

GESTASYONEL DİYABETLİ GEBELERDE FETAL VE MATERNAL APELİN DÜZEYLERİ

Maternal and Fetal Apelin Levels in Gestational Diabetes Mellitus

Cevat Rifat CÜNDÜBEY¹, Ahmet TAYYAR²

ÖZET

Amaç: Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM)'u olan ve olmayan gebelerde maternal ve fetal serum apelin seviyelerini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 52 GDM tanılı gebe ve gebelik haftası çalışma grubu ile uyumlu 30 sağlıklı gebe dahil edildi. GDM'li hastalardan kan şekeri diyetle regüle olan 27 hasta (GDM A1), insülin ihtiyacı olan 25 hasta (GDM A2) grubu olarak ayrıldı. Maternal ve fetal serum apelin seviyeleri enzim bağılı immünosorbent analizi (ELISA) yöntemiyle ölçülmüş olup, örnekler doğum sırasında alınmıştır.

Bulgular: Maternal serum apelin seviyeleri gruplar arasında benzer bulundu. GDM A1 404 pg/ml (298-540), GDM A2 440 pg/ml (334-816) ve kontrol 405 pg/ml (344-646), (p:0,429). Aynı şekilde fetal apelin seviyeleri de gruplar arasında benzerdi. GDM A1 468 pg/ml (406-685), GDM A2 551 pg/ml (416-1158) ve kontrol 461 pg/ml (391-737), (p:0,382). Maternal ve fetal apelin seviyeleri birbirleriyle pozitif yönde korelasyon gösterdi (maternal r:-0,448, p:0,019) (kord r:-0,375, p:0,014). Ayrıca maternal apelin seviyeleri ağırlık ve vücut kitle indeksi ile (-) korele olarak izlendi (r:-0,350/-0,386, p:0,045/0,047). Maternal ve fetal serum apelin seviyeleri ile hastaların yaş, boy, açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insülini, fetal ağırlık, plasenta ağırlığı, kord kanı glukozu, kord kanı insülini, Hemogloblin A1c (HbA1c), insülin direnci (HOMA-IR) seviyeleri arasında korelasyon izlenmedi.

Sonuç: Araştırmamızda, maternal ve fetal serum apelin seviyeleri ile GDM veya insülin direnci indeksleri arasında ilişki olmadığı görüldü.

Anahtar Sözcükler: *Gestasyonel diyabetes mellitus; ASpelin; İnsülin*

ABSTRACT

Objectives: To evaluate maternal and fetal serum apelin concentrations in pregnant women with and without gestational diabetes mellitus (GDM).

Material and Methods: Fifty two pregnant women with GDM and 30 gestational age matched healthy pregnant subjects participated to the study. Twenty seven patients who were regulated by blood glucose diet were separated as GDM A1 group and 25 patients who required insulin from GDM patients were assigned to the GDM A2 group. Maternal and fetal serum apelin levels were measured with Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA), at the time of birth.

Results: Maternal serum apelin levels were similar among the groups; GDM A1 404 pg/ml (298-540), GDM A2 440 pg/ml (334-816) ve control 405 pg/ml (344-646), (p:0,429). Similarly, fetal serum apelin levels were similar among the groups; GDM A1 468 pg/ml (406-685), GDM A2 551 pg/ml (416-1158) ve control 461 pg/ml (391-737), (p:0,382). Maternal apelin levels correlated positively with their respective fetal levels. Maternal and fetal serum apelin levels correlated negatively with the gestational age (maternal r:-0,448, p:0,019)(cord r:-0,375, p:0,014). In addition, maternal apelin levels correlated negatively with maternal weight and body mass index (r:-0,350/-0,386, p:0,045/0,047). We didn't find a correlation between maternal and cord serum apelin levels, maternal age, maternal height, fasting glucose, fasting insülin, birth weight, placental weight, cord blood glucose, cord blood insulin, Hemogloblin A1c (HbA1c) and Homeostatic Model Assessment-Insülin Rezistansı (HOMA-IR) levels.

Conclusion: In our study, there was no relationship between maternal and fetal apelin levels and GDM or insulin resistance indices.

Keywords: *Gestational diabetes mellitus; Apelin; Insulin*

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni
Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Kliniği, İstanbul

Cevat Rifat CÜNDÜBEY, Uzm. Dr.
Ahmet TAYYAR, Uzm. Dr.

İletişim:

Uzm. Dr. Cevat Rifat CÜNDÜBEY,
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
Tel: 05352215555
e-mail:
drcundubey@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 06.03.2017
Kabul tarihi/Accepted: 28.07.2017

Bozok Tıp Derg 2017;7(3):58-66
Bozok Med J 2017;7(3):58-66

GİRİŞ

Diyabet insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki bozulmalar nedeniyle hiperglisemi ile seyreden kronik bir metabolizma hastalığıdır (1). Tüm dünyada diyabet sıklığının artış göstermesine paralel olarak, anne yaşının yükselmesi ve obezite nedeniyle gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) sıklığı da artmaktadır. GDM ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan diyabetes mellitus türü olarak bilinir (2). GDM, anne ve bebekte önemli komplikasyonların nedenidir. Makrozomi, hipoglisemi, hiperbilirubinemi, doğumsal anomaliler ve solunum zorluğu sendromu olumsuz yenidoğan sonuçları iken, hipertansiyon ve preeklampsi maternal komplikasyonlarından bazılarıdır (3-5). Postpartum dönemde GDM büyük ölçüde kaybolur ancak, GDM'li kadınlar ve bebeklerinde daha sonraki dönemde metabolik sendrom gelişim riski artmıştır (6).

Apelin yeni bir biyoaktif adipokin olarak tanımlanmıştır. Matür adipositlerde yapılır ve sekrete edilir (7). Yetmiş yedi aminoasitli prekürsörden sentez edilir. Hem kanda hem de farklı dokularda apelin 36-13 gibi aktif moleküler formu bulunmaktadır (8,9). Apelin kan seviyelerinin beslenme durumu, besin alımının düzenlenmesi ile ilişkili olduğu ve plazma insülin seviyeleri ile paralellik gösterdiği insan ve farelerde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca Tip 2 DM'de apelin plazma seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir (10-12).

Çalışmamızda apelinin GDM patogenezinde rolü olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Ayrıca glukoz intoleransı olan ve olmayan gebelerde fetal apelin düzeylerinin karşılaştırılmasını planladık. Bu bağlamda maternal ve fetal apelin düzeyleri ile maternal açlık insülin, maternal açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1c, kord kanı glukozu, kord kanı insülini, fetal ağırlık, plasenta ağırlığı gibi parametrelerle olan ilişkilerini belirlenmeye çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya doğum yapmak için başvuran 27 insülin ihtiyacı olmayan kan şekeri diyetle regüle olan GDM tanısı almış gebe (GDM A1), 25 GDM tanısı almış insülin

ihtiyacı olan gebe (GDM A2) ve glukoz intoleransı olmayan gebelik haftası çalışma grubu ile uyumlu 30 gebe dahil edildi. Çalışma için etik kurul onayı alındı [05.02.2016-Karar no:2016/100].

Araştırmaya dahil edilen gebeler doğum yapmak için başvurmuş, gebeliğinin 24-28. haftalarında oral glukoz tolerans testi (OGTT) testi yaptırmış kadınlardı. Araştırmamıza GDM tanısı için 24-28. haftalar arasında 75 gr OGTT yaptırmış gebelerde Uluslararası Diyabetik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG) kriterleri, iki basamaklı yaklaşım kullanılan hastalarda Coustan ve Carpenter kriterleri kullanılarak GDM tanısı konulmuş olanlar dahil edildi. Doğum için başvuru yapılan dönemde daha önce yaptırmış olduğu tetkikler ayrıntılı olarak incelendi ve sonrasında hastaların çalışmaya dahil edilmesine karar verildi. Araştırmayı kabul eden olgulara bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldı. Araştırmaya dahil edilme kriterleri şunlardı; OGTT yaptırmış olmak ve GDM tanısı almış olmak, GDM dışında ek dahili problemlerinin olmaması, ailede tip 2 DM öyküsü olmaması, glukoz toleransını bozacak ilaç kullanımının olmaması, kontrol grubu için ise çalışma grubu ile benzer haftada doğum yapmış olmak. Araştırma dışı bırakma kriterleri ise şunlardı; tip 1 veya tip 2 DM, mikrovasküler yada makrovasküler komplikasyon varlığı, üriner sistem enfeksiyonu, ürolitiyazis, siroz, konjestif kalp hastalığı, başka ek dahili problemlerinin olmaması. Çünkü apelin mRNA'sı kalp, karaciğer, akciğerler, testis, ovaryum, böbrek adipoz doku gibi periferik sıçan dokularında ve spinal kord, hipokampus, hipotalamus, pineal bez, hipofiz bezi ve serebral korteks gibi sıçan merkezi sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde eksprese edilmektedir (13,14). İnsanda kaudat nükleus, hipokampus, amigdala, hipotalamus, talamus, bazal ön beyin, frontal korteks, substansiya nigra, spinal kord, korpus kallozum gibi santral sinir sisteminin yanısıra kalp, akciğerler, böbrek, testis, plasenta, uterus, iskelet kası gibi çeşitli periferik doku ve organlarda da apelinin mRNA düzeyinde eksprese edildiği bilinmektedir (14,15).

Tüm grupların yaş, gravida, parite, boy, kilo, gebelik haftası, kan basıncı, AKŞ, açlık insülini, HbA1c değerleri

kaydedildi. Normal doğum ya da sezaryenle (C/S) doğum esnasında bebek doğduktan, kord klemplenip kesildikten sonra kalan kordondan kan şekeri, insülin ve apelin için kan alındı. Plasenta ayrıldıktan sonra anneden apelin için kan alındı. Bebeğin doğum ağırlığı, doğum şekli, cinsiyeti , 1. ve 5. dakika APGAR skoru, kord kanı pH değeri ve plasenta ağırlığı kaydedildi.

Apelin için örnekler anneden ve kord kanından alındı. Alınan numuneler 4000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek elde edilen plazma kısmı ayrıldı ve -80 derecede çalışılncaya kadar muhafaza edildi. Apelin düzeyi ölçümü EASTBIOPHARM marka CK-E11138 katalog numaralı kitler kullanılarak ELISA yöntemiyle yapıldı. İnsülin rezistansı HOMA-IR indeksi kullanılarak hesaplandı. Hesaplama kullanılan formülasyon: $HOMA-IR: Açlık\ insülini\ (mU/ml) \times Açlık\ glukozu\ (mg/dl) / 405$ idi.

Çalışma SPSS 22 (Statistical Package for the Social Sciences) istatistik programında değerlendirilmiştir. Değişkenlerin normalliğine Shapiro Willks, Q-Q plot ve histogram test istatistiği ile bakılmıştır. P değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson korelasyon analizinden yararlanılmıştır. Çoklu grup karşılaştırılmasında non-parametrik yaklaşımlardan olan Kruskal Wallis ve tek yönlü varyans analizi yapılmıştır. Harflendirme metoduyla farklılıklar belirtilmiştir. Post-hok analizinde Dunns test istatistiği kullanılmıştır. Nicel değişkenler arasındaki ilişkiyi göstermek için Spearman's Rho korelasyon analizi yapılmıştır. Maternal ve fetal apelin düzeyleri ile maternal/fetal kan insülin, glukoz, HOMA-IR, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), gebelik yaşı, fetal doğum ağırlığı ve plasenta ağırlığı değerleri GDM A1, GDM A2 ve kontrol grubunda hesaplandı. Veriler ortalama ve standart sapma oranlarıyla sunuldu (mean \pm standart deviation (SD)). İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların yaşları karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanmadı. Doğum için

başvurduğu gün tartılan hastaların ağırlıklarına bakıldığında GDM A1 grubunun kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p:0,047$). Hastaların boy, vücut kitle indeksi (VKİ), gravida, parite, abortus ve yaşayan sayıları arasında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Doğumla ilgili parametrelerin karşılaştırılmasında gebelik haftası ve fetal ağırlık için gruplar arası anlamlı farklılık izlenmedi. Plasenta ağırlığının GDM A2 grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p:0,041$). GDM A2 grubunda plasenta ağırlığı en yüksek kontrol grubunda en düşük seviyedeydi . İstatistiksel anlamlılık GDM A2 ve kontrol grubu arasındaki farktan kaynaklandı. Doğum şekillerine bakıldığında gruplar arası anlamlı farklılık izlenmedi.C/S ile doğum şekli tüm gruplarda normal doğuma göre anlamlı olarak fazla izlendi ($p < 0,001$).C/S nedenlerine bakıldığında tüm gruplarda geçirilmiş C/S öyküsü olması anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Gruplar arası C/S nedenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p:0,297$). C/S nedenlerinde diğer grubu içerisinde malprezentasyon , persiste nonreaktif NST ,fetal distres, baş pelvis uyumsuzluğu, plasenta previa, ilerlemeyen travay, anne isteği tanılı hastalar yer almaktaydı. Tüm gruplarda sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri ortalama 110/70 seviyesinde olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo 1).

Maternal açlık kan şekeri ve kord kanı glukoz değeri GDM A2 grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla:0,025-0,039). HbA1c değerleri GDM A1 ve GDM A2 grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$). Maternal açlık insülini değerleri GDM A2 grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0,001$). GDM A1 ve GDM A2 grupları arasında HbA1c değeri için GDM A2 grubu değeri daha yüksek olup gruplar arası anlamlı fark izlenmedi. HOMA insülin direnç indeksi değeri GDM A2 grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p:0,002$). Kord kanı insülin düzeyleri ve doğum sırasında kordondan alınan kanda çalışılan kan gazı pH değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 2).

Maternal ve fetal apelin düzeylerine bakıldığında değerler GDM A2 grubunda en yüksek, kontrol grubunda en düşük izlenmiş olmasına rağmen gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo 3). Maternal apelin seviyeleri fetal apelin seviyeleri ile güçlü ve pozitif korele olarak değerlendirildi ($r:0,881$, $p < 0,001$). GDM A1 grubunda maternal ve fetal apelin düzeyleri ile gebelik yaşı arasında (-) yönlü ilişki mevcut

olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değeri sırasıyla:0,019-0,054). GDM A2 grubunda ve kontrol grubunda apelin düzeyleri ile gebelik yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi. Ayrıca tüm gruplarda apelin düzeyleri ile fetal ağırlık ve plasenta ağırlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki izlenmedi (Tablo 4).

Tablo 1. Doğumla ilgili parametrelerin karşılaştırılması

	Gruplar			P
	GDM A ₁	GDM A ₂	Kontrol	
Gebelik haftası	38,5 (38-39,2)	38,2 (37,2-38,4)	38,5 (37-39,1)	0,060
Fetal ağırlık (gr)	3545,55±521,55 ^{ab}	3399,20±670,66 ^a	3158,6±629,9 ^{ab}	0,059
Plasenta ağırlığı (gr)	509,81±94,18 ^{ab}	528,80±116,27 ^a	460,66±95,80 ^b	0,041*
Doğum şekli				
• Vajinal doğum	6 (%22,2)	4 (%16)	1 (%3,3)	0,102
• C/S	21 (%77,8)	21 (%84)	29 (%96,7)	
C/S nedeni				
Eski C/S	10 (%45,5)	13 (%65)	20 (%60,6)	0,297
Makrozomi	4 (%18,2)	1 (%5)	1 (%8,5)	
Diğer	8 (%36,4)	6 (%30)	8 (%31)	
Sistolik tansiyon (mmHg)	110 (110-120)	110 (100-110)	110 (110-120)	0,442
Diastolik tansiyon (mmHg)	70 (70-80)	70 (65-80)	70 (70-80)	0,859

Tablo 2. Laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Gruplar			P
	GDM A ₁	GDM A ₂	Kontrol	
Maternal açlık kan şekeri (mg/dl)	88,18±22,00 ^{ab}	94,24±29,65 ^b	78,03±12,40 ^a	0,025*
Maternal açlık insülini (mU/ml)	10,2 ((4,4-19,9) ^{ab}	15,6 (7,6-19,1) ^b	6,5 (4,8-9) ^a	<0.001*
HbA1c (%)	5,4 (5,1-5,9) ^a	6 (5,4-6,5) ^a	4,7 (4,6-4,9) ^b	<0.001*
HOMA-IR	1,9 (0,8-3,8) ^{ab}	2,3 (1,4-5,0) ^b	1,1 (0,9-1,6) ^a	0,002*
Kord kanı glukoz (mg/dl)	56 (47-66) ^{ab}	60 (49-67) ^b	48,5 (44-58) ^a	0,039*
Kord kanı insülini (mU/ml)	9,8 (3,6-19,7) ^{ab}	9,6 (6,9-17,7) ^a	8,6 (5,7-14,1) ^{ab}	0,709
Kord pH	7,36 (7,32-7,39) ^{ab}	7,35 (7,31-7,36) ^a	7,35 (7,34-7,36) ^{ab}	0,369

Tablo 3. Maternal ve fetal apelin düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar				
	GDM A ₁	GDM A ₂	Kontrol	P
Maternal apelin (pg/ml)	404 (298-540) ^{ab}	440 (334-816) ^a	405 (344-646) ^{ab}	0,429
Fetal apelin (pg/ml)	468 (406-685) ^{ab}	551 (413-1158) ^a	461 (391-737) ^{ab}	0,382

Tablo 4. Maternal ve fetal apelin düzeylerinin doğumla ilgili parametrelerce korelasyonu

		GDM A ₁		GDM A ₂		Kontrol	
		Maternal apelin	Fetal apelin	Maternal apelin	Fetal apelin	Maternal apelin	Fetal apelin
Gebelik Yaşı	r	-0,448	-0,375	0,246	0,231	0,290	0,144
	p	0,019*	0,054*	0,236	0,266	0,120	0,446
Fetal ağırlık	r	-0,114	-0,082	0,180	0,20	0,217	0,110
	p	0,573	0,683	0,389	0,984	0,249	0,565
Plasental ağırlık	r	-0,038	-0,180	-0,200	-0,150	0,105	0,098
	p	0,852	0,368	0,337	0,473	0,582	0,608

Tablo 5. Maternal ve fetal apelin düzeylerinin olgu gruplarında klinik ve labaratuvar verileri ile pearson korelasyon analizi

		GDM A ₁		GDM A ₂		Kontrol	
		Maternal apelin	Fetal apelin	Maternal apelin	Fetal apelin	Maternal apelin	Fetal apelin
Kilo	r	-0,350	-0,080	-0,324	-0,207	0,054	0,226
	p	0,045*	0,692	0,114	0,322	0,776	0,231
Boy	r	0,079	0,166	-0,132	0,063	0,102	0,076
	p	0,694	0,408	0,531	0,765	0,591	0,691
VKi	r	-0,386	-0,163	-0,314	-0,304	0,025	0,253
	p	0,074	0,417	0,126	0,139	0,895	0,178
Maternal açlık kan şekeri	r	0,004	0,233	0,025	-0,185	0,040	0,076
	p	0,984	0,242	0,907	0,375	0,834	0,689
Maternal açlık insülini	r	0,107	0,248	-0,265	-0,071	0,111	0,190
	p	0,596	0,213	0,200	0,735	0,558	0,315
HbA1c	r	0,093	0,190	-0,069	-0,085	0,102	0,191
	p	0,645	0,343	0,744	0,685	0,590	0,311
HOMA-IR	r	0,121	0,274	-0,220	-0,113	0,093	0,178
	p	0,546	0,166	0,291	0,590	0,623	0,346
Kord kanı glukoz	r	-0,295	-0,043	-0,211	-0,035	-0,215	-0,243
	p	0,135	0,832	0,312	0,869	0,254	0,196
Kord kanı insülin	r	0,189	0,287	-0,110	-0,062	0,232	0,317
	p	0,346	0,147	0,601	0,770	0,217	0,087

GDM A1 grubunda maternal apelin düzeyleri ile hasta kilosu arasında (-) yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlendi (r:0,350, p:0,045)(Tablo 5).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Gebelik esnasında gelişen glukoz intoleransı GDM olarak adlandırılmaktadır. Gebelikte hedef organlardaki insülin direnci gelişimine karşılık olarak pankreasın yetersiz insülin salgısı hiperglisemiye neden olmaktadır (16). GDM fizyopatolojisinde insülin direnci önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle araştırmamızda insülin direnci ile yakın ilişkisi olduğu düşünülen apelin molekülünün GDM ve kontrol grubundaki değerleri araştırıldı. GDM grubu insülin ihtiyacı olan GDM A2 ve diyetle kan şekeri regüle olan GDM A1 olarak ikiye ayrıldı.

Çalışmamızda GDM olan olguların yaş ortalaması 33 idi. GDM de apelin ve nesfatin düzeylerini araştıran Aslan ve ark.'larının çalışmasında 30 (17), Telejko ve ark.'larının çalışmasında 31 idi (18). Olgularımızda maternal yaşın diğer çalışmalarla benzerlik gösterdiği kanısındayız. Araştırmamızda GDM'li olguların VKİ 32,8 kg/m² olarak hesaplanmıştır. Telejko ve ark.'nın çalışmasında 33,2 kg/m² (18), Tıp 2 DM'lularda apelin seviyelerini araştıran Li ve ark.'nın çalışmasında çalışma grubunda 29,9 kg/m² idi (10). Çalışmalar arası VKİ değerlerinin benzerlik gösterdiği düşünülmektedir. Araştırmamızda GDM'li hastalarda ortalama paritesi 1,5 olarak bulunmuştur. Telejo ve ark.'nın çalışmasında parite ortalaması 1,8 idi (18). Çalışmalar arası parite sayıları benzerlik göstermektedir (Tablo 1).

Laboratuvar değerlerini incelediğimizde maternal AKŞ ve açlık insülin değeri benzer çalışmalardakilerle paralellik göstermiştir(10,17,18). Çalışmamızda HbA1c değeri de literatürle uyumlu bulunmuştur (18). Bu sonuçlardan çalışmaya alınan GDM'li hastaların kan şekerinin regüle olduğu düşünülebilir. Araştırmamızda HOMA-IR değerleri GDM A1 grubunda 1,9, GDM A2 grubunda 2,3, ortalama 2,09 idi. HOMA-IR değerinin > 1,7 olduğu durumda insülin direncinin arttığı kabul edilir. Li ve ark.'nın çalışmasında 4,7 (10), Aslan ve ark.'nın

çalışmasında 8,5 (17), Erdem ve ark.'nın çalışmasında 3,2 (19), Telejko ve ark.'nın çalışmasında da 3,2 olarak hesaplanmıştır (18). Çalışmalar arasında HOMA-IR değerleri arasında farklılık olmakla birlikte tüm çalışma gruplarında insülin direncinin az yada çok artmış olduğu görüldü. Bu nedenle çalışma sonuçlarının literatürle benzerlik gösterdiği düşünülmektedir. Çalışmamızda GDM'li hastalarda kord kanı glukoz değeri ortalama 57,9 mg/dl olarak hesaplanmıştır. Aslan ve ark.'nın araştırmalarında 85,8 mg/dl (17) idi. Çalışmalar arası kord kanı glukoz değeri farklılığı örnekleri alım zamanı ve bekleme süresiyle ilgili olabilir. Ayrıca kan şekeri değerinin labaratuarda yada kan şekeri ölçüm cihazı ile ölçülmesinden de kaynaklanabilir. Aslan ve ark.'nın çalışmasında kord kanı glukoz değerinin hangi teknikle çalışıldığı belirtilmemiştir (17). Çalışmamızda örnekler alındıktan sonra biyokimya tüplerinde labaratuara gönderilmiş ve sonuçlar kaydedilmiştir. Araştırmamızda GDM grubunda kord kanı insülin değeri ortalama 9,7 mU/l olarak hesaplandı. Aslan ve ark.'nın çalışmasında bu değer 24,5 mU/l idi (17). Çalışmalar arası bu farklılık yine örneklerin alım zamanı ve kullanılan teknikle ilgili olabilir. Çalışmamızda kord pH değeri GDM grubunda ortalama 7,36 olarak hesaplandı. Bu değer normal sınırlarda idi. Konuyla ilgili benzer çalışmalarda kord pH değerleri bildirilmemiştir (Tablo 2).

Çalışmamızda GDM'li hastalarda apelin değeri ortalama 421 pg/ml olarak hesaplandı. Telejko ve ark.'nın çalışmasında 1607 pg/ml (18), Erdem ve ark.'nın çalışmasında 440 pg/ml (19), Li ve ark.'nın çalışmasında 498 pg/ml (10), Öncül ve ark.'nın çalışmasında 140,7 pg/ml (20) olarak bulunmuştur. Çalışmalar arası apelin değeri benzerlik göstermekle birlikte bir çalışmada apelin değerleri yüksek bir diğerinde düşük izlenmiştir. Telejko ve ark.'nın (18) çalışmasındaki apelin değeri yüksekliğinin ve Öncül ve ark.'nın (20) çalışmasındaki apelin değer düşüklüğünün nedeni kullanılan kit farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Çünkü Telejko ve ark.'nın (18) çalışmasında kontrol grubu apelin değeri 1493 pg/ml, Öncül ve ark.'nın (20) çalışmasında 163,5 pg/ml olarak hesaplanmış, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Çalışmamızın kontrol grubu apelin değeri 405 pg/ml olup gruplar

arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Bu nedenle çalışma sonuçlarımızın literatürle benzerlik gösterdiği düşünülmektedir. Ayrıca literatürde apelinin alt ve üst sınırını belirleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Araştırmamızda GDM'li hastalarda fetal apelin seviyesi ortalama 507,9 pg/ml olarak hesaplandı. Aslan ve ark.'nın çalışmasında 8800 pg/ml (17) olarak bulunmuştur. Çalışmalar arası fetal apelin değerleri farklılık göstermektedir. Aslan ve ark.'nın (17) çalışmasında fetal apelin değerinin daha yüksek olması kullanılan kit kaynaklı olabilir. Çünkü aynı çalışmada kontrol grubu fetal apelin seviyesi 8200 pg/ml olup, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (17). Çalışmamızda fetal apelin seviyesini kontrol grubunda 461 pg/ml olarak hesaplandı ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Bu nedenle çalışma sonuçlarımızın literatürle benzerlik gösterdiği düşünülmektedir. Ayrıca fetal apelin değerleri için alt ve üst sınırı belirleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu sonuçlara bakarak GDM'nin fetoplasental apelin metabolizmasında etkili olmadığı düşüncesindeyiz. Çalışmamızda GDM'li hastalar kan şekeri regülasyonunda kullanılan tedavilere göre ayrıldı. Kan şekeri diyetle regüle olanlar GDM A1, insülin kullananlar GDM A2 olarak ayrıldı. Gruplar arasında apelin seviyeleri için istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Literatürde GDM'li hastalarda apelin düzeylerini inceleyen çalışmalarda hastaların tedavi şekillerine ayrıca yer verilmediği görülmektedir (17,18,20). Bu sonuçlarla GDM'de apelin düzeylerinin diyet veya insülin tedavilerinden etkilenmediği düşünülmektedir (Tablo 3).

Çalışmamızda fetal ve maternal apelin seviyeleri arasında anlamlı korelasyon olduğunu tespit edildi. Literatürde Aslan ve ark.'nın çalışmasında da fetal ve maternal apelin değerleri arasında anlamlı korelasyon olduğu belirtilmiştir (17). Çalışma sonuçlarında maternal apelin seviyeleri ile fetal apelin seviyeleri paralellik göstermektedir. Bu paralellığın açıklaması maternal glukozun fetoplasental bariyerden geçmesiyle fetal pankreastan insülin salınımına sekonder yağ dokudan apelin üretiminin uyarılması ve sekrete edilmesi olabilir. Çalışmamızda gebelik haftası

ile fetal ve maternal apelin seviyeleri arasında negatif korelasyon tespit ettik. Bu durum gebelik sırasında apelin düzeyinin azaldığını gösterir. Ancak biz gebeliğin seyri esnasında haftalık apelin seviyesini araştırmadık, yalnızca doğum sırasındaki değerleri hesapladık. Yapılan bir çalışmada yağ dokusunda apelin mRNA ekspresyonu yalnızca gebeliğin erken döneminde artmaktaydı (21). Farelerde yapılan Van Mieghem ve ark.'nın çalışmasında gebeliğin son günlerindeki apelin seviyesi plasental metabolizmanın hızlanması nedeniyle önceki günlere nazaran daha düşük bulundu (22). Ayrıca Aslan ve ark.'nın çalışmasında fetal ve maternal apelin seviyeleri ile gebelik haftası arasında negatif korelasyon izlendi (17). Çalışmamız mevcut literatür bulgularıyla benzerlik göstermektedir, ancak gebelik sırasında apelin seviyesinin progresif olarak azaldığını söyleyebilmek için gebelikte dönemsel apelin seviyelerinin araştırıldığı daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Araştırmamızda fetal ve maternal apelin seviyeleri ile fetal ağırlık ve plasenta ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmedi. Literatürde fetal apelin seviyesini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Öncül ve ark.'nın çalışmasındaki bulgular araştırmamızdakilerle benzerlik göstermekte olup bu çalışmada da apelin seviyesi ile fetal ağırlık arasında korelasyon izlenmedi (20). Ancak Aslan ve ark.'nın çalışmasında fetal ağırlık ile apelin seviyeleri arasında negatif yönde korelasyon izlendi (17). Çalışmamızla bu çalışma arasındaki farklılık Aslan ve ark.'nın (17) apelinin bir alt komponenti olan apelin-36 ile çalışma yapmış olması olabilir. Apelin seviyesi ile fetal ağırlık arasındaki ilişkiyi daha iyi açıklayabilmek için fazla hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca literatürde apelin seviyesi ile plasenta ağırlığını korele eden çalışmaya rastlanmamıştır. Biz apelin seviyesi ile fetal ağırlık ve plasenta ağırlığı arasında ilişki olmadığını düşünmekteyiz (Tablo 4).

Araştırmamızda maternal ve fetal apelin düzeyleri ile VKİ arasında korelasyon izlenmedi. Diğer araştırmalarda da apelin düzeyleri ile VKİ arasında korelasyon izlenmemiştir(17,18,20,21). Bu nedenle maternal apelin seviyesi ile VKİ arasında ilişki olmadığı düşünülmektedir. Literatürdeki çalışmalarda VKİ ile fetal apelin ilişkisi

incelenmemiştir. Çalışmamızda VKİ ile fetal apelin değeri arasında korelasyon izlenmedi. Çalışmamızda ve benzer araştırmalarda maternal AKŞ ile apelin seviyesi arasında korelasyon izlenmemiştir(17,18,20,21). Bu nedenle AKŞ ile apelin seviyesi arasında ilişki olmadığı düşünülmektedir. Araştırmamızda diğer araştırmalarda açlık insülin değerleri ile apelin seviyesi arasında korelasyon izlenmedi (10,17,18,23). İnsülinin yağ dokusunda apelin ekspresyonunu düzenleyen ve plazma konsantrasyonunu etkileyen önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir (11). Ancak hem bizim çalışmamız, hemde literatürdeki benzer çalışmaların sonuçları apelin ekspresyonunun düzenlenmesinde ve plazma konsantrasyonunun belirlenmesinde insülinin yalnız olmadığı, başka metabolik parametrelerinde etkili olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Apelin konsantrasyonunun belirlenmesinde etkili olabilecek diğer parametreler için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda ve benzer araştırmalarda apelin seviyesi ile HbA1c arasında korelasyon izlenmemiştir (18-20,23). Kan şekeri regülasyonunun serum apelin seviyesini etkilemediği düşünülmektedir. Araştırmamızda apelin seviyesi ile HOMA-IR insülin direnç indeksi arasında korelasyon izlenmedi. Apelinin insülin duyarlı dokularda glukoz kullanımını artırarak insülin duyarlılığını artırdığı hücre kültürü ve hayvan deneylerinde gösterilmiştir (24-26). Ayrıca literatürde gebelikte apelin seviyesinin gebeliğin erken haftalarında normal plasantasyonu regüle etmek için arttığı ve gebelik haftası ilerledikçe insülin rezistansı artmasına rağmen apelin seviyesinin azaldığını gösteren Van Mieghem ve ark.'nın farelerde yapmış olduğu çalışma mevcuttur (22). Öncül ve ark.'nın çalışmasında (20), Li ve ark.'nın çalışmasında (10) ve Aslan ve ark.'nın çalışmasında (17) apelin ile HOMA-IR insülin direnç indeksi arasında korelasyon izlenmemiştir. Çalışmamız mevcut literatür çalışmalarıyla benzerlik göstermektedir. GDM gelişimi ile maternal apelin seviyesi arasında ilişki olmadığı ve apelinin maternal insülin duyarlılığının düzenlenmesinde doğrudan rol oynamadığı düşünülmektedir. Çalışmamızda fetal ve maternal apelin seviyeleri ile kord kanı glukoz değeri arasında korelasyon izlenmedi. Literatürde konuyla ilgili çalışma çok az olup Aslan ve ark.'nın

çalışmasında (17) kord kanı apelin seviyesi ile kord kanı glukoz değeri arasında korelasyon izlenmemiştir. Maternal ve fetal apelin seviyelerinin fetoplasental glukoz metabolizmasında etkili olmadığı düşünülmekte olup bu konuda daha kapsamlı çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Araştırmamızda fetal ve maternal apelin seviyeleri ile kord kanı insülin seviyeleri arasında korelasyon izlenmedi. Aslan ve ark.'nın çalışmasında apelin seviyeleri ile kord kanı insülin seviyeleri arasında korelasyon izlenmedi (17). Literatürde konuyla ilgili başka çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız literatürdeki mevcut çalışma ile benzerlik göstermektedir. Apelin seviyesinin kord kanı insülin seviyesinden etkilenmediği düşünülmekle birlikte konuyla ilgili daha kapsamlı çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır (Tablo 5).

Sonuç olarak, çalışmamızda maternal ve fetal apelin düzeylerinin gestasyonel diyabeti olan ve olmayan gebelerde farklı olmadığını saptadık. İnsülinin apelin ekspresyonunun sağlanmasında ana faktör olduğu bilindiğinden GDM'li hastalarımızda insülin düzeylerindeki artışın apelinle pozitif korelasyon göstermemesi GDM patogeneğinde apelinin rolü olmadığını bize göstermektedir. Ancak, gebeliğin farklı haftalarında apelin düzeylerinin bakılarak karşılaştırma yapılması ve daha fazla sayıda olguyla araştırma yapılması gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Guariguata L, Whiting D, Weil C, Unwin N. The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Practice*. 2011;94(3):322-32.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S81-90.
3. Tayyar A, Tayyar A.T, Abdülrezzak Ü, Kula M, Taş M, Tayyar M.The role of midtrimester amniotic fluid leptin and endotelin-1 levels in prediction of preeclampsia. *Turk J Obstet Gynecol*.2012;9:37-41.
4. Tayyar A, Tayyar A.T, Özgün T, Tayyar M, Elmali F. Tekrarlayan abortuslarda trombin üretimi ölçümü testinin önemi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2013;33:845-53.
5. Özdemir F, Tayyar A.T, Açmaz G, Aksoy H, Ertürk G, Muhtaroglu S, Tayyar M: Comparison of blood urine nefrin levels in preeclampsia and intrauterin growth retardation. *Pak J Med Sci*. 2016;32:40-3.

6. Clark CM Jr, Qiu C, Amerman B, Porter B, Fineberg N, Aldasouqi S. Gestational diabetes: should it be added to the syndrome of insulin resistance? *Diabetes Care*. 1997;20(5):867-71.
7. Masri B, Morin N, Pedeberrade L, Knibiehler B, Audigier Y. The apelin receptor is coupled to Gi1 or Gi2 protein and is differentially desensitized by apelin fragments. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(27):18317-26.
8. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, . Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1998;251(2):471-6.
9. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*. 2005;146(4):1764-71.
10. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H.. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2006;114(10):544-8.
11. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*. 2005;146(4):1764-71.
12. Soriguer F, Garrido-Sanchez L, Garcia-Serrano S, Garcia-Almeida JM, Garcia-Arnes J, Tinahones FJ. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Obesity Surgery*. 2009;19(11):1574-80.
13. Habata Y, Fujii R, Hosoya M, Fukusumi S, Kawamata Y, Hinuma S, et al. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum. *Biochemical Biophysica Acta* 1999;1452(1):25-35.
14. Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, Davis RP, Ellis C, Winborn KY, et al. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *Journal of Neurochemistry* 2003;84(5):1162-72.
15. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *Journal of Neurochemistry* 2000;74(1):34-41.
16. Tayyar A.T, Tayyar A, Abdülrezzak Ü, Kula M, Tayyar M: Midtrimester amniyotik sıvı leptin ve insülin düzeyleri ile gestasyonel diabetes mellitus ilişkisi. *Cumhuriyet Tıp Dergisi*. 2012;34:202-5.
17. Aslan M, Celik O, Celik N, Turkcuoglu I, Yilmaz E, Karaer A. Cord blood nesfatin-1 and apelin-36 levels in gestational diabetes mellitus. *Endocrine*. 2012;41(3):424-9.
18. Telejko B, Kuzmicki M, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Szamatowicz J, Nikolajuk A, Zonenberg A. Plasma apelin levels and apelin/APJ mRNA expression in patients with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Research Clinical Practice*. 2010;87(2):176-83.
19. Erdem G, Dogru T, Tasci I, Sonmez A, Tapan S. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2008;116(5):289-92.
20. Oncul M, Tuten A, Erman H, Gelisgen R, Benian A, Uzun H. Maternal and cord blood apelin, resistin and visfatin levels in gestational diabetes mellitus. *Minerva Medical*.2013;104(5):527-35.
21. Akinci B, Celtik A, Tunalı S, Genc S, Yuksel F, Secil M, et al. Circulating apelin levels are associated with cardiometabolic risk factors in women with previous gestational diabetes. *Archives Gynecology Obstetrics*. 2014;289(4):787-93.
22. Van Mieghem T, van Bree R, Van Herck E, Pijnenborg R, Deprest J, Verhaeghe J. Maternal apelin physiology during rat pregnancy: the role of the placenta. *Placenta*. 2010;31(8):725-30.
23. Kourtis A, Gkiomisi A, Mouzaki M, Makedou K, Anastasilakis AD, Toulis KA.. Apelin levels in normal pregnancy. *Clinical Endocrinology*. 2011;75(3):367-71.
24. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cellular Metabolism*. 2008;8(5):437-45.
25. Castan-Laurell I, Dray C, Knauf C, Kunduzova O, Valet P. Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment? *Trends Endocrinologic Metabolism*. 2012;23(5):234-41.
26. Attané C, Foussal C, Le Gonidec S, Benani A, Daviaud D, Wanecq E. Apelin treatment increases complete Fatty Acid oxidation, mitochondrial oxidative capacity, and biogenesis in muscle of insulin-resistant mice. *Diabetes*. 2012;61(2):310-20.