

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

**GESTASYONEL DİABETES
MELLİTUS'LU ANNELERİN DOĞUM
SONRASI KORDON KANINDA GHRELİN
DÜZEYLERİ ve KLİNİK ETKİLERİ**

Dr. Murat Karakulak

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2009

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

**GESTASYONEL DİABETES
MELLİTUS'LU ANNELERİN DOĞUM
SONRASI KORDON KANINDA GHRELİN
DÜZEYLERİ ve KLİNİK ETKİLERİ**

Dr. Murat Karakulak

UZMANLIK TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi: Doç.Dr. Uğur Saygılı

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Tablo Listesi.....	i
Şekil Listesi.....	ii
Kısaltmalar.....	iii
Önsöz.....	iv
Özet.....	1
Summary.....	2
Giriş.....	3
Genel Bilgiler	
Gestasyonel Diabetes Mellitus.....	5
Ghrelin.....	27
Materyal-Metod.....	33
Sonuçlar.....	35
Tartışma.....	47
Kaynaklar.....	51

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo-1: 20. gebelik haftasından önce karbonhidrat metabolizması.	8
Tablo-2: 20. gebelik haftasından sonraki karbonhidrat metabolizması.	8
Tablo-3: 75 ve 100 gr OGTT sınır değerleri.	17
Tablo-4: GDM'de ana ve ara öğün zamanları ve kalori oranları.	20
Tablo-5: Vücut Kütle İndeksine göre kilo alımları.	20
Tablo-6: GDM'de tedavi tipleri.	23
Tablo-7: Doğum sırasında kan şekeri ve insülin tedavisi önerileri.	24
Tablo-8: Erişkinlerde kan şekeri düzeyine göre normoglisemi, bozulmuş glukoz toleransı ve Diabetes Mellitus.	26
Tablo-9: GDM'li ve kontrol grubu annelerin özellikleri.	35
Tablo-10: Doğum türü, anne yaşı ve bebek cinsiyetine göre ghrelin düzeyleri.	40
Tablo-11: GDM'li hastaların tedavi türüne göre ghrelin düzeyler .	43
Tablo-12: GDM'li hastaların tedavi türüne göre bebek kiloları.	44
Tablo-13: GDM'li annelerin doğum türüne göre ghrelin seviyeleri.	46
Tablo-14: Kontrol grubu annelerin doğum türüne göre ghrelin düzeyleri.	46

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

- Şekil-1:** GDM ve kontrol grubu annelerin kordon kanı ghrelin düzeyleri ve bebek kilosu korelasyonu. 37
- Şekil-2:** GDM'li ve kontrol grubu anne kordon kanındaki ghrelin düzeyleri ve bebek kilolarının ayrı ayrı karşılaştırmaları. 37
- Şekil-3:** Bebek kilolarına göre ghrelin düzeyleri korelasyon grafiği. 38
- Şekil-4:** Bebek kiloları ile ghrelin düzeyleri arasındaki ilişki. 39
- Şekil-5:** Doğum türüne göre ghrelin düzeyleri korelasyon grafiği. 41
- Şekil-6:** Doğum türüne ve anne yaşına göre bebek kiloları. 41
- Şekil-7:** Bebek cinsiyetine göre ghrelin düzeyleri. 42
- Şekil-8:** Tedavi türüne göre ghrelin düzeyleri ve bebek kiloları. 45

KISALTMALAR

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus.

ADA: Amerikan Diyabet Cemiyeti.

NDDG: Amerikan Ulusal Diyabet Grubu.

MBT: Medikal Beslenme Tedavisi.

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi.

HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin düzeyi.

OAD: Oral Antidiyabetik İlaçlar.

ACOG: Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Birliği.

VKİ: Vücut Kütle İndeksi.

PCOS: Polikistik Over Sendromu

GHRH: Growth hormon salgılatıcı hormon

IGF-1: İnsülin-Like Growth Faktör-1.

IGF-2: İnsülin-Like Growth Faktör-2.

IGFBP-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1.

AKŞ: Açlık kan şekeri

ÖNSÖZ

Kadın hastalıkları ve doğum bölümünde eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve yardımlarıyla bu alanda yetişmemde katkı sahibi olan, Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri, sayın hocalarım; Prof.Dr. Oktay ERTEN, Prof.Dr. Ata ÖNVURAL, Prof.Dr. Berrin ACAR, Prof.Dr. Namık DEMİR, Prof.Dr. Turhan USLU, Prof.Dr. Bülent GÜLEKLİ, Prof.Dr. Cemal POSACI, Prof.Dr. Yakup ERATA, Prof.Dr. Murat CELİLOĞLU, Doç.Dr. Uğur SAYGILI, Doç.Dr. Sabahattin ALTUNYURT, Doç.Dr. Serkan GÜÇLÜ, Doç.Dr. Erbil DOĞAN, Öğr.Gör.Uzm.Dr. Bahadır SAATLİ, Öğr.Gör. Uzm.Dr. Emre OKYAY'a ve tez çalışmam sırasında yardımcı olan Biyokimya Anabilimdalından Doç.Dr. Sezer UYSAL'a ve Dr. Özge GÜLMEZ, Halk sağlığı Anabilimdalından Arş.Gör. Gül SAATLİ'ye teşekkür ederim.

Dr. Murat Karakulak

ÖZET

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM), maternal ve fetal morbiditenin önde gelen sebeplerinden biridir. Etkilenen gebelerin, yaşamları boyunca normal populusyona göre Tip 2 Diabetes Mellitusa yakalanma olasılığının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bazı araştırmalarda, GDM metabolik sendromun bir parçası olarak tanımlanmaktadır. GDM'li annelerin bebekleri makrozomiye meyilli olup, beyin dışında pek çok fetal organ bu durumdan etkilenebilir. Bebeklerdeki makrozomi ile maternal hiperglisemiden kaynaklanan fetal hiperinsülinemi ile uyarılan aşırı somatik büyüme arasında ilişki vardır. İnsülin, İnsülin-Like Growth Faktör-1 ve İnsülin-Like Growth Faktör-2 fetal büyümenin düzenlenmesinde rol alırlar. GDM ve insülin ile vücut kütlesi arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Gebelikteki diabet, fetusun kilosuna üzerine etki etmektedir. Ancak bu mekanizmada insülinin başka rol oynayacak faktörlerin olabileceği ve bu faktörlerin belirlenmesi ile patofizyolojinin aydınlatılmasına katkıda bulunabileceği düşünülebilir. Ghrelin ilk kez 1999 yılında farelerin midesinde tanımlanmıştır. Ghrelin yağ kullanımını santral olarak azaltmakta ve yağ dokusu artışına neden olmaktadır. Bu noktada, GDM'li gebelerin fetuslarının makrozomik gelişimine etkili olabilir. Literatürde GDM'li hastaların bebeklerinin kordon kanında ghrelin düzeylerini araştıran bir çalışma henüz yoktur. Bu nedenle, GDM'li 60 gebe ve kontrol grubu olarak sağlıklı 60 gebenin bebeklerinin kordon kanındaki ghrelin düzeylerini karşılaştırdık. Hem GDM'li hem kontrol grubundaki gebelerin bebeklerinin kordon kanındaki ghrelin düzeyleri ile bebek kiloları arasında ters bir korelasyon izlenmiştir. GDM'li insülin tedavisi alan grupta kordon ghrelin düzeyleri, diyet tedavisi alan GDM'li gruptan ve kontrol grubundan daha düşük olarak saptandı. Sezeryan ile doğum yapan grupta normal doğum yapan gruba göre daha düşük kordon kanı ghrelin düzeyleri saptanmıştır. Anne yaşı ve bebek cinsiyeti ile kordon kanındaki ghrelin düzeyleri arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

Sonuç olarak; hem GDM'li hem de kontrol grubundaki annelerin bebeklerinin kordon kanlarındaki ghrelin düzeyleri ile bebek kiloları arasındaki ters korelasyon, intrauterin fetal gelişimde ghrelinin rol aldığını göstermektedir. Bir ön çalışma niteliğinde ve literatürde ilk olan bu araştırmanın, fetal kilo ile ilgili araştırmalara katkı sağlayacağı düşünülebilir.

SUMMARY

Gestational Diabetes Mellitus (GDM), is one of the leading causes of maternal and fetal morbidity. It is known that lifelong probability of having type 2 diabetes mellitus is higher in affected pregnant women than the normal population. GDM is defined as a part of metabolic syndrome in some studies. Fetuses of mothers with GDM have tendency to be macrosomic and except for the brain most of the fetal organs can be affected. Fetal macrosomy and excessive somatic growth due to fetal hyperinsulinemia that is induced by maternal hyperglycemia are interrelated. Insulin, Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin-Like Growth Factor-2 take part in the regulation of fetal growth. There is close relation between GDM, insulin and body mass. Diabetes during pregnancy affects fetal weight. However, there may be factors other than insulin that play role in this mechanism and determination of these factors could contribute in relieving the pathophysiology. Ghrelin was first described in stomachs of rats in 1999. Ghrelin reduces fat consumption centrally and results in increase in fat tissue. At this point, it may play role in macrosomic development of fetuses of pregnant women with GDM. To date, there is no study in literature that investigates ghrelin levels in cord blood of babies delivered to mothers with GDM. For this reason we compared ghrelin levels in cord bloods of babies of 60 pregnant women with GDM and 60 healthy pregnant women as the control group. We observed an inverse correlation between weights of babies and cord blood ghrelin levels in both groups. Cord blood ghrelin levels were found to be lower in pregnant women with GDM on insulin therapy than both the control group and pregnant women with GDM that are treated by diet only. Lower cord blood ghrelin levels were observed in babies that are delivered by cesarean section than those that are delivered vaginally. No relation was found between cord blood ghrelin levels and maternal age and fetal gender.

As a result, inverse correlation between the weights of babies and ghrelin levels in cord bloods in both pregnant women with GDM and in control group shows us that ghrelin plays role in intrauterin fetal development. This is a preliminary and first study in the literature and it will contribute to investigations on fetal growth.

GİRİŞ

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) maternal ve fetal morbiditenin önde gelen sebeplerindedir. Ülkemizdeki antenatal takiple birlikte tarama yöntemlerinin de yaygınlaşmasıyla saptanması daha da artmaktadır. GDM'de etkilenen gebelerin büyük çoğunluğu gebeliğin sonlanmasıyla iyileşmektedirler. Etkilenen gebelerin ileriki yaşamları boyunca normal popülasyona göre Tip 2 Diabetes Mellitusa yakalanma olasılığının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bazı araştırmalarda, GDM metabolik sendromun bir parçası olarak tanımlanmaktadır. Fetal morbiditeyi etkileyen GDM doğan fetusları da ilerideki yaşamlarında diabetes mellitusa olan eğilimini de arttırmaktadır (1). Bütün bunlar henüz fizyopatolojisi kesinleşmemiş bu durum için yeni teorilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

GDM patogenezinin temeli olan insülin rezistansının gelişme mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir. Normal gebelikteki diabetojenik eğilime rağmen GDM her gebede gelişmemektedir. İnsülin rezistansının sadece normal gebelik fizyolojisinde olan insülin karşıtı hormon artışına bağlı olmadığı anlaşılmıştır.

GDM'li annelerin bebekleri makrozomiye meyilli olup, beyin dışında pek çok fetal organ bu durumdan etkilenebilir (2). Bebeklerdeki makrozomi maternal hiperglisemiden kaynaklanan fetal hiperinsülinemi ile uyarılan aşırı somatik büyüme arasında ilişki vardır. İnsülin ve İnsülin-Like Growth Faktör-1 (IGF-1) ve 2 (IGF-2) fetal büyümenin düzenlenmesinde rol alırlar (3).

Ghrelın, gastrointestinal sistem tarafından üretilen, santral etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığı düzenlenmesinde görev alan bir peptit hormondur. İlk kez 1999 yılında farelerin midesinde tanımlanmıştır. Ayrıca bağırsak, böbrek, hipofiz bezi, plasenta ve hipotalamus tarafından da üretilip dolaşıma verilmektedir. Ekzojen ghrelın farelerde besin alımını arttırmakta, yağ kullanımını azaltmakta ve sonuçta yağ dokusu artışına neden olmaktadır (4-8). Çalışmamızda GDM'li hastalarda fetal büyüme ile Ghrelın arasındaki ilişkiyi aydınlatmaya çalıştık.

GDM ve insülin ile vücut kütlesi arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Gebelikteki diabet fetusun kilosu üzerine etkili olmaktadır. Ancak bu mekanizmada insülinin başka rol oynayacak faktörlerin olabileceği ve bu faktörlerin belirlenmesi ile patofizyolojinin aydınlatılmasında katkıda bulunabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda GDM olgularında fetal büyüme üzerine ghrelinin etkisi olup olmadığını anlamak için doğum sonrası kordon kanında ghrelin düzeyleri ölçülmüş ve kontrol grubu düzeyleri ile karşılaştırılmıştır.

GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

Tanım:

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) ilk olarak gebelikte başlayan ya da gebelikte fark edilen glukoz intoleransı tablosudur. Tedavi için diyet veya insülin tedavisi kullanılması, glukoz intoleransının gebelik sonrası devam edip etmemesi tanımlamayı değiştirmemektedir (1).

Etyoloji:

GDM'nin etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Gelişiminde pek çok etmenin rolü olduğu düşünülmektedir. Ailede Diabetes Mellitus öyküsü (özellikle 1. derece yakınlarda), gebelik öncesi kilonun ideal vücut ağırlığından daha fazla olması veya erken erişkin dönemde kilo alması söz konusu olanlar, gebelik sırasında anne yaşının 25'in üzerinde oluşu, önceden makrozomik (4 kg ve üstü) çocuk doğurma öyküsü, bozulmuş glukoz toleransı öyküsü, Tip 2 Diabetes Mellitus oranı yüksek etnik gruba ait olmak (Güneydoğu Asyalılar, Zenciler, İspanyollar, Amerikan yerlileri), annenin kendisinin makrozomik olması önceden perinatal kayıp ya da malforme çocuk doğum öyküsü, polikistik over sendromu tanısı konulması, glukozüri (≥ 250 mg/dl.), gebelik hipertansiyonu olması, ikiz gebelik öyküsü olması gibi faktörlerini taşıyan olgularda sık görülmektedir (1).

Prevalans:

Prevalans incelenen populasyon ve kullanılan testlere bağlı olarak değişmekle birlikte % 1-14 civarındadır. Yılda 200.000'in üzerinde yeni olgu tanımlanmaktadır. Dünyadaki dağılımı ırklar ve etnik gruplara göre farklılık göstermektedir. Prevalans ve tanı kriterleri ile de farklılık gösterir (9-11).

İnsidans:

Amerikan Diabet Cemiyeti (ADA) tarafından %2.4, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından %7.2 olarak bildirilmiştir (11,12).

Fizyopatoloji:

Birinci trimesterde maternal metabolizma; insülin duyarlılığında artış, bazı gebelerde açlık hissinde artma, maternal metabolik yakıt maddelerin döngüsünde artma, açlık durumunda karbonhidrattan yağ kullanılmasının artışı yönünde değişim göstermektedir. Aksine ikinci ve üçüncü trimesterde ise fetusun metabolik ihtiyaçlarının karşılanması amacı ile insülin rezistansında bir artış meydana gelir. Normal gebelikte ve GDM'deki insülin direncinin sebebi insülin reseptör defekti değildir. Glukoz daha çok fetus için rezerve edilirken; yağlar ise anne için kullanılır. Serum keton ve serbest yağ asitleri artarken açlık kapiller kan glukoz konsantrasyonları 55-65 mg/dl (3.5-4.2 mmol/l)' ye kadar düşer.

Diyabet olmayan gebe kadınlarda insülin direnci özellikle yemeklerden sonra artmış insülin salgısı ile kompanse edilir. Böylece progresif insülin direncine rağmen diyet kısıtlaması yapılmaksızın kapiller glukoz düzeyi:

Açlık < 67mg/dl

1 saat post-prandiyal \leq 115 mg/dl

2 saat post prandiyal \leq 108 mg/dl olan seviye normal seviyelerde tutulur.

Gebelikte ayrıca, açlık plazma glukoz düzeyinde azalma, tokluk glukoz düzeyinde artış ve tokluk insülin düzeylerinde artış, açlık ve tokluk insülin düzeylerinde artış meydana gelmektedir. Pankreas β hücre hiperplazisi ve hipertrofisi oluşmaktadır. Yağ dokusunda ise lipolizde artış olmaktadır. Gebelik metabolizmasındaki bu fizyolojik değişiklikler sonucunda insülin duyarlılığında azalma görülmektedir (13,14).

GDM'li kadınlarda ise açlık insülin düzeyi, diyabeti olmayan kadınlara eşit ya da daha yüksek olsa da normoglisemiyi sağlamak için yeterli değildir. Ek olarak post prandiyal insülin yanıtı gecikmiştir. Pik plazma insülin düzeyi yemekten sonra genellikle 90. dakikada olmaktadır. Nadiren diyabetik olmayan kadınlardaki gibi 60. dakikada olmaktadır (14).

İnsülin rezistansını Arttıran Hormonlar

Birinci trimestrede

Östrojen

Progesteron (Tablo-1)

İkinci Trimestrede

Human Plasental Laktojen (hPL)

Plasental Büyüme Hormonu

TNF- α

Kortizol

Human Plasental Laktojeni (hPL)

Gebelikte en güçlü insülin antagonisti hormon insan plasental laktojenidir (hPL). Gebeliğin onuncu haftasından itibaren yükselmeye başlar, 20. haftada en yüksek seviyesine ulaşır. Lipolizi uyarıp dolaşımdaki serbest yağ asitlerini yükseltir, böylece periferik insülin direncinde artış olur. Ayrıca pankreas β hücrelerinde insülin üretimini uyarıp annede insülin salınımının 2-3 kat artışına sebep olmaktadır (Tablo-2) (15-17).

İnsan Plasental Büyüme Hormonu (hPGH)

İnsan plasental büyüme hormonu (hPGH) da insülin rezistansına yol açan bir hormondur. Yirminci gebelik haftasından itibaren maternal dolaşımda pitüiter büyüme hormonu seviyelerinin yerini nerede ise tamamen alır. hPL, progesteron, TNF- α ile birlikte gebeliğin ikinci ve üçüncü trimestrinde insülin rezistansını artırır, fetusa yeterli besin desteğinin sağlanmasına yol açarlar (Tablo-2) (15-17).

Hormonal Değişiklikler	Etki	Metabolik Etki
Östrojen ve Progesteron artar	Doku glikojen deposu artar karaciğer glukoz oluşumunu azaltır	Anabolik
Beta hücresi hiperplazisi ve insülin salınımı artar	Periferik glukoz kullanımı artar, açlık plazma glukozu azalır	Artmış seks steroidleri ve hiperinsülimizm

Tablo-1. Gebeliğin 20 haftasından önce karbonhidrat metabolizmasındaki değişimler.

Hormonal Değişiklik	Etki	Metabolik etki
hPL ve hPGH artar	Diabetojenik glikoz toleransı	Beslenme esnasında anabolizmanın kolaylaşması
PRL artar	İnsülin rezistansı artar	Açlıkta hızlanmış acıkma
Bağlı ve serbest kortizol artar	KC glikojen depoları azalır, KC glikoz oluşumu artar	Fetusa glukoz ve amino asit sağlanması

Tablo2. Gebeliğin 20. haftasından sonra karbonhidrat metabolizmasındaki değişimler.

İnsülin Direnci ve Hücrel Mekanizmalar

İnsülin reseptör fosforilasyonunda dokuya özgü azalma ve kas dokusunda temel protein olan İnsülin Reseptör Substrat-1 (IRS-1) ekspresyonunda azalma sonucunda gebelikte obeziteden bağımsız olarak insülin ile uyarılmış glukoz transportu azalır.

GDM'de insülin rezistansını arttıran bu değişimlere ilave olarak, kas dokusunda insülin reseptörünün tirozin fosforilasyonunda azalmasının sonucu insülin reseptör aktivitesinde daha da azalma, IRS-1'de daha az fosforilasyon ve GLUT-4'ün plazma membranına glukoz transportunda azalma meydana gelir (15,16). Ayrıca GDM'de yağ dokuda PPAR (peroksisom prolife aktive reseptör) ekspresyonunda azalma mevcut olup; GLUT-4 translokasyonunda bozukluklar insülinin bu proteinleri hücre yüzeyine taşınmasında azalmaya yol açar (17,18).

Maternal ve Fetal Riskler

Gestasyonel Diabetes Mellitus'ta Anneye Ait Riskler

Erken Dönem Riskleri

Sezeryan riski artmıştır (~%30). Özellikle iyi kontrol edilmemiş annelerin gebeliklerinde makrozomik fetustan dolayı, sezeryan endikasyonları artmaktadır. Polihidroamnios ve erken doğum riski artmıştır. Preeklampsi riski artmıştır (~%20-30) (19). Özellikle gebelikte indüklenen hipertansiyon insülin rezistansının klinik bir manifestasyonudur. Gebelikte insülin direnci fizyolojik olarak artmaktadır. Metabolik sendromda görülen hiperürisemi ve dislipidemi gibi metabolik bozukluklar preeklamside de görülmektedir (19,20).

Uzun Dönem Riskler

GDM'li olgularda doğum sonrası 5-10 yıl içinde Tip 2 DM gelişme riskleri yüksek olup aşağıdaki kriterlere sahip olgularda bu risk % 50' ye yakındır:

Açlık hiperglisemisinin olması

24 haftadan öncesinde GDM tanısı alınmış olunması (önceden glukoz intoleransı olanlar)

Obes olmak

Tip 2 DM prevalansı yüksek etnik gruba mensup olmak

Postpartum 6. haftada glukoz intoleransı gösterenler; bu kritere sahip hastalar en yüksek riske sahip olup, 5 yıl içinde Tip 2 DM gelişme riski %80'dir. Bu gruba primer korunma uygulanmalıdır (21).

Gestasyonel Diabetes Mellitusta Bebeğe Ait Riskler

Erken Dönem Riskleri

Respiratuvar Distres Sendromu

Makrozomik fetus

Neonatal Hipoglisemi

Hipokalsemi

Hipomagnezemi

Kardiyak Septal Hipertrofi

RDS (Respiratuvar Distres Sendromu)

Respiratuvar distres sendromu, diabetik annelerin bebeklerinde diabetik olmayanlara göre daha fazla görülür. Akciğer matürasyonu değerlendirilmesinde; lesitin-sfingomyelin (L/S) oranlarının 2'nin üstünde olması ve Phosphatidylglycerol'ün mevcudiyeti kullanılabilir. Phosphatidylglycerol yokluğunda %16.7 RDS rastlanmaktadır. Phosphatidylglycerol mevcudiyeti L/S oranından tanısıl olarak daha güvenilirdir (22).

Modern obstetrik yaklaşımda maternal kan şekeri seviyesinin daha iyi kontrol edilebilmesi, ultrasonografi ile gebelik haftasının daha iyi saptanması, ultrasonografi ve antepartum fetal kalp hızı monitörizasyonu ile fetüsün iyilik halinin değerlendirilebilmesi diabetik gebelerin daha ileri gebelik haftalarına ulaşmalarına olanak sağlamıştır. Bu nedenle, son yıllarda RDS sıklığında hızlı bir azalma gözlenmektedir (23). Neonatal bakım imkanlarının gelişmesi de sonuçlara olumlu katkıda bulunmaktadır. Diabetin iyi kontrol edildiğinde, fetal akciğer matürasyonu üzerinde olumsuz etkiye bulunmadığı gösterilmiştir. Diabetik gebelerde L/S oranının matür hale geldiği veya PG'nin amniotik sıvıda tesbit edilebildiği gebelik haftasının normal gebelerinki ile uyum gösterdiği bildirilmiştir (24,25). Mimouni ve ark. çeşitli faktörleri incelemişler ve diabetin RDS riskini arttırmadığı sonucuna varmışlardır (26). Amniotik sıvı L/S oranlarını gebelik haftalarına göre karşılaştırıldığında, kontrol gruplarından farklı değildir. Bu nedenle, diabetik gebelerde matür L/S oranları (2 ve üstündeki değerler), normal gebeliklerdeki kadar güvenilirdir (27). Bir diğer çalışmada, diabetik gebelerde, matür L/S oranında neonatal RDS görülme sıklığı % 1.6 iken, immatür L/S oranında % 28.6 bulunmuştur. Bu oranlar non-diabetik kontrol grubu ile

aynıdır (22). Gebeliğin 37. haftasından sonra, yani termde, gerçekleşen doğumlarda, RDS diabetik anne bebeklerinde % 0,8 non-diabetik anne bebeklerinde % 0.6 oranında bulunmuştur. Bu nedenle, bazı yazarlar, term gebeliklerde gebelik yaşından emin olduğunda, amniotik sıvı alınarak matürite tayini yapılmasına gerek olmadığını ileri sürmektedirler (22).

Makrozomi

Maternal dolaşım ile fetusa doğru artmış olan glukoz ve aminoasit transportu fetal insülin sentezini uyarır ve somatik büyümeyi kolaylaştırır. Makrozominin sonucu olarak omuz distosisi, brachial pleksus travması riski artar. GDM'de ile birlikte en sık rastlanılan doğum zedelenmeleri brachial pleksus zedelenmesi, fasial sinir zedelenmesi ve sefal hematomdur. HbA1c değerleri tek başına makrozomik infant doğum riskini belirlemede yeterince duyarlı değildir. Uygun diyet alan ve kendi kendine kan şekeri izlemi yaparak diyet ile hedeflenen kan şekeri düzeyine erişilemeyince insülin tedavisi başlanan olgularda makrozomi %18'den %7'e düşürülebilir. 50 gr GCT sonrası 1 saat serum glukoz konsatrasyonu 140 mg/dl'nin üzerinde olan ve tedavi almamış olgularda ise makrozomi riski %25-30'dur. Açlık glukozu 90 mg/dl nin altı ve 1. saat tokluk kan glukozu 120 mg/dl'nin altı olan gebelerde makrozomi insidansı minimaldir (52).

Hipoglisemi

Neonatal hipoglisemi, insüline bağlı diabetlilerin bebeklerinde %25-40, gestasyonel diabetlilerin bebeklerinde %10-30 oranında ortaya çıkmaktadır. Makrozomi hipoglisemi için diğer bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada hipoglisemi, makrozomik bebeklerin %47'sinde, makrozomik olmayan bebeklerin % 2 l'inde görülmüştür (27,28). Hipoglisemi, doğumdan 60-120 dakika sonra oluşmaktadır. Hipoglisemi, plazmada, term bebekte %40 mg, pretern bebekte %30 mg dır. Hipoglisemi geçici olup genellikle bir kaç saat sürer. Ancak bazen 2-3 güne kadar uzayabilir. Hipoglisemiye neden olan diğer faktörler; kan glukagon seviyelerinin azlığı ve nisbi katekolamin eksikliğidir. Neonatal dönemdeki hipogliseminin ortaya çıkmasında etkili olan klinik faktörler: gebelik sırasında annede glikoz seviyelerinin ne derecede kontrol edilebildiği ve doğum sırasındaki maternal glukoz düzeyidir. Bebeğin doğumdan sonraki ilk beslenmesinden önce ve beslenme sonrası 1. ve 3. saatlerde kan şekeri düzeyleri takip edilmelidir. Hipoglisemik bebeklerde takipne,

apne, terleme, ellerde titreme, konvülsiyonlar görülebilir. Bu bebeklere derhal 200 mg/kg dekstroz i.v. yoldan 2-4 dakika içinde verilmeli ve 6 mg/kg/dak'dan idame dozuna geçilmelidir. Plazma kan şekerinin %45 mg'ın üstünde stabilize olması halinde infüzyon yavaşlatılıp oral beslenmeye geçilmesi uygundur. Bebeklerde hipogliseminin neden olduğu herhangi bir kalıcı nöroloji veya fiziksel sekel olmadığı gösterilmiştir (29).

Hipokalsemi ve Hipomagnezemi

Doğumdan sonraki ilk üç gün içinde diabetli annelerin bebeklerinde %25-50 oranında, GDM'li annelerin bebeklerinde %5-10 oranında hipokalsemi ortaya çıkmaktadır (28). Normal bir gebelikte kalsiyum anneden fetüse taşınmakta ve fetustaki düzeyi daha yüksek olmaktadır. Doğumdan sonra maternal-fetal transferin ortadan kalkması ile fetalsorum Ca düzeyi hızla azalmakta buna karşılık PTH düzeyi hızla yükselerek Ca seviyesini sabit tutmaktadır. Diabetik gebelerin bebeklerinde ise parathormon düzeyi başlangıçta düşük olup ancak 48-72 saat süre sonunda yükselmektedir. Bu nedenle ilk günler içinde hipokalsemi ile karşılaşmaktadır. Bu durumun nedeni bilinmemektedir.

Klasik hipokalsemi bulgularına yenidoğanda nadiren rastlanmaktadır. Genellikle asemptomatik bebeklerde tedavi için anne sütü yeterli olmaktadır. Semptomatik bebeklerde 10-20 mg kalsiyum 5-10 dakika içinde i.v. olarak verilmeli ve tedaviye 50-100 mg/kg dozunda devam edilmelidir. Diabetik gebenin idrarla çok miktarda magnezyum kaybetmesi sonucu ortaya çıkan maternal hipomagnezemi fetal hipomagnezemi ile sonuçlanmaktadır.

Diğer taraftan, yenidoğanda görülen hipomagnezemi, paratiroid bezinin fonksiyonunu bozarak hipokalsemiye de neden olabilmektedir. Neonatal dönemdeki hipokalsemi ve hipomagnezeminin bebekte kalıcı hiçbir komplikasyonuna rastlanmamıştır.

Hiperbilirubinemi ve Polisitemi

Hipoksemi sonucunda kordon kanında artan eritropoetin, neonatal polisitemiye ve sonuçta hiperbilirubinemiye neden olmaktadır (30). Hiperbilirubineminin, diabetli

gebelerin bebeklerinde %24-33 insidansında görüldüğü bildirilmiştir . Bebeklerde bilirubin klirensinde yavaşlama mevcuttur (31). Hiperbilirubinemi, doğum ağırlığı/boy oranı artmış olanlarda daha belirgindir (32). Fototerapi ve Exchange transfüzyon, hiperbilirubinemide başvurulması gereken tedavilerdir. Hematokrit, %20-40 olguda %65'in üzerindedir, titreme, konvülsiyon, takipne, oligüri ve priapizm gibi hipervizkozite semptomları vardır (33). Exchange transfüzyon ile semptomlarda gerileme gözlenir.

Renal Ven Trombozu

Fiziksel gelişme diabetik anne bebeklerinin antropometrik gelişmelerinin prospektif olarak takip edildiği bir çalışmada, 6 yaşında relatif obezitesi olan çocuklar, doğumlarında diabetik makrozomisi olan çocuklar ile korelasyon göstermiştir (34). Antenatal diabet kontrolünün uygun yapıldığı gruplarda ise, sonraki yıllarda boy ve vücut ağırlığı gelişimi kontrol gruplarına göre fark göstermemektedir (35).

Nörolojik Gelişme

Rizzo ve arkadaşlarının çalışmasında ortaya çıkan gestasyonel ketonemi-düşük IQ ilişkisi, gebelik sırasında ketoasidozdan kesinlikle kaçınmayı gerektirmektedir (33). Diabetik gebeliklerde modern yaklaşım, nörolojik problemleri önemli ölçüde azaltmıştır.

Konjenital anomali

Konjenital anomalili bebek doğuran diabetik annelerde glikolize hemoglobin (HbA1c) seviyesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (36-38). HbA1c, ölçüldüğü andan 2-3 ay öncesindeki kan glikoz seviyesi ile ilişkilidir. Bu nedenle, erken gebelik haftalarında kontrole gelen bir gebede, perikonsepsiyonel glisemi kontrolünün yeterliliği konusunda bir kriter olarak alınabilir. Teratogenez için kritik dönemin konsepsiyon sonrası 7. haftadan önceki dönemdir. Kan glikoz seviyelerinin insülin verilerek normal sınırlarda tutulduğu gebe olmayan diabetik kadın popülasyonu, gebelik olduğu andan itibaren izlendiğinde, bunların çocuklarındaki konjenital anomali sıklığının, kontrol altında bulunmayan ve insülin tedavisi altında olmayan diabetik gebelerin çocuklarına oranla % 50 azaldığı görülmüştür. Gebelik öncesi kan şekerinin kontrol altına alındığı gebelerde majör konjenital anomali sıklığı 57 de 1

iken, konsepsiyon sonrasında tedaviye alınan gebelerde 145 de 9 dur (39). Kitzmiller ve arkadaşlarının çalışmasında; glikoz seviyesi konsepsiyon öncesi kontrol altına alınan gebe grubunda majör anomali sıklığı 44 de 1 iken, postkonsepsiyonel dönemde kontrol altına alınmayan gebelerde 45 infantın 7'sinde anomali saptanmıştır (40).

Hipertrofik Kardiomyopati

Lin ve arkadaşlarının çalışmasında %3.8 oranında görüldüğü saptanmıştır (41). Patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak, maternal hiperglisemide insidansın arttığı bildirilmiştir (42). Fetal hiperinsülinemi bu durumun gelişmesinde en önemli neden olabilir (43). Olguların %50'si asemptomatiktir. Fetal ekokardiografi ile tanı konmaktadır. Birlikte subaortik stenoz olabilir. Ventriküler septal hipertrofi ise diabetik kadınların fetüslerinin %75'inde tesbit edilebilen bir bulgudur (44). Hipertrofik kardiomyopatiyi, diğer yapısal konjenital kalp hastalıklarından ayırt etmek gereklidir. Bu nedenle, kardiorespiratuar semptomları olan bebeklerde ekokardiografik inceleme şarttır. Semptomatoloji genellikle haftalar içinde kendiliğinden düzelir. Hipertrofik kardiomyopatide digoksin verilmesi kontrendikedir. Konjestif kalp yetmezliği gelişirse propanolol ilk seçilecek ilaçtır. Maternal kan şekeri seviyesinin kontrol altında tutulması ile in utero sağaltımın mümkün olabileceği bildirilmiştir (45).

Perinatal Mortalite

Hiperglisemi veya hiperinsülinemi sonucunda ortaya çıkan fetal hipermetabolik durum; kronik fetal hiperglisemi fetal arteriel oksijen konsatrasyonunda azalma, fetal oksijen tüketiminde artış ve fetal eritropetin seviyesinde artış ile birlikte (46). Bjork, diabetik gebeliklerde korionik villus dallanmasında, sinsityal düğümlerde artış tesbit etmiştir. Bu değişikliklerin kronik fetal hipoksemiye kompensatuar olarak geliştiği ve fetal-maternal oksijen değişiminin gerçekleştiği düzeyi arttırmaya yönelik olduğu ileri sürülmüştür (47). Doğum sırasında amniotik sıvı C-peptid seviyesi ile değerlendirilen maternal kan şekerinin kontrol etkinliği, amniotik sıvı eritropetin seviyeleri ile değerlendirilen fetal oksijenasyon ile direkt olarak korele bulunmuştur (48). Yapılan bir çalışmada fetal hipoksemisinin bir göstergesi olan eritropoetin'in, diabetik anne çocuklarının 1/3'ünün kordon kanında artmış olduğu tesbit edilmiştir (49). Bu maddenin amniotik sıvı seviyeleri, kordon seviyeleri ile uyumlu olarak bulunmuştur. Bu bulgu fetal hipoksemisinin kronik bir durum olduğu görüşünü desteklemektedir. İntrauterin ölüm hızı terme yaklaştıkça artmakta ve 34. haftada %2.8 olan hız, 39.

haftada %21.6'ya çıkmaktadır. Bu nedenle diabetik anne fetüslerinin 35-38. haftalarda doğurtulması tavsiye edilmiştir. Ancak, perinatal bakımdaki gelişmeler sonucunda, ani fetal ölüm riskinde belirgin azalma meydana gelmiştir. İsveç'te, 1960 ile 1980 yıllar arasında perinatal mortalite %24.3'den %1.1'e düşürülmüştür. Fakat letal malformasyonlar nedeniyle bebek ölümü hala normal topluma göre iki misli fazla bulunmuştur (50). Bir diğer çalışmada, 20 yıl içinde perinatal mortalite açık diabetes mellitusta %15.2'den %2'ye, gestasyonel diabetes mellitusta %6.7'den %0.5'e düşmüştür (51).

Uzun Dönem Riskler:

Adolesan ya da genç erişkin dönemde bu bebeklere Tip 2 DM gelişme riski artmıştır (53,54). Pima İndianlarda yapılan bir çalışmada non diyabetiklerle karşılaştırıldığında, GDM'li annelerin çocuklarında 10-14 yaşlarında Tip 2 DM gelişme insidansı 20 kat artmıştır (55).

Tarama ve Tanı

Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

1998 yılında yapılan 4. Uluslararası Gestasyonel Diabet toplantısında aşağıdaki kriterlerden birine sahip olan olgular GDM yönünden yüksek riskli grupta kabul edilmektedir (9).

Yüksek Risk Kriterleri

Ailede Diabetes Mellitus öyküsü (özellikle 1. derece yakınlarında) olması

Gebelik öncesinde ideal vücut ağırlığından fazla olması veya erken erişkin dönemde kilo alma öyküsü olanlar

25 yaş üstü bireyler

Önceki gebeliğinde 4 kg. ve üzeri çocuk doğurma öyküsü

Bozulmuş glukoz tolerans öyküsü

Tip 2 DM oranı yüksek etnik gruba ait olmak (İspanyol kökenliler, Zenciler, Güneydoğu Asyalılar, Amerikan Yerlileri)

Annenin doğduğunda iri olması

Önceden perinatal kayıp ya da malforme çocuk doğurmuş olmak

Polikistik over sendromu tanısı almış olmak

Glukozüri (250 mg/dl üzerinde değerler)

Gebelikte Hipertansiyon, İkiz gebelik

Olması gebelerin yüksek riskli gruba girmesine sebep olur.

Yüksek riske sahip bireylere en kısa zamanda test uygulanmalıdır; eğer ilk taramada GDM saptanamazsa, 24-28 haftalarda tarama testi tekrarlanmalıdır.

Düşük Risk Kriterleri

25 yaşın altında olmak

Düşük GDM prevalansı olan etnik gruba ait olmak

1. derece akarabalarda DM olmaması

Bozulmuş glukoz toleransının olmaması

Perinatal kayıp yada malforme çocuk doğurmamış olmak

Normal gebelik ağırlığında olmak ve gebelik sırasında uygun kilo alımı

Vücut kütle endeksi 25 kg/m² nin altında olan

Bireylerde düşük riskli kabul edilirler, bu gruptaki gebelere tarama testi uygulanmayabilir.

Orta Risk Grubu

Bu grupta yüksek ve düşük risk grubundaki kriterlere uymayan olgular yer alır.

Tarama testini 24-28. haftalarda uygulanmalıdır.

Tarama ve Tanı Testleri

24-28. haftalarda gebe kadınların tümünde serum ya da plazma glukoz ölçümüyle taramanın yapılması yaygın olarak uygulanmaktadır. Orta ve yüksek riskli gebe kadınlarda GDM değerlendirmesinde 2 yaklaşım vardır.

Tek Basamak Yaklaşım

Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilmekte olup; önceden serum yada plazma glukoz ölçümü yapılmadan doğrudan OGTT yapılmasını önerir. Yüksek riskli hastalar ve yüksek riskli etnik gruba yapılır (10).

İki Basamaklı Yaklaşım

Amerikan Diabet Cemiyetince önerilmekte olup; orta ve yüksek risk grubundaki gebelerde ilk olarak 50 gr. Glukoz yükleme testi uygulanır. Eğer sınır değerinin üstünde değer saptanırsa OGTT yapılır (9).

50 gr. Glukoz Yükleme Testi

Bu testin uygulanması için aç olmaya gerek yoktur. 50 gr glukoz oral olarak verildikten sonra 1 saat sonra kandaki glukoz;

140 mg/dl'nin üzerinde ise GDM'lilerde % 80'ini belirler (Tüm gebeliklerin % 14-18)

130 mg/dl'nin üzerinde ise GDM'lilerde % 90'ını belirler (Tüm gebeliklerin % 20-25)

100 gr. Oral Glukoz Tolerans Testi (3 saatlik OGTT)

100 gr. OGTT tanı kriterleri O'Sullivan ve Mahan'ın orijinal çalışmalarından türetilmiş ve sınır değerleri Carpenter ve Coustan tarafından modifiye edilmiştir (52).

Tanı için sınırlı değerleri aşan en az iki değer saptanmalıdır.

Testin Uygulanması İçin Gerekli Koşullar

8-14 saat açlık olmalıdır.

En az 3 gün öncesinde kısıtlanmış karbonhidrat diyeti (≥ 150 g/gün) alınmış olmalıdır.

Sınırlanmamış fizik aktivite yapılmış olması gereklidir.

Test yapılırken sigara içilmemeli ve gebe oturur pozisyonda olmalıdır.

75 gramlık Oral Glukoz Tolerans Testi (2 saatlik OGTT)

Bu testin maliyeti OGTT'ye göre daha düşüktür. ADA ve WHO tarafından pozitif test için farklı tanı kriterleri olmasına rağmen GDM tanısı için onaylanmıştır. Testin uygulanması için gerekli koşullar 100 gramlık OGTT ile aynı koşullardır. Tanı için sınır değerleri aşan iki değer pozitif olmalıdır (Tablo-3).

Plazma Glukozu (mg/dl)	Conperter & Coustan (ADA) 100gr	NDDG	ADA 75 gr
Açlık	95	105	95
1.saat	180	190	180
2.saat	155	165	155
3.saat	140	145	

TABLO 3: Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) ve Amerikan Ulusal Diyabet Çalışma Grubu (NDDG) kriterlerine göre 100gr ve 75 gr OGTT ve sınır değerleri.

OGTT Sonuçlarıyla İlgili Diğer Noktalar:

Bir yüksek değer mevcut ise test bir ay sonra tekrarlanmalıdır.

Uygulanan gebelerin yaklaşık 1/3'ü GDM tanısı almaktadır.

Bir yüksek değer makrozomi riskini arttıracaktır.

Günlük kan şekeri takibi ve idrar keton takibi, kalori kısıtlaması yapılan gebelerde yetersiz kalori veya karbonhidrat alınımı tespit etmede faydalıdır.

Hipertansif hastalıkları tespit etmede kan basıncı ve idrar protein takibinde yapılmalıdır.

Fetal ultrasonografi yapılması (özellikle erken 3. trimestrede), asimetrik büyümeyi ve fetal makrozomi tespit etmesi yönünden önerilmektedir (56).

Tedavi ve İzlem

Medikal beslenme tedavisi (MBT)

Kan şekeri takibi

Egzersiz

İnsülin tedavisi

Medikal Beslenme Tedavisi (MBT)

Maternal boy ve kiloya göre tedavi bireysel olarak planlanmalıdır. Vakaların en az yarısında sadece MBT ile kan şekeri düzeyleri hedef değerler arasında tutulabilmektedir. Hastanın kendi yaptığı kan şekeri ölçümlerine göre tedavi gözden geçirilmeli ve bireyselleştirilmelidir. Obez hastalarda hipokalorik diyetler ketonemi ve ketonüriye yol açabilir (52).

İdeal Medikal Beslenme Tedavisi;

Gebeliğin ihtiyaçlarına cevap verecek yeterli kaloriyi sağlayabilmeli

Postprandial hiperglisemiye yol açmamalı

Ketonüriye neden olmamalı

Gebenin uygun kiloda kalması sağlanmalı

Hedef kan glukozu seviyelerini korumaya yönelik şekilde olmalıdır.

Obez hastalarda ($VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$) % 30-33'lük kalori kısıtlamasının (20-25 kcal/kg/gün) ketonüriyi arttırmadan hiperglisemi ve trigliserid düzeylerini azalttığı gösterilmiştir.

Kalori gereksiniminin % 35-40'ı karbonhidratlardan oluşacak şekilde kısıtlanmasının maternal glukoz seviyelerini azalttığı ve maternal-fetal sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir (57-59).

Kalori alımı ideal vücut ağırlığının;

<% 80 daha az olan gebelerde 40 kcal/kg/gün

%80-120 fazlasında olan gebelerde 30 kcal/kg/gün
%120-150 fazlasında olan kilolu gebelerde 24 kcal/kg/gün
>%150 fazlasında olan morbid obez gebelerde 12-15 kcal/kg/gün
Şeklinde olmalıdır.

Kalori Dağılımı: % 40 karbonhidrat, % 20 protein, %40 yağ şeklinde olmalıdır. Bu kalori dağılımı ile GDM'li kadınların % 75-80'ninde kan şekeri düzeyleri normal sınırlarda tutulabilir. Postprandial kan glukoz konsantrasyonu direkt yemeğin karbonhidrat içeriğine bağlıdır (Tablo 4)(57).

Çoğunlukla üç ana ve ara öğün şeklinde verilir.

Kahvaltı % 10

Öğlen % 30

Akşam % 30

Ara öğün % 30

Yüksek postprandial kan glukoz konsantrasyonu makrozomi riskini belirgin olarak artırır. İnsülin rezistansı sabah daha belirgindir. Sabah erken saatlerde doğal olarak oluşan hiperkortizolemi gebelik tarafından potansiyalize edilir. Öglisemik diyet başlandıktan sonra MBT gebenin kendi postprandial kan şekeri takiplerine göre yeniden düzenlenmelidir. Pik postprandial kan şekeri takiplerine göre yeniden direkt olarak yemek planının karbonhidrat içeriği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (52-58). Obezite, GDM'den bağımsız olarak fetal büyümeyi arttırabilir ve glukoz intoleransını kötüleştirebilir. GDM'li kadınlarda diyetle yüksek oranda trigliserid alınımları fetal makrosomiyi arttırmaktadır. Bu yüzden gebelikte kilo alımından ve yağlı diyetten sakınılmalıdır.

Önerilen Kilo alımı: Gebenin vücut kütle indeksi hesaplanarak vücut kütle indeksine göre ayarlanmaktadır (Tablo-5).

Zaman	Öğün	Kcal/24 saat	Günlük Karbonhidrat alımı(%)
08:00	Kahvaltı	2/18	10
10:30	Ara öğün	1/18	5
12:00	Öğlen	5/18	30
15:00	Ara öğün	2/18	10
17:00	Akşam	5/18	30
20:00	Ara öğün	2/18	5
23:00	Ara öğün	1/18	10

TABLO-4: Ana ve ara öğünlerin zamanları, günlük kalori oranları ve günlük karbonhidrat yüzde oranı.

Vücut Kütle İndeksi kg/m ²	Önerilen Kilo alımı kg
< 19.8	12.4-18
19.8-24	11.5-16
>26	7-11.5

TABLO- 5: Vücut kütle indeksi değerlerine göre önerilen kilo alımı miktarı (22).

Hemoglobin A1c (HbA1c)

HbA1c, GDM'de izlem için yeterli oranda duyarlı değildir. Ancak gebelik sırasında glisemi kontrolünü değerlendirmede yardımcıdır. Sağlıklı gebelerdeki düzeyi gebe olmayanlara göre yaklaşık % 20 daha düşüktür. Gebeliğin ilk yarısında HbA1c'deki düşme eritrosit artışı ile ters ilişkilidir. HbA1c'nin kan glukoz izleminin maternal glisemik kontrolü tam olarak yansıttığını göstermek için her 2-4 haftada bir ölçülmesi gerekmektedir (69).

Egzersiz

Egzersiz insüline olan periferik direnci azaltır. Reseptörlere insülin bağlanmasını ve affinitesini arttırarak glukoz kullanımını arttırır. Normal gebelikte kardiyal out put ve kan volümünde artış olmaktadır. Anne ve fetus için güvenli egzersiz, fetal distrese, düşük doğum ağırlığına, uterin kontraksiyona ve maternal hipertansiyona neden olmaz. Sırt üstü pozisyondaki egzersizler V.Cava İnférieur üzerine bası yaparak kardiyak out putu azaltacağı için yapılmamalıdır.

Medikal veya obstetrik komplikasyonu olmayan gebelerde ılımlı derecede egzersiz önerilmektedir. Vücudun üst bölümünün kullanıldığı yada yürüyüş fetal distrese neden olmayan en uygun egzersiz şekilleridir. Uterin kontraksiyon meydana geldiğinde egzersiz sonlandırılmalıdır. Maternal hipertansiyon (>140/90 mmHg)'a yol açan egzersizden kaçınılmalıdır. Supin pozisyondaki egzersiz V. Cava İnférieure bası ile kardiyak outputu azaltabileceğinden yapılmamalıdır (57). Egzersiz için kontraendikasyonlar: Hipertansiyon, preterm membran rüptürü,erken doğum tehditi, 2. yada 3. trimester kanaması, servikal yetmezlik, intrauterin gelişme geriliğidir (60,61).

Kan Şekeri Takibi

Mutlaka gebenin kendi yaptığı kan şekeri takibi gereklidir. Diyet ile kontrol edilen GDM'de günde 4 kez kan şekeri ölçülmelidir (sabah açlık ve her yemekten 1 saat sonra). İnsülin ile kontrol edilen bir gebede ise takip en az günde 6 kez olmalıdır (her yemekten önce ve yemekten 1 ve 2 saat sonra)(62). Artan maternal postprandial glukoz seviyeleri ile birlikte makrozomi riskinin arttığı gösterilmiştir (63).

Yemek öncesi ve sonrası kan şekerlerinin karşılaştırıldığında; tokluk kan şekeri takibi yapılan grupta, daha iyi glisemik kontrol (HbA1c:%6.5-%8.1), iri bebek insidansında azalma (%12-%42), Sefalo-pelvik uyumsuzluk oranında azalma (%12-%36) saptanmıştır (63).

İnsülin Tedavisi

ADA (Amerikan Diabet Cemiyeti) maternal kan şekeri düzeyleri aşağıdaki değerlerin üstünde olması durumunda ölü doğum ve fetal makrozomiyi önlemek için insülin tedavisinin başlanmasını önermektedir (Tablo 6).

AKŞ \geq 105 mg/ dl

1. Saat Tokluk Kan Şekeri \geq 155 mg/dl
2. Saat Tokluk Kan Şekeri \geq 130 mg/dl (63)

Yüksek moleküler ağırlığına bağlı olarak insülin plasentayı geçemez ve fetal hiperinsülinemiye neden olmaz. Ancak Anti-insülin antikor oluşumu gözlenebilir. İnsüline bağlı teratojenite bildirilmemiştir. GDM'de insüline yapılan prospektif çalışmalarda makrozomi riskinde azalma bildirilmektedir. Fakat insülin tedavisinin sezeryan doğum yada doğum travmasını azalttığına dair yeterli kanıt yoktur (65).

Eğer hem yemek öncesi hem de sonrasında kan şekeri yüksek ise yoğun insülin tedavisi başlanmalıdır. Gebelik ilerledikçe insülin direncindeki artışa bağlı olarak insülin dozlarında artma olur. Morbid obez gebelerde ve ikiz gebelikte de doz arttırılmalıdır (64). Doğumdan sonra insülin ihtiyacı hızlı bir şekilde azalır.

Oral Antidiyabetikler (OAD)

İn vitro hayvan modellerinde ve sınırlı sayıda insan çalışmalarında ortaya konan konjenital malformasyon, hiperbilirubinemi, neonatal hipoglisemi ve nöral tüp defektleri gibi etkilerden dolayı OAD kullanımı önerilmemiştir. Son yıllarda gebe olan diyabetik hastalarda insülin tedavisine alternatif olarak çıkan OAD'in sınırlı şekilde kullanılmasının güvenilir ve uygun olabileceğini destekleyen bazı klinik çalışmalar yayımlanmaktadır (65,66).

Sulfonilüreler

İkinci kuşak sülfonilüreler (Glibenklamid, Glipizid, Gliklazid gibi) bu gruptaki diğer ilaçlara anlamlı oranda daha düşük plasental geçiş gözlenmektedir. En düşük transfer oranı ise glibenklamid ile gösterilmiştir (65-67). Klopropamid ve Gliburid ile ilgili olarak çeşitli konjenital anomaliler (VSD, anensefali, vertebral defekt, kulak anomalisi) bildirilmiştir (67,68). 11-33 haftalarda glibenklamid (gliburid) ile insülinin karşılaştırıldığı bir çalışmada (201 ve 203 olgu) ortalama glukoz konsantrasyonları benzer bulunmuş, maternal ve fetal yan etkiler (sezeryan, neonatal hipoglisemi, makrozomi, preeklamsi) yönünden iki ilaç arasında herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır (69). Ancak rutin tedavide sülfonilüre grubunun kullanımı ile ilgili geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Biguanidler

Fetal pankreas β hücrelerini insülin üretimi için uyarmadıklarından dolayı neonatal hiperinsülinemiye yol açmazlar. Metformin plasentayı geçer fakat plasental glukoz

alımını, transferi ve fetal glukoz seviyeleri üzerine hiçbir etkisi yoktur (69). Metformin ile insülin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise preeklamsi oranı daha yüksek (% 32' ye karşı % 10) bulunmuştur (70).

DOĞUM

GDM kendisi tek başına sezeryan yada 38. gebelik haftasından önce doğum için endikasyon değildir. Vajinal doğum tercih edilse de her gebe bireysel olarak değerlendirilmelidir. 38. haftadan sonra fetal makrozomi riski artar. Klinik ve ultrasonografi ile fetus büyük ise (>4200 gr) omuz distosive doğum travmalarından kaçınmak için sezeryan tercih edilmelidir (70,71).

Doğum başladıktan sonra fetal kalp hızı monitorizasyonu mutlaka yapılmalıdır. Maternal kan şekeri >150 mg/dl ise intrapartum fetal hipoksi gelişebilir. Doğum esnasında maternal kan şekeri seviyeleri 110 mg/dl'nin altında tutulmalıdır (Tablo-7)(71).

	ADA	ACOG
MBT	Spesifik diyet tavsiyesi yok, total kalorinin %35-40 olacak KH kısıtlaması	Spesifik diyet tavsiyesi yok, 30 kcal/kg/g
Egzersiz	İlmlı oranda egzersize özendirilir	Zaten aktif yaşam tarzı olanlarda egzersize özendirilir
Glukoz takibi	Günlük TKŞ SMBG	Günlük TKŞ SMBG
İnsülin tedavisi endikasyonları	AKŞ > 105mg/dl 1h TKŞ >155 2h TKŞ >130mg/dl	AKŞ >95mg/dl 1h TKŞ >130-140 mg/dl 2h TKŞ >120mg/dl
İnsülin tipi	İnsan	Hiçbir insülin rejimi üstün değil
İnsülin analogları	Yeterince çalışılmamış	Lispro ins.faydalı olabilir
Oral Antidiyabetikler	Gliburid: RKC mevcut ileri çalışmalar gerekli	Gliburid: RKC mevcut ileri çalışmalar gerekli

Tablo 6: Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) ve Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar birliği (ACOG) tarafından önerilen Medikal Beslenme Tedavisi (MBT), egzersiz glukoz izlemi, insülin endikasyonları, İnsülin tipi ve analogları, oral antidiyabetik önerileri.

DOĞUM SONRASI UZUN DÖNEMDE TAKİPTE

Postpartum Dönemdeki Riskler

GDM'li hastaların çoğu doğum sonrasında normoglisemik olmakla beraber 1/3-2/3'nün bir sonraki gebeliklerinde de GDM gelişmektedir. Annenin daha önce makrozomik bebek doğurmuş olması, doğum öncesi yüksek maternal kilo, rekürren GDM için risk faktörleridir (59,70,72).

Kan şekeri(mg/dl)	İnsülin (Ü/saat)	Sıvı İnfüzyonu (ml/saat)
< 70	yok	yok
71-90	0.5	5
91-110	1	10
111-130	2	20
131-150	3	30
151-170	4	40
171-190	5	50
> 190	İdrar keton kontrolü	İdrar keton kontrolü

TABLO 7: Doğum sırasındaki kan şekeri seviyelerine göre insülin ve sıvı önerileri.

Postpartum dönemde GDM'li vakarların % 20 kadarında bozulmuş glukoz toleransı gelişebilir. Gebelikte insüline gereksinim olması, maternal obezite, gebelik ve erken postpartum dönemde yüksek AKŞ düzeyleri ve tanı anında gestasyonel yaşın erken olması, ileri dönemde bozulmuş glukoz toleransı, DM gelişimi için risk faktörleridir (73,74). Tip 2 DM gelişimi bir meta analizde %2.6-70 arasında bildirilmiştir. Riskin en yüksek olduğu dönem ilk 5 yıl, 10 yıldan sonra riskte bir plato gözlenir (82). Tip 2 DM riski önemli ölçüde vücut ağırlığından etkilenir. Obez bireylerde risk %50-75 iken doğum sonrası ideal vücut ağırlığına ulaşan gebelerde risk %25' den daha azdır (75).

Uzun dönemli bir kohort çalışmada, gebeliklerinde diyet tedavisi ile tedavi edilmiş GDM'lilerin 10 yıllık takip sürelerinde diyabet ve bozulmuş glukoz tolerans insidansının ikiye katlandığı saptanmıştır. Gebelik öncesinde obezite mevcutsa risk daha da artmaktadır. GDM'li kadınlar diyabet ortaya çıkışını geciktirmek için hedef grup olarak görülmektedir (76).

GDM aynı zamanda Tip 1 DM gelişimi için bir risk faktörüdür. Spesifik HLA allelleri (DR3 veya DR4) ile birlikte adacık antikoları (ICA) postpartum Tip-1 DM ortaya çıkışını kolaylaştırabilir (77,78).

GDM'da Rekürrensin Epidemiyolojik Özelliklerle İlgisi

GDM'de etnik özellikler bağımsız bir risk faktörüdür. Risk faktörlerinin yokluğunda GDM insidansı düşüktür, bu durumda tarama programları uygulanabilir. Polikistik Over Sendromu (PCOS), GDM için önemli bir risk faktörüdür (79-81). GDM de rekürrens oranı %35-80' dir. Parite, VKİ, insülin gereksinimi, GDM'in erken tanısı, kilo alımı, gebelikler arasındaki dönem gibi faktörlerden etkilenir. Erken GDM tanısı alan bireylerde büyük olasılıkla önceden var olan diyabete bağlı olarak fetusun etkilenme riski artmıştır (73). GDM'li birçok gebe postpartum normal glukoz toleransına dönmekle birlikte, obezite ve glisemik kontrol için insüline gereksinim duyan GDM'li hastalarda Tip 2 DM riski daha yüksektir. GDM'de ve sonrasında hipertansif hastalık prevalansı daha yüksektir, olası nedeni de insülin direncidir (72).

Öneriler

Doğumdan sonra en az 6 hafta sonra annenin glisemik durumu değerlendirilmelidir. Eğer postpartum glukoz seviyeleri normal ise kan şekeri en az 3 yıllık aralıklarla değerlendirilmelidir. Bozulmuş glukoz toleransı olan anneler her yıl takip edilmelidir. MBT ve düzenli egzersiz programı ile ideal kilolarına ulaşması ve kilolarını korumaları sağlanmalıdır. İnsülin direncini arttıracı ilaçlardan kaçınmaları gereklidir (kortikosteroidler, nikotinik asit). Eğer başka bir gebelik planlanıyorsa en uygun kan şekeri regülasyonu sağlandıktan sonra gebe kalınmalıdır (66,75,76).

TABLO 8: Erişkinlerde açlık ve tokluk kan şekeri düzeylerine göre normoglisemi, bozulmuş glukoz toleransı, Diabetes Mellitus değerleri (2).

Normoglisemi	Bozulmuş Glukoz Toleransı	Diabetes Mellitus
AKŞ < 100 mg/dl	AKŞ ≥100 mg/dl ve 126 mg/dl (IFG)	AKŞ ≥ 126 mg/dl
2h TKŞ < 140mg /dl	2.h TKŞ ≥ 140 mg ve < 200 mg/dl (IGT)	2.h ≥ 200 mg/dl
-	-	Diyabet semptomları ve random KŞ ≥ 200 mg/dl

GHRELİN

Ghrelın, gastrointestinal sistem tarafından üretilen, santral etki ile yeme davranışı ve vct ağırlığı düzenlenmesinde görev alan bir peptit hormondur. Keşfinin ilk yıllarında vctta, büyüme hormonu salınımını arttırıcı bir hormon olarak görülse de, son yıllarda iştah ve vct ağırlığının düzenlenmesi üzerine etkileri daha çok dikkat çekmektedir.

Ghrelın, ilk kez 1999 yılında Kojima ve arkadaşları tarafından farelerin midesinde tanımlanmıştır (4). Ghrelın midenin oksintik mukozasında yer alan endokrin fonksiyonlara sahip X/A hücreleri tarafından üretilmekte ve 28 amino asit içermektedir (5,6). Daha az miktarda bağırsak, böbrek, hipofiz bezi, plasenta ve hipotalamus tarafından da üretilip dolaşıma verilmektedir (7,8,82,83). Enerji homeostazisi üzerine etkileri, üretim yerinden bağımsız olup santral sinir sisteminde hipotalamus düzeyinde ortaya çıkmaktadır.

Büyüme hormonu organizmanın büyüme ve gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkileri hem in vitro olarak hem de gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (84,85). Ghrelın, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salınımını arttırırken, somatostatin salınımını azaltmaktadır. Farelere periferal veya intraventriküler olarak verildikten sonra büyüme hormonu düzeyleri 15- 20 dakika içinde zirveye çıkmakta, 60 dakika içinde normale dönmektedir. İnsanlara sentetik ghrelın verilmesi sonrasında ise büyüme hormonu düzeyleri 30. dakikada zirveye çıkmakta, 180. dakikada normal düzeylerine inmektedir. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon ghrelinin büyüme hormonu üzerine etkisini göstermesi için gereklidir. Ghrelın ve GHRH'nin birlikte verilmesi sinerjistik olarak büyüme hormonu salınımını arttırmakta, GHRH antiserumu ile beraber ghrelın verildiğinde ise büyüme hormonu düzeylerinde artış gözlenmemektedir (86).

Ekzojen ghrelın farelerde besin alımını arttırmakta, yağ kullanımını azaltmakta ve sonuçta yağ dokusu artışına neden olmaktadır. Ghrelinin oreksijenik (iştahı arttırıcı) etkilerinin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve bunun, leptinin de aracı olduğu santral sinir sistemindeki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (87). İnsanlarda ghrelın düzeyleri obesite ve kalori alımı

ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda artmaktadır (88,89). Buradan yola çıkarak ghrelinin enerji depolarının boşalmasını ve kaşeksiyi önleyen bir hormon olduğu, her öğün öncesi düzeylerinde artış olması nedeniyle iştahı uyardığı düşünülmektedir (90). Farelerde açlığın ghrelin salınımını uyardığı, karbonhidrat alımının ise bunu azalttığı gösterilmiştir (91).

Vücudun metabolik dengesinin düzenlenmesinde görev alan santral sinir sistemindeki bölgelerin belirlenmesi, fare beyinlerinde bazı bölgelere zarar verilerek ortaya çıkan sonuçların gözlemi ile sağlanmıştır. Hipotalamusta ventromediyal çekirdek ile beraber paraventriküler ve dorsomediyal çekirdeklere zarar verilmesi sonucunda hiperfaji ortaya çıkmadığı gösterilmiştir (92). Lateral çekirdeğe zarar verilmesi ise besin alımını azaltmaktadır (93).

Nöropeptit Y (NPY), santral sinir sisteminde besin alımını uyaran başlıca peptittir (94). Besin alımını uyaran diğer peptitler melanin konsantre edici hormon (MCH) ve oreksinler olup, lateral hipotalamusun perifornikal bölgesinde üretilmektedir (95,96). Son yıllarda bu aileye katılan diğer bir hormon ise NPY ile birlikte arkuat nukleusta üretilen “agouti-related protein” (AGRP) dir. Besin alımını baskılayan nöropeptitler ise arkuat nukleusun perikarya bölümünde üretilen propiomelanokortin (POMC) kökenli hormonlar ve alfa-melanosit uyarıcı hormondur (97).

Ghrelin midede üretildikten sonra ön hipofiz ve hipotalamik bölgedeki reseptörlerine ulaşarak büyüme hormonu salınımını uyarmakta ve enerji homeostazını düzenlenmektedir. Beyinde hipotalamik nukleusta, hipokampusta, substansia nigrada, ventral segmental bölgede, dorsal ve median rafe çekirdeğinde ghrelin reseptörleri bulunmaktadır (98). Son yıllarda santral enerji metabolizmasının düzenlenmesinde ghrelinin de, leptin gibi yukarıda sözedilen hipotalamik peptiderjik sistemler içinde yer aldığı gösterilmiştir. Ghrelinin santral olarak verilmesi sonrasında hücrel aktiviteyi gösteren ve erken bir proto-onkogen olan c-fos'un NPY ve AGRP hücrelerinin bulunduğu mediyal arkuat çekirdekte aktivitesinin arttığı izlenmiştir. Ghrelinin santral sinir sisteminde iştah arttırıcı etkilerini esas olarak bu iki sistem üzerinden yaptığı düşünülmektedir (99). Nöropeptit Y, Y1 reseptör antagonistleri ile birlikte verilen ghrelinin iştahı arttırmaması bu görüşü desteklemektedir. Ancak son yıllarda

NPY'den yoksun farelerde ghrelinin iştah üzerinde düzenleyici etkilerinin devam etmesi, ghrelinin enerji dengeleri üzerine etkilerinin düzenlenmesinde AGRP sisteminin anahtar rol oynadığını düşündürmektedir (87).

İnsanlarda enerji alımı ve vücut ağırlığı hipotalamustaki merkezler tarafından kontrol edilmektedir (100). Hipotalamik merkezler periferden gelen uyarılar doğrultusunda kontrol mekanizmalarını düzenlerler. Yağ dokusu kökenli leptin, beyine yağ dokuları konusunda bilgi götürerek besin alımını azaltır ve fazla yağ birikimini engeller (101). Ghrelin ise beyine besin alımını ve yağ dokusunu arttırıcı nitelikte bilgiler iletmektedir.

Wren ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yaşları 21-32 arasında değişen dokuz sağlıklı bireye verilen ghrelin infüzyonunun arttırılması ile beraber büyüme hormonu salınımının da doza bağımlı olarak arttığı gözlenmiştir. Serum fizyolojik infüzyonu yapılan kontrol grubuna göre ghrelin infüzyonu yapılan vakalarda enerji alımı %28 oranında artmıştır. Ghrelin infüzyonu yapılan bireylerde kalori alımı kontrol grubuna göre %9-40 oranında artmıştır. Karbonhidrat, yağ ve proteinden alınan kalori dağılımında ise fark saptanmamıştır. Ayrıca bu bireylerde, günün ilerleyen saatlerinde kompensatuvar olarak kalori alımında azalma gözlenmemiştir (102). Vakalar tek başına değerlendirildiğinde ise hepsinde, özellikle sabah kahvaltısı ve öğle yemeği öncesinde ghrelin infüzyonu sonrası açlık hissi skorları serum fizyolojik verilen gruba göre fazla bulunmuştur. Erişkinlerde besin alımı ve glukoz infüzyonu ile ghrelin düzeyleri baskılanmasına rağmen, çocukluk çağında bu etki gözlenmemiştir.

Büyüme hormonu tedavisi sırasında enerji alımının uzun süreli artışı, artan metabolik ihtiyaçlara cevap olarak ortaya çıkmakla birlikte ani olarak besin alımında artış bildirilmemiştir (103,104). Ghrelin ile uyarılmış kilo alımı, büyüme hormonu eksik olan farelerle normal fareler arasında fark göstermemektedir (87). Bütün bunlar göz önüne alındığında ghrelinin iştahı uyarıcı etkisinin büyüme hormonundan bağımsız olduğu açıktır.

Ghrelin salgılayan hücrelerin fetal dokularda da gösterilmiş olması bu hormonun hem intrauterin hem de ekstrauterin hayatta metabolizma ve büyüme üzerinde önemli roller oynadığını düşündürmektedir. İnsülin, insülin benzeri büyüme faktörleri ve

bunları bağlayan proteinler f3tal b3yümenin d3zenlenmesinde g3rev alan başlıca peptitlerdir. Bu fakt3rlerde ekstrauterin hayatta b3yümenin değerlendirilmesinde kullanılmakta ve d3zeyleri sistemik b3yümei etkileyen n3trisyonel bozukluklarda değişmektedir (105,106).

Kan ghrelin d3zeyleri ile doğumdaki antropometrik 3l33mler arasında negatif ilişki bulunmaktadır (107,108). Premat3re bebeklerde ponderal indeks ile ghrelin d3zeyleri arasında bir ilişki olmamasına rağmen zamanında doğan bebeklerde belirgin negatif ilişki vardır (107). D3ř3k ponderal indekse sahip bebeklerde y3ksek ponderal indekse sahip olan bebeklere g3re ghrelin d3zeyleri daha y3ksektir. Gebelik haftasına g3re k333k olan bebeklerle b3y3k olan bebeklerde de aynı bulgular vardır. Premat3re bebekler ponderal indeks ve gebelik haftası boyutlarına g3re gruplara ayrıldıklarında ghrelin d3zeyleri arasında zamanında doğmuş bebeklerde g3zlenen fark ortaya çıkmamaktadır (107). B3ylece ghrelinin metabolizma ve iştah 3zerine olan etkilerini gebeliğin ge3 d3neminde g3stermeye başladığı d3ř3n3lebilir. Gebeliğin son d3nemlerinde ghrelin, besin alımını uyararak, yağ dokusunu, glukoz d3zeylerini ve b3y3me hormonu salınımını arttırarak bebeği uterus dışındaki hayata hazırlıyor olabilir (87,88,102,109). Hayatın ilk iki yılında ghrelin d3zeyleri diğer yaşlara g3re daha y3ksektir. Ekstrauterin hayatın başlangıcında b3y3me hormonu, b3y3me ve gelişme 3zerinde etkilerini g3stermeye başlar. Bu devrede ayrıca metabolizma ve besin alımı a3ısından da 3nemli değişiklikler oluşmaya başlar. Daha sonra ghrelin d3zeyleri yaşla birlikte azalır (107).

Ghrelinin, b3y3me hormonu ve ins3lin aksındaki rol3 değerlendirildiğinde sadece ins3lin benzeri b3y3me fakt3r3-1 (IGF-1) ile ghrelin arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (107). Aynı ghrelin d3zeyleri gibi IGF-1 d3zeyleri de erişkin d3neme yaklařtıķça azalmakta, b3y3me hormonundan bağımsız olarak n3trisyonel durumdan etkilenmekte ve ayrıca intrauterin b3y3me geriliğinde d3zeyleri artmaktadır (110,111). Her ne kadar IGF-1 ile ins3lin d3zeyleri arasında bir ilişki varsa da, ghrelin ve ins3lin d3zeyleri arasında bulunmamaktadır. Ghrelin ve IGF-1 pulsatil olarak salındığından aralarında her yaşta bulunan pozitif ilişki bu salınım şekli ile de ilişkili olabilir.

Whatmore ve arkadaşlarının 121 sağlıklı çocukta yaptıkları bir çalışmada ghrelin düzeylerinin yaşla beraber azaldığı saptanmıştır. Ghrelin ile vücut kitle indeksi arasında negatif ilişki bulunmuş olup, ghrelin ile boy uzaması arasında ilişki saptanmamıştır. Ghrelin için en önemli belirleyicilerin IGF-1 ve IGFBP-1 olduğu saptanmıştır (112). İnsülin benzeri büyüme faktörü- 1 ve ghrelin arasında negatif ilişki olması ghrelinin büyüme hormonu-IGF aksı veya periferik IGF-1 üzerinde inhibitör etkileri olduğunu düşündürmektedir. Büyüme hormonu eksikliği olan erişkinlerle, kontrol grubu olarak seçilmiş bireyler arasında ghrelin düzeyleri birbirinden çok farklı bulunmamıştır. Aynı zamanda büyüme hormonu eksikliği olan bireylere dışardan büyüme hormonu verilmesi ghrelin düzeylerini fazla değiştirmemektedir (113). Ghrelinin direkt büyümeyi uyaran bir hormon olmadığı düşünülmektedir. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) düzeyleri insülin tarafından düzenlenmektedir. İnsülin düzeyleri yükseldiğinde IGFBP-1 düzeyleri azalmaktadır. Ghrelin ile IGFBP-1 arasında pozitif bir ilişki olması ghrelinin insülin düzeylerini baskılayıcı etkileri sonucu ortaya çıkabilir (107). Bütün bu bulgular ghrelin, IGFBP-1 ve insülin arasında dinamik bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir. Bu etkileşimler glukoz ve IGF-1'in doku düzeyinde kullanımını etkileyebilir. Ghrelinin her öğün öncesi yükselip daha sonra düşmesi IGFBP-1 için de geçerlidir. Bu durumun tersi ise insülin hormonu için mevcuttur. Böylece yüksek ghrelin düzeylerinde IGFBP-1 artmakta, IGF-1 ise azalmaktadır. Bu durum IGF-1'in doku düzeyinde kullanımını azaltmaktadır. Yaşla beraber özellikle puberteye yaklaştıkça ghrelin düzeylerinin azalması IGF-1 düzeylerini artırmakta böylece büyüme hızlanmaktadır. Bütün bu bulgular ghrelinin doğrudan büyümeyi uyaran hormon olmadığını, ancak IGF aksı üzerine etkileri ile ikincil olarak özellikle pubertede büyümeyi hızlandırdığını düşündürmektedir (112).

Ghrelin düzeyleri insanlarda her öğün öncesi yükselip, öğünden 90 dakika sonra en düşük düzeylerine inmektedir. Ghrelin hiperglisemiye uyarırken, insülin düzeylerini azaltmakta, hiperglisemi ve insülin ise ghrelin düzeylerini azaltmaktadır (109,114,115). Açlık ghrelin düzeyleri ise anoreksia nervosada artmış olup, obesitede azalmıştır. Ghrelinin bu hastalıklardaki düzeyleri adaptif olarak gelişmiş cevaplardır. Yenidoğan döneminde doğum ağırlığı farklı olan bebeklerde ghrelin düzeylerinin durumu ve bu hormonun neonatal glukoz ve insülin ile olan ilişkisi konusundaki bilgiler sınırlıdır. Farquhar ve arkadaşlarının (116) çalışmasında, yaşına göre uygun ve iri bebekler

arasında ghrelin düzeyleri açısından belirgin bir fark saptanmazken, gebelik yaşına göre küçük bebeklerde ghrelin düzeyleri %40 oranında fazla bulunmuştur. Ghrelin ve glukoz konsantrasyonları arasında negatif ilişki saptanırken, ghrelin ve insülin düzeyleri arasında ilişki gösterilememiştir.

Göbek kordonu ghrelin düzeyleri ile doğum ağırlığı z skorları arasında negatif ilişki vardır. Gebelik yaşına göre küçük bebeklerde ghrelin konsantrasyonları daha fazla olup, bu fark gebelik yaşının ilerlemesi ile azalmaktadır. Gebelik yaşına göre küçük bebeklerde ghrelin düzeylerinin yüksek olması, ghrelinin pozitif enerji dengesinde yer aldığını gösteren kanıtlardan biridir. Anoreksiya nervozalı hastalarda yüksek, obeslerde düşük olması yine dikkati aynı noktaya yöneltmektedir. Doğum haftasına göre küçük bebek ne kadar prematür olursa ghrelin düzeyi o kadar yüksek olmaktadır. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, artmış metabolik gereksinimlerin sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ghrelinin yenidoğanlarda, aynı erişkinlerde olduğu gibi iştahı arttırdığı ve besin alımını uyardığı düşünülmektedir (116). İnsan göbek kanında özellikle gebelik yaşına göre küçük bebeklerde yüksek olması, ghrelinin intrauterin malnütrisyonu verilen fetal adaptasyon cevabında önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Enteral beslenme sonrası kan ghrelin düzeylerinin %30 oranında azaldığı, intravenöz yoldan glukoz ile insülinin beraber verilmesiyle normoglisemi sağlandığı halde ghrelin düzeylerinin değişmediği saptanmıştır (117). Bu ghrelinin metabolik değişikliklerden çok, yerel gastrik değişikliklerden etkilendiğini düşündürmektedir. Ancak birçok hayvan ve insan çalışmasında da glukoz infüzyonu sonrası ghrelin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Bu ilişki daha hayatın ilk yılında bulunmaktadır (87,114).

İlk bir yılda büyümesi yavaş olan gebelik yaşına göre küçük bebeklerde intravenöz glukoz tolerans testi sonrası ghrelin düzeylerinde normale göre daha fazla düşüş gözlenmiştir (118). Bu bilgiyle, ghrelin düzeylerinin yenidoğan döneminde kilo alımı üzerine etkileri olduğu söylenebilir. Beslenme sonrası ghrelin düzeyleri ne kadar az azalırse iştah o kadar az baskılanmakta ve kilo alımı da o kadar fazla olmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda hızlı kilo alan bebeklerin daha az doyduğu gösterilmiştir (119).

MATERYAL-METOD

Araştırmanın Evreni

Çalışmamıza, Dokuz Eylül Tıp Fakültesi hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde takip edilmiş 60 GDM'li ve 60 sağlıklı anne dahil edilmiştir. Çalışmamız prospektif bir çalışma olup, Eylül 2007 ile Eylül 2008 arasında gerçekleşmiştir.

Çalışma Grubunun Seçimi

Dahil olma Kriterleri

Çalışmaya, gebelik öncesi Diabetes Mellitus tanısı olmayan, gebelikde yapılan 100 gr'lık OGTT sonucuna göre Gestasyonel Diabetes Mellitus tanısı konulan gebeler alındı.

Kontrol grubuna ise rutin gebelik muayenelerinde yapılan 50 gr'lık glukoz yükleme testi sonucu normal sınırlarda olan ek hastalığı olmayan, vitamin-demir preparatı dışında ilaç kullanım öyküsü olmayan sağlıklı gebeler dahil edildi.

Dışlanma Kriterleri

Çoğul gebelikler, intrauterin ölü fetus, eklampsi, preeklampsi, gestasyonel ve kronik hipertansiyon öyküsü olanlar, maternal infeksiyon dolayı tedavi alanlar, saptanmış fetal malformasyon, IUGR bulunanlar, doğum esnasında 37. gebelik haftasından küçük gebeler, çalışmaya dahil edilmemiştir.

Laboratuvar İncelemeleri

Çalışmaya katılan gebelerden doğum sonrası kordon venöz kanı düz tüpe alındı. 1 saatlik beklemenin müteakibinde 3000 rpm devirde 10 dakika santrifüj yapılarak serumlar ayrıldı. Serumlar -84°C sabit sıcaklıkta bekletildi. Ghrelin düzeylerine; Human Ghrelin (Total) Elisa Chemicon 96-wells Amb. St. Chalmers Missouri, USA; kiti kullanılarak ELİSA yöntemi ile Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Biyokimya bölümü AR-LAB bölümünde yapıldı.

İstatistiki Analizler

Sürekli değişkenler ortalama \pm standard sapma (SD) olarak verildi. Karşılaştırmalarda *student-t* testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki hesaplanmasında Pearson basit korelasyon analizi uygulandı. Ayrıca değerlendirmelerde Kruskal Wallis Testi ve Mann Whithney Testi de kullanıldı. İstatistiki analizler bilgisayarda SPSS v15.0 ile gerçekleştirildi. Tüm testler için p değerinin 0.05'in altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Toplam 120 olgudan 60'ı GDM'li idi. GDM'li annelerin gebelik sayıları 1.98 ± 1.0 , gebelik haftaları 38.3 ± 1.6 idi. Kontrol grubunda da 60 kişi vardı; annelerin gebelik sayıları 1.9 ± 1.1 , gebelik haftaları ortalama 38.5 ± 1.2 idi. GDM'li annelerin yaşları ortalama 31.5 ± 4.4 , kontrol grubunda ise 30.9 ± 3.9 'du. Her iki gruptaki gebelerin yaşları, gebelik haftaları ve gebelik sayıları benzer idi (Tablo-9).

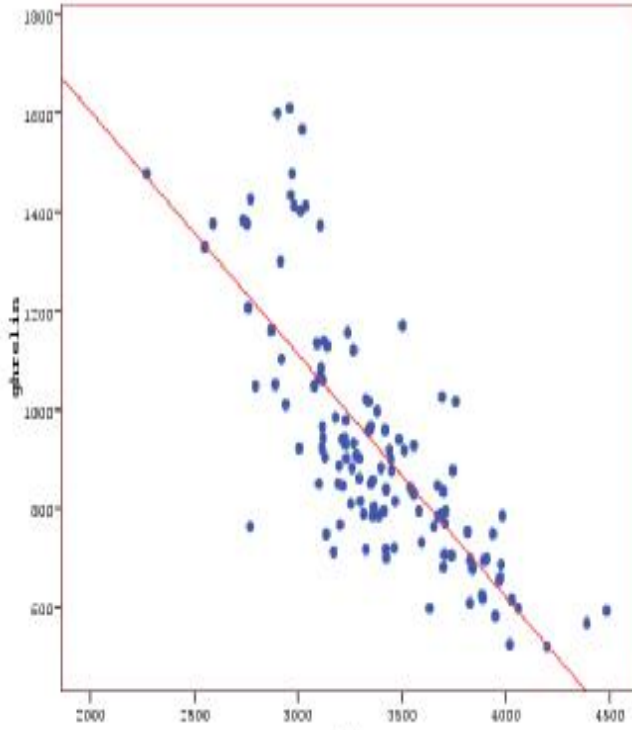
	GDM'li anne n=60	Kontrol n=60	P
Anne yaşı	31.5 ± 4.4	30.9 ± 3.9	0.08
Gravide	1.98 ± 1.0	1.9 ± 1.1	0.68
Abortus	0.3 ± 0.5	0.2 ± 0.5	0.70
Partus	0.70 ± 0.76	0.64 ± 0.72	0.68
Gebelik haftası	38.3 ± 1.6	38.5 ± 1.2	0.22
Bebeğin cinsiyeti (Erkek) (%)	50	52.1	0.86
Sezeryan Oranı (%)	71.7	53.3	0.02
Doğum kilosu (gr)	3448 ± 410	3301 ± 373	0.04
Ghrelin düzeyi(pg/dL)	879.6 ± 256.1	975.2 ± 241.3	0.03

Tablo-9: GDM'li ve kontrol grubu annelerin özellikleri.

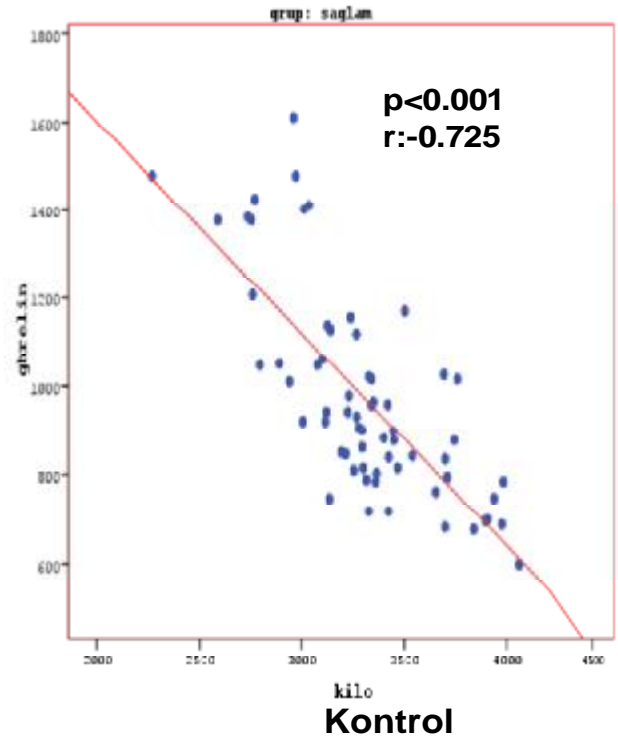
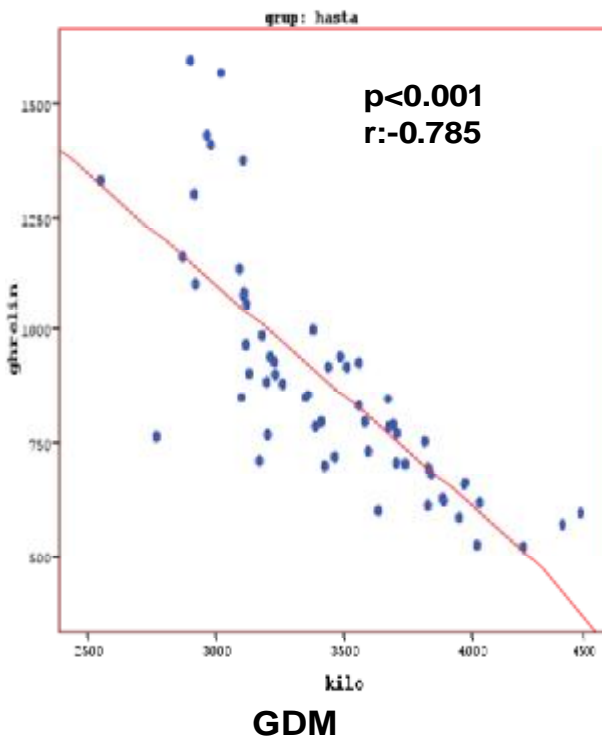
GDM'li annelerin bebek kiloları 3448 ± 410 gr, kordon kanında ghrelin düzeyleri 879.6 ± 256.1 pg/dL iken; kontrol grubundaki annelerin bebek kiloları 3301 ± 373 gr, ghrelin düzeyleri 975.2 ± 241.3 pg/dL idi. GDM'li annelerin bebekleri daha kilolu, ghrelin düzeyleri anlamlı olarak daha düşük tespit edildi. Yine her iki gruptaki bu ilişkiyi korele ettiğimizde, bebek kiloları ve kordon kanında ghrelin düzeyleri arasında ters korelasyon vardı (Şekil-1). Hem GDM'li hem de kontrol annelerin bebek kiloları ile kordon kanındaki ghrelin düzeyleri arasında ters bir korelasyon saptandı ($r:-0.785$)($r:-0.725$)(Şekil-2).

Bebek kilolarına göre her iki grubu değerlendirdiğimizde 3999 gramın altındaki bebeklerdeki kiloları ile kordon kanındaki ghrelin konsatrasyonu arasındaki ters korelasyon vardı. Buna karşın makrozomik fetuslarda bu ters korelasyon izlenmemiştir (Şekil-3 ve 4).

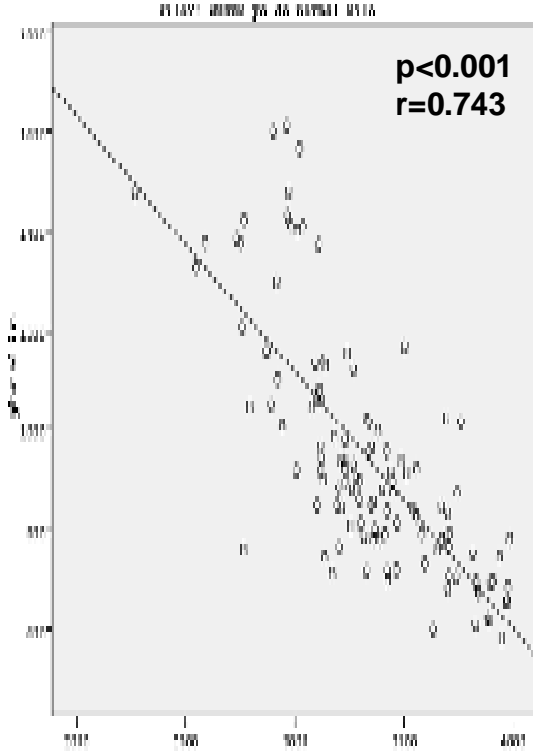
GDM'li anneleri diyet ve insülin tedavisi alan iki gruba ayırıp kontrol grubu ile kıyasladığımızda kordon kanındaki ghrelin düzeyleri; insülin tedavisi alan annelerde 795 ± 264 pg/dL, diyet tedavisi alan annelerde 920 ± 243 pg/dL, kontrol grubunda ise 975 ± 237 pg/dL idi. Bebek kiloları ise; insülin tedavisi alan annelerin 3502 ± 276 gr, diyet tedavisi alan annelerin 3411 ± 238 gr, kontrol grubunun ise 3301 ± 373 gr idi. İnsülin tedavisi alan annelerin kordon kanındaki ghrelin düzeyleri; kontrol grubu ve diyet tedavisi alan annelerden anlamlı olarak daha düşük idi. Diyet tedavisi alan GDM'li annelerin kordon kanındaki ghrelin düzeyleri, kontrol grubundan daha düşük olmakla birlikte bu istatistiki olarak anlamlı değildi. Benzer şekilde; insülin tedavisi alan anneler ile, kontrol grubu ve diyet tedavisi alan annelerin bebekleri mukayese edildiğinde, insülin alan anne bebekleri anlamlı olarak daha kilolu idi. Diyet tedavisi alan anne bebekleri kontrol grubuna göre daha kilolu olmakla birlikte bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi (Tablo-11,12). Sonuçta GDM'li annelerin kordon kanındaki düşük ghrelin seviyeleri ve daha kilolu bebeklere sahip olmaları, insülin tedavisi alan gruptan kaynaklanmaktadır.



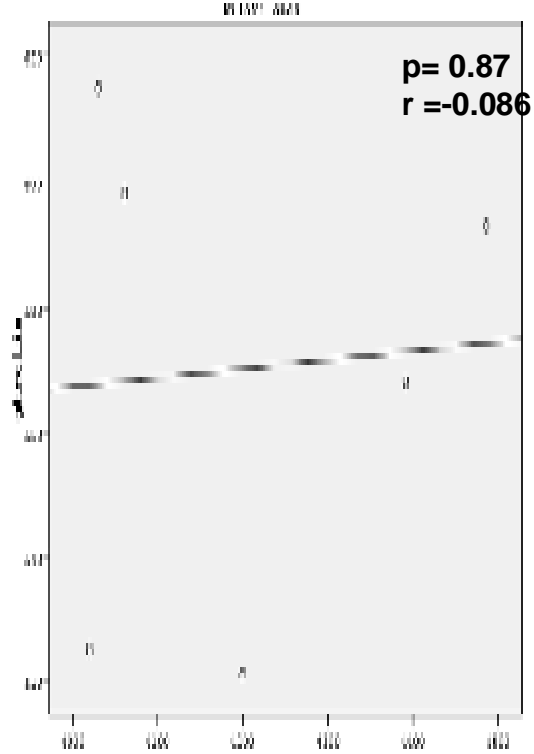
Şekil-1: GDM'li ve kontrol grubu tüm hastaların kordon kanındaki ghrelin düzeyi ile bebek kilosu arasındaki korelasyon.



Şekil-2:GDM'li ve kontrol grubu anne kordon kanlarındaki ghrelin düzeyi ile bebek kiloları arasındaki korelasyonun ayrı ayrı grafikleri.

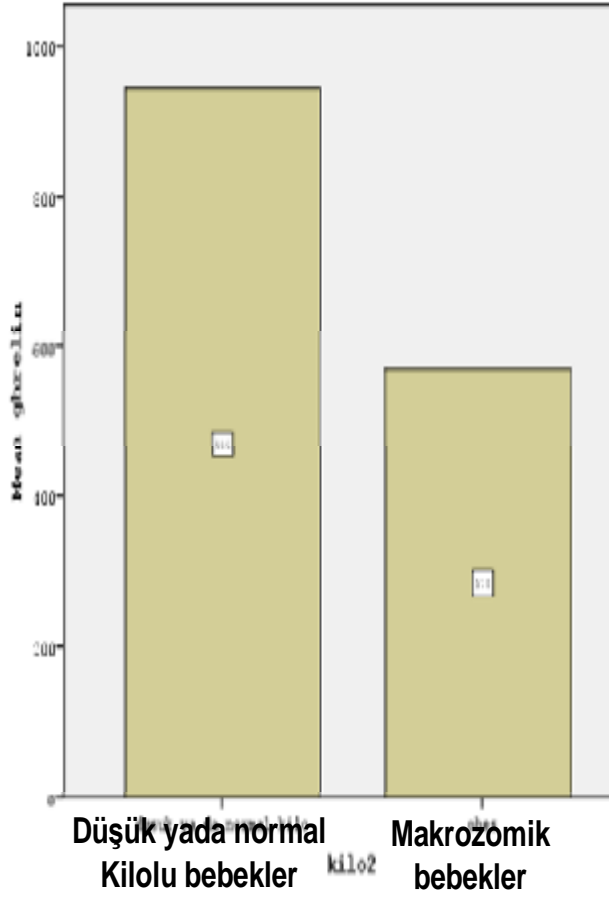


Normal ve düşük kilolu bebekler



Makrozomik bebekler

Şekil-3: Her iki gruptaki hastaların 4000 gr ve üzeri (Makrozomik bebek) ile 3999 gr ve altı bebeklerin kordon kanında ghrelin düzeyleri. 4000 gr'ın altında doğan bebeklerin göbek kordonunda tespit edilen ghrelin düzeylerinin doğum kilosu ile olan ters korelasyon makrozomik bebeklerin kordon kanında gözlenmemiştir.



Şekil-4: Bebek kiloları ile ghrelin düzeyleri arasındaki ilişki. Bebek kiloları ile ghrelin düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında makrozomik bebeklerde ghrelin düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulundu.

GDM'li annelerin doğumlarında sezeryan oranı %71.7, kontrol grubunda ise %53.3 idi. GDM'li annelerde sezeryan oranları anlamlı olarak daha fazla idi. Sezeryan ile doğum yapmış GDM'li anneler ile normal doğum yapmış GDM'li annelerin kordon kanındaki ghrelin düzeyleri benzer idi. Kontrol grubu annelerin ise, kordon kanındaki ghrelin düzeyleri normal doğum yapan annelerden anlamlı olarak daha azdı (Tablo-10).

Sezeryan veya normal doğum yapan bebeklerin kordon kanlarındaki ghrelin düzeyleri ile bebek kiloları arasındaki ters korelasyon her iki grupta anlamlı olarak tespit edildi (Şekil-5 ve 6).

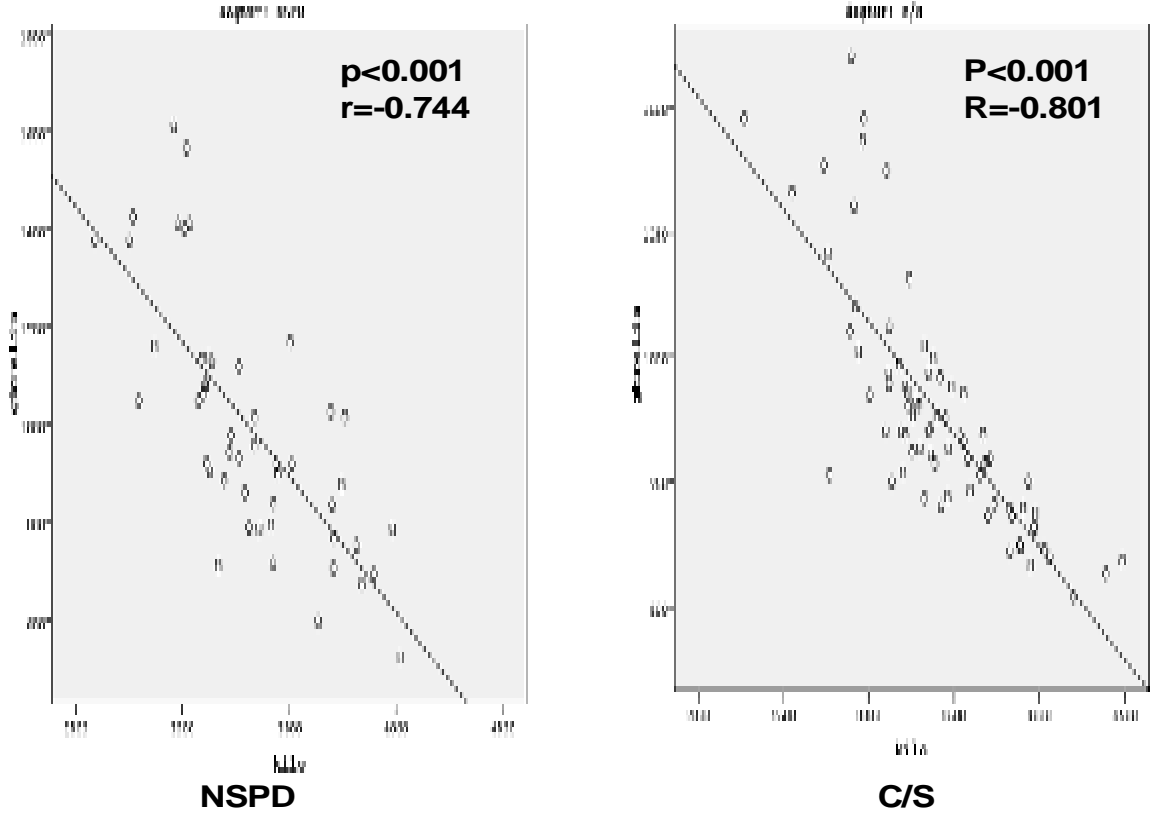
Sezeryan nedenleri her iki grupta da benzerdi. En sık endikasyon nedeni eski sezeryan (c/s) idi. GDM’li annelerin sezeryan nedenleri eski c/s %41.9, BPU (Baş pelvis uyumsuzluğu) %27.9, elektif c/s %16.3, ilerlemeyen travay %9.3, fetal distres %4.7 idi. Kontrol grubundaki annelerin sezeryan nedenleri ise en sık eski c/s operasyonu %39.2, elektif c/s %36.4, ilerlemeyen travay ve makat prezentasyonu dolayısıyla %15.6’şar, BPU %5, fetal distres %3.2 idi. Doğum türüne göre kıyasladığımızda sezeryan olan GDM’li anneler ile normal doğum yapan GDM’li annelerin kordon kanındaki ghrelin düzeyleri benzerdi. Kontrol grubunda ise sezeryan ile doğum yapan annelerin kordon kanındaki ghrelin düzeyleri, normal doğum yapan annelerden anlamlı olarak daha düşük idi (Tablo 13-14).

	C/S	NSPD	P
Ghrelin pg/dl	891±246	983±247	0.02

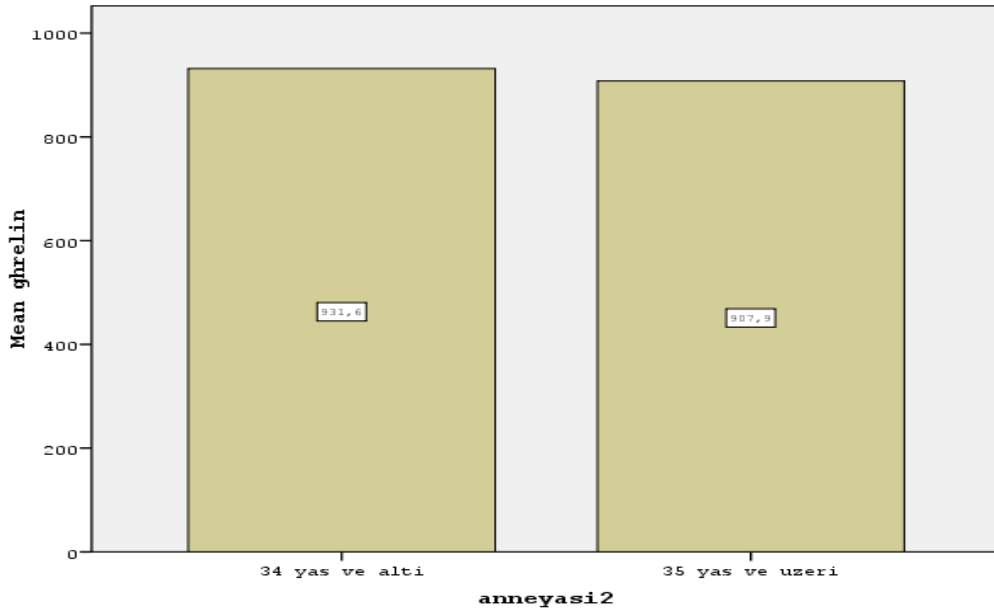
	35 yaş altı	35 yaş üstü	P
Ghrelin pg/dl	941,63 ± 253	913,87 ± 257	0.69

	Kız	Erkek	P
Ghrelin pg/dl	928,85 ± 237	927,72 ± 242	0.87

Tablo 10: Doğum türü (c/s ve NSPD), Anne yaşı (35 yaş altı ve üstü), Bebek cinsiyeti ile ghrelin düzeyleri arasındaki ilişki

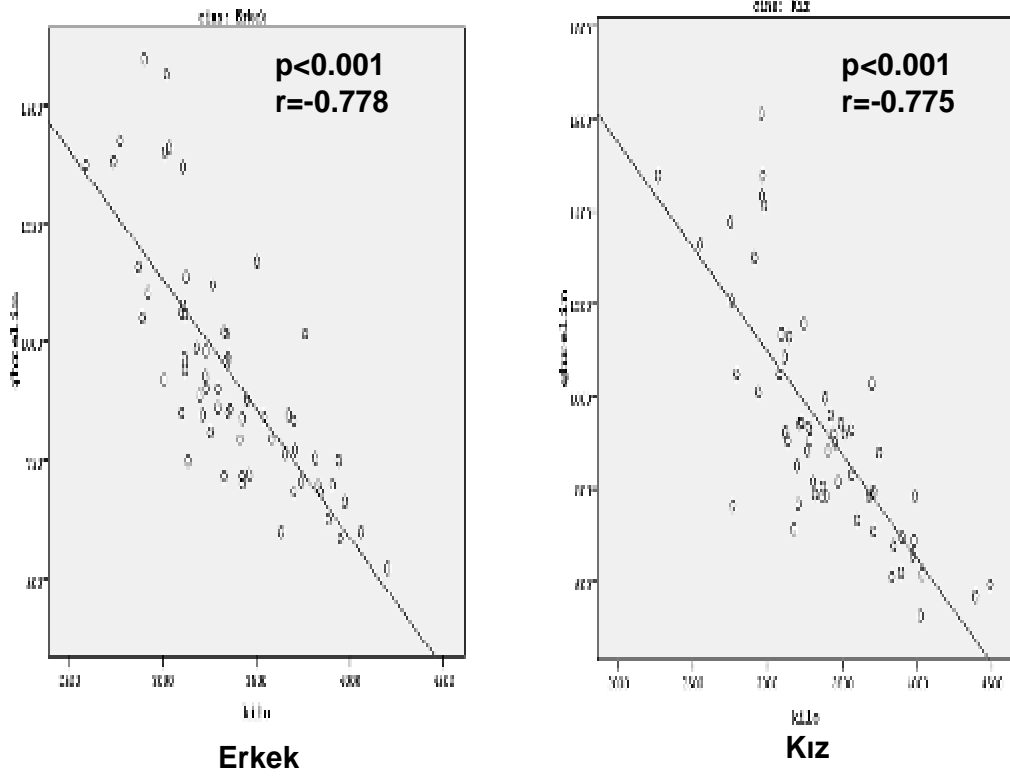


Şekil-5: Doğum türüne (c/s ve NSPD) göre ghrelin



Şekil-6: Anne yaşına göre ghrelin düzeyleri. Anne yaşına göre ghrelin düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark yoktur.

Her iki gruptaki annelerin bebek cinsiyetleride benzer olup erkek bebeklerin oranı GDM'li annelerde %50, kontrol grubu annelerde %52.1 idi. Her iki gruptaki ghrelin düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo-10 ve Şekil-7).



Şekil-7: Cinsiyete göre kordon kanındaki ghrelin düzeyleri

GDM'li annelerin %30'u insülin, %70'i diyet tedavisi almakta idi. İnsülin tedavisi alan annelerin, kontrol grubu ve diyet tedavisi alan annelere göre kordon kanında ghrelin düzeyleri daha düşük idi. Diyet tedavisi alan anneler ise, kontrol grubuna göre ghrelin düzeyleri daha düşük olmasına rağmen bu anlamlı değildi (Tablo-11 ve Şekil-8).

	İnsülin Tedavisi	Kontrol	P
Ghrelin pg/dl	795 ± 264	975±237	0.01

	Diyet tedavisi	İnsülin tedavisi	P
Ghrelin g/dl	920 ± 243	795 ± 264	0.02

	Diyet Tedavisi	Kontrol	P
Ghrelin pg/dl	920 ± 243	975±237	0.18

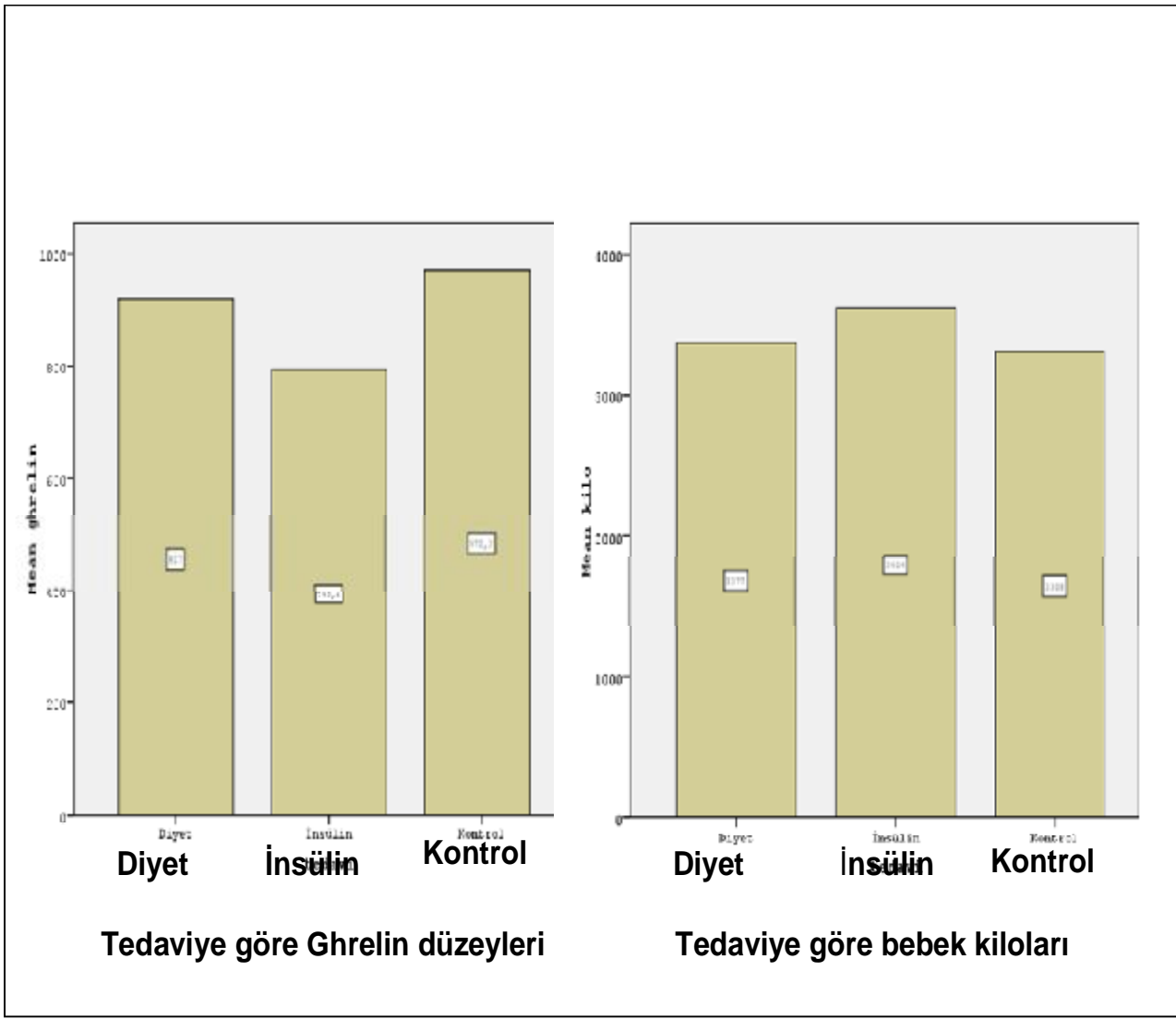
Tablo-11: GDM'li annelerde İnsülin ve diyet tedavisi alan anneler ile kontrol grubunun ve GDM'li annelerin diyet alan ve insülin tedavisi alan gruplarının kordon kanlarındaki ghrelin düzeyleri.

	İnsülin tedavisi	Kontrol	p
Bebek kilosu (gr)	3502 ±276	3301±373	0.03

	Diyet tedavisi	İnsülin tedavisi	p
Bebek kilosu (gr)	3411±238	3502 ±276	0.04

	Diyet tedavisi	Kontrol	p
Bebek kilosu (gr)	3411±238	3301±373	0.06

Tablo-12:GDM dolayı insülin tedavisi ve diyet tedavisi alan grup annelerin kordon kanı ghrelin düzeyleri ve bebek kiloları ile kontrol grubu annelerin bebek kiloları.



Şekil-8: Diyet veya insülin tedavisi alan anneler ve kontrol grubu annelerin kordon kanındaki ghrelin düzeyleri ve bebek kilolarının ayrı ayrı karşılaştırılması.

	C/S	NSPD	P
Ghrelin pg/dl	855±211	903±241	0.06

Tablo-13: GDM'li annelerin doğum türüne göre Ghrelin düzeyleri.

	C/S	NSPD	P
Ghrelin pg/dl	942±218	1088±278	0.01

Tablo-14: Kontrol grubu annelerin doğum türüne göre Ghrelin düzeyleri.

TARTIŞMA

Ghrelinin hem büyüme hormonu üzerinden hemde oreksijenik (iştah arttırıcı) etkisi ile metabolizmada rol oynadığı 2001 yılından beri bilinmektedir (84-90). Yapılan çalışmalarda kordon kanında ghrelin düzeylerinin, yetişkinlere göre iki kat daha fazla olması, fetal hayatta ve yenidoğan döneminde ghrelinin etkili bir hormon olabileceğini göstermektedir (120,121). Ayrıca, yenidoğan döneminde doğum ağırlığı farklı olan bebeklerin ghrelin düzeyleri ve bu hormonun neonatal glukoz ve insülin ilişkisi konusundaki bilgilerin sınırlı olması, bu konuda araştırma gerekliliğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda, GDM'li annelerden doğan bebeklerin doğum sonrası kordon kanları ile sağlıklı annelerden doğan bebeklerin kordon kanlarında ghrelin konsantrasyonları ile birlikte bebek kilolarının karşılaştırmaları yapılmıştır ve bu literatürdeki ilk çalışmadır.

Doğum sonrası kordon kanında ghrelin konsantrasyonu ile doğum ağırlığı arasında ters bir korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar vardır (122). Yine düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kordon kanında ghrelin ile doğum kilosu karşılaştırma çalışması, sigara içen anne bebeklerinin kordon kanında ghrelin ölçümleri ile bebek kilolarının karşılaştırıldığı çalışmalarda; bebek kilosu ve ghrelin konsantrasyonları arasında ters bir korelasyon gösterilmiştir (123,124). Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde doğum sonrası kordon kanında ghrelin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Sigara içen anne bebeklerinde ise ghrelin düzeyleri yine yüksek ölçülmüştür. Genel olarak baktığımız zaman doğum sonrası kilo ile ghrelin düzeyleri arasında zıt bir korelasyon vardır. Bunlardan farklı olarak doğum sonrası kordon kanında ghrelin düzeyleri ile ağırlık arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösteren çalışma da bulunmaktadır (125). Literatürde bu konuda kesin bir veri yoktur ve bu ilişkiyi gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda hem GDM'li hastalarda hemde kontrol grubunda kordon kanında ghrelin düzeyleri ile bebek kilosu arasında ters bir korelasyon saptanmıştır. Ghrelinin, GDM'li anne bebeklerinin kilo alımında primer gelişmeyi etkileyen yada patogenezinde rol alan bir hormon olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda; kan şekeri regülasyonu optimal sağlanmış GDM'li anne bebekleri ile kontrol grubundaki bebek kiloları değerlendirilmiştir. GDM'li anne bebeklerinde

kilo artışı anlamlı olarak daha fazla olmakla beraber büyük çoğunluğu normal sınırlarda yer almakta idi. Her iki grupta da bebek kiloları ile ghrelin düzeyleri arasında ters bir ilişki gözlemledik. Yapılan çalışmalarda ghrelinin kilo alımındaki rolü growth hormon üzerinden santral olarak gelişmeyi sağlamaktadır (110,126,127). İntrauterin dönemde fetus gelişiminde, fetal insulin, fetal glukoz ve IGF-1 en önemli rolü oynamaktadır (3). Yapılan çalışmalara rağmen ghrelin düzeyleri ile glukoz metabolizması, insülin ve IGF-1 düzeyleri arasında etkileşimler hala gizemini korumaktadır. Bazı çalışmalarda ghrelin düzeyleri ile IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2, insülin, leptin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (115,117,127-129). Bazı çalışmalarda ise IGFBP-1 ile ghrelin arasında doğru korelasyon gösterilmiştir (130). Yine bir başka çalışmada ghrelin ile IGF-1 arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (107). Fetal kandaki glukoz artışına yanıt olarak, insülin ve IGF-1 artışı fetal büyümeyi uyarmakta ve makrozomik bebek gelişime neden olabilmektedir (3). Literatürde bazı çalışmalar ghrelinin bu noktada insülin ve IGF-1 düzeylerini etkileyerek intrauterin fetal gelişimi arttırdığını gösterebilir bu konu kesin değildir (115,117,128,129). Ekstrauterin yaşamda ghrelin düzeyleri ile kilo alımı arasındaki ters korelasyon, bebeğin adaptasyonu için olabilir. Keza bu konuda yapılan çalışmalar, kordon kanındaki ghrelin seviyeleri ve yenidoğan dönemindeki ghrelin düzeyleri ile ilk iki yıl içindeki kilo alımı arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir (130,131). Bizim çalışmamızda göreceli olarak daha kilolu GDM'li bebeklerin düşük ghrelin seviyelerinin, kontrol grubunda ise göreceli olarak daha yüksek ghrelin düzeyleri; ekstrauterin dönemde ghrelinin özellikle oreksijenik (iştah arttırıcı) etkisinin, adaptasyonun bir parçası olarak değerlendirilebilir. Ghrelin, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde iştahı arttırarak daha çok besin alımını, kilolu bebeklerde ise muhtemelen iştahı azaltarak etkili olabileceği düşünülebilir. Bu şekilde yüksek ghrelin düzeyleri iştahı ve emmeyi arttırıcı etkisi ile kilo artışında bir katalizör olarak rol alıyor olabilir. Doğum sonrası ghrelinin yenidoğan döneminde kilo alımını düzenlemede bir hazırlayıcı rol oynadığını gösteren bir çalışmada SGA'lı bebeklerin ghrelin düzeyleri oldukça yüksek bulunmuştur (116). Bu durum bebeğin ekstrauterin yaşamın ilk döneminde kilo alımını, merkezi olarak büyüme hormonu üzerinden iştahı ve emmeyi arttırıcı etkisi ile olabileceğini düşündürmektedir. SGA'lı bebeklerde yüksek olan ghrelinin, makrozomik bebeklerde düşük olması beklenen bir bulgu gibi durmaktadır. Ghrelin düzeyleri ile bebek kiloları arasında ilişkiyi gösteren yeni

çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine preeklampsili anne bebeklerinde fetal gelişim geriliğinde ghrelinin rolü olabileceği düşünülebilir ve bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda insülin tedavisi alan GDM'li annelerin kordon kanında ghrelin düzeylerinin doğum sonrası düşük bulunması, gebeliğin son döneminde ghrelinin büyümeyi sınırlayıcı etkisi ile ilişkili olabilir. Böylelikle bebek çok fazla kilo aldığıında bunu sınırlayıcı olarak ghrelinin düştüğü düşünülebilir.

İnsülin veya diyet tedavisi alan GDM'li gruplar ile kontrol grubu karşılaştırıldığı zaman, GDM'li hastalarda kordon kanındaki ghrelin düzeylerinin düşüklüğü ve bebek kilolarının anlamlı olarak daha fazla oluşu, insülin tedavisi alan gruptan kaynaklanmaktadır. İnsülin tedavisi alan annelerin, insülin rezistansına bağlı anne glukoz regülasyonunun daha zor oluşu, bebeğin intrauterin yaşamda daha yüksek glukoz düzeyleri ile etkilenmesi ve bebeğin daha fazla kilo alımına neden olmaktadır. Diyet tedavisi alan GDM'liler ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu. Buda diyet tedavisi ile anne kan glukoz düzeylerinin ve dolayısı ile fetal glukoz regülasyonunu daha iyi regüle edilebilmesinden ya da buradaki patolojinin daha hafif olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda bebek kilolarını üçlü gruplama (düşük-normal-yüksek ağırlıklı) yaptığımızda yüksek doğum ağırlıklı bebekler ile normal kilodaki bebekler arasında ghrelin düzeyleri arasında ters ilişki mevcuttur. Düşük doğum kilolu sadece bir olgu olması nedeniyle düşük kilolu bebeklerin kordon kanı ile normal ve makrozomik bebeklerin kordon kanındaki ghrelin düzeyleri arasındaki fark anlamlı değildir.

GDM'li annelerde sezeryan oranları kontrol grubundan daha fazlaydı. Her iki grupta sezeryan en fazla nedeni annenin eski c/s oluşu idi. Baş pelvis uygunsuzluğu dolayı yapılan sezeryanlar, her iki gruptada benzer oranlarda idi. Çalışmamızda GDM'li annelerin kan glukoz değerlerinin muhtemelen optimal olarak sağlanması dolayısıyla, makrozomik bebek sayısı fazla değildi. Gelecekte, tedavi almamış veya yetersiz tedavi görmüş GDM'li annelerin kordon kanındaki ghrelin düzeylerine bakılması bu konuda daha fazla bilgi verebilir. Bu konuda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, her iki gruptaki sezeryan ile doğum yapan annelerin kordon kanındaki ghrelin düzeyleri normal doğum yapan annelere oranla daha düşük bulundu. Bu konuda yapılan çalışmaların bazılarında c/s olan gebelerin, normal spontan doğum yapan gebelerin kordon kanındaki ghrelin düzeylerinden daha düşük olduğunu göstermiştir (132). Bunun yanısıra bir başka çalışmada böyle bir ilişki saptanmamıştır (133). Bu konuda daha detaylı çalışmalar yapılması gerekmektedir. Kontrol grubu annelerin kordon kanındaki ghrelin düzeyleri sezeryan olan grupta, normal doğum yapan gruba göre daha düşük düzeyde saptandı. GDM'li annelerin kordon kanındaki ghrelin düzeyleri ile doğum türü arasında anlamlı bir fark yoktu. Çalışmamızda, ghrelin düzeylerinin annenin yaşı, annenin doğum sayısı, bebeğin cinsiyeti ile direk ilişkisi izlenmemiştir.

Sonuç olarak, diğer çalışmalarında göz önüne aldığımızda kord kanındaki ghrelin büyüme hormonu stimulatörü ve iştah arttırıcı etki ettiği düşünülmektedir. Ghrelinin kordon kanındaki yüksekliği yenidoğan döneminde hipoglisemiye önleyici etkisi ile fizyolojik bir rol oynayabilir ve böylece büyümede ara basamaklarda rol alabilir. Yapılan çalışmalarda yenidoğan dönemindeki ghrelin düzeylerinin ilk iki yaşta daha fazla kilo alımı ile ilişkili olduğunun göstermesi bunu desteklemektedir. Büyüme ve gelişme üzerine etkileri yadsınamaz olan ghrelinin, intrauterin gelişme geriliği, kan şekeri regülasyonu yapılmamış GDM makrozomik fetuslarda, kordon kanında ghrelin seviyelerine bakılacak yeni çalışmalar, ghrelinin fetal büyümedeki fizyolojik rolünü aydınlatmak açısından yarar sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Gerardo FS, Hector E, Tamez P. Diabetes and pregnancy. Arch Med Res. 2005;36:291-9.
2. Mc Farland MB, Langer O, Fazoni E, et al. Antropometric and body composition differces in large for gestational age, but not appropriate for gestational age infants of mothers with and without diabetes mellitus. J Soc Gynecol Invest. 2000;7:231-7.
3. Verhaughe J, Van Bree B, Van Herck E, et al. C-peptide, insulin like growth factor-1 and 2, and insulin like growth factor binding protein-1 in umblical cord serum: Correlations with birthweight. Am J Obstet Gynecol. 1993;89:161-9
4. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999; 402: 656-660.
5. Bowers CY. Unnatural growth hormone rleasing peptide begets natural ghrelin. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:1464-9.
6. Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al. Ghrelin, A novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. Endocrinology 2000; 141: 4255-61.
7. Korbonits M, Kojima M, Kangawa K, et al. Presence of ghrelin in normal and adenomatous human pituitary. Endocrine 2001; 14: 101-4.
8. Gualillo O, Caminos J, Blanco M, et al. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. Endocrinology 2001; 142: 788-794.
9. Position Statement. Gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2004;27:88-90.
10. World Health Organization Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second Report of the WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Geneva. Tech Report Series 646. WHO, 1980.
11. Myles W, Jenny S, Anand S, et al. Inflammation and glucose intolerance: a prospective study of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2004;27:21-7.

12. Brelje TC, Scharp DW, Lacy PE, Ogren L. Effect of homologous placental lactogens, prolactins, and growth hormones on islet B-cell division and insulin secretion in rat, mouse, and human islets: implication for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy. *Endocrinology*. 1993;132:879-887.
13. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 2005;115:485-91.
14. Yamashita H, Shao J, Friedman JE. Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol*. 2000;43:87-98
15. Handwerger HD, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13:343-56.
16. Friedman JE, Ishizuka T, Shao J, et al. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes*. 1999;48:1807-14.
17. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes*. 2002;51:2207-13.
18. Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Hancock JA, Golichowski AM. Multiple defects in the adipocyte glucose transport system cause cellular insulin resistance in gestational diabetes. Heterogeneity in the number and a novel abnormality in subcellular localization of GLUT4 glucose transporters. *Diabetes*. 1993;42:1773-85.
19. Hilesma V, Suhonen L, Teramo K. Glycaemic control is associated with preeclampsia but not with pregnancy induce hypertension in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2000;43:1534-40.

20. Montoro MN, Kjos SL, Chandler M, Peters RK, et al. Insulin resistance and preeclampsia in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2005;28:1995-2000.
21. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, et al. Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes. Utility of early postpartum glucose tolerance testing 1995;44:586-91.
22. Curet LB, Tsao FH, Zackman RD, et al. Phosphatidylglycerol, Lecithin/Sphingomyelin ratio and respiratory distress syndrome in diabetic and non-diabetic pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet*. 1989;30:105-9.
23. Lin C, River J, River P, et al. Good diabetic control early in pregnancy and favorable fetal outcome. *Obstet Gynecol*. 1986;4367:51-7.
24. Dudley DK, Black DM. Reliability of lecithin/sphingomyelin ratios in diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1985;66:521-4.
25. Farrel PM, Engle JM, Curet LB, et al. Saturated phospholipids in amniotic fluid of normal and diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1985;64:77-9.
26. Mimouni F, Miodovnik M, Whitsett JA, et al. Respiratory distress syndrome in infants of diabetic mothers in the 1980's: No direct adverse effect of maternal diabetes with modern management. *Obstet Gynecol* 1987;69:191-9.
27. Fadel HE, Saad SA, Nelson GH, Davis HC. Effect of maternal-fetal disorders of Lung maturation. *Diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol*, 1986;155:544-60.
28. Lemons JA, Vargas P, Delaney JJ. Infant of the diabetic mother. Review of 225 Cases. *Obstet Gynecol*. 1981;57:187-90
29. Persson B, Gentz J. Neuropsychological outcome. *Acta Paediatr Scand*. 1984;73:349-356.

30. Widness JA, Susa JB, Garcia JF, et al. Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin in infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus fetuses. *J Clin Invest.* 1981;67:637-45.
31. Stevenson DK, Ostrander CR, Cohen RS, et al. Pulmonary excretion of carbon monoxide in the human infant as an index of bilirubin production. *Eur J Pediatr.* 1981;137:255-60.
32. Jahrig D, Jahrig K, Stiete S, Beyersdorff E, Poser H, Hopp H. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand*,1989;360:101-11.
33. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and child intelligence. *N Engl J Med.* 1991;325:911-20.
34. Green OG, Winter RS, Depp R, et al. Fuel-mediated teratogenesis: Prospective correlations between anthropometric development in childhood and antepartum maternal metabolism. *Clin Res.* 1987.35:657-9.
35. Hadden DR, Byrne E, Trotter I, et al. Physical and psychological health of children of type I (insulin-dependent) diabetic mothers. *Diabetologia.* 1984.26:250-61.
36. Connell FA, Wadheim C, Emanuel I. Diabetes in pregnancy: a Population based study of incidence. Referral for care, and perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151:598-611.
37. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, et al. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital malformations in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med.* 1981;304:1331-4.
38. Ylinene K, Aula P, Stenman UH, et al. Increased risk of minor and major fetal malformations in diabetics with high hemoglobin A1c in early pregnancy. *Br Med J.* 1984. 289:345-6.

39. Fuhrman K, Reiher H, Semmler K, et al. The effect of intensified conventional insulin therapy before and during pregnancy on the malformation rate in offspring of diabetic mothers. *Exp Clin Endocrinol*. 1984. 83:173-76.
40. Kitzmiller JL, McCoy DL, Gin G, et al. A regional perinatal program to prevent congenital anomalies in infants of diabetic mothers. CV Mosby: Society for gynecological investigation meeting. Toronto, Canada (Abstract 67), 1986.
41. Lin CK, Kuo PL, Lin JK, Yau KI, Chang HS, et al. Clinical analysis of infants of diabetic mothers. *Acta Pediatr Sin*. 1989. 30:233-36.
42. Reller MD, Reginald CT, Meyer RA, et al. Relationship of prospective diabetes control in pregnancy to neonatal cardiorespiratory function. *J Pediatr*. 1985;106:86-90
43. Breitwieser JA, Meyer RA, Sperling MA, et al. Cardiac septal hypertrophy in hyperinsulinemic infants. *J pediatr*. 1980;96:535-38.
44. Veille JC. Interventricular septal thickness in fetuses of diabetic mothers. *Obstet Gynecol*. 1992;79:51-4,
45. Kleinman CS, Copel JA, Pihu G, et al. The role of fetal echocardiography in the management of the pregnant diabetic. *Pediatr Res*. 1986;20:370-5.
46. Damn P, Molsted-Pedersen L. Significant decrease in congenital malformations in newborn infants of an unselected population of diabetic women. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161:1163-8.
47. Bjork O, Persson B. Villous structure in different parts of the cotyledon in placentas of insulin dependent diabetic women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1981;3:37-40.
48. Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, et al. Direct association of maternal glysemic control with fetal erythropoietin in diabetic pregnancy. *Pediatr Res*. 1987;21:349-54.

49. Teramo KA, Widness JA, Clemons GK, et al: Amniotic fluid erythropoietin in high risk pregnancies. *Pediatr Res.* 1985;19:164-6.
50. Olofsson P, Sjoberg NO, Solum T, Svenningsen NW. Changing panorama of perinatal and infant mortality in diabetic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1984;63:467-78
51. Roberts AB, Pattison NS. Pregnancy in women with diabetes mellitus, twenty years experience 1968-1987. *N Z Med J.* 1990;103:211-30.
52. Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN. Blood glucose monitoring in gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1996;334:598-9
53. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998;152:249-54
54. Lindsay RS, Hanson RL, Bennett PH, Knowler WC. Secular trends in birth weight, BMI, and diabetes in the offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care.* 2000;23:1249-54.
55. Pettit DJ, Nelson RG, Saad MF, Bennett PH, Knowler WC. Diabetes and obesity in the offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *Diabetes Care.* 1993;16:310-4.
56. Landon MB. Obstetric management of pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol.* 2000;43:65-74.
57. Franz MJ. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care.* 2002;25:148-98.
58. Jovanovic L Nutrition and pregnancy. The link between dietary intake and diabetes. *Curr Diab Rep.* 2004;4:266-72.

59. Fernandez C. Gestational Diabetes Mellitus Anonymous Diabetes Care. Jan, Health & Medica Comp. 2004;27:12-6.
60. Veciana M. Glucose monitoring in women with insulin-requiring gestational diabetes mellitus. Diabetes Metab Rev. 1998;14:25-30.
61. Durak EP, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Physical and glyceimic responses of women with gestational diabetes to a moderately intense exercise program. Diabetes Educ. 1990;16:309-12.
62. Mulford MI, Jovanovic L, Peterson CM. Alternative therapies for the management of gestational diabetes. Clin Perinatol. 1993;20:619-34.
63. Jovanovic L. Continuous glucose monitoring during pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus. Curr Diab Rep. 2001;1:82-5.
64. Langer O. Maternal glyceimic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 1998;21:91-8.
65. Ailen S. Gestational diabetes. A review of the treatment options. Treat Endocrinol. 2003;2:357-65.
66. Smoak IW. Embryopathic effects of the oral hypoglycemic agent chlorpropamide in cultured mouse embryos. Am J Obstet Gynecol. 1993; 169:409-14.
67. Elliott BD, Schenker S, Langer O, Johnson R, Prihoda T. Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: a model of human placental drug transfer. Am J Obstet Gynecol. 1994;171:653-60.
68. Piacquadio K, Hollingsworth DR, Murphy H. Effects of in-utero exposure to oral hypoglycaemic drugs. Lancet. 1991;338:866-9.

69. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2000;343: 1134-8.
70. MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, VandenHof M. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:659-62.
71. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Kjos SL. The accuracy of intrapartum ultrasonographic fetal weight estimation in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:503-6.
72. Jovanovic L. Glucose and insulin requirements during labor and delivery: the case for normoglycemia in pregnancies complicated by diabetes. *Endocr Pract.* 2004;10:40-4.
73. Yogeve L , Langer O Recurrence of gestational diabetes: pregnancy outcome and birth weight diversity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;15:56-60.
74. Peters RK, Kjos SL, Xiang A, Buchanan TA. Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus *Lancet.* 1996;347:227-30.
75. Damm P, Kuhl C, Bertelsen A, Molsted-Pedersen L. Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:607-16.
76. O'Sullivan JB, Diabetes mellitus after GDM .*Diabetes.* 1991;40:131-5.
77. Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med.* 2000;17:507-11.

78. Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, Vestergaard H, et al. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-term follow-up in a Danish population. *Diabetes Care*. 2004;27:1194-9.
79. Ferber KM, Keller E, Albert ED, Ziegler AG. Predictive value of human leukocyte antigen class II typing for the development of islet autoantibodies and insulin-dependent diabetes postpartum in women with gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2342-8.
80. Kim C, Newton KM, Knopp RH Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2002;25: 1862-8.
81. Lapolla A, Dalfrà MG, Lencioni C, Di Cianni G. Epidemiology of diabetes in pregnancy: a review of Italian data. *Diabetes Nutr Metab*. 2004;17:358-67.
82. Kratzsch J, Hockel M, Kiess W. Leptin and pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2000;12:501-5.
83. Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, et al. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett* 2000; 486: 213-6.
84. Tolle V, Zizzari P, Tomasetto C, Rio MC, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. In vivo and in vitro effects of ghrelin/motilin-related peptide on growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology* 2001;73:54-61.
85. Wren AM, Small CJ, Ward HL, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology*. 2000;141:4325-8.
86. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4908-11.
87. Tschöp M, Smiley D, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-13.

88. Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409: 194-8.
89. Tschöp M, Weyer C, Tataranni A, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707-9.
90. Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004; 144: 36-42.
91. Cummings E, Purnell JQ, Frayo SR, et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50: 1714-9.
92. Tokunaga K, Fukushima M, Kemnitz JW, Bray GA. Comparison of ventromedial and paraventricular lesions in rats that become obese. *Am J Physiol* 1986; 251: 1121-7.
93. Wanden Pol AN. Lateral hypothalamic damage and body weight regulation: a role of gender, diet and lesion placement. *Am J Physiol*. 1982; 243: 265-74.
94. Clark JT, Karla PS, Crowley WR, Karla SP. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behaviour in rats. *Endocrinology*. 1984; 115: 427-9.
95. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998;92:573-85.
96. Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, et al. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation feeding behavior. *Nature*. 1996; 380: 243-7.
97. Lu D, Willard D, Patel IR, et al. A protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor. *Nature* 1994; 371: 799-802.
98. De Ambrogi M, Volpe S, Tamanini C. Ghrelin. Central and peripheral effects of a novel peptidyl hormone. *Med Sci Monit*. 2003;9:217-24.

99. Hewson AK, Dickson SL. Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats. *J Neuroendocrinol.* 2000;12:1047-9.
100. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, et al. Central nervous system control of food intake. *Nature.* 2000;404:661-71.
101. Janeckova R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology. *Physiol Res* 2001;50:443-59.
102. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5992-5.
103. Gregory JW, Greene SA, Jung RT, et al. Metabolic effects of growth hormone treatment: an early predictor of growth hormone response. *Arch Dis Child* 1993;68:205-9.
104. Clark RG, Jansson JO, Isaksson O, Robinson IC. Intravenous growth hormone: growth responses to patterned infusions in hypophysectomized rats. *J Endocrinol* 1985;104:53-61.
105. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2988-91.
106. Wierup N, Svensson H, Mudler H, Sundler F. The ghrelin cell. A novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept* 2002;107:63-9.
107. Soriano-Guillen L, Barrios V, Chowen J, et al. Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *J Pediatr.* 2004;144:30-5.
108. Chanoine JP, Yeung LP, Wong AC, Birmingham CL. Immunoreactive ghrelin in human cord blood: relation to anthropometry, leptin, and growth hormone. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35:282-6.

109. Broglio F, Arvat E, Benso A, et al. Ghrelin, natural GH produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5083-6.
110. Baker J, Lui JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell.* 2003;75:73-82.
111. LeRoith D. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med.* 1997;336:633-40.
112. Whatmore AJ, Hall CM, Jones J, et al. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. *Clin Endocrinol.* 2003; 59: 649-54.
113. Janssen JA, van der Toorn FM, Hofland LJ, et al. Systemic ghrelin levels in subjects with growth hormone deficiency are not modified by one year of growth hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol.* 2001;145:711-6.
114. Shiya T, Nakazato M, Mizuta M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:240-4.
115. Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, et al. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3997-4000.
116. Farquhar J, Heiman M, Wong ACK, et al. Elevated umbilical cord ghrelin concentrations in small for gestational age neonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4324-7.
117. Caixas A, Bashore C, Nash W, et al. Insulin, unlike food intake, does not suppress ghrelin in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1902-6.
118. Iniguez G, Ong K, Pena V, et al. Fasting and postglucose ghrelin levels in small for gestational age infants: relationships with size and weight gain at one year of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5830-3.
119. Ounsted M, Sleigh G. The infant's self regulation of food intake and weight gain. Difference in metabolic balance after growth constraint or acceleration in utero. *Lancet.* 1975;1:1393-7.

120. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4753-8.
121. Shiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:240-4.
122. Kitamura S, Yokota I, Hosoda H, et al. Ghrelin concentration in cord and neonatal blood: relation to fetal growth and energy balance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5473-7.
123. Shimizu T, Kitamura T, Yoshikawa N, et al. Plasma levels of active ghrelin until 8 weeks after birth in preterm infants: relationship with anthropometric biochemical measures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92:291-2.
124. Bouhours-Nouet N, Boux de Casson F, Rouleau S, Douay O, et al. Maternal and cord blood ghrelin in the pregnancies of smoking mothers: possible markers of nutrient availability for the fetus. *Horm Res*. 2006;66:6-12.
125. Bellone S, Rapa A, Vivenza D, et al. Circulating ghrelin levels in the newborn are positively associated with gestational age. *Clin Endocrinol*. 2004;60:613-7
126. Le Roith D. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med*. 1997;336:663-40.
127. Cotterill AM, Cowell CT, Baxter RC, et al. Regulation of the growth hormone-independent growth factor in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67:882-7.
128. Schaller G, Schmidt A, Pleiner J, et al. Plasma ghrelin concentration are not regulated by glucose or insulin: a double-blind, placebo controlled crossover clamp study. *Diabetes* 2003;52:16-20.
129. Reimer MK, Pacini G, Ahren B. Does-dependent inhibition by ghrelin of insulin secretion in the Mouse. *Endocrinology*. 2003;144:916-21.

130. Leandro G, Vicente B, Julie A et al. Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: Relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *J pediatr.* 2004;144:30-5.

131. James R, Drewentt F, Cheetham T. Low cord ghrelin levels in term infants are associated with slow weight gain over the first 3 months of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3847-50.

132. Bellone S, Rapa A, Vivenza D et al. Circulating ghrelin levels in newborn are not associated to gender, body weight and hormonal parameters but depend on the mode of delivery. *J Endocrinological Investigation.* 2003;26;9-11.

133. Bellone S, Rapa A, Vivenza A et al. Circulating ghrelin levels in the newborn are positively associated with gestational age. *Clinical Endocrinology.* 2004;60;613-7