, hücre içi yağ asitlerinin metabolizmasını etkiler, MAPK'ı (Mitogen Activated Protein Kinase) aktive eder ve protein kinaz Akt'nin fosforilasyon aktivasyonunu bozar. Bu mekanizmaların hepsi hiperglisemi nedeniyle endotelial hücreleri apoptozise uğrattır<sup>108</sup>. Hipergliseminin endotelial hücre apoptozisine etkisi Şekil 4'te şematik olarak özetlenmiştir.

Hiperglisemi hiperinsülinemiye sebep olur, hiperinsülinemi de oksidatif strese ve enflamasyona yol açar. Hiperinsülinemi reaktif oksijen radikallerin (ROS) birikimine yol açar, onlar da oksidatif stresi tetikler. Hiperglisemi neticesinde meydana gelen oksidatif stres hücre içi mitokondrial yıkımı gerçekleştirir ve bu reaksiyonların sonucunda hücre ölümü veya apoptozis görülür<sup>108</sup>.



**Şekil 4.** Hiperglisemi neticesinde endotelial hücre apoptozisi<sup>105</sup>

#### *Vascular endothelial growth factor*

VEGF vaskulogenezisi ve angiogenezisi tetikleyen bir glikoproteindir. VEGF'in görevi embrional gelişimde ve endotelial hücre ölümünden sonra endotelial hücre yapımını ve tromboaterosklerozis sonrası yeni kollaterallerin oluşumunu tetiklemektir. VEGF-A, VEGF büyüme faktörleri ailesinin bir üyesidir. VEGF-A diğer üyelerinden ( VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, PlGF/Placenta growth factor) daha erken derive edilmiştir. Diğer türlerin fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir ve halen araştırma aşamasındadırlar. Başka türlerinin olmadığı düşüncesiyle literatürde adı sadece VEGF olarak geçmiştir ve bütün gelişmelere rağmen VEGF-A halen VEGF olarak adlandırılır. VEGF'nin tipleri ve özellikleri Tablo 5'te özetlenmiştir. VEGF hücre membranındaki tirozin kinaz reseptörüne tutunur (VEGFR) ve fonksiyonu transfosforilasyon sonrası aktifleşir.

VEGF tipi	VEGF Fonsiyonu
VEGF-A	Genel angiogenezis Endotelial hücre migrasyonunu aktiveştirir Endotelial hücrelerin mitozunu aktiveştirir Metan monooksijenaz aktivitesini artırır $\alpha\beta$ -3 aktivitesini artırır Damar lümeni oluşumunu aktiveştirir Fenestrasyonu aktiveştirir Makrofaj ve granulositler için hemotaktisi uygular Vazodilatasyonu yapar
VEGF-B	Embriolojik angiogenezis
VEGF-C	Limfangiogenezis
VEGF-D	Akciğer bronşollerin limfangiogenezisi
PlGF	Vaskulogenezis

**Tablo 5.** VEGF tipleri ve fonksiyonları<sup>109</sup>

HUVECs (Human Umbilical Vein Endothelial Cells) çalışmasında hiperglisemi ve hiperinsülinemi neticesinde VEGF konsantrasyonunun ve sekresyonunun azaldığı gösterilmiştir<sup>108</sup>. Embrional dönemde angiogeneziste önemli rolü olan VEGF eksikliğinde konjenital anomalilerin arttığı gösterilmiştir. Yani diabetli ve obez gebelerde insülin rezistansı, hiperinsülinemi, hipergliseminin gelişmesi endotelial disfonksiyonu/endotelial apoptozisi tetikler. Endotelial apoptozis ise konjenital anomalilerin oluşma mekanizmasındaki ana nedenlerden biri olarak düşünülmektedir. Böyle gebelere VEGF takviyesi yapılarak bu problemlerin ortadan kalkacağı düşünülmektedir<sup>108</sup>.

Hipoksi ve hipoglisemi sırasında ise tam tersi olarak VEGF ekspresyonu ve konsantrasyonu artmaktadır<sup>109</sup>. Bu artış hipoksi ve hipoglisemi neticesinde apoptozise uğrayan endotelial hücrelerin onarımı için düşünülmektedir. Hipoksi ve hipoglisemi neticesindeki hücre yıkımı, hücre sentezinden daha hızlı gelişmektedir ve bu denge bozulduğunda trombozis riski kaçınılmazdır<sup>98</sup>.

## **Bölüm 3**

### **GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1 Çalışma Modeli**

Çalışma; tek merkezli, multidisipliner, prospektif, olgu-kontrollü bir klinik araştırma olarak planlandı. Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetrik polikliniğine 13 Ocak 2011- 24 Nisan 2011 tarihleri arasında başvuran, bu poliklinikte rutin gebelik takibi yapılan ve son adet tarihine göre 37.-40. gebelik haftasında tekil gebeliği olan hastalar alındı. Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonundan onay alındı. Bu tarihler arasında çalışma ile ilgili bilgilendirilen ve onam formu alınan toplam 159 hasta çalışmaya dahil edildi.

#### **Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri;**

- Rutin gebelik kontrol randevusuna başvuran gebe hastalar
- İlk trimester boyunca normal açlık kan şekeri seviyesine sahip olan gebeler
- Anomali tarama testleri normal olan gebeler
- Hastalardan ve/veya kendileri hakkında karar vermeye yetkili birinci derecede yakınlarından çalışmaya katılmak için yazılı onam almış olmak

#### **Çalışmadan Dışlama Kriterleri;**

- Gebelik öncesinde DM tanısı alan gebeler
- Çoğul gebeliği olan gebeler
- Glukoz ve protein metabolizmasını etkileyebilecek herhangi bir karaciğer, böbrek ve tiroid hastalığı olan gebeler
- Kronik hipertansiyon, kalp, sistemik inflamatuvar veya enfeksiyöz hastalığı olan gebeler
- 18 yaşından küçük, 45 yaşından büyük olan gebeler
- Vücut Kitle İndeksinin  $<18 \text{ kg/m}^2$  olan gebeler
- Sigara, alkol kullanan ve madde bağımlılığı olan gebeler

Çalışmaya katılan gebelere ait yaş, gravida, parite, önceki gebeliklerin öyküsü, özgeçmiş, soygeçmiş, mevcut gebelik öyküsü, ilaç kullanımı, gebelikte hastalıklar ve aldığı kilo bilgileri kendilerine sorularak ayrıntılı anamnez alındı, demografik veri formu oluşturuldu.

Hastaların gebelik yaşı, son adet tarihinin ilk gününe göre tespit edildi. Şüphede kalınan durumlarda ultrasonografi incelemelerine göre gebelik haftası belirlendi. Her hastanın çalışmaya alındığı gün ağırlık ve boy ölçümü yapıldı, Vücut Kütle İndeksi (VKİ) (ağırlık [kg]/boy<sup>2</sup> [m<sup>2</sup>]) hesaplandı. Bütün gebelerin tahmini olarak doğuma 1 hafta kala maternal uterin arter, umbilikal arter ve MCA Doppler değerlendirilmesi yapıldı. Aynı dönemde hastalardan doğum öncesi kontrol için alınan kan örneklerinden CRP ( C-reaktif protein, 0,1-8,2 mg/L), total kolesterol (0-200 mg/dl), trigliserid (0-200 mg/dl), HDL (40-60 mg/dl), LDL (0-130 mg/dl) düzeyleri bakıldı. Doğum sonrası umbilikal kordun en proksimal (karnın ön duvarından yaklaşık 1,5-2 sm'lik mesafesinde) kısmı formollü solüsyonuna konulup immünohistokimyasal inceleme için Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi.

Olguların tümüne 24-28 gebelik haftaları arasında GDM tarama ve tanı testleri yapıldı. İki aşamalı tarama-tanı testi uygulanmış olan gebelere 50 gr Glukoz Challenge Test sonrası American Diabetes Association (ADA) ve American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) ölçütlerine göre 1. saat kan glukoz düzeyi  $\geq 140$  mg/dl olanlar tarama testi pozitif olarak kabul edildi. Tarama testi pozitif olanlara tanı testi 3 günlük standart diyet (günlük en az 250 gr karbonhidrat alımı) sonrası uygulandı. 12 saatlik açlık sonrası gebelere 100 gr oral glukoz yüklemesi yapıldı ve kan örnekleri glukoz içiminden itibaren 0. 1. 2. ve 3. saatlerde alındı. 100 gr Oral Glukoz Tolerans Testinde Carpenter ve Coustan'ın kriterleri (95 mg/dl, 180 mg/dl, 155 mg/dl, 140 mg/dl) dikkate alınarak, 2 veya daha fazla yukarıda belirtilen kan glukoz seviyelerinden büyük değere sahip olanlara GDM tanısı konuldu.

GDM tanısı almış olan gebeler tetkik ve tedavilerinin düzenlenmesi amacıyla Kadın Hastalıkları ve Doğum yataklı servisine yatırılmış ve gerekli rutin tetkikler yapılmıştır. Yatan gebelere rutin olarak beslenme ünitesinden (diyetisyen) ve Dâhiliye Anabilim dalının Endokrin bölümünden konsültasyonlar istenip değerlendirildikten sonra uygun diyetle başlanmıştır. Diyet ile kan şekeri düzeyi kontrol altına alınamayan gebelere insülin tedavisi başlanmıştır.

Çalışmaya alınan toplam 159 hastadan 2'si (%1,26) preeklampsi tanısı alması, 30'u (%18,87) Patoloji Anabilim Dalı'nın Parafin Blok Arşivi'nde umbilikal kordun parafinize edilmiş bloklarının bulunamaması ve 5'i (%3,14) hasta dış merkezlerde doğum yapması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. İstatistiksel değerlendirme kalan 122 hasta üzerinden yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar VKİ'ne, doğum şekline ve GDM tanısına göre 4 farklı gruba ayrıldı:

1. GDM grubu (13 gebe): Gestasyonel diyabetes mellitus tanısını alan, sezaryan ile doğum yapan ve vücut kitle indeksi  $30 \text{ kg/m}^2$  altındaki gebeler
2. Obezite grubu (13 gebe): Herhangi bir hastalığı olmayan, sezaryan ile doğum yapan ve vücut kitle indeksi  $30 \text{ kg/m}^2$  üzerindeki gebeler
3. Travay grubu (46 gebe): Herhangi bir hastalığı olmayan, doğum sancısını 6 saatten fazla çeken, normal vajinal yolla doğum yapan ve vücut kitle indeksi  $30 \text{ kg/m}^2$  altındaki gebeler
4. Kontrol grubu (50 gebe): Herhangi bir hastalığı olmayan, doğum sancısını çekmeden obstetrik endikasyonla sezaryan ile doğum yapan ve vücut kitle indeksi  $30 \text{ kg/m}^2$  altındaki gebeler.

### 3.2 İmmünohistokimyasal inceleme

Umbilikal kord parafin blokları  $2 \mu\text{m}$  kalınlığında kesilerek polilizinli lamlara (Citoglas, China) konuldu. Lamlar etüvde bir gece (16 saat) bekletilerek ksilole alındı. 20 dakika ksilolde bekletilerek parafin ortamdan uzaklaştırıldı ve sırasıyla %96, %90, %80, %70 alkollerden geçirildikten çeşme suyu ile yıkandı. EDTA'lı (Etilen Diamin Tetra Asetik asit)  $\text{pH}=8$  olan solüsyonun içine alınan lamlar  $100^\circ\text{C}$ 'de 7 dakika kaynatıldı. Oda sıcaklığında soğutulduktan sonra TBS'de (Tris Buffer Saline) yıkandı. Kesitlere %3'lük  $\text{H}_2\text{O}_2$  damlatılıp 15 dakika bekletildikten sonra tekrar TBS ile yıkandı. VEGF (Monoclonal Mouse Anti-Human Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Ab-7(Clonel VG1), Dako-Cytomation, Denmark) 1/25 dilüsyonu hazırlanarak kesitlere damlatıldı ve bir saat oda sıcaklığında bekletildi.

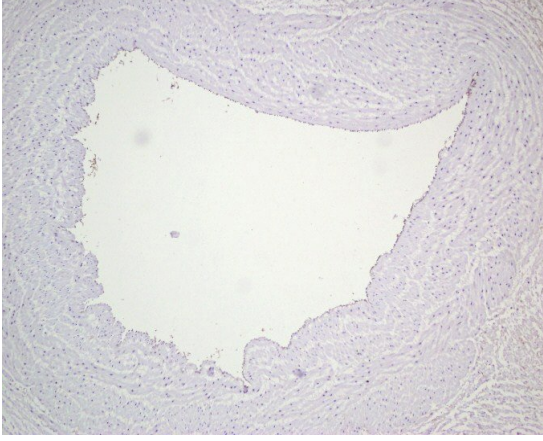
Üçüncü kez TBS ile yıkandıktan sonra Sensi Tek Anti- Mouse Biotinylated Antibody (ScyTek, USA) damlatılarak 20 dakika bekletildi. Tekrar TBS ile yıkandı ve Streptavidin Peroxidase (ScyTek, USA) damlatılarak 20 dk bekletildi. TBS ile yıkandıktan

sonra renklendirmek için DAB (Diaminobenzidin tetrahidroklorür) solüsyonu (1ml substratı + 1 dl kromojen) kesitlere damlatıldı ve 5 dakika bekletildi. TBS ile yıkanarak Mayer-Hemotoksilen ile boyandı. Çeşme suyu ile yıkandıktan sonra tekrar sırasıyla %70, %80, %90 ve %96 alkollerden geçirilerek ksilolde saflaşması için 10 dakika bekletilerek lamlara entellan damlatılarak lamelle kapatıldı.

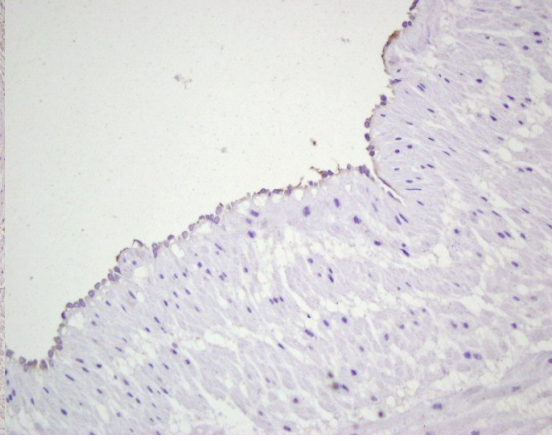
İmmün boyama yapıldıktan sonra hazırlanmış preparatlar hangi grup hastaya ait olduğunu bilmeyen 2 patolog tarafından incelendi. Lamalar, umbilikal venin endotelial VEGF boyaması olan bölgelerini saptamak için ışık mikroskopunda (Olympus Optical Co LTD, Japan) küçük (x4 objektif ) ardından büyük büyütmelerde (x10 ve x40 objektif) değerlendirildi. Hücrelerin plazma ve membranı boyandı. Kesitlerde, boyanan hücrelerin yüzdesi ve boyanma derecesinin kriter olarak alındığı semikantitatif bir yöntemle skorlama yapıldı. Boyanma derecesi veya yoğunluğu (Bd): 0 (boyanma yok), +1 (çok zayıf boyanma), +2 (zayıf boyanma), +3 (orta boyanma), +4 (güçlü boyanma) olarak değerlendirildi. Boyanma yüzdesi (By): 0 (ven lümeninde boyanma yok), +1 (lümenin %25'de boyanma var), +2 (%50'de boyanma var), +3 (%75'de boyanma var), +4 (lümenin tamamı boyalı). Boyamanın derecesini ve yüzdesini göstermek için Şekil 5-8örnek olarak verilmiştir. Her kesit için immünohistokimyasal boyanma skorlaması HSCORE=Bd x By adı verilen bir formülüyle hesaplanan bir skorlama algoritması kullanılarak yapıldı.

### 3.3 İstatistiksel değerlendirme

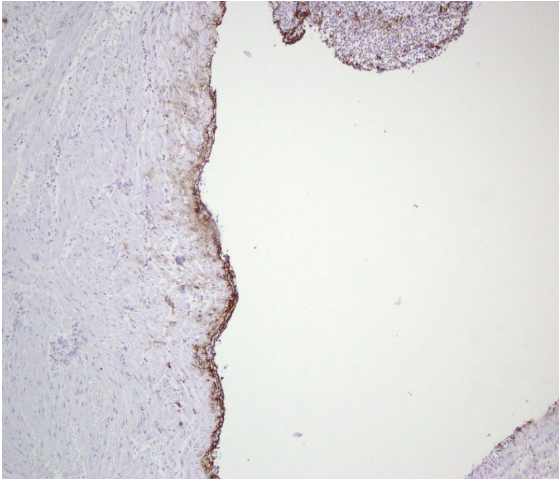
İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 15, Inc, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) ve parantez içinde en düşük ile en yüksek değer olarak verildi. Kolmogorov-Smirnov ve ANOVA testi ile verilerin dağılımına ve homojenitesine bakıldı. Bütün verilerin non-parametrik olduğu saptandı ve iki grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney *U* testi kullanıldı. Spearman korelasyonu kullanılarak veriler arasındaki ilişki araştırıldı ve sürekli değişkenler için regresyon analizi uygulandı. Verilerin gruplar arasındaki dağılımı Kruskal-Wallis H testi ile hesaplandı. Bütün testler için  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



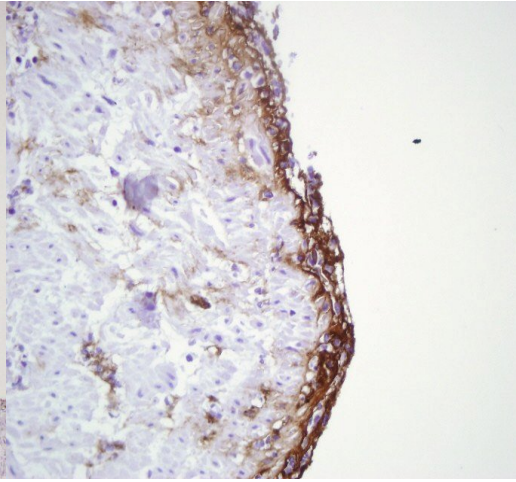
**Şekil 5.** Umbilikal ven lümeni  
boyanma yüzdesi +2 (x10)



**Şekil 6.** Umbilikal ven  
boyanma derecesi +2 (x40)



**Şekil 7.** Umbilikal ven  
boyanma derecesi +4 (x10)



**Şekil 8.** Umbilikal ven  
boyanma derecesi +4 (x40)



## Bölüm 4

### BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 29,93±4,958 (19-44) olarak saptandı. Gebelerin 46'sı (%37,7) nullipar ve 76'sı (%62,3) multipar, bebeklerin 52'si (%42,6) kız ve 70'i (%57,4) erkekti. Travay grubuna dahil edilen hastaların 26'sı (%52) nullipar ve 24'ü (%48) multipardı. Hastaların özellikleri, laboratuvar sonuçları ve VEGF skorlarının gruplardaki dağılımını Tablo 6'da gösterilmiştir (Kruskall-Wallis H testi ile hesaplandı).

	Kontrol grubu	Travay grubu	GDM grubu	Obezite grubu	<i>p</i> *
N (%)	46 (%37,70)	50 (%40,98)	13 (%10,66)	13 (%10,66)	-
Yaş	31,52±4,03 (25-44)	26,92±4,53 (19-38)	33,77±3,92 (29-43)	32±4,42 (22-38)	-
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26,03±2,84 (22,1-29,6)	24,81±3,07 (21,1-27,8)	27,74±2,69 (23,2-27,6)	38,73±4,94 (32,8-50)	-
Kilo alımı (kg)	12,85±5,90 (-2-24)	14,72±4,24 (4-26)	7,93±3,97 (-2-14)	14,69±9,85 (-10-27)	<b>0,0001</b>
Bebeğin doğum kilosunu (gram)	3246±345 (2320-3950)	3462±324 (2890-4400)	3450±299 (2870-3900)	3473±384 (2570-4000)	<b>0,031</b>
T.kol (mg/dl)	238,52±37,09 (171-329)	251,31±44,03 (190-375)	240,50±43,74 (179-308)	241,08±37,64 (204-324)	0,646
Trig (mg/dl)	231,25±90,26 (74-567)	264,59±83,39 (119-503)	254,75±14,13 (165-456)	262,31±52,67 (185-379)	0,080
HDL (mg/dl)	62,23±13,18 (37-98)	61,67±14,04 (35-109)	55,75±14,13 (37-93)	58,85±10,19 (38-76)	0,257
LDL (mg/dl)	142,89±66,28 (42-400)	137,14±35,31 (71-211)	141,42±34,72 (84-194)	129,92±40,99 (78-218)	0,769
CRP (mg/L)	7,35±6,64 (0,9-36,5)	6,63±6,14 (0,5-37,6)	10,03±10,96 (1,5-42,1)	13,18±8,51 (1,8-30,4)	<b>0,020</b>
VEGF skoru	5,05±2,68 (1-12)	9,39±3,11 (4-16)	4,1±2,38 (1-9)	4,58±2,78 (1-9)	<b>0,0001</b>

\**p*<0,05 anlamlı

**Tablo 6.** Çalışmaya katılan hastalara ait veriler

Vücut kitle indeksi hastaların çalışmaya dahil edilme kriteri olduğu için yukarıdaki tabloda karşılaştırılmadı. Gruplar arasında total kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Fakat gebelikte kilo alımının, bebeğin doğum kilosunun, CRP değerlerinin ve VEGF skorlarının gruplar arasındaki dağılımı istatistiksel olarak anlamlı saptandı (sırasıyla p=0,0001, p=0,031, p=0,020 ve p=0,0001).

Çalışmaya katılan bütün hastaların vücut kitle indeksi ile VEGF skoru, CRP, gebelikte kilo alımı ve bebeğin doğum kilosu arasındaki regresyon analizi (Binary Logistik, Enter) yapıldı. Sonuçlar Tablo 7’de gösterilmiştir. VKİ’ne göre 30kg/m<sup>2</sup> altında olan hastalar normal kilolu ve üzerindeki obez olarak kabul edildi. Gebelikte kilo alımı ve bebeğin doğum kilosunun obeziteden etkilenmediği saptandı (sırasıyla p=0,649 ve p=0,451). VEGF skoru ile CRP değerlerinin gebelikte obeziteden istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilendiği saptandı (sırasıyla p=0,002 ve p=0,016). Hastaların VKİ’nde her 1 kg/m<sup>2</sup> artışı VEGF skorunun 0,808 kat kadar azalttığı (0,705-0,926, %95 CI) ve CRP değerinin 1,074 kat kadar arttırdığı (1,014-1,139, %95 CI) saptandı. Vücut kitle indeksi ile VEGF skoru ters orantılı idi. VEGF skorunun VKİ ile ilişkisi Şekil 9 ve Şekil 10’da gösterilmiştir.

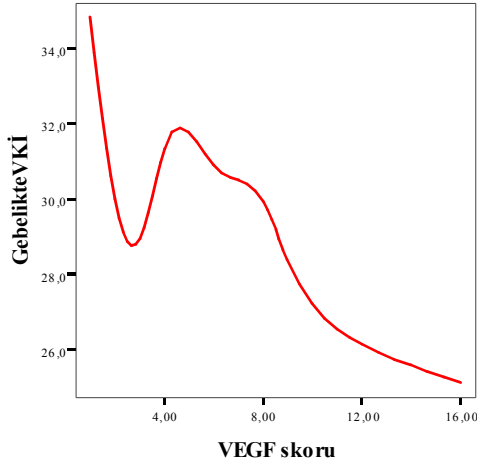
	<i>p</i> <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>	%95 CI <sup>3</sup>
<b>VEGF skoru</b>	<b>0,002</b>	0,808	0,705-0,926
<b>Kilo alımı</b>	0,649	1,014	0,954-1,079
<b>CRP</b>	<b>0,016</b>	1,074	1,014-1,139
<b>Bebeğin doğum kilosunu</b>	0,451	1,000	0,999-1,001

<sup>1</sup>p<0,05 anlamlı

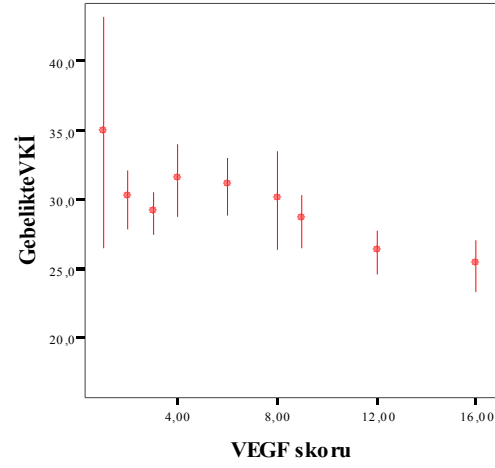
<sup>2</sup>OR- odds ratio (odds oranı)

<sup>3</sup>CI- confidence interval (güven aralığı)

**Tablo 7.** Vücut kitle indeksinin hasta sonuçlarına etkisi



**Şekil 9.** VEGF skoru ile VKİ'nin ters orantısı



**Şekil 10.** VEGF skorunun dağılımı

Çalışmaya alınan bütün hastaların GDM ile VEGF skoru, CRP, gebelikte kilo alımı ve bebeğin doğum kilosu arasındaki regresyon analizi (Binary Logistik, Enter) yapıldı. Sonuçlar Tablo 8'de gösterilmiştir. GDM'li gebelerde VEGF skoru, CRP, gebelikte kilo alımı ve doğan bebeklerin kilosunun etkilenmediği saptandı, aralarındaki neden-sonuç ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. GDM'li hastalarda VEGF skoru için  $p$  değeri 0,145 olarak saptandı.

	$p$ <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>	%95 CI <sup>3</sup>
<b>VEGF skoru</b>	0,145	0,201	0,023-1,734
<b>Kilo alımı</b>	0,433	1,029	0,958-1,105
<b>CRP</b>	0,623	1,014	0,960-1,071
<b>Bebeğin doğum kilosu</b>	0,122	0,999	0,998-1,000

<sup>1</sup> $p < 0,05$  anlamlı

<sup>2</sup>OR- odds ratio (odds oranı)

<sup>3</sup>CI- confidence interval (güven aralığı)

**Tablo 8.** GDM'nin hasta sonuçlarına etkisi

CRP'nin yükselmesinin VEGF skoruna etkisine bakıldı. Aralarındaki ilişki regresyon analizi (Binary Logistik, Enter) ile hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bir etkinin olmadığı bulundu. Lipid profili, CRP ve kilo alımının VEGF skoruna etkisi Tablo 9'da özetlenmiştir. Buna ek olarak kilo alımı, total kolesterol, trigliserit ve LDL düzeyleri ile VEGF skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim saptanmadı. HDL değerleri VEGF skoru ile ters orantılıdır ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,043).

	<i>p</i> <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>	%95 CI <sup>3</sup>
<b>T.kol</b>	0,507	1,006	0,989-1,022
<b>Trig</b>	0,320	0,997	0,991-1,003
<b>HDL</b>	<b>0,043</b>	0,962	0,926-0,999
<b>LDL</b>	0,777	0,998	0,986-1,011
<b>CRP</b>	0,920	1,003	0,952-1,057
<b>Kilo alımı</b>	0,200	1,045	0,977-1,119

<sup>1</sup>p<0,05 anlamlı

<sup>2</sup>OR- odds ratio (odds oranı)

<sup>3</sup>CI- confidence interval (güven aralığı)

**Tablo 9.** Lipid profili, CRP ve kilo alımının VEGF skoruna etkisi

Hastalara doğum öncesi Doppler ultrasonografi değerlendirmesi yapıldı. Fetal MCA (MiddleCerebralArtery), UmbA (Umbilical Artery), maternal UA (Uterine Artery) Doppler değerlendirmesi yapılarak, doğum sonrası umbilikal vande eksprese olan VEGF ile ilişkisi incelendi (Spearman Bivariate korelasyon analizi). VEGF skoru ile Doppler değerleri arasındaki ilişki Tablo10'da gösterilmiştir. DopplerdeğerleriileVEGF skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

<b>Doppler değerleri</b>	<b><i>p</i>*</b>
Orta serebral arterin pik sistolik akım hızı	0,422
Orta serebral arterin pulsatilite indeksi	0,986
Orta serebral arterin rezistans indeksi	0,821
Umbilikal arterin pulsatilite indeksi	0,098
Umbilikal arterin rezistans indeksi	0,110
Uterin arterin pulsatilite indeksi	0,454
Uterin arterin rezistans indeksi	0,593

*p*<0,05 anlamlı

**Tablo 10.** VEGF skoru ile Doppler değerleri arasında korelasyon analizi

Çalışmada CRP, HDL, kilo alımı ve VEGF skoru ikili gruplar arasında karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz Mann-Witney *U* testi ile hesaplandı (Tablo 11).

Kontrol grubu (N=46, VEGF=5,05±2,68, CRP=7,35±6,64 mg/L, kilo alımı=12,85±5,90 kg, HDL=62,23±13,18 mg/dl) ile travay grubu (N=50, VEGF=9,39±3,11, CRP=6,63±6,14 mg/L, kilo alımı=14,72±4,24 kg, HDL=61,67±14,04 mg/dl) karşılaştırıldı. Travay grubundaki VEGF skoru kontrol gruba nazaran anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,0001). CRP, kilo alımı ve HDL değerleri iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla p=0,680, p=0,129 ve p=0,911).

Kontrol grubu ile GDM grubu ( N=13, VEGF=4,10±2,38, CRP=10,03±10,96 mg/L, kilo alımı=7,93±3,97kg, HDL=55,75±14,13mg/dl) karşılaştırıldı. Kontrol grubundaki kilo alımı GDM gruba nazaran anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,001). CRP, HDL değerleri ve VEGF skoru iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla p=0,467, p=0,690 ve p=0,325).

Kontrol grubu ile obezite grubu (N=13, VEGF=4,58±2,78, CRP=13,18±8,51 mg/L, kilo alımı=14,69±9,85 kg, HDL=58,85±10,19 mg/dl) karşılaştırıldı. Obezite

grubundaki CRP değerleri kontrol gruba nazaran anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandı (p=0,008). Kilo alımı, HDL değerleri ve VEGF skoru iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla p=0,252, p=0,601 ve p=0,702).

Travay grubu ile GDM grubu karşılaştırıldığında, travay grubundaki VEGF skoru GDM gruba nazaran istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek (p=0,0001), kilo alımı ise anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,0001). HDL ve CRP değerlerinde iki grup arasında anlamlı bir farkı saptanmadı (sırasıyla p=0,071 ve p=0,280).

	N	HDL* mg/dl	p**	CRP* mg/L	p**	Kilo alımı* kg	p**	VEGF skoru*	p**
<b>Kontrol grubu</b>	46	62,23±13,18		7,35±6,64		12,85±5,90		5,05±2,68	
<b>Travay grubu</b>	50	61,67±14,04	0,911	6,63±6,14	0,680	14,72±4,24	0,129	9,39±3,11	<b>0,0001</b>
<b>Kontrol grubu</b>	46	62,23±13,18		7,35±6,64		12,85±5,90		5,05±2,68	
<b>GDM grubu</b>	13	55,75±14,13	0,690	10,03±10,96	0,467	7,93±3,97	<b>0,001</b>	4,10±2,38	0,325
<b>Kontrol grubu</b>	46	62,23±13,18		7,35±6,64		12,85±5,90		5,05±2,68	
<b>Obezite grubu</b>	13	58,85±10,19	0,601	13,18±8,51	<b>0,008</b>	14,69±9,85	0,252	4,58±2,78	0,702
<b>Travay grubu</b>	50	61,67±14,04		6,63±6,14		14,72±4,24		9,39±3,11	
<b>GDM grubu</b>	13	55,75±14,13	0,071	10,03±10,96	0,280	7,93±3,97	<b>0,0001</b>	4,10±2,38	<b>0,0001</b>
<b>Travay grubu</b>	50	61,67±14,04		6,63±6,14		14,72±4,24		9,39±3,11	
<b>Obezite grubu</b>	13	58,85±10,19	0,616	13,18±8,51	<b>0,002</b>	14,69±9,85	0,480	4,58±2,78	<b>0,0001</b>
<b>GDM grubu</b>	13	55,75±14,13		10,03±10,96		7,93±3,97		4,10±2,38	
<b>Obezite grubu</b>	13	58,85±10,19	0,121	13,18±8,51	0,118	14,69±9,85	<b>0,014</b>	4,58±2,78	0,660

\*Ortalama±SD

\*\*p<0,05 anlamlı

**Tablo 11.** Gruplar arasında CRP değerleri, kilo alımı ve VEGF skorunun istatistiksel analizi.

Obezite grubu ile travay grubu karşılaştırıldı. Travay grubundaki VEGF skoru obezite grubuna nazaran istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek ( $p=0,0001$ ), CRP ise anlamlı olarak daha düşük saptandı ( $p=0,002$ ). Kilo alımı ve HDL değerleri iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla  $p=0,480$  ve  $p=0,616$ ).

GDM grubu ile obezite grubu karşılaştırıldığında VEGF skoru, HDL ve CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0,660$ ,  $p=0,121$  ve  $p=0,118$ ). Gebelikte kilo alımı ise obezite grubunda GDM grubuna nazaran istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0,014$ ).

## Bölüm 5

### TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda, endotelial hücrede apoptozisi inhibe eden VEGF'nin, hücre koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir<sup>110</sup>. VEGF'nin sinüsoid endotelial hücrelerini soğuktan, insan dermal mikrovaskular endotelial hücrelerini ve umbilikal venin endotelial hücrelerini yetersiz kanlanmaya bağlı etkilerden ve aortanın endotelial hücrelerini H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'e bağli etkilerden koruduğu bulunmuştur<sup>110,111</sup>. Bu nedenle çeşitli faktörler tarafından indüklenmiş hücre apoptozisinin VEGF tarafından baskılanabildiği düşünülmektedir.

Obezite, hiperglisemi, hipoglisemi, hipoksi ve dislipidemi VEGF ekspresyonunu etkileyeceğinden çalışmamıza travay çekmiş, glukoz intoleranslı ve obez gebeler dahil edilmiştir. Bunların dışında obezitesi ya da GDM'si olmayan ve sezaryanla doğan bebeklerin umbilikal kordları kontrol grubu olarak çalışmamıza alınmıştır.

Yapılan çalışmalara göre gebe olmayan hastalarda hiperlipidemi endotelial hücre siklusünü inhibe etmektedir ve apoptozis hızını arttırmaktadır<sup>104</sup>. Bu teoriye dayanarak çalışmamızda; obez gebeleri (>30 kg/m<sup>2</sup>) dahil ettik ve lipid profilinin, CRP'nin, gebelikte kilo alımının ve VKİ'nin VEGF skoruna etkisini araştırdık. Mizuno ve ark. (2011) yaptıkları çalışmada, lipid profilinin düzenlenmesinin büyük damarların endotelial hücrelerinde lokal enflamatuar sürecin baskılanmasında, endotelial disfonksiyon gelişiminin engellemesinde ve aterotromboz riskinin azalmasında önemli olduğunu göstermişlerdir<sup>112</sup>.

Çalışmamızda, obez hastalardaki yağ dokusunun VEGF yoğunluğunu etkilediğini saptadık. Kontrol grubunda ortalama VEGF skoru 5,05 ±2,68 olarak saptandı. Obez hastalarda ise ortalama VEGF skorunun kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü (4,58±2,78). Bu verilere dayanarak, obezite gebe olmayan hastalarda vaskular yapıları etkilediği gibi gebelik döneminde fetal vaskular yapılarını da etkilediğini söyleyebiliriz.

Hastaların vücut kitle indeksi her bir kg/m<sup>2</sup> arttığında CRP değerini 1,074 kat kadar arttırmaktadır. CRP, enflamatuar reaksiyonlar sırasında kanda miktarı artan ve karaciğer ile yağ hücreleri tarafından üretilen akut faz reaktanları adı verilen proteinlerden biridir<sup>113</sup>. Yağ dokuları endotelial enflamasyon yoluyla hem hücreleri apoptozise uğratmakta hem de VEGF sentezini azaltmaktadır. Çalışmamızda, hastaların vücut kitle indekslerinde her bir kg/m<sup>2</sup> artışın CRP sekresyonunu arttırdığı buna karşın VEGF sentezini ise 0,808 kat



azalttığı görüldü. Dolayısıyla, gebelerin VKİ'leri arttıkça CRP üzerinden VEGF'yi etkilemekte ve bunun sonucunda fetal vaskular yapılarda endotelial disfonksiyon gelişiminin tetiklendiğini ve aterotromboz riskinin arttığını söyleyebiliriz.

Düşük dansiteli lipitlerin aterojen, yüksek dansiteli lipitlerin ise anti-aterojen oldukları bilinmektedir<sup>114</sup>. Damarların aterotromboz süreci; endotelial disfonksiyonu, damarların düz kas hücrelerinin intimaya kadar migrasyonu ve lipoproteinlerle yüklü makrofajların endotel hücrelerine yapışması neticesinde oluşmaktadır<sup>114,115</sup>.

Koklu ve ark. (2006) yaptıkları çalışmada intrauterin gelişme geriliği bulunan 40 fetüste, kontrol grubu ile karşılaştırarak, ultrasonografik inceleme ile bebeklerin aort intima kalınlığının lipit profili ile olan ilişkisini incelediler. Gelişme geriliği bulunan bebeklerde dislipideminin daha fazla ve aort intima kalınlığının artmış olduğunu saptadılar ( $p<0,0001$ )<sup>116</sup>.

Bizim çalışmamızda bütün gruplar için VEGF ile LDL arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, VEGF ekspresyonu ile HDL değerlerinin ters orantılı olduğu görüldü. Artan HDL değerlerine rağmen gebelikte başka faktörler tarafından etkilenen VEGF'nin düşük seviyede kalması, bu süreçte diğer faktörlerin daha baskın olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda hastaların vücut kitle indeksi arttıkça CRP değerlerinin arttığı ve VEGF ekspresyonunun azaldığı görüldü. Ancak CRP ile VEGF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Çünkü CRP yükselmesi enflamatuvar reaksiyonun şiddetini gösteren bir markerdir ve VEGF ekspresyonunun azalmasında enflamatuvar reaksiyonun kendisi görev almaktadır<sup>105</sup>.

Gebeliğin ilerleyen haftalarında hormon bağımlı olan kolesterol, fosfolipid ve trigliseritlerin serum seviyelerinde fizyolojik artış izlenmektedir. Bu artış, heterojen hiperglisemi yanıtına yol açan insülin direncini, obesiteyi, insülin eksikliğini ve metabolik stresi daha da arttırmaktadır<sup>43,44</sup>. Birbiriyle ilişkili mekanizmalarla, hiperglisemi insülin direncini arttırmakta; önce insülin eksikliği ardından hiperinsülinemi görülmekte, bu da tekrar hiperglisemiyi tetiklemektedir. Dolayısıyla, hem hiperinsülinemi hem de hiperglisemi VEGF sekresyonunu baskılamaktadır. Sonuç olarak, hiperglisemi ve hiperinsülinemi endotelial hücre apoptozisini hızlandırmakta ve endotelial hücre yapımını/sentezini azaltmaktadır<sup>108</sup>. Bu hipoteze dayanarak, çalışmamıza GDM'li hastalar alınmıştır.

Çalışmamızda GDM'li grupta VEGF ekspresyonunun kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulundu ( $4,10\pm 2,38/5,05\pm 2,68$ ). VEGF değerlerinde GDM, obezite ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görüldü (Tablo 11). Bunun

nedeni gruplardaki hasta sayılarının yeterli olmaması olabilir. Obezitenin enflamutar yanıtı tetiklediği bilinmektedir<sup>108</sup>. Biz de benzer şekilde, obezite grubunda kontrol ve travay gruplarına göre anlamlı olarak CRP'nin yüksek olduğunu saptadık.

Gebelikteki kilo alımları değerlendirildiğinde, obezite grubundaki gebelerin VKİ'ne göre önerilenden daha fazla kilo aldıkları bulundu. Vücut kitle indeksi 30 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olan gebeler için yaklaşık 7 kg almaları önerilirken, bu gruptaki hastaların yaklaşık 14,69±9,85 kg aldıkları saptandı (Tablo 4). GDM grubundaki hastalarda tanı konulmasından sonra diyet ve insülin tedavilerine başlandığundan, maternal kalorilerin alımı daha da kontrollü şekilde sağlanmıştır. Bu nedenle çalışmamızda, GDM grubundaki hastaların diğer gruplara göre kilo alımları istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı.

Hipoksinin VEGF sentezini arttırdığı ve anjiyogenezisi tetiklediği bilinmektedir<sup>109</sup>. Travay sırasında fetüste hipoksi görülebilir ve oluşan hipoksi fetal ölümlere neden olabilir<sup>21</sup>. Buradan yola çıkarak, hipoksi VEGF ekspresyonunu aktive ettiği için çalışmamıza normal vajinal yolla doğuran hastalar dahil edildi. Travay grubundaki ortalama VEGF değeri 9,39±3,11 olarak bulundu. Diğer gruplardaki VEGF ortalama değerlerine göre yaklaşık iki katı yüksek olduğu görüldü. Bu da doğum sırasında olası hipoksik ortamın VEGF ekspresyondaki artışa neden olabileceği düşünüldü. Ancak, çalışmamızdaki bebeklerin doğum sırasında kord kanındaki pH değerleri incelenmemiştir.

Ultrasonografi/Doppler ultrasonografi gebelikte fetüs ile ilişkili ortaya çıkan bütün patolojik durumların tanısında anahtar rolü oynamaktadır<sup>117</sup>. Doppler ultrasonografi vasıtasıyla fetüsün büyük damarları incelenerek bebek hakkında bir takım yorumlar yapılabilir veya patolojik durumda olan bebeklerin büyük damarlarında bir takım değişiklikler saptanabilir. Örneğin: Skilton ve ark.(2005) yaptıkları bir çalışmada ultrasonografik inceleme ile gelişme geriliğine sahip olan bebeklerin abdominal aort duvar kalınlığını incelemişlerdir. Gelişme geriliği olan bebeklerde aort duvarının normal bebeklere göre daha kalın olduğu saptanmıştır (p=0,02)<sup>118</sup>. Diğer çalışmalarda fetal arter intima kalınlığı ile sigara kullanımı ve gebelikte maternal diyetin rolü araştırılmıştır<sup>119,120</sup>. Sigara kullanımının fetal arter intima kalınlığını arttırdığı, kalorili beslenmenin ise arter intimasının kalınlığını azalttığı saptanmıştır.

Biz de çalışmamızda doğum sonrası VEGF skoru ile Doppler bulguları arasındaki ilişkiyi araştırdık. Yapılan analizlere esasen, gruplar arasındaki VEGF skorunun büyük farklılıklar göstermesine rağmen Doppler ultrasonografi ile bunu saptamak mümkün olmadı.

Umbilikal arter Doppler değerlendirilmesinde pulsatile indeksinin VEGF skoru ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunamadı.

Sonuç olarak:

- GDM'li, obez ve travaydaki gebelerde umbilikal ven intimasından eksprese edilen VEGF skorunun kontrol grubuna göre farklı olduğu bulunmuştur.
- Maternal uterin arter ve fetal damarların Doppler değerleri ile VEGF skorları arasında ilişki saptanmamıştır.

Yang ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada, umbilikal ven endotelial hücre kültürüne VEGF'nin eklenmesiyle apoptozisin inhibe edildiğini saptadılar<sup>108</sup>. Bizim alışmamızda da, obez ve GDM'li gebelerde VEGF değerlerinin düşük olduğu belirlendi. VEGF artışının fetüs açısından koruyucu bir mekanizma olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle, bu koruyucu mekanizmanın bozulduğu riskli hastalara, gebelikleri sırasında VEGF verilerek, sebebi bulunamayan fetal ölüm ve fetal malformasyonlar azaltılabilir. Bu konunun araştırıldığı ileri prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Bölüm 6**  
**KAYNAKLAR**

1. Eskes TKAB: Introduction. In Nijhuis J (ed): Fetal Behavior. New York, Oxford University Press, 1992,p xv.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists: Perinatal and infant mortality statistics. Committee Opinion 167, December 1995.
3. World Health Organization: Neonatal and perinatal mortality. Country, regional and global estimates. Geneva, Switzerland 2006
4. Goldenberg RL, Kirby R, Culhane JF: Stillbirth: a review. J Matern Fetal Neonatal Med 2004, 16(2):79-94.
5. ACOG Clinical Management guidelines for obstetricians-gynecologists. ACOG practice bulletin. Management of stillbirth. Obstet Gynecol. 2009; 113:748-761.
6. Stanton C, Lawn J, Rahman H, Wilczynska-Ketende K, Hill K: Stillbirth rates: delivering estimates in 190 countries. Lancet 2006, 367:1489-1494.
7. Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A: Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. BMJ 2005, 331(7525):1113-1117.
8. CESDI – Confidential Enquiry into Stillbirths and Deaths in Infancy: 8th Annual Report. London: Maternal and Child Health Research Consortium; 2001.
9. Sun WJ, Yang HX. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with abnormal glucose metabolism. Chin J Obstet Gynecol (Chin) 2007; 42: 377-381

10. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 675-84
11. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl 1): S 88-90
12. Janzen C. Diabetes mellitus and pregnancy. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment* 2003; 326-338
13. Girz BA, Divon MY, Merkatz IR. Sudden fetal death in women with well-controlled, intensively monitored gestational diabetes. *J Perinatol* 1992;12:229–233.
14. Silva Idos S, Higgins C, Swerdlow AJ, et al. Birthweight and other pregnancy outcomes in a cohort of women with pregestational insulin-treated diabetes mellitus, Scotland, 1979–1995. *Diabet Med* 2005;22:440–447.
15. Hendler I, Blackwell SC, Bujold E, Treadwell MC, Mittal P, Sokol RJ, et al. Suboptimal second-trimester ultrasonographic visualization of the fetal heart in obese women: should we repeat the examination? *J ultrasound Med* 2005;24:1205-1209.
16. Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade G, Eddleman K, Carter SM, Craigo SD, Carr SR, D’Alton ME, FASTER Research Consortium: Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate– a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004,190:1091-7.
17. Kristensen J, Vettergaard M, Wisborg K, et al. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. *Br J Obstet Gynecol* 2005;112:403–8.
18. World Health Organization: Neonatal and perinatal mortality. Country, regional and global estimates. Geneva, Switzerland 2006.

19. Goldenberg RL, McClure EM, Bann CM: The relationship of intrapartum and antepartum stillbirth rates to measures of obstetric care in developed and developing countries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007, 86(11):1303-1309
20. Stanton C, Lawn JE, Rahman H, Wilczynska-Ketende K, Hill K: Stillbirth rates: delivering estimates in 190 countries. *The Lancet* 2006, 367:1487-1494
21. Pasupathy D, Wood AM, Pell JP, Fleming M, Smith GC. Time of birth and risk of neonatal death at term: retrospective cohort study. *BMJ*. 2010 Jul 15;341:c3498. doi:10.1136/bmj.c3498.
22. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*. 2004 Aug;25(4):581-611.
23. Leug DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*. 1989;246:1306-1309.
24. Tellefsen C, Vogt C. How Important is Placental Examination in Cases of Perinatal Deaths? *Pediatr Dev Pathol*. 2010 Aug 18. [Epub ahead of print]
25. Yoon BH, Romero R, Roh CR, et al. Relationship between the fetal biophysical profile score, umbilical artery Doppler velocimetry and fetal blood acid-base status determined by cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1586-94
26. Lawn JE, Lee AC, Kinney M, Sibley L, Carlo WA, Paul VK, Pattinson R, Darmstadt GL. Two million intrapartum-related stillbirths and neonatal deaths: where, why and what can be done? *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 Oct;107 Suppl 1:S5-18, S19. Review.
27. Proceedings of the 4<sup>th</sup> International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, Illinois, USA. 14-16 March 1997. *Diabetes Care* 1998;21:B1

28. Scott DA, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002;6:152-161
29. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:146-156
30. Ferrara A, Kahn HS, Quesenberry CP, Riley C, et al. An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus: Northern California, 1991-2000. *Am J Obstet Gynecol* 2004;103:526-533
31. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, et al. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort. *Diabetes Care* 2005;28:579-584
32. Metzger BE. Biphasic effect of maternal metabolism on fetal growth. Quintessential expression of fuel-mediated teratogenesis. *Diabetes*, 1991;2:99-105
33. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and beta-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 1990;162:1008-1014
34. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:903-916
35. Kristine YL, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet and Gynecol* 2007;50:938-948
36. Handwerger S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *Journal of Pediatric endocrinology and Metabolism* 2000;13:343-356

37. Barbour LA, Mizanoor Rahman S, Gurevch I, Leitner JW, et al. Increased p85 alpha is a potent negative regulator of skeletal muscle insulin signaling and induces in vivo insulin resistance associated with growth hormone excess. *J Biol Chem* 2005;280:37489-37494
38. Frost RA, Lang CH. Skeletal muscle cytokines: regulation by pathogen-associated molecules and catabolic hormones. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:255-263
39. Shao J, Catalano PM, Yamashita H, Ruyter I, et al. Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus (GDM): evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM. *Diabetes* 2000; 49:603-610
40. Catalano PM, Nizielski SE, Shao J, Preston L, et al. Downregulated IRS-1 and PPAR gamma in obese women with gestational diabetes: relationship to FFA during pregnancy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:522-533
41. Bükülmez O, Durukan T. Gestasyonel diabet-Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Kışnişçi HA, Gökşin E. Güneş kitabevi, 1. Baskı Ankara 1996:378-383
42. Gabbe SG. Diabetes mellitus in pregnancy. Have all problems been solved. *Am J Med* 1981;70:613-618
43. Wilson JD, Poster DW. Diabetes in Williams Textbook of Endocrinology. WB Saunders Company, 8<sup>th</sup> ed. 1992:993-1005
44. Hollingsworth AK. Endocrine and metabolic homeostasis in diabetic pregnancy. *Clin Perinatol*, 1983;10:593-594
45. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subject and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993;264:60-67



46. Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, et al. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:568-573
47. Haris MI. Gestational diabetes may represent discovery of preexisting glucose intolerance. *Diabetes Care* 1988;11:402-411
48. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796-2803
49. Barbour LA, Kirwan JP, McCurdy CE, Catalano PM, et al. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:112-119
50. Kirwan JP, Hauguel-De-Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002;51:2207-2213
51. Aguirre V, Werner ED, Giraud J, Lee YH, et al. Phosphorylation of Ser 307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J Biol Chem* 2002;277:1531-1537
52. Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Brechtel Hook, et al. Evidence for defects in the trafficking and translocation of GLUT4 glucose transporters in skeletal muscle as a cause of human insulin resistance. *J Clin Invest* 1998;101:2377-2386
53. ACOG Practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001;30:525-538
54. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29:49-55
55. Russel MA, Carpenter MW, Coustan DR. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:949-958

56. Shivvers SA, Lucas MJ. Gestational diabetes. Is a 50-g screening result  $>$  or  $=$  200 mg/dL diagnostic? *J Reprod Med* 1999;44:685-688
57. Solomon CG, Willet WC, Carey VJ. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1997; 278:1078-1085
58. Hollander MH, Paarlberg KM, Huisjes AJM. Gestational Diabetes: A Review of the Current Literature and Guidelines. *Obstet Gynecol Survey* 2007;62:125-139
59. Alberti KGMM, Zimmet PZ; for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553
60. National Heart, Lung and Blood Institute. Guidelines on overweight and obesity: the electronic textbook. Assessment of weight and body fat. Available at: [http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob\\_gdlns.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_gdlns.pdf) Accessed June, 2010
61. Wolfe HM, Sokol RJ, Martier SM, Zador IE. Maternal obesity: a potential source of error in sonographic prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 1990;76:339-342
62. Lantz ME, Chisholm CA. The preferred timing of second trimester obstetric sonography based on maternal body mass index. *J Ultrasound Med* 2004;23:1019-1022
63. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, et al. Prenatal care. In William's Obstetrics. 21<sup>st</sup> ed. New York: Appleton and Lange;2001:232
64. Jensen DM, Sørensen B, Feilberg-Jørgensen N, Westergaard JG, et al. Maternal and perinatal outcomes in 143 Danish women with gestational diabetes mellitus and 143 controls with a similar risk profile. *Diabet Med* 2000;17:281-286
65. Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetrics population. *Obstet Gynecol* 1997;90:869-873

66. Heslehurst N, Ells L, Simpson H, et al. Trends in maternal obesity incidence rates, demographic predictors and health inequalities in 36,821 women over a 15 year period. *BJOG* 2007;114:187-194
67. Baeten JM, Bukusi EA, Lambe M, et al. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am J Public Health* 2001;91:436-440
68. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003;14:368-374
69. Sorenson TK, Williams MA, Lee IM, Dashow EE, et al. Recreational physical activity during pregnancy and risk of preeclampsia. *Hypertension* 2003; 41: 1273-1280
70. Weissgerber TL, Wolfe LA, Davies GAL. The role of regular physical activity in preeclampsia prevention. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:2024-2031
71. James AH. Pregnancy associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;277-285
72. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:153-168
73. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:216-219
74. Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:265-271
75. Larsen TB, Sørensen HT, Gislum M, et al. Maternal smoking, obesity and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study. *Thromb Res* 2007;120:505-509

76. RCOG. Green-top guideline no. 37 reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and puerperium. <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/reducing-risk-of-thrombosis-greentop37>. (accessed 5 Jan 2010)
77. Torloni MR, Betran AP, Horta BL, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev* 2009;10:194-203
78. Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, et al. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:611-619
79. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, et al. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301:636-650
80. Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, et al. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;111:9-14
81. Clausen T, Burski TK, Øyen N, et al. Maternal anthropometric and metabolic factors in the first half of pregnancy and risk of neonatal macrosomia in term pregnancies. A prospective study. *Eur J Endocrinol* 2005;153:887-894
82. Di Gianni T, Miccoli R, Volpe R, et al. Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant women with normal glucose tolerance. *Diabet Med* 2005;22:21-25
83. Schaefer-Graf UM, Graf K, Kulbacka I, et al. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31:1858-63
84. Jensen DM, Damm P, Sorensen B, Molsted-Pedersen I, et al. Pregnancy outcome and pre-pregnancy body mass index in 2459 glucose tolerant Danish women. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:239-244
85. Parry S, Severs CP, Sehdev HM, Macones GA, et al. Ultrasonographic prediction of fetal macrosomia. Association with Cesarean delivery. *J Reprod Med* 2000;45:17-22

86. Silverman BL, Rizzo T, Green OC, Cho NH, et al. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991;40:121-125
87. Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2007;30:169-174
88. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mother: relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care* 1995;18:611-617
89. Ornoy A. growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes. *Pediatr Endokrinol Rev* 2005;3:104-109
90. R. De Caterina. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. *Current Opinion in Lipidology*, 2000;11:9–23
91. C. D. A. Stehouwer, J. Lambert, A. J. M. Donker, and V. W. M. Van Hinsbergh. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovascular Research* 1997;34:55–68
92. C. G. Schalkwijk and C. D. A. Stehouwer. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clinical Science* 2005;109:143–159
93. R.M.Cubbon, A. Rajwani, and S. B. Wheatcroft. The impact of insulin resistance on endothelial function, progenitor cells and repair. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2007;4:103–111
94. H.A.R.Hadi and J. A. Al Suwaidi. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus,” *Vascular Health and Risk Management* 2007;6:853–876
95. P.Libby. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868–874
96. A.A. Quyyumi. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *American Journal of Medicine* 1998;105:32S–39S

97. S.Verma and T. J. Anderson. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002;105:546–549
98. S.Kawashima. The two faces of endothelial nitric oxide synthase in the pathophysiology of atherosclerosis. *Endothelium* 2004;11:99–107
99. D. G. Harrison. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *Journal of Clinical Investigation* 1997;100:2153–2157
100. C. Tan, P. J. Dlugosz, J. Peng, et al. Auto-activation of the apoptosis protein bax increases mitochondrial membrane permeability and is inhibited by Bcl-2. *Journal of Biological Chemistry* 2006;281:14764–14775
101. P.-A.Jansson. Endothelial dysfunction in insulin resistance and type 2 diabetes. *Journal of Internal Medicine* 2007;262:173–183
102. C. G. Schalkwijk, C. D. A. Stehouwer. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clinical Science* 2005;109:143–159
103. B.B.Kahn, J.S.Flier. Obesity and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation* 2000;106:473–481
104. M. Artwohl, W. F. Graier, M. Roden, et al. Diabetic LDL triggers apoptosis in vascular endothelial cells. *Diabetes* 2003;52:1240–1247
105. Van den Oever IA, Raterman HG, Nurmohamed MT, Simsek S. Endothelial dysfunction, inflammation and apoptosis in diabetes mellitus. *Mediators Inflamm* 2010;doi [10.1155/2010/792393](https://doi.org/10.1155/2010/792393)
106. S. M. Davidson, M. R. Duchen. Endothelial mitochondria: contributing to vascular function and disease. *Circulation Research* 2007;100:1128–1141
107. X. L. Du, G. Z. Sui, K. Stockklauser-Farber, et al. Induction of apoptosis by high proinsulin and glucose in cultured human umbilical vein endothelial cells is mediated by reactive oxygen species. *Diabetologia* 1998;41:249–256

- 108.Z. Yang, X. Mo, Q. Gong, et al. Critical effect of VEGF in the process of endothelial cell apoptosis induced by high glucose. *Apoptosis* 2008;13:1331–1343
- 109.Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, et al. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev* 2004;56:549-580
- 110.Gupta K. Kshirsagar S, Li W et al. VEGF prevents apoptosis of human microvascular endothelial cells via opposing effects on MAPK/ERK and SAPK/JNK signaling. *Exp Cell Res* 1999;247:495-504
- 111.Moriga T, Arii S, Takeda Y et al. Protection by vascular endothelial growth factor against sinusoidal endothelial cell damage and apoptosis induced by cold preservation. *Transplantation* 2000;69:141-147
- 112.Mizuno Y, Jacob RF, Mason RP. Inflammation and the development of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:351-358
- 113.Yeh ET. CRP as a mediator of disease. *Circulation* 2004;109:11-14
- 114.Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *New Engl J Med* 2005;352:1685–1695
- 115.Stary HC, Chandler B, Glagou S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis. American Heart Association. *Circulation* 1994;89:2462–2478
- 116.Koklu E, Kurtoglu S, Akcakus M, Koklu S et al. Increased aortic intima-media thickness is related to lipid profile in newborns with intrauterin growth restriction. *Horm Res* 2006;65:269-275
- 117.Filkins K, Koos BJ. Ultrasound and fetal diagnosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:185-195
- 118.Skilton MR, Evans N, Griffiths KA et al. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet* 2005;365:1484-1486

119. Gunes T, Koklu E, Yikilmaz A, Ozturk MA et al. Influence of maternal smoking on neonatal aortic intima-media thickness, serum IGF-I and IGFBP-3 levels. *Eur J Pdiatr* 2007;166:1039-1044
120. Gale CR, Jianq B, Robinson SM, Godfrey KM et al. Maternal diet during pregnancy and carotid intima-media thickness in children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1877-1882