



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

**GESTASYONEL DİYABETLİ HASTALARDA KROMOGRANİN
A DÜZEYİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR.TÜLAY SEMİZ**

DANIŞMAN: PROF.DR.ÖZER ÖZTEKİN

DENİZLİ 2024



GESTASYONEL DİYABETLİLERDE KROMOGRANİN A DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR.TÜLAY SEMİZ**

DANIŞMAN: PROF.DR.ÖZER ÖZTEKİN

Bu proje Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi 'nin 27.07.2023 tarihili 2023HZDP009 nolu kararı ile bilimsel araştırma projesi olarak desteklenmiştir.

DENİZLİ 2024

ONAY SAYFASI



TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimimde tez olarak sunduğum bu çalışmada, mesleki bilgi ve deneyimlerini paylaşan, tezin her aşamasında büyük emeği geçen hocam sayın Prof.Dr.Özer ÖZTEKİN'e çok teşekkür ederim.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık öğrenimim süresince bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Veysel FENKÇİ'ye, Prof. Dr. Erkan ALATAŞ'a, Prof. Dr. Babür KALELİ'ye, Prof. Dr. Tolga GÜLER'e, Doç. Dr. Cihan KABUKÇU'ya, Doç. Dr. Derya KILIÇ'a, Doç.Dr.Ümit ÇABUŞ'a, Doç.Dr. Özlem KOŞAR CAN'a, Doç. Dr. Soner GÖK'e saygılarımı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Zorlu çalışma koşullarına rağmen hep yanımda olan, desteğini hep hissettiren, her alanda her koşulda bana hep yardımcı olan canım annem Mine Mehtap Semiz ve babam Fahri Semiz'e çok teşekkür ederim.

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım tüm doktor arkadaşlarıma ve hemşire ablalarıma çok teşekkür ederim.

İçindekiler

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜRLER	IV
KISALTMALAR DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
ÖZET	IX
SUMMARY	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. GESTASYONEL DİYABET	2
2.1.1. Risk Faktörleri	3
2.1.2. Tarama Ve Tanı	4
2.1.3. Gebelik Ve Yenidoğan Komplikasyonlar	6
2.1.4. Tedavi	6
2.1.5. Gestasyonel Diyabet Ve Kromogranin A İlişkisi	10
2.1.6. Gestasyonel Diyabette Kromogranin A Neden Yükselir?	14
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	15
4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA	19
6. SONUÇ	22
KAYNAKLAR	23

KISALTMALAR DİZİNİ

ACOG	Amerikan Jinekoloji ve Obstetri birliği
GDM	Gestasyonel diabetes mellitus
T2DM	Tip 2 Diabetes mellitus
KGA/CG A	Kromogranin A
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
HOMA-IR	Homeostatik model of assessment of insulin resistance
ADA	Amerikan diabet association
LGA	Large for gestational age
CDA	Kanada diabet birliği
DM	Diabetes Mellitus
HBA1C	Hemoglobin A1C
BMI	Body mass indeksi
ADPSG	Association of diabetes and pregnancy small grup
CPD	Sefalopelvik distosi
SYA	Serbest yağ asitleri
Hcg	Human koryonik gonadotropin
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormon
HpL	Human Plasental Laktojen

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 GDM TANI KRİTERLERİ (100).....	3
Tablo 2 GDM TARAMA YÖNTEMLERİ(101).....	4
Tablo 3 GEBELİKTE GLİSEMİK HEDEFLER(101).....	7
Tablo 4 Hastaların demografik ve prenatal özellikleri.....	17
Tablo 5 OGTT normal olan ve GDM hastaları arasında KG A düzeyinin karşılaştırılması	17
Tablo 6 OGTT normal olan ve GDM hastaları arasında laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	18

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil 1 KROMOGRANİN A MOLEKÜLER YAPISI (103)</u>	11
<u>Sekil 2 Kromogranin A Hücresel İşlevişi (102)</u>	14



ÖZET

GESTASYONEL DİYABETLİ HASTALARDA KROMOGRANİN A DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Tülay Semiz

Amaç: Gestasyonel diyabet, ilk kez gebelik sırasında saptanan değişik derecelerde glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Sıklığı dünya genelinde gittikçe artış göstermektedir. Hem anne hem de fetus için olumsuz komplikasyonlarla ilişkilidir. Tanıda fikir birliği sağlanamamış olup tek aşamalı veya iki aşamalı oral glukoz tolerans testi kullanılabilmektedir. Yapılan çalışmalarda plazmada bakılan Kromogranin A değerleri ile gestasyonel diyabet arasında korelasyon olduğu,sağlıklı gebelere göre anlamlı yüksek sonuçlar elde edildiği saptanmıştır. Bizde bu çalışmamızda gestasyonel diyabetik gebelerde plazmada Kromogranin A düzeyine bakarak gestasyonel diyabet tanısını koymamıza yardımcı parametre olabilmesini saptayabilmeyi amaçladık.

Materyal-Metod: Çalışmamız prospektif klinik çalışmalar olarak dizayn edilmiş olup; Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne ve Servisine başvuran gebeler arasından seçildi.24-28.haftalarda oral glukoz tolerans testi uygulanan gebeler seçildi. Test sonuçlarına göre gestasyonel diyabet saptanan 30 hasta ve test sonuçları normal olan 30 hastada plazma Kromogranin A ,AST,ALT,ALP,LDH,GGT,HB,HCT,WBC,PLT,NA,K,MG,CL,AKŞ düzeylerine bakıldı. Veriler plazma konsantrasyonları olarak kaydedildi. Veriler SPSS 24.0 (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir. Grup karşılaştırmalarında Man Whitney U test kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmada Student t testi kullanıldı.

Bulgular: Gestasyonel diyabetik hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak serum AST ve LDH değerlerinde anlamlı düzeyde artış izlendi.(p 0,05 p0,10).Gestasyonel diyabetik hasta grubunda serum Kromogranin A düzeyleri ile GDM arasında pozitif bir korelasyon (p 0,178) izlendi.

Sonuç: Bulgularımız GDM’li hasta grubunda anlamlı olarak AST ve LDH düzeylerinin yüksekliği,GDM hasta grubunda ise kromogranin düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermektedir.çalışmadaki hasta kısıtlılığı nedeniyle yeterli sonuca ulaşılamamış olabilir, daha geniş hasta kitlesinde ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel Diabetes Mellitus,Kromogranin A



SUMMARY

EVALUATION OF CHROMOGRANIN A LEVEL IN PATIENT WITH GESTATIONAL DIABETES

Dr.Tülay Semiz

Aim: Gestational diabetes is defined as varying degrees of glucose intolerance disorder first detected during pregnancy. Its frequency is increasing worldwide. It is associated with adverse complications for both mother and fetus. There is no consensus on diagnosis, and a single-stage or two-stage oral glucose tolerance test can be used. Studies have found that there is a correlation between Chromogranin A values measured in plasma and gestational diabetes, and significantly higher results are obtained compared to healthy pregnant women. In this study, we aimed to determine whether the Chromogranin A level in plasma in gestational diabetic pregnant women could be a parameter that helps us diagnose gestational diabetes.

Material-Method: Our study was designed as a prospective clinical study; It was selected among the pregnant women who applied to Pamukkale University Faculty of Medicine Gynecology and Obstetrics Polyclinic and Service. Pregnant women who underwent oral glucose tolerance test at 24-28 weeks were selected. According to the test results, plasma Chromogranin A, AST, ALT, ALP, LDH, GGT, HB, HCT, WBC, PLT, NA, K, MG, CL, FBG levels were measured in 30 patients with gestational diabetes and 30 patients with normal test results. Data were recorded as plasma concentrations. Data were analyzed with the SPSS 24.0 (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) package program. Continuous variables are expressed as mean $\pm$ standard deviation. Man Whitney U test was used for group comparisons. Student's t test was used for comparison between groups.

Results: A statistically significant increase was observed in serum AST and LDH values in the gestational diabetic patient group compared to the control group. (p 0.05 p0.10). A positive correlation between serum Chromogranin A levels and GDM in the gestational diabetic patient group (p 0.178).

Conclusion: Our findings show significantly higher AST and LDH levels in the GDM patient group while Chromogranin levels were not significantly different between the groups. Due to the limited number of patients in the study, adequate results may not have been achieved, and further studies are needed in a larger patient population.

Key Words: Gestational Diabetes Mellitus, Chromogranin A



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diyabet(GDM), daha önce diyabet tanısı konmamış bir kadının hamileliğinin ikinci ve üçüncü trimesterinde yüksek düzeyde kan şekeri düzeyi ile seyreden bir glukoz intoleransı olarak kabul edilir.Bu nedenle ilk kez hamilelik sırasında fark edilen herhangi bir düzeydeki glukoz intoleransı olarak tanımlanabilmektedir.Tüm gebelik vakalarının yaklaşık %7' sinin çeşitli şekillerde GDM ile komplike olduğu bulunmuştur ve bu da yılda 200.000 den fazla vakaya yol açmaktadır (1). Normal gebelikte hiperinsülinemi,insülin direnci ve postprandiyal hiperglisemi görülür çünkü plasentadan kortikotropin salgılatıcı hormon,TNF-a,progesteron,plasental laktojen salınır. Bu durum gebeliğin fetüsün artan glukoz ve aminoasit ihtiyacını dengelemek için hazırlar.Maternal obezite genellikle gestasyonel diyabetle birlikte görülür ,bunun nedeni beyaz yağ dokusunda ve plasentada inflamasyon artışına bağlıdır.

GDM tanısı alan hastaların %10'undan fazlasında postpartum dönemde tip 2 diyabet görülmektedir. GDMli hastaların uzun dönem sonuçları incelendiğinde %70 in üzerinde risk olabildiği görülmektedir.Annede obezite ve yüksek şeker düzeyi yenidoğan ileri dönemlerinde kardiyo-metabolik hastalık ve diyabet gelişimine neden olabilmektedir (2).

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 2014, diyabet tedavisinde egzersiz ve yaşam tarzı değişikliklerinin önemini vurgulamaktadır. Özellikle fiziksel aktivite ve tıbbi beslenme tedavisi konularının önemini vurgulamaktadır (3).

GDM taraması açısından en uygun testin belirlenmesi için tartışmalar dünya genelinde hala sürmektedir.Daha net kanıtlar elde edilene kadar her gebeliği olan hastanın kan şekeri yüksekliği açısından değerlendirilmesi ve yüksek risk bulunan grubun ileri değerlendirmeye alınması önerilmektedir.İki basamaklı test maliyet açısından daha uygun bulunmasına karşın, 24-28.haftalar arasında yapılan tek basamaklı 75 gr glukoz ile OGTT daha kabul edilen yaklaşım olarak bulunmuştur (4-5).

Bu çalışmada gestasyonel diyabetli gebelerde kromogranin A'nın plazma düzeylerini inceleyerek bu parametrenin kontrol ve hasta gruplarındaki değerlerini inceleyerek tanı kriterlerinde kullanılıp kullanılamayacağını belirlemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.GESTASYONEL DİYABET

GDM anne adayındaki pankreatik β -hücrelerindeki artış gösteren insülin ihtiyacını karşılayacak düzeyde insülini salgılayamaması sonucu görülmektedir ve ilk olarak gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde görülen yüksek kan şekeri seviyeleri olarak tanımlanan gestasyonel diabetes mellitus (GDM) en yaygın metabolik bozukluktur (6-9).

GDM prevalansı toplumdaki tip 2 DM prevalansına benzer olmakla birlikte, obezite ve ileri anne yaşı ile birlikte GDM prevalansında artış gözlenmektedir (10). GDM tanısı, gebelerde tedavi gerektiren hastaların belirlenmesinde önemlidir, çünkü tedavi hem gebelik komplikasyonlarını hem de fetüs üzerindeki uzun vadeli etkileri azaltabilir (3).

Gebelik boyunca maternal metabolizmada önemli değişimler izlenmektedir.Öncelikle maternal yağ dokunun artışıyla anabolik değişikliklerle seyrederken, ilerleyen dönemde artan lipoliz, insülinemi , glisemi ,postprandiyal yağ asidi seviyeleriyle birlikte katabolik değişiklikler görülmektedir (5-8).

Plasenta tarafından salgılanan Human Plasental Laktojen, Kortizol, Progesteron, Prolkatin ve Growth Hormon gibi hormonların yanı sıra, gebe kalınan yaş ve kiloya insülin direncinin artışından kaynaklanmaktadır. Gebeliğin ikinci yarısında insülin direncinin üstesinden gelmek için yeterli insülin hormonu üretilmemesi, maternal glikoz intoleransına yol açabilir ve GDM gelişme riskinin artmasına katkıda bulunabilir, bu nedenle bozulmuş beta hücre sekresyonu GDM patofizyolojisinde kritik bir unsurdur (7-10).

Tablo 1GDM TANI KRİTERLERİ (100)

	OgTT	Açlık	1. saat	2. saat	3. saat
ADA*	100 g	95	180	155	140
ACOG*	100 g	105	190	165	145
WHO**	75 g	126	-	140	-
IADPSG**	75 g	92	180	153	-

* GDM tanısı iki ya da daha fazla değerin eşit ya da yüksek olmasına göre konur.
** GDM tanısı bir ya da daha fazla değerin eşit ya da yüksek olmasına göre konur.
GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, ADA: Amerikan Diyabet Derneği, ACOG: Amerikan Jinekoloji-Obstetrisyen Derneği, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IADPSG: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği.

2.1.1.Risk Faktörleri

Anne yaşında artış,ailesel diyabet öyküsü,önceki gebelikte GDM varlığı,makrozomik bebek öyküsü,sigara,obezite,çevresel ve genetik faktörler risk faktörleri arasında yer alır (13).

GDM gelişiminde kalp hastalıkları,polikistik over sendromu,sedanter yaşam önemli rol oynamaktadır.

-Önceki gebelikte GDM öyküsü

- Ailede DM öyküsü

- Gebelik öncesi kilonun ideal vücut ağırlığından $\geq$ %110 olması/
olması veya gebelikte aşırı kilo artışı

- İleri maternal yaş

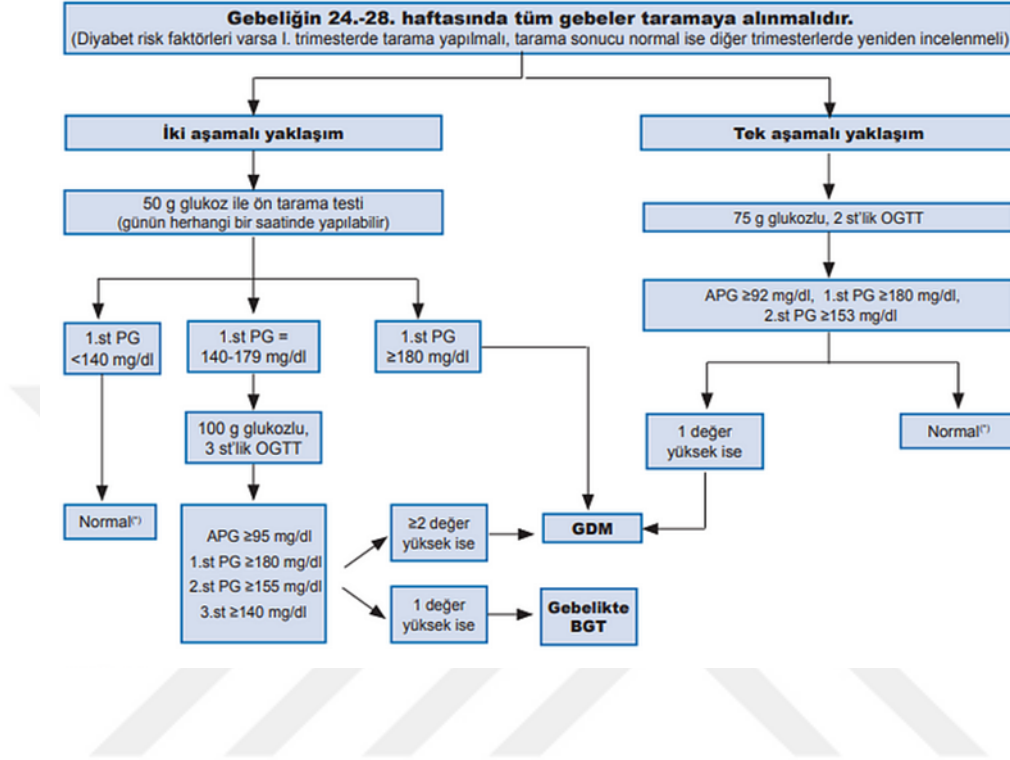
- Öncesinde >4,1 kg bebek doğurulması

- Öncesinde açıklanamayan perinatal kayıp ya da malforme bebek doğurma

- Maternal doğum ağırlığının >4,1 kg ya da <2,7 kg - İlk prenatal vizite glukozüri saptanması

- Metabolik sendrom, polikistik over sendromu,glukokortikoid kullanımı ve hipertansiyon gibi diyabet gelişimi ile ilişkili olabilecek metabolik durumların varlığı (11,12).

Tablo 2: GDM TARAMA YÖNTEMLERİ(101)



2.1.2. Tarama Ve Tanı

Tarama konusunda ortak görüş sağlanamamış olmakla beraber en çok kabul gören iki fikri sıralanacak olursa, ilki gebeleri düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayırıp düşük risk grubunu tarama dışı bırakmak, yüksek risk grubunu ilk trimesterde taramak ve orta risk grubu ile ilk trimesterde tanı konulamayan yüksek risk gruplarını 24-28. haftalarda taramak iken, ikinci görüş ise tüm gebeleri 24-28. haftalarda tararken, yüksek risk faktörü olan hastaları ilk trimesterde taramaktır (13,14,15,16).

Tarama konusundaki bir diğer durum yapılacak tarama testinin tek ya da iki aşamalı yapılmasının belirlenmesi konusundadır. Amerikan Kadın Doğum ve Jinekologlar Derneği(ACOG)a göre iki aşamalı tarama programını önermektedir.

Bu uygulamada ilk olarak 50 g OGTT yapılır. İlk saatte ölçülen serum glukoz değeri 140 mg/dl veya üzerinde ise ikinci adım olarak 100 g OGTT yapılır. Bu testte iki veya daha fazla değer açlık, bir, iki ve üç saatlik kan şekeri değerlerinden yüksekse GDM tanısı konur (14).

Uluslararası Gebelik Ve Diyabet Çalışma Grupları Birliği(IADPSG) ve Amerikan Diyabet Derneği(ADA) ise tek basamaklı 75 gr OGTT tanı testini kullanmaktadır.75 gr OGTT yi takiben açlık,bir ve ikinci saatte bakılan kan glukozu değerlerinden en az birinin yüksek saptanması halinde GDM tanısı konulmaktadır (15-16).

Her iki yöntemin de avantajları ve dezavantajları olmasına rağmen, büyük bir çalışma her iki yöntemin de üstün olmadığı sonucuna varmıştır (17).

İki aşamalı yaklaşım:

İlk olarak 50 g glukoz yüklemesi ile tarama yapılır. Bunu, 1. saat glukozu >140 mg/dl olan hastalarda tanı amaçlı 100 g glukoz ile 3 saatlik bir OGTT izler.

Tek adımlı yaklaşım: Tarama testi yapılmaz. Tanısal test 75 g glukoz ile 2 saatlik OGTT ile gerçekleştirilir. Hastanemizde 75 g OGTT kullanılmaktadır.

Glikoz stres testi: Bu test günün herhangi bir saatinde yapılabilir. Plazma glukoz seviyesi 50 g glukoz verildikten 1 saat sonra değerlendirilir. Eşik değer 140 mg/dl'dir. Hastaların yaklaşık %15'inde OGTT yapılması gerekir. Glikoz yükleme testi pozitif olan kadınlarda GDM tanısı koymak için 100 g veya 75 g OGTT yapılmalıdır. Glikoz yükleme testinde birinci saat plazma glikozunun >180 mg/dl olması GDM tanısı için yeterlidir. Bu durumda OGTT yapılmasına gerek yoktur.

100 g oral glukoz tolerans testi: Bu test sonucunda en az 2 değer yükselmişse tanı konur. Yüksek değerler, Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) veya Carpenter ve Coutan (75 g oral glukoz tolerans testi) tarafından önerilen değerler olarak tanımlanır: Tek bir yüksek değer GDM tanısı koydurur. Yüksek değerler için IADPSG tarafından önerilen değerler kullanılır (21-25). 75 g OGTT, risk altındaki hamile kadınların belirlenmesinde olumsuz sonuçlar açısından 100 g OGTT'ye göre daha uygun, daha iyi tolere edilen ve daha hassas bir testtir.

ACOG, 2013 yılında revize edilen en son kılavuzunda 2 aşamalı bir tarama yaklaşımı önermektedir (26,27).

2.1.3. Gebelik Ve Yenidoğan Komplikasyonlar

Glikoz kontrolü sağlanamaması durumunda polihidramnios, preeklampsi, erken doğum, fetal makrozomi, sezaryen veya müdahaleli doğum, omuz distosisi ve doğum travması, neonatal hiperinsülinemi, hipoglisemi ve neonatal yoğun bakım ünitesine yatış riski gözlenmiştir (20). Tanı testinde yüksek puanlarla körele olduğu izlenmiştir. GDM gelişen hastalarda ilerleyen dönemde diyabetin kalıcı formları olan tip 1 DM, tip 2 DM, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık gelişebildiği bildirilmektedir (18). Bu etkilerinin yanısıra anne ve yenidoğan hastaneye yatış sürelerinde artışa neden olmaktadır.

2.1.4. Tedavi

Maternal ve neonatal morbidite ve mortaliteyi önlemek için en önemli amaç glisemik kontrolü sağlamaktır. Uygun tedavi ile perinatal sonuç olarak sık gözlenilen makrozomi ve preeklampsi oranının ciddi oranda azaltılabildiği gözlenmiştir (28,29).

Gebelikte glisemik kontrol hedefleri açlık plazma glukozu <95 mg/dl, tokluk kan glukozu 1. saatte <140 mg/dl ve 2. saatte <120 mg/dl olarak tanımlanmıştır. GDM'nin başlangıç yönetimi diyet değişikliği, kan glukozu takibi ve egzersizi içerir. Yaşam tarzı değişiklikleri ile 2 hafta içinde glisemik hedeflere ulaşılamazsa farmakolojik tedaviye başlanır. Kan şekeri takibi tedavinin değerlendirilmesinde önemlidir. Üç ana öğünden önce açlık glukozu, ilk bir saat içinde tokluk glukozu ve yatmadan önce kendi kendine kan şekeri takibi önerilir (3,30).

Tablo 3:GEBELİKTE GLİSEMİK HEDEFLER(101)

	İnsülin kullanmayan gebe	İnsülin kullanan gebe
A1C	<%6-6.5 (42-48 mmol/mol)	<%6-6.5 (42-48 mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	<95 mg/dl	70-95 mg/dl
1.st PG	<140 mg/dl	110-140 mg/dl
2.st PG	<120 mg/dl	100-120 mg/dl

PG: Plazma glukoz

Diyet Tedavisi

GDM'li gebelerde tıbbi beslenme tedavisi diyetisyenler tarafından sağlanmalıdır. Amaç, anneyi ketozisten koruyarak normoglisemiyi sürdürmek, anne vücut kitle indeksine göre uygun kilo alımı için gerekli enerjiyi sağlamak, fetal ve maternal iyilik halinin sürdürülmesine katkıda bulunmaktır (31). Günlük toplam kalori ideal vücut ağırlığına göre düzenlenir. Klinik uygulamada kadınlar için enerji gereksinimi genellikle 1800-2500 Kcal/gün'dür. Zayıf kadınlarda (BKİ<19,8 kg/m²) 35-40 Kcal/kg/gün, normal kilolu kadınlarda (BKİ:19,8- 29,9 kg/m²) 30-32 Kcal/kg/gün ve fazla kilolu kadınlarda (BKİ≥30 kg/m²) 24-25 Kcal/kg/gün olarak düzenlenmesi önerilmektedir (32). Fizyolojik kortizol salınımı nedeniyle insülin direnci sabahları en yüksek düzeyde olduğundan ve yemek sonrası glikoz öğünde tüketilen karbonhidrat miktarıyla doğrudan ilişkili olduğundan, karbonhidrat enerjisinin çoğunun günün ilerleyen saatlerinde tüketilmesi önerilir. Öğle ve akşam yemeklerinin her biri günlük toplam kalori alımının yaklaşık %30'unu sağlamalıdır. Kalan kaloriler gün boyunca atıştırılabilir olarak tüketilmelidir. Diyet, günde 3 ana öğün ve 2-4 ara öğün şeklinde düzenlenir. Daha küçük porsiyonlar ve daha sık öğünler yemek sonrası glikoz artışlarını azaltır, tokluğu ve uyumu artırır (32). Hamilelik sırasında kilo alımı için öneriler hamilelik öncesi kiloya bağlıdır. Aşırı kilolu kadınların (BMI>29 kg/m²) sadece 7 kg almaları tavsiye edilirken, düşük kilolu kadınlar (BMI <19,8 kg/m²) 18 kg'a kadar alabilirler (33).

Egzersiz

Kas kütlesini artıran egzersiz, doku düzeyinde insülin duyarlılığını artırarak glisemik kontrolü iyileştirir. Bu da hem açlık hem de tokluk glikoz konsantrasyonlarını azaltır. ADA, tıbbi veya obstetrik bir kontrendikasyon yoksa GDM yönetim planının bir parçası olarak haftada 5-7 gün, 30 dakika, orta düzeyde bir egzersiz programı ile aerobik egzersiz (yürüyüş, yüzme vb.) önermektedir (34-35).

İnsülin

Diyet ve egzersizle hedef kan şekeri seviyeleri aşılsa veya fetal karın çevresi 75.persentilden büyükse veya ultrasonda tahmini fetal ağırlık 90. persentilden büyükse tıbbi tedavi önerilir (36).

Toplam günlük insülin dozu gebelik haftasına göre hesaplanır.14-26 İnsülin dozu 27-37. haftalarda 0,8 ünite, 27-37. haftalarda 0,9 ünite, 38. hafta ile doğum arasında 1,0 ünite olarak hesaplanır ve glisemik kontrol sağlanana kadar 2,0 üniteye kadar artırılabilir (37). Ancak pratikte, bazı gebeler glisemik hedeflerden daha düşük veya daha yüksek insülin dozlarına ihtiyaç duyduğundan, bireysel insülin gereksinimleri büyük farklılıklar gösterir. Haftalık insülin dozu ayarlamaları açlık, 1 veya 2 saatlik tokluk glisemik paternlerine göre günde 4 kez yapılır. İnsülin tedavisine başlarken, 24 saatte kg başına 0,3 ünite başlangıç dozu kullanılabilir (38).

Gebelikte kısa etkili insülinlerden Lispro,Aspart vey Regüler İnsülin,orta etkili olarak NPH,uzun etkililerden ise Glarjin veya Detemir kullanılabilir.Lispro ve Aspart uygulandıktan 15 dk sonra etkisini göstermeye başlar.1-2 saat içinde pik yapar ve etki süresi 4-5 saattir. Normal insan insülinine kıyasla, yemek sonrası hipoglisemiye daha az neden oldukları gözlenmiştir.NPH, uygulamadan sonra 30-60 dakika içinde etki eder, 5-7 saatte pik yapar ve etkisini 13-18 saat korur.Glargin ve Detemir 1-3 saat etki eder ve neredeyse 24 saat boyunca etki gösterir (39).

Oral Antidiyabetikler

Oral antidiyabetik ajanların fetal anormalliklere veya fetal ve maternal hipoglisemiye neden olabileceği için gebelikte kontrendike olduğu iyi bilinmesine rağmen, son çalışmalar ışığında metformin ve gliburid güvenli ve kabul edilebilir alternatif farmakolojik tedaviler olarak kabul edilmekte ve tedavide kullanılmaktadır.

İnsan plasental modellerinde yapılan çalışmalar, gliburidin plasentadan geçişinin ihmal edilebilir düzeyde olduğunu göstermiştir (40). Glikoz seviyelerini düşürmede ve olumsuz gebelik sonuçlarını azaltmada gliburidin insüline benzer etkilere sahip olduğu görülmüştür (41,42). Gliburid insülin sekresyonunu artırır ve glukoz toksisitesini kırarak insülin direncini azaltır. Etkisi yaklaşık 4 saat içinde başlar ve 10 saate kadar sürer. Başlangıç dozu sabahları 2,5 mg'dır. Hedef kan glukoz düzeylerine ulaşamazsa doz 5 mg'a çıkarılabilir. 1 hafta sonra akşam dozuna 5 mg eklenir ve hedef seviyelere ulaşılana kadar maksimum doz olan 20 mg/gün 5 mg'lık artışlarla artırılabilir. Bu dozlarla glisemik hedeflere ulaşamazsa, rejime bazal insülin eklenmeli veya oral ajan kesilip insülin tedavisi başlatılmalıdır (43,44). Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, neonatal hipoglisemi ve makrozomi riskinin gliburid ile insülininden daha yüksek olduğunu bulmuştur (45).

Metformin

Metformin plasentayı geçer ve fetal fizyolojiyi doğrudan etkileyebilir. Bununla birlikte, çalışmalar metforminin konjenital anomali insidansını artırmadığını ve GDM tedavisinde insüline benzer gebelik sonuçları sağladığını, ancak daha az kilo alımı ve daha az maternal hipoglisemi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (46). Bazı retrospektif kohort çalışmalarında perinatal kayıp ve preeklampsi oranlarının arttığına dair bulgular da bildirilmiştir (47).

Antepartum Tedavi

Antenatal ve intrapartum glisemik kontrol erken fetal komplikasyonların azaltılmasında önemlidir. Bu dönemde diyet uygulayan gebelerde 100-150 cc/saat

hızında intravenöz salin infüzyonu ile düzenli glukoz takibi, medikal tedavi uygulayan gebelerde ise saatte 1-2 ünite intravenöz kısa etkili insülin infüzyonu ile 100-150 cc/saat hızında intravenöz %5 dekstroz veya salin infüzyonu önerilmektedir. Plazma glukozu saatlik olarak izlenir ve 70-130 mg/dl arasında tutulması hedeflenir (48). Doğumdan sonra insülin direnci düzelir ve maternal glukoz metabolizmasının normale dönmesi beklenir. Bazı kadınlarda tanı konmamış aşikar diyabet olabileceğinden, doğum sonrası günlerde kan şekeri takibine devam edilmesi önerilir (49).

Postpartum Takip

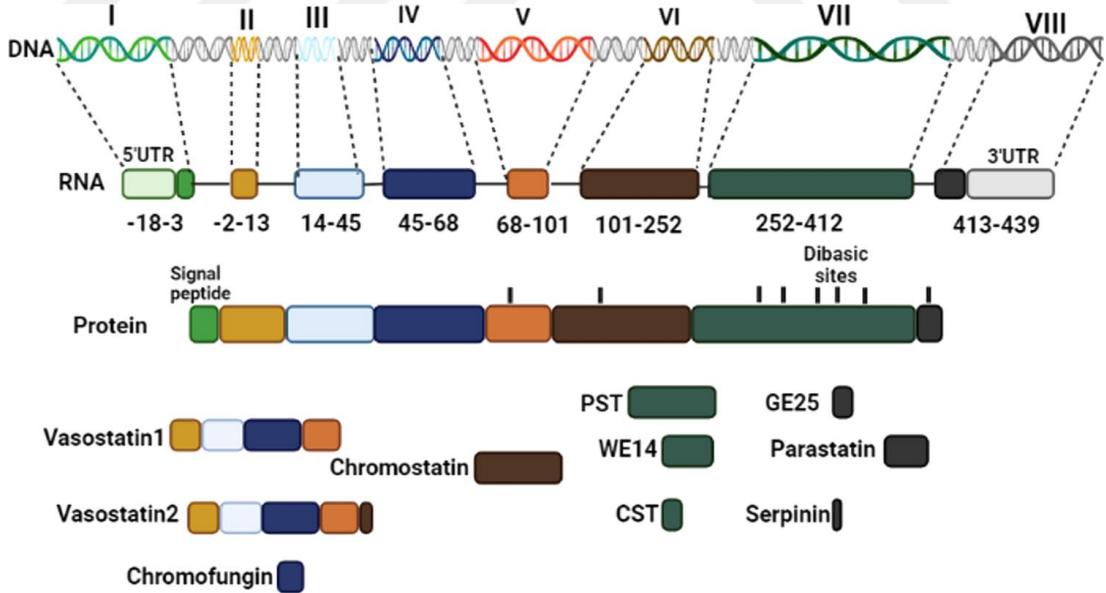
ACOG ve ADA, GDM öyküsü olan kadınların uzun süreli takibini önermektedir (3,14,22). GDM öyküsü olan tüm kadınların doğum sonrası 6-12. haftalarda 75 g glukoz içeren bir OGTT yaptırması önerilmektedir (3,14). Bu değerlendirmede PG konsantrasyonları normal bulunursa, 3 yıl sonra tekrar bir değerlendirme yapılmalıdır. Hastalar hiperglisemi semptomları konusunda eğitilmeli ve bu semptomları yaşamaları halinde kontrol için geri dönmeleri tavsiye edilmelidir (3,14,22,66).

2.1.5. Gestasyonel Diyabet Ve Kromogranin A İlişkisi

Endokrin bir organ olan plasenta, gebelikte süregelen değişikliklerin merkezinde yer alır. Plasental hormonlar gebeliğin sürdürülmesine yardımcı olur, fetal büyümeyi sağlar ve doğum mekanizmalarında rol oynar. Bu hormonlar arasında progesteron, plasental laktojen (hPL), kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve insan koryonik gonadotropini (hCG) bulunur. Bunlardan biri olan kromogranin A (CgA), adrenal medulla ve sempatik sinirlerdeki kromafin granüllerinde lokalize olan asidik bir proteindir ve ilk olarak 1996 yılında plasentada tespit edilmiştir. Bugüne kadar, CgA ve ondan türetilen peptitler için endokrin sistem üzerindeki etkilerini vurgulayan birkaç olası rol önerilmiştir (53-61).

Kromogranin A, farklı organların endokrin ve nöroendokrin hücreleri tarafından eksprese edilen granin glikoprotein ailesinin bir üyesidir. Hücre içi olarak kromogranin A, sekresyonun düzenlenmesine katkıda bulunur ve sekresyon

sonrasında birçok parçalanma ürünü vermektedir. Bölünme ürünlerinin bir kısmı hormon fonksiyonlarını otokrin ve parakrin yollardan değiştirirken, diğerlerinin fonksiyonları henüz tam olarak anlaşılamamaktadır. Serum kromogranin A düzeyi nöroendokrin tümör tanısında kullanılmakla birlikte son çalışmalar kromogranin A ve onun bazı parçalanma ürünlerinin (pankreastatin ve WE-14) çeşitli diyabet formlarının patogenezinde de önemli roller oynadığını, ancak bunların kesin mekanizmalarının hala açıklığa kavuşturulması gerektiğini ileri sürmektedir. Pankreastatin KrA'nın proteolitik yıkımı sonucunda ortaya çıkan bir peptittir. Gastrik ve pankreatik sekresyonları ve glikoz tarafından uyarılan insülin salınımını inhibe eder, glikojenolizi arttırmaktadır (69). Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında tip 1, tip 2 ve gestasyonel diyabet hastalarında kromogranin A, pankreastatin ve WE-14 düzeylerinin daha yüksek olduğu rapor edilmiş olup Kromogranin A'nın diyabet patogenezinde katkıda bulunması için çalışmalar sürmektedir (50,51,52).



Şekil 1: KROMOGRANİN A MOLEKÜLER YAPISI (103)

Kromogranin A Ailesi ve Yapısı Graninler, endokrin, nöroendokrin ve nöronal hücreler tarafından üretilen asidik proteinler ailesine aittirler. Bu aile 9 granin

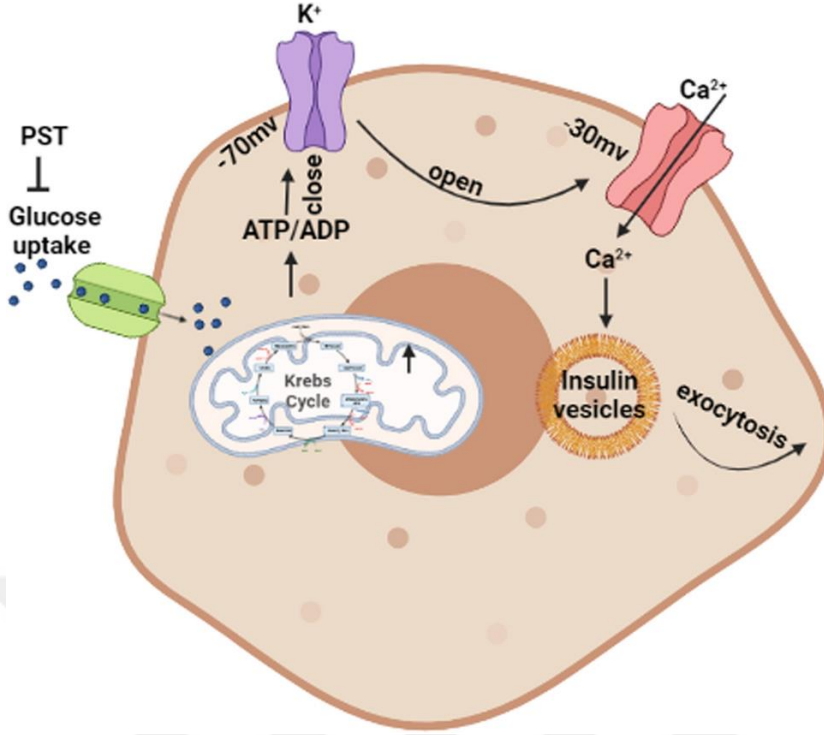
proteininden oluşmaktadır: Kromogranin A, B ve C (sekretogranin II), ayrıca assekretogranin III, IV, V, VI, VGF ve proSAAS. Keşfedilen ilk granin ve aynı zamanda en geniş çapta çalışılan granin kromogranin A'dır (CgA) (62,63). Kromozom 14 üzerinde yer alan CHGA geni tarafından kodlanan insan CgA'sı 48 kDa ağırlığındadır ve 439 amino asitten oluşur (64,65). Çoklu bölünme bölgeleri ile CgA, prohormon dönüştürücüler 1 ve 2 (PC1 ve PC2), furin veya plazmin gibi proteolitik enzimler tarafından işlenebilmektedirler (66,67). Sonuç olarak, bir dizi farklı biyolojik olarak aktif peptit elde edilebilmektedir. Bazıları benzer etkiler gösterirken diğerleri tamamen zıt tepkiler sergilemektedir. Bu nedenle, uygun moleküllerin üretilmesi amacıyla CgA işlenmesinin düzenlenmesi, homeostazisin sürdürülmesi için çok önemli görünmektedir (68).

CgA, glukoz homeostazisi ve tip 1 diyabetin ilerlemesi ile ilişkili olup WE-14, CgA10-19 ve CgA43-52, CgA'nın peptit türevleridir ve tip 1 diyabette CD4+ veya CD8+ otoantijenleri olarak görev yaparken, pankreastatin (PST) ve catestatinin karbonhidrat metabolizmasında düzenleyici etkileri izlenmektedir (52).

Tüm omurgalı türlerinde CgA, çok sayıda glutamik asit, aspartik asit ve hidrofilik prolin kalıntısı içerir (insanlarda %21, %4 ve %10), bu da onun asidik ve hidrofilik özelliklerine neden olmaktadır. -Cg A'nın çeşitli bölgeleri, kalmodulin veya D vitaminine bağımlı kalsiyum bağlayıcı protein gibi kalsiyum bağlayıcı proteinlerin kalsiyum bağlama bölgelerine benzerlikler sergilemektedir (70,71). Fetal Cg A üretimi insanlarda gebeliğin 6. ve 8. haftaları arasında adrenal primordianın kromafin progenitör hücrelerinde ve mide, proksimal ince bağırsak, distal kolon ve rektumdaki gastrointestinal endokrin hücrelerde başlamaktadır. Yetişkinlerde CgA en çok gastrointestinal sistemdeki adrenal medullanın kromafin hücreleri ve enterik sinir sisteminin intrinsik nöronları tarafından üretilmektedir (72). CgA'nın varlığı midenin gastrin üreten, enterokromafin ve enterokromafin benzeri hücrelerinde ve pankreas adacıklarının glukagon üreten alfa ve insülin üreten beta hücrelerinde de tespit edilebilmektedir (73). CgA üreten nöronlar, otonom sinir sisteminin postganglionik nöronları, ön hipofiz bezinin tiroid uyarıcı, luteinize edici, folikül uyarıcı ve büyüme

hormonu üreten endokrin hücreleri gibi periferik sinir sistemlerinin merkezi ve diğer kısımlarında bulunduğu bilinmektedir.

Paratiroid bezlerinin kalsitonin üreten C hücreleri de CgA'yı eksprese eder. Ayrıca akciğerler, dalak, prostat ve timustaki nöroendokrin hücreler, atriyal ve ventriküler kardiyomiyositler, yara keratinositleri, tükürük bezlerinin seröz hücreleri ve duktal hücreleri, germinal epitel hücreleri ve polimorfonükleer nötrofiller de CgA ekspresyonuna sahiptir. Birçok hücre dışı sinyal molekülü Cg A'nın ekspresyonunu etkileyebilmektedir (75-80). Hem sekretin hem de gastrin CgA transkripsiyonunu indüklemektedir. Östradiol ise bunu hipofiz bezinde inhibe etmektedir ve somatostatin kandaki Cg A'nın sirkadiyen ritmini azaltmaktadır. Gastrin ve sekretin reseptörleri esas olarak gastrointestinal sistem ve pankreas bölgelerinde eksprese edilmekte ancak kromafin hücreleri de sekrete duyarlıdır. Protein kinazların ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazların sinyal iletim yolları, Cg A promoterindeki cAMP yanıt elemanı yoluyla gastrin ve sekretin hücre dışı sinyallerine aracılık ederler. Cg A glikoproteini endoplazmik retikulumda sentezlenir ve daha sonra Golgi aygıtına taşınmaktadır (83). Trans-Golgi ağı içinde CgA, yeni ortaya çıkan salgı granüllerinde birikmektedir. CgA, öncelikle salgı granülleri içinde asidik pH seviyeleri tarafından düzenlenen, yüksek kapasiteli ve düşük afiniteli bir kalsiyum bağlama fonksiyonuna sahiptir. CgA bölünme ürünlerinin dokuya ve hücreye özgü dağılımı gözlemlenmiş olup hücre içi ve hücre dışı proteolitik işlemlerde altta yatan farklılıklar hakkında bilgi yeterli düzeyde değildir. Örneğin, pankreatik adacıkların alfa ve beta hücreleri, CgA bölgesine özgü antikorlara karşı geniş bir immünoreaktiviteye sahipken, somatostatin üreten delta ve pankreatik polipeptit hücreleri sınırlı bir immünoreaktivite göstermektedir (80-89).



Şekil 2: Kromogranin A Hücresel İşleyişi (102)

2.1.6. Gestasyonel Diyabette Kromogranin A Neden Yükselir?

Diyabetin patofizyolojisine ilişkin bilgiler çok geniş kapsamlı olmasına rağmen, diyabet ile hastalığın gelişiminde veya daha sonraki ilerlemesinde rol oynayan moleküller arasındaki yeni ilişkiler hala yeni ve popüler bir araştırma alanı olmaktadır (50). Yakın zamanda açıklanan bu moleküllerin örnekleri arasında CgA, CgB, SgII ve sekretogranin III (SgIII), CgA bölünme peptidi türevleri PST, WE-14 ve küçük N-terminal fragmanları CgA10-19 ve CgA43-52 yer almaktadır.

CgA, insan vücudundaki çeşitli hormon peptitlerinin hücre içi depolanmasında ve seçici salgılanmasında önemli bir rol oynadığı, farklı organların çeşitli endokrin ve nöroendokrin hücre tipleri tarafından üretilip salgılanması sırasında ve sonrasında parçalanır, değiştirilir ve biyolojik olarak aktif hücre dışı peptid formlarına dönüştürülür. WE-14, pankrestatin ve catestatin gibi CgA bölünme ürünlerinin hepsinin önemli ve spesifik biyolojik etkileri vardır (70). WE-14, insanlarda ve NOD fare modelinde hem diyabetojenik, pankreas beta hücresini yok eden CD4+ hem de

CD8+ T hücresi popülasyonları için bir otoantijen olarak işlev görür ve Pankreastatinin T2DM ve GDM'de düzenleyici rolleri vardır (85).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız prospektif klinik çalışma olarak dizayn edilmiş olup, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine ve Servisine başvuran 24-28.haftalarda OGTT testi yaptırmış olan gebelerden seçilmiş olup gestasyonel diabet saptanan ve sağlıklı gebeler araştırmanın örneklemine oluşturacak şekilde planlanmıştır. Örneklem büyüklüğü hesaplamasında G*Power 3.1 programı kullanılmıştır. Literatürde bizim çalışma dizaynımıza en uygun araştırma olan Yu ve arkadaşlarının diyabetli normal bireylerde Serum Kromogranin A düzeylerini karşılaştıran çalışma (Yu H, Wang H, Su X, Cao A, Yao X, Wang Y, Zhu B, Wang H, Fang J. Serum chromogranin A correlated with albuminuria in diabetic patients and is associated with early diabetic nephropathy. BMC Nephrol. 2022 Jan 21;23(1):41.) pilot veri olarak kullanılmıştır. Bu çalışmaya göre örneklem büyüklüğü hesaplamasında iki grubun ortalama serum kromogranin düzeyleri baz alınarak (1.89 ng/mL vs. 2.26 ng/mL) etki büyüklüğü 0,925 olarak hesaplanmış ve güç (1 -- β) düzeyi 0,95 ve alpha hata 0,05 kabul edilerek birebir eşleşmeli bir çalışma dizaynı için her bir grupta örneklem sayısı 27 olmak üzere toplamda 54 hastanın analiz edilmesi planlanmıştır. Hastaların çalışmaya dahil edilmesindeki kayıplar ve uygunsuz örnek alınmasına yönelik hata da hesaba katıldığında toplamda 60 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır.

Kan örnekleri, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine ve servisine başvuran fizik muayene ve rutin biyokimyasal tetkikleri sonucunda 75 gr OGTT ile gestasyonel diyabet tanısı konmuş gebelerden hasta grubu ile sağlıklı gebelerden oluşan kontrol grubundan temin edildi. Kontrol grubu herhangi bir kronik hastalığı olmayan, normal fizik muayene ve rutin tetkikleri olan sağlıklı gönüllü gebeden oluşturuldu. Gebelik haftaları, son adet tarihine göre hesaplandı, şüpheli durumlarda 20. Gebelik haftasından önce gebelik haftaları

ultrasonografi ile doğrulandı. GDM tanısı, Dünya Sağlık Örgütü'nün gebelerde Oral Glukoz Tolerans Testine (OGTT) göre gebe olmayan erişkinlerdeki gibi yapılmasını önermesine karşın, ACOG tanımına göre GDM tanısında önerilen 75 gram glikoz ile 2 saatlik OGTT yapılarak bu tetkikin sonucu doğrultusunda ve fiziksel bulgulara göre konulan gebeler seçildi. GDM'li hasta grubu 30 gestasyonel diyabetik gebeden ve kontrol grubu 30 gebeden oluşturuldu. Çalışma ile ilgili olarak, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınarak tüm bireyler çalışma hakkında bilgilendirildi. Çalışma gruplarını oluşturan tüm bireylerden antikoagulan olarak K3EDTA içeren ve herhangi bir antikoagulan içermeyen vakumlu tüplere venöz kan örnekleri 2 tüpe alındı. Kan örnekleri 4000 devirde 10 dakikada 2-8 derecede santrifüj edildi. Antikoagulansız tüpteki üst fazdan serum alınarak Kromogranin A düzeyleri ölçümleri Elisa yöntemi ile çalışıldı. Hemogram ve elektrolit değerleri spektrofotometrik yöntem ile Roche Cobas 8000 otoanalizöründe ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany).

4. BULGULAR

Tablo 4'te hastaların demografik ve prenatal özelliklerinin değerlendirilmesi gösterilmiştir. Yaş ortalaması OGTT normal olan hastalarda $29,7 \pm 5,9$ yıl, GDM hastalarında $30,6 \pm 5,6$ yıl bulunmuştur ($p=0,506$). Gravide ortanca değeri OGTT normal olan hastalarda 2,0(1,0-4,0), GDM hastalarında 2,0(1,0-3,0) bulunmuş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ($p=1,000$). Parite ortanca değeri OGTT normal olan hastalarda 2,0(1,0-3,0), GDM hastalarında 1,5(1,0-2,0) bulunmuş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmemiştir ($p=0,215$).

Tablo 4 Hastaların demografik ve prenatal özellikleri

	OGTT		p
	Normal	GDM	
Yaşı Ortalama $\pm$ SS	29,7 $\pm$ 5,9	30,6 $\pm$ 5,6	0,506 *
Gravide Ortanca (Pers 25-75)	2,0(1,0-4,0)	2,0(1,0-3,0)	1,000 **
Parite Ortanca (Pers 25-75)	2,0(1,0-3,0)	1,5(1,0-2,0)	0,215 **

**Student t testi **Mann Whitney U testi*

Tablo 5 OGTT normal olan ve GDM hastaları arasında KG A düzeyinin karşılaştırılması

	OGTT		p
	Normal	GDM	
KG A düzeyi Ortanca (Pers 25-75)	216,2(158,4-258,7)	259,7(154,6-486,1)	0,178*

**Mann Whitney U testi*

Tablo 6’da OGTT normal olan ve GDM hastaları arasında laboratuvar verileri karşılaştırılmıştır. OGTT normal olan ve GDM hastaları arasında laboratuvar verileri karşılaştırıldığında AST, LDH istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. AST ortalama değeri OGTT normal olan hastalarda 17,0(14,0-24,0), GDM hastalarında 15,5(11,0-17,0) bulunmuş ve GDM hastalarında OGTT normal olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,050). LDH ortalama değeri OGTT normal olan hastalarda 213,5(185,5-255,5), GDM hastalarında 189,0(164,0-212,0) bulunmuş ve GDM hastalarında OGTT normal olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edilmiştir (p=0,010).

Tablo 6 OGTT normal olan ve GDM hastaları arasında laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	OGTT		p
	Normal	GDM	
HB Ortalama$\pm$SS	11,5 $\pm$ 1,3	11,4 $\pm$ 1,3	0,766 *
HCT Ortalama$\pm$SS	35,0 $\pm$ 3,7	34,7 $\pm$ 3,1	0,711 *
WBC Ortanca(Pers 25-75)	10,2(8,5-12,4)	10,2(9,0-11,7)	0,728 **
PLT Ortalama$\pm$SS	216,2 $\pm$ 54,3	232,6 $\pm$ 61,7	0,279 *
NA Ortanca(Pers 25-75)	136,0(135,0-137,0)	136,0(134,0-137,0)	0,958 **
K Ortanca(Pers 25-75)	4,2(4,0-4,5)	4,3(4,2-4,4)	0,433 **

MG Ortanca (Pers 25-75)	1,8(1,8-1,9)	1,8(1,8-1,9)	0,926 **
CL Ortalama $\pm$ SS	103,1 $\pm$ 1,9	103,0 $\pm$ 3,4	0,963 *
AKŞ Ortanca (Pers 25-75)	80,5(75,0-100,0)	90,5(82,0-105,0)	0,109 **
AST Ortanca (Pers 25-75)	17,0(14,0-24,0)	15,5(11,0-17,0)	0,050 **
ALT Ortanca (Pers 25-75)	10,0(9,0-14,0)	10,5(8,0-16,0)	0,635 **
ALP Ortanca (Pers 25-75)	131,5(98,0-202,0)	135,0(115,0-167,0)	0,964 **
LDH Ortanca (Pers 25-75)	213,5(185,5-255,5)	189,0(164,0-212,0)	0,010 **
GGT Ortanca (Pers 25-75)	8,0(6,0-14,0)	10,0(5,0-13,0)	0,894 **

***Student t testi **Mann Whitney U testi**

5. TARTIŞMA

Gestasyonel Diabetes Mellitus(GDM), gebelikte ikinci veya üçüncü trimesterde ilk defa görülen kan şekeri yüksekliği olarak tanımlanır ve en yaygın görülen metabolik hastalıktır (9). GDM prevelansı toplumdaki tip 2 DM sıklığı ile benzer olmakla birlikte artan obezite ve ileri anne yaşı ile birlikte GDM sıklığında da artış izlenmektedir (10). GDM tanısı gebelerde tedavi gerektirecek hastaların belirlenmesi

açısından önemlidir. Çünkü tedavi ile hem gebelik komplikasyonları hem de fetüslerdeki uzun dönem etkileri azaltılabilir (3).

Gebeliğin süreci boyunca maternal metabolizmada önemli değişiklikler meydana gelmektedir. İlk aşamada maternal yağ dokunun artışı ile anabolik değişiklikler gözlenirken hamileliğin sonlarında artan lipoliz ve glisemi, insülinemi ,postprandiyal yağ asidi seviyeleri ve azalan maternal yağ depoları ile birlikte katabolik değişiklikler izlenmektedir (5-8).

Bu değişiklikler plasenta tarafından salgılanan hormonlardan (Human Plasental Laktojen, Kortizol, Progesteron, Prolaktin ve Growth Hormon gibi) , hem ileri anne yaşı hem de gebelik öncesi aşırı kilo ile kötüleşebilen fizyolojik bir periferik insülin direncinin artmasından kaynaklanır. Gebeliğin ikinci yarısında insülin direncinin kırabilmesini sağlayacak yeterli insülin hormonu üretilmemesi maternal glukoz intoleransına neden olabilir ve GDM gelişme riskinin artmasına katkıda bulunabilir. Bu nedenle beta hücre salgılama bozukluğu, GDM patofizyolojisinde kritik bir unsur temsil eder (7-10).

Çalışmamızda gestasyonel diyabetik gebelerde Kromogranin A, Hb, Hct, Wbc, Plt, AST, ALT, ALP, LDH, GGT, Na, K, Mg, Cl, AKŞ düzeyleri ölçülerek aralarındaki ilişkiler araştırıldı. Literatürde gestasyonel diyabette tanı konması için Kromogranin A düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalara rastlamadık.

Çalışmamızda 30 GDM li hasta ve kontrol grubu olarak 30 hasta değerlendirildi. Kontrol grubu 75 mg OGTT ile GDM tanısı almayan hastalar arasından seçildi.

OGTT normal olan ve GDM hastaları arasında laboratuvar verileri karşılaştırıldığında AST, LDH istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. AST ortanca değeri OGTT normal olan hastalarda 17,0(14,0-24,0), GDM hastalarında 15,5(11,0-17,0) bulunmuş ve GDM hastalarında OGTT normal olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,050$). LDH ortanca değeri OGTT normal olan hastalarda 213,5(185,5-255,5), GDM hastalarında 189,0(164,0-212,0) bulunmuş ve GDM hastalarında OGTT normal olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edilmiştir ($p=0,010$). Kromogranin A değeri ise anlamlı düzeyde farklı bulunamamıştır. ($p=0,178$)

V Sánchez-Margalet ve ark.nın yaptıkları çalışmada gestasyonel diyabetik hastalarda normal sağlıklı gebelere göre katekolamin ve pankreastatin benzeri düzeyler yüksek bulunmuştur (95).Biz de çalışmamızda kontrol grubu ile gestasyonel dm grubunda Kromogranin A düzeyini artmış ancak anlamlı düzeyde yüksek bulmadık.

Abu Saleh Moin ve ark.nın yaptığı bir diğer çalışmada ise hamile ve hamile olmayan hastalar arasında kromogranin a artıp artmadığı araştırılmış ancak anlamlı fark bulunamamış (96).

Ping Wu ve ark.larının yaptığı çalışmada karaciğer enzimleri ve hepatik steatoz indeksi ile sonraki GDM riski arasındaki ilişkileri ve ayrıca lipit metabolitlerinin HSI ile HSI arasındaki ilişki üzerindeki potansiyel aracılık etkilerini incelemeyi hedeflemişler ve hamileliğin erken döneminde yüksek karaciğer enzimleri ve HSI, normal aralıkta olsa bile hamile kadınlar arasında daha yüksek GDM riski ile ilişkilendirilmiş (90).Biz çalışmamızda kontrol ve hasta grubunda AST ve LDH düzeyini anlamlı düzeyde farklı bulduk.(AST ($p=0,050$). ,LDH ($p=0,010$).)

Yi Wang ve ark.larının erken gebelikte tiroid belirteçlerinin GDM riski ile olası ilişkisini araştırmayı ve lipid türleri aracılığıyla aracılık eden etkileri inceleyen çalışmasında fT3/fT4 oranı ile GDM arasındaki ilişkinin %67,9'una, bu lipitlerin bileşik etkisiyle aracılık edilebileceğini göstermiştir (91).

Yi Wang ve ark.larının bir diğer çalışmasında ise spesifik lipit türleri ile GDM arasındaki ilişkilerin kısmen glisemik ve insülinle ilişkili göstergelerle açıklandığı belirtilmiştir (92).

Honglin Yang ve ark.nın artan inflamasyonun GDM'yi öngörmedeki değerini değerlendirmeyi amaçlayan çalışmasında GDM'li kadınların nötrofil (NEU), lenfosit (LYM), trombosit (PLT) ve eritrosit (RBC) sayıları anlamlı derecede yüksek bulundu ve GDM ile pozitif korelasyon gösterilmiştir (97).

Hui Yu ve arklarının yaptığı çalışmada tip2 DM CgA açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (94).Ancak bu çalışmada renal hastalığı olan diyabetik hastalarda sonuçlar anlamlı bulunmuştur.Bu bakımdan bizim sonuçlarımızın anlamlı çıkmaması hastaların erken evre diyabetik olması ile ilişkilendirilebilir.

Rongjing An ve ark.nın yaptığı ilk trimesterdeki AST/ALT oranı ile daha sonra GDM gelişme riski arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmada AST/ALT oranı daha düşük GDM riski ile ilişkilendirilmiştir (98).

Ying Huang ve ark.nın yaptığı erken gebelikte trombosit parametrelerinin gebelik diyabetini (GDM) öngörmedeki potansiyel klinik değerini araştıran çalışmasında GDM grubu ile normal grup arasında trombosit sayısı (PLT), trombosit dağılım genişliği (PDW), ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombositkrit (PCT) açısından anlamlı farklılıklar olduğu görülmüştür (99).

Biz çalışmamızda WBC,PLT değerlerini artmış ancak anlamlı düzeyde artmış bulmadık.Daha büyük hasta gruplarında sonuçlarda farklılık oluşabileceğini düşünüyoruz.Body Mass İndeksi(BMI) açısından kontrol ve GDM hastalarının match edilmemesi çalışmamızın eksiklerindendir.

6. SONUÇ

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu bulgular ışığında gestasyonel diyabet olan gebelerle sağlıklı gebeler arasında AST ve LDH düzeyinde anlamlı farklılık tespit ettik .Yapılan önceki çalışmalarda Kromogranin A düzeyinin diyabette anlamlı artış göstereceği düşünülmekte olup ,bizim çalışmamızda kontrol ve hasta grup arasında anlamlı bir korelasyon tespit edemedik.Bu farklılığı da çalışma grubu ve hasta sayıları ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.Daha büyük hasta gruplarında sonuçlarda farklılık oluşabileceğini düşünüyoruz.Body Mass İndeksi(BMI) açısından kontrol ve GDM hastalarının match edilmemesi çalışmamızın eksiklerindendir.Yaptığımız bu çalışma

ile OGTT yerine 24-28.haftalar dışında da kullanabilecek daha kolay hasta uyumunun sağlanabileceği bir test hedeflemiştik.Literatürde ilk defa yapılan bu çalışmanın zaman içerisinde klasik tanı yöntemleri yerine kullanılabilmesi açısından daha farklı hasta sayıları ve örneklerle incelenerek örnek teşkil edebileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- 1.Chen P,Wang S,Ji J,Ge A,Chen C,Zhu Y,Xie N,Wang Y. Risk factors and management of gestational diabetes. *Cell Biochem Biophys*. 2015 Mar;71(2):689-94 doi:10.1007/s12013-014-0248-2. PMID:25269773
2. Rönö K, Stach-Lempinen B, Klemetti M, Kaaja RJ, Pöyhönen-Alho M. Prevention of gestational diabetes through lifestyle intervention: study design and methods of a Finnish randomized controlled multicenter trial (RADIEL). *BMC Pregnancy & Childbirth*. 2014; 14: 70. doi:10.1186/1471-2393-14-70.
3. American Diabetes Association – ADA. Clinical Practice Recommendations Supplement 1. [Internet] 2014 [Cited: 2014 Nov 20]. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1
4. de Valk HW, Visser GH. Insulin during pregnancy, labour and delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:65-76.
- 5.Coustan DR. Gestational diabetes mellitus. *Clin Chem* 2013;59:1310-21.
6. Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, Hauguel-de Mouzaon S. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *Diabetes* 2003;52:2951-58.
7. Hauguel-de Mouzon S, Guerre-Millo M. The placenta cytokine network and inflammatory signals. *Placenta* 2006;27:794-98.
8. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl 2): S112-119.
- 9.American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S20-S42. doi: 10.2337/dc24-S002. PMID: 38078589; PMCID: PMC10725812.

10. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep.* 2016 Jan;16(1):7. doi: 10.1007/s11892-015-0699-x. PMID: 26742932; PMCID: PMC6675405.
11. Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL. Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes? *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:576.e.1-6.
12. Hedderston MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2010;115:597-604.
13. Zhang C, Rawal S, Chong YS. Risk factors for gestational diabetes: is prevention possible? *Diabetologia.* 2016 Jul;59(7):1385-1390. doi: 10.1007/s00125-016-3979-3. Epub 2016 May 10. PMID: 27165093; PMCID: PMC6364673.
14. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018 Feb;131(2):e49-e64. doi: 10.1097/AOG.0000000000002501. PMID: 29370047.
15. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva Ad, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010 Mar;33(3):676-82. doi: 10.2337/dc09-1848. PMID: 20190296; PMCID: PMC2827530.
16. *Diabetes Care* 2017;40(Supplement_1):S11–S24
17. HAPO Study Cooperative Research Group; Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008 May 8;358(19):1991-2002. doi: 10.1056/NEJMoa0707943. PMID: 18463375.
18. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020 May 13;369:m1361. doi: 10.1136/bmj.m1361. PMID: 32404325; PMCID: PMC7218708.
19. Martis R, Brown J, McAra-Couper J, Crowther CA. Enablers and barriers for women with gestational diabetes mellitus to achieve optimal glycaemic control - a qualitative study using the theoretical domains framework. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018 Apr 11;18(1):91. doi: 10.1186/s12884-018-1710-8. PMID: 29642898; PMCID: PMC5896082.
20. Metzger BE, Coustan DR, Trimble ER. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *Clin Chem.* 2019 Jul;65(7):937-938. doi: 10.1373/clinchem.2019.303990. Epub 2019 Apr 17. PMID: 30996054
21. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82.
22. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No.137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013;122:406-16.
23. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768.

- 24 Oats JJ. Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Overview and commentary on first session. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl2):B58-9.
25. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl1):S4.
26. World Health Organisation. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycemia First Detected in Pregnancy. August 2013. http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycemia_In_Pregnancy/en/index.html
- 27 Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy:an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM* 2013;98:4227-49.
28. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnancy Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86.
29. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339-48.
- 30 Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy:an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM* 2013;98:4227-49.
31. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes:a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 1):S61-78.
32. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Gang A, et al. Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1):S36-46.
33. Ashwal E, Hod M. Gestational diabetes mellitus:Where are we now? *Clinica Chimica Acta* 2015;<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.01.021>
34. Schneider SH, Ruderman NB. Exercise and NIDDM. *Diabetes Care* 1993;16:54.
35. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes:the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association:joint position statement. *Diabetes Care* 2010;33:e147-67.
- 36.Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, Baptiste-Roberts K, Bennett WL, Bolen S, Barone BB, Golden SH, Gary TL, Neale DM, Bass EB. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2008 Mar;(162):1-96. PMID: 18457474; PMCID: PMC4781072.
- 37.Castorino K, Paband R, Zisser H, Jovanović L. Insulin pumps in pregnancy: using technology to achieve normoglycemia in women with diabetes. *Curr Diab Rep*. 2012 Feb;12(1):53-9. doi: 10.1007/s11892-011-0242-7. PMID: 22105415.

38. Mikkelsen MR, Nielsen SB, Stage E, Mathiesen ER, Damm P. High maternal HbA1c is associated with overweight in neonates. *Dan Med Bull.* 2011 Sep;58(9):A4309. PMID: 21893012.
39. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018 Feb;131(2):e49-e64. doi: 10.1097/AOG.0000000000002501. PMID: 29370047.
40. Pollex EK, Feig DS, Koren G. Oral hypoglycemic therapy: understanding the mechanisms of transplacental transfer. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:224-8.
41. Berggren EK, Boggess KA. Oral agents for the management of gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56:827-36.
42. Ryu RJ, Hays KE, Hebert MF. Gestational diabetes mellitus management with oral hypoglycemic agents. *Semin Perinatol* 2014;38:508-15.
43. Berggren EK, Boggess KA. Oral agents for the management of gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56:827-36.
44. Ryu RJ, Hays KE, Hebert MF. Gestational diabetes mellitus management with oral hypoglycemic agents. *Semin Perinatol* 2014;38:508-15.
45. Zeng YC, Li MJ, Chen Y, Jiang L, Wang SM, Mo XL, et al. The use of glyburide in the management of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Adv Med Sci* 2014;59:95-101.
46. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e64585.
47. Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L. Oral hypoglycemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med* 2000;25:65-76.
48. de Valk HW, Visser GH. Insulin during pregnancy, labour and delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:65-76.
49. Coustan DR. Gestational diabetes mellitus. *Clin Chem* 2013;59:1310-21.
50. Herold Z, Doleschall M, Kovesdi A, Patocs A, Somogyi A. Chromogranin A and its role in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Endokrynol Pol.* 2018;69(5):598-610. doi: 10.5603/EP.a2018.0052. Epub 2018 Aug 3. PMID: 30074235.
51. Broedbaek K, Hilsted L. Chromogranin A as biomarker in diabetes. *Biomark Med.* 2016 Nov;10(11):1181-1189. doi: 10.2217/bmm-2016-0091. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27611656.
52. Herold Z, Doleschall M, Somogyi A. Role and function of granin proteins in diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2021 Jul 15;12(7):1081-1092. doi: 10.4239/wjd.v12.i7.1081. PMID: 34326956; PMCID: PMC8311481.
53. Bralawska M, Pietrucha T, Sakowicz A. Chromogranin A: An Endocrine Factor of Pregnancy. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 5;24(5):4986. doi: 10.3390/ijms24054986. PMID: 36902417; PMCID: PMC10002927.
- 54.1. Kumar P., Magon N. Hormones in pregnancy. *Niger. Med. J.* 2012;53:179–183. doi: 10.4103/0300-1652.107549.
55. Florio P., Mezzesimi A., Turchetti V., Severi F.M., Ticconi C., Forconi S., Petraglia F. High Levels of Human Chromogranin A in Umbilical Cord Plasma and Amniotic Fluid at Parturition. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2002;9:32–36. doi: 10.1177/107155760200900107.
- 56.3. Syversen U., Opsjøn S.L., Stridsberg M., Sandvik A.K., Dimaline R., Tingulstad S., Arntzen K.J., Brenna E., Waldum H.L. Chromogranin A and pancreastatin-like

immunoreactivity in normal pregnancies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996;81:4470–4475. doi: 10.1210/jcem.81.12.8954061.

57.4. Jiaur G., Gayen R., Zhang K., Ramachandrarao S.P., Mahata M., Chen Y., Kim H.-S., Naviaux R.K., Sharma K., Mahata S.K., et al. Role of Reactive Oxygen Species in Hyper-Adrenergic Hypertension: Biochemical, Physiological, and Pharmacological Evidence from Targeted Ablation of the Chromogranin a (Chga) gene. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2010;3:414–425. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.109.924050.

58.5. Gong J., Lee J., Akio H., Schlegel P.N., Shen R. Attenuation of Apoptosis by Chromogranin A-Induced Akt and Survivin Pathways in Prostate Cancer Cells. *Endocrinology.* 2007;148:4489–4499. doi: 10.1210/en.2006-1748.

59.6. Muntjewerff E.M., Dunkel G., Nicolassen M.J.T., Mahata S.K., Van Den Bogaart G. Catestatin as a target for treatment of inflammatory diseases. *Front. Immunol.* 2018;9:2199. doi: 10.3389/fimmu.2018.02199.

60.7. Bílek R., Vlček P., Šafařík L., Michalský D., Novák K., Dušková J., Václavíková E., Widimský J., Zelinka T. Chromogranin a in the laboratory diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Cancers.* 2019;11:586. doi: 10.3390/cancers11040586

61.10. Costa M.A. The endocrine function of human placenta: An overview. *Reprod. Biomed. Online.* 2016;32:14–43. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.10.005

62. Bartolomucci A., Possenti R., Mahata S.K., Fischer-Colbrie R., Loh Y.P., Salton S.R.J. The extended granin family: Structure, function, and biomedical implications. *Endocr. Rev.* 2011;32:755–797. doi: 10.1210/er.2010-0027.

63. Ottesen A.H., Carlson C.R., Louch W.E., Dahl M.B., Sandbu R.A., Johansen R.F., Jarstadmarken H., Bjørås M., Høiseth A.D., Brynildsen J., et al. Glycosylated Chromogranin A in Heart Failure: Implications for Processing and Cardiomyocyte Calcium Homeostasis. *Circ. Heart Fail.* 2017;10:e003675. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003675.

64.17. Gut P., Czarnywojtek A., Fischbach J., Bączyk M., Ziemnicka K., Wrotkowska E., Gryczyńska M., Ruchała M. Chromogranin A—Unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Arch. Med. Sci.* 2016;12:1–9. doi: 10.5114/aoms.2016.57577.

65. D'amico M.A., Ghinassi B., Izzicupo P., Manzoli L., Di Baldassarre A. Biological function and clinical relevance of chromogranin A and derived peptides. *Endocr. Connect.* 2014;3:R45–R54. doi: 10.1530/EC-14-0027.

66. Eskeland N.L., Zhou A., Dinh T.Q., Wu H., Parmer R.J., Mains R.E., O'Connor D.T. Chromogranin A processing and secretion: Specific role of endogenous and exogenous prohormone convertases in the regulated secretory pathway. *J. Clin. Investig.* 1996;98:148–156. doi: 10.1172/JCI118760.

67. Jiang Q., Taupenot L., Mahata S.K., Mahata M., O'Connor D.T., Miles L.A., Parmer R.J. Proteolytic cleavage of chromogranin A (CgA) by plasmin: Selective liberation of a specific bioactive CgA fragment that regulates catecholamine release. *J. Biol. Chem.* 2001;276:25022–25029. doi: 10.1074/jbc.M101545200

68.21. Taupenot L., Harper K.L. The Chromogranin–Secretogranin Family. *New Engl. J. Med.* 2013;348:1134–1149. doi: 10.1056/NEJMra021405

69. Hacıoğlu A, Karaca Z, Keleştimur F. Nöroendokrin Tümörlere Endokrinolog Gözü ile Yaklaşım: Nöroendokrin Tümör Belirteçleri ve Karsinoid Kriz Yönetimi. *Nucl Med Semin* 2021;7:316-325.

- 70 Simon JP, Aunis D. Biochemistry of the chromogranin A protein family. *Biochem J*. 1989; 262(1): 1–13, doi: 10.1042/bj2620001, indexed in Pubmed: 2684154.
71. Reiffen FU, Gratzl M. Chromogranins, widespread in endocrine and nervous tissue, bind Ca^{2+} . *FEBS Lett*. 1986; 195(1-2): 327–330, indexed in Pubmed: 3943617.
72. Videen JS, Mezger MS, Chang YM, et al. Calcium and catecholamine interactions with adrenal chromogranins. Comparison of driving forces in binding and aggregation. *J Biol Chem*. 1992; 267(5): 3066–3073, indexed in Pubmed: 1737762.
73. Helle K, Metz-Boutigue M, Aunis D. Chromogranin A as a Calcium- Binding Precursor for a Multitude of Regulatory Peptides for the Immune, Endocrine and Metabolic Systems. *Current Medicinal Chemistry- Immunology, Endocrine & Metabolic Agents*. 2001; 1(2): 119–140, doi: 10.2174/1568013013359087.
74. Wu HJ, Rozansky DJ, Parmer RJ, et al. Structure and function of the chromogranin A gene. Clues to evolution and tissue-specific expression. *J Biol Chem*. 1991; 266(20): 13130–13134, indexed in Pubmed: 2071596.
- 75 Hendy GN, Bevan S, Mattei MG, et al. Chromogranin A. *Clin Invest Med*. 1995; 18(1): 47–65, indexed in Pubmed: 7768066.
- 76 Benedum UM, Baeuerle PA, Konecki DS, et al. The primary structure of bovine chromogranin A: a representative of a class of acidic secretory proteins common to a variety of peptidergic cells. *EMBO J*. 1986; 5(7): 1495–1502, indexed in Pubmed: 3755681.
77. Parmer RJ, Koop AH, Handa MT, et al. Molecular cloning of chromogranin A from rat pheochromocytoma cells. *Hypertension*. 1989; 14(4): 435–444, indexed in Pubmed: 2793216.
78. Montero-Hadjadje M, Vaingankar S, Elias S, et al. Chromogranins A and B and secretogranin II: evolutionary and functional aspects. *Acta Physiol (Oxf)*. 2008; 192(2): 309–324, doi: 10.1111/j.1748-1716.2007.01806.x, indexed in Pubmed: 18005393.
79. Winkler H, Fischer-Colbrie R. The chromogranins A and B: the first 25 years and future perspectives. *Neuroscience*. 1992; 49(3): 497–528, doi: 10.1016/0306-4522(92)90222-N, indexed in Pubmed: 1501763.
80. Facer P, Bishop AE, Cole GA, et al. Developmental profile of chromogranin, hormonal peptides, and 5-hydroxytryptamine in gastrointestinal endocrine cells. *Gastroenterology*. 1989; 97(1): 48–57, indexed in Pubmed: 2721879.
81. Helman LJ, Ahn TG, Levine MA, et al. Molecular cloning and primary structure of human chromogranin A (secretory protein I) cDNA. *J Biol Chem*. 1988; 263(23): 11559–11563, indexed in Pubmed: 3403545.
82. Molenaar WM, Lee VM, Trojanowski JQ. Early fetal acquisition of the chromaffin and neuronal immunophenotype by human adrenal medullary cells. An immunohistological study using monoclonal antibodies to chromogranin A, synaptophysin, tyrosine hydroxylase, and neuronal cytoskeletal proteins. *Exp Neurol*. 1990; 108(1): 1–9, indexed in Pubmed: 1969355.
83. Banks P, Helle KB, Mayor D. Evidence for the presence of a chromogranin-like protein in bovine splenic nerve granules. *Mol Pharmacol*. 1969; 5(2): 210–212, indexed in Pubmed: 5787086.
84. Buffa R, Gini A, Pelagi M, et al. Immunoreactivity of hormonally-characterized human endocrine cells against three novel anti-human chromogranin B(B11 and B13) and chromogranin A (A11) monoclonal antibodies. *Arch Histol Cytol*. 1989; 52 Suppl: 99–105, indexed in Pubmed: 2510809.

85. Lauweryns JM, van Ranst L, Lloyd RV, et al. Chromogranin in bronchopulmonary neuroendocrine cells. Immunocytochemical detection in human, monkey, and pig respiratory mucosa. *J Histochem Cytochem.* 1987; 35(1): 113–118, doi: 10.1177/35.1.3098831, indexed in Pubmed: 3098831.
86. Helle KB, Corti A, Metz-Boutigue MH, et al. The endocrine role for chromogranin A: a prohormone for peptides with regulatory properties. *Cell Mol Life Sci.* 2007; 64(22): 2863–2886, doi: 10.1007/s00018-007-7254-0, indexed in Pubmed: 17717629.
87. Saruta J, Tsukinoki K, Sasaguri K, et al. Expression and localization of chromogranin A gene and protein in human submandibular gland. *Cells Tissues Organs.* 2005; 180(4): 237–244, doi: 10.1159/000088939, indexed in Pubmed: 16330879.
88. Cramer T, Jüttner S, Plath T, et al. Gastrin transactivates the chromogranin A gene through MEK-1/ERK- and PKC-dependent phosphorylation of Sp1 and CREB. *Cell Signal.* 2008; 20(1): 60–72, doi: 10.1016/j.cell-sig.2007.08.016, indexed in Pubmed: 17889508.
89. Mahapatra NR, Mahata M, O'Connor DT, et al. Secretin activation of chromogranin A gene transcription. Identification of the signaling pathways in cis and in trans. *J Biol Chem.* 2003; 278(22): 19986–19994, doi: 10.1074/jbc.M207983200, indexed in Pubmed: 1264658
90. Wu P, Wang Y, Ye Y, Yang X, Huang Y, Ye Y, Lai Y, Ouyang J, Wu L, Xu J, Yuan J, Hu Y, Wang YX, Liu G, Chen D, Pan A, Pan XF. Liver biomarkers, lipid metabolites, and risk of gestational diabetes mellitus in a prospective study among Chinese pregnant women. *BMC Med.* 2023 Apr 17;21(1):150. doi: 10.1186/s12916-023-02818-6. PMID: 37069659; PMCID: PMC10111672.
91. Wang Y, Sun F, Wu P, Huang Y, Ye Y, Yang X, Yuan J, Liu Y, Zeng H, Wen Y, Qi X, Yang CX, Wang Y, Liu G, Chen D, Li L, Pan XF, Pan A. A Prospective Study of Early-pregnancy Thyroid Markers, Lipid Species, and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jan 18;107(2):e804-e814. doi: 10.1210/clinem/dgab637. PMID: 34453541.
92. Wang Y, Huang Y, Wu P, Ye Y, Sun F, Yang X, Lu Q, Yuan J, Liu Y, Zeng H, Song X, Yan S, Qi X, Yang CX, Lv C, Wu JHY, Liu G, Pan XF, Chen D, Pan A. Plasma lipidomics in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a prospective nested case-control study in Chinese women. *Am J Clin Nutr.* 2021 Nov 8;114(5):1763-1773. doi: 10.1093/ajcn/nqab242. PMID: 34477820.
93. Wang Y, Wu P, Huang Y, Ye Y, Yang X, Sun F, Ye YX, Lai Y, Ouyang J, Wu L, Li Y, Li Y, Zhao B, Wang Y, Liu G, Pan XF, Chen D, Pan A. BMI and lipidomic biomarkers with risk of gestational diabetes in pregnant women. *Obesity (Silver Spring).* 2022 Oct;30(10):2044-2054. doi: 10.1002/oby.23517. Epub 2022 Aug 31. PMID: 36046944.
94. Yu, H., Wang, H., Su, X. *et al.* Serum chromogranin A correlated with albuminuria in diabetic patients and is associated with early diabetic nephropathy. *BMC Nephrol* 23, 41 (2022).
95. Sánchez-Margalet V, Lobón JA, González A, Fernández-Soto ML, Escobar-Jiménez F, Goberna R. Increased plasma pancreastatin-like levels in gestational diabetes: correlation with catecholamine levels. *Diabetes Care.* 1998 Nov;21(11):1951-4. doi: 10.2337/diacare.21.11.1951. Erratum in: *Diabetes Care* 1999 Feb;22(2):373. PMID: 9802749.

- 96.Moin ASM, Zeng K, Rizza RA, Dhawan S, Butler AE. Chromogranin A-positive hormone-negative endocrine cells in pancreas in human pregnancy. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021 Jan 6;4(2):e00223. doi: 10.1002/edm2.223. PMID: 33855223; PMCID: PMC8029563.
- 97.Yang H, Zhu C, Ma Q, Long Y, Cheng Z. Variations of blood cells in prediction of gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med.* 2015 Jan;43(1):89-93. doi: 10.1515/jpm-2014-0007. PMID: 24897392.
- 98.An R, Ma S, Zhang N, Lin H, Xiang T, Chen M, Tan H. AST-to-ALT ratio in the first trimester and the risk of gestational diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Sep 29;13:1017448. doi: 10.3389/fendo.2022.1017448. PMID: 36246899; PMCID: PMC9558287.
- 99.Huang Y, Chen X, You ZS, Gu F, Li L, Wang D, Liu J, Li Y, He S. The value of first-trimester platelet parameters in predicting gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jun;35(11):2031-2035. doi: 10.1080/14767058.2020.1774543. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32594791.
100. Feyza Yener Öztürk, Yüksel Altuntaş. Gestational diabetes mellitus. *Med Bull Sisli Etfal Hosp.* 2015; 49(1): 1-10
101. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu.2022; 166-9. (ISBN: 978-605-66410-5-3). https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf
102. Garg R, Agarwal A, Katekar R, Dadge S, Yadav S, Gayen JR. Chromogranin A-derived peptides pancreastatin and catestatin: emerging therapeutic target for diabetes. *Amino Acids.* 2023 May;55(5):549-561. doi: 10.1007/s00726-023-03252-x. Epub 2023 Mar 13. PMID: 36914766.
- 103.Garg R, Agarwal A, Katekar R, Dadge S, Yadav S, Gayen JR. Chromogranin A-derived peptides pancreastatin and catestatin: emerging therapeutic target for diabetes. *Amino Acids.* 2023 May;55(5):549-561. doi: 10.1007/s00726-023-03252-x. Epub 2023 Mar 13. PMID: 36914766.