

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Semra AYTÜRK SALT

**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK ARAŞTIRMA VE
UYGULAMA MERKEZİNDE TAKİP EDİLEN
GEBELERDE ASPROSİN DÜZEYİNİN
GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. İbrahim Bekir BOZ

EDİRNE - 2021



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tez konumun belirlenmesinden sonuçlanana kadar her aşamasında destek ve yardımını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Semra AYTÜRK SALT 'a, bilgi ve deneyimleri ile uzmanlık eğitimime katkıda bulunan İç Hastalıkları A.B.D. 'daki hocalarıma, ayrıca yardımlarından dolayı her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
DİYABETİN TANIMI VE PATOFİZYOLOJİSİ	3
DİYABETİN SINIFLANDIRILMASI	3
DİYABETİN TARİHİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ	3
DİYABETİN TANI KRİTERLERİ.....	4
DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI	4
GESTASYONEL DİYABET.....	5
YAĞ DOKU VE HORMONLAR	7
GEREÇ VE YÖNTEM	9
BULGULAR.....	11
TARTIŞMA VE SONUÇ	23
ÖZET.....	28
SUMMARY.....	30
KAYNAKÇA	32

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AOF	: Ağırlıklı ortalamaların farkı
APG, AKŞ	: Açlık plazma glikozu
Camp	: Siklik adenoazin monofosfat
COVID-19	: Koronavirüs 2019
DL	: Desilitre
DM	: Diyabetes mellitus
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
GDM	: Gestasyonel diyabetes mellitus
HB	: Hemoglobin
HDL	: Yüksek dansite lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (İnsülin direnci skorlaması)
JNK	: Janus kinaz yolağı
LDL	: Düşük dansite lipoprotein
MG	: Miligram
MODY	: Gençlerin olgunluk başlangıçlı diyabeti
NGT	: Normal glikoz toleransı
OGTT	: Oral glikoz tolerans testi
PCOS	: Polikistik over sendromu
PG	: Plazma glikozu

ROC : Alıcı işlem karakteristikleri

SST : Serum ayrıştırıcı tüp

TG : Trigliserid

TURDEP : Türkiye diyabet, hipertansiyon, obezite ve endokrinolojik hastalıklar prevalans

VKI : Vücut kitle indeksi



GİRİŞ VE AMAÇ

Asprosin profibrilinin c-terminal ucundan yağ doku tarafından üretilen, yağ doku dağılımının ve kan glikoz seviyesinin düzenlenmesini sağlayan bir hormondur. İnsülin direnci olan sıçanlarda ve insanlarda plazma asprosin seviyelerinde normal popülasyona kıyasla patolojik yükseklik tespit edilmiştir(1). Glukojenik bir hormon olan asprosinin pankreasta beta hücre harabiyetini tetiklediği ve JNK (Janus kinaz yolağı) aracılığıyla karaciğerden kana glikoz salınımını uyardığı saptanmıştır(2). İnsülin direnci olan sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda asprosine karşı monoklonal antikor uygulanması sonrasında plazma glikoz seviyelerinin sabit kalmasına karşın plazma insülin seviyesinin azaldığı ve dolayısıyla insülin direncin azaldığı tespit edilmiştir(1).

Tip 2 diyabet hastalığı pankreasın beta hücreleri tarafından üretilen insülinin sekresyonunun, normal hatta normalden yüksek olması ve/veya periferik insülin kullanımında direncin varlığı sonucu oluşan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasının bozuklukları ile karakterize bir hastalıktır. Önceden diyabet tanısı almamış sağlıklı kadınlarda gebelikte ortaya çıkan glikoz metabolizma bozuklukları gestasyonel diyabetes mellitus olarak adlandırılır(3).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda 2002 yılında diyabet sıklığı %7,2'ye 2010 yılında %13,7'ye yükseldiği saptanmıştır(4, 5). Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm gebelerin %4'ünün gestasyonel diyabet tanısı aldığı görülmüştür, ancak bu oranın toplumdaki diyabet sıklığına bağlı olarak %1 ile %14 arasında değişim gösterebileceği düşünülmektedir(6).

Türk endokrinoloji ve metabolizma derneği 24-28. Haftalar arasındaki tüm gebelere oral glikoz yükleme testiyle tarama önermekte, yüksek riskli gebelere ise birinci trimester dâhil

olmak üzere tüm trimesterlarda plazma glikoz seviyesi ölçümü ile takip ve oral glikoz yükleme testi ile tarama önermektedir(7).

Gestasyonel diyabetten etkilenen çocukların hayatlarının ilerleyen dönemlerinde gestasyonel diyabetten etkilenmeyenlere göre daha yüksek VKİ, açlık plazma glikozu değeri, abdominal yağ oranı ve HOMA-IR skoruna sahip oldukları tespit edilmiştir(8).

Sonuç olarak gestasyonel diabetes mellitus fetüsü, anne sağlığını ve doğacak çocuğun ileriki hayatındaki sağlığını etkileyen bir hastalık olup erken tanınması ve komplikasyon gelişmesinin engellenmesi hayati öneme sahiptir(9). Günümüzde bu tarama ülkeler arasında farklılıklar göstermekle beraber, ülkemizde risk faktörlerine uygun olarak ogtt bazlı bir tarama programı belirlenmiştir(7).

Bozulmuş glikoz toleransı ve diabetes mellitus tanısı olan insanlarda ve sıçanlarda plazma asprosin düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak gestasyonel diabetes mellitus tanısı olan gebelerde asprosin düzeyini gestasyonel diyabet gelişme riski açısından inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada gestasyonel diabetes mellitusu olan bireylerle sağlıklı popülasyon (sağlıklı gebe ve sağlıklı kontrol grupları) arasındaki asprosin düzeyi farkları incelenmiştir. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Dahiliye, Endokrinoloji ve Obstetri polikliniklerinde gestasyonel diabetes mellitusla takip edilen veya yeni tanı alan hastalar ile aynı polikliniklerde takip edilen sağlıklı gebeler ile doğurganlık çağındaki sağlıklı kadınlar karşılaştırılmıştır. Böylelikle plazma asprosin düzeyinin gestasyonel diabetes mellitus tanılı hastalarda tanısız bir öneminin olup olmayacağı değerlendirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

DİYABETİN TANIMI VE PATOFİZYOLOJİSİ

Diyabet insülin fonksiyon ve/veya salınım defekti nedeniyle oluşan metabolik hastalıklar bütünüdür. (10). Diyabet gelişimde pankreasın Beta hücrelerinin yıkımı ve buna bağlı insülin eksiliği ile giden otoimmün hastalıklar ile var olan insülinin fonksiyon bozukluğuna bağlı görece eksikliğinin diyabete yok açtığı düşünülmektedir(11).

DİYABETİN SINIFLANDIRILMASI

Diyabet patofizyolojisine, görüldüğü popülasyona ve diğer hastalıklarla ilişkisine göre aşağıdaki genel 4 grupta incelenebilir:

1. Tip 1 diyabet (Otoimmün beta hücre yıkımına bağlı olup genelde mutlak insülin eksikliği ile seyrederek.)
2. Tip 2 diyabet (Muhtemel insülin direnci nedeniyle gelişen göreceli insülin yetersizliği ile oluştuğu düşünülmektedir.)
3. Gestasyonel Diyabet (Gebelik öncesi diyabet hastalığı bulunmayan kadınlarda gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde ortaya çıkan insülin yetersizliği durumu)
4. Diğer sebeplere bağlı diyabet örneğin: Kistik fibrozis gibi ekzokrin pankreas bozukluklarına bağlı diyabet, neonatal diyabet, MODY, kimyasal ilişkili diyabet (Steroid veya ilaç kullanımına bağlı)(12, 13).

DİYABETİN TARİHİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Diyabet uzun yıllardır bilinen ve çeşitli yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılan bir hastalıktır. Milattan önce 1500'lü yıllarda yazıldığı düşünülen papirüslerde çok susama ve

idrara çıkma şikâyetleri olan insanların çeşitli bitki özleri ile tedavi edilmeye çalışıldığı yazmaktadır(14).

Günümüzde diyabet sıklığı şehirleşme, toplumun yaşlanması ve beslenme alışkanlıklarımıza bağlı olarak gittikçe artmaktadır(15). Geçtiğimiz 3 dekatta diyabetik hastaların sayısı yaklaşık 2 katına çıkmış ve 2010 yılında yapılan bir çalışmadaki veriler ışığında yapılan projeksiyonda tüm dünyada 347 milyon diyabet hastanın bulunduğu düşünülmüştür(16). İlerleyen yıllarda Dünya üzerindeki diyabet hastalarının sayısının artışının devam edeceği ve 2030 yılında Dünya popülasyonunun %7,7'sine tekabül eden 439 milyon kişinin diyabet hastası olacağı öngörülmektedir(17).

Ülkemizde 2002 yılında yapılan TURDEP (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans) çalışmasında 20 yaş üstü toplumda diyabet sıklığı %7,2 olarak saptanmıştır(4). 2013 yılında yapılan TURDEP-2 çalışmasına göre 20 yaş üstü toplumda diyabet prevalansı %16,5 olarak saptanmış, TURDEP-1 popülasyonunda diyabet sıklığı yaklaşık 2 kat artışla %13,7'ye ulaştığı görülmüştür(5).

DIYABETİN TANI KRİTERLERİ

Diyabet tanısı konulabilmesi için aşağıda belirtilen dört kriterden herhangi birinin karşılanması gerekmektedir;

1. 2 farklı değerlendirmede en az sekiz saat açlık sonrası bakılan açlık plazma glikoz seviyesi ≥ 126 mg / dL (7,0 mmol / L) olması,
2. En az sekiz saat açlık sonrasında yapılacak olan 75 g OGTT ile 2. Saatte bakılan kan şekeri değerinin ≥ 200 mg / dL (11,1 mmol / L) olması,
3. Diyabete özgü semptomlar (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı gibi) varlığında, bakılan plazma glikoz seviyesi ≥ 200 mg / dL (11,1 mmol / L) olması,
4. Uluslararası standartlara uygun olarak yapılan hba1c ölçümü ile değerin %6,5 ve üzerinde olması(18).

DIYABETİN KOMPLİKASYONLARI

Diyabetin komplikasyonlarının patofizyolojisi net bir şekilde aydınlatılamamıştır. Ancak 4 farklı sürecin bu komplikasyonların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir:

1- Nonenzimatik glikozilasyon; çeşitli protein ve moleküllerin glikoz ile bağlanması sonucu glikolize edilmiş ürünlerin birikimine bağlı inflamatuvar süreç

2- Poliöl yolağı; hücre içi aldoz redüktaz enzim aktivitesi artışı sonucu sorbitol ve früktoz birikimine bağı vasküler geçirgenlik ve hücre çoğalmasındaki değışimler

3- Anormal mikrovasküler dolaşım; endotelin ve trombogenez artışı ile ortaya çıkan endotel hasarı ile devam eden süreç

4- Diğér faktörler; reaktif oksijen radikallerinin oluşumu ile iskemik dokulardan salgılanan doku ve endotel faktörlerinin artışı neticesinde gelişen endotel proliferasyonu

Yukarıda anlatılan nedenlere bağı gelişebilen diyabet ilişkili komplikasyonlar makrovasküler ve mikrovasküler olarak ikiye ayrılırlar(19).

Mikrovasküler Komplikasyonlar

Retinopati: Diyabet tanısı olan kişilerde körlük ihtimali diyabet tanısı olmayan kişilere göre 25 kat daha fazladır. ABD 20-74 yaş aralığındaki bireylerde görülen körlüğün en sık sebebidir. Kötü glisemik kontrol ve eşlik eden hipertansiyon ve nefropati, retinopati gelişiminde risk faktörü olarak kabul edilir.

Nefropati: Son dönem böbrek yetmezliğinin en sık sebebidir. En iyi tedavi hastanın kan şekeri, tansiyon ve lipid seviyelerinin sıkı kontrolüdür.

Nöropati: Uzun süreli diyabet hastalarının yaklaşık %50'sinde gelişme ihtimali bulunur. Nöropati gelişme ihtimali diyabetin süresi ve kan şekeri kontrolünün düzeyi ile ilişkilidir.

Makrovasküler Komplikasyonlar

Kardiyovasküler hastalıklar (Diyabetli hastalardaki en önemli mortalite ve morbidite sebebidir), serebrovasküler hastalıklar (inme, geçici iskemik atak) ve periferik damar hastalıklarıdır. Bu durumlar özellikle kardiyovasküler komplikasyonlar diyabet hastalarında ölüm sebeplerinin %70-80'ini oluşturmaktadırlar(20).

GESTASYONEL DİYABET

Gebelik öncesi diyabet tanısı olmayan kişilerde gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde ortaya çıkan karbonhidrat intoleransı gestasyonel diyabet olarak adlandırılır. GDM gebelik esnasında en sık görülen metabolik bozukluk olup sıklığı toplumdaki kadınların obezite sıklığıyla doğru orantılı olarak artmaktadır(21).

2004 yılında tüm Dünyadaki gebeliklerin ortalama %7'sine tekabül eden 200.000 GDM vakası olduğu düşünülmektedir(22). 2017 yılında ise bu oranın %14,5'e yükseldiği ve GDM ilişkili gebelik sayısının 21 milyon civarında olduğu düşünülmektedir(21).

Türkiye'de 2018 yılında yapılan TURGEP çalışmasına göre ülkemizde GDM prevalansı %16,2 olarak tespit edilmiştir(23).

Gestasyonel Diyabet Tanı Kriterleri

GDM tanısı koyabilmek için gebeliğin 24-28. Haftalarında önerilen tarama ve glikoz yükleme ile tek aşamalı glikoz yükleme testi olmak üzere iki yaklaşım vardır;

İki aşamalı test:

1. 50 gr glikoz testi: Gün içerisinde herhangi bir saatte 50 gr glikoz içeren sıvı içirildikten 1 saat sonra plazma glikoz düzeyi bakılır. Bakılan değer 140 mg/dl'ye eşit veya daha büyükse kişi GDM açısından kuşku olarak değerlendirilerek en az 8 saat açlık sonrası yapılacak 100 gr glikoz yükleme testi planlanır. Eğer 1. Saat plazma glikoz seviyesi 180 mg/dl'ye eşit veya daha büyükse hasta GDM olarak yüksek şüpheli olarak değerlendirilir ve bu kişiler GDM olarak izleme alınır.
2. 100 gr glikoz testi: 50 gr glikoz testinde kuşku olarak değerlendirilen kişilere 8 saat açlığı takiben 100 gr glikoz içeren sıvı içirilir. Glikoz içmeden önce açlık, içtikten sonra 1. 2. 3. Saat plazma kan glikoz düzeyi ölçülür. 4 değerden 2 veya daha fazla değer belirlenen eşik değer üzerinde gelirse hastaya GDM tanısı konulur. (Apg: ≥ 95 1. Saat pg: ≥ 180 2. Saat pg: ≥ 155 3. Saat pg: ≥ 140)

Tek aşamalı test:

En az 8 saatlik açlığı takiben plazma glikoz seviyesi bakılır. 75 gr glikoz içeren sıvı oral yolla verildikten sonra 1. Ve 2. Saat plazma glikoz seviyesi ölçülür. Eşik değer üzerinde bir veya daha fazla sonuç kişiye GDM tanısı koydurur. (Apg: ≥ 92 1. Saat pg: ≥ 183 2. Saat pg: ≥ 153)(7).

Gestasyonel Diyabet Tedavisi

Günümüzde GDM tanısı alan kişilerde yaşam tarzı değişikliği ve fetal iyilik hali takibinin yanı sıra, tedavide görece eksikliği olan insülinin yerine konulması, insülin sekresyonunu artırmaya yönelik oral tedaviler ve insülin direncini azaltmaya yönelik oral tedaviler kullanılabilmektedir(24).

Gestasyonel Diyabet Komplikasyonları

Gestasyonel diyabetin anne ve fetus sağığına etkileri yıllardan beri takip edilmektedir. Gebelik esnasında ve sonrasındaki uzun dönemde gelişenler olmak üzere birçok komplikasyon tespit edilmiştir. Gebelik esnasında açlık kan şekeri seviyesinin 105 mg/dl'den yüksek seyrediyor olması son trimesterde intrauterin fetal ölüm riskini artırdığı görülmüştür. Bununla beraber GDM fetal makrozomi, neonatal sarılık ve hipoglisemi gibi birçok komplikasyonla ilişkilendirilmiştir(21, 22).

Gebelik esnasında GDM tanısı alan anneler uzun dönem takip edildiğinde, gebelikte GDM tanısı alanların yüzde 10'unun doğum sonrası dönemde tip 2 diyabet tanısı aldığı ortaya çıkmıştır. Doğum sonrası yakın dönemde tip 2 DM gelişmeyen kişilerde DM gelişimi önlenmesi için bir girişim yapılmadığında (Hayat tarzı değişikliği vb.) ilerleyen 5-10 yıllık dönemde tip 2 diyabet hastası olma ihtimallerinin yüzde 20 ile 60 arasında olduğu saptanmıştır(25).

Gestasyonel diyabetten etkilenen çocuklar uzun dönem takip edildiklerinde sağlıklı popülasyona göre daha yüksek abdominal yağ oranı ve vücut kitle endeksine sahip oldukları görülmüş, aynı zamanda yapılan tetkiklerde sağlık popülasyona kıyasla açlık kan şekeri, insülin, c-peptid ve lipid değerleri yüksek saptanmıştır(8).

Gebelikte GDM tanısının erken konulmasının hidramniyoz, fetal anomaliler ve prematüre doğum gibi komplikasyonların azalmasını sağlayabileceği saptanmıştır(9).

YAĞ DOKU VE HORMONLAR

Yağ doku kahverengi ve beyaz olmak üzere ikiye ayrılır. Kahverengi yağ doku genellikle enerji dönüşümü ile ısı üretimi için kullanılırken beyaz yağ dokunun vücudumuzun işlevi için gerekli yağların depolanması işlevinin yanı sıra inflamasyon ve immünite için gerekli olan çeşitli hormonların üretildiği bir merkezdir(26, 27).

Günümüzde adipöz doku sadece yağ ve enerji deposu olarak görülmemekte, ürettiği adipokin veya adipositokin adı verilen biyoaktif hormon ve sitokinlerin tespiti ile birlikte yeni bir endokrin organ olarak değerlendirilmektedir(28). Adipokinler içerisinde ilk olarak 1994 yılında tespit edilen leptin ve sonraki yıllarda tespit edilen adiponektinin obezite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir(28, 29).

Adipokinlerin obezite gelişiminde ve insülin direnci, kronik inflamasyon ile hipertansiyon gibi obezite ilişkili metabolik problemlerde rol oynadığı düşünülmektedir(30).

Asprosin

2016 yılında Romere ve ark. tarafından bulunan ve insülin direnci ile ilişkilendirilen adipokine asprosin adı verilmiştir. Asprosin molekülünün FNB-1 (Fibrillin-1) geni tarafından kodlanan profibrilinin c-terminal ucunun ayrılması ile oluştuğu tespit edilmiştir. Siklik adenozin monofosfatı (cAMP) ikinci haberci olarak kullanarak açlık durumunda karaciğerden glikoz üretimini uyardığı saptanmıştır(1).

Dolaşımdaki asprosin moleküllerinin kan-beyin bariyerini geçerek cAMP yolağı vasıtasıyla iştah artırıcı sinir hücrelerini uyardığı tespit edilmiştir. Bu hücrelerin uyarımı iştah artışı, yağ doku artışı ve kilo alımı ile sonuçlanmaktadır(31).

Wang ve ark. tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmada bozulmuş glikoz regülasyonu olan (HOMA-IR skoru yüksek olan insülin direnci yüksek kişiler) ve tip 2 diyabet tanılı hastalarda sağlıklı bireylere oranla dolaşımda artmış asprosin seviyelerine rastlanmıştır(32). Yapılan başka bir çalışmada insülin direnci ve PCOS (Polikistik over sendromu) tanılı kadınlarda plazma asprosin seviyelerinin sağlıklı gruba kıyasla artmış olduğu gösterilmiştir(33).

Yapılan bir başka çalışmada ise gestasyonel diyabet, preeklamsi ve eklamsi tanılı kadınlarda periferik dolaşımdan alınan kanda ve umbilikal kord kanında asprosin seviyeleri çalışılmış ve sağlıklı gebelik yaşayanlara göre komplike gebelik yaşayanlarda asprosin seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir(34).

GEREÇ VE YÖNTEM

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonu'nun 30.09.2019 tarihli 2019/368 numaralı etik kurul onayı ile çalışmaya başlanmıştır (Ek-1).

Çalışmamıza 01.10.2019-15.11.2020 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ile Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniklerine başvuran 18 yaş ve üzeri, çalışmaya dâhil olmadan önce onamları alınan, hiçbir kronik hastalığı olmayan gebeler ile bilinen kronik hastalıkları olmayıp gebelik takiplerinde gestasyonel diyabet tanısı almış gebeler ve genel dahiliye polikliniğine rutin tarama amaçlı başvuran sağlıklı kişiler dâhil edildi. 18 yaş altındaki bireyler, emzirme döneminde olanlar, sigara kullanımı olanlar, gebelik öncesi diyabet tanısı olan kişiler ve akut veya kronik hastalıkları bulunan kişiler çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Katılımcılar kontrol, normal glikoz toleransına sahip gebeler ve gestasyonel diyabetli gebeler olarak 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubu için 18 yaş üzeri bilinen kronik hastalığı olmayıp rutin kontrol amaçlı hastanemize başvuran, hâlihazırda gebelik ve emzirme durumu olmayan özgeçmişinde gestasyonel diyabet öyküsü olmayan 30 sağlıklı kişi seçildi. NGT grubuna 18 yaş üzeri gebelerden GDM ve diyabet tanısı olmayan, ek kronik hastalığı bulunmayan yapılan tetkiklerinde ve OGTT taramasında kan şekerleri regüle seyreden 30 sağlıklı gebe seçildi. GDM grubu için 18 yaş üzeri bilinen kronik hastalık öyküsü gebelik öncesi diyabet öyküsü olmayan OGTT sonucunda gestasyonel diyabet tanısı almış 33 gebe seçildi.

Katılımcıların hepsinden en az sekiz saatlik açlık süresini müteakip serum sodyum, potasyum, klor, kreatinin, üre, kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL kolesterol, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, insülin, c-peptid, açlık plazma glikoz düzeyi ve

glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyi ölçümleri istendi ve analizleri Trakya Üniversitesi Biyokimya laboratuvarında yapıldı.

Katılımcılardan hastanemize ilk başvuru anlarında rutin bakılan parametrelere ek olarak serum asprosin seviyesi ölçümü amacıyla Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez laboratuvar kan alma ünitesinde yaklaşık 10 cc kan alınarak SST jelli tüpe konulmuş, biyokimya laboratuvarında +4 derecede 1000 devirde 15 dakika santrifüj edildikten sonra plazma kısmı eppendorf tüplerine ayrılmış ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları servisinde bulunan -80°C soğutucuda çalışma gününe kadar saklanmıştır.

Asprosin ölçümü için Bioassay Technology Laboratory şirketi tarafından üretilen asprosin sandviç ELISA kiti kullanılmış, kit temin edildikten sonra çalışma gününe kadar +4 derece dolapta saklanmıştır. Çalışılan kitin sensitivitesi 0,23 ng/ml olup standart eğri aralığı 0.5ng/ml-100ng/ml olarak belirtilmiştir. Intra assay CV değeri <8 inter assay CV değeri >10% olarak belirtilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

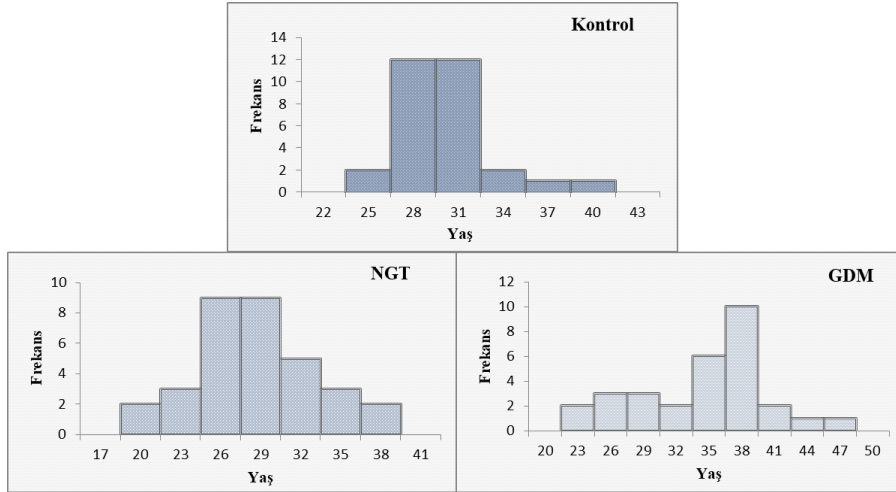
Sürekli değişkenler için normallik koşulu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Üç veya daha fazla grubun verileri, normal dağılım gösterdiğinde tek yönlü varyans analizi (Post-Hoc: Tukey ve Tamhane T2 testleri), normal dağılım göstermediğinde Kruskal Wallis testi (Post-Hoc: Dunn-Bonferroni test) kullanılarak karşılaştırıldı. İki sürekli değişken arasındaki ilişki Spearman'ın sıralama korelasyon katsayısı ile incelendi. Eşik değerin belirlenmesinde ROC analizi uygulandı. Duyarlılık, seçicilik, pozitif kestirim değeri ve negatif kestirim değeri ölçüleri hesaplandı. Sürekli veriler ortalama ve standart sapma ($\text{ort} \pm \text{ss}$), medyan, minimum ve maksimum değer (med (min-max)) ile özetlendi. Analizler, istatistiksel yazılım SPSS versiyon 23 (SPSS Inc., Armonk, NY) ile gerçekleştirildi. ROC analizi için R (versiyon 4.1.0) programı pROC (versiyon 1.17.0.1) paketi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji, İç Hastalıkları ile Kadın hastalıkları ve Doğum Bölümlerine 01.10.2019-15.11.2020 tarihleri arasında başvuran kişilerden çalışma kriterlerine uyanlar çalışmaya dâhil edildi. Çalışmada 33'ü normal glikoz toleransı olan sağlıklı gebe kadın (NGT grubu), 30'u gestasyonel diyabetli gebe kadın (GDM grubu) ve 30'u gönüllü olarak çalışmaya katılan sağlıklı kadın (Kontrol grubu) olmak üzere toplamda 93 kişi yer aldı.

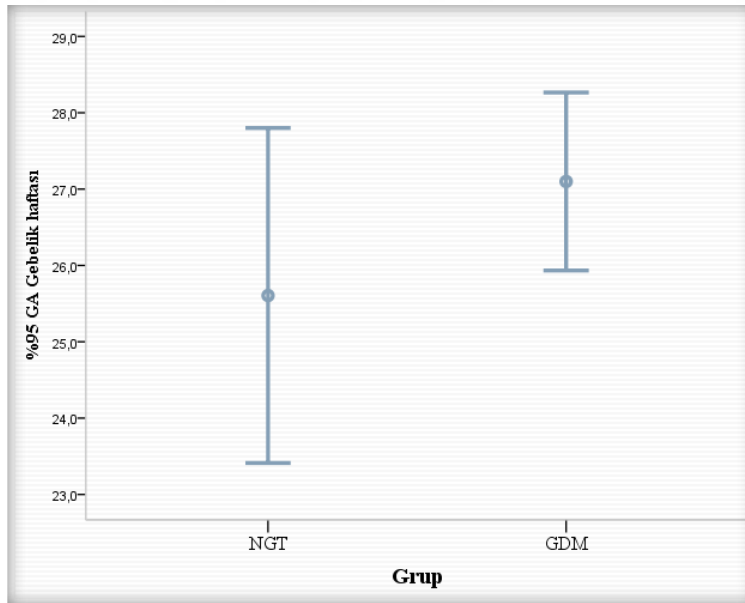
Kontrol grubunda bulunan sağlıklı kadınların yaş ortalaması $29\pm3,9$ (medyan, min-maks: 29, 25-39) olarak saptandı. Normal glikoz toleransı olan sağlıklı gebe kadınların yaş ortalaması $27,6\pm4,6$ (medyan, min-maks: 28, 18-38) ve gestasyonel diyabetli gebe kadınların yaş ortalaması $33,6\pm5,6$ (medyan, min-maks: 34, 23-45) olarak saptandı.

Yapılan incelemede, gestasyonel diyabetli gebe kadınların kontrol grubundan ($p=0,008$) ve normal glikoz toleransına sahip gebelerden ($p<0,001$) yaşça daha büyük oldukları görüldü. Kontrol grubu ve normal glikoz toleransına sahip gebe grubunun yaşları arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,858$). Hastaların gruplara göre yaş dağılımları Şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil 1. Gruplara göre bireylerin yaşları dağılımı

Çalışmada yer alan gebe kadınların gebelik haftaları incelendiğinde gebelik haftaları açısından diyabeti olmayan grup ($25,6 \pm 6,2$) ve gestasyonel diyabetli grup ($27,1 \pm 3,1$) arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,226$). Grupların gebelik haftalarına ilişkin hata çubukları grafiği Şekil 2’de gösterilmektedir.



Şekil 2. NGT ve GDM gruplarında gebelik haftasına ilişkin hata çubukları grafiği

Tablo 1. Çalışma gruplarına ait laboratuvar değerlerinin incelemesi

	Toplam (n=93) Ortalama ±SD Median (min-max)	Kontrol (n=30) Ortalama ±SD Median (min-max)	NGT (n=33) Ortalama ±SD Median (min-max)	GDM (n=30) Ortalama ±SD Median (min-max)
WBC (10 ³ /uL)	9027±2476,5 8800 (4900-16900)	6783,7±1158,4 6650 (4900-10300)	10072,7±2275,2 9700 (6000-16900)	10120±2171,8 10050 (6500-14800)
HB (g/dl)	12,2±1,1 12 (9,7-14,7)	13,2±0,8 13,2 (11,1-14,7)	11,8±0,9 11,8 (9,7-13,3)	11,7±0,9 11,8 (8,9-13,3)
Plt (10 ³ /uL)	229774,2±63783,6 227000 (21000-436000)	248233,3±44931,9 248000 (164000-359000)	222242,4±74325,7 222000 (80000-436000)	219600±65327,6 216500 (21000-355000)
AKŞ (mg/dl)	89,6±12 89 (62-134)	89,4±7,2 90,5 (71-103)	84,7±9 84 (62-101)	95,4±16 91,5 (63-134)
HbA1c (%) ^a	5,3±0,5 5,2 (4,3-8,2)	5,1±0,3 5,2 (4,4-5,6)	5,1±0,4 5 (4,6-6,2)	5,6±0,7 5,5 (4,3-8,2)
Üre (mg/dl)	17,7±5,7 17 (6-35)	22,9±4,5 22 (16-35)	15,5±3,7 15 (10-25)	15±5 14 (6-26)
Kreatinin (mg/dl)	0,5±0,1 0,49 (0,28-0,86)	0,62±0,1 0,62 (0,42-0,86)	0,46±0,1 0,45 (0,28-0,69)	0,43±0,1 0,41 (0,28-0,61)
Na (nmol/L)	137,9±1,6 138 (135-142)	138,8±1,5 139 (137-142)	137,4±1,4 137 (135-140)	137,7±1,4 138 (135-141)
K (nmol/L)	4,2±0,3 4,2 (3,6-4,8)	4,3±0,2 4,3 (3,8-4,8)	4±0,3 4,1 (3,6-4,5)	4,2±0,3 4,2 (3,6-4,7)
CL (nmol/L)	104,5±1,9 105 (99-109)	104,9±1,9 105 (101-108)	104,3±2,1 105 (99-109)	104,2±1,7 104 (101-107)
ALT (U/L)	13,1±7,3 11 (4-45)	13,4±7,2 11 (4-41)	11,8±4,6 11 (5-22)	14,1±9,6 10,5 (5-45)

Tablo 1. Devamı Çalışma gruplarına ait laboratuvar değerlerinin incelemesi

	Toplam (n=93)	Kontrol (n=30)	NGT (n=33)	GDM (n=30)
AST (U/L)	16,9±5 16 (8-33)	18,5±4,9 18 (8-33)	15,8±3,5 15 (8-24)	16,6±6 15 (8-31)
Trigliserid (mg/dl)	183,7±105,7 183 (40-539)	74,5±29 71,5 (40-167)	214,7±73 206 (42-358)	258,6±97,3 244,5 (117-539)
Kolesterol (mg/dl)	217,8±50,8 215 (93-356)	175,3±34,9 172,5 (93-243)	235,2±48,9 237 (146-342)	241,1±39,3 236,5 (171-356)
LDL (mg/dl)	141,2±37,5 137 (35-246)	110,7±26,4 107,5 (35-163)	151±32,5 151 (91-220)	160,8±33,6 156,5 (109-246)
HDL (mg/dl)	63,2±11,5 62 (41-93)	59,8±11,5 57,5 (41-85)	67,2±11,3 64 (47-91)	62,2±10,6 62,5 (45-93)
HOMA-IR	3,417±3,4 2,342 (0,358-24,265)	1,389±0,6 1,359 (0,358-2,857)	2,714±1,8 2,285 (0,726-7,812)	6,219±4,4 4,749 (2,468-24,265)
İnsülin (uIU/ml)	18,4±15,2 11,9 (1,58-62,16)	6,3±2,4 6,3 (1,58-12,9)	13,2±8,2 10,5 (3,84-32,44)	36,2±12,1 35,8 (14,56-62,16)
C-PEPTİD (ng/ml)	2,8±1,7 2,3 (0,81-8,64)	1,6±0,4 1,5 (0,93-2,77)	3,1±1,8 2,4 (0,81-7,62)	3,6±1,7 3,2 (1,45-8,64)
Asprosin (ng/ml)	26,213±14,6 20,462 (8,146-59,503)	13,1±2,9 13,4 (8,146-17,465)	21,8±7,8 20,5 (10,318-42,334)	44,2±8,4 42,8 (29,071-59,503)

Veriler, ortalama ± standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) değerleri ile özetlendi.

Kruskal Wallis testi, *: Tek yönlü varyans analizi.

NGT için n=32, GDM için n=29.

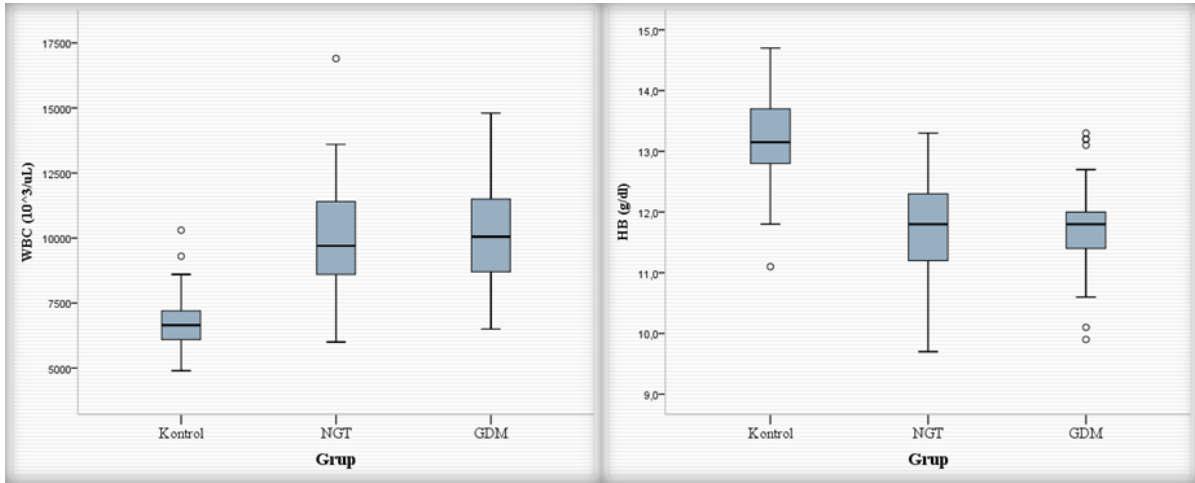
WBC: Lökosit sayısı, **HB:** Hemoglobin, **PLT:** Trombosit, **AKŞ:** Açlık kan şekeri, **HbA1c:** Glikolize hemoglobin, **NA:** Sodyum, **K:** Potasyum, **Cl:** Klor, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein, **HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein, **HOMA-IR, C-PEPTİD.**

Çalışma grupları arasında yapılan çoklu karşılaştırma sonuçları ise Tablo 2’de gösterildi.

Tablo 2. Çoklu karşılaştırma sonuçları

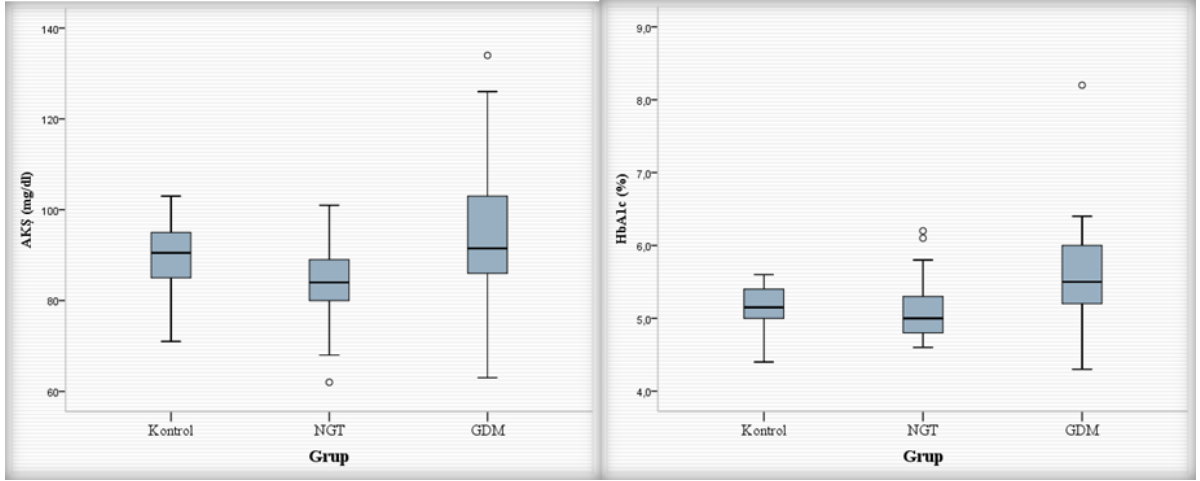
	Grup karşılaştırmaları		
	Kontrol – NGT p	Kontrol – GDM p	NGT – GDM p
WBC (10 ³ /uL)	<0,001	<0,001	1,000
HB (g/dl)	<0,001	<0,001	0,995
AKŞ (mg/dl)	0,073	0,186	0,007
HbA1c (%)	1,000	0,019	0,001
Üre (mg/dl)	<0,001	<0,001	1,000
Kreatinin (mg/dl)	<0,001	<0,001	0,285
Na (nmol/L)	0,004	0,050	1,000
K (nmol/L)	0,007	0,247	0,307
TG (mg/dl)	<0,001	<0,001	0,540
Kolesterol (mg/dl)	<0,001	<0,001	0,844
LDL (mg/dl)	<0,001	<0,001	0,428
HDL (mg/dl)	0,028	0,676	0,193
HOMA-IR	0,005	<0,001	<0,001
İnsülin (uIU/ml)	0,013	<0,001	<0,001
C-PEPTİD (ng/ml)	0,001	<0,001	0,232
Asprosin (ng/ml)	0,001	<0,001	<0,001

Beyaz küre sayısı ve hemoglobin değerleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, kontrol grubuna göre normal glikoz toleransı olan sağlıklı gebelerde ve gestasyonel diyabetli gebelerde beyaz küre sayısının daha yüksek, hemoglobin değerinin ise daha düşük olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Normal glikoz toleransına sahip gebelerle gestasyonel diyabetli gebeler arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Çalışma gruplarının beyaz küre sayısına ve hemoglobin değerlerine ilişkin kutu grafikleri Şekil 3'te gösterildi.



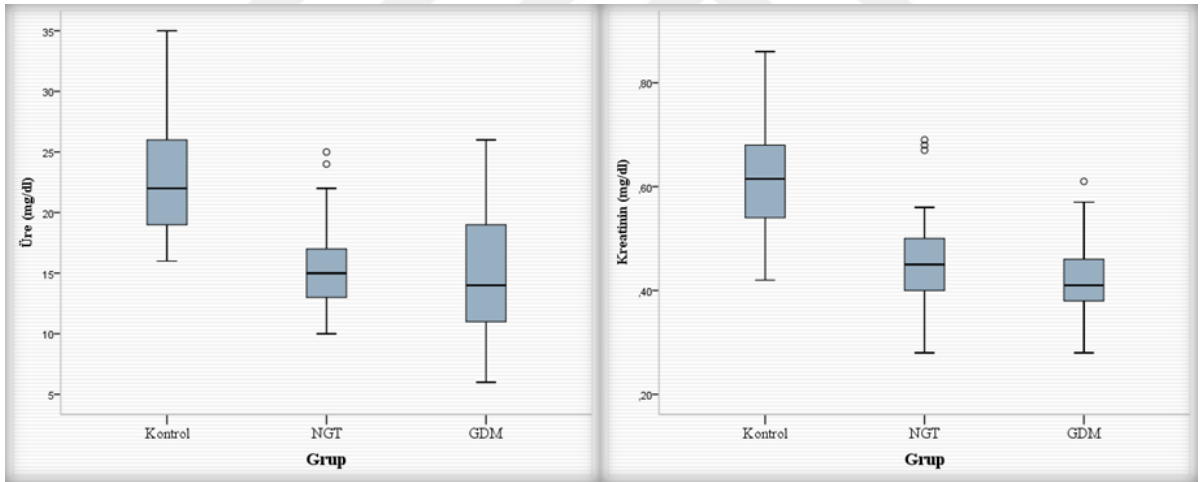
Şekil 3. Gruplara göre WBC (10³/uL) ve HB (g/dl) değerleri dağılımı

Açlık kan şekeri düzeyleri incelendiğinde gestasyonel diyabetli gebelerin sağlıklı gebelere göre anlamlı derecede daha yüksek açlık kan şekeri değerlerine sahip oldukları görüldü (NGT-GDM: $p=0,007$). Glikolize hemoglobin değerleri, gestasyonel diyabetli gebelerde kontrol grubuna ve normal glikoz toleransına sahip sağlıklı gebelere göre anlamlı derecede yüksek bulundu (Kontrol-GDM: $p=0,019$, NGT-GDM: $p=0,001$). Şekil 4'te grupların açlık kan şekeri düzeyine ve glikolize hemoglobin değerlerine ait kutu grafikleri gösterildi.



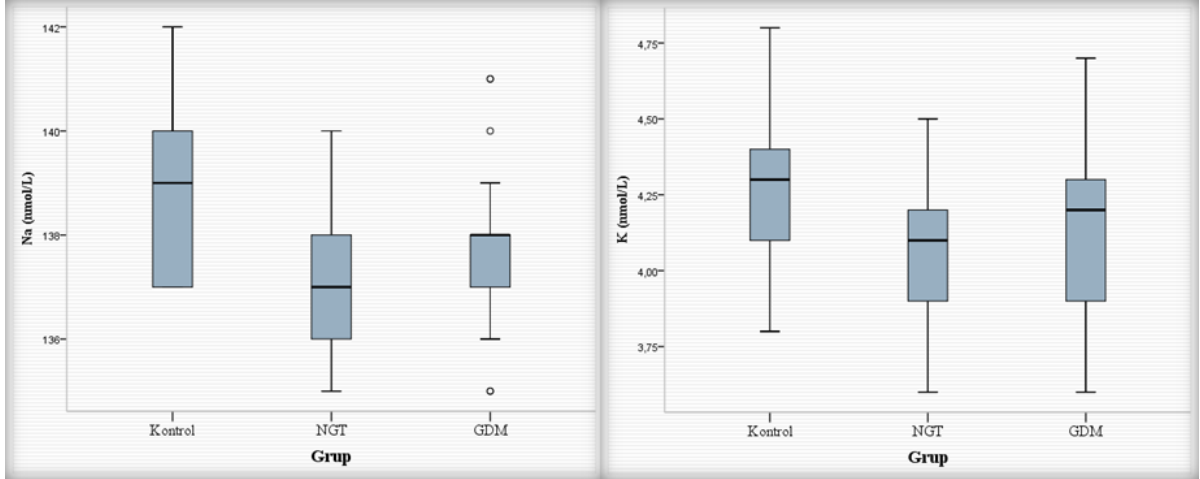
Şekil 4. Gruplara göre AKŞ (mg/dl) ve HbA1c (%) değerleri dağılımı

Çalışma gruplarına göre böbrek fonksiyon testleri (üre ve kreatinin) incelendiğinde, normal glikoz toleransına sahip gebelerde ve gestasyonel diyabetli gebelerde kontrol grubuna göre daha düşük değerlerin elde edildiği görüldü ($p<0,001$) (Şekil 5).



Şekil 5. Gruplara göre Üre (mg/dl) ve Kreatinin (mg/dl) değerleri dağılımı

Elektrolit düzeyleri ele alındığında, sodyum düzeylerinin kontrol grubuyla kıyaslandığında normal glikoz toleransına sahip gebelerde ve yine kontrol grubuyla kıyaslandığında gestasyonel diyabetli gebelerde daha düşük olduğu saptandı (Kontrol-NGT: $p=0,004$, Kontrol-GDM: $p=0,050$). Potasyum düzeylerinin kontrol grubuyla kıyaslandığında normal glikoz toleransına sahip gebelerde daha düşük olduğu saptandı, gestasyonel diyabetli gebelerle kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Kontrol-NGT: $p=0,007$, kontrol-GDM $p=0,247$) (Şekil 6).



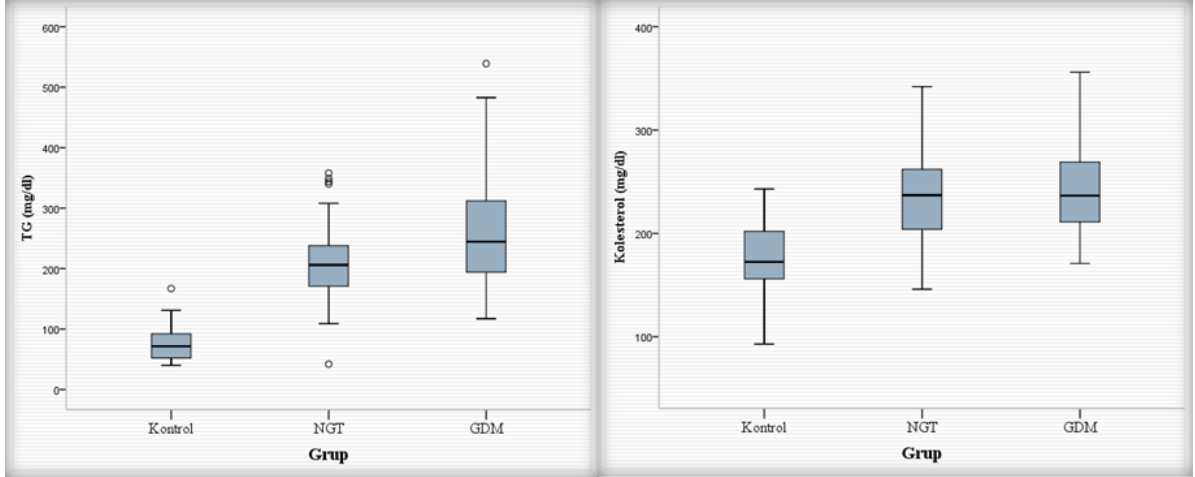
Şekil 6. Gruplara göre Na (nmol/L) ve K (nmol/L) değerleri dağılımı

Klor düzeyi açısından çalışma grupları arasında anlamlı fark tespit edilmedi (Tüm grupların karşılaştırmalarında $p=0,393$). Transaminaz (ALT, AST) değerleri açısından yapılan analiz sonucunda anlamlı fark saptanmadı. Tüm grupların karşılaştırmalarında ALT için p değerleri: 0,715, AST için p değerleri 0,051 olarak saptandı.

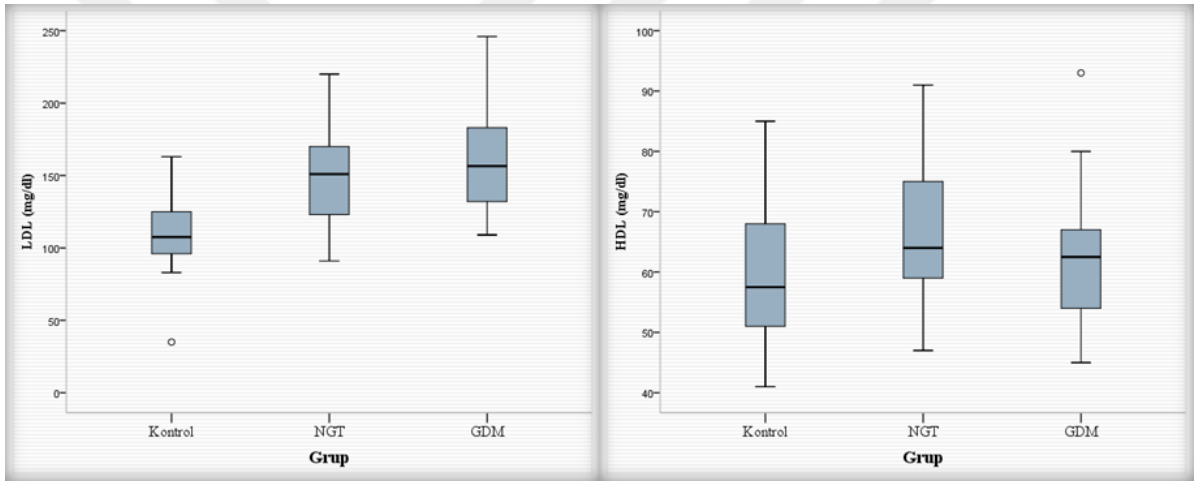
Çalışmada, kontrol grubuna göre normal glikoz toleransına sahip gebelerde ve gestasyonel diyabetli gebelerde daha yüksek trigliserid, kolesterol ve LDL düzeyleri elde edildi (Kontrol-NGT $p<0,001$ ve kontrol-GDM $p<0,001$). Normal glikoz toleransına sahip gebelerle gestasyonel diyabeti olan gebeler karşılaştırıldığında trigliserid, kolesterol ve HDL düzeyleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi (NGT-GDM kıyaslamalarında trigliserid için $p=0,540$ kolesterol için $p=0,844$ LDL için $p=0,428$)

HDL düzeyi açısından yapılan incelemede ise kontrol grubuna göre normal glikoz toleransına sahip gebelerde HDL düzeyinin daha yüksek olduğu görüldü (Kontrol-NGT: $p=0,028$). Kontrol grubu ve gestasyonel diyabetli gebeler arasında ve normal glikoz toleransına sahip gebelerle gestasyonel diyabetli gebeler arasında HDL düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Kontrol-GDM $p=0,676$ NGT-GDM $p=0,193$).

Grupların trigliserid ve kolesterol düzeylerinin kutu grafikleri Şekil 7’de, LDL ve HDL düzeylerinin kutu grafikleri ise Şekil 8’de gösterildi.



Şekil 7. Gruplara göre TG (mg/dl) ve Kolesterol (mg/dl) düzeyleri dağılımı



Şekil 8. Gruplara göre LDL (mg/dl) ve HDL (mg/dl) düzeyleri dağılımı

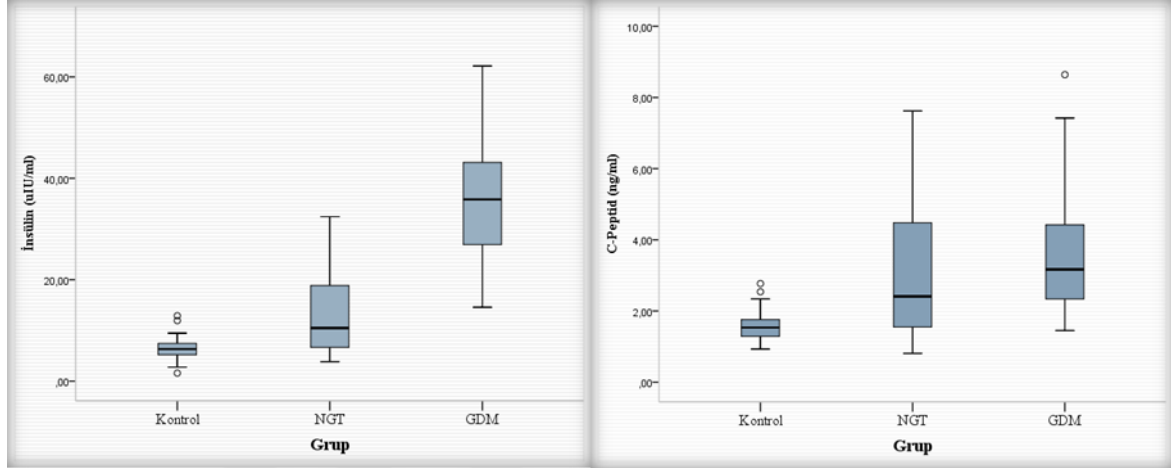
Kontrol grubuna göre normal glikoz toleransı olan gebelerde ve kontrol grubuna göre gestasyonel diyabetli gebelerde daha yüksek insülin, HOMA-IR ve asprosin düzeyleri saptandı (Kontrol-NGT: HOMA-IR; $p=0,005$, insülin; $p=0,013$, asprosin; $p=0,001$, Kontrol-GDM HOMA-IR; $p=0,001$, insülin; $p=0,001$, asprosin; $p=0,001$).

Normal glikoz toleransına sahip gebelerle gestasyonel diyabeti olan gebeler karşılaştırıldığında gestasyonel diyabetli gebelerde normal glikoz toleransına sahip gebelere kıyasla daha yüksek HOMA-IR, insülin ve asprosin seviyeleri tespit edildi (HOMA-IR; $p=0,001$, insülin; $p=0,001$, asprosin; $p=0,001$).

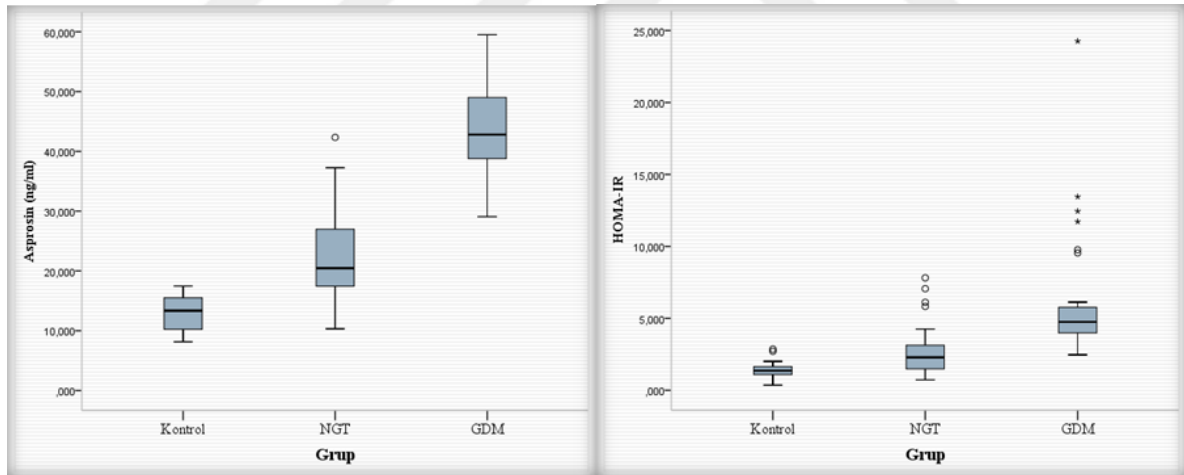
C-Peptid değerleri ise kontrol grubuna göre normal glikoz toleransına sahip gebelerde ve gestasyonel diyabetli gebelerde daha yüksek ölçüldü (Kontrol-NGT: $p=0,001$, Kontrol-

GDM: $p<0,001$). Normal glikoz toleransına sahip gebelerle gestasyonel diyabeti olan gebeler arasında C-peptid değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (NGT-GDM $p=0,232$).

Grupların insülin ve C-Peptid değerlerinin kutu grafikleri Şekil 9’da Asprosin ve HOMA-IR değerlerinin kutu grafikleri ise Şekil 10’da gösterildi.



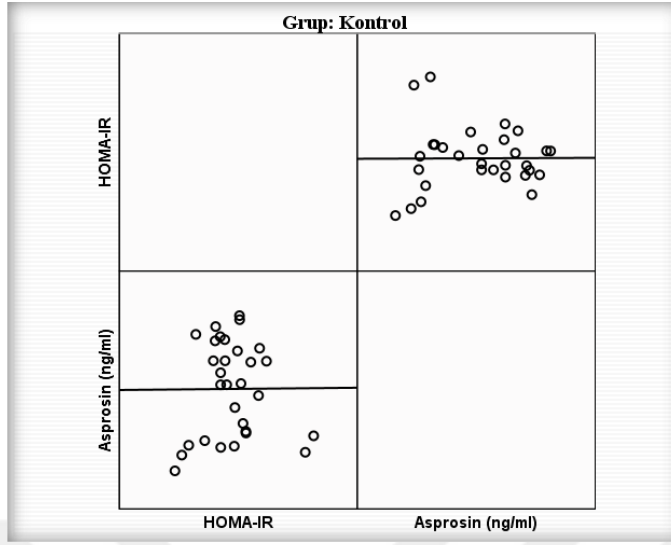
Şekil 9. Gruplara göre İnsülin (uIU/ml) ve C-Peptid (ng/ml) düzeyleri dağılımı



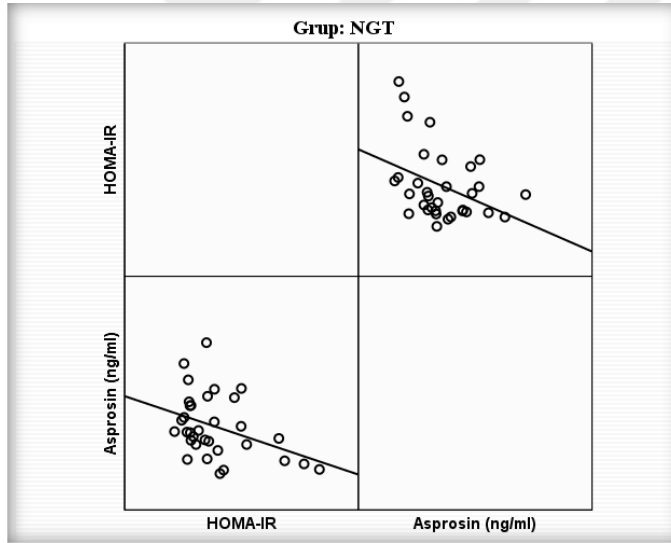
Şekil 10. Gruplara göre Asprosin (uIU/ml) ve HOMA-IR düzeyleri dağılımı

ASPROSİN DÜZEYİ VE HOMA-IR DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ ANALİZİ

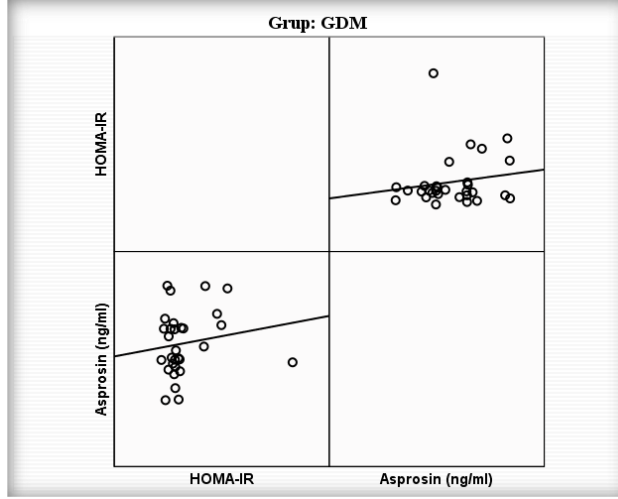
Her bir çalışma grubunda, asprosin düzeyi ile HOMA-IR düzeyi arasındaki doğrusal ilişki incelendi. Yapılan incelemede, normal glikoz toleransı olan sağlıklı gebe grubunda asprosin düzeyi ile HOMA-IR düzeyi arasında negatif yönlü zayıf doğrusal ilişki tespit edildi ($r=-0,398$, $p=0,022$, Şekil 12). Sağlıklı kadınlarda ve gestasyonel diyabetli gebe kadınlarda anlamlı doğrusal ilişki saptanmadı (Sağlıklı kontrol; $r=0,016$ $p=0,932$ Şekil 11, Gestasyonel diyabetli gebeler $r=0,123$ $p=0,517$ Şekil 13).



Şekil 11. Kontrol grubunda Asprosin ve HOMA-IR düzeylerine ilişkin saçılım grafiği



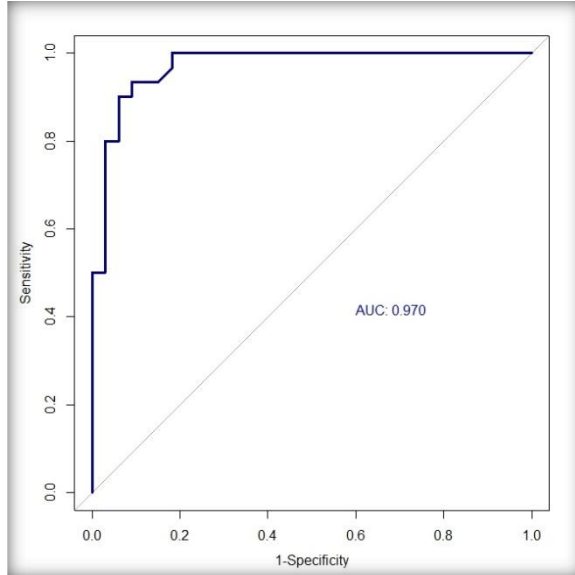
Şekil 12. Normal glikoz toleransı olan sağlıklı gebe (NGT) grubunda Asprosin ve HOMA-IR düzeylerine ilişkin saçılım grafiği



Şekil 13. Gestasyonel diyabetli gebe grubunda Asprosin ve HOMA-IR düzeylerine ilişkin saçılım grafiği

ASPROSİN DÜZEYİNE İLİŞKİN ROC ANALİZİ

Gebelerde gestasyonel diyabetin tespiti için asprosin düzeyi üzerinde yapılan incelemede, eğri altında kalan alan 0,970 bulunurken >31,709 ng/ml olarak belirlenen eşik değeri için duyarlılık %93,3, seçicilik %90,9, pozitif kestirim değeri %90,3 ve negatif kestirim değeri %93,75 olarak hesaplandı ($p < 0,001$, Şekil 14).



Şekil 14. Gebelerde asprosin düzeyine ilişkin Roc eğrisi

TARTIŞMA VE SONUÇ

Diyabetes mellitus sıklığı gün geçtikçe artan dünyadaki ölümlerin en sık 10 sebebi içerisinde yer alan bir hastalıktır. Ülkelerin sağlık sistemine ve ekonomik gelişimine büyük zararlar vermektedir(35). Gestasyonel diyabet de aynı şekilde tüm dünyada ve ülkemizde sıklığı artan bir hastalıktır(23, 35).

Gestasyonel diyabetin doğumdan sonra genelde kendiliğinden düzelme eğilimi olsa bile annede ve fetüste uzun vadede tip 2 diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalık risklerini artırdığı bilinmektedir(36).

Gestasyonel diyabetin tek başına bilinen bir sebebi olmamakla birlikte ileri yaş, obezite, ailede veya kişinin geçmişinde gestasyonel diyabet öyküsü gibi faktörlerin riski artırdığı bilinmektedir(36). Çalışmamızda gestasyonel diyabetli gebelerin diğer gruplara göre anlamlı bir şekilde daha ileri yaşta olduklarını tespit ettik (NGT-GDM $p=0,008$).

Gestasyonel diyabetle hiperlipidemi (Trigliserid, kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri) ilişkisini inceleyecek olursak; Ryckman KK. ve ark.'nın gestasyonel diyabetle hiperlipidemi ilişkisini araştırdığı meta analiz sonuçlarına göre GDM grubunda NGT grubuna kıyasla daha yüksek trigliserid seviyeleri (AOF 30.9, 95% güven aralığı [95% GA] 25.4–36.4) tespit edilmiştir. Gruplar arasında HDL düzeyleri karşılaştırıldığında ikinci ve üçüncü trimesterdaki gestasyonel diyabetli gebelerde normal glikoz toleransı olan gebelere kıyasla daha düşük HDL düzeyleri ölçülmüştür (2. Trimester için AOF –4,6, 95% GA –6,2 ile –3,1 3. Trimester için AOF –4,1, 95% CI –6,5 ile –1,7). Kolesterol ve LDL düzeyleri açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir (37).

Wang J. ve ark. tarafından yapılan 1283 sağlıklı gebe ile 300 gestasyonel diyabetli gebenin karşılaştırıldığı çalışmada gestasyonel diyabeti olan grupta normal glikoz toleransına

sahip gebelere kıyasla daha yüksek trigliserid ve daha düşük HDL değerleri tespit edilmiş($p<0.001$), kolesterol ve LDL düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir(38). Bizim çalışmamızda ise literatürle benzer olarak NGT ve GDM grupları arasında kolesterol ve LDL düzeyleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi (Kolesterol için NGT-GDM $p=0.844$ LDL için NGT-GDM $p=0.428$). Literatürden farklı olarak HDL ve trigliserid düzeyleri normal glikoz toleransına sahip gebelerle gestasyonel diyabetli gebeler arasında anlamlı bir fark saptanmadı (HDL için NGT-GDM $p=0.193$ Trigliserid için NGT-GDM $p=0.540$).

Gestasyonel diyabet tüm gebeliklerin yaklaşık yüzde 7'sinde tespit edilen (oranı %1-14 arasında değişmekte) gebelik esnasında ve sonrasında anne ve fetus açısından birçok risk faktörü barındıran bir durumdur(39). Gestasyonel diyabetin patogeneğinde gebelikte oluşan yağ doku ve iskelet kası sistemindeki insülin sinyal yollarındaki anormal değişiklikler ve buna bağlı gelişen aşırı insülin direncinin yer aldığı düşünülmektedir(40). Gestasyonel diyabet ikinci trimesterde yapılan ogtt ile tanı konulmaktadır ancak oluşabilecek risklerin en aza indirmek için ikinci trimester öncesinde risk altındaki gebelerin tespiti ve yakın takibinin fayda sağlayacağı düşünülmektedir(41). Günümüzde insülin direncini ölçmenin yaygın kullanılan metotlarından biri HOMA-IR skorlamasıdır(42). İlk trimesterde yapılacak HOMA-IR ölçümünün GDM açısından prediktif bir taşıyabileceği tespit edilmiştir(39).

Literatürde yer alan HOMA-IR ile gebelik üzerine yapılan bazı çalışmaları değerlendirecek olursak; Maeda ve ark. 2005 yılında yaptıkları çalışmada normal vücut kitle indeksine sahip normal glikoz toleransına sahip gebeler, vücut kitle indeksi normalin üstünde olan normal glikoz toleransına sahip gebeler ve gestasyonel diyabetli gebeler arasında HOMA-IR skoru açısından karşılaştırma yapılmış, HOMA-IR skoru obez NGT grubu ve GDM grubunda normal vücut kitle indeksine sahip NGT grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiş($p<0.01$) ancak GDM grubu ile obez NGT grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir($p>0.05$)(43).

Sonagra A. ve ark. yaptığı çalışmaya göre gebeliklerinin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde olan normal glikoz toleransına sahip gebelerin sağlıklı kadınlara göre daha yüksek HOMA-IR skoruna sahip oldukları saptanmıştır (2. Trimester için $p<0.05$ 3. Trimester için $p<0.001$)(44). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer olarak NGT ve GDM gruplarında sağlıklı kontrole kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek HOMA-IR değerleri ölçülmüştür (Kontrol-NGT $p=0.005$ Kontrol-GDM $p<0.001$).

Gebelik sürecinde insülin düzeyinin arttığı bilinen bir gerçektir. İnsülin artışının gebelikte gerçekleşen anabolik süreci desteklediği düşünülmektedir(45). Skyler J ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada insülin düzeylerinin sağlıklı gebelik ve gestasyonel diyabetli gebelik sürecinde arttığı tespit edilmiştir(46). Yapmış olduğumuz çalışmada da literatürle benzer olarak NGT ve GDM gruplarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla insülin seviyelerinin daha yüksek olduğunu tespit ettik (NGT-kontrol $p=0.013$ GDM-kontrol $p<0.001$)

C peptid vücutta insülin üretimi esnasında proinsülinde üretilip pankreatik beta hücreler tarafından insülinle eş zamanlı salgılanan bir hormondur(47). İlk tanımlandığında inaktif bir hormon olarak değerlendirilmiş sadece tanı amaçlı kullanılmış olmasına rağmen günümüzde kalsiyum ilişkili hücre içi sinyal yollarını aktive ederek vasküler ve endotelial fonksiyonları düzenlediği düşünülmektedir(48, 49).

Lui D. Ve ark. tarafından yapılan çalışmada C-peptid seviyelerinin gestasyonel diyabetli gebelerde ve bozulmuş glikoz toleransı olan gebelerde normal glikoz toleransına sahip gebelere kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir($p<0.01$)(50). C-peptid düzeylerinin kıyaslandığı başka bir çalışmada ise bozulmuş glikoz toleransı olan gebelerde gestasyonel diyabetli gebelere göre anlamlı bir şekilde daha yüksek C-peptid seviyelerinin olduğu($p<0.05$) ancak gestasyonel diyabetli gebelerle normal glikoz toleransına sahip gebeler karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir(51). Bizim çalışmamızdaki C-peptid düzeyleri karşılaştırıldığında normal glikoz toleransına sahip gebelerle gestasyonel diyabetli gebeler arasında C-peptid düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilememiştir($p=0.232$). Kontrol grubuyla yapılan kıyaslamada ise gestasyonel diyabetli gebelerde ve normal glikoz toleransına sahip gebelerde literatürle uyumlu bir şekilde kontrol grubuna göre artmış C-peptid değerleri tespit edilmiştir (Kontrol-NGT $p=0.001$ Kontrol-GDM $p<0.001$).

Asprosin 2016 yılında Romere ve ark. tarafından literatüre kazandırılan bir hormondur. Asprosinin beyaz yağ doku tarafından profibrilinin c-terminal ucundan üretilerek dolaşıma verildiği düşünülmektedir. Açlık durumunda salgılanan asprosinin karaciğerden glikoz çıkışına sebebiyet vererek kan şekeri düzenlenmesinde ve insülin direncinde rol oynadığı tespit edilmiştir(1). Asprosinin pankreatik beta hücrelerinden insülin salgılanmasını engellediği saptanmıştır(2).

Asprosinin kan-beyin bariyerini geçerek beyinde cAMP yolağı üzerinden iştahı artırdığı ve buna bağlı olarak vücuttaki yağ doku miktarını ve vücut ağırlığını artırdığı saptanmıştır. Obez sıçanlarda yapılan deneylerde sağlıklı sıçan grubuna göre artmış asprosin seviyeleri tespit edilmiş, asprosin monoklonal antikoru ile asprosin seviyeleri düşürüldüğünde farelerin kilo

verdikleri ve glisemik indekslerinde düzelme olduğu tespit edilmiştir(31). İnsanlarda yapılan çalışmalarda da sıçan deneyleri ile paralel olarak tip 2 dm tanılı kişilerde sağlıklı kontrol grubuna göre artmış asprosin seviyeleri tespit edilmiştir(52).

Wang Y. ve ark. tarafından tip 2 diyabetli hastalarda yapılan başka bir çalışmada asprosin düzeylerinin insülin direnci olan bozulmuş glikoz toleranslı kişiler ve tip 2 diyabetli kişilerde sağlıklı popülasyona göre daha yüksek olduğu saptanmış ve plazma asprosin seviyelerinin HOMA-IR skoru, açlık plazma glikozu, trigliserit ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir($p<0.05$)(53). Bizim çalışmamızda ise HOMA-IR skoru ile asprosin düzeyi arasında negatif yönlü zayıf doğrusal ilişki tespit edilmiştir($p=0.022$).

Gestasyonel diyabetli gebelerde asprosin düzeylerini inceleyen çalışmalara baktığımızda; Zhong L. ve ark. yaptığı çalışmada gestasyonel diyabetli gebelerle normal glikoz toleransına sahip gebeler 18-20 gebelik haftaları, 24-28 gebelik haftaları ve doğum öncesi dönemde karşılaştırılmış ve asprosin düzeylerinin gestasyonel diyabetli gebelerde normal glikoz toleransına sahip gebelere göre 18-20. haftalarda ve doğum öncesi dönemde daha yüksek olduğu(18-20 haftalar $p<0.001$ doğum öncesi $p=0.014$) saptanmış ancak 24-28. haftalar arasında iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir($p=0.118$). Bu çalışma ile asprosinin altın standart ogtt testi öncesi dönemde GDM açısından riskli gebelerin tespitinde ve belki erken tanısında kullanılabileceği sonucuna varılmıştır(54). Ancak bu çalışmada normal glikoz toleransına sahip gebeler sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmadığından asprosin düzeyinin tanısal eşik değeri açısından bir yorum yapılamamıştır.

Baykuş Y. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; plazma asprosin düzeylerinin gebeliğinin 37-39. haftaları arasında olan sağlıklı gebelere kıyasla gestasyonel diyabetli gebeler, preeklamsi ve ciddi preeklamsili gebeler ve makrozomik fetüsü olan gebelerde arttığı saptanmış($p<0.05$) ve asprosinin ilerleyen dönemde gestasyonel diyabet, preeklamsi ve makrozomik fetüs gibi durumların etiyolojisinin aydınlatılmasında rol oynayacağı düşünülmüştür(34). Bizim çalışmamızda da Baykuş Y. ve ark. tarafından yapılan çalışmaya benzer olarak GDM grubunda NGT grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek asprosin seviyeleri elde edilmiştir (Asprosin NGT-GDM $p<0.001$).

Asprosin ve gestasyonel diyabet üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde normal glikoz toleransına sahip sağlıklı gebeler ile gebe olmayan sağlıklı kişilerin asprosin düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmadığını tespit ettik. Yaptığımız çalışmada literatüre katkı olarak kontrol grubuyla NGT grubunu karşılaştırdığımızda NGT grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek asprosin seviyelerinin olduğunu tespit ettik ($p<0.001$).

Sağlıklı gebelerde bir miktar insülin direnci olması ve asprosinin insülin direnci durumunda arttığının bilinmesi nedeniyle belirli bir seviyeye kadar asprosin yüksekliğinin fizyolojik olabileceğini düşünmekteyiz(44, 53).

Asprosinin tanısal amaçla kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek amacıyla yaptığımız ROC analizi ile 31,709 ng/ml ve üzeri olarak belirlenen eşik değeri için duyarlılık %93,3, seçicilik %90,9, pozitif kestirim değeri %90,3 ve negatif kestirim değeri %93,75 olarak hesapladık ($p < 0,001$). Ancak asprosinin GDM tanısından kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek için tanıda altın standart olan OGTT ile kıyaslamalı ve daha çok katılımcının bulunduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde asprosinin yaygın kullanılmaması, piyasadaki kitlerin güven ve ölçüm aralıkları arasındaki farklar olması ve asprosin değer aralıklarında belirli bir standart olmaması bu konu üzerine yapılan çalışmaların önünde büyük bir engel olarak bulunmaktadır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Bunlardan birincisi örneklem sayımızın COVID-19 nedenli hastane başvurularının azalması sebebiyle diğer çalışmalara kıyasla göreceli olarak düşük olmasıdır. İkincisi ise GDM grubunda OGTT ile tanı alan kişilerin tanısından 100 gr ve 75 gr olmak üzere 2 farklı değerlendirilme yapılmış olması ve buna bağlı hastaların tanı anındaki kan şekeri düzeyleri ile yine tanı anındaki asprosin düzeylerini kıyaslayamamış olmamızdır. Daha büyük bir evrende daha çok sayıda ölçümle yapılacak çalışmaların daha etkin sonuçlar doğuracağını düşünmekteyiz.

ÖZET

Asprosin açlık durumunda salgılanıp karaciğerden glikoz çıkışına sebebiyet vererek kan şekeri düzenlenmesinde ve insülin direncinde rol oynayan bir hormondur. Diyabet, obezite, gestasyonel diyabet gibi komplike gebelik durumlarında plazma asprosin seviyesinin arttığı tespit edilmiştir.

Bu çalışmanın amacı gestasyonel diyabette asprosin hormonunun tanıda veya riskli gebeliklerde tanısal amaçla kullanılıp kullanılamayacağını araştırılması bunun yanında serum asprosin seviyesi ile ilişkili olabilecek diğer parametrelerin de gözden geçirilmesidir.

Çalışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Ekim 2019 - Kasım 2020 tarihlerinde başvuran gestasyonel diyabet tanısı almış 30 hasta, normal glikoz toleransı olan 33 sağlıklı gebe ve 30 sağlıklı kadında, gestasyonel diyabet ile asprosin düzeylerindeki ilişki araştırılmıştır. Hastaların verileri rutin kontrol sırasındaki muayenelerinde toplanmış, asprosin seviyeleri ELISA yöntemi ile test edilmiştir.

Kontrol grubuna göre normal glikoz toleransı olan gebelerde ve kontrol grubuna göre gestasyonel diyabetli gebelerde daha yüksek asprosin seviyeleri tespit edilmiştir (Kontrol-NGT asprosin; $p=0,001$, Kontrol-GDM asprosin; $p=0,001$). Normal glikoz toleransına sahip gebelerle gestasyonel diyabeti olan gebeler karşılaştırıldığında gestasyonel diyabetli gebelerde normal glikoz toleransına sahip gebelere kıyasla daha yüksek asprosin seviyeleri saptanmıştır($p=0,001$). Gebelerde gestasyonel diyabetin tespiti için asprosin düzeyi üzerinde yapılan incelemede, $>31,709$ ng/ml olarak belirlenen eşik değeri için duyarlılık %93,3, seçicilik %90,9, pozitif kestirim değeri %90,3 ve negatif kestirim değeri %93,75 olarak hesaplanmıştır($p<0,001$).

Çalışmamızdaki gestasyonel diyabet tanısı için anlamlı eşik değeri olan asprosin düzeyi serum asprosin düzeyinin gestasyonel diyabet tanısında potansiyel bir marker olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Asprosin, Gestasyonel diyabetes mellitus, insülin direnci



EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN ASPROSIN LEVEL AND GESTATIONAL DIABETES MELLITUS IN PATIENTS FOLLOWED IN TRAKYA UNIVERSITY TRAINING AND RESEARCH CENTER

SUMMARY

Asprosin is a hormone that secreted in fasting state to induce glucose release from the liver, and it plays a role in blood sugar regulation and insulin resistance. It has been determined that plasma asprosin level increases in conditions such as diabetes, complicated pregnancy, obesity and gestational diabetes mellitus.

The aim of this study was to investigate the relationship between gestational diabetes mellitus and serum asprosin levels, and to review other parameters that may be associated with serum asprosin levels in pregnancy.

In this study, we investigated the relationship between gestational diabetes mellitus and asprosin levels in 30 gestational diabetes patients, and 33 pregnant women with normal glucose tolerance and 30 healthy non pregnant participants who admitted to Trakya University Medical Faculty Hospital between October 2019 - November 2020.

Higher asprosin levels were detected in pregnant women with normal glucose tolerance compared to the control group and in pregnant women with gestational diabetes compared to the control group (Control-NGT asprosin; $p=0,001$, Control-GDM asprosin; $p=0,001$). When pregnant women with normal glucose tolerance and pregnant women with gestational diabetes were compared, higher asprosin levels were found in pregnant women with gestational diabetes

compared to pregnant women with normal glucose tolerance($p=0,001$). In the examination performed on the asprosin level for the detection of gestational diabetes in pregnant women, the sensitivity was calculated as 93.3%, the selectivity as 90.9%, the positive predictive value 90.3% and the negative predictive value 93.75% for the cut-off value determined as >31.709 ng/ml.

Asprosin level, which is a significant threshold for the diagnosis of gestational diabetes in our study, suggests that serum asprosin value can be used as a potential marker in the diagnosis of gestational diabetes.

Key Words: Asprosin, Gestational diabetes, Insulin resistance



KAYNAKÇA

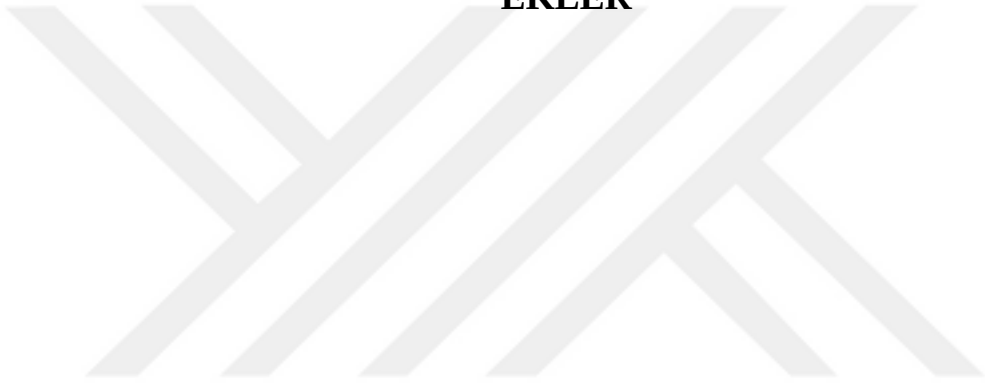
1. Romere C, Duerschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell*. 2016;165(3):566-79.
2. Lee T, Yun S, Jeong JH, Jung TWJM, endocrinology c. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. 2019;486:96-104.
3. Buchanan TA, Xiang AHJTJoci. Gestational diabetes mellitus. 2005;115(3):485-91.
4. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey. Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). 2002;25(9):1551-6.
5. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*. 2013;28(2):169-80.
6. Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ, German RR, Aubert REJDc. The epidemiology of diabetes and pregnancy in the US, 1988. 1995;18(7):1029-33.
7. DMCvE. grubu Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 14th ed. 2020.
8. Grunnet LG, Hansen S, Hjort L, Madsen CM, Kampmann FB, Thuesen ACB, et al. Adiposity, dysmetabolic traits, and earlier onset of female puberty in adolescent offspring of women with gestational diabetes mellitus: a clinical study within the Danish National Birth Cohort. 2017;40(12):1746-55.
9. Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Early diagnosis of gestational diabetes mellitus and prevention of diabetes-related complications. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2003;109(1):41-4.

10. Mellitus DJDC. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. 2005;28(S37):S5-S10.
11. Mellitus DJDC. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. 2006;29:S43.
12. ADAJD. care 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. 2020;43(Supplement 1):S14-S31.
13. Genuth SM, Palmer JP, Nathan DM. Classification and Diagnosis of Diabetes. 3rd ed: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US), Bethesda (MD); 2018 2018.
14. Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas G, Androutsos G, Poulakou-Rebelakou EJWjod. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. 2016;7(1):1.
15. Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414(6865):782-7.
16. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2·7 million participants. *The Lancet*. 2011;378(9785):31-40.
17. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(4):228-36.
18. Committee of the Japan Diabetes Society on the Diagnostic Criteria of Diabetes M, Seino Y, Nanjo K, Tajima N, Kadowaki T, Kashiwagi A, et al. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2010;1(5):212-28.
19. Kumar P. CM. Kumar & Clark's Clinical Medicine. eight ed. ed2012. 1021 p.
20. al. Fe. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19 ed. Fauci AS, editor2015 2015.
21. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2018;29(11):743-54.
22. Gestational Diabetes Mellitus. 2004;27(1):s88-s90.
23. Aydın H, Çelik Ö, Yazıcı D, Altunok Ç, Tarçın Ö, Deyneli O, et al. Prevalence and predictors of gestational diabetes mellitus: a nationwide multicentre prospective study. 2019;36(2):221-7.
24. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):47.
25. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(11):639-49.

26. Saely CH, Geiger K, Drexel H. Brown versus White Adipose Tissue: A Mini-Review. *Gerontology*. 2012;58(1):15-23.
27. Cannon B, Nedergaard JAN. Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Physiological Reviews*. 2004;84(1):277-359.
28. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(6):2548-56.
29. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(5):911-9.
30. Leal VdO, Mafra D. Adipokines in obesity. *Clinica Chimica Acta*. 2013;419:87-94.
31. Duerrschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. 2017;23(12):1444.
32. Wang Y, Qu H, Xiong X, Qiu Y, Liao Y, Chen Y, et al. Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion. 2018;2018.
33. Alan M, Gurlek B, Yilmaz A, Aksit M, Aslanipour B, Gulhan I, et al. Asprosin: a novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2019;35(3):220-3.
34. Baykus Y, Yavuzkir S, Ustebay S, Ugur K, Deniz R, Aydin S. Asprosin in umbilical cord of newborns and maternal blood of gestational diabetes, preeclampsia, severe preeclampsia, intrauterine growth retardation and macrosemic fetus. *Peptides*. 2019;120:170132.
35. IDF Diabetes Atlas. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.
36. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MHJljoms. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. 2018;19(11):3342.
37. Ryckman K, Spracklen C, Smith C, Robinson J, Saftlas A. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. 2015;122(5):643-51.
38. Wang J, Li Z, Lin L. Maternal lipid profiles in women with and without gestational diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(16):e15320-e.
39. Alptekin H, Çizmecioglu A, Işık H, Cengiz T, Yildiz M, Iyisoy MSJJoei. Predicting gestational diabetes mellitus during the first trimester using anthropometric measurements and HOMA-IR. 2016;39(5):577-83.
40. Colomiere M, Permezel M, Lappas M. Diabetes and obesity during pregnancy alter insulin signalling and glucose transporter expression in maternal skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue. *Journal of molecular endocrinology*. 2010;44(4):213-23.

41. Women's NCCf, Health Cs. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. 2008.
42. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(1):160-4.
43. Endo S, Maeda K, Suto M, Kaji T, Morine M, Kinoshita T, et al. Differences in insulin sensitivity in pregnant women with overweight and gestational diabetes mellitus. 2006;22(6):343-9.
44. Sonagra AD, Biradar SM, K D, Murthy D S J. Normal pregnancy- a state of insulin resistance. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(11):CC01-CC3.
45. Stanley K, Fraser R, Bruce C. Physiological changes in insulin resistance in human pregnancy: longitudinal study with the hyperinsulinaemic euglycaemic clamp technique. 1998;105(7):756-9.
46. Ryan EA, Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin Action During Pregnancy: Studies with the Euglycemic Clamp Technique. *Diabetes.* 1985;34(4):380.
47. Wahren J, Ekberg K, Jörnvall HJD. C-peptide is a bioactive peptide. 2007;50(3):503-9.
48. Wahren J, Ekberg K, Johansson J, Henriksson M, Pramanik A, Johansson B-L, et al. Role of C-peptide in human physiology. 2000;278(5):E759-E68.
49. Wahren J, Ekberg K, Jörnvall H. C-peptide is a bioactive peptide. *Diabetologia.* 2007;50(3):503.
50. Liu D, Wu L, Gao X. [Changes of insulin and C-peptide in pregnancy of gestational diabetes mellitus]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1999;34(12):717-9.
51. Valensise H, Larciprete G, Vasapollo B, Novelli GP, Menghini S, di Pierro G, et al. C-peptide and insulin levels at 24–30 weeks' gestation: an increased risk of adverse pregnancy outcomes? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2002;103(2):130-5.
52. Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clinica Chimica Acta.* 2019;489:183-8.
53. Wang Y, Qu H, Xiong X, Qiu Y, Liao Y, Chen Y, et al. Plasma Asprosin Concentrations Are Increased in Individuals with Glucose Dysregulation and Correlated with Insulin Resistance and First-Phase Insulin Secretion. *Mediators of Inflammation.* 2018;2018:9471583.
54. Zhong L, Long Y, Wang S, Lian R, Deng L, Ye Z, et al. Continuous elevation of plasma asprosin in pregnant women complicated with gestational diabetes mellitus: A nested case-control study. *Placenta.* 2020;93:17-22.

EKLER



EK-1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2019/368	
	PROTOKOL ADI	Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezinde Takip Edilen Gebelerde Asprosin Düzeyinin Gestasyonel Diabetes Mellitus ile İlişkinin Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. ...	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:16/24	Tarih:30.09.2019	
	Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Semra AYTÜRK SALT'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. İbrahim Bekir BOZ'un tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. ... Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. ... Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E (H)	(E) H	
Dr. Öğr. Üyesi F ... Üye	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	E H	E H	Mazeretli
Doç. Dr. F. N. ... Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. I. ... Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. J. ... Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E (H)	(E) H	
Dr. Öğr. Üyesi C ... Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. ... Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. G. ... Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Dr. Öğr. Üyesi ... Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. S. ... Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. S. ... Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. ... Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Avukat I. ... Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	Mazeretli
Emekli Öğretmen ... Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. ...
Dekan a.
Dok. Yrd.