



**T.C
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS TANISI KONULAN
GEBELERDE SERUM TOTAL VE BİYOAKTİF FİBROBLAST
BÜYÜME FAKTÖRÜ-21 DÜZEYİ VE METABOLİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ali Osman Çelik

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2019





**T.C
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS TANISI KONULAN
GEBELERDE SERUM TOTAL VE BİYOAKTİF FİBROBLAST
BÜYÜME FAKTÖRÜ-21 DÜZEYİ VE METABOLİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ali Osman Çelik

Danışman: Doç. Dr. D. Sinem K. Kıyıcı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2019

1. TEŞEKKÜR

İlk defa yer aldığım ve tecrübesiz olduğum tez sürecinde yol göstericim olan, bilimselliği ile örnek bir akademisyen olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli tez hocam Doç. Dr. D. Sinem K. KIYICI olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Gürcan KISAKOL, Doç. Dr. Serdar KAHVECİOĞLU, Doç. Dr. Metin GÜÇLÜ, Doç. Dr. Cuma Bülent GÜL, Doç. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ, Doç. Dr. Emin ÜSTÜNYURT, Dr. Öğretim Görevlisi Nizameddin KOCA, Uzm. Dr. Mustafa Ahmet HÜNÜK, Uzm. Dr. Arif Bayram HACIHASANOĞLU, Uzm. Dr. Kaan PAKAY'a Uzm. Dr. Mehmet Özgür AKKURT'a ;

Asistanlığım sırasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sevgili kıdemlilerim Dr. Esen ÖNLEN, Dr. Derya KOÇASLAN, Dr. Gamze EMLEK, Dr. Bünyamin POLAT, Dr. Derya ÜSTÜN EROĞLU, Dr. Seda SALİ, Dr. Selin ESEN, Dr. Hilal ÇİFTÇİ'ye

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca dostluklarından büyük mutluluk duyduğum yol arkadaşlarım, Dr. Direnç Şerif ÇELİK, Dr. Uğur ÇİFTÇİ, Dr. Tufan TEKER, Dr. Seren ŞEVİKER, Dr. Sercan AVUL, Dr. Cem KAYA, Dr. Gamze ORHAN, Dr. Yasemin ÇALIŞKAN, Dr. Ebru DEMİR, Dr. Orhan ONART, Dr. Burçak Bilal ASLAN, Dr. Gamzegül TANDIRCI, Dr. Şebnem NAK, Dr. Enes KOCAMAN, Dr. Barış AKKOÇ, Dr. Tülay Dilara HATTATOĞLU, Dr. Melike YAZICI, Dr. Dilara TOKA, Dr. Berke Cenktuğ KORUCU, Dr. Muhammet Fatih ŞAHİN, Dr. Beşire TAZEBAY, Dr. Melis ARDIÇ Dr. Kübra SARKI'ya teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde en büyük ve yeri doldurulamaz payı olan, maddi ve manevi destekleri için elinden geleni karşılıksız olarak yapan anneme ve babama;

Yoğun çalışma süresince bana her konuda destek olan hep yanımda hissettiğim çok sevdiğim kıymetli eşim Hemş. Sevginar ÖZTÜRK ÇELİK'e;

Ve emeği geçen herkese sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Ali Osman ÇELİK

2. İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR.....	i
2. İÇİNDEKİLER.....	ii
3. SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
4. TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
5. 1. ÖZET.....	vi
5. 2. İNGİLİZCE ÖZET.....	viii
6. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
7. GENEL BİLGİLER.....	3
7.1. Gestasyonel Diabetes mellitus.....	3
7.2. Fibroblast Büyüme Faktörü 21 (FGF-21).....	9
7.3. FGF-21 Fizyolojik Fonksiyonu.....	10
7.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus ve FGF-21.....	14
8. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
8.1. Kullanılan Laboratuar Yöntemleri.....	17
8.2. Kullanılan İstatistiksel Yöntemler.....	17
9. BULGULAR.....	18
10. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	24
11. KAYNAKLAR.....	30
12. ÖZGEÇMİŞ.....	38

3. SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
ADA	Amerikan Diyabet Birlięi
ACOG	Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Uzmanları Birlięi
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
BAD	Beyaz adipoz doku
BAG	Bozulmuş açlık glukozu
BH	Büyüme Hormonu
BGT	Bozulmuş glukoz toleransı
BKİ	Beden kitle indeksi
BOS	Beyin omurilik sıvısı
DM	Diabetes mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ERK	Ekstrasellüler regüle kinaz
ELISA	Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay
tFGF-21	Total Fibroblast Büyüme Faktörü-21
bFGF-21	Biyoaktif Fibroblast Büyüme Faktörü-21
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
HbA1C	Glikozile hemoglobin A1c
hPL	Human Plasental Laktojen
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PKOS	Polikistik Over Sendromu
GFR	Glomerul Filtrasyon Hızı
HT	Hipertansiyon
hCG	Human Koryonik Gonadotropin
HOMA-IR	İnsülin direnci
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome” çalışması
NIH	Amerikan Ulusal Sağlık Enstitütüsü
mRNA	Mesajcı Ribozomal Nükleik asit

MetS	Metabolik Sendrom
NGT	Normal glukoz toleransı
KH	Karbonhidrat
KAD	Kahverengi adipoz doku
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
IADPSG	Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu
TG	Trigliserid
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
USPST	Koruyucu Hekimlik Çalışma Grubu
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

4. TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1: Gestasyonel diabetes mellitus tanı kriterleri.....	6
Tablo 2: Gestasyonel diyabetes mellitus tanılı gebeler ile kontrol grubu gebelerin demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	18
Tablo 3: GDM tanılı gebeler ile kontrol grubu gebelerin eğitim durumlarının karşılaştırılması.....	21
Tablo 4: GDM tanılı gebeler ile kontrol grubu gebelerin obstetrik verilerinin karşılaştırılması.....	21
Tablo 5: GDM tanılı gebeler ile kontrol grubu gebelerin obstetrik ve jinekolojik durumlarının karşılaştırılması.....	22
Tablo 6: GDM tanılı gebeler ile kontrol grubu gebelerin obstetrik ve jinekolojik durumlarının karşılaştırılması2.....	23
Tablo 7: Serum total FGF-21 ve biyoaktif FGF-21 konsantrasyonları ile tek değişkenli korelasyonlar.....	23
Şekil 1: FGF-21 reseptör kompleksi ve FGF-21'in etki mekanizması.....	10
Şekil 2: FGF-21'in çeşitli organlar üzerine etkileri.....	11
Şekil 3: FGF-21'in farklı stres faktörlerindeki etkileri.....	13
Şekil 4: Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) tanılı ve kontrol grubu gebelerin total ve biyoaktif FGF-21 düzeyleri.....	20

4. 1. ÖZET

Amaç: Fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF-21) diyabet, obezite ve dislipidemi gibi metabolik hastalıklarda önemli rol oynayan bir hormondur. Bu çalışmada; gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) tanılı hastalarda serum total ve biyoaktif FGF-21 seviyelerini araştırmayı ve sağlıklı gebe kontrollerle karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: GDM tanısında iki aşamalı tarama yöntemi ve Carpenter ve Coustan kriterleri kullanıldı. Çalışmaya GDM tanılı 40 hasta ve 39 sağlıklı kontrol dahil edildi. Serum FGF-21 ve biyokimyasal parametreleri ölçmek için 24.-28. gebelik haftaları arasında 8-10 saat açlık süresini takiben kan örnekleri alındı. Total ve biyoaktif FGF-21 seviyeleri ELISA yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: GDM tanılı hastalarda sağlıklı gebe kontrollere göre yaş ortalaması (sırasıyla; $33,1 \pm 5,0$ ve $28,4 \pm 6,2$ yıl, $p < 0,001$) ve beden kitle indeksi (BKİ) daha yüksekti (sırasıyla; $30,4 \pm 5,2$ ve $24,8 \pm 2,8$ kg/m², $p < 0,001$). Serum glukoz seviyeleri GDM tanılı hastalarda daha yüksek iken ($97,0 \pm 18,3$ ve $87,0 \pm 10,8$ mg/dl, $p = 0,012$) iki grubun serum insülin seviyeleri istatistiksel olarak farklı değildi ($13,8 \pm 7,6$ ve $12,9 \pm 4,0$ mU/L, $p = 0,65$). İki grup arasında HOMA-IR, serum total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, TSH, ALT kreatinin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. GDM tanılı hastalar sağlıklı gebe kontrollerle karşılaştırıldığında iki grup arasında serum total ve biyoaktif FGF-21 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla; $197,8 \pm 107,5$ ve $222,4 \pm 108,9$ pg/ml, $p = 0,054$, $148,3 \pm 80$ ve $165,3 \pm 81,2$ pg/ml, $p = 0,067$). Serum total ve biyoaktif FGF-21 seviyeleri ile serum insülin düzeyleri (sırasıyla; $p = 0,007$, $r = 0,300$ ve $p = 0,007$, $r = 0,301$) ve HOMA-IR (sırasıyla; $p = 0,008$, $r = 0,294$, ve $p = 0,009$, $r = 0,293$) arasında pozitif, yaş arasında negatif korelasyon mevcuttu (sırasıyla $p = 0,037$, $r = -0,235$ and $p = 0,044$, $r = -0,228$).

Sonuç: Serum total ve biyoaktif FGF-21 düzeylerinin GDM tanılı hastalarda ve sağlıklı gebe kontrollerde benzer olduğu, serum insülin düzeyleri ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. Bu sonuçlar serum total ve biyoaktif FGF-21 seviyelerinin GDM varlığından çok serum insülin seviyeleri ve insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Total FGF-21, biyoaktif FGF-21, gestasyonel diyabetes mellitus, insülin direnci



5. 2. ABSTRACT

Aim: Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) is a hormone which plays an important role in metabolic diseases such as diabetes, obesity and dyslipidemia. In this study; we aimed to investigate the serum total and bioactive FGF-21 levels in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) and compared with healthy pregnant controls.

Material and Methods: A two-step screening method and Carpenter and Coustan criteria were used in the diagnosis of GDM. Forty patients with GDM and 39 healthy controls were included in the study. Serum samples of patients were taken in the morning following 8-10 hours fasting period between 24th-28th gestational weeks to measure serum biochemical variables and FGF-21 levels. Total and bioactive FGF-21 levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results: The mean age and body mass index (BMI) were higher in patients with GDM compared with healthy pregnant controls (33.1 ± 5.0 vs 28.4 ± 6.2 years, $p < 0.001$ and 30.4 ± 5.2 vs 24.8 ± 2.8 kg/m², $p < 0.001$; respectively). Serum glucose levels were also higher in patients with GDM (97.0 ± 18.3 vs 87.0 ± 10.8 mg/dl, $p = 0.012$) while serum insulin levels of the two groups were not statistically different (13.8 ± 7.6 vs 12.9 ± 4.0 mU/L, $p = 0.65$). There was no statistically significant difference between two groups in terms of HOMA-IR, serum total cholesterol, LDL cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol, TSH, ALT creatinine levels. When the patients with GDM were compared with healthy pregnant controls, there was no statistically significant difference in serum total and bioactive FGF-21 levels between the two groups (197.8 ± 107.5 vs 222.4 ± 108.9 pg/ml, $p = 0.054$ and 148.3 ± 80 vs 165.3 ± 81.2 pg/ml, $p = 0.067$; respectively). Serum total and bioactive FGF-21 levels were positively correlated with serum insulin levels ($p = 0.007$, $r = 0.300$ and $p = 0.007$, $r = 0.301$) and HOMA-IR (respectively; $p = 0.008$, $r = 0.294$ and $p = 0.009$, $r = 0.293$) while they were negatively correlated with the age ($p = 0.037$, $r = -0.235$ and $p = 0.044$, $r = -0.228$).

Conclusions: We found that serum total and bioactive FGF-21 levels were similar in patients with GDM and healthy pregnant controls and positively correlated with serum insulin levels and HOMA-IR. These results suggest that serum total and

bioactive FGF-21 levels were associated with serum insulin levels and insulin resistance rather than the presence of GDM.

Keywords: Fasting blood glucose, bioactive FGF-21, gestational diabetes mellitus, obesity, prediabetes, total FGF-21



6. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) terimi, ilk olarak gebelik döneminde ortaya çıkan farklı derecelerde bozulmuş glukoz toleransını tanımlar (1, 2). GDM, gebe kadınların, fetüslerin ve yenidoğanın sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturur. Maternal polihidramniyos, gestasyonel hipertansiyon, makrozomi, yenidoğan solunum sendromu ve diğer olumsuz gebelik sonuçlarına yol açabilir (3-6). Birçok çalışma, GDM gelişen gebe kadınların, sağlıklı kadınlara kıyasla daha sonra tip 2 diabetes mellitus (DM) geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir (7). Ek olarak, GDM’u bulunan gebelerden doğan çocukların erişkin dönemde obez olma ve tip 2 DM gelişme olasılıkları daha yüksektir (8, 9).

GDM’de kesin etyolojik neden bilinmemektedir. İnsülin direnci maternal hormonal değişiklikler ile birlikte plasentadan salgılanan bazı hormonlardan kaynaklanmaktadır. Genetik yatkınlık, plasental hormonlar, beta hücre rezervinin yetersizliği, insülin direnci, gebeliğin indüklediği karbonhidrat metabolizmasındaki değişikliklerin GDM’ye sebep olduğu düşünülmektedir. GDM prevelansının ortalama %6-7 olduğu düşünülmektedir. İnsidansı genel olarak tip 2 DM prevalansı ile paralel olarak, dünya çapında ırksal ve etnik gruplar arasında değişkenlik göstermektedir.

Fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF-21) ilk olarak 2000 yılında bir fare embriyosunda bulunmuştur (10). Bu yeni peptit, 181 amino asit rezidüsüne sahiptir ve fibroblast büyüme faktörü ailesinin bir üyesidir. Yapılan çalışmalar FGF-21’in glukoz ve lipid metabolizmasının kilit bir düzenleyicisi olduğunu göstermiştir. FGF-21’in kan glukoz seviyelerini düşürdüğü, glukagon sekresyonunu inhibe ettiği, insülin duyarlılığını arttırarak, insülin direncini iyileştirdiği gösterilmiştir (11-13).

Yakın zamanlı bazı çalışmalarda serum total FGF-21 seviyesi ile GDM arasındaki ilişki araştırılmış olup çalışma sonuçları çelişkilidir. Ancak biyoaktif FGF-21 ile obezite, tip 2 DM ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar olsa da GDM tanılı hastalarda biyoaktif FGF-21 düzeylerini inceleyen bir çalışma yoktur. GDM mevcudiyetinin serum biyoaktif FGF-21 düzeyleri üzerine olan etkisinin bilinmesi ve total FGF-21 düzeyleri ile paralellik gösterip

göstermediğinin ortaya konulması GDM fizyopatolojinin daha iyi anlaşılmasına ve yeni tedavi ajanlarının geliştirilmesine yardımcı olabilir. Bu nedenle çalışmamızda GDM tanısı alan gebelerin serum total ve biyoaktif FGF-21 düzeylerini belirleyerek, serum FGF-21 düzeylerinin metabolik parametreler ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.



7. GENEL BİLGİLER

7.1. GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

Gebelikte fizyolojik olarak fetüsün ihtiyacı olan enerji ve besin desteğini sağlamak amacıyla hiperinsülinemi ve insülin direnci gelişir. Anne pankreası tarafından salgılanan insülin bu fizyolojik insülin direncini yenemezse GDM ortaya çıkar. GDM ilk kez gebelikte başlayan veya gebelikte farkedilen herhangi bir düzeydeki glukoz tolerans bozukluğudur (14, 15). Gestasyonel diabetes mellitus, annede preeklampsi, sezaryenle doğum, fetusta ise polihidramniyos, makrozomi, doğum travması, doğum öncesi ve sonrası mortalite, neonatal dönem de hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi gelişmesi gibi anne ve fetusta çeşitli komplikasyonlara neden olabilmektedir (16, 17). Bunların yanısıra uzun dönemde çocukluk DM'si, motor gelişim bozukluğu, infantil obezite veya hiperaktivite gelişebilir (18, 19). Bu nedenle GDM taraması ve zamanında önlem alınması anne ve bebeğin komplikasyonlardan korunmasında büyük önem taşımaktadır.

Gestasyonel diabetes mellitus'un sıklığı

Her ne kadar GDM sıklığı tarama yöntemlerine göre farklılıklar gösterse de ortalama anne yaşı ve kilosu bu farklılığı belirleyen önemli faktörlerdendir (20, 21). Prevalansı kullanılan yöntem ve taranan topluluklara göre değişmekle birlikte kabaca tüm gebeliklerin yaklaşık %7'sinde GDM bulunmaktadır (21-23). Türk Diyabet Vakfı'nın 2013 yılındaki verilerine göre ülkemizde GDM prevalansı %5-7 bildirilmiştir. Türkiye'de 2018 yılında 2643 gebede yapılan Türkiye gestasyonel diyabet prevalansı çalışmasında (TURGEP) çalışmasında kentsel ve kırsal bölgeler arasında anlamlı bir fark olmadan GDM'nin ulusal prevalansı %16,2 olarak bulunmuştur (24). 2018 TURGEP çalışmasında GDM açısından düşük riskli kadınlar (yaş<25 yaş, BKİ<25 kg/m², ailede diyabet öyküsü yok) toplam popülasyonun %10,7'sini oluşturmuş olup bu kadınlarda da GDM prevalansı %4,5 saptanmıştır (24).

Gestasyonel diyabetes mellitus için risk faktörleri

Gestasyonel diyabetes mellitus gelişme riskini arttırdığı bildirilen pek çok faktör mevcuttur. Bunların bazıları aşağıda belirtilmiştir;

- Ailede (özellikle birinci derece akrabalarda) DM öyküsü,
- Gebelik öncesi ağırlığının ideal vücut ağırlığından %10 daha fazla olması veya beden kitle indeksinin 30 kg/m^2 'den fazla olması veya erken erişkin dönemde ya da gebelikler arasında belirgin kilo alımı,
- Yaşın 25'ten fazla olması,
- Daha önce 4 kg'dan daha ağır bebek doğurmuş olmak,
- Anormal glukoz toleransı öyküsünün varlığı,
- Tip 2 DM gelişmesi açısından riskli bir etnik gruptan olmak,
- Daha önce nedeni açıklanamamış perinatal kayıp veya malforme çocuk doğurma hikâyesi,
- Annenin doğum ağırlığının 4 kg'dan fazla veya 2,7 kg'dan az olması,
- İlk prenatal vizite glukozüri saptanması,
- Polikistik over sendromu (PKOS), (25).
- Glukokortikoid kullanıyor olmak,
- Esansiyel hipertansiyon (HT) veya sinin mevcut olması

Gestasyonel diyabetes mellitus patogenezi

Gebelikte fizyolojik olarak çeşitli plasental hormonlar nedeniyle insülin direnci ortaya çıkar. Plasentadan salgılanan bu diyabetojenik hormonların başında human plasental laktojen (hPL) gelmektedir (26). Büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon diğer plasenta kaynaklı diyabetojenik hormonlardandır. Bu hormonlar fetusa devamlı besin kaynağı sağlamak amacıyla karbonhidrat ve lipid metabolizmasına etki ederler (27). Gebeliğin erken döneminde pankreas beta hücreleri hiperplaziye uğrar ve insülin salgılanmasında ve sensitivitesinde artış

meydana gelir. Gebeliğin ileri dönemlerinde ise diyabetojenik plasental hormonların ve progesteronun artışı ile insülin rezistansı gelişmektedir. Bu nedenle annede gelişen insülin direncinin 2. trimestirde başladığı üçüncü trimesterde ise en yüksek düzeylerine ulaştığı saptanmıştır. hPL 30. haftasında en yüksek düzeylerine ulaşır ve gebelikte gelişen insülin direncinde en önemli rolü oynamaktadır (26).

Gebelikte ortaya çıkan insülin direnci, gebelik öncesi diyabetik olan olgularda glukoz intoleransını arttırırken, diyabetik olmayan fakat yetersiz insülin rezervi olan olgularda artmış insülin ihtiyacı karşılanamadığından GDM gelişir. Esas olarak gebe pankreasının ortaya çıkan diyabetojenik etkileri yenememesi sonucunda GDM gelişir. İnsülin yetersizliğinin muhtemel sebepleri; otoimmün beta hücre disfonksiyonu, insülin salgı bozukluğuna yol açan genetik anormallikler, kronik insülin direnci ile ilişkili beta hücre fonksiyon bozukluğudur, ancak kesin nedeni tam olarak saptanamamıştır (14)

Gestasyonel diyabetes mellitus taraması

Fetüste makrozomi ve buna bağlı riskleri azaltmak, anne adayının sağlığını korumak ve ayrıca ileride gelişebilecek tip 2 DM ve insülin rezistansı açısından riskli kadınları izleyebilmek için tüm gebelerde 24-28. haftalarda GDM araştırması yapılmalıdır (28). Ancak gebede belirgin obezite, daha önceki gebeliklerinde GDM, glukozüri, ailede güçlü DM öyküsü gibi DM kuşkusu oluşturan özellikler varsa, taramanın ilk prenatal vizitte yapılması önerilir (28). Daha önceden bilinen diyabeti olmayan tüm gebelerde, ilk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve açlık plazma glukozu (APG) ölçülmelidir. APG'ye göre diyabet tanısı alan ($APG \geq 126$ mg/dl olan) gebelerde A1C bakılmalıdır. Eğer A1C de yüksek ise daha önceden mevcut ancak tanı almamış diyabet (pregestasyonel DM) olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir. Gebeliğin başlangıcında APG prediyabetik sınırlarda ($APG 100-125$ mg/dl) bulunduğunda, oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılarak gebe olmayanlardaki gibi yorumlanmalı ve test negatif ise daha sonraki trimesterlerde tekrarlanmalıdır. Birinci trimesterde açlık glukoz düzeyi DM tanısı konacak ölçüde olmayan ancak APG düzeyleri daha yüksek olan gebelerde,

olmayanlara göre GDM gelişme riskinin yaklaşık 10 kat kadar yüksek olduğu saptanmış ve bu gebeliklerde fetal makrozomi riskinin de iki kattan fazla arttığı bildirilmiştir (29).

GDM araştırması iki aşamalı ya da tek aşamalı olarak yapılabilir. Tek aşamalı yaklaşımda ön tarama testi olmaksızın 75 g glukoz ile OGTT yapılır (28). İki aşamalı yaklaşımda önce 50 g glukozlu ön tarama testi yapılır. Tarama testinde 50 g glukoz içirildikten sonra 1.st plazma glukoz (PG) 140-180 mg/dl arasında bulunan kadınlara GDM yönünden kesin tanı konulmak üzere 100 g glukoz ile 3 saatlik OGTT yapılır. 50 g glukoz ile tarama testinde 1.st PG ≥ 180 mg/dl bulunması durumunda 3 saatlik OGTT yapılmasına gerek yoktur. Bu vakalar GDM olarak kabul edilip takip ve tedavisine başlanmalıdır. 100 g glukoz ile 3 saatlik OGTT’de 4 kesim noktasından 2’sinin aşılması GDM tanısını koydurur. Sadece 1 rakamı kesim noktasını geçen vakalar gestasyonel glukoz intoleransı kabul edilip GDM gibi yakından takip edilmelidir (28).

Tablo 1: Gestasyonel diabetes mellitus tanı kriterleri (1, 28, 30)

		APG	1.st PG	2.st PG	3.st PG
Tek aşamalı test	50 gr				
OGTT		≥ 92 mg/dl	≥ 180 mg/dl	≥ 153 mg/dl	-
İki aşamalı test					
İlk aşama	50 gr OGTT	-	≥ 140 mg/dl	-	-
İkinci aşama	100 gr OGTT	≥ 95 mg/dl	≥ 180 mg/dl	≥ 155 mg/dl	≥ 140 mg/dl
Farklı derneklerin GDM tarama önerileri					
IADPSG	75 gr OGTT	≥ 92 mg/dl	≥ 180 mg/dl	≥ 153 mg/dl	-
WHO	75 gr OGTT	≥ 92 mg/dl	≥ 180 mg/dl	≥ 153 mg/dl	-
NICE	75 gr OGTT	≥ 92 mg/dl	≥ 180 mg/dl	≥ 153 mg/dl	-
ADA	75 gr OGTT	≥ 92 mg/dl	≥ 180 mg/dl	≥ 153 mg/dl	-
TEMED	100 gr OGTT	≥ 95 mg/dl	≥ 180 mg/dl	≥ 155 mg/dl	≥ 140 mg/dl

ADA: American diabetes association, IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Derneği, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glukozu, NICE: National Institute for Health and Care Excellence PG: Plazma glukozu, TEMED: Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği, BGT: Bozulmuş glukoz tolerans

Gestasyonel diyabette oluşabilecek maternal ve fetal etkiler

GDM’de gelişebilecek maternal ve fetal morbiditeler sağlıklı gebeliklere göre daha yüksektir (16). GDM tarama ve tanı testlerinin amacı, erken tanı koyarak kan şekerlerindeki olabilecek yükselmelerin anne ve bebekte yol açabileceği komplikasyonları önlemektir. GDM’de perinatal risk artışına doğrudan sebep olan; annedeki plazma glukoz seviyesidir (31). Plazma glukoz seviyelerinin kontrol altına alınmasıyla birçok mortalite ve morbidite oranları azalmaktadır. 2008’de yapılan “*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*” çalışması (HAPO) verilerine göre gestasyonel diyabette gelişen komplikasyonların büyük çoğunluğunun kontrol edilemeyen plazma glukoz düzeyleri (3) ve HbA1c değerleri ile orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir (32).

Gestasyonel diyabetin komplikasyonları arasında en çok üzerinde durulan makrozomidir (20). Makrozominin genel kabul görmüş tanımı bebeğin doğum ağırlığının 4000 gramın üzerinde olmasıdır (33). Yapılan çalışmalarda gestasyonel diyabette makrozomi insidansı %16–29 olarak bildirilmekteyken, GDM tanısı olmayanlarda bu oran %10’dur (34). Makrozomi gelişimindeki ana sebep maternal hiperglisemi neticesinde gelişen fetal hiperinsülinemidir. Fetüste insüline duyarlı dokular olan karaciğer, yağ dokusu, kas dokusu, kalp, adrenal glandlar, pankreas gibi dokular hipertrofi ve hiperplaziye uğrar. İnsülin bağımlı olmayan beyin, böbrekler ve femur boyunda ise aynı değişim görülmez (35). Diyabetik annelerin makrozomik bebeklerinde, “*Large Gestational Age*” (LGA) bebeklerden farklı olarak, iskelet sistemi aşırı gelişmeden omuz ve gövdede aşırı yağ birikimi antropometrisi, omuz distosisi ve beraberinde brakiyal plexus yaralanması, klavikula kırığı, operatif doğum ve neonatal hipoglisemi riskini arttırdığı gösterilmiştir (36-38).

Yapılan bir çalışmada GDM’si olan annelerde sezaryen oranını %30, kontrol grubunda ise %20 olarak bulunmuştur (39, 40). Bu çalışmada GDM’si olan anneler gebelikte tedavi almışlar ve bebeklerin doğum ağırlıkları normal değerlendirilmiştir (40). Klinik pratikte GDM tanısı olan hastalarda daha düşük doğum ağırlıklarında da sezaryene eğilimi olduğunu akla getirmektedir. Brakiyal plexus zedelenmesi riskinin, artmış doğum ağırlığı, enstrümental vajinal doğum ve glukoz intoleransı varlığında arttığı gösterilmiştir (41). Brakiyal plexus zedelenmelerinin sadece %6’sının annelerinde GDM tespit edilmiştir (41). Sonuç

olarak GDM tanısı olan hastalarda bu komplikasyonlardan kaçınmak için profilaktik sezaryen uygulanması önerilmemektedir. GDM tanılı anne bebeklerinde neonatal dönemde hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi ve polisitemi oranlarında da artış tespit edilmiştir (42).

Diyabetik gebelerde fetal anomali sıklığı normal gebelere oranla yaklaşık üç katı kadar fazladır. Diyabetik gebelerde %7,5- 12,9 oranında fetal anomali saptanmaktadır. Çalışmalarda diyabetin şiddeti ve süresi ile malformasyon sıklığı paralel olarak saptanmıştır (43). Kraniospinal defektler anensefali, mikrosefali diyabetik anne bebeklerinde normal gebelerin bebeklerinden daha sık görülür. Kaudal regresyon sendromu veya fakomelik diyabetik embriopati az görülür; ancak diyabet için en özgün anomalidir (44). Diyabetik anne bebeklerinde en sık görülen fetal anomaliler kardiyak anomalilerdir ve GDM tanısı alan annelerden doğan bebeklerde yaklaşık beş kat daha fazla görülmektedir (45). Başta büyük damarların transpozisyonu olmakla birlikte, koarktasyon, septal defektler sık görülen kardiyak anomalilerdir. Diyabetin şiddeti ve süresi ile doğumsal kalp anomalileri arasında ilişki bulunmaktadır (45). Tedavi altında olan ve glisemik kontrolü sağlanmış GDM'li anne bebeklerinde ise anomali sıklığı normal gebeliklerden farksızdır (46).

Polihidramniyoz, glukoz regülasyonu sağlanamayan GDM tanılı hastalarda diğer bir risk faktörüdür. Etiyolojisi kesin olmamakla birlikte fetal hipergliseminin fetal poliüriye neden olması ve amniotik sıvıda glukoz konsantrasyonunun artması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (47). GDM tanılı gebelerde bir diğer sık karşılaşılan problem de hipertansiyondur. Son dönemde yapılan bir çalışmada, GDM'si olanlarda preeklampsi sıklığı %20, kontrol grubunda ise %11 olarak bulunmuştur (48). Yayınlanan başka bir çalışma da tedavi almamış GDM tanılı hastalarda preeklampsi insidansı GDM grubunda 4 kat artmış olarak bulmuştur (49)

GDM tanılı hastalarda üriner sistem enfeksiyonları diğer bir sık karşılaşılan sorundur (51). Sağlıklı gebeliklerde de görülebilen glukozürinin GDM'de daha da artması ve idrar retansiyonu olması bakteri kolonizasyonu için uygun besi yeri sağlayacağından asemptomatik de olsa bakteriüri saptanan bütün GDM tanılı hastalar tedavi edilmelidir (51).

GDM tanısı olan kadınlarda bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) veya kalıcı diyabet riski yüksek olduğu için postpartum 4-12.

haftalar arasında 75 g glukozlu standart OGTT ile tarama yapılması önerilmektedir (28). Bu bireyler yaşam tarzı değişimi programlarına öncelikli olarak dahil edilmelidir. GDM öyküsü olan kadınlarda 1-3 yılda bir, herhangi bir yöntem ile diyabet taraması yapılması tavsiye edilmektedir. Daha önce GDM öyküsü olan kadınlar tekrar gebelik planladıklarında GDM yönünden değerlendirilmeleri önerilir (28). GDM tanısı alan kadınların bir kısmında glukoz intoleransı doğum sonrası normale dönerken, yaklaşık %60'ında, neredeyse 5-10 yıl içinde tip 2 diyabet gelişmektedir (52).

7.2. FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ-21

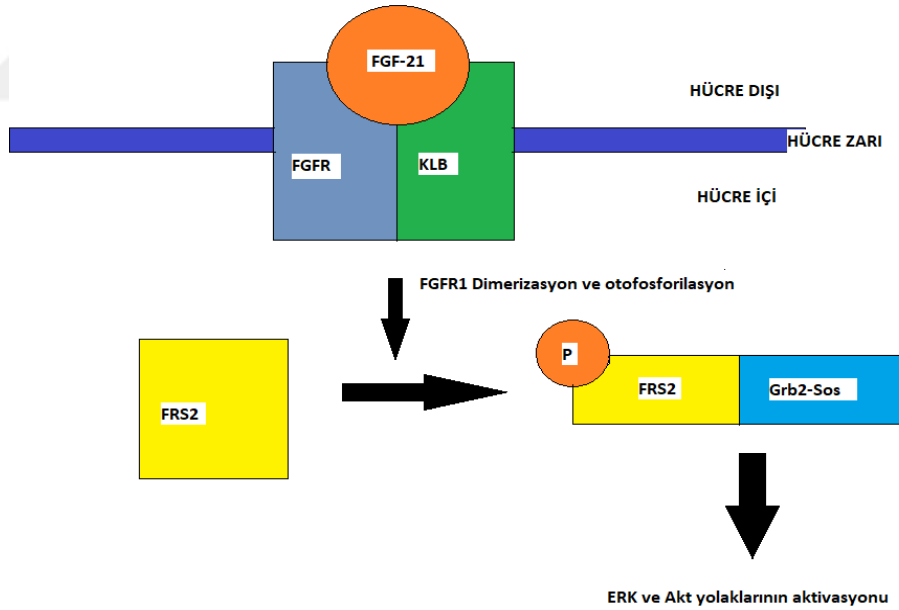
Fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF-21) ilk olarak 2000 yılında tanımlanmıştır (53). Esas olarak karaciğerde, ayrıca pankreas, iskelet kası, yağ dokusu ve plasenta gibi diğer metabolik olarak aktif dokularda eksprese edilir (54, 55, 56). FGF-21 üç üyeden oluşan endokrin FGF ailesinin bir parçasıdır (57). Bu ailede FGF-19, 21 ve 23 bulunmaktadır. FGF-21 etkilerinin çoğuna fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR)-1 aracılık etmesine rağmen FGFR 1-4'e etki ederek çalışır (58). Fonksiyonel FGF-21 reseptör kompleksi, her ikisi de FGF-21 sinyalleşmesi için gerekli olan FGFR ve onun eş reseptörü beta klotho'dan (KLB) oluşur (59). Şekil 1'de FGF-21 reseptör kompleksi gösterilmiştir. FGF-21, glukoz ve lipid homeostazına yararlı etkileri olan enerji metabolizmasının önemli bir düzenleyicisi olduğu düşünülmektedir (60). Hayvan çalışmalarında, dışardan uygulanan FGF-21'in, kan şekeri seviyelerini düşürdüğü ve glukagon sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (13, 61). Kharitonov ve ark.'ı (62) FGF-21'in glisemik kontrolü sağladığını ve adipositlere glukoz girişini arttırdığını ortaya koymuştur.

FGF-21 nispeten kısa bir yarı ömre (1-2 saat) sahiptir ve sağlıklı kişilerde inaktif ve biyoaktif formlarda dolaşır. FGF-21'in inaktif formu, C-terminalinin proteolitik bölünmesi yoluyla bir serin dipeptidaz ve proteaz ailesinin bir üyesi olan fibroblast aktivasyon proteini ile üretilir. FGF-21 etkilerini inceleyen pek çok çalışma yapılmıştır. Metabolik sendrom, obezite, tip 2 DM tanısı gibi insülin direnci olan durumlarda dolaşımdaki total FGF-21 seviyeleri sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu görülmüştür. FGF-21 artışının hiperglisemi ya da hiperinsülineminin bir sonucu olup olmadığı da araştırılmıştır. Bu nedenle erişkinlerde postprandial

dönemde hiperglisemi ve hiperinsülineminin FGF-21 üzerindeki etkilerini araştırmak için yapılan çalışmada, gerek total gerekse de biyoaktif FGF-21'in yetişkin insanlarda insüline bağımlı, postprandiyal bir hormon olduğunu gösterilmiştir (63).

7.3. FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖR 21'İN FİZYOLOJİK FONKSİYONU

FGF-21'in hücre zarında reseptörleri bulunmaktadır (FGFR-KLB kompleksi). FGF-21 reseptörü sinyal iletimi ve fosforilasyon için KLB mediyatörüne ihtiyaç duyar ve hücre zarında KLB ile kompleks oluşturmuş bir şekilde beraberdirler. FGF-21 hücre zarında reseptörüne bağlandıktan sonra FRS2'deki tirozin kalıntıları fosforilasyonuna yol açar. Fosforlanmış FRS2 proteini daha sonra, büyüme faktörü reseptörüne bağlı protein 2 (Grb2) ve Ras guanin nükleotid değişim faktörü, Grb2-Sos kompleksi ile birleşir. Bu da sinyal yollarının aktivasyonu ile sonuçlanır (64, 65). Şekil 1'de FGF-21 reseptör kompleksi ve hücre içi etkileşim mekanizmaları gösterilmiştir.



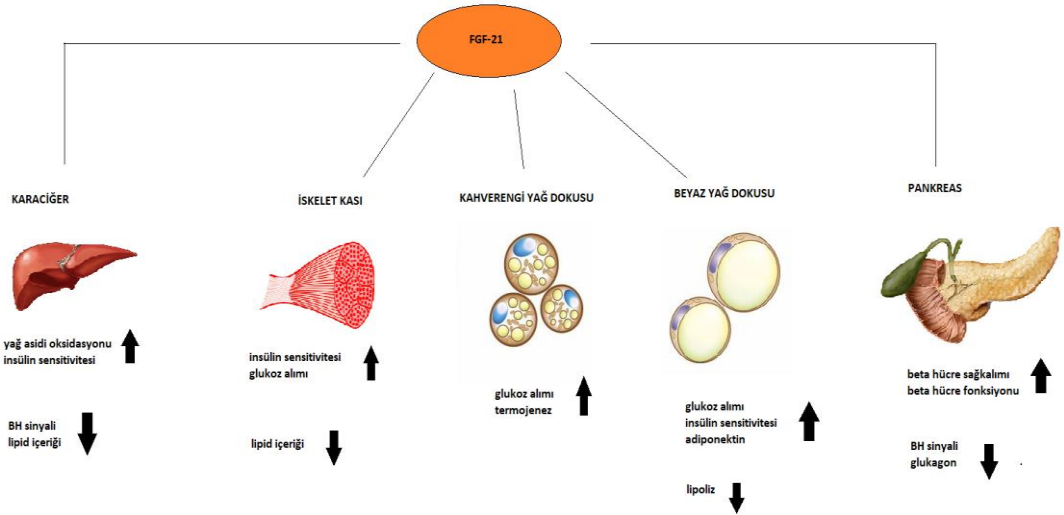
Şekil 1*: FGF-21 reseptör kompleksi ve FGF-21'in etki mekanizması (*66 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)

ERK: ekstrasellüler regüle edilmiş kinaz, FGF-21: fibroblast büyüme faktörü 21, FGFR: fibroblast büyüme faktörü reseptörü, KLB: β klotho, FRS: fibroblast büyüme faktörü reseptörü substrat 2, Grb2: Büyüme faktörü reseptörü bağlı protein 2

FGF-21'in diyabetik db/db fare adacıklarındaki adacık insülini içeriğini ve glukozla uyarılan insülin sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (67). FGF-21, insanlarda ve kemirgenlerde bir miyokin gibi davrandığı iskelet kaslarında ekspresse ve salgılanır (68). FGF-21 insan miyotüplerinde bazal ve insülinle uyarılmış glukoz alımını arttırır (68).

Farelerde yapılan çalışmada FGF-21, çizgili kaslarda diaçilgliserol seviyelerini ve protein kinaz C aktivasyonunu azaltarak iskelet kaslarında glukoz alımını, insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (57). FGF-21 ile yapılan tedaviler, beyaz adipoz dokuda (BAD) ve kahverengi adipoz dokuda (KAD) insülin bağımlı glukoz alımını arttırır (69). FGF-21 ayrıca lipaz aktivitesini azaltır ve lipolizi de inhibe eder (70, 71). FGF-21'in insülin duyarlılığının düzenlenmesi ve enerji harcaması gibi bazı spesifik metabolik etkilerine insülin duyarlılığını artıran bir hormon olan adiponektinin aracılık ettiği düşünülmektedir (72).

Ayrıca, FGF-21'in KAD'da önemli bir termojenez düzenleyicisi özelliğine sahip olduğu gösterilmiştir (73). Yenidoğan farelerde, FGF-21 verilmiş ve KAD'da termojenezde görev alan genlerin ekspresyonunu arttırarak vücut ısısında artışa yol açtığı saptanmıştır (74).



Şekil 2*: FGF-21'in çeşitli organlar üzerine etkileri (*66 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)

FGF-21: Fibroblast büyüme faktörü 21, BH: Büyüme hormonu

Fare çalışmalarında FGF-21 karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu artırır ve büyüme hormonu (BH) sinyalini ve lipid içeriğini azaltırken, insülin duyarlılığını artırır. FGF-21 iskelet kasında insülin duyarlılığını arttırıp, lipid içeriğini azaltırken glukoz alımını arttırır. FGF-21 kahverengi adipoz dokuda da glukoz alımını ve termojenezi uyarırken, BAD'da lipolizi azaltır, glukoz alımını ve adiponektin salgılanmasını artırır (72). Bunlar, periferik insülin duyarlılığını arttırmaya yardımcı olan mekanizmalardır. FGF-21 pankreasta, hücre sağkalımını artırır ve glukozla uyarılmış insülin sekresyonunu iyileştirir (67). BH sinyalinde azaltma ile birlikte FGF-21'in pankreastaki β hücrelerinden normal insülin sekresyonunu sürdürmeye yardımcı olduğu görülmüştür(75). Şekil 2'de çeşitli organlardaki metabolik etkileri gösterilmiştir.

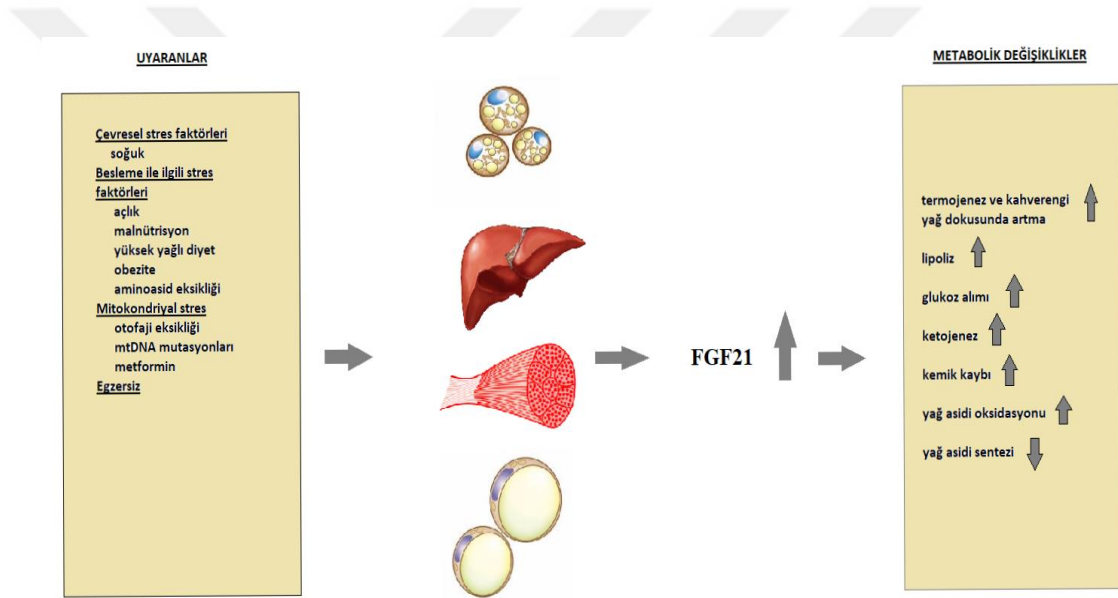
Yapılan çalışmalarda FGF-21 hormonunun plazmadaki normal referans aralığı için farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan bir çalışmada 50 sağlıklı bireyde ortalama sabah açlık serum FGF-21 düzeyi 468 (295-520) pg/ml olarak ölçülürken erkek ve kadınlardan oluşan popülasyonda yapılan bir kohort çalışmasında 225 (126-270) pg/ml olarak ölçülmüştür (76, 77). Serum FGF-21 konsantrasyonlarının 24 saatlik profili incelendiğinde günde 6-12 kez arasında değişen ortalama 2,5 saat süren dalgalanmalar tespit edilmiştir. Bu da FGF-21 hormonunun sistemik dolaşıma pulsatil şekilde salgılandığını göstermektedir (76).

Bazı çalışmalarda obez ve zayıf bireylerde açlık sırasında FGF-21 hormonunun sirkadiyan ritimde salgılandığı gösterilmiştir (78, 79, 80) ve bu durumun serbest yağ asitlerinin salınımındaki dalgalanmadan kaynaklandığı düşünülmektedir (80). Serum total FGF-21 düzeylerinin sağlıklı bireylerde 7 günlük açlık sonrası arttığı gösterilmiş olup bu sonuç farelerde olduğu gibi insanlarda da uzamış açlık ile FGF-21 sentezinin indüklendiği hipotezini desteklemektedir (78).

Artmış serum FGF-21 düzeyleri anormal glukoz metabolizması ve insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (81). Tip 2 DM ve bozulmuş glukoz toleransı gibi insülin direnci olan durumlarda serum FGF-21 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (82-86). FGF-21 insan iskelet kasından insülin uyarısı ile sentezlenir, bu durum FGF-21'in insülinle regule olan bir miyokin olduğunu düşündürmüştür (68). İnsülinin FGF-21 üzerindeki etkisi de araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda sağlıklı bireylerde yapay olarak oluşturulan hiperinsülinemi ile serum FGF-21 düzeylerinin arttığı

görülürken bazı çalışmalarda ise hipoinsülinemik durumlarda da FGF-21'in arttığı saptanmıştır (87, 88). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada FGF-21'in insülin bağımlı postprandial bir hormon olduğu ortaya konulmuştur (63).

FGF-21'in stres durumlarında da yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (78, 89). FGF-21'in fizyolojik rolleri, metabolik veya çevresel stres koşullarında vücuttaki enerji homeostazının korunmasını da içerir. FGF-21'in ekspresyonu, açlık, aşırı beslenme, otofaji eksikliği, mitokondriyal stres, egzersiz ve soğuk maruziyeti gibi çeşitli fizyolojik veya patolojik stres faktörleri tarafından indüklenir (90). Bu nedenle, stresin indüklediği FGF-21 sekresyonu bu uyaranlara gelişen cevapta önemli bir rol oynar.



Şekil 3*: FGF-21'in farklı stres faktörlerindeki etkileri (*66 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)

mtDNA: mitokondriyal DNA, FGF-21: fibroblast büyüme faktörü 21

Diyetle indüklenmiş obez farelerde FGF-21'in enerji tüketimini hızlandığı, vücut kütesini ve yağ seviyelerini azalttığı, karaciğer steatozunu gerilettiği ve inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (73). Ayrıca, diyabetik hayvan modellerinde FGF-21'in uzun süreli enjeksiyonunun düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), trigliserid (TG) ve kolesterol seviyelerini düşürdüğü ve HDL kolesterolü artırdığı bulunmuştur (91). Özetle yapılan çalışmalar FGF-21'in glukoz ve lipid metabolizmasında önemli bir düzenleyici olduğunu göstermektedir (73, 91).

7.4. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS VE FGF-21

Gebelik sırasında, maternal dokular fetusa yeterli beslenmeyi sağlayan metabolik değişiklikler nedeniyle insüline karşı giderek duyarsız hale gelir. GDM gelişimi için altta yatan mekanizmaların belirsiz kalmasına rağmen, GDM ve tip 2 DM'nin patofizyolojisinin benzer olduğu öne sürülmektedir. Her ikisinin de patofizyolojisinde pankreas beta hücresi fonksiyonunun bozulmasına bağlı olarak insülin yetersizliği ve periferik insülin direncini rol oynar. Tip 2 DM tanılı hastalarda serum FGF-21 düzeylerinin insülin düzeyleri ile korele olarak arttığı gösterilmiş olup; bu bulgular serum FGF-21 seviyeleri ve GDM arasında FGF-21 seviyeleri ve Tip 2 DM'de olduğu gibi bir ilişki olup olmadığı sorusuna yol açmaktadır. GDM tanılı gebelerde serum FGF-21 seviyeleri, insülin direnci ve dislipidemi ile olan ilişkisi ilk olarak 2009 yılında çalışılmıştır. Bu çalışmada serum FGF-21 düzeyleri açısından GDM hastaları ile sağlıklı gebe kontroller arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Ancak serum FGF-21 konsantrasyonları ile serum açlık insülin, TG düzeyleri ve HOMA-IR arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise GDM tanılı gebelerde FGF-21'in plasental ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (56).

GDM ile FGF-21 arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Stein ve ark. (92) tarafından yapılan ilk çalışmada iki grup arasında serum FGF-21 düzeyleri açısından fark bulunmamış olmasına rağmen daha sonraki bazı çalışmalarda GDM tanılı hastalarda serum FGF-21 düzeyinin arttığı bazılarında da azaldığı yönünde sonuçlar bildirilmiştir. 2017'de yapılan bir çalışmada ilk defa FGF-21'in total ve biyoaktif formları tanımlanmış ve bu formlar ayrı ayrı ölçülmüştür. GDM tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda total FGF-21 düzeyi çalışılmış olup biyoaktif FGF-21'in ölçüldüğü bir çalışma yoktur.

8. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu 01.07.2018 tarih ve 151654 nolu kararı ile 01.09.2018-31.12.2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Çalışma grubu; hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine başvuran gebe hastalarından seçildi. Çalışmaya katılan tüm hastalardan aydınlatılmış gönüllü onam belgesi alındı.

Gönüllülerin araştırmaya dahil etme ve hariç tutma kriterleri:

Gestasyonel diyabeti bulunan gebelerin çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. Gebeliğin 24-28. haftaları arasında 2 aşamalı OGTT ile GDM tanısı almış olanlar

Sağlıklı gebelerin çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. Gebeliğin 24-28. haftaları arasında 2 aşamalı OGTT ile glukoz metabolizması bozukluğu olmadığı gösterilen gebeler.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

1. Gebelik haftası <24 hafta ve > 28 hafta olması
2. Daha önce tip 2 DM ve/veya tip 1 DM tanısı almış olmak
2. Serum ALT, AST değerlerinde 3 kat ve üzerinde artış olanlar
3. GFR<60 ml/dk olanlar
4. Bilinen akut enfeksiyonu veya kronik hastalık öyküsü (kronik karaciğer, kalp yetmezliği, romatolojik hastalık vb) bulunması
5. Bilinen malignite tanısı olanlar
6. Bilinen bir endokrinolojik hastalık (Cushing sendromu, feokromasitoma, hipotiroidi gibi) öyküsü olması
7. Çalışma sonucunu etkileyebilecek ilaç kullanımı bulunanlar
8. Çalışmayı anlayıp kabul edebilecek bilinç düzeyine sahip olmayanlar ve çalışmaya katılmak için gönüllü onam vermeyenler

Çalışmaya rutin gebelik takipleri sırasında 24-28. haftalarda 2 aşamalı test ile (50 gr OGTT ve 100 gr OGTT) GDM tanısı almış 40 ve glukoz metabolizma bozukluğu saptanmamış 39 toplam 79 gebe alındı. GDM tanısı için 2 aşamalı tarama testi yapıldı ve Carpenter ve Couston kriterleri kullanıldı (93).

Buna göre;

1. 1. aşama olan 50 gram glukoz ile OGTT yapıp 1.saat $PG < 140$ olanlar GDM’u bulunmayan, 1. saat $PG \geq 180$ mg/dl olanlar ise GDM’u olan gebeler olarak kabul edildi. 1. saat $PG \geq 140-180$ mg/dl arasında olan gebelere ise 100 gram glukoz ile 3 saatlik OGTT yapıldı.
2. 100 gram glukoz ile yapılan OGTT sonuçlarına göre 0., 1., 2., ve 3. saatlerde bakılan kan glukozu değerlerinden 2 veya daha fazlasının belirlenen kesme değerlerinden yüksek bulunması halinde bu gebelere GDM tanısı konuldu (0.saat $PG \geq 95$ mg/dl, 1.saat $PG \geq 180$ mg/dl, 2.saat $PG \geq 155$ mg/dl, 3.saat $PG \geq 140$ mg/dl)

Çalışma kriterlerini karşılayan gebelerin ayrıntılı aile ve kişisel obstetrik hikayesi alınmasını takiben fizik muayeneleri yapılarak antropometrik ölçümleri alındı. Ağırlık ölçümleri baskül ile yapıldı. Beden kitle indeksi (BKİ); kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı. Vücut yağ oranı biyoempedans analiz prensibi ile total beden analizi yapabilen Tanita® cihazı kullanılarak ölçüldü. Çalışmaya alınan gebelerden 8-12 saatlik açlığı takiben serum total, biyoaktif FGF-21 ve insülin düzeyi ölçümü için kan alınarak sentrifüj edilip serum ayrılmasını takiben topluca çalışılmak üzere - 80 °C’de saklandı. Eş zamanlı tarafımızca temin edilen aynı glukometre contour plus one şeker ölçüm cihazı ile parmak ucundan kan şeker ölçümü gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan gebelerin sistemde bulunan ve son 1 ay içinde yapılmış hemogram, lipid parametreleri, kreatinin, ALT ve TSH ölçümleri kaydedildi.

Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri

Çalışmada; serum total FGF21 düzeyleri (Elabscience, Research and Diagnostics products, ABD) (sensitivite=18.75 pg/mL, ölçüm aralığı: 31.25-2000 pg/mL intra-assay variation=%4,16, inter-assay variation=%4,2), biyoaktif FGF-21 düzeyleri (Eagle Biosciences Research and Diagnostics products, ABD) (sensitivite=1.7 pg/mL, ölçüm aralığı: 32.5-2000 pg/ml, intra-assay variation=%4,2, interassay variation=%3,0) “*Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay*” (ELISA) metoduyla, serum insülin konsantrasyonları (Elabscience, Research and Diagnostics products, ABD), (sensitivite: 0.38 ng/mL, ölçüm aralığı: 0.63-40 ng/mL intra-assay variation=%9,12, inter-assay variation=%11,06) ELİSA metoduyla Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Bölümü’nde çalışıldı. Okumalar, 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda değerlendirildi.

Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile test edildi. Normal dağılıma sahip verilerde, iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi, normal dağılıma uymayan veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Veriler ortalama±standart sapma ile verildi. $p<0,05$ anlamlı kabul edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanılarak (n) ve yüzde değerleri ile verildi. Multivaryans analizler için MANOVA kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi. $\alpha=0,05$ kabul edildi. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22 programında yapıldı.

9. BULGULAR

Çalışmaya GDM tanılı 40 gebe (%52,6) ve kontrol grubu olarak 39 sağlıklı gebe (%47,4) alındı. GDM tanılı hastaların ve kontrol grubunun laboratuvar özellikleri **tablo 2**'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Gestasyonel diyabetes mellitus tanılı gebeler ile kontrol grubu gebelerin demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

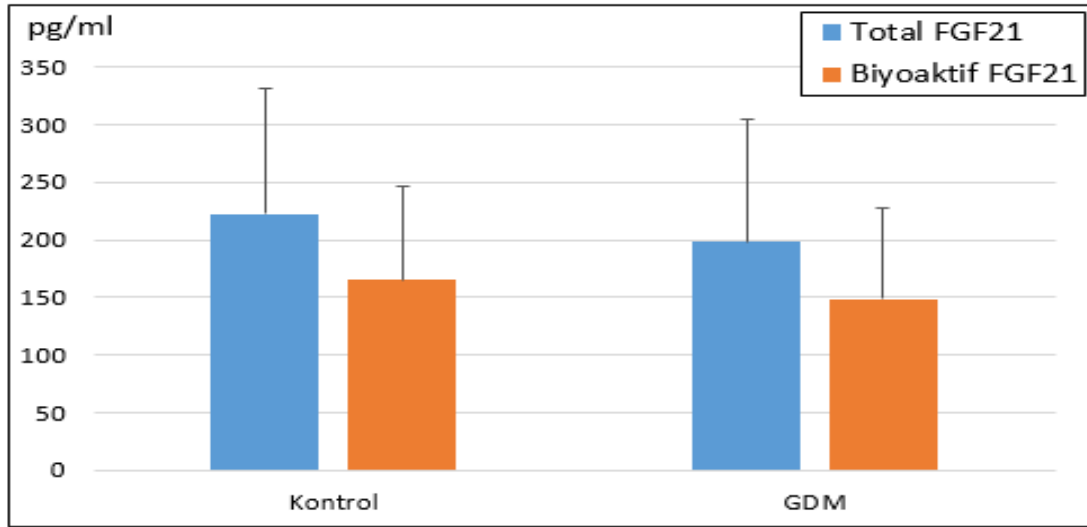
	GDM grubu (n:40)	Kontrol grubu (n:39)	p
Yaş (yıl)	33,2 ± 5,0	28,4 ± 6,2	<0,001
Vücut kilosu (kg)	83,2 ± 13,2	68 ± 7,9	<0,001
BKİ (kg/m ²)	30,4 ± 5,2	24,8 ± 2,8	<0,001
Gebelik öncesi kilo (kg)	73,5 ± 12	61,6 ± 8,8	<0,001
Gebelikte alınan kilo (kg)	9,7 ± 5,2	7,0 ± 2,9	0,007
Total FGF-21 (pg/ml)	197,8 ± 107,5	222,4 ± 108,9	AD
Biyoaktif FGF-21 (pg/ml)	148,3 ± 80	165,3 ± 81,2	AD
Glukoz (mg/dl)	97 ± 18,3	87 ± 10,8	<0,001
Serum insülin (mU/L)	13,8 ± 7,6	12,9 ± 4,07	AD
HOMA-IR	3,3 ± 1,83	2,79 ± 1,01	AD
Kreatinin (mg/dl)	0,63 ± 0,1	0,67 ± 0,1	AD
ALT (U/L)	13,1 ± 6,1	17 ± 13,8	AD
LDL kol (mg/dl)	125,1 ± 38,7	133,4 ± 48,2	AD
HDL kol (mg/dl)	67,1 ± 15,2	64,7 ± 14,6	AD
TG (mg/dl)	240,2 ± 98,4	209,8 ± 88,7	AD
VLDL kol (mg/dl)	48,4 ± 19,9	43,3 ± 17,9	AD
TSH (uIU/mL)	1,5 ± 0,71	1,8 ± 1,04	AD

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus, BKİ: Beden Kitle İndeksi, FGF-21: Fibroblast büyüme faktörü-21, HOMA-IR: Homeostasis model of insulin resistance, ALT: Alanin aminotransferaz, LDL kol: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL kol: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, TG: Trigliserid, VLDL kol: Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, TSH: Tiroid stimulan hormon, AD: Anlamlı değil

GDM grubunun ortalama yaşı 33,2 ± 5,0, kontrol grubunun ise 28,4 ± 6,2 yıl olup GDM tanılı gebelerde ortalama yaş sağlıklı gebelere kıyasla istatistiksel anlamlı

olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). GDM tanılı grubun vücut ağırlığı ve BKİ ortalaması sırasıyla $83,2\pm13,2$ kg ve $30,4\pm5,2$ kg/m² iken kontrol grubunun $68,0\pm7,9$ kg ve $24,8\pm2,8$ kg/m² idi. GDM tanılı hasta grubu vücut ağırlığı ve BKİ açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu (sırasıyla; $p<0,001$ ve $p<0,001$). İki grup gebelik öncesi vücut kilosu ve gebelikte alınan kilo açısından değerlendirildiğinde GDM grubunun gebelik öncesi kilosunun ($73,5\pm12$ ve $61,6\pm8,8$ kg; $p<0,001$) ve gebelikte aldığı kilonun ($9,7\pm1,2$ ve $6,4\pm0,9$ kg; $p<0,001$) sağlıklı gebelere kıyasla daha yüksek olduğu bulundu.

İki grubun açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR ölçümleri karşılaştırıldığında GDM grubunda ortalama açlık kan şekeri düzeyi kontrol grubuna kıyasla yüksek bulundu (sırasıyla $97\pm18,3$ ve $87\pm10,8$ mg/dl; $p<0,001$). Açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR ölçümleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. İki grup arasında serum total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, VLDL kolesterol, trigliserid, TSH, ALT ve kreatinin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. GDM grubunun ortalama serum total ve biyoaktif FGF-21 düzeyleri sırasıyla $197,8\pm107,5$ ve $148,3\pm80$ pg/ml iken kontrol grubunun ortalama serum total ve biyoaktif FGF-21 düzeyleri $222,4 \pm 108,9$ ve $165,3\pm81,2$ pg/ml olarak saptandı (**Şekil 4**). Her iki grup arasında serum total ve biyoaktif FGF-21 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla; $p=0,054$ ve $p=0,067$).



Şekil 4:Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) tanılı ve kontrol grubu gebelerin total ve biyoaktif FGF-21 düzeyleri (veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir)

Çalışmada GDM ve sağlıklı kontrol grubunda sürekli değişkenler olan yaş, BKİ, glukoz, insülin, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, ALT ve kreatinin bağımlı değişkenler olan total FGF-21 ve biyoaktif FGF-21 düzeylerine etkisini belirlemek için çok değişkenli kovaryans analizi (MANCOVA) yapıldı. Buna göre yaş, BKİ, glukoz, insülin, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, ALT ve kreatinine göre düzeltilmiş total ve biyoaktif FGF-21 düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,310$).

Çalışmamızda kontrol grubu ile GDM grubunun eğitim ve çalışma durumları da karşılaştırıldı. GDM grubunda okuryazar olmayanların oranı %0 idi. Grubun %37,5'i ilköğretim, %20'u ortaokul, %15'i lise ve %22,5'i üniversite mezunuydu. Kontrol grubunda okuryazar olmayanların oranı %2,6 idi. Kontrol grubunun %20,5'i ilköğretim, %41'i ortaokul, %30,8'i lise ve %5,1'i üniversite mezunuydu (**Tablo 3**). Eğitim durumları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup GDM tanılı gebelerin daha eğitilmiş olduğu görüldü ($p<0,001$). İki grup arasında çalışma yüzdeleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. GDM grubunun %17'sinin çalıştığı ve %82'sinin ev hanımı olduğu saptanırken kontrol grubunda çalışma oranı %10,3 ev hanımı oranı %89,3 olarak bulundu.

Tablo 3: GDM tanılı gebeler ile kontrol grubu gebelerin eğitim durumlarının karşılaştırılması

	GDM grubu	Kontrol grubu	p
Okuryazar değil n (%)	0 (0)	1 (2,6)	0,027
İlköğretim n (%)	15 (37,5)	8 (20,5)	0,027
Ortaokul n (%)	10 (25)	16 (41)	0,027
Lise n (%)	6 (15)	12 (30,8)	0,027
Üniversite n (%)	9 (22,5)	2 (5,1)	0,027

GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus

GDM ve kontrol gebe grubu ilk gebelik yaşı, toplam gebelik sayısı, term, preterm, posterm gebelikler ve abortus sayılarını içeren obstetrik öykü açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 4**).

Tablo 4: GDM tanılı gebeler ile kontrol grubu gebelerin obstetrik verilerinin karşılaştırılması

	GDM grubu	Kontrol grubu	p
İlk gebelik yaşı (yıl)	24,4±5,2	22,5±4	AD
Toplam gebelik sayısı (n)	3±1,2	2,4±1,1	AD
Term doğum sayısı (n)	1,2±1,1	1,1±0,8	AD
Preterm doğum sayısı (n)	0,2±0,5	0,05±0,2	AD
Abortus sayısı (n)	0,5±0,8	0,25±0,4	AD
Posterm gebelik sayısı (n)	0	0	AD

GDM grubunda kontrol grubuna kıyasla ailede diyabet öyküsü (%62,5 ve %30,8), gebelik öncesi obezite (%65 ve %5,1), önceki gebeliklerinde GDM öyküsü (%22,5 ve %0) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek idi (sırasıyla p=0,009, p<0,001, p=0,002). GDM grubu ile kontrol grubu arasında ektopik gebelik, makrozomik bebek doğurma ve yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalma hikayeleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (**Tablo 5**).

Tablo 5: GDM tanılı gebeler ile kontrol grubu gebelerin obstetrik ve jinekolojik durumlarının karşılaştırılması

		GDM grubu	Kontrol grubu	P
Ailede diyabet hikayesi n (%)	Var	25 (62,5)	12 (30,8)	0,009
	yok	15 (37,5)	27 (69,2)	
Gebelik öncesi obezite n (%)	Var	26 (65)	2 (5,1)	<0,001
	yok	14 (35)	37 (94,1)	
GDM hikayesi n (%)	Var	9 (22,5)	0 (0,0)	0,002
	yok	31 (77,5)	39 (100)	
Ektopik gebelik n (%)	Var	0 (0,0)	1 (2,6)	AD
	yok	40 (100)	38 (97,4)	
Makrozomik bebek n (%)	Var	5 (12,5)	1 (2,6)	AD
	yok	35 (87,5)	38 (97,4)	
Polihidramniyos n (%)	Var	27 (32,5)	28 (28,2)	AD
	yok	13 (67,5)	11 (71,8)	
Yardımcı üreme teknikleri n (%)	Var	5 (12,5)	0 (0,0)	AD
	yok	35 (87,5)	39 (100)	

GDM ve kontrol grubu sezaryan doğum, PKOS, hipertansiyon, preklampsi, fetal gelişim geriliği, anomalili veya ölü doğum ile yenidoğan sorunları hikayesi açısından karşılaştırıldığında yine aralarında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü (**Tablo 6**).

Yapılan korelasyon analizinde serum total ve biyoaktif FGF-21 seviyeleri ile serum insülin düzeyleri (sırasıyla; $p=0,007$, $r=0,300$ ve $p=0,007$, $r=0,301$), HOMA-IR (sırasıyla; $3,3\pm1,83$ ve $2,79\pm1,01$) ve ALT (sırasıyla; $p=0,007$, $r=0,300$ ve $p=0,007$, $r=0,301$) arasında pozitif korelasyon bulundu. Serum total ve biyoaktif FGF-21 seviyeleri ile yaş arasında ise negatif korelasyon mevcuttu (sırasıyla; $p=0,007$, $r=0,300$ ve $p=0,007$, $r=0,301$). BKİ'i ve lipid parametreleri ile total ve biyoaktif FGF-21 düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı (**Tablo 7**)

Tablo 6: GDM tanılı gebeler ile kontrol grubu gebelerin obstetrik ve jinekolojik durumlarının karşılaştırılması-2

		GDM Grubu	Kontrol Grubu	p
Sezaryen doğum hikayesi n (%)	var	13 (32,5)	9 (23,1)	AD
	yok	27 (67,5)	30 (76,9)	
PKOS hikayesi n (%)	var	3 (7,5)	0 (0,0)	AD
	yok	37 (92,5)	39 (100)	
Hipertansiyon hikayesi n (%)	var	5 (12,5)	1 (2,6)	AD
	yok	35 (87,5)	38 (97,4)	
Preklampsi hikayesi n (%)	var	2 (5)	1 (5)	AD
	yok	38 (95)	38 (95)	
Fetal gelişim geriliği n (%)	var	5 (12,5)	2 (5,1)	AD
	yok	35 (87,5)	37 (94,9)	
Anomalili, ölü doğum hikayesi n (%)	var	8 (20)	3 (7,7)	AD
	yok	32 (80)	36 (92,3)	
Yenidoğan sorunları hikayesi n (%)	var	7 (17,5)	0 (0,0)	AD
	yok	33 (82,5)	39 (100)	

Tablo 7: Serum total FGF-21 ve biyoaktif FGF-21 konsantrasyonları ile tek değişkenli korelasyonlar

	Total FGF-21		Biyoaktif FGF-21	
	r	p	r	p
Yaş (yıl)	-0,235*	0,037	-0,228*	0,044
BMI (kg/m²)	-0,201	AD	-0,201	AD
Glukoz (mg/dl)	0,035	AD	0,029	AD
Serum insülin (mu/l)	0,300**	0,007	0,301**	0,007
HOMA-IR	0,294**	0,008	0,293**	0,009
Kreatinin (mg/dl)	-0,050	AD	-0,049	AD
ALT (u/l)	0,253*	0,025	0,252*	0,026
LDL kol (mg/dl)	0,022	AD	0,025	AD
HDL kol (mg/dl)	0,180	AD	0,185	AD
TG (mg/dl)	-0,213	AD	-0,218	AD
TSH (mU/ml)	0,056	AD	0,053	AD

FGF-21: Fibroblast büyüme faktörü-21, HOMA-IR: Homeostasis model of insulin resistance, ALT: Alanin aminotransferaz, LDL kol: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL kol: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, TG: Trigliserid, TSH: Tiroid stimulan hormon, AD: anlamlı değil

10. TARTIŞMA VE SONUÇ

Gestasyonel diabetes mellitus hem gebelerde hem de fetüste neden olabileceği olumsuz etkileri nedeniyle tüm dünyada tarama yapılması, tanı konulması, takip ve tedavi edilmesi gereken hastalıktır. Tüm dünyada prevalansı ülkeler arasında farklılık gösterse de ortalama %7-10 arasında olduğu düşünülmektedir. Ayrıca kullanılan yöntem ve taranan topluluklara göre de prevalansı değişebilmektedir.

Gestasyonel diabetes mellitus etiyolojisi multifaktöriyel olup temel bozukluk insülin direnci ve bu insülin direncine yeterli insülin yanıtının olmamasıdır (94). Gebelerde serum glukozu maternal ve fetal pek çok faktörden etkilenmektedir. GDM'nin hangi fetal ve maternal faktörlerle ilişkili olduğunu anlayabilmek için pek çok çalışma yapılmıştır. Bu faktörlerden biri de FGF-21'dir. FGF-21 esas olarak karaciğerde olmak üzere pankreas, iskelet kası, yağ dokusu ve plasenta gibi diğer metabolik aktif dokularda sentez edildiği gösterilmiş bir peptiddir (95). FGF-21, glukoz ve lipid metabolizması üzerinde yararlı etkileri olan önemli bir enerji metabolizması düzenleyicisi olarak ortaya çıkmıştır (96). Hayvan deneylerinde FGF-21'in adipositlere glukoz girişini arttırdığı, kan şekerini düşürdüğü, pankreatik beta hücre fonksiyonunu ve ömrünü uzattığı, glukagon sekresyonunu ihbibe ettiği gösterilmiştir (13, 67). Diyetle obez yapılmış farelerde dışardan sistemik olarak uygulanan FGF-2'in daha çok adipoz dokudan olmak üzere %20 oranında kilo kaybı sağladığı gösterilmiştir (97). İnsanlarda da FGF-21 seviyeleri insülin direncinin olduğu durumlarda artmıştır (92). Bu nedenle değişen serum FGF-21 seviyelerinin enerji ve lipid metabolizması düzenlenmesinde ve GDM etyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmüştür.

İnsanlarda FGF21 seviyeleri, metabolik sendrom, obezite ve tip 2 DM gibi insülin direnci olan morbiditelerde arttığı gösterilmiştir (98). Chen ve ark'ı (99) yaptıkları çalışmalarında yüksek serum FGF-21 seviyelerinin tip 2 DM gelişiminin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu saptanmıştır. Diğer bir insülin direnci ilişkili hastalıklardan olan PKOS'da da FGF-21'in düzeyleri araştırılmıştır (100-104). Bu çalışmalarda PKOS ve FGF-21 arasındaki ilişkide farklı sonuçlar bulunmuştur. Gorar ve ark'nın (100) yaptığı çalışmada FGF-21'in PKOS hastalarında sağlıklı gruba göre

anlamli derecede yu'ksek saptamışlardır. Ancak PKOS ve FGF-21 arasındaki ilişkiyi inceleyen bir diğ'er çalışmada yu'ksek FGF-21 d'uzeylerini PKOS'dan bağımsız olarak insülin direciyle ve beslenme durumu ile ilişki bulunmuştur (101). PKOS ve sağılıklı kontrol grubu arasında FGF-21 d'uzeylerini benzer bulan çalışama da mevcuttur (102).

Çalışmalar FGF-21'in GDM ile de ilişkili olabileceğini göstermektedir (92, 103, 105, 107). Megia ve ark'ı (105) tarafından fetal kord kanında FGF-21 varlığı tesbit edilmiş olup maternal d'uzeyler ile fetal kord kanında FGF-21 d'uzeti korele bulunmuş ancak GDM tanılı olanlar ve olmayanlar arasında fark bulunmamıştır. FGF-21'in lipid metabolizması üzerine de önemli etkileri bulunmakta olup FGF-21 d'uzeylerinin GDM'lu hastalardaki lipid d'uzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (92). Artmış FGF-21 d'uzeylerinin kompensatuar bir artış olabileceği ve mevcut klinik durumu iyileştirmeye yönelik etkileri olduğunu düşünölmektedir. Ek olarak FGF21'in ekspresyonunun pek çok organda açlık, aşırı beslenme, mitokondriyal stres, egzersiz ve soğıuk maruziyeti gibi çeşitli fizyolojik veya patolojik uyaranlara cevap olarak indüklendiği gösterilmiştir (106). Stresin neden olduğu FGF21 indüksiyonu bu uyaranlara adaptif cevapta önemli rol oynadığı düşünölmektedir (89, 90, 106).

Biz çalışmamızda yapılan tek ve çok değışkenli analizlerde GDM tanılı gebeler ile normal glukoz metabolizmasına sahip gebeleri karşılaştırdığımızda aralarında serum total ve biyoaktif FGF-21 d'uzeyleri açısından istatistiksel anlamli fark yoktu ($p=0,054$, $p=0,067$). İki grup arasında yapılan karşılaştırmada GDM tanılı gebelerde ortalama yaşı, BKİ, gebelik öncesi kilo, gebelikte alınan kilo ve açlık kan glukoz seviyelerinin sağılıklı gebelere kıyasla istatistiksel anlamli olarak yu'ksek olduğu saptandı (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,0001$, $p<0,001$, $p=0,007$ ve $p<0,001$). İki grup arasında serum insülin, HOMA-IR, lipid d'uzeyleri, kreatinin, ALT ve TSH seviyeleri açısından ise istatistiksel olarak anlamli fark bulunmadı. Eğıitim durumları açısından yapılan değıerlendirmede GDM grubunun daha eğıitilmiş olduğu göröldü ($p<0,001$). İki grup arasında ilk gebelik yaşı, toplam gebelik sayısı, term, preterm, posterm gebelikler ve abortus sayıları açısından istatistiksel anlamli fark yoktu. Ailede diyabet öyküsü, gebelik öncesi obezite ve GDM öyküsü GDM grubunda daha istatistiksel olarak daha yu'ksekti (sırasıyla $p=0,009$, $p<0,001$ ve $p=0,002$). Yapılan korelasyon analizinde serum total ve biyoaktif FGF-21 d'uzeylerinin insülin d'uzeyleri

ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu. Serum total ve biyoaktif FGF-düzeyi ile yaş arasında negatif korelasyon mevcuttu. Ancak BKİ ve lipid parametreleri ile serum total ve biyoaktif FGF-21 düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

Gestasyonel diabetes mellitus ile total FGF-21 arasındaki ilişkiyi inceleyen yayınlanmış sınırlı sayıda çalışma mevcut olup yapılan çalışmalarda FGF-21'in total formu ölçülmüştür. GDM tanılı hastalarda biyoaktif formu ölçen bir çalışma bulunmamaktadır. Stein ve ark. (92)'nin çalışmasında 40 GDM tanısı olan gebe ile 80 sağlıklı gebe karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada iki grup arasında serum total FGF-21 düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak bu çalışmada serum FGF-21 seviyeleri ile metabolik ve vasküler risk faktörleri arasında güçlü bir pozitif ilişki saptamıştır (92). Literatürde farklı gebelik haftalarında yapılmış GDM tanılı gebeler ile sağlıklı gebeler arasında serum FGF-21 düzeyleri açısından fark olmadığını gösteren başka çalışmalar da mevcuttur (107-109). Ancak bu çalışmalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak sadece serum total FGF-21 düzeyi ölçülmüştür.

Serum FGF-21 düzeyi ile GDM arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalardan biri de Tan ve ark.'nın (109) yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada 39. ve 40. haftalardaki yapılan elektif sezaryen sırasında tüm gebelerden kan örnekleri ve epidural anestezi sırasında beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleri alınmıştır. Yapılan karşılaştırmada serum FGF-21 seviyeleri GDM tanısı olan gebelerde kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış olup BOS FGF-21 düzeyleri karşılaştırıldığında ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde Wang ve ark.'ı (109) da yaptıkları çalışmada serum total FGF-21 düzeylerinin GDM grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek olduğunu bulmuştur. Wang ve ark.'ının çalışmasında kan örneklerini bizim çalışmamızda olduğu gibi 24-28. gebelik haftalarda 8 saatlik açlığı takiben sabah almıştır. Bu çalışmada GDM grubunda total FGF-21 aralığı 82-189 pg/dl, kontrol grubunda ise 49-97 pg/dl bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise GDM grubunda total FGF-21 düzeyi 90-314 pg/d arasında, kontrol grubunda ise 14-330 pg/dl arasında saptanmış olup serum konsantrasyonları arasındaki fark etnik köken veya farklı ELİSA kiti kullanılması ile ilişkili olabilir.

GDM ve FGF-21 ilişkisini araştıran bir başka çalışma da Li ve ark.'nın (95) çalışmasıdır. Bu çalışmada Li ve ark.'ı ilk defa gebelerde lökositlerdeki FGF-21 ekspresyonunu değerlendirmiş olup GDM tanılı gebelerde lökosit sayılarının ve lökositlerdeki FGF-21 ekspresyonunu kontrollere kıyasla arttığını bulmuşlardır. Bir diğer çalışma da Megia ve ark.'nın (105) 26-30. haftalardaki GDM ve sağlıklı gebelerden oluşan kontrol grubunda serum total FGF-21 düzeylerini ve bu gebelerin doğum sırasındaki kord kanlarından elde edilen serum örneğinde ölçülen FGF-21 düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmadır. Bu çalışmada kord kanındaki FGF-21 düzeyleri benzer bulunurken, GDM grubunda serum total FGF-21 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır.

Xu ve ark.'nın (107) çalışmasında ise GDM tanılı gebeler gebe olmayan sağlıklı kadınlar ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada GDM grubunda gebe olmayan sağlıklı kadınlara göre serum FGF-21 düzeyleri düşük saptanmıştır. Ancak bu çalışmaya sağlıklı gebelerin alınmamış olması bizim çalışma ile karşılaştırmasına olanak tanımamaktadır. Ek olarak bu çalışmaya 21 gebe olmayan sağlıklı kadın ve 13 GDM tanısı olan gebe alınmış olup örneklem sayısının düşüklüğü çalışma sonuçlarının farklı çıkmış olmasına neden olabilir.

Yapılan çalışmalarda serum FGF-21 düzeyleri ile açlık glukoz ve insülin düzeyleri, HOMA-IR ve BKİ ölçümü arasındaki ilişki de incelenmiştir. Bizim çalışmamızda da serum total ve biyoaktif FGF-21 düzeyleri ile açlık glukoz ve insülin, düzeyleri, HOMA-IR ve BKİ değerleri arasındaki ilişki incelendi ve diğer çalışmaların sonuçları ile karşılaştırıldı. Samms ve ark.'nın (63) diyabetik ve normal glukoz metabolizmasına sahip erişkinlerde yaptıkları çalışmada serum total ve biyoaktif FGF-21 düzeylerinin glukozdan ziyade insülin bağımlı postprandiyal bir hormon olduğu saptanmıştır. Samms ve ark.'ı aynı çalışmada sağlıklı bireylerle diyabetik bireylerin postprandiyal biyoaktif FGF-21/total FGF-21 oranlarını karşılaştırılmış olup normal bireylerde oranın diyabetik bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. Serum FGF-21 düzeyi ile insülin düzeyi ve HOMA-IR değerleri arasında korelasyon olduğunu ancak glukoz düzeyleri ile korele olmadığını gösteren başka çalışmalar da mevcuttur (92, 105). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak her iki FGF-21 formunun insülin düzeyleri ve insülin direnci ile pozitif ilişkili olduğu ancak serum açlık glukoz seviyeleri ile herhangi bir

korelasyon göstermediğ saptanmıştır. Bu çalışmalardan farklı olarak Wang ve ark'ı (103) serum FGF-21 düzeyleri ile açlık insülin ve HOMA-IR'nin dışında açlık glukozu ile de pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişdirler. Obezitesi olan hastalarda serum FGF-21 düzeyinin arttığını gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte bizim çalışmamızda olduğu gibi serum FGF-21 düzeyleri ile BKİ arasında ilişki gösteremeyen çalışmalar da vardır (92, 103).

FGF-21'in lipid profili üzerine de olumlu etkileri olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (91, 96). Ayrıca karaciğerde FGF21'in ekspresyonunun azalmasının yağlı karaciğer hastalığı ve dislipidemi gelişmesine neden olduğu düşünülmektedir (110). FGF21'in diyetle indüklenen obez ve genetik olarak obez farelere 2 hafta boyunca sistemik olarak verilmesinin hepatik trigliserid ve plazma trigliseridini düşürdüğü ortalama vücut ağırlığını %20 oranında azalttığı saptanmıştır (97). Kilodaki bu azalma daha çok adipoz dokudan gerçekleşmiştir. Bizim çalışmamızda her iki grubun lipid profilleri belirlenip serum FGF-21 düzeyi ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmamızda 8 saatlik açlık sonrası alınan kan örneklerinde GDM grubu ile kontrol gebe grupları arasında lipid profilleri (TG, HDL, LDL, VLDL) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışma sonuçlarımıza paralel olarak pek çok çalışmada da GDM ve kontrol grubu arasında lipid profilleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (92, 95, 103, 105, 109). Bizim çalışmamızda serum HDL, LDL kolesterol ve TG düzeyleri ile total FGF-21 ve biyoaktif FGF-21 düzeyleri arasındaki korelasyon saptanmamıştır. Literatürdeki serum FGF-21 düzeyleri genellikle TG düzeyleri ile pozitif korele bulunmuş olup (92, 95, 103, 105) HDL kolesterol ile negatif ve pozitif yönde farklı korelasyon sonuçları bildiren çalışmalar vardır (92, 95).

Beslenmenin de serum FGF-21 düzeyini etkilediği yönünde çalışmalar vardır (ref). Yüksek yağ oranına sahip diyet ile beslenmenin total ve biyoaktif FGF-21 salınımlarında azalmaya neden olduğunu göstermiştir (63). Yine fizyolojik ve psikolojik stressin FGF-21 salınımını değiştirebildiği bilinmektedir (90). Çalışmamız yapılırken GDM ve kontrol grubunun ikisinin de son 1 haftadaki diyetleri sorgulanmamış ve özel bir diyet verilmemiştir. Ayrıca iki grubun stres durumları da incelenmemiştir. Bizim çalışmamız dahil olmak üzere yayınlanmış çalışmalardaki çelişkili sonuçların bir nedeni bu olabilir. Yine dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin ve

FGF-21'in sirkadiyan bir ritmi olduğu gösterilmiş (78-80) olup çalışmamızda açlık insülin ve açlık kan şekerlerinin sağlıklı bir şekilde elde edilebilmesi için iki grubun da kanları sabah 08.00'de 8 saatlik açlık sonrası alınmıştır. Bizim aldığımız örneklem saati ile yayınlanmış çalışmaların örneklem alım saati arasındaki fark çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir. Yine çalışmalardaki örneklem sayıları ve kullanılan ELİSA kitleri farklı olup GDM ve serum FGF-21 düzeyleri arasındaki ilişkinin daha net ortaya konabilmesi açısından daha büyük örneklem sayısına sahip kapsamlı çalışmaların gerçekleştirilmesine ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak çalışmamızda GDM tanılı hastalarla sağlıklı gebeler arasında serum total ve biyoaktif FGF-21 düzeyleri arasında fark saptanmamıştır. Serum total ve biyoaktif FGF-21 düzeylerinin serum insülin düzeyleri ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmış olup bu sonuçlar serum total ve biyoaktif FGF-21 seviyelerinin GDM varlığından çok serum insülin seviyeleri ve insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ek olarak GDM tanısı alan gebelerin normal glukoz metabolizmasına sahip gebelere göre daha ileri yaşta olduğu, BKİ'lerinin daha yüksek olduğu, gebelikte daha fazla kilo aldıkları ve ailesel tip 2 DM öykülerinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Buna göre GDM açısından en önemli belirleyici faktörlerin klasik bilgi ile uyumlu olarak gebelik yaşı, genetik yatkınlık, gebelik öncesi kilo ve gebelikte alınan kilo olduğu görülmüştür.

11. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association, Standards of medical care in diabetes–2019. *Diabetes Care* 33, S11–S61 (2019)
2. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, B.E. Metzger, S.G. Gabbe, B. Persson, T.A. Buchanan, P.A. Catalano et al., International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*(2010)
3. HAPO Study Cooperative Research Group, B.E. Metzger, L.P. Lowe, A.R. Dyer, E.R. Trimble, U. Chaovarindr et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 358, 1991–2002 (2008)
4. B.L. Silverman, T.A. Rizzo, N.H. Cho, B.E. Metzger, Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care* 21, B142– B149 (1998)
5. P.M. Catalano, J.P. Kirwan, S.M. De Haugel, J. King, Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr.* 133(5), 1674S–1683S (2003)
6. N.A. Beischer, P. Wein, M.T. Sheedy, B. ffen, Identificatio and treatment of women with hyperglycaemia diagnosed during pregnancy can significantly reduce perinatal mortality rates. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 36(3), 239–247 (1996)
7. A.J. Lee, R.J. Hiscock, P. Wein, S.P. Walker, M. Permezel, Gestational diabetes mellitus: clinical predictors and long-term risk of developing type 2 diabetes: a retrospective cohort study using survival analysis. *Diabetes Care* 30, 878–883 (2007)
8. D.J. Pettitt, R.G. Nelson, M.F. Saad, P.H. Bennett, W.C. Knowler, Diabetes and obesity in the offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *Diabetes Care* 16(1), 310–314 (1993)
9. C. Kim, K.M. Newton, R.H. Knopp, Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 25(10), 1862–1868 (2002)
10. T. Nishimura, Y. Nakatake, M. Konishi, N. Itoh, Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim. Biophys. Acta* 1492(1), 203–206 (2000)
11. M.D. Chau, J. Gao, Q. Yang, Z. Wu, J. Gromada, Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism by activating the AMPK-SIRT1-PGC-1alpha pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 107, 12553–12558 (2010)
12. B. Matuszek, M. Lenart-Lipin'ska, D. Duma, J. Solski, A. Nowakowski, Evaluation of concentrations of FGF-21-a new adipocytokine in type 2 diabetes. *Endokrynol Pol.* 61(1), 50–54 (2010)
13. Y. Zhao, J.D. Dunbar, A. Kharitonov, FGF-21 as a therapeutic reagent. *Adv. Exp. Med. Biol.* 728, 214–228 (2012)

14. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers- The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus.-MH(Int J Mol Sci. 2018 Oct 26;19(11). pii: E3342.
15. 15-. Sönmez A, Kutlu M. Gestasyonel Diabet Güncel Tarama ve Tanı Yöntemleri. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2010;3(1):1-5. 491.
16. Levy, A.; Wiznitzer, A.; Holcberg, G.; Mazor, M.; Sheiner, E. Family history of diabetes mellitus as an independent risk factor for macrosomia and cesarean delivery. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2010, 23, 148–152.
17. Catalano, P.M.; McIntyre, H.D.; Cruickshank, J.K.; McCance, D.R.; Dyer, A.R.; Metzger, B.E.; Lowe, L.P.; Trimble, E.R.; Coustan, D.R.; Hadden, D.R.; et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: Associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. Diabetes Care 2012, 35, 780–786.
18. Ornoy A. Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes. Pediatr Endocrinol Rev. 2005 Dec;3(2):104-13.
19. Dabelea, D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. Diabetes Care 2007; 30 Suppl 2:S169-74.
20. Durnwald, C. Gestational diabetes: Linking epidemiology, excessive gestational weight gain, adverse pregnancy outcomes, and future metabolic syndrome. Semin. Perinatol. **2015**, 39, 254–258.
21. Lao, T.T. Ho, L.-F.; Chan, B.C.P.; Leung, W.-C. Maternal Age and Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2006, 29, 948–949.
22. Zhu, Y.; Zhang, C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: A Global Perspective. Curr. Diabetes Rep. 2016, 16, 7.
23. Yuen, L.; Wong, V.W. Gestational diabetes mellitus: Challenges for different ethnic groups. World J. Diabetes 2015, 6, 1024–1032.
24. Aydın H, Çelik Ö, Yazıcı D, Altunok Ç, Tarçın Ö, Deyneli O, Sancak S, Kıyıcı S, Aydın K, Yıldız BO; TURGEP Study Group- Prevalence and predictors of gestational diabetes mellitus: a nationwide multicentre prospective study. Diabet Med. 2019 Feb;36(2):221-227.13857.
25. Ben-Haroush, A, Yogeve, Y. Hod, M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. Diabet. Med. 2004, 21, 103–113.
26. Catalano, P.M.; Tyzbir, E.D.; Roman, N.M.; Amini, S.B.; Sims, E.A. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. Am. J. Obstet. Gynecol. 1991.
27. Butte NF, Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. Am J Clin Nutr 2000;71:1256-1261
28. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2019
29. Riskin-Mashiah S, Younes G, Damti A, Auslender R. First-trimester fasting hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. Diabetes Care 2009;32:1639-43
30. Egan, A.M.. Vellinga, A.; Harreiter, J.; Simmons, D.; Desoye, G.; Corcoy, R.; Adelantado, J.M.; Devlieger, R.; Assche, A.V.; Galjaard, S.; et al. Epidemiology of gestational diabetes mellitus according to IADPSG/WHO 2013 criteria among obese pregnant women in Europe. Diabetologia 2017,

31. Esakoff, T.F.; Cheng, Y.W.; Sparks, T.N.; Caughey, A.B. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009, 200, 672.e1–672.e4.
32. 46. Powers CA. Diabetes Mellitus. Eds: Fauci AS, Barunwald E, Kasper DL. *Harrison Medicines Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Companies 2008; 17: 2275-304
33. Chatfield J. ACOG issues guidelines on fetal macrosomia. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Am Fam Physician* 2018; 64: 169-70.
34. Bogdanet D, Egan A, Reddin C, Kirwan B, Carmody L, Dunne F ATLANTIC DIP: Despite insulin therapy in women with IADPSG diagnosed GDM, desired pregnancy outcomes are still not achieved. What are we missing? *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Feb;136:116-123. doi:10.1016.
35. Virjee S, Robinson S, Johnston G. Screening for diabetes in pregnancy. *J R Soc Med.* 2001; 94: 502-9
36. Durnwald CP, Ehrenberg HM, Mercer BM. The impact of maternal obesity and weight gain on vaginal birth after cesarean section success. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:954-7.
37. Chatfield J. ACOG issues guidelines on fetal macrosomia. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Am Fam Physician* 2018; 64: 169-70.
38. Ogonowski J, Miazgowski T, Czeszynska MB, Jaskot B, Kuczynska M, Celewicz Z. Factors influencing risk of macrosomia in women with gestational diabetes mellitus undergoing intensive diabetic care. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 80: 405-10.
39. Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111: 9–14
40. Scifres, C.M.; Feghali, M.; Dumont, T.; Althouse, A.D.; Speer, P.; Caritis, S.N.; Catov, J.M. Large-for-Gestational-Age Ultrasound Diagnosis and Risk for Cesarean Delivery in Women With Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet. Gynecol.* 2015, 126, 978–986.
41. 41.Ecker JL, Greenberg JA, Norwitz ER, Nadel AS, Repke JT Birth weight as a predictor of brachial plexus injury. *Am J Obstet Gynecol* 1997;89: 643–7.
42. 42.Thevarajah A, Simmons D,-Risk factors and outcomes for neonatal hypoglycaemia and neonatal hyperbilirubinaemia in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus: a single centre retrospective 3-year review. *Diabet Med.* 2019 Apr 10./dme.13962.
43. Tita AT, Landon MB, Spong CY, Lai Y, Leveno KJ, Varner MW, et al Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med* 2009;**360**:111–20
44. Perrot LJ, Williamson S, Jimenez JF- The caudal regression syndrome in infants of diabetic mothers. *Ann Clin Lab Sci.* 1987 Jul-Aug;17(4):211-20
45. 45.Dervisoglu P(1), Kosecik M(1), Kumbasar S Effects of gestational and pregestational diabetes mellitus on the foetal heart: a cross-sectional study. *Obstet Gynaecol.* 2018 Apr;38(3):408-412.Epub 2018 Jan 21.

46. Yariv Yogev, MD. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: The impact of glycemic control. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;191: 1655-60
47. Dashe JS, Nathan L, Leveno KJ. Correlation between amniotic fluid glucose correlation and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. *Am J Obstet Gynecol*-2000; 182: 901
48. Shaw JG, Asch SM, Katon JG, Shaw K, Kimerling R, Post-traumatic Stress Disorder and Antepartum Complications: a Novel Risk Factor for Gestational Diabetes and Preeclampsia.- Frayne SM, Phibbs CS (*paediatr Perinat Epidemiol*. 2017 May;31(3):185-194.
49. Weissgerber TL(1), Mudd LM- Preeclampsia and diabetes. *Curr Diab Rep*. 2015 Mar;15(3):9
50. William N. Eds: James R. Scott, Philip J. Diabetes Mellitus in Pregnancy Danforth's Obstetrics and Gynecology. JB Lippincott Co. Philadelphia USA 1997; 7: 343-50
51. Schneeberger C, Erwich JJHM, van den Heuvel ER, Mol BWJ, Ott A, Geerlings SE. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Mar; Dec 7. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infection in pregnant women with and without diabetes: Cohort study
52. Poola-Kella S, Steinman RA, Mesmar B, Malek R.- Gestational Diabetes Mellitus: Post-partum Risk and Follow Up .*Rev Recent Clin Trials*. 2018 Jan 31;13(1):5-14
53. Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, Itoh N. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1492:203-206
54. Canto C, Auwerx J. Cell biology. FGF-21 takes a fat bite. *Science*. 2012;336:675-676
55. Shiyanova TL, Koester A, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest*-2005;115:1627-1635.
56. Dekker Nitert M, Barrett HL, Kubala MH, et al. Increased placental expression of fibroblast growth factor-21 in gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E591-E598
57. Potthoff MJ, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. Endocrine fibroblast growth factors 15/19 and 21: from feast to famine. *Genes Dev*. 2012;26:312-324.
58. Yang C, Jin C, Li X, Wang F, McKeehan WL, Luo Y. Differential specificity of endocrine FGF19 and FGF-21 to FGFR1 and FGFR4 in complex with KLB. *PLoS ONE*. 2012;7:e33870.
59. Suzuki M, Uehara Y, Motomura-Matsuzaka K, Oki J, Koyama Y, Kimura M, Asada M, Komi-Kuramochi A, Oka S & Imamura T. bKlotho is required for fibroblast growth factor (FGF)21 signaling through FGF receptor (FGFR) 1c and FGFR3c. *Molecular Endocrinology* 2008 22 1006–1014.
60. Huang Z, Xu, Cheung BMY-The Potential Role of Fibroblast Growth Factor 21 in Lipid Metabolism and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2017 Apr;19(4):28.
61. Chau MD, Gao J, Yang Q, Wu Z, Gromada J.- Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism by activating the AMPK-SIRT1-PGC-1alpha pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010.
62. Kharitonov A, Wroblewski VJ, Koester A, et al. The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor–21. *Endocrinology* 2007;148:774-81.

63. Samms RJ, Lewis JE, Norton L, Stephens FB, Gaffney CJ, Butterfield T, Smith DP, Cheng CC FGF21 Is an Insulin-Dependent Postprandial Hormone in Adult Humans.- *J Clin Endocrinol Metab.* 2017. 1;102(10):3806-3813.
64. Yie J, Hecht R, Patel J, et al. FGF-21 N- and C-termini play different roles in receptor interaction and activation. *FEBS Lett.* 2009;583:19-24.
65. Kouhara H, Hadari YR, Spivak-Kroizman T, Schilling J, Bar-Sagi D, Lax I, Schlessinger J.- A lipid- Anchored Grb2-binding protein that links FGF-receptor activation to the Ras/MAPK signaling pathway.- *30;89(5):693-702*
66. 66 Yuan D, Wu BJ, Henry A, Rye KA, Ong KL- Role of fibroblast growth factor 21 in gestational diabetes mellitus: A mini-review.. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019 an;90(1):47-55. Epub 2018 Nov 15. Review
67. Wente W, Efanov AM, Brenner M, Kharitonov A, Koster A, Sandusky GE,-Fibroblast growth factor-21 improves pancreatic b-cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and akt signaling path ways. *Diabetes* 2006 55 2470–2478.
68. Hojman P, Pedersen M, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Yfanti C, Akerstrom T, Nielsen S & Pedersen BK. Fibroblast growth factor- 21 is induced in human skeletal muscles by hyperinsulinemia. *Diabetes* 2009, 58: 2797–280
69. 69.Camporez JP, Jornayvaz FR, Petersen MC, et al. Cellular mechanisms by which FGF21 improves insulin sensitivity in male mice. *Endocrinology.* 2013;154:3099-3109.
70. Arner P, Pettersson A, Mitchell PJ, Dunbar JD, Kharitonov A,Ryden M. FGF21 attenuates lipolysis in human adipocytes-a possible link to improved insulin sensitivity. *FEBS Lett.* 2008;582:1725-1730.
71. Li X, Ge H, Weizmann J, et al. Inhibition of lipolysis may contribute to the acute regulation of plasma FFA and glucose by FGF21 in ob/ob mice. *FEBS Lett.* 2009;583:3230-3234.
72. Lin Z, Tian H, Lam KS, et al. Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice. *Cell Metab.* 2013;17:779-789.
73. Xu J, Lloyd DJ, Hale C, et al. Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice. *Diabetes.* 2009;58:250-259.
74. Hondares E, Rosell M, Gonzalez FJ, Giral M- Hepatic FGF-21expression is induced at birth via PPARα in response to milk intake and contributes to thermogenic activation of neonatal brown fat. *Cell Metabolism* 2010. 11 206–212.
75. Inagaki T, Lin VY, Goetz R, Mohammadi M, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Inhibition of growth hormone signaling by the fasting-induced hormone FGF21. *Cell Metab.* 2008;8:77-83.
76. Lee SA, Jeong E, Kim EH, Shin MS, Hwang JY, Koh EH, Lee WJ, Park JY & Kim MS. Various oscillation patterns of serum fibroblast growth factor 21 concentrations in healthy volunteers. *Diabetes & Metabolism Journal* 2012 36 29–36.
77. Yu H, Xia F, Lam KS, et al. Circadian rhythm of circulating fibroblastgrowth factor 21 is related to diurnal changes in fatty acids in humans. *Clin Chem.* 2011;57:691-700.

78. Galman C, Lundasen T, Kharitonov A, Bina HA, Eriksson M, Hafstrom I, Dahlin M, Amark P, Angelin B & Rudling M. The circulating metabolic regulator FGF-21 is induced by prolonged fasting and PPAR α activation in man. *Cell Metabolism*.2008, August 8(2):169–74.
79. Andersen B, Beck-Nielsen H & Højlund K. Plasma FGF-21 displays a circadian rhythm during a 72-h fast in healthy female volunteers. *Clinical Endocrinology* 2011 Oct 75(4):514–9
80. Yu H, Xia F, Lam K.S, Wang Y, BaoY, Zhang J, Gu Y, Zhou P, Lu J, Jia W & Xu A. Circadian rhythm of circulating fibroblast growth factor 21 is related to diurnal changes in fatty acids in humans. *Clinical Chemistry* 2011 57(5): 691–700.
81. Xiao Y, Xu A, Law LS, et al. Distinct changes in serum fibroblast growth factor 21 levels in different subtypes of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E54-E58.
82. Mraz M, Bartlova M, Lacinova Z, Michalsky D, Kasalicky M, Haluzikova D, Matoulek M, Dostalova I, Humenanska V & Haluzik M. Serum concentrations and tissue expression of a novel endocrine regulator fibroblast growth factor-21 in patients with type 2 diabetes and obesity. *Clinical Endocrinology*, 2009, 71:369–375.
83. Chen WW, Li L, Yang GY, Li K, Qi XY, Zhu W, Tang Y, Liu H & Boden G. Circulating FGF-21 levels in normal subjects and in newly diagnose patients with type 2 diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2008, 116: 65–68.
84. Chavez AO, Molina-Carrion M, Abdul-Ghani MA RA & Tripathy D. Circulating fibroblast growth factor- 21 is elevated in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes and correlates with muscle and hepatic insulin resistance. *Diabetes Care* ,2009 ,32:1542–1546.
85. An SY, Lee MS, Yi SA, Ha ES, Han SJ, Serum fibroblast growth factor 21 was elevated in subjects with type 2 diabetes mellitus and was associated with the presence of carotid artery plaques. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2012, 96:196–203.
86. Mashili FL, Austin RL, Deshmukh AS, Fritz T, Caidahl K, Kharitonov A & Krook A. Direct effects of FGF-21 on glucose uptake in human skeletal muscle: implications for type 2 diabetes and obesity. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2011, 27 :286–297
87. Mai K, Andres J, Biedasek K, Weicht J, Bobbert T, Sabath MO,-J. Free fatty acids link metabolism and regulation of the insulin-sensitizing fibroblast growth factor-21. *Diabetes*, 2009, 58: 1532–1538.
88. Mai K, Bobbert T, Groth C, Assmann A, Meinus S, Kraatz J, M & Spranger J. Physiological modulation of circulating FGF-21: relevance of free fatty acids and insulin. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* ,2010, 299: E126–E130.
89. Thiessen SE(1), Vanhorebeek I(1), Derese I(1), Gunst J(1), Van den Berghe G- FGF21 Response to Critical Illness: Effect of Blood Glucose Control and Relation With Cellular Stress and Survival 1J Clin Endocrinol Metab. 2015 Oct;100(10):E1319-27.
90. Kook Hwan Kim, Myung-Shik Lee , et al. FGF21 as a Stress Hormone: The Roles of FGF21 in Stress Adaptation and the Treatment of Metabolic Diseases- *Diabetes Metab J*.201438(4) - Department of Medicine, Samsung Medical Center and Samsung Advanced Institute for Health Sciences and Technology, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea
91. Talukdar S, Zhou Y, Li D, et al. A long-acting FGF21 molecule, PF-05231023, decreases body weight and improves lipid profile in nonhuman primates and type 2 diabetic subjects. *Cell Metab*. 2016;23:427-440.

92. Stein S, Stepan H, Kratzsch J, et al. Serum fibroblast growth factor 21 levels in gestational diabetes mellitus in relation to insulin resistance and dyslipidemia. *Metabolism*. 2010;59:33
93. Coustan DR, Donald R. Gestational diabetes mellitus. *Clinical Chemistry* 2013; 59.9: 310-1321.
94. Kampmann U, Madsen LR, Skajaa GO, Iversen DS, Moeller N, Ovesen P. Gestational diabetes: a clinical update. *World J Diabetes*. 2015;6:1065-1072.
95. Li SM, Wang WF, Zhou LH, et al. Fibroblast growth factor 21 expressions in white blood cells and sera of patients with gestational diabetes mellitus during gestation and post-partum. *Endocrine*. 2015;48:519-527.
96. Kharitononkov A, Shiyanova TL, Koester A, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest*. 2005;115:1627-1635.
97. Coskun T, Bina HA, Schneider MA, et al. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. *Endocrinology* 2008;149:6018-27.
98. Xiao Y, Xu A, Law LS, et al. Distinct changes in fibroblast growth factor 21 levels in different subtypes of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: E54-E58.
99. Chen C, Cheung BM, Tso AW, et al. High plasma level of fibroblast growth factor 21 is an Independent predictor of type 2 diabetes: a 5.4-year population-based prospective study in Chinese subjects. *Diabetes Care*. 2011;34:2113-2115
100. Gorar S, Culha C, Uc ZA, Dellal FD, Serter R, Aral S, Aral Y. Serum fibroblast growth factor 21 levels in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2010 Nov;26(11):819-26. doi: 10.3109.
101. Olszanecka-Glinianowicz M(1), Madej P(2), Wdowczyk M(2), Owczarek A(2), Chudek J(2). Circulating FGF21 levels are related to nutritional status and metabolic but not hormonal disturbances in polycystic ovary syndrome- *Eur J Endocrinol*. 2015-14-0539.
102. Kahraman S, Altinova AE, Yalcin MM, Association of serum betatrophin with fibroblast growth factor-21 in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2018 Sep;41(9):1069-1074.
103. Wang D(1), Zhu W, Li J, An C, Wang Z. Serum concentrations of fibroblast growth factors 19 and 21 in women with gestational diabetes mellitus: association with insulin resistance, adiponectin, and polycystic ovary syndrome history. *PLoS One*. 2013 Nov 19;8(11):e81190.
104. Sahin SB, Ayaz T, Cure MC, Sezgin H, Ural UM, Balik G, Sahin FK. Fibroblast growth factor 21 and its relation to metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014
105. Megia A, Gil-Lluis P, Naf S, et al. Cord blood FGF-21 in gestational diabetes and its relationship with postnatal growth. *Acta Diabetol*. 2015;52:693-700
106. Lee P, Linderman JD, Smith S, Brychta RJ, Wang J, Idelson C, Perron RM, Werner CD. Irisin and FGF-21 are cold-induced endocrine activators of Brown fat function in humans. *Cell Metab* 2014;19:302-9
107. Xu C, Han Z, Li P, Li X. Fibroblast growth factor-21 is a potential diagnostic factor for patients with gestational diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2018;16:1397-1402.

108. P.Šimják¹,a.cínkajzlová, k. anderlová, j. kloučková,h. Kratochvílová, z. lacínová^{2,3}, p. Kaválková- Changes in Plasma Concentrations and mRNA Expression of Hepatokines Fetuin A, Fetuin B and FGF-21 in Physiological Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus.
109. Tan BK, Sivakumar K, Bari MF, Vatish M, Randeve HS. Lower cerebrospinal fluid/plasma fibroblast growth factor 21 (FGF-21) ratios and placental FGF-21 production in gestational diabetes.
- 110.Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, et al. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPARalpha and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metab* 2007;5:426-37.



12. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: ALİ OSMAN ÇELİK

Doğum yeri ve tarihi: BURSA, 09.11.1988

Uyruğu: T.C

Medeni durumu: EVLİ

İletişim adresi ve telefonu: Görükle Göçmen Konutları, Balkan Mahallesi,
Kanuni Sokak, Ulutaş Apartmanı No:16, Daire:3 NİLÜFER/BURSA,
ali_osman_celik@hotmail.com, 05362602268

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2016 yılında Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi'nde İç
Hastalıkları Kliniği

2015-2016 yılları arası Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği

2007-2013 yılları arası Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

2003-2007 yılları arasında Bursa Osmangazi Gazi Anadolu Lisesi

2000-2003 yılları arasında Yusuf Köstem İlköğretim Okulu

1995-2000 yılları arasında Nilüfer Hatun İlköğretim Okulu

III- Mesleki Deneyimi

2016 yılında Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi'nde İç
Hastalıkları Kliniği

2015 OCAK Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç
Hastalıkları Kliniği

2013'de Afyonkarahisar Zübeyde Hanım Kadın Doğum ve Çocuk
Hastalıkları Hastanesi'nde zorunlu hizmet