

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YENİDOĞAN BİLİM DALI**

**KORDON KANINDA VE YENİDOĞANDA APELİN, VİSFATİN,
ENDOGLİN VE VASKÜLER ENDOTELİYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ
DÜZEYLERİNİN DOĞUM AĞIRLIĞI VE ANNEDEKİ RİSK
FAKTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ
DR. ÖZDEN TURAN**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. CANAN TÜRKYILMAZ**

**ANKARA
ARALIK 2010**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YENİDOĞAN BİLİM DALI**

**KORDON KANINDA VE YENİDOĞANDA APELİN, VİSFATİN,
ENDOGLİN VE VASKÜLER ENDOTELİYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ
DÜZEYLERİNİN DOĞUM AĞIRLIĞI VE ANNEDEKİ RİSK
FAKTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ
DR. ÖZDEN TURAN**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. CANAN TÜRKYILMAZ**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
01/2009-39 proje numarası ile desteklenmiştir

**ANKARA
ARALIK 2010**

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Bilim Dalı'nda çalıştığım süre içinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda desteğini sabır ve hoşgörüsüyle aktaran değerli hocalarıma ve tez danışman hocam Prof. Dr. Canan Türkyılmaz'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yenidoğan ünitesinde birlikte çalıştığımız, yardımlarını esirgemeyen yandal asistanı, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemde büyük katkıları olan rahmetli babama, anneme ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Fetal Büyüme ve Gelişme.....	4
2.2 Fetal Beslenme.....	6
2.2.1 Glukoz Metabolizması	6
2.2.2 Yağ Metabolizması.....	6
2.2.3 Protein Metabolizması.....	7
2.2.4 Fetal Büyüme Faktörleri.....	8
2.2.5 Annenin Vücut Ağırlığı ve Gebelikte Aldığı Kilonun Doğum Ağırlığına Etkileri	9
2.3 Doğum Ağırlığının Gestasyonel Yaşa Göre Sınıflaması.....	10
2.3.1 Gebelik Haftasına Göre Doğum Ağırlığı Düşük Olan Bebekler (SGA)	12
2.3.1.1 SGA Bebeklerin Sorunları.....	13
2.3.2 Gebelik Haftasına Göre Doğum Ağırlığı Büyük Olan Bebekler (LGA)	14
2.3.2.1 LGA Bebeklerin Sorunları.....	16
2.4 Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....	16
2.4.1 Gebelikte Karbonhidrat Metabolizmasında Değişiklikler.....	16

2.4.2 Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanısı.....	17
2.4.3 Annedeki Hipergliseminin Fetüse Etkileri.....	18
2.4.4 Annesi Gestasyonel Diyabetes Mellitus Olan Bebeklerin Sorunları	19
2.5 Preeklampsi.....	20
2.5.1 Preeklampsi ve Fetüse Etkileri.....	21
2.6 Apelin.....	22
2.6.1 Apelin ve SGA Bebekler.....	23
2.6.2 Apelin ve Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....	23
2.6.3 Apelin ve Preeklampsi.....	24
2.7 Visfatin.....	24
2.7.1 Visfatin ve SGA Bebekler.....	25
2.7.2 Visfatin ve LGA Bebekler.....	26
2.7.3 Visfatin ve Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....	27
2.7.4 Visfatin ve Preeklampsi.....	27
2.8 Endoglin.....	28
2.8.1 Endoglin ve SGA Bebekler.....	29
2.8.2 Endoglin ve Preeklampsi.....	29
2.9 Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü.....	30
2.9.1 VEGF ve SGA Bebekler.....	32
2.9.2 VEGF ve Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....	32
2.9.3 VEGF ve Preeklampsi.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Seçilmesi.....	34

3.2 Laboratuvar Tetkikleri.....	36
3.2.1 Kan Şekeri Ölçümü.....	36
3.2.2 Plazma Apelin Düzeyinin Ölçümü.....	36
3.2.3 Serum Visfatin Düzeyinin Ölçümü.....	37
3.2.4 Serum Endoglin Düzeyinin Ölçümü.....	38
3.2.5 Serum VEGF Düzeyinin Ölçümü.....	39
3.3 Etik Kurul ve Proje Onayı.....	40
3.4 İstatistiksel Analiz.....	40
4. BULGULAR.....	42
4.1 Annelerin demografik özelliklerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	42
4.2 Bebeklerin demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	46
4.3 Plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerinin karşılaştırılması.....	47
4.3.1 Fetal ve neonatal plazma apelin düzeylerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.....	50
4.3.2 Fetal ve neonatal serum visfatin düzeylerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.....	52
4.3.3 Fetal ve neonatal serum endoglin düzeylerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.....	56
4.3.4 Fetal ve neonatal serum VEGF düzeylerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması.....	58
4.3.5 Fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerinin annesinde GDM olan bebekler ile kontrol grubu arasında karşılaştırılması.....	60
4.3.6 Fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerinin tüm LGA olan bebekler ile AGA bebekler arasında karşılaştırılması.....	61
4.3.7 Fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeyleri arasındaki korelasyonlar	62
4.3.8 Fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerinin annelerin VKİ'ne göre karşılaştırılması.....	63
4.3.9 Fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması.....	64
4.3.10 Bebeklerin kan şekeri düzeyleri ile ilgili korelasyonlar.....	65

5. TARTIŞMA.....	66
6. SONUÇLAR.....	84
7. KAYNAKLAR.....	87
8. ÖZET.....	96
9. SUMMARY.....	98
10. EKLER.....	100
11. ÖZGEÇMİŞ.....	104

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Fetal büyümeyi etkileyen nedenler ve risk faktörleri.....	5
Tablo 2.	Lubchenco'nun büyüme eğrileri	11
Tablo 3.	Gestasyonel diyabetes mellitus tanısı için eşik değerler.....	18
Tablo 4.	Annelerin demografik özellikleri.....	42
Tablo 5.	Annelerin demografik özelliklerinin kontrol grubu (AGA) ile karşılaştırılması.....	43
Tablo 6.	Annelerin demografik özelliklerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	44
Tablo 7.	Bebeklerin demografik ve klinik özellikleri	47
Tablo 8.	Grupların fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerinin karşılaştırılması	48
Tablo 9.	Bebeklerin fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	49
Tablo 10.	Bebeklerin fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerinin kontrol grubu (AGA) ile karşılaştırılması.....	50
Tablo 11.	Fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerinin annesinde GDM olan bebekler ile kontrol grubu arasında karşılaştırılması.....	60
Tablo 12.	Fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerinin tüm LGA olan bebekler ile AGA bebekler arasında karşılaştırılması.....	61
Tablo 13.	Annelerin VKİ'ne göre fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerinin karşılaştırılması.....	64
Tablo 14.	Fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması.....	65

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	VEGFR-1,2,3 ve nörofilin reseptörüne bağlanabilen moleküller...	31
Şekil 2.	Annelerin gebelikteki kilo alımlarının gruplar arası karşılaştırılması.....	45
Şekil 3.	Annelerin gebelikteki kilo alımı ile bebeklerin doğum ağırlıklarının korelasyon grafiği.....	45
Şekil 4.	Fetal plazma apelin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması....	51
Şekil 5.	Neonatal plazma apelin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	51
Şekil 6.	SGA bebeklerin fetal ve neonatal serum visfatin düzeylerinin karşılaştırılması.....	52
Şekil 7.	Preeklampsi grubundaki bebeklerin fetal ve neonatal serum visfatin düzeylerinin karşılaştırılması.....	53
Şekil 8.	GDM grubundaki bebeklerin fetal ve neonatal serum visfatin düzeylerinin karşılaştırılması.....	53
Şekil 9.	Fetal serum visfatin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması...	55
Şekil 10.	Neonatal serum visfatin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	55
Şekil 11.	Neonatal serum visfatin düzeyi ile neonatal plazma apelin düzeyi arasında negatif korelasyon grafiği.....	56
Şekil 12.	Fetal serum endoglin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması..	57
Şekil 13.	Neonatal serum endoglin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	57
Şekil 14.	SGA bebeklerin fetal ve neonatal serum VEGF düzeylerinin karşılaştırılması.....	58
Şekil 15.	Fetal serum VEGF düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	59
Şekil 16.	Neonatal serum VEGF düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.	59
Şekil 17.	Neonatal serum visfatin düzeylerinin annesinde GDM olan bebekler ile AGA bebekler arasında karşılaştırılması.....	60
Şekil 18.	Fetal serum VEGF düzeylerinin tüm LGA bebekler ile AGA bebekler arasında karşılaştırılması.....	61

Şekil 19.	Neonatal serum VEGF düzeyi ile neonatal plazma apelin düzeyi korelasyon grafiğı.....	62
Şekil 20.	Doğum ağırlığı ile fetal serum VEGF düzeyleri korelasyon grafiğı	63

KISALTMALAR

ACOG	Amerikan Jinekolog ve Obstetrisyenler Koleji
ACTH	Adrenokortikotropin hormon
ADA	Amerikan Diyabet Derneği
AGA	Appropriate for Gestational Age (Gestasyon Yaşına Uygun)
APJ	Apelin reseptörü
CC	Carpenter Coustan
DAB	Diyabetik anne bebeği
Eng	Endoglin
FABP	Yağ asit bağlayıcı protein
g	Gram
GDM	Gestasyonel diyabetes mellitus
GH	Büyüme hormonu
GLUT-1	Glukoz taşıyıcı protein 1
IGFBP-3	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3
IGF-I	İnsülin benzeri büyüme faktörü I
IGF-II	İnsülin benzeri büyüme faktörü II
IPL	Plasental laktojen
İUBG	İntrauterin büyüme geriliği
kg	kilogram
LGA	Large for Gestational Age (Gestasyon Yaşına Göre İri)
NDDG	Ulusal Diyabet Veri Grubu
NO	Nitrik oksit
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PBEF	Pre-B hücresi koloni artırıcı faktör
PGI2	Prostasiklin
PI	Ponderal indeks
PKC	Protein kinaz C
PIGF	Plasental büyüme faktörü
s Flt-1	Çözülebilir Fms benzeri tirozin kinaz 1
SGA	Small for Gestational Age (Gestasyon Yaşına Göre Küçük)

SS	Standart sapma
TGF- β	“Transforming” büyüme faktörü- β
TNF- α	Tümör nekrozis faktör- α
TxA2	Tromboksan A2
VEGF	Vasküler endoteliyal büyüme faktörü
VEGFR	Vasküler endoteliyal büyüme faktörü reseptörü
VKİ	Vücut kitle indeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İntrauterin büyüme, dokuların ve organların büyümesi ve farklılaşması, substratların anne tarafından karşılanması, bunların plasental transferi ve genom tarafından yönlendirilen fetal büyüme potansiyeli ile belirlenen matürasyonla karakterizedir (1). Fetal büyümeyi anne, plasenta, bebek ve çevreye bağlı bir çok faktör etkilemektedir.

Gebelikte metabolizmanın hızlanması ve fetoplasental ihtiyaçların artmasından dolayı günlük kalori ihtiyacının artması, gebelik öncesi annenin ağırlığı, gebelikte kilo alımı, kan basıncı ve kan akımı gebeyi etkilerken, fetüsün hem sağlığını hem de intrauterin büyümesini etkilemektedir. Gebelikteki hormonal değişiklikler sonucu insülin direncinin gelişmesi gestasyonel diyabetes mellitusa neden olurken, endotel disfonksiyonu, vazospazm, proanjiogenik ve antianjiogenik dengenin bozulması preeklampsiye neden olmaktadır (2,3). Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ve preeklampsi gibi sık görülen gebelik sorunları bebeğin doğum ağırlığı, morbidite ve mortalitesini etkilemektedir.

İntrauterin büyümenin değerlendirilmesinde, bebeğin doğum ağırlığının gebelik haftasına göre yorumlandığı büyüme eğrileri kullanılmaktadır. Bu eğriler sayesinde bebekleri gebelik yaşına uyan ağırlıklarına göre sınıflamak mümkün olmaktadır. Bu sınıflamaya göre bebekler gebelik haftasına göre normal, düşük ve büyük doğum ağırlıklı bebekler olarak ayrılmaktadır (4).

İntrauterin büyümede rolü olduğu düşünülen, anjiogenezi ve yağ metabolizmasını etkileyen yeni faktörlerle ilgili çalışmalar artmaktadır. Bunların arasında visfatin ve vazoaktif etkinliği de olan apelin yeni keşfedilen peptidlerdir.

Bunların metabolizmadaki fizyolojik rolü yanı sıra, intrauterin büyüme ile olan ilişkisi de araştırılmaktadır (5,6). Ancak, hem gebede hem de yenidoğanda düzeyleri ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ayrıca, perinatal dönemde fonksiyonları ile ilgili bilgiler çok azdır. Bu peptidlerin, plasental dokuda gösterilmeleri, gebelikte, fetal büyüme ve gelişimde rolleri olabileceğini düşündürmektedir (7).

Anjiogenezis, vasküler sistem gelişimi için gerekli olan yeni kapillerlerin ortaya çıkmasıdır. Sonuçta, büyüme ve gelişme sağlanır. Uteroplasental gelişimin etkilendiği durumlarda plasentadan endotel disfonksiyonuna yol açan bazı anjiyogenik ve antianjiyogenik faktörlerin salındığı gösterilmiştir (8,9). Bu faktörler arasında endoglin ve vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF) yer almaktadır. Preeklamps ve intrauterin büyüme geriliği (İUBG) gibi bazı hastalıklarda annede ve kordon kanında bu faktörlerin etkisi ve serum düzeyleri ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (10,11,12,13). Şimdiye kadar, GDM olan gebelerin bebeklerinde ve gebelik haftasına göre büyük doğum ağırlıklı (LGA) bebeklerde serum endoglin ve VEGF düzeylerini içeren çalışmaya rastlanmamıştır.

Gebelik ve gebelik komplikasyonlarında apelin, visfatin, endoglin ve VEGF ile ilgili çalışmaların sayısı artmaktadır. Ancak, hem fetal dönemi gösteren kordon kanında, hem de doğumdan sonraki dönemde hangi durumlarda düzeylerinin değiştiğini inceleyen çalışmaların sayısı azdır. Bu çalışmada amaçlarımız, kordon kanı ve yenidoğanda plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerini gebelik haftasına göre doğum ağırlıkları farklı gruplarda

karşılaştırmak ve annede GDM, preeklampsi olmasının bu sitokinlerle olan ilişkisini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Fetal Büyüme ve Gelişme

İntrauterin büyüme, dokuların ve organların büyümesi ve farklılaşması, substratların anne tarafından karşılanması, bunların plasental transferi ve genom tarafından yönlendirilen fetal büyüme potansiyeli ile belirlenen matürasyonla karakterizedir (1).

Fetüsün kendi yapısal özellikleri ve büyüme potansiyeli yanısıra intrauterin ortamın etkileri de büyümeyi belirler. İntrauterin dönemin başlangıcı olan embriyonal dönemde (0-10 hafta) bebek dış etkilere karşı oldukça hassastır. Fetal dönem ise, 11. haftada başlar ve doğuma kadar devam eder. Bu dönemde doku ve organların olgunlaşma süreci ile hızlı büyüme gerçekleşmektedir.

Fetal kilo alımı ikinci trimestırda sabitken, üçüncü trimestırda artar ve terme yakın azalır. Erken ve geç fetal büyüme 20 ile 38. gebelik haftaları arasında doğrusal artış gösterir. Terme yakın kilo alımının azalması ise, uterus büyüklüğü ve plasental fonksiyonların sınırlayıcı etkisine bağlanmıştır (14).

Kilo alımındaki değişikliklerle beraber vücut bileşiminde de değişiklikler olur. Terme doğru total vücut sıvısında ve ekstrasellüler sıvıda azalma görülürken, protein ve yağ miktarı artar. Doku proteinlerindeki artış aşamalı olarak ortaya çıkar, ancak yağ artışı üçüncü trimestıra kadar gecikebilir. Cilt altı ve derin dokularda yağ depolanması protein depolanmasından çok daha hızlıdır (14).

Fetal büyümeyi bebek, anne, plasenta ve çevreye bağlı bir çok faktör etkilemektedir (14,15) (Tablo 1).

Tablo 1. Fetal büyümeyi etkileyen nedenler ve risk faktörleri

Bebeğe ait nedenler	• Yapısal kromozom anomalileri • Monozomiler, trizomiler ve delesyonlar • Metabolizma bozuklukları • Viral, bakteriyel ya da paraziter enfeksiyonlar • Kardiyovasküler anomaliler • Gastrointestinal anomaliler • Genitouriner anomaliler • İskelet displazileri • Cinsiyet • Çoğul gebelikler • Irk
Anneye ait nedenler	• Annenin yaşının büyük veya küçük olması (>35 yaş veya <17 yaş) • Hipertansiyon, preeklampsi • Şiddetli kronik enfeksiyonlar • Hipoksi • Kronik sistemik hastalıklar (Diyabet, malignite, kalp, böbrek ve kollajen doku hastalıkları) • Uterus anomalileri • Sigara, alkol ve uyuşturucu kullanımı • İlaç kullanımı (antikoagülan, antikonvülzan, antineoplastik) • Daha önce düşük ağırlıklı bebek doğurma • Doğum öncesi düşük kilolu olma • Gebelikte az kilo alımı • Düşük sosyoekonomik durum • Yetersiz bakım • Sık doğum yapma
Plasentaya ait nedenler	• Enfeksiyon • Plasentanın gelişimsel anomalileri • Enfarkt, fokal lezyon • Anormal yerleşim (plasenta previa) • Plasentanın ayrılması (ablasyo plasenta) • Plaseental kan akımının azalması • Plaseental hemanjiom, tümörler • İkizden ikize kan geçişi • Tek umbilikal arter • Fetal damar trombozu
Çevresel nedenler	• Radyasyon • Deniz seviyesinden yüksekliğin fazla olması

2.2 Fetal Beslenme

2.2.1 Glukoz Metabolizması

Glukoz, fetüs için en önemli oksidatif substrattır. Placenta aracılığıyla kolaylaştırılmış difüzyonla anneden bebeğe geçer. Difüzyon; transplacental difüzyon gradiyenti, glukozun placental kullanımı ve glukoz taşıyıcılarının transport kapasitesine göre değişir. Placentalın maternal mikrovillüs zarında glukoz taşıyıcı protein-1 (GLUT-1) konsantrasyonu gebelik haftası arttıkça değişmezken, fetal yüzdeki bazal zarında GLUT-1 üretimi ve aktivitesi artar (16,17). Fetal gelişme geriliğinde hem villöz alan azalmış, hem de placentalın difüzyonel transport kapasitesi azalmıştır (18).

Placental glukoz geçişi gebeliğin sonuna doğru artar. İntrauterin büyüme geriliğinde GLUT-1 düzeyleri değişmez (17). Diyabetik gebeliklerde bazal zardaki GLUT-1 düzeyleri önemli ölçüde artarken, mikrovillüs zardaki düzeyler değişmez (19). Bu nedenle diyabetiklerde placental glukoz geçişi % 40-60 artmıştır. Bazal zardaki GLUT-1 düzeylerinin yeniden düzenlenmesi ve artmış glukoz geçişi bebeğin makrozomik bebek olmasına katkıda bulunmaktadır (20).

2.2.2 Yağ Metabolizması

Sağlıklı bir gebelikte annenin yağ depoları, 2. trimester sonuna doğru hızlı bir artış gösterir ve yağ depolarının mobilizasyonu sonucu fetal büyüme hızlanır (21).

Gebeliğin erken dönemlerinde fetüs yağ asitlerini anneden sağlarken, gebeliğin 6. ayında trigliserit sentez etmeye başlar. Serbest yağ asitleri, yağ asit

bağlayıcı protein (FABP) ile plasentadan geçer (22). Ancak, trigliseritler plasentayı geçemez.

Yenidoğan yağ miktarı fazla olarak doğar ve yağ depolanması gebelik yaşı ile artar. Fetüste yağların çoğu yağ asiti şeklinde olup, gebeliğin son 12-14. haftalarında triaçilgliserol olarak yağ dokularında depolanmaktadır. Hipoglisemik ve büyüme geriliği olan fetüsler yağ dokusunu mobilize etmektedirler. Yağ depolarının lipolizi sonucunda hipertrigliseridemi oluştuğu düşünülmektedir (23).

2.2.3 Protein Metabolizması

Aminoasitler, fetal büyüme için başlıca nitrojen ve karbon kaynağıdır. Anneden fetüse aktif transport yolu ile ikinci trimestırda geçerler. Fetüs anneden gelen bu aminoasitlerden kendi proteinlerini sentezleyerek enerjisini karşılamaktadır.

Mikrovillüs ve bazal zarlarda aktivite gösteren sodyum bağımlı bir taşıyıcı protein olan ve kısa zincirli aminoasitlerden oluşan ‘Sistem A’, aminoasit taşınmasında rol almaktadır (24). ‘Sistem A’ taşıyıcı sistem aktivitesinin azalması ile İUBG arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Bu aktivitenin SGA bebeklerin plasental mikrovillüs zarında AGA bebeklere göre % 60 azaldığı gösterilmiştir (25). Diyabetik gebeliklerde de, plasentanın aminoasit taşıma kapasitesi değişmektedir. ‘Sistem A’ aktivitesinin trofoblastların maternal yüz zarında arttığı, ancak LGA olan normal gebeliklerde değişmediği bildirilmektedir (26). ‘Sistem A’ aktivitesindeki bu artış aminoasit metabolizmasının artışına, plaseenta ve fetüsün büyümesine katkıda bulunmaktadır (26).

2.2.4 Fetal Büyüme Faktörleri

Hormonlar substrat alımını ve metabolizmasını düzenleyerek fetal büyümeye katkıda bulunurlar. Fetal büyüme faktörleri arasında insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF-I ve II), insülin, büyüme hormonu, plasental laktojen, leptin ve ghrelin yer almaktadır.

İntrauterin büyümeyi en çok etkileyen hormon insülinidir. Fetal insülin salınımı artan glukoz düzeylerine cevap olarak artar ve fetal büyümeyi etkiler. İnsülin anabolik bir hormon olduğundan diyabetli annelerin bebekleri iri doğarlar.

Ghrelin, hem intrauterin hem de ekstrauterin hayatta metabolizma ve büyüme üzerinde etkilidir. Zamanında doğan bebeklerde kan ghrelin düzeyleri ile doğumdaki antropometrik ölçümler arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (27). Gebeliğin son dönemlerinde ghrelin, besin alımını uyararak, yağ dokusunu, glukoz düzeylerini ve büyüme hormonu salınımını arttırarak bebeği uterus dışındaki hayata hazırlıyor olabilir (28).

Gebelikte leptin kaynakları, en çok plasental doku ve immatür fetal yağ depolarıdır. Gebeliğin büyümesi ve gelişimi, fetal/plasental anjiogenezis ve maternal-fetoplasental ünite de hormon biyosentezi leptinin işlevleri arasındadır. Fetal kordon leptin düzeyleri ile fetal büyüme arasında yakın ilişki gösterilmiştir (29). Fetal kordon leptin düzeyi, SGA ve prematüre bebeklerde daha düşük, LGA bebeklerde daha yüksek bulunmuştur (30).

Yapısal olarak proinsülin-benzeri polipeptidler olan IGF-I ve IGF-II, hücre bölünmesi ve farklılaşmasının güçlü uyarıcısıdır. IGF-II'nin fetal gelişimde önemli olduğu, IGF-II geninin yok edilmesinin intrauterin ve perinatal büyümeyi

geciktirdiği gösterilmiştir (31,32). Fetal serumda IGF-II düzeylerinin daha yüksek olması fetal büyümedeki rolünün en önemli göstergesidir (32).

Fetal büyüme, büyüme hormonundan bağımsızdır. Ancak gebelikte sentezlenen plasental büyüme hormonu ve IGF-I plasentanın maternal ve fetal tarafına etki ederek plasental besin geçişini düzenler.

2.2.5 Annenin Vücut Ağırlığı ve Gebelikte Kilo Alımının Doğum Ağırlığına Etkileri

Doğum ağırlığı, gebelik öncesi annenin ağırlığı ve gebelikteki kilo alımına bağlıdır. Gebelikte kilo alımı yaklaşık 12.5 kg iken, gebelik öncesi ağırlığa, yaşa, pariteye ve diyet alışkanlıklarına bağlı olarak 10-16 kg arasında değişmektedir (33).

Obez gebeler LGA bebek doğurmaya daha yatkındır. Yetersiz fetal gelişim obez hastalarda genellikle görülmez (34). Gebelik öncesi ağırlığı düşük olan ve gebelikte az kilo alan hastalarda SGA bebek doğurma riski, gebelik sırasında kilo alımı benzer olan obez hastalardan daha fazladır. Zayıf kadınlarda kilo alımı doğum ağırlığı ile yakından ilişkilidir, obez kadınlarda ise kilo alımı doğum ağırlığı ile daha az ilişkilidir (35).

Gebeliğe bağlı hipertansiyon ve GDM obez gebelerde daha sık görülmektedir. GDM'li gebeler arasında fazla kilo alanların LGA bebek doğurma, sezaryen ve preterm doğum, az kilo alanların ise SGA bebek doğurma risklerinin arttığı gösterilmiştir (36).

2.3 Doğum Ağırlığının Gebelik Haftasına Göre Sınıflaması

Gebelik haftası dikkate alınarak geliştirilen bir çok intrauterin büyüme eğrisi bulunmaktadır. En ideali bu eğrilerin belli ırk, ülke veya toplum için geliştirilmesidir. Bu eğriler sayesinde bebekleri gebelik haftasına uyan ağırlıklarına göre sınıflamak mümkün olmaktadır. Pek çok sınıflama içinde en çok kabul gören Lubchenco'nun yaptığı sınıflamadır (4) (Tablo 2). Bu sınıflamaya göre bebekler üç gruba ayrılmaktadır:

1. Doğum ağırlığı gebelik haftasına göre 10 ile 90 persentil arasında olan bebekler normal doğum ağırlıklı bebeklerdir (Appropriate for Gestational Age – AGA).

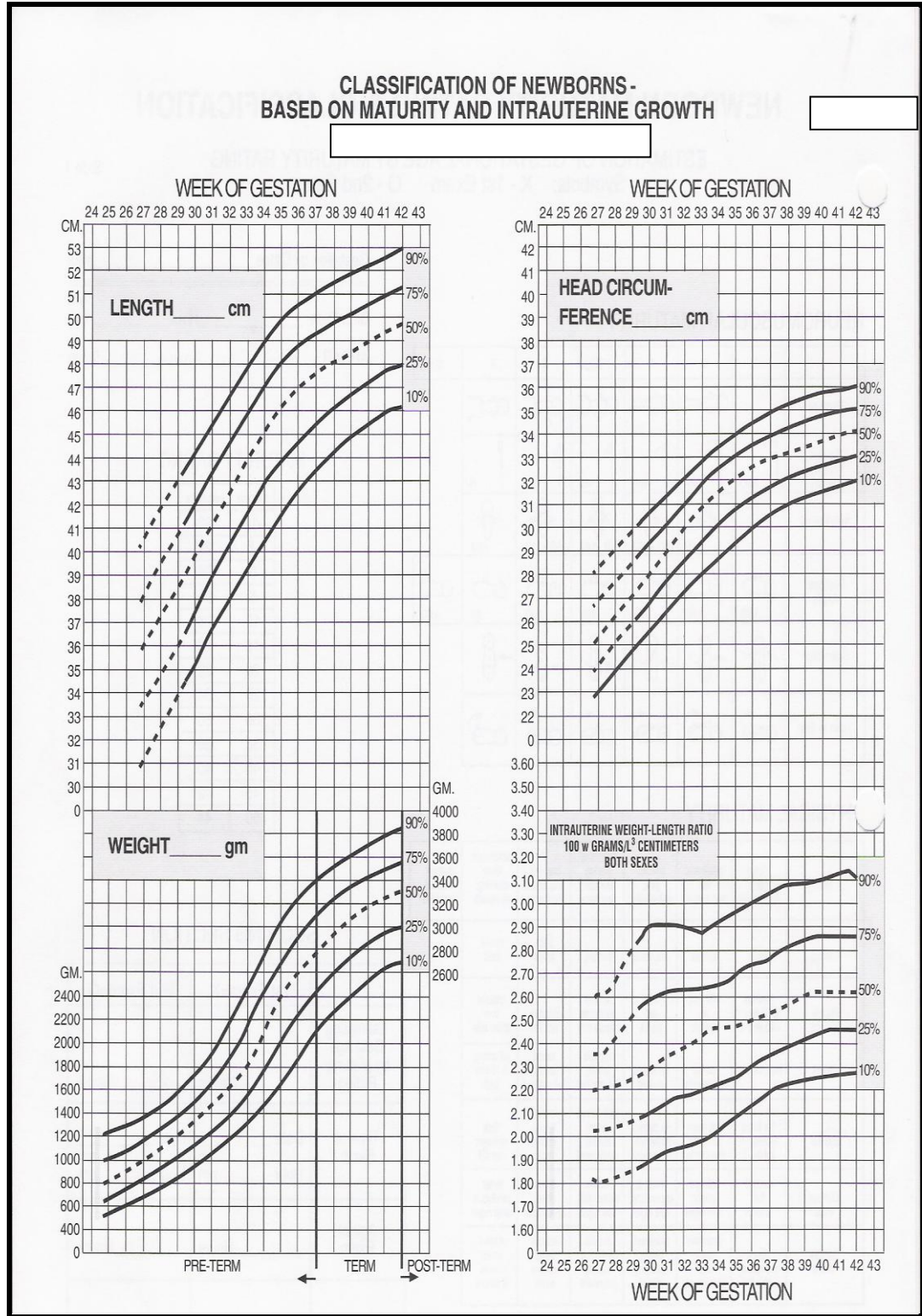
2. Doğum ağırlığı gebelik haftasına göre 10. persentil altında olan bebekler düşük doğum ağırlıklı bebekler (Small for Gestational Age – SGA) olarak kabul edilir.

3. Doğum ağırlığı gebelik haftasına göre 90. persentilin üzerinde olan bebekler, gebelik haftasına göre doğum ağırlığı büyük olan bebeklerdir (Large for Gestational Age –LGA).

İntrauterin büyümenin değerlendirilmesinde standart sapma (SS) değerleri de kullanılmaktadır. Ortalama değere göre -2 SS'nin altında olanlar SGA, +2 SS'nin üzerinde olanlar ise LGA bebek olarak tanımlanmaktadır (37).

Büyümede ağırlık daha çok kullanılırsa da boy da dikkate alınmalıdır. Bu nedenle bebeklerin bir kısmı ağırlık, bir kısmı boy, bir kısmı da hem boy hem ağırlık yönünden SGA veya LGA grubuna alınabilmektedir.

Tablo 2. Lubchenco'nun büyüme eğrileri



Ponderal indeks (doğum ağırlığı(g)/ baş-topuk uzunluğu(cm)³x100) doğum ağırlığı persentilinden bağımsız olarak İUBG ve makrozominin saptanmasında oldukça doğru bir tanı aracıdır. Boya göre ağırlığı değerlendirerek büyümenin orantılı ya da orantısız olduğunu belirleyen ponderal indeks term sağlıklı bir yenidoğanda 2.32 veya üzerindedir. Term bebekler için 10. persentil değeri 2.32 (zayıf AGA), 90. persentil değeri ise 2.85 (obez AGA) bulunmuştur (38).

2.3.1 Gebelik Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlıklı Bebekler (SGA)

Gebelik haftasına göre doğum ağırlığının <10. persentil olması, gebelik haftasına göre doğum ağırlığı ve/veya boyunun toplum ortalamasının < -2 SS olması, term bebekler için (gebelik haftası >37 hafta) doğum ağırlığının 2500 gramın altında olması şeklinde tanımlanabilir (4,14,37,38).

İntrauterin büyüme geriliği ve SGA farklı anlamları ifade eder. İUBG, fetüsün büyüme potansiyelini olumsuz yönde etkileyen faktörler nedeni ile fetal büyümenin gerekenden düşük olmasıdır (14,38). En az 15 gün arayla yapılan iki antenatal ultrason incelemesinde büyüme duraklama saptanırsa İUBG tanımı kullanılır. Yani İUBG, intrauterin yaşamdaki büyüme hızını tariflerken, SGA doğumda bebeğin kilosunun gestasyon yaşına uygun olarak saptanmış toplum normallerinin altında olmasıdır. İUBG olan bebeklerin tümü SGA olmadığı gibi, SGA bebekler de İUBG'ne neden olan olumsuz faktörlerle hiç karşılaşmamış olabilir (14).

Doğum ağırlığının gebelik haftasına göre düşük olması anneye, plasentaya ve bebeğe bağlı nedenlerden kaynaklanabilmektedir (Tablo 1).

Doğum ağırlığı gebelik haftasına göre düşük olan bebekler simetrik veya asimetrik büyüme geriliği gösterebilirler. Simetrik tip SGA da ağırlık, boy ve baş çevresi orantılı olarak küçüktür. Gebeliğin erken dönemlerinde hücresel hiperplaziyi etkileyen faktörlere bağlıdır. Hücre büyümesi ve bölünmesi sınırlıdır; yeterli besin kaynağına rağmen hücre sayısı azalmıştır. Asimetrik büyüme geriliğinde ise, iskelet ve beyin büyümesi daha az etkilendiğinden, boy ve baş çevresi korunurken ağırlık gebelik haftasına göre düşüktür. Gebeliğin son trimesterında fetüse yeterli oksijen veya besin sağlanamadığında oluşur. Yağ ve glikojen depolanması geri kalır. Ciltaltı yağ dokusu ve asimetrik gerilikte anahtar olan ponderal indeks azalır (14,38).

2.3.1.1 SGA Bebeklerin Sorunları

a) Yenidoğan dönemi

- Solunum sistemi: Mekonyum aspirasyon sendromu, persistan pulmoner hipertansiyon
- Santral sinir sistemi: Perinatal asfiksi
- Hematopoetik sistem: Polistemi
- Metabolik sorunlar: Hipoglisemi, hipokalsemi
- Termoregülasyon bozukluğu: Hipotermi

b) İleri dönemde:

- Metabolik sorunlar: İnsülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 diyabet
- Kardiyovasküler sistem: Hipertansiyon, hiperlipidemi

2.3.2 Gebelik Haftasına Göre Doğum Ağırlığı Büyük Olan Bebekler (LGA)

Gebelik haftasına göre doğum ağırlığının > 90. persentil olması veya doğum ağırlığı ve/veya boyunun toplum ortalamasının > +2 SS olması ve gebelik haftasına bakmaksızın doğum ağırlığının 4000 veya 4500 gramın üzerinde olması makrozomi şeklinde tanımlanmaktadır (4,14,39).

Makrozomi İçin Risk Faktörleri

- Önceki gebeliklerde makrozomik bebek öyküsü
- Annenin gebelik öncesi kilosu
- Gebelikte kilo alımı
- Annenin doğum kilosu
- Annenin boyu
- 50 g glukoz yükleme testinin pozitifliği (100 g OGTT normal olsa bile)
- Diyabet veya GDM öyküsü
- Etnik yapı
- Anne yaşının 17'nin altında veya 35 yaşının üzerinde olması

Aşırı fetal büyüme, fazla substrat varlığı, uygun plasentasyon, fetal insülin-insülin benzeri büyüme faktörü-leptin aksının aşırı uyarılmasından kaynaklanabilir. Gestasyonel diyabetes mellitus, aşırı substrat varlığı ve fetal hiperinsülineminin en belirgin örneğidir. Annenin obezitesi ve aşırı kilo alımı, aynı mekanizmayla etkileyerek aralıklı hiperglisemi periyodları oluşturabilir (2). Makrozomi, diyabetik olmayan annelerin bebeklerinde de görülmektedir. Bunlar, sıklıkla tanı almamış GDM'li veya fazla karbonhidrat ile beslenme sonucu yüksek

glukoz düzeyleri olan gebelerdir (40). Makrozominin geri kalan nedenlerinin annenin yaşı, paritesi ve ağırlığına bağlı olduğu bildirilmiştir (41).

Annedeki glukoz intoleransına bağlı olarak makrozomik fetüslerde total vücut yağlarının ve ponderal indeksin arttığı gösterilmiştir (42). Hiperglisemik ataklarda pulsatil fetal insülin sekresyonunun artışı da fetal yağ depolanmasını artırır. Kronik fetal hiperinsülinemi metabolik hızı artırarak, oksijen tüketiminin ve fetal hipoksinin artmasına neden olmaktadır (43).

Annenin trigliserit düzeyleri 24-32 gebelik haftasında belirgin olarak artar ve bebeğin doğum ağırlığı ile pozitif koreledir. Annenin VKİ, kilo alımı ve glukoz seviyelerinden bağımsız olarak trigliserit düzeyi arttıkça LGA bebek oluşumu artmaktadır (44).

Makrozomik bebeklerin kordon kanında IGF- I ve II düzeylerinin yüksek olduğu, IGF-I düzeyleri ile doğum ağırlığının pozitif korele olduğu saptanmıştır. Ayrıca, IGF bağlayıcı protein olan IGFBP-1 makrozomik bebeklerde düşük saptanmıştır (45). GDM’li annelerin bebeklerinin kordon kanında da IGFBP-1 düzeyleri düşük saptanmıştır. Bu durumun GDM’si olanlarda bebeğin kilosunun artmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (46).

İnsülin düzeylerinin LGA bebeklerde kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu ve annenin kilosu, gebelikteki kilo alımı gibi faktörlerle makrozomi arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (47).

Bu çalışmalar, hiperinsülinizm ve glukoz metabolizmasının LGA bebeklerin makrozomik olmasında rol oynadığını göstermektedir.

2.3.2.1 LGA Bebeklerin Sorunları

- Doğum travması: Omuz distozisi, kırıklar, brakial pleksus yaralanmaları
- Perinatal asfiksi
- Mekonyum aspirasyonu, pulmoner hipertansiyon
- Erken doğum: Preeklampsi, polihidramniyoz ve enfeksiyonlara bağlıdır
- Metabolik sorunlar: Hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi, polisitemi

2.4 Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel diyabetes mellitus, ilk kez gebelik esnasında saptanan, değişik derecelerde glukoz intoleransı olarak tanımlanır. Toplumda sıklığı kullanılan yöntemle, tanı kriterlerine, ırk ve coğrafik özelliklere bağlı olarak değişmekle birlikte % 1.4-14 arasında bildirilmektedir (2). GDM'nin ana nedeni, gebelikteki hormonal değişiklikler sonucu artan insülin direncidir ve gebelik geçici fizyolojik insülin direncinin olduğu tek durumdur (2).

Ailede diyabet öyküsü, anne yaşının ileri oluşu, obezite, makrozomik bebek doğum öyküsü, ölü bebek doğum öyküsü, önceki gebelikte GDM tanısı ve hipertansiyon gibi faktörler GDM riskini artırır (2,48).

2.4.1 Gebelikte Karbonhidrat Metabolizmasında Değişiklikler

Annenin metabolizmanın hızlanması ve fetoplasental ihtiyaçların artmasından dolayı gebelikte günlük kalori ihtiyacı artmaktadır. Gebeliğin ilk

aylarında östrojen ve progesteron hormonlarının artışına bağlı olarak pankreasın B hücrelerinde hiperplazi oluşmakta ve glukozu karşı insülin cevabı artmaktadır (2).

Gebeliğin erken döneminde hiperinsülinizm, lipolizi baskımlarken lipogenezi uyarır (49). Bu nedenle gebeliğin ilk yarısı protein, glikojen ve yağ depolarının arttığı anabolik bir fazdır. Gebeliğin ikinci yarısında insan plasental laktojeninde (IPL) artışın olduğu katabolik faz gerçekleşir. Placenta kitlesiyle doğru orantılı olarak artan IPL, insülin salgılanmasına rağmen hücrelerin insüline duyarlılığını azaltarak kan şekerinin artmasına neden olur ve diyabetojenik etki gösterir.

Üçüncü trimestırda ise, ortalama kan insülin düzeyi gebelik öncesi değerinin iki katına ulaşarak açlık ve tokluk kan şekerinin normal sınırlarda olmasını sağlar. Sınırlı veya hiç insülin rezervi bulunmayan diyabetik hastalarda artmış insülin direnci gebelik ilerledikçe hiperglisemiye yol açmaktadır. Yeterli insülin salgılayabilen ancak gebeliğin artan insülin direncini karşılayamayan kadında ise GDM oluşmaktadır.

2.4.2 Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanısı

Amerikan Jinekolog ve Obstetrisyenler Koleji (ACOG) 50 g glukoz yükleme testinde serum veya plazma glukoz değerleri eşik değerlerinden yüksekse, tanı için 100 g OGTT yapılmasını önermektedir (2). Birinci saat plazma glukoz eşik değeri ≥ 140 mg/dl alınırsa, bu testle gebelerin yaklaşık % 14-18'i GDM için riskli olarak kabul edilir ve GDM'li olguların % 80'i saptanır. Eşik

değerin 130 mg/dl alınması durumunda ise, testin sensitivitesi % 90'a çıkmasına karşın tanısız OGTT yapılması artmaktadır (50,51).

Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) ve Carpenter Coustan (CC) kriterlerine göre iki veya daha fazla değerin yüksek olması ile GDM tanısı konulabilmektedir (Tablo 2). Son yıllarda Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 75 g ile yapılan 2 saatlik OGTT'nin tanısız amaçla kullanımı gündeme gelmiştir. Amerikan Diyabet Derneği de (ADA) bu testin kullanımını desteklemektedir, fakat gebelikte kullanımı ile ilgili bilgiler henüz yetersizdir. ADA ve NDDG 100 g oral glukoz yüklemeyi 'tanısız test', daha nadir kullanılan 50 g oral glukoz yüklemeyi de 'tarama testi' olarak önermektedir. Tarama, insülin direncinin maksimum seviyede olduğu 24-28. gebelik haftaları arasında yapılır (2,51).

Tablo 3. Gestasyonel diyabetes mellitus tanısı için eşik değerler

	CC	NDDG
Plazma glukoz	mg/dl	mg/dl
Açlık	95	105
1.saat	180	190
2.saat	155	165
3.saat	140	145

2.4.3 Annedeki Hipergliseminin Fetüse Etkileri

Pankreasın yeterli insülin salgılayamamasına bağlı olarak annenin kan şekerinin artışı fetal kan şekeri seviyelerini de yükseltir. Fetal pankreas hiperglisemi ile uyarılır ve pankreas beta hücre kitlesinde erken artış oluşur.

Hiperglisemiye maruz kalan fetüsün pankreası normoglisemik fetüslerden relatif olarak daha çok insülin salgılar (2). İnsülin ya doğrudan insülin reseptörleri ile ya da IGF-I'nın biyoaktivitesini artırarak fetal büyümeyi hızlandırır. Fetal makrozomi mekanizması muhtemelen, hızlanmış pankreatik matürasyon ve yüksek fetal insülin seviyelerine bağlıdır ve bu Pedersen hipotezi olarak bilinmektedir (2). Fetal insülin salınımını glukozdan başka aminoasitler gibi diğer faktörler de uyarır ve bu annenin glukoz düzeylerinin doğum kilosu farklılıklarının neden sadece sınırlı bir kısmını açıkladığının bir nedeni olabilir.

2.4.4 Annesi Gestasyonel Diyabetes Mellitus Olan Bebeklerin Sorunları

- Fetal makrozomi
- Sezaryenle doğum
- Doğum travması: Brakiyal pleksus hasarı, klavikula kırığı
- Metabolik sorunlar: Hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, polisitemi

Hipoglisemi, plazma glukozunun 47 mg/dl'nin altında olmasıdır (52). Annede kan şekerinin yüksek olması fetüsün pankreasını uyarak insülin salınımını artırır. Doğumla birlikte bebeğe gelen yüksek kan şekeri kaynağı kesildiğinden kan şekerini kendisi sağlamak zorunda kalır. Aşırı insülin salınımı glukozun kasa girişini artırdığından glikojenolizisin ve glukoneogenezisin inhibe olması ile hipoglisemi ortaya çıkar. Bir diğer faktör, glukagon ve katekolaminlerin hipoglisemiye verdiği cevabın zayıflamasıdır.

Gebelikte kan şekeri kontrolü yenidoğanda hipoglisemi riskini azaltır ancak ortadan kaldırmaz. Doğumdan sonra ilk saatlerde başlar ve yakın takip gerektirir.

2.5 Preeklampsi

Preeklampsi gebeliğe özgü, endotel disfonksiyonu ve vazospazma sekonder azalmış organ perfüzyonu ile karakterizedir. Yirminci gebelik haftasından sonra daha önce normal kan basıncı ölçümleri olan kadında sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg ölçülmesi ile birlikte 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg protein atılımı olması preeklampsi olarak tanımlanır.

Kesin olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen preeklampsinin patofizyolojisinde damar endotel hasarı ve vazospazmın önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Damar endotel hasarı ve vazospazm oluşumunda, prostoglandinler, nitrik oksit (NO), endotelin, VEGF, genetik predispozisyon, immünolojik faktörler, inflamatuvar faktörler ve sonuçta endotelial hücre aktivasyonu ile yakın ilişki gösterilmiştir (3). Plasental yatak vaskülaritesinin anormal düzenlenmesi ‘remodeling’, plasental iskemi ve endotelial hücre disfonksiyonu sonucu preeklampsi oluşmaktadır (53). Vazospazm ise, kan akımına karşı direnç ve arter basıncında artışa neden olur.

Proanjiogenik (VEGF, plasental büyüme faktörü (PIGF)) ve antianjiogenik (vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-1 (sVEGFR-1), diğer adıyla

çözülebilir fms-benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1)) faktörler arasındaki dengenin bozulmasının önemli rolü olduğuna dair kanıtlar artmaktadır (9, 53). Uterin spiral arter ve arteriollere olan defektif trofoblastik invazyon vasküler ‘remodeling’ in tamamlanamamasına ve uteroplazental kan akımının bozulmasına neden olur. Sonuçta, plasenta iskemik ve hipoksik olur; endotel hücre aktivasyonu ve vasküler disfonksiyona neden olan faktörler salınır (9). Endoglin ve sVEGFR-1 güçlü antianjiogenik faktörlerdir. Bunların düzeylerinin artışının, serbest VEGF ve PlGF’in bağlanarak azalmasına ve annedeki vasküler disfonksiyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir (9,53).

2.5.1 Preeklampsi ve Fetüse Etkileri

Fetüsün normal büyüme ve gelişmesi için kan basıncı ve kan akımı önemlidir. Gebelikte, fetüs ve plasentanın oksijen ve besin ihtiyacının karşılanması için uterin kan akımı 10 kat artar. Spiral arterlerin uteroplazental arterlere dönüşümü ile oluşan fizyolojik değişiklik, bu kan akımının artışını sağlar. Spiral arterlerin çapı 15-20 mikrondan 300-500 mikrona artarken, intervillöz mesafede akım direnci azaltılarak yüksek akımlı hale gelmekte ve fetomaternal alışveriş artırılmaktadır. Preeklampside ise, bu fizyolojik olaylar sadece arterin desiduada seyreden kısmında oluşur. Miyometrium içindeki damarların invazyonu ve dilatasyonu oluşamaz. Bu nedenle, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde fetoplazental kan akımında artış olmaz. Bu durum, preeklampitik gebelerde görülen fetal gelişme geriliğine neden olur (53,54).

Preeklampside, fetoplazental alanda prostasiklin/tromboksan A_2 oranı bozulmakta ve NO salınımında azalma olmaktadır. Fetoplazental perfüzyonun

bozulması İUBG oluşmasına, kronik hipoksi ve perinatal ölüme neden olmaktadır. Preeklampsi ve eklampsili gebelerin bebeklerinde preterm doğum, SGA, nekrotizan enterokolit ve polisitemi daha sık rastlanmaktadır (54).

2.6 Apelin

Apelin, yeni keşfedilen vazoaktif etkisi de olan bir adipositokindir. Xq25-26.1 nolu kromozomda lokalize olup, 13,17 ve 36 aminoasitten oluşan 3 formu bulunmaktadır (55). Beyin, akciğer, meme ve gastrointestinal sistem gibi pek çok dokuda sentezlenmektedir. Hem apelin hem de reseptörleri kalp, damarlar ve endotelial hücrelerde bulunur. Embriyonik damarların endotelinde bol miktarda bulunması ve yeni damar oluşumunda apelin reseptörü olan APJ ekspresyonunun artması nedeniyle anjiogeneziste rolü olabileceği düşünülmektedir (55,56).

Apelinin fizyolojik rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesi, sıvı dengesi, hücre proliferasyonu, damar oluşumu ve immün yanıtta önemli fonksiyonları bulunmaktadır (55,57). Adiposit farklılaşmasında ekspresyonu artmaktadır. Çalışmalarda normal kan damarının gelişimi ve endotelial hücre proliferasyonu için gereken bir anjiogenik faktör olduğu saptanmıştır (56). Obez farelerde plazma apelin düzeylerinin yüksek saptanması yağ dokusunun önemli bir apelin kaynağı olabileceğini düşündürmektedir (55). İnsülin ve TNF- α yağ dokusunda apelin gen ekspresyonunu doğrudan kontrol etmektedir (58,59).

Perinatal dönemde apelinin fonksiyonları ile ilgili bilgiler çok azdır. Bu peptidin, plasental dokuda gösterilmesi hem gebelikte hem de fetal büyümede rolü

olabileceğini düşündürmektedir. Apelin ve reseptörlerinin gebelikte tüm plasental yapılardan eksprese edildiği, yüksek fetal apelin düzeylerinin plasentadan kaynaklandığı bildirilmiştir (7). Doğumda gebenin plazma apelin düzeyleri ile fetal düzeyler arasında pozitif korelasyon saptandığından apelinin transplasental transferi olabileceği ileri sürülmektedir.

2.6.1 Apelin ve SGA Bebekler

Adipokinlerin metabolizmadaki rolü yanı sıra, intrauterin büyüme ile olan ilişkisi de araştırılmaktadır (5,6). Ancak, hem gebede hem de yenidoğanda apelin düzeyleri ile ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada annenin apelin düzeyleri bakımından İUBG ve normal gebelikler arasında fark bulunmamıştır (6).

2.6.2 Apelin ve Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Farelerde yapılan çalışmada; açlık sonrası insülin ve plazma apelin düzeylerinin paralel olarak azaldığı, glukozun apelin sentezinde rolü olmadığı gösterilmiştir (60). Tersine, apelinin insülin salınımını azalttığı, bu nedenle apelin ve glukoz dengesi arasında bir ilişki olabileceği de öne sürülmektedir (61).

Yeni bir çalışmada, GDM olan veya normal glukoz tolerans testi olan gebelerde, gebeliğin 24-32. haftaları arasında ve doğumda apelin düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. Ayrıca cilt altı dokusu, visseral yağ dokusu ve plasental dokuda bakılan apelin mRNA ekspresyonları arasında 2 grup arasında fark saptanmamıştır. Ancak, mRNA ekspresyonunun plasental dokuda yağ dokusuna göre 10 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Apelin düzeyleri ve

apelin mRNA ekspresyonu ile GDM ve insülin direnci arasında ilişki olmadığı düşünülmektedir (62).

2.6.3 Apelin ve Preeklampsi

Plasenta, vaskülogenezis, kan basıncı ve kan akımının önemli olduğu bir dokudur. Bunların arasındaki denge fetal büyüme ve gelişme normal olarak devam etmektedir. Normal plasentalarda ilk trimestırdan son trimestıra doğru apelin ekspresyonunun sitotrofoblast, sinsityotrofoblast ve plasental villilerde azaldığı, APJ ekspresyonunun ise sitotrofoblast ve endotelial hücrelerin sitoplazmasında arttığı gösterilmiştir. İlginç olarak preeklampsi ile komplike olan plasentalarda, tüm plasenta kompartmanlarında hem apelin hem de apelin reseptör (APJ) ekspresyonunun çok güçlü olarak arttığı saptanmıştır (7). Bu veri, apelin ve APJ'nin fetal büyümedeki önemli rolünü, plasentanın doğru ve düzenli oluşumuyla sağlanabileceğini göstermektedir. Bazı çalışmalarda apelin ekspresyonunun preeklampitik plasentalarda arttığı, bazı çalışmalarda ise azaldığı gösterilmiştir (7,63).

2.7 Visfatin

Günümüzde yeni keşfedilen adipositokinlerden biri olan visfatin, 52 kDa'da olup başlıca visseral yağ dokudan sentezlenir (64). Ayrıca, plasenta, fetal zarlar, karaciğer, kas, kalp, akciğer, böbrek dokuları ile makrofaj ve nötrofillerde de üretilir. Erken B hücrelerinin büyüme faktörü olarak saptandığından pre-B hücresi koloni artırıcı faktör (PBEF) olarak da bilinmektedir. Metabolik ve

immünregulator etkileri yanı sıra bozulmuş glukoz metabolizması ve fetal büyüme ile ilişkisi araştırılmaktadır (58,65,66,67).

Visfatin, adipogenezi uyarır ve insülin benzeri etkisi vardır (66). İnsülin reseptörlerinde tirozin fosforilasyonunu ve karaciğerde insülin reseptör substrat- 1 ve 2'yi uyararak insülini etkiler (67). Böylece kas ve yağ hücresine glukoz geçişini ve karaciğerde glukoz üretimini inhibe eder. Ayrıca, hiperglisemide visfatin düzeylerinin arttığı, bu etkinin ekzojen insülin verilmesiyle azaldığı gösterilmiştir (68).

Plazma visfatin düzeyleri ile visseral yağ dokusu miktarı arasında güçlü, subkutan yağ dokusu arasında zayıf korelasyon saptanmıştır (67). Bir başka çalışmada ise, visfatin gen ekspresyonu ile toplam vücut yağı arasında korelasyon saptanmış, ancak plazma visfatin düzeyleri ile visseral yağ kitlesi arasında korelasyon bulunmamıştır (69). Buna karşın, visfatinin yağ depolanmasının bir belirteci olabileceği bildirilmektedir (70).

Serum visfatin düzeyleri 3. trimestır ve gebe olmayanlarla karşılaştırıldığında arada anlamlı fark olmaması gebelikteki visfatinin ana kaynağının plasenta olmadığını düşündürmektedir (71). Ancak, bu veriyi kesin doğrulamak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.7.1 Visfatin ve SGA Bebekler

Visfatinin fetüs üzerindeki rolü kesin bilinmemekte birlikte, fetal büyümede etkili olabileceği düşünülmektedir (72). Ancak, visfatinin bu etkisinin insülin veya IGF-I üzerinden olmadığı ileri sürülmektedir (70).

Sigara içen annelerin kordon kanı visfatin düzeyleri ile bebeğin ağırlığı arasında negatif korelasyon olduğu ve visfatin düzeylerinin annedeki faktörlerden etkilenebileceği bildirilmiştir (72). Gebede visfatin düzeyleri İUBG olan gebeliklerde kontrollere göre 2 kat daha yüksek bulunmuştur (73). Bu nedenle visfatinin İUBG veya bozulmuş uteroplazental perfüzyonda yeni bir belirteç olabileceği ileri sürülmektedir.

Bebeği SGA doğan annelerin plazma visfatin düzeyleri, preeklampitik ve normal gebeliklerden yüksek saptanmıştır. Ancak, preeklampitik ve normal gebelerin visfatin düzeyleri arasında fark bulunmamıştır (74). SGA bebek doğurmanın ve hamilelikten önceki VKİ'nin gebenin visfatin düzeylerinin artışında önemli bir faktör oldukları saptanmıştır.

Visfatin düzeyleri SGA bebeği olan annelerde, AGA ve preeklampitik gruba göre yüksek saptanmıştır. Ancak tüm gruplarda kordon kanı visfatin düzeyleri annenin düzeylerinden düşük saptanmıştır. SGA bebeklerin annelerinde bu yüksekliğin nedeninin fetal dolaşım olmadığını ve fetomaternal geçişin artırmadığını göstermektedir (75).

2.7.2 Visfatin ve LGA Bebekler

Visfatinin insan plasentasında üretildiği bilinmektedir. LGA bebeklerde gerilen fetal zarlardan dolayı annede visfatin düzeylerinin arttığının bildirilmesi oldukça ilgi çekicidir. Böylece LGA bebeklerin büyük plasentası yüksek visfatin düzeylerinden sorumlu olabilir. GDM olan veya olmayan LGA bebeklerin annelerinin plazma visfatin düzeylerinde de artma saptanmıştır (65).

2.7.3 Visfatin ve Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel diyabeti olan gebelerde visfatin düzeyleri ile ilgili çalışmalar hem sayıca az, hem de birbirinden farklı sonuçlar olması nedeniyle çelişkilidir. Bazı yayınlarda plazma/serum visfatin düzeyleri yüksek (76), bazılarında düşük bulunmuştur (68). Ancak bu çalışmalarda OGTT'nin 28. hafta yerine 24. haftada yapıldığı ve GDM tanı kriterleri arasında farklılıklar olduğu göze çarpmaktadır. Ayrıca, fetal büyüme geriliği olan bebeklerin annelerinde de plazma visfatin düzeyleri yüksek saptanmıştır (77).

Gestasyonel diyabeti olan, LGA bebek doğuran ve hem gestasyonel diyabeti olan, hem de LGA bebek doğuran gebelerin plazma visfatin düzeylerinin arttığı saptanmıştır (65). GDM olan veya LGA bebeği olan annelerde artan visfatin düzeyleri visfatinin adipokin dengesinde, GDM veya fetal aşırı büyüme patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Visfatin düzeylerinin artması yüksek insülin ve glukoz düzeylerini etkisiz hale getirebilir. Böylece, GDM'de annede visfatin artışı hedef dokulardaki bozulmuş visfatin fonksiyonunu, biyosentezinin bozulmasını veya hiperglisemi cevabının bozulmasını yansıtabilir (66).

2.7.4 Visfatin ve Preeklampsi

Visfatin düzeylerinin normal gebelikte önemli ölçüde değişmediği, preeklampside azaldığı ve bunun preeklampsi patogenezinde önemli olabileceği, preeklampside visfatinin işleyişinin farklı olduğu gösterilmiştir (71). Tersine, visfatin sentezinin artması veya yıkımının azalmasının preeklampsi oluşmasına

katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (78,79). Ancak, visfatin artışının kesin mekanizması belirlenememiştir. Bir diğer çalışmada ise, preklampatik ve normal gebelerin visfatin düzeyleri arasında fark saptanmamıştır (74).

2.8 Endoglin

Endoglin, diğer adıyla CD105, endotel hücre ve plasental sinsityotrofoblast hücre yüzeyinden yoğun miktarda salınan bir transmembran glikoproteinidir. Çoğalma, migrasyon, ekstrasellüler matriks üretimi ve hematopoez gibi birçok hücre fonksiyonu düzenleyen, yara iyileşmesi ve anjiogeneizde rol alan “Transforming” Büyüme Faktörü β (TGF- β) ailesinin bir üyesidir. TGF- β 1 ve TGF- β 3 reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanır ve endotel hücresindeki TGF- β 1’in inhibitör etkisini antagonize ederek anjiogeneizde rol alır (8,51,80).

Endoglin invitro olarak kapiller formasyonu inhibe eder, invivo ise vasküler geçirgenlik artışını ve hipertansiyonu uyarır (80). Son yıllarda elde edilen bulgular endoglinin, anjiogenezin güçlü bir belirteci olduğunu, vasküler hastalıkların patogeneğinde ve tümör ilerlemesinde kritik bir rol oynadığını göstermektedir (81).

Bazı çalışmalarda NO aracılığıyla vazodilatasyonu düzenleyerek ve endoteliyal hücreleri apoptozisten koruyarak proanjiogenik etki gösterdiği bildirilmektedir (51). Diğer yandan, endoglinin bir antianjiogenik protein olduğu, TGF- β ’nın hücre yüzey reseptörlerine bağlanmasını bozduğu ve endoteliyal NO sinyalini azalttığı düşünülmektedir (80).

2.8.1 Endoglin ve SGA Bebekler

Preeklampsi ve İUBG’de plasenta fonksiyonu bozulmuştur. Tansiyonu normal olan ancak İUBG gelişen gebelerle, preeklampitik gebelerin sEng düzeyleri karşılaştırılmıştır. Preeklampitik grubun endoglin düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu, İUBG olan grupta ise endoglin düzeylerinin önemli ölçüde arttığı ama preeklampitik gruba göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışma, endoglinin yalnız preeklampside değil plasentanın farklı patolojilerinde de artabileceğini göstermektedir (82). Nitekim, plasental disfonksiyonun olduğu İUBG’de fetal endoglin düzeyleri yüksek bulunmuştur (83). Bir başka çalışmada, İUBG’de plasental endoglin düzeylerinin artışına dair bulgu gösterilememiştir (84). Ancak, SGA bebeklerde yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

2.8.2 Endoglin ve Preeklampsi

Preeklampitik gebelerde, SGA bebek doğuran ve preterm doğum yapanlarda, ciddi preeklampitik gebelerde endoglin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu nedenle, endoglin düzeylerinin ciddi preeklampsinin ve preeklampitik komplikasyonların tahmin edilmesinde yararlı olabileceği bildirilmektedir (85). Bir diğer çalışmada, kordon kanı serum endoglin düzeyleri annenin düzeylerinden düşük olmasına rağmen, normal ve preeklampitik gebelikler arasında fark saptanmamıştır (86). Endoglinin preeklampsi patofizyolojisinde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Şimdiye kadar, GDM olan gebelerin bebeklerinde ve LGA bebeklerde serum endoglin düzeylerini içeren çalışma bulunmamaktadır.

2.9 Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü

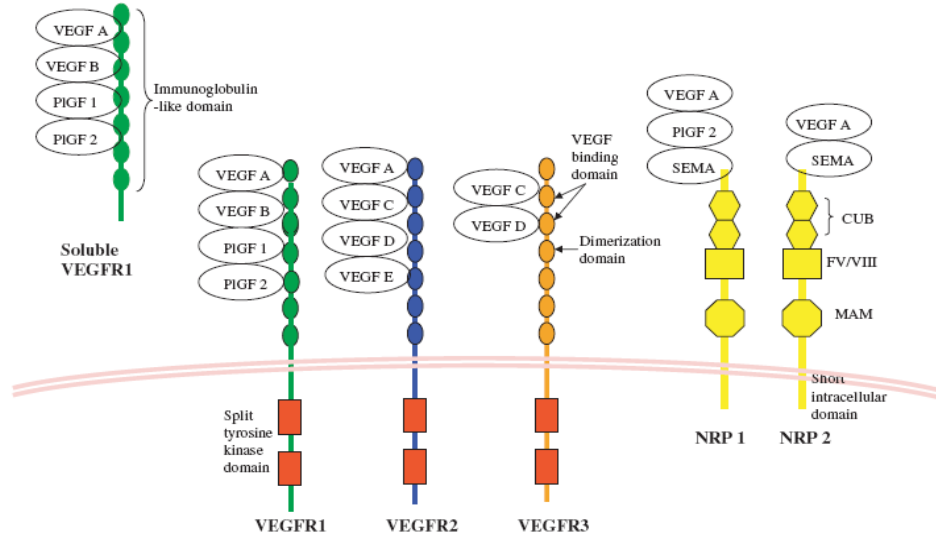
Vasküler endoteliyal büyüme faktörü, özellikle endotel hücreleri için özgül etkilere sahip olan multifonksiyonel bir büyüme faktörü ailesidir. Endotel hücre proliferasyonunu artırır, hücre göçünü uyarır ve apoptozisi inhibe eder. İn vivo şartlarda anjiogenez ile beraber kan damarlarının geçirgenliğini artırır ve vaskülogenezisin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (87,88,89).

Anjiogenezis, vasküler sistem gelişimi için gerekli olan yeni kapillerlerin ortaya çıkmasıdır. Sonuçta, büyüme ve gelişme sağlanır. Vasküler endoteliyal büyüme faktörü, fizyolojik anjiogenezise ve kronik inflamasyon, yara iyileşmesi, tümörler ile prematüre retinopatisi gibi patolojik anjiogenezise de neden olduğu düşünülen önemli büyüme faktörüdür (89).

Vasküler endoteliyal büyüme faktörü ailesinin altı üyesi vardır: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve Plasenta büyüme faktörü. VEGF-A, Human-VEGF olarak da isimlendirilir. Şu ana kadar bilinen altı adet izoformu vardır. Bunlar VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₃, VEGF₁₈₉ ve VEGF₂₀₆ olarak isimlendirilmişlerdir ve isimlerindeki sayılar içerdikleri aminoasit sayılarını göstermektedir (89,90). VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅ ve VEGF₁₆₅ endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve invivo anjiogenezisi uyarır.

VEGF-B, 167 aminoasitli bir proteindir ve vasküler endotel büyüme faktörü reseptörü-1'e bağlanarak monositlerin aktivasyonu ve farklılaşmasında rol alır. VEGF-C, 388 aminoasitli olup, lenfanjiogenezde rol oynar. VEGF-D, 334 aminoasitten oluşur ve VEGF-C gibi lenfanjiogenezde rol alır. VEGF-E'nin

aminoasit dizilimi ise, VEGF-A ile % 25 oranında aynıdır. Endotel hücrelerinin proliferasyonunu sağlar ve kan damarlarının geçirgenliğini artırır (89,90,91).



Şekil 1. VEGFR-1, 2, 3 ve nörofilin reseptörüne bağlanabilen moleküller.

VEGFR-1 ve VEGFR-2, yüksek afiniteli VEGF reseptörleridir ve VEGFR-3 ile birlikte reseptör tirozin kinazların flt alt-ailesini oluştururlar (92) (Şekil 1). Ayrıca, endotel hücreleri; VEGF₁₆₅'i selektif olarak bağlayan VEGF reseptörü benzeri etkili nörofilin-1 ve nörofilin-2 adlı koreseptörleri de sentezler. Nörofilin-1, VEGF₁₆₅'in VEGFR-2 bağlanmasını ve biyoaktivitesini artırarak etki yapar. Nörofilin-1 reseptörü anjiogenez, vaskülogenez ve sinir sisteminin gelişmesinde rol oynar (93).

Erken prenatal dönemde, normal gelişim esnasında VEGF-A mRNA'sı bir çok dokuda tespit edilir. Embriyolojik gelişimin ilk dönemlerinin sonuna doğru VEGF biraz azalırken, organogenez döneminde oldukça yükselir (94).

Plasentada, VEGF ve plasental büyüme faktörünün (PIGF) önemli düzenleyiciler olduğunu düşündüren çalışmalar bulunmaktadır (12,51). VEGF intrauterin dönemde trofoblastlardan, doğum zamanı fetal ve maternal makrofajlardan salınır (87).

Dolaşımdaki VEGF, genellikle sVEGFR-1 ile bağlanır. Gebelikte trofoblastlardan yüksek miktarda salınan sVEGFR-1 nedeniyle gebede VEGF saptanamazken, kordon kanında serbest VEGF düzeyleri saptanabilmektedir. Bu serbest VEGF'nin fetüs ve plasentada anjiogenezi uyardığı düşünülmektedir (95).

2.9.1 VEGF ve SGA Bebekler

Vasküler endotelial büyüme faktörü ve reseptörleri, fizyolojik ve patolojik anjiogenezin oluşumunda yer almaktadır. Anjiogenezis, büyüme ve gelişme için önemli bir süreç olup, İUBG'de değişebilmektedir.

Preeklamptik ve İUBG gelişen plasentalarda, plasental yatakta VEGFR-1, VEGFR-2 ekspresyonlarının değiştiği, ancak VEGF'nin değişmediği gösterilmiştir (96).

2.9.2 VEGF ve Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Hiperglisemi, VEGF geni ve protein ekspresyonunu uyarır. Bunu hipergliseminin zararlı etkilerinin ana mediyatörlerinden biri olarak tanınan protein kinaz C (PKC) aracılığıyla yapar (97). Bir çalışmada plasentanin immünohistokimyasal analizinde plasentada VEGF ekspresyonunun diyabette değişmediği gösterilmiştir (96).

2.9.3 VEGF ve Preeklampsi

Preeklampside, yetersiz uteroplental gelişim sonucu oluşan hipoksik ortamda, plasentadan endotel disfonksiyonuna yol açan bazı anjiyogenik ve antianjiyogenik faktörlerin salındığı gösterilmiştir (8,9). Plasental vaskülarizasyona katkıda bulunan VEGF, preeklampsi de yetersizdir (98).

Plasental VEGFR-1 üretiminin artması ve gebenin dolaşımına geçmesi VEGF'in fonksiyonunu azaltarak preeklampsi kliniğinin gelişimine katkıda bulunmaktadır (98).

Preeklampside kordon kanında serbest VEGF düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (10). Ayrıca, preeklampitik anne bebeklerinin kordon kanında sVEGFR-1 düzeyleri artmışken, VEGF ve PlGF'nin azaldığı saptanmıştır (99). Başka bir çalışmada ise, kordon kanı VEGF düzeylerinin preeklampside arttığı ve bu artışın preeklampsi kliniği ile ilişkili olduğu bulunmuştur (11).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Seçilmesi

Bu çalışmaya, Temmuz 2009 - Aralık 2009 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Servisi'nde doğmuş, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Bilim Dalı tarafından takip edilen bebekler alındı. Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı düşük (SGA) 13, gebelik haftasına göre doğum ağırlığı normal (AGA) 11, gebelik haftasına göre doğum ağırlığı büyük (LGA) 19, annesinde preeklampsi olan 12, annesinde GDM saptanan 18 ve annesinde GDM saptanan hem de LGA olan 12 bebek çalışmaya alındı. Annesinde GDM saptanan ve AGA olan bebekler GDM grubuna, annesinde GDM saptanan ve doğduğunda LGA olan bebekler GDM-LGA grubuna dahil edildi.

Anne yaşı, gebelik haftası, paritesi, annenin gebelikten önceki kilosu, boyu ve gebelikteki kilo alımı kaydedildi. Gebelik haftası son adet tarihine göre ve erken ultrason ölçülerine göre hesaplandı. Gebeliğin 28. haftasında 50 gram glukoz ile yapılan tarama testi (OGL) sonucu Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Amerikan Jinekolog ve Obstetrisyenler Koleji (ACOG) kriterlerine göre, 1. saat kan glukoz düzeyi ≥ 140 mg/dl olanlar tarama testi pozitif olarak kabul edildi. Bu gebelere, 100 gram glukoz ile tanı testi olarak OGTT uygulandı. Glukoz için alınan dört kan örneğinden iki veya daha fazla değer eşik değerleri aşması durumunda GDM tanısı konuldu. Bunun için, NDDG eşik değerleri (açlık, 1., 2. ve 3. saat plazma glukoz değerleri sırasıyla 105, 190, 165 ve 145 mg/dl)

kullanıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ) boy ve ağırlık ölçüleri kullanılarak, ağırlık (kg) / [boy (m)]² formülüyle, gebelik öncesi ve doğumdan hemen önce hesaplandı. Gebeler, VKİ'ne göre WHO kriterleri kullanılarak gruplara ayrıldı. Gruplar VKİ < 24.9, 25.0-29.9, > 30.0 olarak belirlendi.

Preeklampsi, gestasyonel proteinürik hipertansiyon olarak tanımlandı. Önceden tansiyonu normal olan, gebeliğin 20. haftasından sonra sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve diastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olan, proteinüri (24 saatlik idrarda en az 300 mg protein veya idrar yolu enfeksiyonu olmadan dipstik ile +1 protein) saptanan ve/veya ödem bulunan annelerin bebekleri preeklampsi grubuna alındı. Preeklamptik anne bebeklerinden yalnız AGA olanlar çalışmaya dahil edildi.

Bebegin doğum ağırlığı, boyu, cinsiyeti, baş çevresi, doğum şekli bebek takip formlarına kaydedildi. Lubchenco büyüme eğrisine göre vücut ağırlığı 10-90 persentil arası bebekler AGA, 10. persentilin altında olanlar SGA ve 90. persentilin üzerinde bulunanlar ise LGA olarak kabul edildi. Her bebek için doğum ağırlığı (kg)/[boy (m)]³ formülü kullanılarak ponderal indeks (PI) hesaplandı. SGA bebeklerin annelerinin hepsi normotansif olup proteinürisi yoktu. Tüm SGA bebekler asimetrik SGA idi. Kontrol grubuna; şimdiki gebeliklerini komplike eden herhangi bir sistemik hastalık bulunmayan gebelerin konjenital anomali, intrauterin enfeksiyon, kromozom anomali ve düşük Apgar skoru olmayan bebekleri dahil edildi. Sigara içen ve erken membran rüptürü olan annelerin bebekleri çalışmaya alınmadı. Sadece sezaryen doğumlar çalışmaya alındı. Tüm bebeklerin 1. ve 5. dakika Apgar skoru ≥ 8 idi.

Birinci ve 4. saat kan şekeri ölçümü doktor tarafından yapıldı. Kan şekeri < 47 mg/dl olanlar hipoglisemik kabul edildi.

Doğumda çift klempli göbek kordonundan karışık (hem arter hem ven) kan örneği alındı. Göbek kordonundan alınan kanın fetal ortamı gösterdiği kabul edildi (77). Apelin, visfatin, endoglin ve vasküler endotelial büyüme faktörü düzeyleri için 2 cc kan hem kordon kanından (fetal), hem de bebeğin doğumunun 4. saatinde venöz kandan (neonatal) alındı. Plazma apelin düzeyleri ölçülecek tüplere aprotinin (0.6 TIU/ml kan) eklendi. Tüm örnekler 30 dakika içinde santrifüj edildikten sonra serum ve plazmaları her biri ayrı ependorf tüplerine alınara, çalışma zamanına kadar -80°C’de saklandı. Bütün kan örnekleri hastanemiz Biyokimya ve Merkez Hormon Laboratuvarında çalışıldı.

3.2 Laboratuvar Tetkikleri

3.2.1 Kan Şekeri Ölçümü

Birinci ve 4. saat kan şekeri ölçümü glukostik ile Optium Xceed® marka glukoz ölçüm cihazı kullanılarak yapıldı.

3.2.2 Plazma Apelin Düzeyi Ölçümü

Çalışmamızda, plazma apelin düzeyinin kantitatif ölçümü kompetitif radioimmunoassay teknikle, ticari bir radioimmunoassay kitiyle (Human Apelin-36, Phoenix Pharmaceuticals, California, USA, katalog no: RK-057-15) yapıldı. Dondurulmuş olan plazmalar, testten en az 15 dakika önce 37°C’de çözüldü. Standart solüsyonundan seri dilüsyonlarda kalibrasyon tüpleri hazırlandı. 100 µl

plazma örnekleri ve primer antikor (rabbit anti-peptid serum) eklendi. Tüm tüplerin üzeri kapatılarak 4°C’de 16-24 saat inkübe edildi. ¹²⁵I-peptid eklendikten sonra tekrar santrifüj edilerek inkübasyon işlemi yapıldı. Goat Anti-Rabbit Ig G serum (GAR) ve normal rabbit serum (NRS) ilave edilip, oda ısısında 90 dakika inkübe edildi. Her tüpe 500 µl RIA tampon solusyonu konularak 20 dakika 3000 rpm’de santrifüj edildi. Süpernatantlar hemen aspire edildi. Elde edilen değerler log-log grafik sisteminde elde edilen eğriden karşılık gelen pg/ml değerler olarak belirlendi. Ticari kitin normal aralık olarak verilen plazma apelin değerleri 10-1280 pg/ml normal aralık olarak kabul edildi.

3.2.3 Serum Visfatin Düzeyinin Ölçümü

Çalışmamızda, serum visfatin düzeyinin kantitatif ölçümü kompetitif enzim immunoassay teknikle, ticari bir ELISA kitiyle (Human Visfatin C-Terminal, Phoenix Pharmaceuticals, California, USA, katalog no: EK-003-80) yapıldı. Yöntem üretici firmanın önerileri doğrultusunda kit protokolüne uygun olarak aşağıda tariflenen şekilde uygulandı.

Yüzeyi spesifik monoklonal antikor ile kaplı 96 yuvalı plastik kaplar kullanıldı. Dondurulmuş olan serumlar, testten en az 15 dakika önce 37°C’de çözöldü. Standart solüsyonundan seri dilüsyonlarda kalibrasyon tüpleri hazırlandı. Kuyucuklara pozitif ve negatif kontrol serumlar ile 50 µl çalışma örnekleri konuldu. 25 µl primer antikor (rabbit anti-peptid Ig G) ve 25 µl biotinilat peptid konsantresi eklendikten sonra oda ısısında (20-23°C) horizontal orbital sallayıcıda 2 saat inkübe edildi. Çukurlar 300-350 µl yıkama tamponu ile 4 kez yıkandı ve aspire edildi. Her kuyucuğa 100 µl streptavidin peroksidaz solüsyonu (SA-HRP)

eklendi. Bir saat inkübasyondan sonra tekrar yıkama metodu uygulandı. Tüm kuyucuklara 100'er µl TMB (3,3',5,5' Tetrametilbenzidin) substrat çözeltisi eklendi. Bir saat inkübasyondan sonra, 100 µl duraklatma solüsyonu (2 N sülfirik asit) ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Enzimatik aktivite sonucu oluşan rengin şiddeti 20 dakika içinde 450 nm dalga boyunda okutularak değerler elde edildi. Ticari kitin normal aralık olarak verilen serum visfatin değerleri 0.1-1000 ng/ml normal aralık olarak kabul edildi.

3.2.4 Serum Endoglin Düzeyinin Ölçümü

Çalışmamızda, serum endoglin düzeyinin kantitatif ölçümü sandviç enzim immunoassay teknikle, ticari bir ELISA kitiyle (Human Endoglin/ CD105, R&D Systems, Minneapolis, USA, katalog no: DNDG00) yapıldı. Yöntem üretici firmanın önerileri doğrultusunda kit protokolüne uygun olarak aşağıda tariflenen şekilde uygulandı:

Yüzeyi endoglin için spesifik monoklonal antikor ile kaplı 96 yuvalı plastik kaplar kullanıldı. Dondurulmuş olan serumlar, testten en az 15 dakika önce 37°C'de çözüldü. Standart solüsyonundan seri dilüsyonlarda kalibrasyon tüpleri hazırlandı. Kuyucuklara 100 µl dilüsyon tamponu RD1S eklendi. Kuyucuklara pozitif ve negatif kontrol serumlar ile 50 µl çalışma örnekleri yerleştirildikten sonra oda ısısında horizontal orbital sallayıcıda 2 saat inkübe edildi. Dört kez yıkamayı takiben, 200 µl endoglin konjugatı eklendi. İki saat inkübe edildikten sonra tekrar 4 kez kuyucuklar yıkandı. 200 µl substrat solüsyonu konuldu. Işıktan korunarak 30 dakika oda ısısında inkübe edildikten sonra her kuyucuğa 50 µl duraklatma solüsyonu (2 N sülfirik asit) ilave edilerek reaksiyon durduruldu. 30

dakika içinde 450 nm dalga boyunda okutulularak optik dansite değerleri elde edildi. Elde edilen değerler log-log grafik sisteminde elde edilen eğriden karşılık gelen ng/ml değerler olarak belirlendi. Kontrol reaktifi ile elde edilen sonuçlar ile test güvenliği sağlandı. Ticari kitin normal aralık olarak verilen serum endoglin değerleri 2.54-7.06 ng/ml normal aralık olarak kabul edildi.

3.2.5 Serum VEGF Düzeyinin Ölçümü

Çalışmamızda, serum VEGF düzeyinin kantitatif ölçümü kompetitif enzim immunoassay tekniğiyle, ticari bir ELISA kitiyle (Human VEGF, İnvitrogen, katalog no: KHG0111) yapıldı.

Dondurulmuş olan serumlar, testten en az 15 dakika önce 37°C’de çözüldü. Anti-VEGF kaplı 96 yuvalı mikropiğin tüm çukurlarına 50 µl inkübasyon sıvısı dağıtıldıktan sonra üzerine, 100 µl/çukur olacak şekilde standartlar, kontroller veya serum örnekleri eklendi. Plak kapatılıp oda sıcaklığında 2 saat bekletildi. Daha sonra otomatik ELISA yıkayıcısı kullanılarak her seferinde 250 µl/çukur yıkama solüsyonu kullanılarak plak 4 kez yıkandı. Ardından, tüm çukurlara 100 µl anti- VEGF (Biotin Conjugate) eklendi, plak oda sıcaklığında 1 saat bekletildi. Tekrar yukarıda belirtildiği şekilde 4 kez yıkanan piğa, 100 µl/çukur Streptavidin–HRP solüsyonu eklendi. Piğin üzeri kapatılıp 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Tekrar plak 4 kez yıkandı. Tüm çukurlara 100 µl stabilize kromojen eklenip, karanlıkta 30 dakika bekletildikten sonra; 100 µl/çukur durdurma solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ELISA okuyucusu ile değerlendirilerek sonuçlar elde

edildi. Ticari kitin normal aralık olarak verilen serum VEGF 0.1-1500 pg/ml değerleri normal aralık olarak kabul edildi.

3.3 Etik Kurul ve Proje Onayı

Çalışma için Türkiye Cumhuriyeti Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'nun 21 Kasım 2008'de 025 nolu kararı ile onay alındı.

Bebeklerin ailelerine (anne/baba) çalışmaya katılmadan önce çalışma hakkında sözel ve yazılı olarak detaylı bilgi verildi, aydınlatılmış onam formları imzalatılarak izin alındı. Onam kağıdı ekte verildi.

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 01/2009-39).

3.4 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 14.0 kullanılarak yapıldı. Gruplardaki sürekli değişkenler için normal dağılıma uygunluk histogram, P-P plot grafikleri ve Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı ölçütlerde; sürekli değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Verilerin normal dağılıma uymadığı saptandı. Ortanca değerler, farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle, ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırmalarda ise Kruskal Wallis testiyle değerlendirildi.

Kruskal Wallis test istatistiği sonucunda, istatistiksel olarak anlamlı farkın görölmesi halinde farka neden olan durumları saptamada Bonferroni düzeltme testi kullanıldı.

Her bir grup için kordon kanı (fetal) ve yenidoğan (neonatal) sonuçları değerdendirmede istatistiksel olarak anlamlı değışimin meydana gelip gelmediği Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon İşaret testiyle değerdendirildi.

Sürekli değışkenler arasındaki doğrusal ilişkinin önemliliği Spearman rank korelasyon testiyle araştırıldı. Sonuçlar, $p<0.05$ için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde sezaryenle doğan 11'i AGA, 13'ü SGA, 19'u LGA, 12'si preeklampitik anne bebeği, 18'i GDM'li anne bebeği, 12'si annesi GDM olup LGA doğan toplam 85 bebek alındı.

Altı AGA, 10 SGA, 5 LGA, 11 preeklampsi, 9 GDM ve 2 GDM-LGA grubundaki anneler primipardı. Tüm annelerin anne yaşı (yıl), gebelik öncesi vücut ağırlığı, gebelikte aldığı kilo (kg), boy (cm), gebelik öncesi ve doğumdaki VKİ (kg/m^2) ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi (Tablo 4).

Tablo 4. Annelerin demografik özellikleri

	Normal gebelik AGA yenidoğan (n=11)	Normal gebelik SGA yenidoğan (n=13)	Normal gebelik LGA yenidoğan (n=19)	Preeklampitik gebelik AGA yenidoğan (n=12)	GDM gebelik AGA yenidoğan (n=18)	GDM gebelik LGA yenidoğan (n=12)
Anne yaşı (yıl)	33 (26-39)	27 (19-40)	30 (21-41)	28 (23-39)	31 (23-37)	35 (28-44)
Gebelik öncesi VA (kg)	63 (50-72)	61 (48-82)	66 (52-85)	68 (55-95)	70 (45-96)	76 (52-140)
Gebelikte aldığı kilo (kg)	12 (10-24)	11 (6-21)	16 (10-26)	20 (11-23)	13 (8-20)	12 (10-22)
Gebelik öncesi VKİ (kg/m^2)	24 (19-28)	23 (18-35)	25 (21-35)	26 (21-35)	26 (20-37)	27 (20-55)
Doğumda VKİ (kg/m^2)	29 (22-34)	27 (21-42)	32 (26-41)	33 (28-44)	31 (25-40)	34 (25-58)
Boy (cm)	162 (150-170)	163 (151-171)	162 (155-175)	161 (152-176)	162 (150-170)	163 (156-175)

4.1 Annelerin demografik özelliklerinin gruplar arasında karşılaştırılması

GDM-LGA grubundaki annelerin gebelik öncesi kilosunun SGA ve AGA bebeklerin annelerinden anlamlı fazla olduğu saptandı ($p<0.05$). LGA grubundaki bebeklerin annelerinin AGA, SGA, GDM ve GDM-LGA grubundaki bebeklerin annelerinden gebelikte daha fazla kilo aldığı saptandı ($p<0.05$). Preeklampsi

grubundaki annelerin ise; AGA, GDM, SGA ve GDM-LGA grubundaki annelerden daha fazla kilo aldığı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 5,6) (Şekil 2). Annenin gebelikte kilo alımı arttıkça doğum ağırlığının arttığı saptandı (Şekil 3).

Gruplar arasında gebelik öncesi VKİ bakımından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). SGA grubundaki annelerin doğumdaki VKİ'nin LGA ve preeklampsi grubundaki annelerden daha düşük olduğu saptandı ($p<0.05$) (Tablo 5,6). Gebelik öncesi VKİ<25 olan annelerin bebekleri ile VKİ>25 olan annelerin bebeklerinin doğum ağırlıkları arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 5. Annelerin demografik özelliklerinin kontrol grubu (AGA) ile karşılaştırılması.

	p1	p2	p3	p4	p5
Anne yaşı (yıl)	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05
Gebelik öncesi VA (kg)	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05
Gebelikteki kilo alımı (kg)	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05
Gebelik öncesi VKİ (kg/m^2)	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Doğumda VKİ (kg/m^2)	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Boy (cm)	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

p1: AGA grubu ile SGA grubunun karşılaştırılması

p2: AGA grubu ile LGA grubunun karşılaştırılması

p3: AGA grubu ile preeklampsi grubunun karşılaştırılması

p4: AGA grubu ile GDM grubunun karşılaştırılması

p5: AGA grubu ile GDM-LGA grubunun karşılaştırılması

Tablo 6. Annelerin demografik özelliklerinin gruplar arası karşılaştırılması.

	p1	p2	p3	p4	p5	p6	p7	p8	p9	p10
Anne yaşı (yıl)	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01
Gebelik öncesi VA (kg)	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Gebelikte kilo alımı (kg)	<0.05	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	<0.05	<0.01	<0.05	>0.05
Gebelik öncesi VKİ (kg/m²)	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Doğumda VKİ (kg/m²)	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Boy (cm)	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

p1: SGA grubu ile LGA grubunun karşılaştırılması

p2: SGA grubu ile preeklampitik grubun karşılaştırılması

p3: SGA ile GDM grubun karşılaştırılması

p4: SGA ile GDM –LGA grubunun karşılaştırılması

p5: LGA grubu ile preeklampitik grubun karşılaştırılması

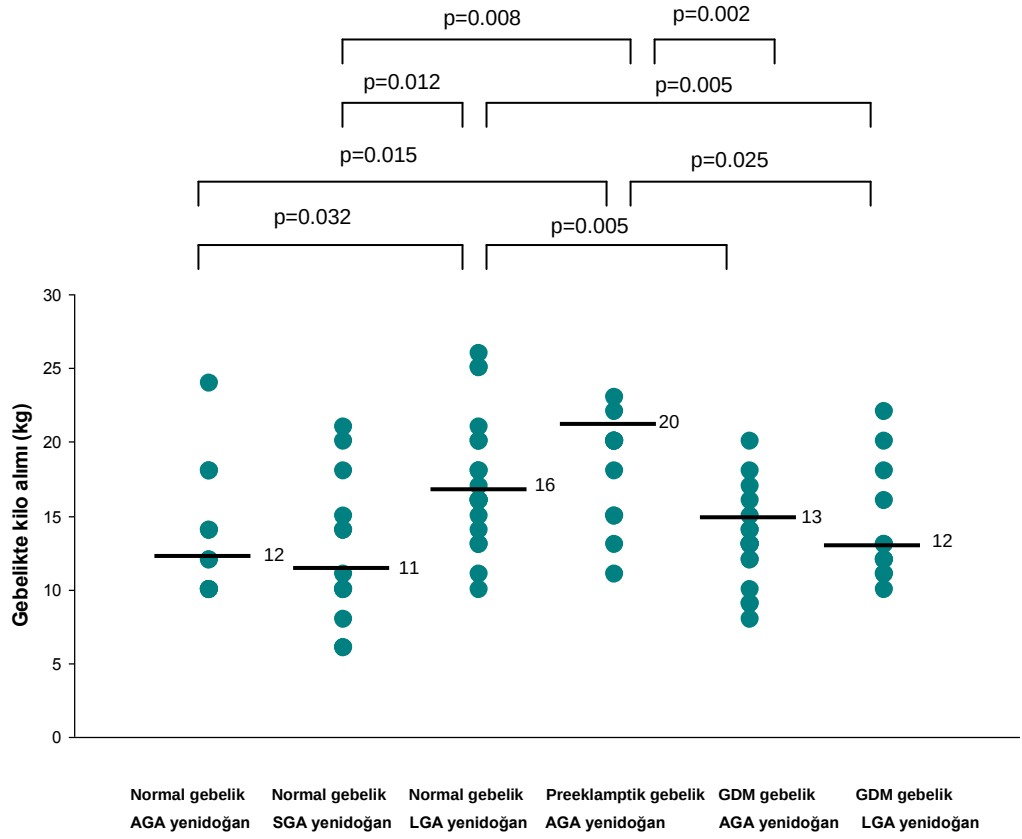
p6: LGA grubu ile GDM grubunun karşılaştırılması

p7: LGA grubu ile GDM-LGA grubunun karşılaştırılması

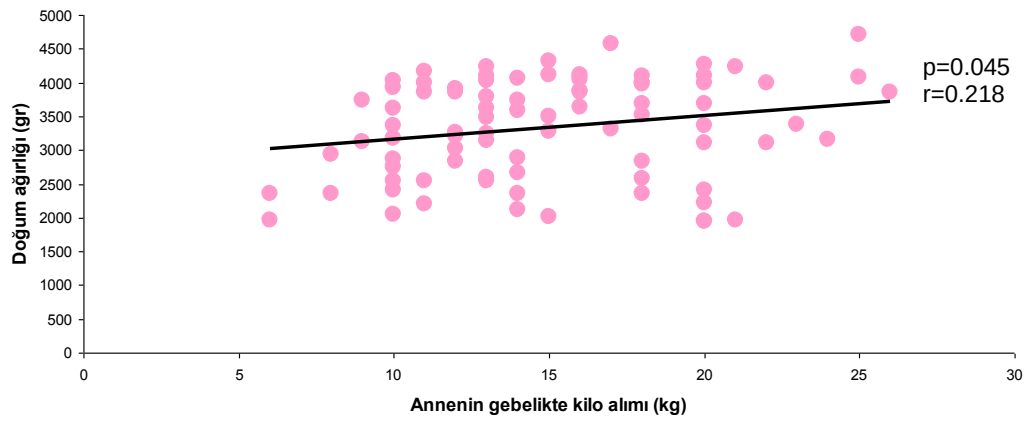
p8: Preeklampitik grupla GDM grubunun karşılaştırılması

p9: Preeklampitik grupla GDM-LGA grubunun karşılaştırılması

p10: GDM grubu GDM-LGA grubunun karşılaştırılması



Şekil 2. Annelerin gebelikteki kilo alımlarının gruplar arası karşılaştırılması.



Şekil 3. Annelerin gebelikteki kilo alımı ile bebeklerin doğum ağırlıklarının korelasyon grafiği.

4.2 Bebeklerin demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Bebeklerin demografik ve klinik özellikleri ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi (Tablo 7). Çalışmaya dahil edilen SGA bebeklerin doğum ağırlığının AGA ($p=0.000$), LGA ($p=0.000$), preeklampsi ($p=0.002$), GDM ($p=0.000$) ve GDM-LGA ($p=0.000$) grubundaki bebeklerin doğum ağırlıklarından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark olduğu saptandı. SGA bebeklerin doğum ağırlığı diğer bütün gruplardaki bebeklerin doğum ağırlığından daha düşüktü. LGA bebeklerin doğum ağırlığı AGA ($p=0.000$), SGA ($p=0.000$), preeklampsi ($p=0.000$), GDM ($p=0.000$) ve GDM-LGA ($p=0.016$) grubundaki bebeklerin doğum ağırlığından anlamlı yüksek bulundu. GDM-LGA grubundaki bebeklerin doğum ağırlığı, AGA ($p=0.000$), preeklampsi ($p=0.001$) ve GDM ($p=0.001$) grubundaki bebeklerin doğum ağırlığından anlamlı yüksek bulundu. GDM grubundaki bebeklerin doğum ağırlığı preeklampsi grubundaki bebeklerin doğum ağırlığından anlamlı yüksek saptandı ($p=0.031$).

SGA bebeklerin ponderal indeksi hem GDM ($p=0.010$), hem de GDM-LGA ($p=0.000$) grubundaki bebeklerden anlamlı düşük saptandı. LGA bebeklerin ponderal indeksi AGA ($p=0.000$), SGA ($p=0.000$), preeklampsi ($p=0.001$) ve GDM ($p=0.001$) grubundaki bebeklerin ponderal indeksinden anlamlı büyük saptandı. GDM-LGA grubundaki bebeklerin ponderal indeksi AGA ($p=0.008$), preeklampsi ($p=0.028$) ve GDM ($p=0.012$) grubundaki bebeklerin ponderal indeksinden büyük saptandı.

GDM-LGA grubundaki bebeklerin 1. saat kan şekeri değeri hem LGA ($p=0.002$) bebeklerin, hem de AGA ($p=0.006$) bebeklerin 1. saat kan şekeri

değerinden anlamlı düşük saptandı. GDM grubundaki bebeklerin 1. saat kan şekeri de LGA bebeklerden anlamlı düşük bulundu ($p=0.030$).

Grupların 4. saat kan şekeri karşılaştırmaları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p> 0.05$).

Tablo 7. Bebeklerin demografik ve klinik özellikleri

	Normal gebelik AGA yenidoğan (n=11)	Normal gebelik SGA yenidoğan (n=13)	Normal gebelik LGA yenidoğan (n=19)	Preeklamtik gebelik AGA yenidoğan (n=12)	GDM gebelik AGA yenidoğan (n=18)	GDM gebelik LGA yenidoğan (n=12)
Cinsiyet (Kız/Erkek)	5/6	8/5	6/13	5/7	9/9	3/9
Gestasyonel yaşı (hafta)	38.6 (37.0-40.1)	38.1 (37.1-39.0)	39.1 (38.1-41.3)	38.2 (35.1-39.3)	38.4 (36.5-40.0)	38.5 (37.0-40.3)
Doğum ağırlığı (gr)	3160 (2660-3730)	2200 (1950-2540)	4070 (3860-4710)	2835 (1940-4120)	3290 (2600-3740)	3950 (3780-4100)
Doğum boyu (cm)	48.0 (46.0-51.0)	45.0 (40.0-46.0)	51.0 (50.0-53.0)	48.0 (43.0-50.0)	49.0 (47.0-52.0)	51.0 (47.0-53.0)
Doğum baş çevresi (cm)	35.0 (33.0-36.5)	33.0 (31.0-34.5)	36.5 (35.0-38.0)	34.5 (32.0-38.0)	34.5 (31.5-37.0)	36.0 (34.0-38.0)
Ponderal indeks	2.72 (2.53-2.98)	2.54 (2.00-3.06)	3.04 (2.79-3.65)	2.62 (2.04-3.29)	2.70 (2.50-3.26)	2.99 (2.68-3.74)
1.saat kan şekeri (mg/dl)	62.0 (58.0-72.0)	58.0 (36.0-106.0)	66.0 (49.0-111.0)	57.0 (31.0-72.0)	56.0 (21.0-90.0)	53.5 (37.0-68.0)
4.saat kan şekeri (mg/dl)	76.0 (53.0-90.0)	62.0 (44.0-90.0)	65.0 (43.0-85.0)	69.0 (52.0-82.0)	62.5 (49.0-81.0)	67.0 (52.0-110.0)

4.3 Plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerinin karşılaştırılması

Tüm fetal ve neonatal örneklerde apelin, visfatin, endoglin ve VEGF düzeyleri saptandı. Grupların fetal ve neonatal serum ve plazma düzeylerinin karşılaştırılması ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi (Tablo 8).

Tablo 8 . Grupların fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerinin karşılaştırılması.

	Apelin (pg/ml)		p	Visfatin (ng/ml)		p	Endoglin (ng/ml)		p	VEGF (pg/ml)		p
	Fetal	Neonatal		Fetal	Neonatal		Fetal	Neonatal		Fetal	Neonatal	
Normal gebelik AGA yenidoğan (n=11)	484.25 (46.90-643.66)	540.45 (88.31-850.56)	>0.05	5.71 (0.10-11.98)	7.90 (0.10-10.00)	>0.05	4.34 (3.53-5.68)	4.45 (3.92-5.11)	>0.05	145.81 (34.50-406.17)	56.28 (23.40-231.73)	>0.05
Normal gebelik SGA yenidoğan (n=13)	537.52 (174.81-654.31)	486.63 (208.52-859.98)	>0.05	7.25 (2.26-9.75)	9.78 (2.41-6.92)	<0.01	5.05 (2.41-6.92)	5.13 (3.99-6.83)	>0.05	94.58 (23.40-444.36)	35.15 (23.40-477.23)	<0.05
Normal gebelik LGA yenidoğan (n=19)	578.11 (58.86-744.85)	540.45 (111.86-741.62)	>0.05	6.50 (0.10-14.73)	6.78 (0.10-44.12)	>0.05	5.14 (2.72-10.00)	4.89 (2.56-9.21)	>0.05	23.40 (23.40-162.58)	31.00 (23.40-88.86)	>0.05
Preeklampitik gebelik AGA yenidoğan (n=12)	445.42 (48.17-671.80)	481.26 (236.28-1455.58)	>0.05	6.08 (0.10-18.65)	7.80 (0.10-19.15)	<0.01	4.43 (3.47-10.00)	4.70 (3.38-9.24)	>0.05	45.67 (23.40-109.02)	32.38 (23.40-392.88)	>0.05
GDM gebelik AGA yenidoğan (n=18)	455.11 (24.37-727.46)	440.66 (116.75-556.11)	>0.05	5.89 (0.10-26.57)	9.10 (0.10-45.75)	<0.01	4.63 (3.48-8.50)	4.95 (3.50-8.74)	>0.05	84.33 (23.40-380.09)	42.41 (23.40-295.46)	>0.05
GDM gebelik LGA yenidoğan (n=12)	522.13 (59.96-1501.75)	413.83 (102.01-833.77)	>0.05	7.37 (0.10-17.42)	8.99 (5.39-44.12)	>0.05	4.71 (3.00-9.28)	5.28 (2.70-6.44)	>0.05	50.56 (23.40-101.10)	30.68 (23.40-188.93)	>0.05

Tablo 9. Bebeklerin fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.

		p1	p2	p3	p4	p5	p6	p7	p8	p9	p10
APELİN (pg/ml)	Fetal	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
	Neonatal	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05
VİSFATİN (ng/ml)	Fetal	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
	Neonatal	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
ENDOGLİN (ng/ml)	Fetal	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
	Neonatal	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
VEGF (pg/ml)	Fetal	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
	Neonatal	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

p1: SGA grubu ile LGA grubunun karşılaştırılması

p2: SGA grubu ile preeklampitik grubun karşılaştırılması

p3: SGA ile GDM grubun karşılaştırılması

p4: SGA ile GDM -LGA grubunun karşılaştırılması

p5: LGA grubu ile preeklampitik grubun karşılaştırılması

p6: LGA grubu ile GDM grubunun karşılaştırılması

p7: LGA grubu ile GDM-LGA grubunun karşılaştırılması

p8: Preeklampitik grupla GDM grubunun karşılaştırılması

p9: Preeklampitik grupla GDM-LGA grubunun karşılaştırılması

p10: GDM grubu GDM-LGA grubunun karşılaştırılması

Tablo 10. Bebeklerin fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerinin kontrol grubu (AGA) ile karşılaştırılması.

		p1	p2	p3	p4	p5
APELİN (pg/ml)	Fetal	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
	Neonatal	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
VİSFATİN (ng/ml)	Fetal	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
	Neonatal	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
ENDOGLİN (ng/ml)	Fetal	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
	Neonatal	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05
VEGF (pg/ml)	Fetal	>0.05	<0.01	<0.05	>0.05	<0.05
	Neonatal	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

p1: AGA grubu ile SGA grubunun karşılaştırılması

p2: AGA grubu ile LGA grubunun karşılaştırılması

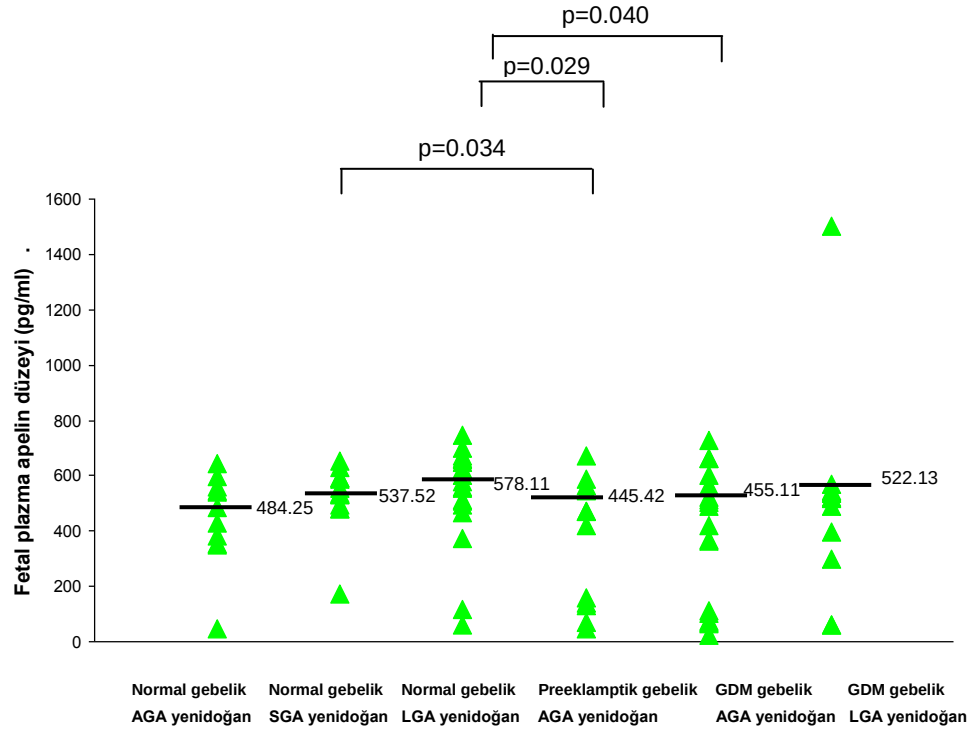
p3: AGA grubu ile preeklampsi grubunun karşılaştırılması

p4: AGA grubu ile GDM grubunun karşılaştırılması

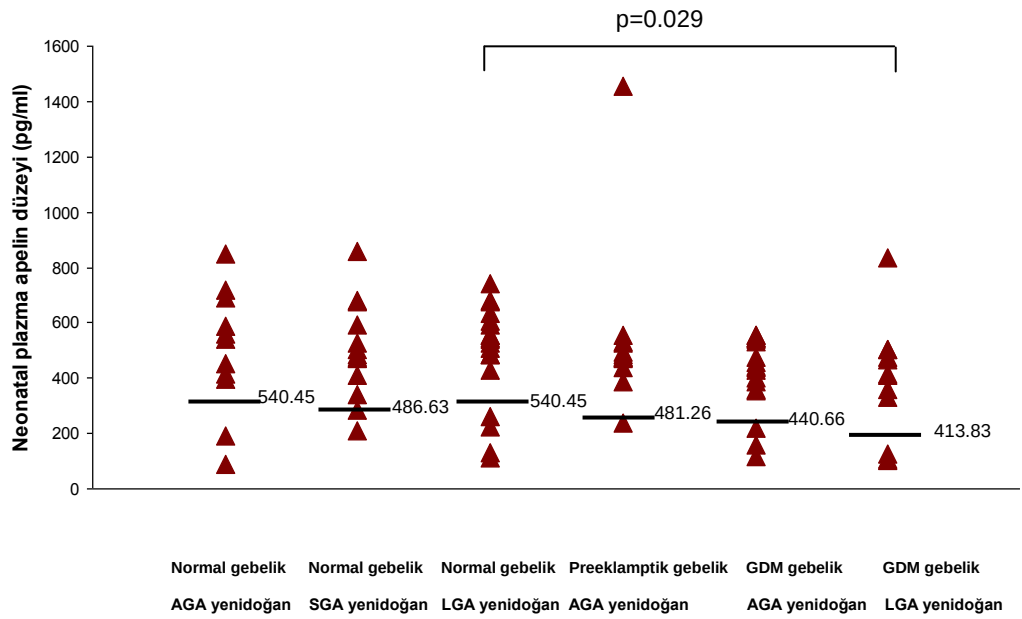
p5: AGA grubu ile GDM-LGA grubunun karşılaştırılması

4.3.1 Fetal ve neonatal plazma apelin düzeylerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

Fetal plazma apelin düzeyleri ile neonatal plazma apelin düzeyleri karşılaştırıldığında; AGA, SGA, LGA, preeklampsi, GDM ve GDM-LGA grupları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 8). LGA grubun fetal plazma apelin düzeyleri; preeklampsi ve GDM grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). SGA grubunun fetal plazma apelin düzeyleri preeklampitik gruba göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.05$) (Tablo 9) (Şekil 4). LGA grubun neonatal plazma apelin düzeyleri GDM-LGA grubundan yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 9) (Şekil 5). Bebeklerin fetal ve neonatal apelin düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında fark saptanmadı (Tablo 10).



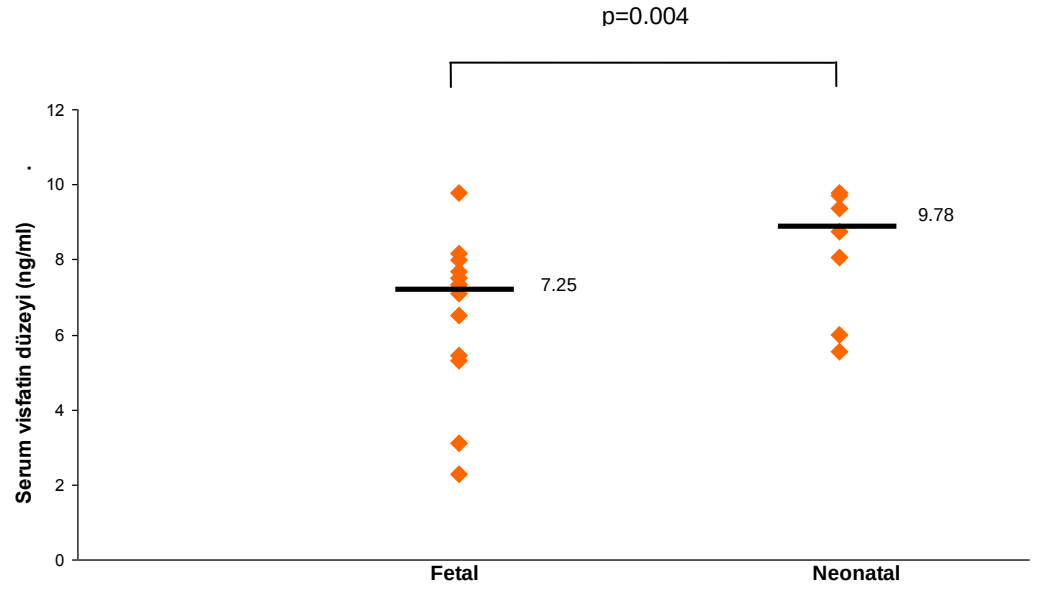
Şekil 4. Fetal plazma apelin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.



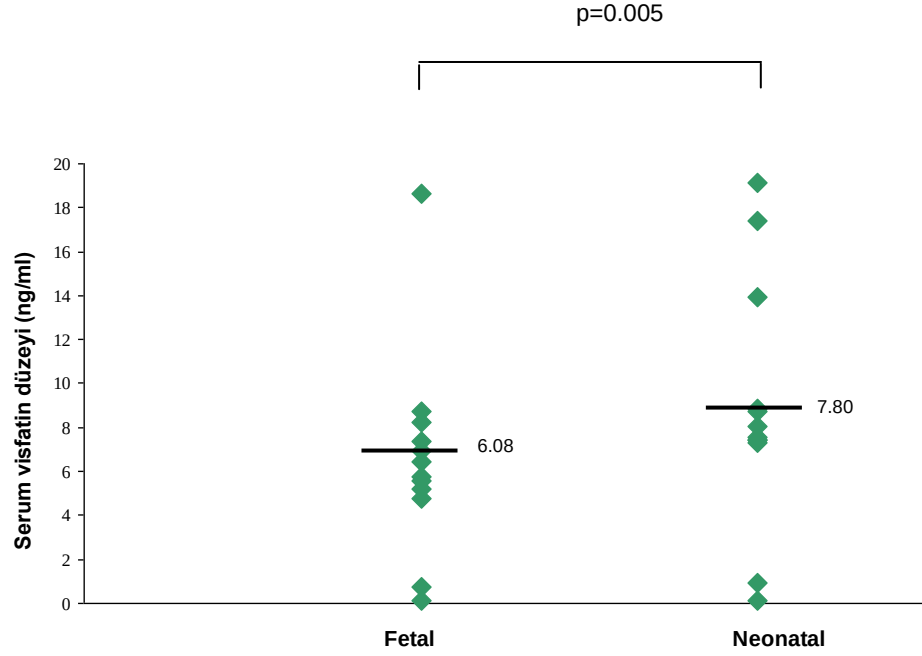
Şekil 5. Neonatal plazma apelin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.

4.3.2 Fetal ve neonatal serum visfatin düzeylerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

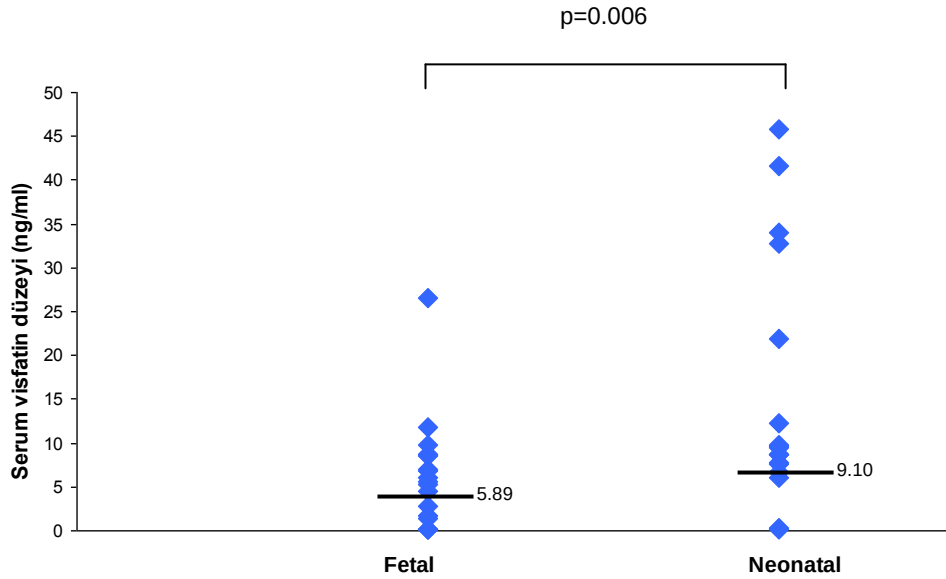
Neonatal serum visfatin düzeyleri ile fetal serum visfatin düzeyleri karşılaştırıldığında; SGA, preeklampsi ve GDM grubundaki bebeklerin neonatal serum visfatin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p < 0.01$) (Tablo 8) (Şekil 6,7,8).



Şekil 6. SGA bebeklerin fetal ve neonatal serum visfatin düzeylerinin karşılaştırılması.



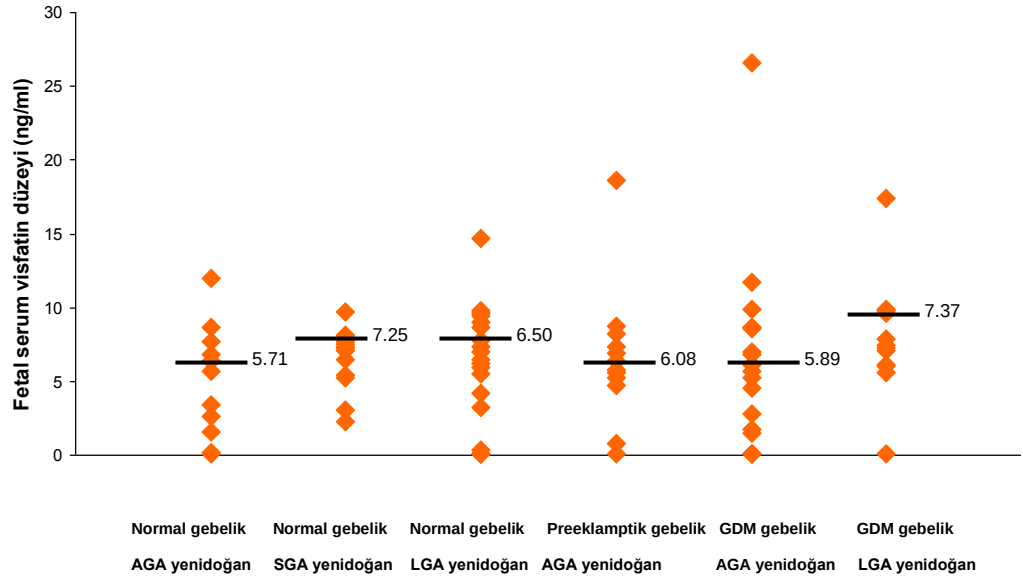
Şekil 7. Preeklampsi grubundaki bebeklerin fetal ve neonatal serum visfatin düzeylerinin karşılaştırılması.



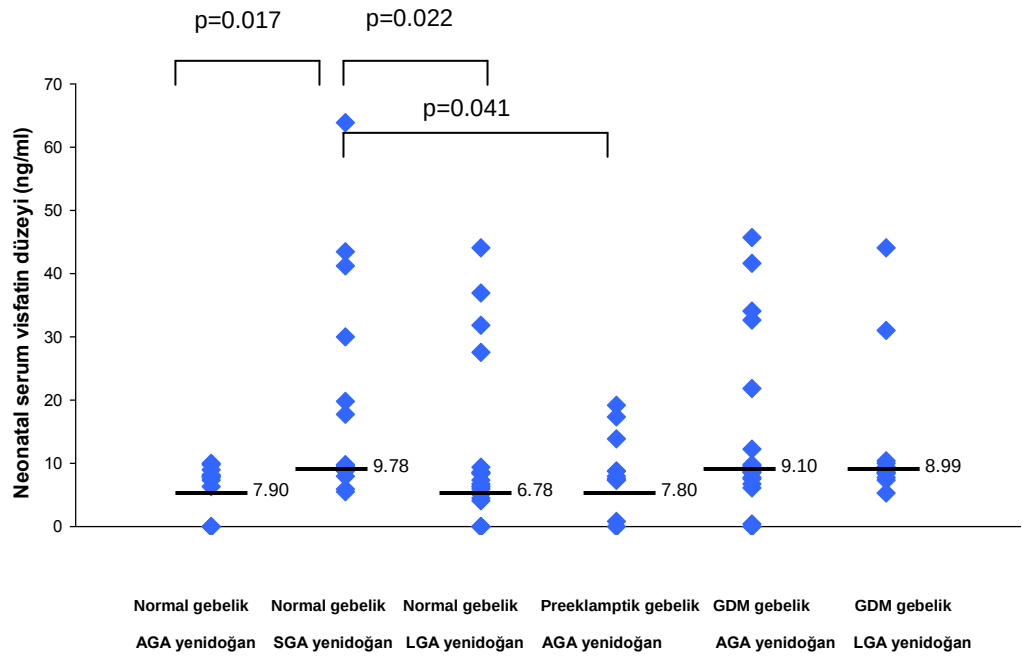
Şekil 8. GDM grubundaki bebeklerin fetal ve neonatal serum visfatin düzeylerinin karşılaştırılması.

Fetal serum visfatin düzeyleri bakımından gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil 9) (Tablo 9).

SGA grubun neonatal serum visfatin düzeyleri AGA, LGA ve preeklampitik gruba göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p< 0.05$) (Şekil 10) (Tablo 9,10).

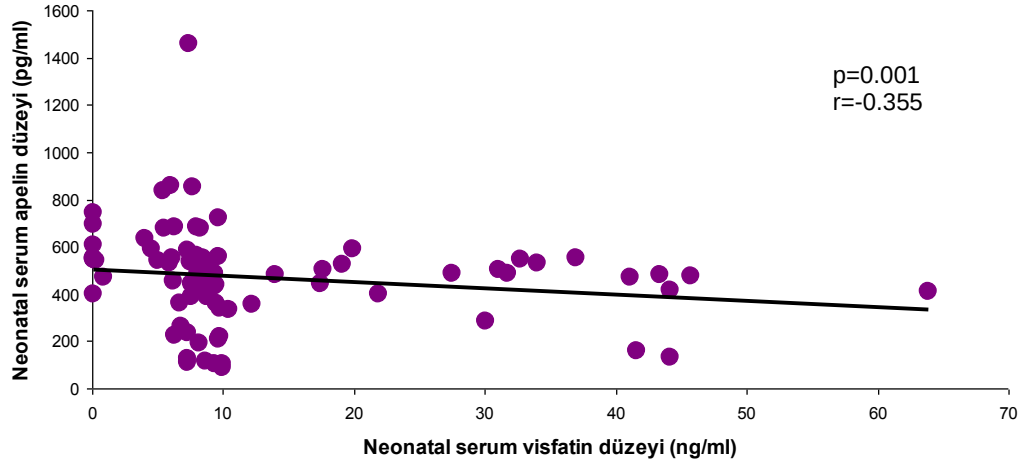


Şekil 9. Fetal serum visfatin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.



Şekil 10. Neonatal serum visfatin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.

Neonatal serum visfatin düzeyleri ile neonatal plazma apelin düzeyleri arasında anlamlı negatif yönde korelasyon saptandı ($p=0.001$, $r=-0.355$) (Şekil 11).



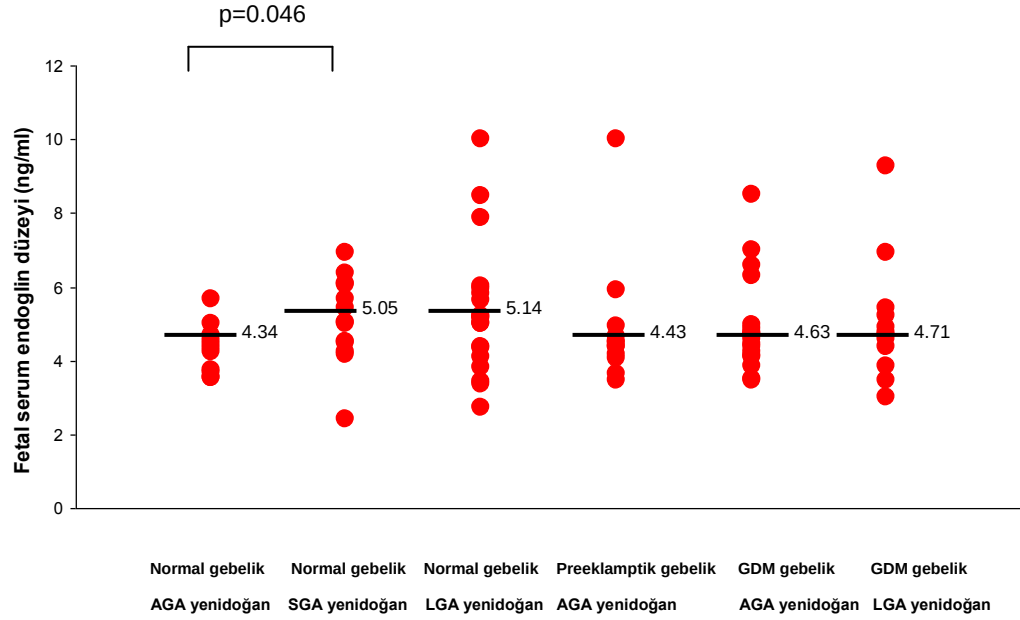
Şekil 11. Neonatal serum visfatin düzeyi ile neonatal plazma apelin düzeyi arasında negatif korelasyon grafiği.

4.3.3 Fetal ve neonatal serum endoglin düzeylerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

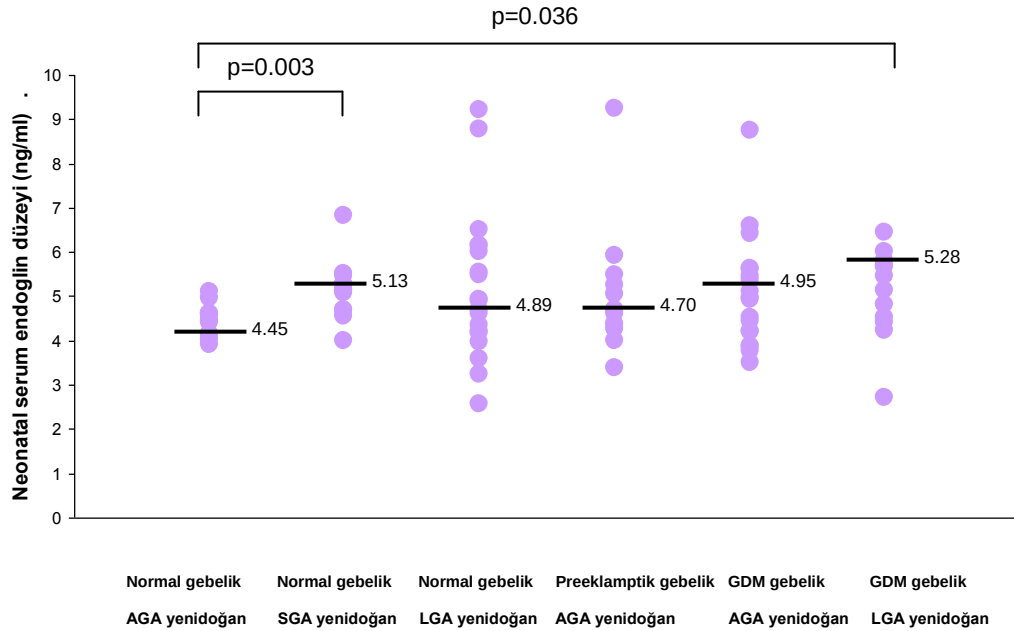
Fetal serum endoglin düzeyleri ile neonatal serum endoglin düzeyleri karşılaştırıldığında; AGA, SGA, LGA, preeklampsi, GDM-LGA ve GDM grupları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 8).

Fetal serum endoglin düzeyleri SGA grubunda AGA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p< 0.05$) (Tablo 10) (Şekil 12).

Neonatal endoglin düzeyleri ise, SGA ($p< 0.01$) ve GDM-LGA ($p< 0.05$) gruplarında AGA grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 10)(Şekil 13).



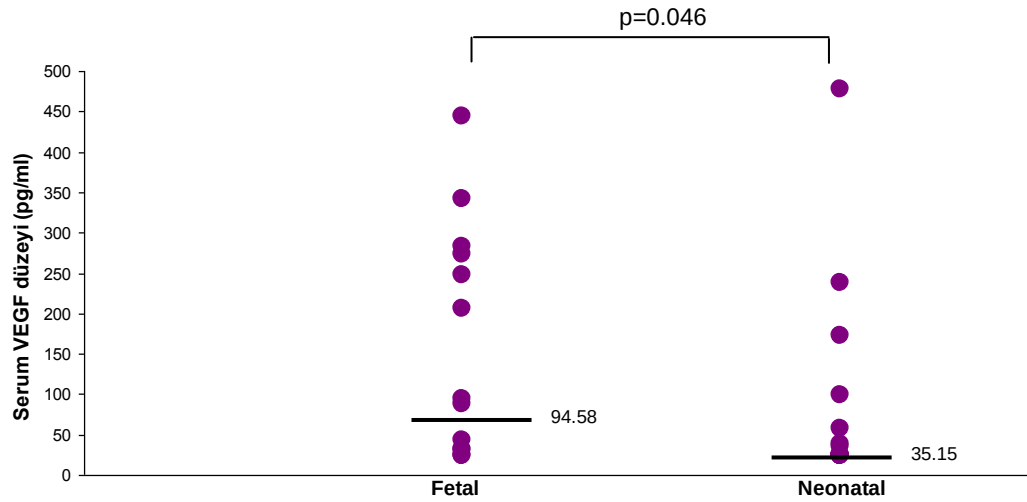
Şekil 12.Fetal serum endoglin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.



Şekil 13.Neonatal serum endoglin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.

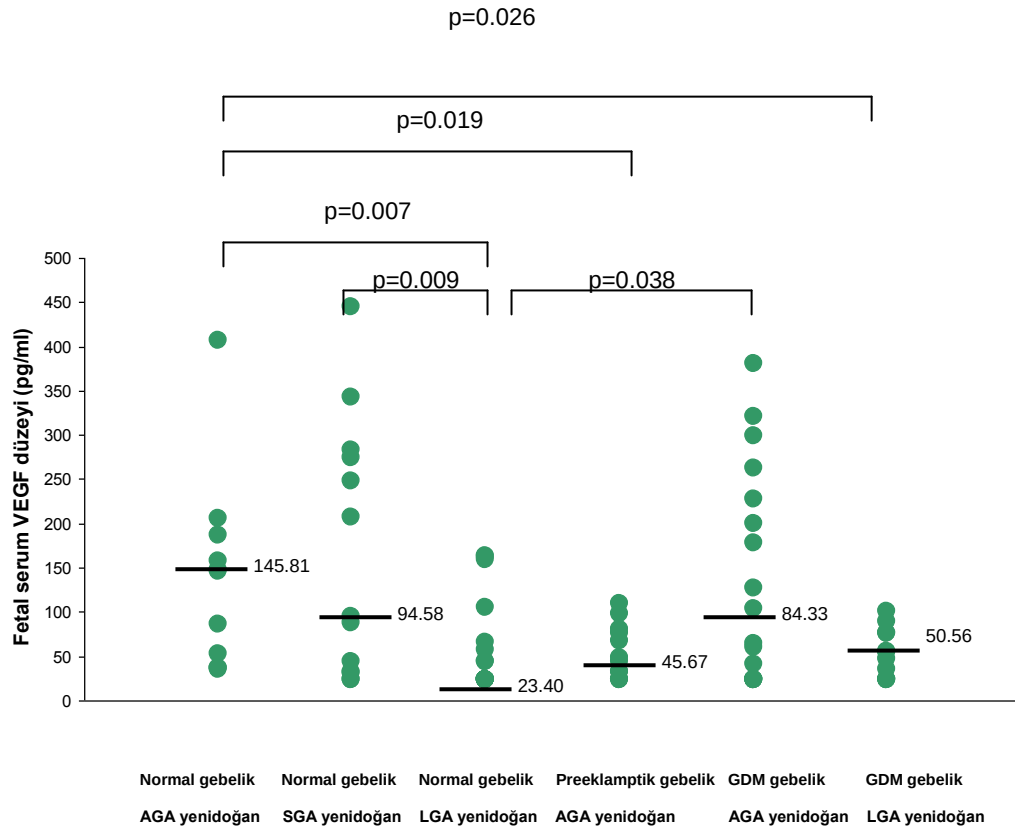
4.3.4 Fetal ve neonatal serum VEGF düzeylerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

Fetal serum VEGF düzeyleri ile neonatal serum VEGF düzeyleri karşılaştırıldığında; AGA, LGA, preeklampsi, GDM-LGA ve GDM grupları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 8). Ancak, SGA bebeklerin fetal serum VEGF düzeyleri, neonatal serum VEGF düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$) (Şekil 14).

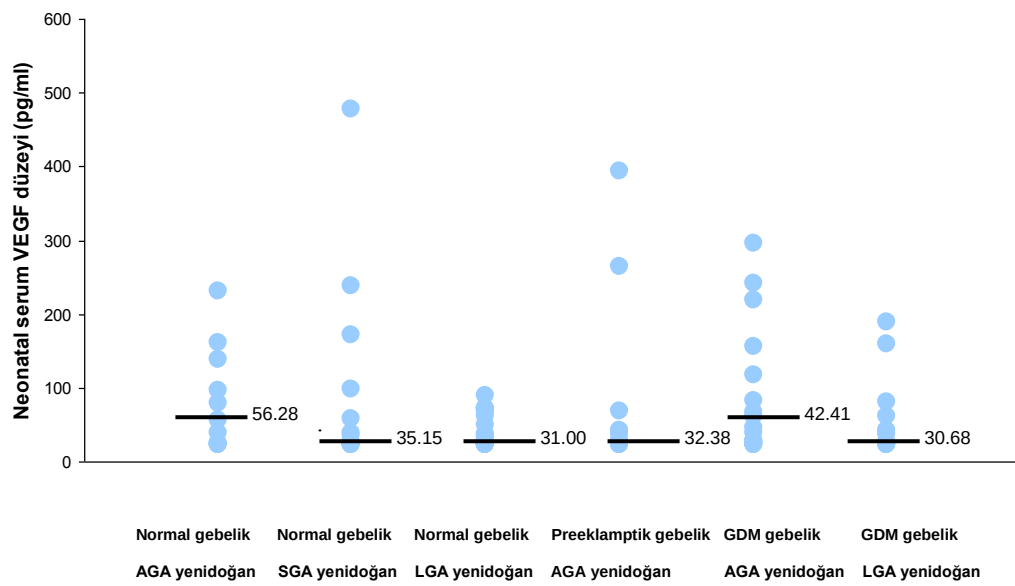


Şekil 14. SGA bebeklerin fetal ve neonatal serum VEGF düzeylerinin karşılaştırılması.

Fetal serum VEGF düzeyleri LGA ($p<0.01$), GDM-LGA ($p<0.05$) ve preeklampsi ($p<0.05$) gruplarında AGA grubundan anlamlı olarak düşük saptandı (Tablo 10). LGA grubunda ise, fetal VEGF düzeylerinin GDM grubundan anlamlı düşük olduğu bulundu ($p<0.05$) (Tablo 9). SGA grubunun fetal serum VEGF düzeyleri, LGA grubunun fetal serum VEGF düzeylerinden anlamlı yüksek saptandı ($p<0.01$) (Şekil 15). Neonatal serum VEGF düzeyleri bakımından gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil 16).



Şekil 15. Fetal serum VEGF düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.



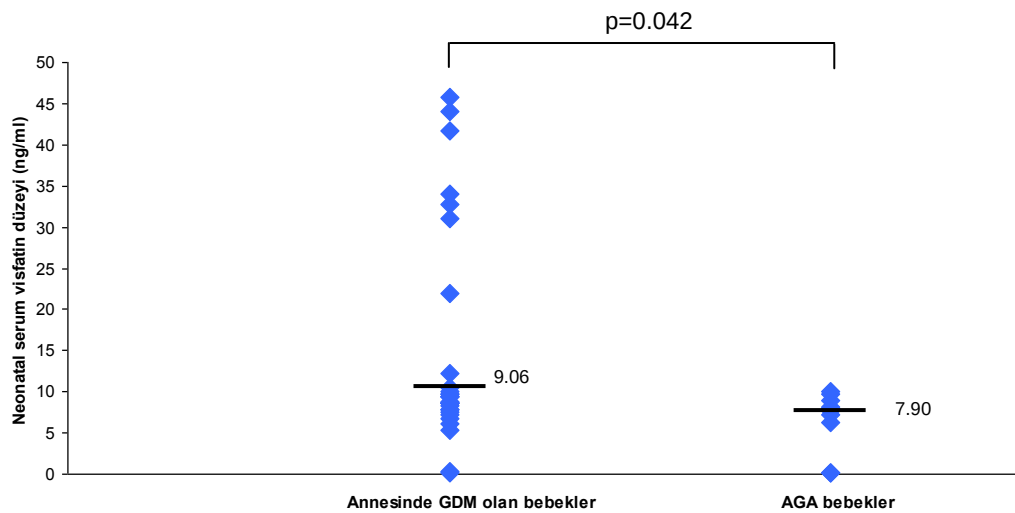
Şekil 16. Neonatal serum VEGF düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.

4.3.5 Fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerinin annesinde GDM olan bebekler ile kontrol grubu arasında karşılaştırılması

Annesinde GDM olan bebekler (n=30) ile annesinde GDM olmayan AGA grubundaki bebeklerin (n=11) fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 11). Neonatal visfatin düzeylerinin GDM grubunda yüksek olduğu bulundu ($p<0.05$) (Şekil 17).

Tablo 11. Fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerinin annesinde GDM olan bebekler ile kontrol grubu arasında karşılaştırılması.

		P
APELİN (pg/ml)	Fetal	>0.05
	Neonatal	>0.05
VİSFATİN (ng/ml)	Fetal	>0.05
	Neonatal	<0.05
ENDOGLİN (ng/ml)	Fetal	>0.05
	Neonatal	>0.05
VEGF (pg/ml)	Fetal	>0.05
	Neonatal	>0.05



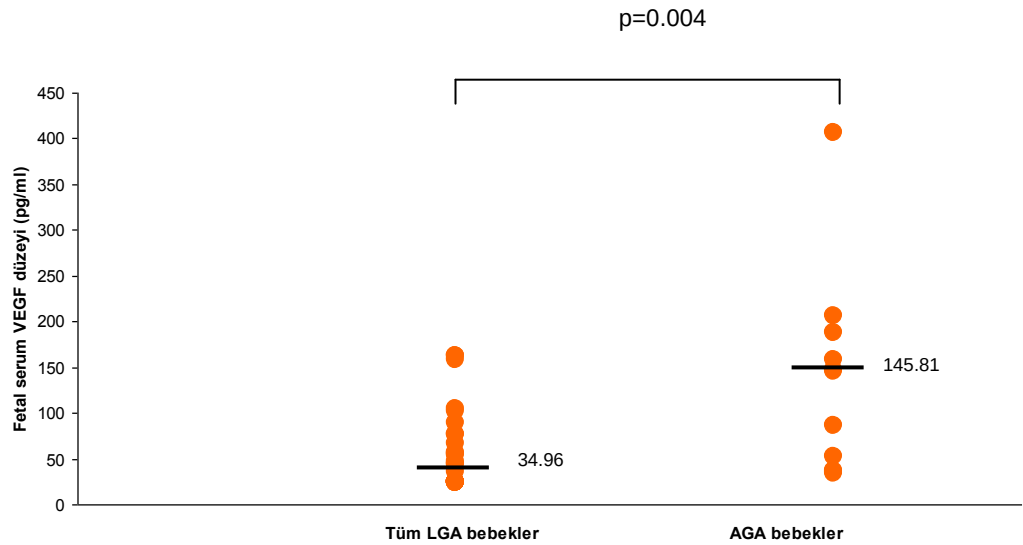
Şekil 17. Neonatal serum visfatin düzeylerinin annesinde GDM olan bebekler ile AGA bebekler arasında karşılaştırılması.

4.3.6 Fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerinin tüm LGA olan bebekler ile AGA bebekler arasında karşılaştırılması

LGA olan bebekler (n=31) ile AGA grubundaki bebeklerin (n=11) fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 12). Fetal serum VEGF düzeyleri LGA grubunda AGA bebeklere göre düşük bulundu ($p<0.05$) (Şekil 18).

Tablo 12. Fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerinin tüm LGA olan bebekler ile AGA bebekler arasında karşılaştırılması.

		P
APELİN (pg/ml)	Fetal	>0.05
	Neonatal	>0.05
VİSFATİN (ng/ml)	Fetal	>0.05
	Neonatal	>0.05
ENDOGLİN (ng/ml)	Fetal	>0.05
	Neonatal	>0.05
VEGF (pg/ml)	Fetal	<0.01
	Neonatal	>0.05



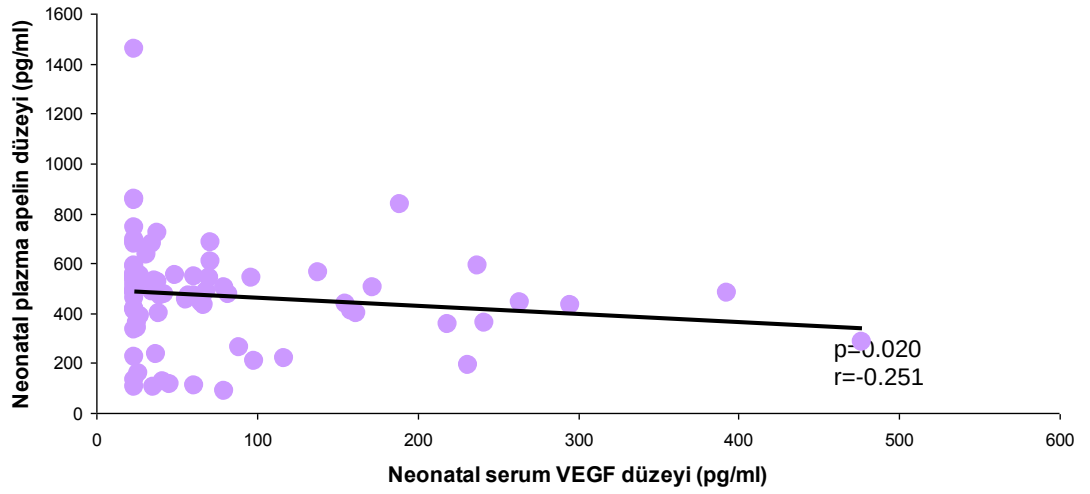
Şekil 18. Fetal serum VEGF düzeylerinin tüm LGA bebekler ile AGA bebekler arasında karşılaştırılması.

4.3.7 Fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeyleri arasındaki korelasyonlar

Neonatal plazma apelin düzeyleri ile neonatal serum VEGF düzeyleri arasında anlamlı negatif yönde korelasyon saptandı ($p=0.020$, $r=-0.251$) (Şekil 19).

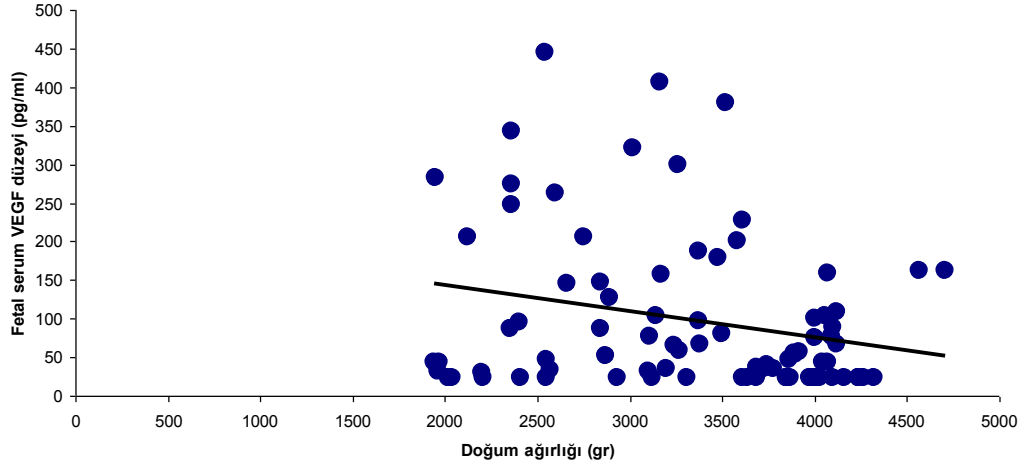
Fetal ve neonatal serum endoglin ve VEGF düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

Fetal ve neonatal plazma apelin ve serum visfatin düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 19. Neonatal serum VEGF düzeyi ile neonatal plazma apelin düzeyi korelasyon grafiği.

Doğum ağırlığı ile fetal serum VEGF düzeyleri arasında anlamlı negatif yönde korelasyon bulundu ($p=0.032$, $r=-0.233$) (Şekil 20).



Şekil 20. Doğum ağırlığı ile fetal serum VEGF düzeyleri korelasyon grafiği.

Bebeklerin ponderal indeksi ile fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

4.3.8 Fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerinin annelerin VKİ'ne göre karşılaştırılması

Gebelik öncesi VKİ (kg/m^2) <24.9 , $25.0-29.9$ ve >30.0 olmak üzere üç gruba ayrıldı. Gruplar arasında fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeyleri bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 13).

Annenin gebelik öncesi vücut ağırlığı, gebelikte kilo alımı ve VKİ ile fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 13. Annelerin VKİ'ne göre fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerinin karşılaştırılması.

		VKİ<24.9 (n=41)	VKİ=25.0-29.9 (n=29)	VKİ>30.0 (n=15)	p
APELİN (pg/ml)	Fetal	524.36 (46.90-1501.75)	509.74 (24.37-727.46)	535.83 (48.17-744.85)	>0.05
	Neonatal	478.06 (88.31-859.98)	473.85 (111.86-741.62)	483.39 (102.01-1455.58)	>0.05
VİSFATİN (ng/ml)	Fetal	6.50 (0.10-11.98)	6.50 (0.10-26.57)	7.08 (1.46-17.42)	>0.05
	Neonatal	8.59 (0.10-44.12)	8.72 (0.10-63.90)	8.34 (4.53-33.98)	>0.05
ENDOGLİN (ng/ml)	Fetal	4.85 (3.00-10.00)	4.48 (2.41-9.28)	4.58 (3.86-8.50)	>0.05
	Neonatal	4.70 (2.70-9.24)	4.94 (2.56-6.50)	5.05 (3.38-8.74)	>0.05
VEGF (pg/ml)	Fetal	52.66 (23.40-444.36)	54.99 (23.40-320.94)	66.64 (23.40-262.72)	>0.05
	Neonatal	27.55 (23.40-477.23)	38.61 (23.40-295.46)	35.15 (23.40-264.29)	>0.05

4.3.9 Fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması

Kız (n=36) ve erkek (n=49) bebekler arasında fetal ve neonatal serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeyleri bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Ancak, erkek bebeklerin neonatal plazma apelin düzeyleri kız bebeklerin neonatal plazma apelin düzeylerine göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0.039$) (Tablo 14).

Tablo 14. Fetal ve neonatal plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması.

		Kız	Erkek	p
APELİN (pg/ml)	Fetal	491.30 (24.37-672.75)	533.90 (58.86-1501.75)	>0.05
	Neonatal	461.34 (88.31-859.98)	494.04 (102.01-1455.58)	<0.05
VİSFATİN (ng/ml)	Fetal	6.93 (0.10-26.57)	6.42 (0.10-17.42)	>0.05
	Neonatal	8.85 (0.10-45.75)	8.06 (0.10-63.90)	>0.05
ENDOGLİN (ng/ml)	Fetal	4.52 (2.72-8.50)	4.68 (2.41-10.00)	>0.05
	Neonatal	4.58 (3.24-6.83)	5.05 (2.56-9.24)	>0.05
VEGF (pg/ml)	Fetal	39.15 (23.40-406.17)	54.99 (23.40-444.36)	>0.05
	Neonatal	36.87 (23.40-477.23)	35.15 (23.40-392.88)	>0.05

4.3.10 Bebeklerin kan şekeri düzeyleri ile ilgili korelasyonlar

Bebeklerin 4. saat kan şekeri değerleri ile 1. saat kan şekeri değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($p=0.007$, $r=0.291$). Gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, annede GDM veya preeklampsisi olmasının 4. saat kan şekeri değerlerini etkilemediği bulundu. Yalnız annede GDM olmasının 1. saat kan şekerini etkilediği saptandı ($p=0.001$, $\beta:-0.37$).

Bebekleri gruplara ayırmadan yapılan değerlendirmede ($n=85$), apelinin fetal ve neonatal düzeylerinin artışı ile bebeğin 1. saat kan şekeri değerleri arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon bulundu (Fetal apelin için $p=0.032$, $r=0.233$; neonatal apelin için $p=0.004$, $r=0.312$). Kan şekeri düzeyleri ile serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, kordon kanı (fetal) ve yenidoğanda plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeyleri gebelik haftasına göre doğum ağırlıkları farklı gruplarda karşılaştırıldı ve annede gestasyonel diyabetes mellitus, preeklampsi olmasının bu sitokinlerle olan ilişkisi araştırıldı. Çalışmamızda 85 yenidoğan AGA, SGA, LGA, preeklampitik AGA, GDM ve GDM-LGA olmak üzere altı grupta incelendi. Kordon kanında (fetal) ve doğumunun 4. saatinde alınan venöz kanda (neonatal) plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve VEGF düzeyleri çalışıldı.

Bebeğin doğum ağırlığı, annenin gebelik öncesi ağırlığı, VKİ'si ve gebelikteki kilo alımı ile pozitif ilişkilidir. Çalışmalarda, gebelik öncesi VKİ<25 olan annelerin bebeklerinin VKİ>25 olan annelerin bebeklerinden daha düşük doğum ağırlıklı oldukları gösterilmiştir. Ayrıca, gebeliğinde az kilo alan (<15.7 kg) annelerin bebeklerinin, fazla kilo alan annelerin bebeklerinden daha küçük olduğu saptanmıştır (100,101). Çalışmamızda ise, gebelik öncesi VKİ<25 olan annelerin bebekleri ile VKİ>25 olan annelerin bebeklerinin doğum ağırlıkları arasında fark saptanmadı. Diğer çalışmalardaki anneler ve bebekleri rastgele seçilmiş sağlıklı olgulardır. Bizim çalışmamızda ise, çalışmanın planı gereği annelerin GDM, preeklampsi gibi hastalıkları vardı. Ayrıca, çalışma grubu LGA ve SGA bebekleri de içermekteydi. Özellikle GDM olan anneler diyet, insülin ve ilaç gibi tedaviler ile kan şekeri ve vücut ağırlığı yönünden uygun takip yapılan

gebelerdi. Bu nedenlerle biz çalışmamızda VKİ ile doğum ağırlığı arasındaki doğrusal ilişkiyi saptayamamış olabiliriz.

Hem gebelik öncesi normal VKİ olan hem de aşırı kilolu gebelerde, gebelikte fazla kilo alımı preeklampsi ve bebeğin LGA olma riskini artırmaktadır. LGA bebek doğuran ve GDM'si olan annelerin VKİ'si AGA bebek doğuran annelerden yüksek bulunmuştur (65). Normal, aşırı kilolu veya obez gebelerde preeklampsi, bebeğin SGA veya LGA olma riskinin gebelik öncesi VKİ'ye göre önerilen kilo alımıyla azaltılabileceği bildirilmektedir (102).

Annenin gebelikte kilo alımı arttıkça bebeğin doğum ağırlığı artmaktadır. Çalışmamızda LGA bebeklerin annelerinin AGA, SGA, GDM ve GDM-LGA grubundaki bebeklerin annelerinden daha fazla kilo aldığı saptandı. GDM ve GDM-LGA grubundaki annelerin kan şekerinin düzenlenmesi için diyet ve insülin tedavisi almaları, bu bebeklerin daha büyük doğum ağırlıklı olma riskini önlemiş olabilir. Ayrıca, preeklampsi grubundaki annelerin, AGA, GDM, SGA ve GDM-LGA grubundaki annelerden daha fazla kilo aldığı bulundu. Gebelik öncesi VKİ bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak, annelerin doğumdaki VKİ'nin SGA grubunda LGA ve preeklampsi grubundaki annelerden daha düşük olduğu saptandı. Bu sonuç, literatür bilgilerine benzer şekilde gebelikte az kilo alımının SGA bebek doğma riskini, fazla kilo alımının ise preeklampsi ve LGA bebek doğma riskini artırdığını desteklemektedir (35,36,102).

Makrozomi, GDM ile ilişkili en sık problemlerden birisidir. GDM'li gebelerde makrozomi insidansı % 16-29 arasında değişirken, bu oran GDM'si

olmayanlarda % 10'dur (2). Ancak, makrozomiden sorumlu tek faktör GDM değildir. Doğum ağırlığı >4500 g olan bebeklerin annelerinin sadece % 5'inde GDM olduğu bildirilirken, başka bir çalışmada >4000 g doğum ağırlığı olan bebeklerin annelerinin sadece % 10'unda GDM olduğu gösterilmiştir (2,103). Bir diğer çalışmada ise, GDM tanısı olan ve olmayan gebelerin bebeklerinin doğum ağırlıkları ve makrozomi oranları benzer bulunmuştur (104). Çalışmamızda GDM ve kontrol grubunu oluşturan AGA bebeklerin doğum ağırlıkları arasında fark saptanmadı.

Obez gebelerin % 7-17'sinde GDM görülmektedir (105). Çalışmamızda GDM-LGA grubundaki annelerin gebelik öncesi kilosunun SGA ve AGA bebeklerin annelerinden anlamlı fazla olduğu saptandı. Osmond ve arkadaşları normal ve gestasyonel diyabeti olan gebelerin plasentalarıyla yaptıkları çalışmada, GDM'si olan gebelerin plasentalarında glukoz alımı, plasental glukoz kullanımı, fetal dolaşıma glukoz geçişi ve iki kompartman arası laktat geçişinde azalma olduğu bildirilmiştir (106). Bu bulgular, plasantanın glukoz geçişini kontrol ederek fetüsü hipoglisemik ve hiperglisemik ataklardan koruduğunu ve neden her zaman makrozomi ile annedeki diyabet varlığının ve glukoz düzeylerinin ilişkili olmadığını açıklamaktadır. Çalışmamızda da, LGA bebeklerin doğum ağırlığı hem GDM-AGA hem GDM-LGA grubundaki bebeklerin doğum ağırlığından anlamlı fazla bulunması bunu desteklemektedir.

Annesinde GDM olmayan LGA bebeklerin hipoglisemi insidansı annesinde GDM olan LGA bebeklere göre daha düşük bulunmuştur (107).

Çalışmamızda GDM-LGA grubundaki bebeklerin 1. saat kan şekeri değeri LGA ve AGA bebeklerin 1. saat kan şekeri değerinden anlamlı düşük saptandı. GDM grubundaki bebeklerin 1. saat kan şekeri değeri de LGA bebeklerden düşük bulundu. Ancak bu farklar hipoglisemik düzeyde değildi. Hem annesi GDM olan bebeklerin, hem de annesi GDM olmayan LGA bebeklerin hipoglisemi riski en fazla yaşamın ilk 60-90. dakikaları arasında görülmektedir (108). Çalışmamızda da SGA, LGA, GDM, preeklampsi grupları ile kontrol grubunun 1. saat kan şekeri değerleri arasında fark saptanmadı. Üç SGA, 1 preeklampsi, 5 GDM ve 4 GDM-LGA grubundaki bebekte 1. saatte hipoglisemi saptandı. LGA ve kontrol grubundaki bebeklerde hipoglisemi saptanmadı.

Emzirmenin erken saatlerde başlaması, glikojenoliz ve glikoneogenezin etkisi, insülin seviyesinin azalması, glukagon, büyüme hormonu, katekolaminler ve glukokortikoidlerin artması gibi postnatal mekanizmalar yaşamın ilerleyen saatlerinde yenidoğanı hipoglisemiden korumaktadır. Çalışmamızda grupların 4. saat kan şekeri karşılaştırmaları arasında anlamlı fark saptanmadı. Bir çalışmada hipoglisemi (serum glukoz < 40 mg/dl) SGA bebeklerde ortalama 6. saatte, LGA bebeklerde 3. saatte saptanmıştır (109). Çalışmamızda ise, 1 SGA ve 2 LGA bebekte 4. saatte hipoglisemi saptandı. Bu SGA ve LGA bebeklerde kan şekeri izleminin daha uzun süre yapılmasını düşündürse de, hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalar gerekmektedir.

Adipokinlerin insan metabolizmasındaki rolü yanı sıra, pek çok çalışma intrauterin büyüme ile adipokin ilişkisini araştırmaktadır (5,6,110). Leptin ve

adiponektin gibi diğer adipokinlerin fetal yaşamda yüksek düzeylerde saptanması, fetal büyümedeki etkisi ve enerji metabolizmasına katılması göz önüne alınırsa apelinin de bir adipokin olarak benzer rolünün olabileceği ileri sürülmüştür. Adipokinlerin yağ depolanmasına katıldığı, intrauterin büyümeyi ve dolayısıyla doğum ağırlığını etkilediği de düşünülmektedir (6).

Apelinin fizyolojik rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Ayrıca, perinatal dönemde apelinin fonksiyonları ile ilgili bilgi çok azdır. Malamitsi-Puchner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, zamanında doğan AGA bebeklerin doğumdan sonra 1. gün plazma apelin düzeyleri, fetal ve doğumun 4. gün apelin düzeylerinden düşük saptanmıştır. Fetal apelin düzeyleri ile doğumun 1. ve 4. gün apelin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu çalışmada kordon kanı (karışık arteriyovenöz kan) örneklerinin fetal dönemi, doğumdan sonra 1. günün ekstrauterin geçiş dönemini ve 4. günün ise stabilizasyon dönemini gösterdiği belirtilmektedir. Plazma apelin düzeyleri ile doğum ağırlığı, cinsiyet, parite ve doğum şekli arasında ilişki bulunmamıştır (6). Çalışmamızda ise, erkek bebeklerin neonatal apelin düzeyleri kız bebeklerden yüksek bulundu. Cinsiyetler arası bu farklılıkların nedeni muhtemel hormonal etkileşimler veya grupların cinsiyet dağılımlarındaki farklılık olabilir.

Fetüste apelin düzeylerinin yüksek olmasının intrauterin büyümede rolü olabileceği ve apelinin plasentadan ekspresyonunun yüksek fetal düzeylerden sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir. Doğumun 1. gün apelin düzeylerinin, fetal ve doğumun 4. gün apelin düzeylerinden düşük saptanması doğumdan sonra

down-regülasyonunun olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, apelin düzeylerinin 4. gün tekrar yükselmesi dokuların büyüme ve gelişmesi için gereken anjionenezisin başladığını akla getirmektedir.

Yeni bir adipokin olan apelin normal gebeliklerde ve patolojik gebeliklerde yeterince çalışılmamıştır. Şimdiye kadar annesinde GDM veya preeklampsi olan, LGA veya SGA doğan bebeklerin fetal ve neonatal kan apelin düzeyleri ile ilgili çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda fetal plazma apelin düzeyleri ile neonatal plazma apelin düzeyleri karşılaştırıldığında; AGA, SGA, LGA, preeklampsi, GDM ve GDM-LGA grupları açısından anlamlı fark saptanmadı. Fetal düzeyler ile plasenta çıkarıldıktan sonra neonatal düzeyler arasında fark olmaması plasentanın apelin düzeylerinden sorumlu tek faktör olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca, çalışmalardaki neonatal apelin kan örneklerinin alım zamanlarının farklılığı da bir neden olabilir.

Çalışmamızda LGA grubun fetal plazma apelin düzeyleri, preeklampsi ve GDM grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı. LGA bebeklerde artan yağ doku miktarı apelinin kaynağı olabilir. Obezlerde hem plazma apelin düzeylerinin hem de insülin düzeylerinin yüksek olduğu, yağ dokudan apelin ekspresyonunu insülinin artırdığı düşünülse de, apelinin aşırı üretiminin kesin kaynağı belirlenememiştir (110). Apelinin yüksek saptanması ve apelin direnci bebeğin LGA etyopatogenezinde rol oynayabilir.

Apelin ve APJ mRNA ekspresyonunun cilt altı yağ doku, visseral yağ doku ve plasental doku ile pozitif korele olduğu, apelin mRNA ekspresyonunun

plasental dokuda yağ dokudan 10 kat yüksek olduğu gösterilmiştir (62). Çalışmamızda SGA grubunun fetal plazma apelin düzeyleri preeklampitik gruba göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Bu yüksekliğin 2 nedeni olabilir:

1) Preeklampside bozulmuş uteroplasental perfüzyon nedeniyle yetersiz apelin mRNA ekspresyonu, 2) SGA bebeklerde visseral yağ dokusunun artması.

Bir çalışmada, GDM'nin plasenta ve yağ dokuda apelin ve apelin/APJ mRNA ekspresyonunu etkilemediği saptanmıştır (62). Çalışmamızda da annesi GDM olan tüm bebekler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında apelin düzeyleri bakımından fark bulunmadı. İlginç olarak, yalnız LGA grubunun neonatal plazma apelin düzeyleri GDM-LGA grubundan yüksek bulundu. Literatürde bu bulgumuzu karşılaştıracak benzer bir çalışmaya rastlanmadı. GDM'de bebeği LGA yapan ve GDM olmadan LGA doğan bebeklerdeki yağ depolanması ve etkileşimleri farklı olabilir. GDM-LGA grubunda apelinin LGA grubuna göre düşük olması, apelinin insülin gibi bir hormon tarafından baskılanabileceğini düşündürmektedir.

Son yıllarda gebelik ve gebeliğe bağlı komplikasyonlarda -preeklampsi, preterm doğum, makrozomi, SGA bebek doğumu ve intraamniyotik enfeksiyon/inflamasyonda- gebenin visfatin düzeylerinde değişikliklerle ilgili artan sayıda çalışmalar yayınlanmaktadır (71,74,75). Birkaç çalışmada kordon kanı visfatin düzeyleri ele alınmış, anne ve kordon kanı (fetal) visfatin düzeyleri karşılaştırılmıştır (5,75,77,111). Yalnız fetal visfatin düzeylerini (72,112), ya da hem fetal hem de doğumdan sonra visfatin düzeylerini içeren çalışmaların sayısı

daha da azdır (5,77). Bu çalışmalar ise, sağlıklı yenidoğanlar ve İUBG olan bebekleri içermektedir. Günümüzde in vivo visfatin sekresyonu ile klinik durumlar arasındaki ilişkilerle ilgili bilgiler yetersizdir. Literatürde henüz, GDM'li anne bebeklerinin visfatin düzeyleri ile ilgili çalışmaya rastlanmamışken, LGA bebeklerde doğumdan sonra 1-4 gün arasında visfatin düzeylerini araştıran tek bir çalışma bulunmuştur (113).

Visfatinin fetusteki etkileri tam bilinmemektedir. Bu adipositokinin fetal büyümede etkili olabileceği düşünülmektedir. Ibanez ve arkadaşları SGA bebeklerin kordon kanı visfatin düzeylerini AGA bebeklere göre yüksek saptamışlardır (112). Visfatinin fetal dolaşımdan maternal dolaşıma geçişi SGA bebeği olan annelerde yüksek visfatin düzeylerini açıklayabilmektedir. Bu görüş, visfatinin moleküler ağırlığının yüksek olması ve plasental geçiş mekanizmasının kesin olarak gösterilememesi nedeniyle desteklenmemektedir. Ayrıca, Malamitsi-Puchner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kordon kanı serum visfatin düzeyleri bakımından İUBG ve AGA olan bebekler arasında fark yokken, doğumdan sonra 1. ve 4. gün visfatin düzeyleri İUBG olan bebeklerde yüksek saptanmıştır (77). Mazaki-Tovi ve arkadaşlarının çalışmasında ise, kordon kanı visfatin düzeyleri bakımından AGA, SGA ve preeklampatik gruplar arasında fark saptanmamıştır (75). Çalışmamızda da, gruplar arasında fetal visfatin düzeyleri bakımından fark bulunmadı. Ancak, SGA bebeklerde neonatal visfatin düzeyleri AGA bebeklerden yüksek saptandı. SGA bebekte visfatin artışının mekanizması belirlenememiştir. Bu sonuçlara göre, İUBG veya SGA bebeklerde visfatin düzeylerinin yüksek saptanmasının bir nedeni, visseral yağ dokusu visfatinin ana kaynağı olması ve

düşük doğum ağırlıklı bebekte visseral yağ dokularının artması olabilir (67). Belki de, visfatin sentezinin artması veya yıkımının azalması bebeğin SGA olmasına katkıda bulunabilir. Bu bebeklerde, yüksek visfatin düzeylerinin ileride insülin direnci ve tip 2 diyabetes mellitus gelişimi açısından erken bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (77).

SGA doğum yapan gebelerin plazma visfatin düzeyleri, normal gebeliklerden ve preeklampitik gebeliklerden yüksek saptanmıştır. Preeklampitik ve normal gebelerin visfatin düzeyleri arasında fark saptanmamıştır (74). Benzer şekilde çalışmamızda SGA bebeklerin neonatal visfatin sonuçları AGA ve preeklampsi grubundaki bebeklerden yüksek bulundu. Ayrıca, SGA bebeklerin neonatal visfatin düzeyleri LGA bebeklerden de yüksek saptandı. Bu sonuç ile SGA olarak doğmanın visfatin düzeylerinin artışında önemli bir faktör olduğu düşünüldü. Çalışmamızdan farklı olarak bir başka çalışmada ise, LGA bebeklerde doğumdan sonra 1-4 gün arası alınan serum visfatin düzeyleri SGA bebeklerden yüksek saptanmıştır (113). Çalışmalardaki bebeklerin SGA olma nedenlerinin heterojen olması sonuçların farklılığını açıklayabilir.

Çalışmamızda, SGA, preeklampitik ve GDM grubundaki bebeklerde neonatal visfatin düzeyleri fetal düzeylerden yüksek saptandı. Malamitsi-Puchner ve arkadaşlarının çalışmasında ise, İUBG ve AGA bebeklerde fetal ve 1. gün visfatin düzeylerinin karşılaştırılması yapılmamıştır (77). Bir diğer çalışmada ise, sağlıklı term bebeklerde kordon kanı serum visfatin düzeyleri doğumdan sonra 1. gün düzeylerinden yüksek bulunmuş, doğumdan sonra 1. ve 4. gün düzeyleri

arasında fark saptanmamıştır (5). İntrauterin dönemde yüksek visfatin düzeylerinden fetal zarlardan ekspresyonunun ve plasental transferinin sorumlu olabileceği, doğumun 1. gün visfatin düzeylerinde hızlı azalmanın plasenta ve fetal zarların ortadan kalkmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (5). Ancak, çalışmamızda plasenta çıkarıldıktan sonra neonatal visfatin düzeyleri yüksek saptanmıştır. Bu nedenle, SGA, preeklamps ve GDM gibi gebelik problemleri olan bebeklerde visfatin metabolizmasının farklı işleyebileceğini ve visfatinin kaynağının yalnız plasenta olmadığını düşünüyoruz. Ayrıca, serum visfatin düzeyleri 3. trimesterde ve gebe olmayanlarla karşılaştırıldığında arada anlamlı fark olmadığı ve gebelikteki visfatinin ana kaynağının plasenta olmadığı bildirilmiştir (71).

Visfatin düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında pozitif ilişki olduğu, ancak cinsiyet ve doğum şeklinden etkilenmediği bulunmuştur (5). Sigara içen annelerde kordon kanı visfatin düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ancak, sigara içmeyen annelerde doğum ağırlığı ile visfatin düzeyleri arasında bu ilişki bulunmamıştır (72). Çalışmamızda ise, sigara içen anneler araştırmaya alınmamıştır. Bir çalışmada, kordon kanı serum visfatin düzeyleri, SGA olan kızlarda SGA olan erkek, AGA olan kız ve erkeklere göre daha yüksek saptanmıştır (112). Bir diğer çalışmada, kordon kanı visfatin düzeylerinin cinsiyet ve doğum ağırlığından etkilenmediği bulunmuştur (75,111). Çalışmamızda ise, tüm kız ve erkek bebekler karşılaştırıldığında fetal ve neonatal visfatin düzeyleri arasında fark bulunmadı. Mazaki-Tovi ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak bizim çalışmamızda da, fetal visfatin düzeyleri ile

gebelik haftası ve bebeğin ponderal indeksi arasında korelasyon bulunmadı (75). Bir diğer çalışmada, normal vaginal yolla doğan bebeklerin kordon kanı visfatin düzeyleri sezaryenle doğanlara göre yüksek saptanmıştır (111). Çalışmamıza yalnız sezaryen ile doğanlar alındı. Bu nedenle doğum şeklinin etkisi tartışılmamıştır.

GDM’li gebelerde visfatin düzeyleri ile ilgili çalışmalar, hem sayıca az hem de birbirinden farklı sonuçları olması nedeniyle çelişkilidir. Çünkü, bu konuyla ilgili bazı yayınlarda GDM’li gebelerde plazma/serum visfatin düzeyleri yüksek (66,76), bazılarında düşük bulunmuştur (68). Bir çalışmada, bebeği LGA doğan ve GDM olan gebelerin visfatin düzeyleri AGA bebeği olan gebelere göre yüksek saptanmıştır (65). Bu nedenle, GDM ve LGA patofizyolojisinde bu adipositokinin yer alabileceği düşünülmektedir. GDM patogenezinde gebelikte zaten var olan insülin direnci veya yetersizliğine visfatin düzeyinin artışı katkıda bulunuyor olabilir. Çalışmamızda, LGA, GDM, GDM-LGA ve AGA bebeklerin fetal ve neonatal visfatin sonuçlarının karşılaştırılmasında fark bulunmadı. Ancak, annesinde GDM olan tüm bebekler (GDM ve GDM-LGA grubu) AGA grubu ile karşılaştırıldığında GDM grubunun neonatal visfatin düzeyleri yüksek saptandı. Literatürde bu bulgularımızı karşılaştıracak başka bir çalışma bulunmamıştır. Mazaki-Tovi ve arkadaşlarının GDM’li gebelerde yaptığı çalışmada visfatin düzeyleri yüksek saptanmıştır (65). Çalışmamızda ise, gebelerin visfatin düzeyleri çalışılmamıştır. Bebeklerde doğum sonrası 4. saatte saptadığımız visfatin yüksekliğinin nedeni, belki de annelerdeki yüksek visfatinin etkisi olabilir. Ama, visfatinin maternofetoplasental geçişine dair yeterli kanıt yoktur. Gebede GDM

olmasının bebeğin visfatin düzeylerini nasıl etkilediğinin gösterilebilmesi için, gebeliğin ilk trimestirinde, GDM tanısından sonra, kordon kanı ve doğumdan sonraki dönemde ölçülerek yapılan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Visfatin düzeyleri ile obezite, VKİ ve visseral yağ depoları arasındaki ilişki halen belirsizdir. Çalışmalarda visfatin ve VKİ arasında bazen pozitif bazen negatif korelasyon bulunurken, bazılarında korelasyon saptanmamıştır (65,66,114). Bu farklılıkların nedeni, kullanılan farklı metodlar ve çalışma grupları arasındaki farklılıklar olabilir. Çalışmamızda, gebelik öncesi VKİ ve gebelikteki kilo alımının bebeğin visfatin düzeylerini etkilemediği bulundu. Ayrıca, başka bir çalışmada gebelikte kilo alımının annenin visfatin düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (114). Dolayısıyla, visfatinin obezite, GDM patogeneze katkısı ile fetal büyümedeki etkileri ve neonatal dönemdeki rolünü açıklayacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Normal gebelik süresince hem plasentanın hem de fetüsün gelişimi için yeni damar oluşumlarını içeren anjiogenezinin büyük önemi vardır (115). Preeklampside ise, anjiogenik faktörler arasındaki dengenin bozulması endotel disfonksiyonunu uyarmaktadır. Normal gebeliklerde proanjiogenik faktör olan PIGF'nin artarken, antianjiogenik faktörler olan endoglin ve sVEGFR-1'in azaldığı gösterilmiştir (115). Ama, bu patojenik anjiogenik faktörlerin plasental disregülasyondaki kesin etkisi ve moleküler temeli halen anlaşılamamıştır. Bir çalışmada, SGA bebek doğuran veya preeklamptik olan gebelerin endoglin düzeyleri normal gebeliklerden yüksek saptanırken, yalnız sVEGFR-1 düzeyleri

preeklampitik grupta yüksek saptanmıştır (116). Bu sonuç ile anjiogenik veya antianjiogenik profildeki farklılıkların bebeğin SGA doğabileceğini ya da gebede preeklampsi gelişebileceğini tahmin ettirebileceği belirtilmektedir (116).

Bir çalışmada kordon kanı serum endoglin düzeyleri annenin düzeylerinden düşük olmasına rağmen, normal ve preeklampitik gebelikler arasında fark saptanmamıştır (86). İUBG’de ise fetal endoglin düzeyleri yüksek bulunmuştur (83). Çalışmamızda fetal serum endoglin düzeyleri bakımından SGA, LGA, GDM, preeklampsi ve AGA grupları arasında fark bulunmadı. Ayrıca, grupların fetal ve neonatal endoglin düzeyleri arasında fark olmaması SGA, GDM ve preeklampsi gibi plasentayı etkileyebilecek hastalıklarda plasentanın endoglin düzeylerine etkisinin olup olmadığını düşündürmektedir.

Annedeki anjiogenik faktörlerin uzun dönem fetüs üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Hem preeklampsi hem de bebeği İUBG olan gebelerde endoglin düzeylerinin artması, plasentanın farklı patolojilerinde endoglin düzeylerinin etkilenebileceğini göstermektedir. İUBG’de uteroplazental perfüzyonun bozulmasının plasental hipoksiye neden olduğu, plasentadan anjiogenezi etkileyebilecek faktörlerin salındığı ileri sürülmüştür (8,12). Diğer çalışmalarda da SGA ve İUBG olan gebelerin serumunda endoglin düzeyleri yüksek bulunmuştur (82,84). Ancak, yayınlarda SGA bebeklerin neonatal dönemde endoglin düzeyleri ile ilgili bilgi olmamasına rağmen, ilk kez bizim çalışmamızda SGA bebeklerin neonatal endoglin düzeyleri AGA bebeklere göre yüksek saptandı. Ayrıca, GDM-LGA grubundaki bebeklerin neonatal serum

endoglin düzeyleri AGA bebeklere göre yüksek bulundu. Yalnız LGA veya GDM grubu ile AGA grubu arasında fark yokken, GDM-LGA grubunda yüksekliğin saptanması bu iki durumun birlikteliğinde anjiogenezisin etkilenebileceğini göstermektedir. Ayrıca, fetal büyümede rol alan hem GDM-LGA hem SGA bebekleri etkileyecek faktörlerin etkileşimleri söz konusu olabilir.

Anjiogenezis, büyüme ve gelişme için önemli bir süreç olup, fetal gelişme geriliklerinde etkilenebilir. Fetal büyüme ve gelişmeyi sağlayan anjiogeneziste VEGF'in önemli rolü vardır. Dolaşımdaki VEGF, genellikle VEGFR-1 ile bağlanır. Gebelikte sinsityotrofoblastlardan yüksek miktarda sekrete edilen VEGFR-1 nedeniyle maternal dolaşımda saptanamamakta veya çok düşük saptanmaktadır. Tersine, umbilikal dolaşımda serbest VEGF düzeyleri saptanabilmektedir. Bu serbest VEGF'in fetüs ve plasentada anjiogenezisi uyardığı düşünülmektedir (95). Çalışmamızda da yalnız SGA bebeklerin fetal VEGF düzeyleri neonatal düzeylerden yüksek bulundu. İntrauterin dönemde yüksek VEGF düzeylerinden fetal zarlardan ekspresyonu sorumlu olabilir. Doğumun 1. gün neonatal VEGF düzeylerinde azalmanın nedeni de plasenta ve fetal zarların ortadan kalkmasıyla ilişkilendirilebilir. Plasentanın kronik hipokside VEGF'i artırması da yüksek fetal VEGF düzeylerini açıklayabilir. Belki de bebeğin SGA olmasının patogenezinde VEGF ve reseptör ilişkisindeki bu bozukluklar yatabilir.

Preeklampsi ve İUBG gibi fetal oksijenizasyonun kısıtlandığı durumlarda, VEGF sekresyonunun artması beklenir. Kordon kanı plazma serbest VEGF

düzeylerinin preeklampside azaldığı (10,117) veya arttığı gösterilmiştir (11). Çalışmamızda VEGF düzeyleri preeklampsisi grubunda AGA grubundan düşük saptandı, SGA ve AGA bebekler arasında fark saptanmadı. Bir çalışmada, İUBG ve AGA bebeklerin kordon ven ve arter serumunda bakılan VEGF düzeyleri arasında fark saptanmamıştır (12). Bu durum, VEGF üretiminin düzenlenmesinin yalnız oksijene bağlı olmadığını ve diğer faktörlerden etkilenebilen kompleks bir mekanizma olabileceğini düşündürmektedir.

Malamitsi Puchner ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamızda olduğu gibi, kordon kanı VEGF düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında negatif korelasyon bulunmuştur (118). Fetal VEGF düzeylerinin LGA grubunda AGA, SGA ve GDM grubundan düşük olmasının bir nedeni bu olabilir. Yine, çalışmamızda fetal VEGF düzeylerinin LGA grubunda GDM grubundan düşük olması ve hem GDM-LGA hem de LGA gruplarında AGA grubundan düşük olması doğum ağırlığının etkisini düşündürmektedir. Doğum ağırlığı arttıkça VEGF'in azalması bebeğin uygun anjiogenezis ve büyümesini artırmak üzere kullanıldığının bir göstergesi olabilir. Kız bebeklerde östrojen hormonunun VEGF düzeylerini artırdığı ve buna bağlı olarak kız bebeklerde VEGF düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur (118). Bir çalışmada, çalışmamızda olduğu gibi cinsiyetler arasında fark bulunmamıştır (95).

Apelinin fizyolojik ve patolojik durumlarda anjiogenezisi etkilediği, ancak bu etki mekanizmasının nasıl olduğu kesin olarak aydınlatılamamıştır (119). VEGF'in de anjiogenezisten sorumlu olduğu düşünülürse, apelin ve VEGF

arasında ilişki bulunması muhtemeldir. Çalışmamızda literatürde ilk kez neonatal apelin düzeyleri artarken VEGF düzeylerinin azaldığı saptandı. Benzer şekilde neonatal visfatin düzeyleri artarken apelin düzeylerinin azaldığı saptandı. Her ikisinde anjiogenik olan apelin-VEGF ve her ikisi de adipositokin olan apelin-visfatin arasındaki bu etkileşimlerin fetüs ve doğumdan sonraki dönemdeki fonksiyonlarını aydınlatacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bebekleri gruplara ayırmadan yapılan değerlendirmede, apelinin fetal ve neonatal düzeylerinin artışı ile bebeğin 1. saat kan şekeri değerleri arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon bulundu. İn vitro bir çalışmada glukozun apelin sentezini etkilemediği gösterilmesine rağmen, in vivo etkileşimleri kesin bilinmemektedir (54).

Doğum sırasında yalnız annenin değil bebeğin de metabolik durumunda değişiklik olmaktadır. Örneğin, glukoz düzeylerinin kordon veninden alınan serumda kordon arterinden alınan seruma göre düşük saptanması fetüsün doğum sırasında glukozu tükettiğini göstermektedir (111). Çalışmamızda sitokinlerin neonatal ve fetal düzeylerinin birbirinden farklı olması, doğumdan sonra ilk saatlerden itibaren metabolik düzenlemelerin başladığını göstermektedir.

Fetal yaşamda plasentadan ve adipositlerden salınan adipositokinlerin metabolik sendrom etyopatogenezinde önemli rol aldıkları düşünülmektedir (120). Obezite ve insülin direnci için risk, in utero dönemde programlanmış olabilir. Çocuklardaki aşırı yağ, hem düşük, hem de artmış doğum ağırlığı ile ilişkilidir. SGA ve İUBG ile doğan bebeklerin, insülin direnci açısından artmış riskte olduğu

ileri sürülmektedir, çünkü fetüs, beyin gelişimini sağlamak ve sağ kalıma yardımcı olmak için besinleri iskelet kası ve iç organlardan uzaklaştırarak yetersiz in-utero beslenmeye karşı önlem alır. Nitekim bu prenatal metabolik yeniden programlanma sonrasında, insülin direnci ve obeziteye neden olabilir. Tersine, gestasyonel yaşa göre büyük olan bebekler ve/veya gestasyonel diyabeti olan anneden doğanlar da, muhtemelen aşırı besine inutero doku ve pankreas adaptasyonuna bağlı olarak gelecekteki obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom açısından risk altındadırlar (120,121).

Apelin, visfatin, endoglin ve VEGF'nin doğum ağırlığı ve annesinde GDM, preeklampsi sorunları olan bebeklerdeki etkileri tartışmalıdır ve halen tam olarak anlaşılamamıştır. Bu faktörlerin normal ve komplike gebelikler sonucu doğan bebeklerde endokrin ve metabolik adaptasyonda rolü olup olmadığının belirlenmesi gerekmektedir. Obezite, tip 2 diyabet, metabolik sendromun artışı ve gebelikte GDM, preeklampsi gibi komplikasyonların görülmesi göz önüne alınırsa sitokinlerin fetal ve neonatal fonksiyonlarının belirlenmesinin önemi büyüktür. İnsülin duyarlılığının erken saptanması veya tanısı için apelin ve visfatin yeni belirteçler olabilir. Böylece, riskli grupların tespiti, koruyucu stratejilerin ve tedavi yaklaşımlarının gelişmesi sağlanabilir.

Sonuç olarak, annenin preeklampsi olması veya bebeğin LGA doğması apelin düzeylerini etkilemektedir. Fetal dönemde ve doğumdan sonra erken dönemde apelin ve endoglin düzeyleri değişmemektedir. Annede GDM olması veya SGA doğmak visfatin düzeylerini artırmaktadır. VEGF düzeyleri ise, doğum

ağırlığından etkilenmektedir. Doğum ağırlığı arttıkça fetal serum VEGF düzeyleri azalmaktadır.

Çalışmamız, GDM, preeklampsi gibi gebelik sorunlarının ve doğum ağırlığının apelin, visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerine etkisini göstererek literatüre katkıda bulunmaktadır. Bu adipokinler ve anjiogenik faktörlerle, fetal ve postnatal büyüme ile yetişkin çağda başlayan hastalıklar arasında ilişkinin saptanması için geniş serili ve uzun dönem takiplerin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- LGA bebeklerin doğum ağırlığı GDM ve GDM-LGA grubundaki bebeklerin doğum ağırlığından fazla bulundu.
- Annenin gebelikte kilo alımı arttıkça bebeğin doğum ağırlığı artmaktadır.
- SGA bebeklerin annelerinin LGA ve preeklampitik bebeklerin annelerinden daha az kilo aldıkları saptandı.
- Preeklampsi grubundaki annelerin gebelikte kilo alımının tüm gruplardan fazla olduğu saptandı.
- LGA grubundaki bebeklerin annelerinin gebelikte kilo alımlarının GDM, GDM-LGA ve AGA bebeklerden fazla olduğu bulundu.
- Bütün gruplarda (LGA, SGA, preeklampsi, GDM, GDM-LGA, AGA) fetal dönemde (kordon kanı) ve doğumdan sonra erken dönemde (neonatal) apelin düzeyleri arasında fark saptanmadı.
- Annesi preeklampsi olan bebeklerin fetal apelin düzeyleri SGA ve LGA bebeklerden düşük bulundu.
- LGA doğan bebeklerde fetal apelin düzeyleri preeklampsi ve GDM grubundan yüksek saptandı.
- SGA, preeklampitik ve GDM gruplarında neonatal visfatin düzeyleri fetal düzeylerden yüksek bulundu.
- SGA doğan bebeklerin neonatal visfatin düzeyleri LGA ve preeklampitik gruptan yüksek saptandı.
- Annesi GDM olan tüm bebeklerde neonatal visfatin düzeyi AGA bebeklerden yüksek saptandı.

- GDM ve SGA grubunda neonatal visfatin yüksek bulundu.
- Bütün gruplarda (LGA, SGA, preeklampsi, GDM, GDM-LGA, AGA) fetal dönemde (kordon kanı) ve doğumdan sonra erken dönemde (neonatal) endoglin düzeyleri arasında fark saptanmadı.
- Fetal ve neonatal endoglin düzeyleri SGA bebeklerde AGA bebeklerden yüksek bulundu. Preeklampsi ve GDM gruplarında fetal ve neonatal endoglin düzeyleri arasında fark bulunmadı.
- VEGF düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında negatif korelasyon saptandı. Doğum ağırlığı arttıkça fetal serum VEGF düzeyleri düşmektedir.
- LGA bebeklerin fetal VEGF düzeyleri SGA, GDM ve AGA grubundan düşük bulundu.
- SGA bebeklerde fetal serum VEGF düzeyleri neonatal düzeylerden anlamlı olarak yüksek saptandı.
- Gebelik öncesi VKİ ve gebelikte kilo alımı ile bebeğin apelin, visfatin, endoglin ve VEGF düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.
- GDM grubunda bebeklerin 1. saat kan şekeri düzeyleri düşük bulundu.
- Tüm bebeklerde fetal ve neonatal apelin düzeyleri ile 1. saat kan şekeri düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu.
- Neonatal visfatin düzeyleri artarken neonatal apelin düzeyleri azalmaktadır.

- Neonatal apelin düzeyleri artarken neonatal VEGF düzeyleri azalmaktadır.
- Farklı gruplarda fetal ve neonatal apelin, visfatin, endoglin ve VEGF düzeylerinin karşılaştırıldığı en kapsamlı çalışmadır.

7. KAYNAKLAR

1. Sparks JW, Cetin I. Determinants of intrauterine growth. In: Thureen PJ, Hay WW, editors. Neonatal Nutrition and Metabolism. 2nd ed. New York: Cambridge University press, 2006;23-31.
2. Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC, Leiva AD, Langer O, editors. Diabetes and Pregnancy. 2nd ed. United Kingdom, 2008;71-78.
3. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. 2002; 33.
4. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. Pediatrics 1963;32:793-800.
5. Malamitsi-Puchner A, Briana DD, Gourgiotis D, Boutsikou M, Baka S, Hassiakos D. Blood visfatin concentrations in normal full-term pregnancies. Acta Paediatr 2007;96(4):526-9.
6. Malamitsi-Puchner A, Gourgiotis D, Boutsikou M, Baka S, Hassiakos D, Briana DD. Circulating apelin concentrations in mother/infant pairs at term. Acta Paediatr 2007;96(12):1751-4.
7. Cobellis L, De Falco M, Mastrogiamaco A, Giraldo D, Dattilo D, Scaffa C, et al. Modulation of apelin and APJ receptor in normal and preeclampsia-complicated placentas. Histol Histopathol 2007;22(1):1-8.
8. De Vivo A, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, D'anna R. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 2008;87(8):837-42.
9. Chedraui P, Lockwood CJ, Schatz F, Buchwalder LF, Schwager G, Guerrero C, et al. Increased plasma soluble fms-like tyrosine kinase 1 and endoglin levels in pregnancies complicated with preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med 2009;22(7):565-70.
10. Kwon JY, Maeng YS, Kwon YG, Kim YH, Kang MH, Park YW. Decreased endothelial progenitor cells in umbilical cord blood in severe preeclampsia. Gynecol Obstet Invest 2007;64(2):103-8.
11. Galazios G, Papazoglou D, Giagloglou K, Vassaras G, Koutlaki N, Maltezos E. Umbilical cord serum vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in normal pregnancies and in pregnancies complicated by preterm delivery or pre-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet 2004;85(1):6-11.
12. Wallner W, Sengenberger R, Strick R, Strissel PL, Meurer B, Beckmann MW, et al. Angiogenic growth factors in maternal and fetal serum in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. Clin Sci 2007;112(1):51-7.
13. Malamitsi-Puchner A, Boutsikou T, Economou E, Sarandakou A, Makrakis E, Hassiakos D, Creatsas G. Vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in intrauterine growth-restricted fetuses and neonates. Mediators Inflamm 2005(5):293-7.

14. Kliegman RM. Intrauterine Growth Restriction. In: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. Neonatal -Perinatal Medicine:Diseases of the Fetus and Infant. 8th ed. Philadelphia, Mosby, 2006;271-306.
15. Stoll BJ, Adams-Chapman I. The Fetus. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanson BF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia, Saunders, 2007;687-698.
16. Jansson T, Cowley EA, Illsley NP. Cellular localization of glucose transporter messenger RNA in human placenta. *Reprod Fertil Dev* 1995;7(6):1425-30.
17. Jansson T, Wennergren M, Illsley NP. Glucose transporter protein expression in human placenta throughout gestation and in intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(6):1554-62.
18. Mayhew TM, Sampson C. Maternal diabetes mellitus is associated with altered deposition of fibrin-type fibrinoid at the villous surface in term placentae. *Placenta* 2003;24(5):524-31.
19. Gaither K, Quraishi AN, Illsley NP. Diabetes alters the expression and activity of the human placental GLUT1 glucose transporter. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2):695-701.
20. Illsley NP. Glucose transporters in the human placenta. *Placenta* 2000;21(1):14-22.
21. Sattar N, Greer IA, Pirwani I, Gibson J, Wallace AM. Leptin levels in pregnancy:marker for fat accumulation and mobilization? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:278-83.
22. Lafond J, Moukdar F, Rioux A, Ech-Chadli H, Brissette L, Robidoux J, et al. Implication of ATP and sodium in arachidonic acid incorporation by placental syncytiotrophoblast brush border and basal plasma membranes in the human. *Placenta* 2000;21(7):661-9.
23. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD editors. Fetal Büyüme Bozuklukları. In: Williams Doğum Bilgisi Cilt 1. Akman AC (Çeviren). 21. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2005; 29:744 -764.
24. Jansson T. Amino acid transporters in the human placenta. *Pediatr Res* 2001;49:141-7.
25. Mahendran D, Donnai P, Glazier JD, D'Souza SW, Boyd RD, Sibley CP. Amino acid (system A) transporter activity in microvillous membrane vesicles from the placentas of appropriate and small for gestational age babies. *Pediatr Res* 1993;34:661-5.
26. Jansson T, Ekstrand Y, Björn C, Wennergren M, Powell TL. Alterations in the activity of placental amino acid transporters in pregnancies complicated by diabetes. *Diabetes* 2002;51(7):2214-9.
27. Chanoine JP, Yeung LP, Wong AC, Birmingham CL. Immunoreactive ghrelin in human cord blood: relation to anthropometry, leptin, and growth hormone. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 282-286.
28. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5992-5995.

29. Ong KK, Ahmed ML, Sherriff A, Woods KA, Watts A, Golding J, et al. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1145-8.
30. Mantzoros CS, Varvarigou A, Kaklamani VG, Beratis NG, Flier JS. Effect of birth weight and maternal smoking on cord blood leptin concentrations of full-term and preterm newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2856-61.
31. Khan AS, Sane DC, Wannenburg T, Sonntag WE. Growth hormone, insulin-like growth factor-I and aging cardiovascular system. *Cardiovascular Res* 2002;54:25-35.
32. Wang HS, Chard. TIGFs ve IGF-binding proteins in the regulation of human ovarian and endometrial function. *J Endoc* 1999;161:1-13.
33. Maternal weight gain in pregnancy. *Lancet* 1991;338:415.
34. Kliegman RM, Gross T. Perinatal problems of the obese mother and her i nfant. *Obstet Gynecol* 1985;66(3):299-306.
35. Ben-Haroush A, Hadar E, Chen R, Hod M, Yogev Y. Maternal obesity is a major risk factor for large-for-gestational-infants in pregnancies complicated by gestational diabetes. *Arch Gynecol Obstet* 2009;279(4):539-43.
36. Cheng YW, Chung JH, Kurbisch-Block I, Inturrisi M, Shafer S, Caughey AB. Gestational weight gain and gestational diabetes mellitus: perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2008;112(5):1015-22.
37. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. International small for gestational age advisory board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. *Pediatrics* 2003;111:1253-61.
38. Subhani M. Intrauterine Growth Restriction. In: Spitzer AR, editor. *Intensive care of The Fetus and Neonates*. 2nd ed. Philadelphia, 2005;135-148.
39. Gomelia TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE. *Neonatology: Management, procedures, on-call problems, diseases and drugs*. 4th ed, 1999.
40. Desoye G, Korgun ET, Ghaffari-Tabrizi N, Hahn T. Is fetal macrosomia in adequately controlled diabetic women the result of a placental defect? hypothesis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11(4):258- 61.
41. Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 1997; 90:869-73.
42. Bernstein IM, Goran MI, Copeland KC. Maternal insulin sensitivity and cord blood peptides: relationships to neonatal size at birth. *Obstet Gynecol* 1997;90(5):780-3.
43. Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, Ylikorkala O. Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy. *Diabetologia* 1990;33:378-83.

44. Kitajima M, Oka S, Yasuhi I, Fukuda M, Rii Y, Ishimaru T. Maternal serum triglyceride at 24--32 weeks' gestation and newborn weight in nondiabetic women with positive diabetic screens. *Obstet Gynecol* 2001;97(5 Pt 1):776-80.
45. Verhaeghe J, Van Bree R, Van Herck E, Laureys J, Bouillon R, Van Assche FA. C-peptide, insulin-like growth factors I and II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in umbilical cord serum: correlations with birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(1):89-97.
46. Lindsay RS, Westgate JA, Beattie J, Pattison NS, Gamble G, Mildenhall LF, et al. Inverse changes in fetal insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF binding protein-1 in association with higher birth weight in maternal diabetes. *Clin Endocrinol* 2007;66(3):322-8.
47. Hoegsberg B, Gruppuso PA and Coustan DR. Hyperinsulinemia in macrosomic infants of nondiabetic mothers. *Diabetes Care* 16: 32-36, 1993.
48. Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Miccoli R, Cuccuru I, Ghio A, et al. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 62: 131-7.
49. Puavilai G, Drobny EC, Domont LA, Baumann G. Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: evidence for a postreceptor defect in insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 247-53.
50. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2: B161-7.
51. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S11-61.
52. Masuyama H, Nakatsukasa H, Takamoto N, Hiramatsu Y. Correlation between soluble endoglin, vascular endothelial growth factor receptor-1, and adipocytokines in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2672-9.
53. Maayan-Metzger A, Lubin D, Kuint J. Hypoglycemia rates in the first days of life among term infants born to diabetic mothers. *Neonatology*. 2009;96(2):80-5.
54. Fernandez Jonusas S, Ceriani Cernadas JM. The effects of arterial hypertension during pregnancy on birth weight, intrauterine growth retardation and neonatal evolution. A matched case-control study. *An Esp Pediatr* 1999; 50(1):52-6.
55. Beltowski J. Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 2006 ;12(6):RA112-9.
56. Cox CM, D'Agostino SL, Miller MK, Heimark RL, Krieg PA. Apelin, the ligand for the endothelial G-protein-coupled receptor, APJ, is a potent angiogenic factor required for normal vascular development of the frog embryo. *Dev Biol* 2006 ;296(1):177-89.
57. Szokodi I, Tavi P, Földes G, Voutilainen-Myllylä S, Ilves M, Tokola H, et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res* 2002 6;91(5):434-40.

58. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reprod Sci* 2009;16(10):921-37.
59. Castan-Laurell I, Boucher J, Dray C, Daviaud D, Guigné C, Valet P. Apelin, a novel adipokine over-produced in obesity: friend or foe? *Mol Cell Endocrinol*. 2005 21;245(1-2):7-9.
60. Wei L, Hou X, Tatemoto K. Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regul Pept*. 2005;132(1-3):27-32.
61. Sörhede Winzell M, Magnusson C, Ahrén B. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regul Pept* 2005 ;131(1-3):12-7.
62. Telejko B, Kuzmicki M, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Szamatowicz J, Nikolajuk A, Zonenberg A, et al. Plasma apelin levels and apelin/APJ mRNA expression in patients with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87(2):176-83.
63. Liao YM, Qiao FY. Expression of Apelin in placentas of patients with hypertensive disorders complicating pregnancy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2007;42(6):382-385.
64. Araki S, Dobashi K, Kubo K, Kawagoe R, Yamamoto Y, et al. Plasma visfatin concentration as a surrogate marker for visceral fat accumulation in obese children. *Obesity* 2008;16(2):384-8.
65. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Erez O, Than NG, et al. Visfatin in human pregnancy: maternal gestational diabetes vis-à-vis neonatal birthweight. *J Perinat Med* 2009;37(3):218-31.
66. Krzyzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F, Rahman R, Haider D, Shnawa N, et al. Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Clin Sci* 2006;110(5):605-9.
67. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005 21;307(5708):426-30.
68. Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A, Wolzt M. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia* 2006 ;49(8):1909-14.
69. Berndt J, Klöting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005;54(10):2911-6.
70. Briana DD, Boutsikou M, Gourgiotis D, Kontara L, Baka S, Iacovidou N, et al Role of visfatin, insulin-like growth factor-I and insulin in fetal growth. *J Perinat Med* 2007;35(4):326-9.
71. Hu W, Wang Z, Wang H, Huang H, Dong M. Serum visfatin levels in late pregnancy and pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(4):413-8.
72. López-Bermejo A, de Zegher F, Díaz-Silva M, Vicente MP, Valls C, I báñez L. Cord serum visfatin at term birth: maternal smoking unmasks the relation to foetal growth. *Clin Endocrinol* 2008;68(1):77-81.

73. Fasshauer M, Blüher M, Stumvoll M, Tönnessen P, Faber R, Stepan H. Differential regulation of visfatin and adiponectin in pregnancies with normal and abnormal placental function. *Clin Endocrinol* 2007;66(3):434-9.
74. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kim SK, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Erez O, et al. Could alterations in maternal plasma visfatin concentration participate in the phenotype definition of preeclampsia and SGA? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23(8):857-68.
75. Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Romero R, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Kim SK, et al. Maternal and neonatal circulating visfatin concentrations in patients with pre-eclampsia and a small-for-gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23(10):1119-28.
76. Lewandowski KC, Stojanovic N, Press M, Tuck SM, Szosland K, Bienkiewicz M, et al. Elevated serum levels of visfatin in gestational diabetes: a comparative study across various degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 2007;50:1033-7.
77. Malamitsi-Puchner A, Briana DD, Boutsikou M, Kouskouni E, Hassiakos D, Gourgiotis D. Perinatal circulating visfatin levels in intrauterine growth restriction. *Pediatrics* 2007;119(6):e1314-8.
78. Fasshauer M, Waldeyer T, Seeger J, Schrey S, Ebert T, Kratzsch J, et al. Serum levels of the adipokine visfatin are increased in pre-eclampsia. *Clin Endocrinol* 2008 ;69(1):69-73.
79. Adali E, Yildizhan R, Kulusari A, Kurdoglu M, Bugdayci G, Sahin HG, et al. Increased visfatin and leptin in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(10):873-9.
80. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006;12:642-649.
81. Fonsatti E, Vecchio LD, Altomonte M, et al. Endoglin; An accessory component of the TGF β binding receptor complex with diagnostic, prognostic potential in human malignancies. *J Cell Phys* 2001;188: 1-7.
82. Stepan H, Krämer T, Faber R. Maternal plasma concentrations of soluble endoglin in pregnancies with intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2831-4.
83. Erdem A, Erdem M, Himmetoglu O, Yildirim G, Arslan M. Maternal and fetal plasma endothelin levels in intrauterine growth restriction: relation to umbilical artery Doppler flow velocimetry. *J Perinat Med* 2003;31(1):52-9.
84. Jeyabalan A, McGonigal S, Gilmour C, Hubel CA, Rajakumar A. Circulating and placental endoglin concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Placenta* 2008;29(6):555-63.
85. Lim JH, Kim SY, Park SY, Lee MH, Yang JH, Kim MY, et al. Soluble endoglin and transforming growth factor-beta1 in women who subsequently developed preeclampsia. *Prenat Diagn* 2009;29(5):471-6.

86. Staff AC, Braekke K, Johnsen GM, Karumanchi SA, Harsem NK. Circulating concentrations of soluble endoglin (CD105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(2):1-6.
87. Woolcock J, Hennessy A, Xu B, Thornton C, Tooher J, Makris A, et al. Soluble flt-1 as a diagnostic marker of preeclampsia. *Aust N Z J Obstet* 2008;48:64-70.
88. Gilbert JS, Nijland MJ, Knoblich P. Placental ischemia and cardiovascular dysfunction in preeclampsia and beyond: making the connections. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:1367-1377.
89. Robinson CJ, Stringer SE. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci* 2001;114:853-65.
90. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of VEGF. *Endocrine Reviews* 1997; 18:4-25.
91. Achen MG, Stacker SA. The VEGF family; proteins which guide the development of the vasculature. *Int Exp Path* 1998; 79:255-265.
92. Shibuya M, Yamaguchi S, Yamane M, Ikeda T, Tojo A, et al. Nucleotide sequence and expression by of a novel human receptor type tyrosine kinase gene closely related to the fms family. *Oncogene* 1990;5:519-24.
93. Soker S, Takashima S, Miao H, Neufeld G, Klagsbrun M. Neuropilin -1 is expressed by endothelial and tumor cells and an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor. *Cell* 1998;92:735-45.
94. Tamanini C, Ambrogi M. Angiogenesis in developing follicle and corpus luteum. *Reprod Domest Anim* 2004;39:206-16.
95. Ali KZ, Burton GJ, Khalid ME, Moosa R, Abd-Alla S. Concentrations of free vascular endothelial growth factor in the maternal and foetal circulations during pregnancy: a cross-sectional study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23(10):1244-8.
96. Vuorela P, Halmesmäki E. Vascular endothelial growth factor, its receptors, and the tie receptors in the placental bed of women with preeclampsia, diabetes, and intrauterine growth retardation. *Am J Perinatol* 2006;23(4):255-63.
97. Hoshi S, Nomato K, Kuromatsu J, et al. High glucose induced VEGF expression via PKC and ERK in glomerular podocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290:177-184.
98. Wathén KA, Tuutti E, Stenman UH, Alftan H, Halmesmäki E, Finne P, et al. Maternal serum-soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in early pregnancy ending in preeclampsia or intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):180-4.
99. Catarino C, Rebelo I, Belo L, Rocha S, Castro EB, Patrício B, et al. Fetal and maternal angiogenic/anti-angiogenic factors in normal and preeclamptic pregnancy. *Growth Factors* 2009;27(6):345-51.
100. Ahlsson F, Lundgren M, Tuvemo T, Gustafsson J, Haglund B. Gestational diabetes and offspring body disproportion. *Acta Paediatr* 2010;99(1):89-93.
101. Shapiro C, Sutija VG, Bush J. Effect of maternal weight gain on infant birth weight. *J Perinat Med* 2000;28(6):428-31.

102. Crane JM, White J, Murphy P, Burrage L, Hutchens D. The effect of gestational weight gain by body mass index on maternal and neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31(1):28-35.
103. Essel JK, Opai-Tetteh ET. Macrosomia--maternal and fetal risk factors. *S Afr Med J* 1995;85(1):43-6.
104. Ogonowski J, Miazgowski T, Czeszyńska MB, Jaskot B, Kuczyńska M, Celewicz Z. Factors influencing risk of macrosomia in women with gestational diabetes mellitus undergoing intensive diabetic care. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(3):405-10.
105. Drife JO. Weight gain in pregnancy: eating for two or just getting fat?. *Br Med J* 1986 11;293(6552):903-4.
106. Osmond DT, Nolan CJ, King RG, Brennecke SP, Gude NM. Effects of gestational diabetes on human placental glucose uptake, transfer, and utilisation. *Diabetologia* 2000;43(5):576-82.
107. Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. 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.
108. Maayan-Metzger A, Lubin D, Kuint J. Hypoglycemia rates in the first days of life among term infants born to diabetic mothers. *Neonatology* 2009;96(2):80-5.
109. Holtrop PC. The frequency of hypoglycemia in full-term large and small for gestational age newborns. *Am J Perinatol* 1993;10(2):150-4.
110. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005;146(4):1764-71.
111. Mazaki-Tovi S, Romero R, Vaisbuch E, Kim SK, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, et al. Evidence for differential regulation of the adipokine visfatin in the maternal and fetal compartments in normal spontaneous labor at term. *J Perinat Med* 2010;38(3):281-8.
112. Ibáñez L, Sebastiani G, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Gómez-Roig MD, et al. Gender specificity of body adiposity and circulating adiponectin, visfatin, insulin, and insulin growth factor-I at term birth: relation to prenatal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(7):2774-8.
113. Meral C, Cekmez F, Pirgon O, Asya Tanju I, Metin Ipcioglu O, Karademir F, et al. The relationship between serum visfatin, adiponectin, and insulin sensitivity markers in neonates after birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010, 21.
114. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Erez O, Than NG, et al. Maternal visfatin concentration in normal pregnancy. *J Perinat Med* 2009;37(3):206-17.
115. Staff AC, Harsem NK, Braekke K, Hyer M, Hoover RN, Troisi R. Maternal, gestational and neonatal characteristics and maternal angiogenic factors in normotensive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;143(1):29-33.

116. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21(1):9-23.
117. Catarino C, Rebelo I, Belo L, Rocha S, Castro EB, Patrício B, et al. Fetal and maternal angiogenic/anti-angiogenic factors in normal and preeclamptic pregnancy. *Growth Factors* 2009;27(6):345-51.
118. Malamitsi-Puchner A, Boutsikou T, Economou E, Sarandakou A, Makrakis E, Hassiakos D, et al. Vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in intrauterine growth-restricted fetuses and neonates. *Mediators Inflamm* 2005;(5):293-7.
119. Kunduzova O, Alet N, Delesque-Touchard N, Millet L, Castan-Laurell I, et al. Apelin/APJ signaling system: a potential link between adipose tissue and endothelial angiogenic processes. *FASEB J* 2008;22(12):4146-53.
120. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. The role of adipocytokines in fetal growth. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1205:82-7.
121. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15(6):548-59.

8. ÖZET

Kordon Kanında ve Yenidoğanda Apelin, Visfatin, Endoglin ve Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü Düzeylerinin Doğum Ağırlığı ve Annedeki Risk Faktörleri ile İlişkisi

Fetal büyüme anneye, plasentaya, bebeğe ve çevreye bağlı bir çok faktörden etkilenmektedir. Apelin ve visfatin, yeni keşfedilen adipositokinlerdir. Bu adipositokinlerin metabolizmadaki fizyolojik rolü yanı sıra, intrauterin büyüme ile olan ilişkisi de araştırılmaktadır. Büyüme ve gelişmeyi sağlayan angiogenezisde, endoglin ve vasküler endoteliyal büyüme faktörünün önemli rolü bulunmaktadır.

Bu çalışmada amaçlarımız, kordon kanı (fetal) ve yenidoğanda plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF) düzeylerini gebelik haftasına göre doğum ağırlıkları farklı gruplarda karşılaştırmak ve annede gestasyonel diyabetes mellitus, preeklampsi olmasının bu sitokinlerle olan ilişkisini araştırmaktır.

Çalışmamıza 85 yenidoğan alındı ve altı grup halinde incelendi. Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı düşük (SGA) 13, gebelik haftasına göre doğum ağırlığı normal (AGA) 11, gebelik haftasına göre doğum ağırlığı büyük (LGA) 19, annesinde preeklampsi olan 12, annesinde gestasyonel diyabetes mellitus saptanan (GDM) 18 ve hem annesinde GDM saptanan hem de LGA olan 12 bebek çalışmaya alındı. Kordon kanından (fetal) ve bebeğin doğumunun 4. saatinde venöz kandan (neonatal) plazma apelin, serum visfatin, endoglin ve vasküler endoteliyal büyüme faktörü düzeyleri çalışıldı.

Bütün gruplarda (LGA, SGA, GDM, preeklamps, AGA) fetal dönemde (kordon kanı) ve doğumdan sonra erken dönemde (neonatal) apelin ve endoglin düzeyleri arasında fark saptanmadı.

Annesi preeklamps olan bebeklerin fetal apelin düzeyleri SGA ve LGA bebeklerden düşük bulundu. LGA doğan bebeklerde fetal apelin düzeyleri GDM grubundan yüksek saptandı.

SGA, preeklamptik ve GDM gruplarında neonatal visfatin düzeyleri fetal düzeylerden yüksek bulundu. SGA doğan bebeklerin neonatal visfatin düzeyleri LGA ve preeklamptik gruptan yüksek saptandı. Annesi GDM olan tüm bebeklerde neonatal visfatin düzeyi AGA bebeklerden yüksek bulundu.

Fetal ve neonatal endoglin düzeyleri SGA bebeklerde AGA bebeklerden yüksek bulundu. VEGF düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında negatif korelasyon saptandı. SGA bebeklerde fetal serum VEGF düzeyleri neonatal düzeylerden yüksek bulundu.

Neonatal visfatin düzeyleri artarken neonatal apelin düzeyleri azalmaktadır. Neonatal apelin düzeyleri artarken neonatal VEGF düzeyleri azalmaktadır.

Apelin, visfatin, endoglin ve VEGF'nin adipokin ve anjiogenik faktörler olarak fetal, postnatal büyüme ve GDM, preeklamps gibi annenin hastalıkları ile ilişkisini araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: apelin, visfatin, endoglin, vasküler endotelial büyüme faktörü, doğum ağırlığı, preeklamps, gestasyonel diyabetes mellitus

9.SUMMARY

The relation of Cord and Neonatal Apelin, Endoglin, Visfatin and Vascular Endothelial Growth Factor levels with Birth Weight and Maternal Risk Factors

Intrauterine growth depends on the maternal, placental, fetal and environmental factors. Apelin and visfatin are newly described adipocytokines. Previous studies, beside investigating the role of adipokine in whole body metabolism, have searched their association with intrauterine growth. Angiogenic factors such as endoglin and vascular endothelial growth factor (VEGF) play a crucial role in the growth and development.

The objectives of present study is to investigate the levels of fetal and neonatal plasma apelin, serum endoglin, visfatin and vascular endothelial growth factor and to show their relation with birth weight and maternal risk factors.

Eighty five neonates were enrolled and divided into six groups. There were 13 neonates in small for gestational age (SGA) group, 11 neonates in appropriate for gestational age (AGA) group, 19 neonates in large for gestational age (LGA) group, 12 neonates of preeclamptic mothers, 18 neonates of mothers with gestational diabetes mellitus (GDM), 12 LGA neonates of mothers with GDM. Plasma apelin, serum endoglin, visfatin and VEGF levels were determined in umbilical cord (representing the foetal state) sample and neonatal venous blood sample in the postnatal 4th hour.

There were no significant differences between fetal and neonatal plasma apelin and serum endoglin levels in all six groups. Fetal plasma apelin levels of preeclamptic group were significantly lower than that of SGA and LGA groups.

Fetal plasma apelin levels in LGA groups were significantly higher than GDM group.

The neonatal serum visfatin levels were significantly higher than fetal levels in SGA, preeclamptic and GDM groups. Neonatal serum visfatin levels in SGA groups were significantly higher than the values of LGA and preeclamptic groups. Neonatal serum visfatin levels in all infants with gestational diabetic mothers were significantly higher than AGA controls. Both fetal and neonatal serum endoglin levels of SGA groups were significantly higher than the values of AGA controls.

In all neonates fetal serum VEGF levels correlated negatively with birth weight. Fetal serum VEGF levels were significantly higher than the neonatal levels of SGA group.

Neonatal plasma apelin levels correlated negatively with neonatal serum visfatin levels and VEGF levels.

Further studies are needed about the relation of adipokines and angiogenic factors with fetal and postnatal growth and also with maternal diseases like preeclampsia and GDM.

Key words: apelin, visfatin, endoglin, vascular endothelial growth factor, birth weight, preeclampsia, gestational diabetes mellitus

10. EKLER

EK-1

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İLAÇ DIŞI ÇALIŞMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

“Bebeğinizin doğum ağırlığının düşük ve iri olmasının etkileyebileceği, annenin yüksek tansiyon, şeker hastalığı gibi hastalıklarının bebeğin gelişimine ve bazı kan değerlerine etkisi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

Bu çalışmanın amacı, gebelik haftasına göre doğum ağırlığı düşük ve iri bebeklerde bebeğin gelişiminden ve annenin hastalıklarından (şeker hastalığı, yüksek tansiyon gibi) etkilenebileceği bazı kan değerlerinin seviyesini araştırmaktır. Bunun için doğumda kordon kanından ve doğumun 4. saatinde bebeğin damarından alınan kandan 4 tetkik yapılacaktır. Bebeğinizin takip ve tedavisini etkileyemeyecektir.

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmeniz sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya alınmamış olan ve aynı klinik durumdaki bir hastayla karşılaştırıldığında çalışmaya dahil edilmiş bir hastada salt bu çalışmaya bağlı nedenlerle eklenen bir komplikasyon riski öngörülmemiştir (kendi hastalığına ait riskler çalışmaya alınmış ya da alınmamış olma durumundan bağımsızdır). Yine de araştırmadan dolayı katılımcının göreceği olası bir zararda bunun sorumluluğunun ve giderilmesi için gerekli her türlü tıbbi müdahale yapılacaktır ve bu konudaki tüm harcamalar üstlenilecektir.

Muhtemel zarar durumunda gönüllünün veya yakınının bilgi için ilişki kuracağı kişi Dr.Özden Turan'dır. Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz çalışma boyunca hekiminiz tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, bu bilgiler hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Çalışma ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Uzm.Dr. Özden Turan

GÖREVİ : Yenidoğan Yan Dal Asistanı

TELEFON : (312)(2026556) cep tel: 0532 202 2550

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

GÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalında, Dr. Özden Turan tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim).* Ayrıca tıbbi durumuma

herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.Özden Turan'ı (312)2026556 nolu telefonda ve Gazi Üniv.Tıp Fakültesi Yenidoğan Ünitesi(15.kat) Beşevler/Ankara adresin'den veya 0532 202 25 50 nolu cep telefonundan arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Bebeğin Adı, Soyadı	Görüşme tanığı	Katılımcı ile görüşen hekim
----------------------------	-----------------------	------------------------------------

Bebeğin annesinin/babasının:

Adı, soyadı:

Adı, soyadı:

Adı,soyadı:

Adres:

Adres:

Adres:

Tel:

Tel:

Tel:

İmza:

İmza:

İmza:

Tarih:

Tarih:

Tarih:

EK-2

Kordon Kanı ve Yenidoğanda Plazma Apelin, Serum Visfatin, Endoglin ve Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü Düzeylerinin Doğum Ağırlığı ve Annedeki Risk Faktörleri ile İlişkisi

Doğum Tarihi:	Tel:	
Hastanın Adı:	Dosya No:	Gestasyonel Yaş:
Doğum Ağırlığı:	Boy:	Baş çevresi:
Ponderal indeks:	C/S-NSVY:	K/E:
Apgar:		
Anne yaşı:	Gravida:	Parite:
Yaşayan:		
Hamilelikten önce VA:	Hamilelikte aldığı kilo:	Anne boyu:
VKİ:		
Prenatal Risk Faktörleri:		
UGL:	OGTT:	Gestasyonel DM:
Preeklampsi/Hipertansiyon:		Tedavi:Diyet/insülin
Diğer:		Sigara:
Bebeğin 1.saat kan şekeri:		4.saat kan şekeri:
Kordan kanı düzeyleri:		Neonatal düzeyler:
Apelin:		Apelin:
Visfatin:		Visfatin:
Endoglin:		Endoglin:
VEGF:		VEGF:

11.ÖZGEÇMİŞ

Araştırmacı : Dr. Özden Turan

Doğum Tarihi/Yeri: 15.03.1973-Kırşehir

Eğitim Durumu:

2005-2010:Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
Yenidoğan Bilim Dalı

1997-2002:Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
Uzmanlık Eğitimi

1990-1996: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

1987-1990: Kütahya Lisesi (Okul Birincisi)

1985-1987: Kütahya Lisesi (Ortaokul)

1980-1985: Konya Nesrin ve Aysegül Kardeşler İlkokulu

Yabancı Dili : İngilizce

Bilimsel Etkinlikleri :

Ödül

*Anne ve Bebek Sağlığı Vakfı Bilimsel Araştırma Yarışması (Neonatoloji),
İkincilik Ödülü, 2002.

Ulusal Yayınlar

Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan orijinal makaleler/ olgu sunumları

* E Ergenekon, **Ö Turan**, Ş Özdek, İ Hirfanoğlu, D Bozkaya, E Önal, C Türkyılmaz, E Koç, Y Atalay. Türkiye’ de Prematüre Retinopati Sıklığının Durumu. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2010.

* T Özgürtaş, İ Aydın, **Ö Turan**, E Koç, İ Hirfanoğlu, C Açikel, G Garipoğlu, M Akyol, T Tunç, M.K Erbil. Preterm ve Term Yenidoğanların Anne Sütünün Biyokimyasal Karşılaştırması. Türk Biyokimya Dergisi 2009; 34(4); 242-249.

* **Ö Turan**, İ Hirfanoğlu, P Bozdemir, K Baykaner, A Poyraz, Z Türkyılmaz, R Karabulut, E Ergenekon. A Rare Congenital Anomaly: Split Notochord Syndrome with Rectal Duplication and Uterus Didelphus. Gazi Medical Journal. 2009; 20(3):142-145.

- * D Aslan, **Ö Turan**, C Türkyılmaz, Y Atalay. Transient Erythroblastopenia and Parvovirus B19 Infection in a Healthy Newborn. Gazi Medical Journal, 2009; 20(2):72-74.
- * A Bideci, E Yeşilkaya, P Cinaz, A Serdaroğlu, L Tümer, **Ö Turan**. Subclinical Neuropathy in Children with Type I Diabetes Mellitus. The Journal of Rheumatology and Medical Rehabilitation, 2006;17(4).
- * **Ö Turan**, A Serdaroğlu, B Dalgıç. Periyodik Kusma Sendromu: Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi, 2000; 9(4).

Uluslararası Yayınlar

Uluslararası dergilerde yayınlanan orijinal makaleler / olgu sunumları

- * Onal E, **Turan O**, Karabulut R, Hirfanoglu I, Turkyilmaz C, Sonmez K, Türkyılmaz Z, Kapısız A, Basaklar AC. Where should the Normal Position of the Umbilicus be in the Neonate? Eur J Pediatr Surg. 2010
- * Ergenekon E, Bozkaya D, Goktas T, Erbas D, Yucel A, **Turan O**, Hirfanoglu I, Onal E, Turkyilmaz C, Koc E, Atalay Y. Are serum nitric oxide and vascular endothelial growth factor levels affected by packed red blood cell transfusions? Hematology. 2010 ;15(3):170-3.
- * Kalkanci A, Dizbay M, **Turan O**, Fidan I, Yalçın B, Hirfanoğlu I, Kuştimur S, Aktaş F, Sugita T Nosocomial transmission of Candida pelliculosa fungemia in a pediatric intensive care unit and review of the literature. Turk J Pediatr. 2010 ;52(1):42-9. Review.
- * Ozgurtas T, Aydın I, **Turan O**, Koc E, Hirfanoglu IM, Acikel CH, Akyol M, Erbil MK. Vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, insulin-like growth factor-I and platelet-derived growth factor levels in human milk of mothers with term and preterm neonates. Cytokine. 2010 ;50(2):192-4.
- * Sönmez K, Onal E, Karabulut R, **Turan O**, Türkyılmaz Z, Hirfanoğlu I, Kapısız A, Başaklar AC. A strategy for treatment of giant omphalocele. World J Pediatr. 2010.

- * Biri A, Korucuoglu U, Ozcan P, Aksakal N, **Turan O**, Himmetoglu O. Effect of different degrees of glucose intolerance on maternal and perinatal outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009 ;22(6):473-8.
- * Karabulut R, Karakuş C, Hirfanoğlu I, **Turan O**, Türkyilmaz Z, Sönmez K, Onal EE, Atalay Y, Başaklar AC. Treatment of postoperative enterocutaneous fistulas with octreotide in two neonates. Eur J Pediatr Surg. 2008 Feb;18(1):56-8.
- * **Turan O**, Ergenekon E, Koç E, Atalay Y, Unal S, Gücüyener K, Erbaş D, Seneş M. Impact of phototherapy on vasoactive mediators: NO and VEGF in the newborn. J Perinat Med. 2004;32(4):359-64.
- * **Turan O**, Canter B, Ergenekon E, Koç E, Atalay Y. Chylothorax and respiratory distress in a newborn with trisomy 21. Eur J Pediatr. 2001 160(12):744-5.