



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TEŞHİSİ KONULAN
GEBELERDE 1. TRİMESTERDA KANDAN BAKILAN İNSÜLİN
VE SPEXİN DÜZEYİ İLE ERKEN TANI İHTİMALİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özgecan ÜÇYILDIZ GÜLMEZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TEŞHİSİ KONULAN
GEBELERDE 1. TRİMESTERDA KANDAN BAKILAN İNSÜLİN
VE SPEXİN DÜZEYİ İLE ERKEN TANI İHTİMALİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özgecan ÜÇYILDIZ GÜLMEZ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ayşe Seval ÖZGÜ ERDİNÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde uzmanlık eğitimim boyunca hiçbir konuda yardım ve desteğini esirgemeyen değerli başhekimimiz; Sayın Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN'e,

Asistanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecim boyunca bana bilgi ve becerisiyle yol gösteren sevgili hocam Prof. Dr. Ayşe Seval ÖZGÜ ERDİNÇ'e

İlk günümüzden itibaren birlikte omuz omuza çalıştığım, gülüp eğlendiğim, her birinden çok şey öğrendiğim canım eş kıdemlerime, eğitimim boyunca birlikte çalıştığım diğer tüm asistan arkadaşlarıma, hasta toplamamda yardımcı olan bütün antenatal poliklinik ekibine, özellikle Dr. Sümeyye KAYA'ya, uzmanlara, hemşirelere ve personellere,

Beni bugünlere getiren, yaşamımın her anında yanımda olarak beni güçlü ve mutlu hissettiren değerli annem Mehtap ÜÇYILDIZ'a, babam Memduh ÜÇYILDIZ'a, canım kardeşim ve ablama, tanıştığım ilk günden itibaren her zaman yanımda olan, eğitimime her zaman en büyük desteği veren, cerrahi nosyonumun gelişmesini sağlayan, uzmanlık eğitimimin zor dönemlerini beraber atlattığım, her türlü üzüntümü ve sevincimi paylaştığım, desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim, hayat arkadaşım Mert GÜLMEZ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TANIM	3
2.2. PATOFİZYOLOJİ.....	3
2.2.1. Beta Hücre Disfonksiyonu	4
2.2.2. Kronik İnsülin Direnci	4
2.2.3. Yağ Doku	5
2.2.4. Leptin ve Adiponektin	5
2.3. PREVELANS VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	5
2.4. TARAMA TESTLERİ VE TANI.....	7
2.5. GDM’NİN FETAL VE MATERNAL ETKİLERİ.....	10
2.5.1. Fetal Komplikasyonlar	10
2.5.2. Maternal Komplikasyonlar	10
2.6. İNSÜLİN VE SPEXİN	11
2.6.1. İnsülin ve Spexinin Tanımı	11
2.6.2. İnsülin ve Spexinin GDM’deki Yeri.....	15
2.7. YÖNETİM VE TEDAVİ.....	15
2.7.1. Gestasyonel Diyabette Glisemik Kontrol	16
2.7.2. Nonfarmakolojik Tedavi	16
2.7.3. Farmakolojik Tedavi	17
2.7.3.1. Oral antihiperglisemik ajanlar	18
2.7.3.2. İnsülin	18
2.7.4. Antenatal Takip ve Doğumun Zamanlanması	19

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	22
3.1. HASTA GRUBU VE ANALİZ.....	22
3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	38
7. KAYNAKÇA.....	40
8. ÖZGEÇMİŞ	48
9. EKLER.....	49
EK 1. ETİK KURUL ONAYI	49



KISALTMALAR

ACOG	: Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Cemiyeti
ADA	: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Cemiyeti)
AGEs	: Advanced Glycation End Products (İleri Glikozilasyon Son Ürünleri)
APG	: Açlık Plazma Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
CDA	: Canadian Diabetes Association
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FDA	: Food and Drug Administration
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu
GCK	: Glukokinaz
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GLUT-4	: Glukoz Taşıyıcı Tip 4
HBA1C	: Hemoglobin A1C
HOMA-IR	: Homeostatik Model of Assessment of İnsulin Resistance
hPL	: Human Plasental Laktojen
HT	: Hipertansiyon
IADPSG	: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group
IGF	: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü
IUGR	: İntra Uterin Büyüme Kısıtlılığı
N/L	: Nötrofil Lenfosit Oranı
NPH	: Nötral Protamin Hagedorn
NST	: Non Stress Test

OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SPX	: Spexin
SS	: Standart Sapma
T3	: Triiyodotronin
T4	: Tiroksin
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
WBC	: Beyaz Kan Hücresi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	GDM risk faktörleri.....	6
Tablo 2.	GDM’de yüksek risk grubu	7
Tablo 3.	Çeşitli organizasyonların tanı kriterleri	9
Tablo 4.	Maternal, fetal ve neonatal morbiditeler.....	11
Tablo 5.	Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri	24
Tablo 6.	Hasta-kontrol gruplamasına göre obstetrik karakteristiklerin karşılaştırılması.....	26
Tablo 7.	Hasta-kontrol gruplamasına göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 8.	Hasta-kontrol gruplamasına göre spexin değerinin karşılaştırılması	27
Tablo 9.	PKOS öyküsü durumuna göre spexin değerlerinin karşılaştırılması	28
Tablo 10.	OGTT durumuna göre spexin değerlerinin karşılaştırılması	28
Tablo 11.	Spexin ile diğer parametreler arasındaki ilişki	29
Tablo 12.	PKOS öyküsü durumuna göre insülin değerlerinin karşılaştırılması	29
Tablo 13.	OGTT durumuna göre insülin değerlerinin karşılaştırılması	30
Tablo 14.	İnsülin ile diğer parametreler arasındaki ilişki	30
Tablo 15.	Çok değişkenli lojistik regresyon modelinde GDM olma durumu ile ilişkili potansiyel risk faktörleri.....	31

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. GLUT taşıma modeli(19)	5
Şekil 2. GDM iki basamaklı ve tek basamaklı yaklaşım tarama programları(26).....	8
Şekil 3. Spexinin eksprese edildiği canlılardaki aminoasit dizilimi	12
Şekil 4. Spexin patofizyolojisi(44)	14
Şekil 5. Postpartum gestasyonel diyabet takibi	21



ÖZET

Çalışmanın amacı: Bu çalışmanın amacı prevelansı zamanla artan, fetal ve maternal komplikasyonlara yol açan gestasyonel diyabetes mellitus hastalığının 1. trimesterde alınan hastanın kan örneğinden çalışılacak insülin ve spexin parametreleriyle erken haftalarda saptanma ihtimalinin değerlendirilmesidir. Parametrelerdeki değerlerin kontrol grubu ve vaka grubu arasında anlamlılık göstermesi halinde gestasyonel diyabetin erken haftada tanınabilmesi mümkün olabilecektir.

Gereç ve yöntem: Mayıs- Ekim 2023 tarihleri arasında rutin antenatal bakım için Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum antenatal polikliniğine başvuran 4+6 ve 15+6 dahil haftaları arasında olan 350 gebe çalışmaya alındı. Çalışmada hastaların tam kan sayımı, tiroid parametreleri, insülin ve spexin değerlerine bakıldı. İnsülin ve spexin için hastalardan elde edilen serum ve plazmalar, çalışılana kadar Eppendorf tüplerinde -80 derecede saklandı. İkinci trimesterdaki 50, 75, 100 gr OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi) yaptıran ve pozitif çıkan 40 hasta vaka grubu, negatif çıkan 310 hastadan 47'si kontrol grubu olarak seçildi. Kontrol grubunun seçimleri randomize yapıldı. Araştırmada gebelerin sosyodemografik ve antropometrik özellikleri, gebelik, tıbbi özgeçmişi sorgulandı. Dışlama kriterleri olarak çalışmaya gönüllü olmamak, çoğul gebelikler, yardımcı üreme tekniği sonucu oluşan gebelikler, gebelik öncesi bilinen diyabet hastalığı (Tip 1 ve Tip 2), MODY (Maturity-Onset Diabetes of Young), antidiyabetik ve glukoz metabolizmasına etkili ilaç kullanmak, yüksek riskli gebeliğe sahip olmak kabul edildi.

Bulgular: Bu çalışmada, hasta grubundaki bireylerin TSH (Tiroid Stimulan Hormon) ortalaması 2.07 ± 0.95 , kontrol grubundaki bireylerin ise 1.65 ± 0.75 olarak belirlenmiştir. İki grup arasında TSH değerleri açısından yapılan analiz, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğunu ortaya koymuştur ($t=2.307$, $p=0.024$). Hasta ve kontrol grupları arasında hemoglobin, N/L (Nötrofil Lenfosit Oranı), WBC, T3, T4, ve insülin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hasta grubundaki bireylerin spexin ortalaması 3092.37 ± 754.93 , kontrol grubundaki bireylerin ise 2643.59 ± 971.78 olduğu belirlenmiştir. Spexin değerleri arasında yapılan

analizde, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($z=2.377$, $p=0.017$). Spexin değeri ile VKİ (Vücut Kitle İndeksi) değeri arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=0.220$, $p=0.042$). Ancak, spexin değeri ile yaş, hemoglobin, N/L, WBC, TSH, T3, T4, ve insülin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). İnsülin değeri ile VKİ değeri arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=0.217$, $p=0.045$). Ancak, insülin değeri ile yaş, hemoglobin, N/L, WBC, TSH, T3, T4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizi, GDM (Gestasyonel Diyabetes Mellitus) olma durumu üzerine etkisi araştırılan yaş, VKİ, spexin, hemoglobin, N/L, WBC, TSH, T3, T4, insülin, ve PKOS (Polikistik Over Sendromu) öyküsü değişkenlerinin bulunduğu modelde, yaşın GDM olma riskini 1.153 kat, VKİ'nin 1.420 kat, ve TSH'nin 2.946 kat artırdığını göstermiştir. Bu bulgular, TSH, spexin ve insülin gibi değişkenlerin gestasyonel diyabetin değerlendirilmesinde potansiyel belirleyici faktörler olabileceğini ve bu faktörlerin gebelik sürecinde izlenmesinin önemli olabileceğini vurgulamaktadır.

Sonuçlar: Yaş, VKİ ve TSH değerleri gestasyonel diyabetli bireylerde anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca, gestasyonel diyabetli bireylerde PKOS öyküsünün daha yaygın olduğu gözlemlenmiştir. Spexin düzeylerinin gestasyonel diyabetli bireylerde yüksek olduğu tespit edilmiş ve spexinin gestasyonel diyabetin bir belirteci veya etkeni olabileceği öne sürülmüştür. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi, yaş, VKİ ve TSH değerlerinin gestasyonel diyabet olma riskini artırdığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel diyabet, İnsülin, Spexin, Oral glukoz tolerans testi

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to evaluate the possibility of detecting gestational diabetes mellitus, a disease whose prevalence increases over time and causes fetal and maternal complications, in the early weeks with the insulin and spexin parameters to be studied from the patient's blood sample taken in the first trimester. If the values in the parameters show significance between the control group and the case group, it will be possible to diagnose gestational diabetes in the early weeks.

Materials and Methods: 350 pregnant women between 4+6 and 15+6 weeks of gestation who applied to Ankara Bilkent City Hospital Gynecology and Obstetrics antenatal outpatient clinic for routine antenatal care between May and October 2023 were included in the study. In the study, the patients' complete blood count, thyroid parameters, insulin and spexin values were examined. Serum and plasma obtained from patients for insulin and spexin were stored in Eppendorf tubes at -80 degrees until studied. 40 patients who had 50, 75, 100 g OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) in the second trimester and tested positive were selected as the case group, and 47 of 310 patients who tested negative were selected as the control group. The selection of the control group was made randomly. In the study, sociodemographic and anthropometric characteristics, pregnancy and medical history of pregnant women were questioned. Exclusion criteria include not being willing to participate in the study, multiple pregnancies, pregnancies resulting from assisted reproductive technology, diabetes known before pregnancy (Type 1 and Type 2), MODY (Maturity-Onset Diabetes of Young), using antidiabetic drugs and drugs effective on glucose metabolism, high risk having a pregnancy was accepted.

Conclusion: In this study, the average TSH of individuals in the patient group was determined as 2.07 ± 0.95 , and that of individuals in the control group was 1.65 ± 0.75 . The analysis performed in terms of TSH values between the two groups revealed a statistically significant difference ($t = 2.307$, $p = 0.024$). No statistically significant difference was detected between the patient and control groups in terms of hemoglobin, N/L, WBC, T3, T4, and insulin values. It was determined that the spexin average of individuals in the patient group was 3092.37 ± 754.93 , and that of

individuals in the control group was 2643.59 ± 971.78 . In the analysis of spexin values, a statistically significant difference was detected between the patient and control groups ($z = 2.377$, $p = 0.017$). A weak, positive, statistically significant relationship was detected between spexin value and BMI value ($r=0.220$, $p=0.042$). However, there was no statistically significant relationship between spexin value and age, hemoglobin, N/L, WBC, TSH, T3, T4, and insulin values ($p>0.05$). A weak, positive, statistically significant relationship was detected between insulin value and BMI value ($r = 0.217$, $p = 0.045$). However, there was no statistically significant relationship between insulin value and age, hemoglobin, N/L, WBC, TSH, T3, T4 values ($p>0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that in the model where age, BMI, spexin, hemoglobin, N/L, WBC, TSH, T3, T4, insulin, and PCOS history variables were investigated for their effects on GDM, age increased the risk of GDM by 1.153 times, and BMI increased the risk of GDM by 1.153 times. It showed that it increased 1.420 times and TSH 2.946 times. These findings emphasize that variables such as TSH, spexin, and insulin may be potential determining factors in the evaluation of gestational diabetes and that it may be important to monitor these factors during pregnancy.

Results: Age, BMI and TSH values were found to be significantly higher in individuals with gestational diabetes. Additionally, a history of PCOS has been observed to be more common in individuals with gestational diabetes. Spexin levels have been found to be high in individuals with gestational diabetes and it has been suggested that spexin may be a marker or factor of gestational diabetes. Multivariate logistic regression analysis showed that age, BMI and TSH values increased the risk of having gestational diabetes.

Key words: Gestational diabetes, Insulin, Spexin, Oral glucose tolerance test

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) gebeliğin 2. trimesterından sonra başlangıç gösteren glukoz metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olarak farklı tablolarla karşılaşabilecek bir bozukluktur. Gestasyonel diyabet tanısının konması, makrozomi, obstetrik gelişim, prenatal mortalite sonuçları açısından önem arz etmektedir. Gebelik sırasında vücutta fizyolojik insülin direnci gelişir. Bu direnç; fetusun enerji ihtiyacının karşılanması, annenin enerji kaynaklarının fetusa aktarılması için gerekli bir durumdur. Burada glukozun fetusa geçişi insülin bağımsızdır. Plasentadan glukozun fetusa geçişi, konsantrasyon farklılığına bağlıdır. Annede glukozun konsantrasyonu yüksekse fetüse de glukoz yüksek oranda geçer. Bu durumda fetus pankreasının beta hücrelerinin aktivasyonu sonucu daha çok insülin fetal dolaşıma karışır. Böylece insülin ya insülin reseptörleriyle doğrudan ya da insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) biyoaktivitesini artırarak fetal büyümeyi uyarır. Bu da gestasyonel diyabette artan fetal makrozomi insidansını açıklamaktadır. Kötü kontrol edilen diyabetli bir gebenin bebeği omuz ve göğüs çevresinde orantısız artan yağ dokusuyla birlikte doğum kilosu 4000 gr üstüne çıkmaktadır. Bu durum başlı başına doğum komplikasyonlarına sebep olmakla birlikte, vajinal doğumda omuz distozisi riskini 2 katından fazla artırmaktadır(1).

Ayrıca hiperglisemiye maruz kalan annelerin bebeklerinde makrozomi, IUGR (Intra Uterin Büyüme Geriliği), amniyon sıvı anormallikleri (polihidroamnioz, oligohidroamnioz), fetal mortalite riski, neonatal mortalite ve morbidite artışı, solunum sıkıntısı, kardiyomiyopati, hiperbilirubinemi, hipoglisemi, hipokalsemi, polistemi gibi neonatal komplikasyonların insidansı da artmıştır(2).

Artan obezite ve diyabetes mellitus prevelansı, pregestasyonel dönemde erken tanı ihtiyacını ortaya çıkardı. Bu nedenle prekonsepsiyonel dönemden gebeliğin ilk 15 haftasına kadar risk faktörü olan gebelere HbA1c (Hemoglobin A1C) veya açlık kan glukozu bakılmalıdır. Bizim çalışmamız da bu ihtiyaçtan yola çıkarak erken dönemde tanı ihtimali olabilecek insülin, spexin (SPX) gibi parametrelerin değerlendirilmesini içermektedir.

İnsanlarda SPX, 14 amino asitten (pre-peptit olarak 116 amino asit) oluşan Ch12orf39 geninin bir ürünüdür. Yapılan güncel çalışmalarda biyoinformatik olarak üretilen spexin proteinin kardiyovasküler, renal, endokrin sistemde rol oynadığı aynı zamanda bağırsaktan, overlerden, visseral yağ dokudan eksprese edildiği, hipotalamo-hipofizer aksta sorumlu olduğu gösterilmiştir(3). Japon balıklarına spexin enjeksiyonu ile yapılan bir çalışmada spexinin Nöropeptit Y üzerinden beslenme davranışı ve tüketimi engellediği görülmüştür(4). Obez rodentlerde yapılan çalışmada serumdaki spexin seviyesi arttıkça kalori alımı azalırken kilo kaybı ve hareketliliğin arttığı görüldü(5). Şimdiye kadar insanlar üzerinde spexin gen ekspresyonu ve serum seviyeleri hakkında yapılan çalışmalarda çelişkili veriler bulunmuştur (6). Ön çalışmalar spexin düzeylerinin obezlerde, normal kilodaki bireylere göre düşük olduğu gösterilmiştir. Şimdiye kadar yetişkin insanlarda gerçekleştirilen sınırlı çalışmalar arasında spexinin glisemik indeksler ve lipidlerle ters orantılı olduğunu, tip 2 diyabetes mellitus hastalarında diyabetik olmayan deneklerle karşılaştırıldığında spexin düzeylerinin azaldığını gösterdi, bu da spexinin glikoz ve lipid metabolizmasında bir rolü olabileceğini düşündürdü(7). Bununla birlikte, bu ön bulgular ergenlerde aynı değildir. Yaş gruplarına göre spexin işlevlerinde olası farklılıklar olduğunu düşündürmektedir. Gebeler de dahil olmak üzere diğer popülasyonlar da araştırılmaktadır(8).

Daghri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada spexin seviyelerinin, hamile kadınlarda glukoz ve insülin duyarlılığını ılımlı bir şekilde etkilediği, ancak GDM ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. SPX, adiponektin ve resistin dahil olmak üzere obezite indeksleri ile ilişkili olmadığı, ancak lipitlerle doğru ve leptin ile ters olarak ilişkili olduğu, tokluk ve bağırsak metabolizmasında rolü olduğu bulunmuştur(9).

Gebeliğin ilk trimesterında plasenta tarafından salgılanan insülini antagonize eden hormonlar insülin rezistansı nedeniyle azalır. Ancak geri kalan kısımda artar ve en yüksek seviyelerine gebeliğin 3. trimesterında ulaşır. Akbaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GDM'li hastaların 3. trimesterde bakılan spexin seviyeleri normal gebelere göre daha yüksek bulunmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Eski Yunanca'da "diyabetes" idrara geçen ve "mellitus" şeker anlamına gelir. Diabetes mellitus yüksek kan glukoz seviyeleri ve insülinin yetersiz salgılanmasından kaynaklanan veya periferik etkisinin azalmasına bağlı oluşan bir metabolik hastalıktır(10). Gebelik büyüme hormonu, prolaktin, insan plasental laktojen hormonu, progesteron, kortikotropin salan hormon gibi diyabetojenik hormonların plasentadan salgılanması ile oluşan hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır. Depolanan yağın parçalanması hızlanır, kan şekeri seviyeleri ve serbest yağ asidi konsantrasyonları artar. Gebeliğin sonlarına doğru periferik insülin duyarlılığı yaklaşık %50 oranında azalır. Sağlıklı bir hamile kadında normoglisemiyi sağlamak için insülin üretimi iki ile üç kat artar(11). Bu gebelik sırasında doğal bir süreçtir. Ancak daha önce sağlıklı olan veya glikoz toleransı bozulmuş olan bazı kadınlarda, bu adaptif mekanizma patolojik hale gelir ve hamilelik sırasında ortaya çıkan karbonhidrat intoleransına yol açar. Buna gestasyonel diyabet denir. Gebelikten önce teşhis edilmeyen bazı tip I ve tip II diyabet vakalarına gebelik sırasında teşhis konulabilir, ancak gebelik diyabeti olarak değerlendirilebilmesi için hamileliğin 24. haftasından sonra teşhis edilmesi gerekir(12). Uzun süreli seyreden hiperglisemi, nörolojik, vasküler, oftalmolojik problemler başta olmak üzere birçok organda patolojilere yol açmaktadır. Gestasyonel diyabetes mellitusla seyreden komplike gebeliklerde hem fetal hem maternal açıdan birçok komplikasyonun riski artmaktadır.

2.2. PATOFİZYOLOJİ

Gebelikte oluşan metabolik değişikliklerin amacı fetüse glukoz ve protein ihtiyacını sağlamaktır. Gebeliğin ilk trimesterini anabolik bir süreç olup maternal protein, yağ ve glikojen depolarında artışla seyreder. Glukozun periferik kullanımında artış fazladır bu sebeple açlık plazma glukozu 1. trimesterin sonuna doğru en düşük seviyesindedir(13).

Gebeliğin 2. trimesterini katabolik bir süreçtir. Fetüsün artan ihtiyaçlarını karşılamak için açlık ve tokluk plazma glukozu yüksek tutulur(14).

Patofizyolojide plasentadan salgılanan, hPL(human plasental laktojen), growth hormon, kortikotropin salgılatıcı hormon ve maternal pankreas β -hücre disfonksiyonu bulunmaktadır. GDM patofizyolojisinde genellikle pankreas β hücre bozukluğu hem de doku insülin direnci kritik öneme sahiptir. Çoğu durumda, bu hamilelikten önce mevcuttur ve hamilelikten sonra T2DM (Tip 2 Diyabetes Mellitus)'ye ilerleyebilir(15).

2.2.1. Beta Hücre Disfonksiyonu

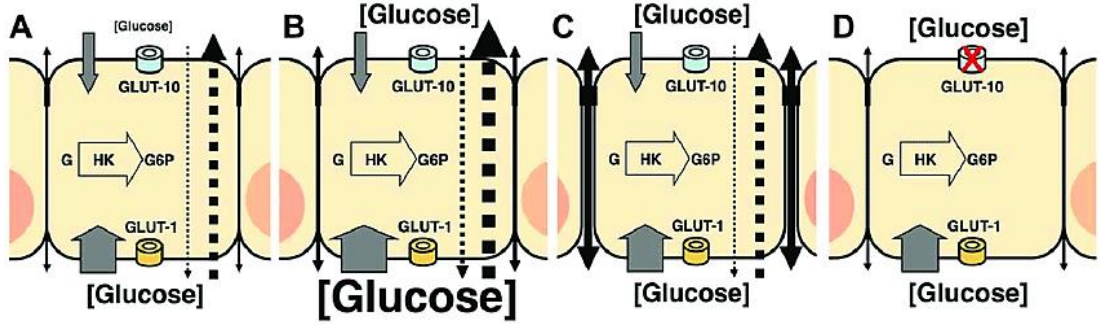
Beta-hücrelerinin öncelikli işlevi, glukoz yükselmesine yanıt olarak insülini depolamak ve salgılamaktır. Beta-hücreleri, glukoz konsantrasyonunu algılamayı kaybettiğinde veya yanıt olarak yeterli insülin salgılayamadığında, bu β -hücre disfonksiyonu olarak ortaya çıkar. β hücre disfonksiyonunun, uzun süreli, aşırı insülin üretiminin bir sonucu olduğu düşünülmektedir(16).

Defektler, pro-insülin sentezi, post-translasyonel modifikasyonlar, granül depolama, glukoz konsantrasyonlarının algılanması veya granüllerin ekzositozu gibi birçok aşamada ortaya çıkabilir. Gerçekten de potasyum voltaj kapılı kanal KQT benzeri 1 (Kcnq1) ve glukokinaz (Gck) dahil olmak üzere GDM ile ilişkili duyarlılık genlerinin çoğu, β -hücre fonksiyonu ile ilişkilidir. β -hücre mekanizmasındaki küçük eksiklikler, yalnızca hamilelik gibi metabolik stres zamanlarında ortaya çıkabilir(17).

İnsülin direnci arttıkça Beta hücre disfonksiyonu şiddetlenir. Azalan insülinle uyarılan glukoz alımı, yanıt olarak ek insülin üretmek zorunda olan β -hücrelerine aşırı yük bindirerek hiperglisemiye katkıda bulunur. Glukozun β -hücre yetmezliğine doğrudan katkısı, glukotoksisite olarak tanımlanmaktadır. Böylece, bir kez β -hücre disfonksiyonu başladığında, hiperglisemi, insülin direnci ve daha fazla β -hücre disfonksiyonundan oluşan bir kısır döngü harekete geçer.(18).

2.2.2. Kronik İnsülin Direnci

Hücreler insüline yanıt vermediği zaman insülin direnci ortaya çıkar. Moleküler düzeyde GLUT-4 (Glukoz Taşıyıcı Tip 4)'ün yetersizliği insülin sinyali eksikliğine ve insülin direncine yol açar (Şekil 1).



Şekil 1. GLUT taşıma modeli(19)

Sağlıklı bir gebelik sırasında, β -hücreleri hipertrofi ve hiperplaziye uğrar. GDM'lilerde insülinle uyarılan glukoz oranı % 54 azalır(20).

2.2.3. Yağ Doku

Gestasyonel diyabetes mellituslu hastaların yağ dokusunda ve plasentalarında inflamasyon artışı görülmektedir. Yağ dokusundan çeşitli mediyatörler, adipokinler ve sitokinler salgılanır. Bu mediyatörlerin neden olduğu inflamasyonun, insülin direncini arttırdığı ve gestasyonel diyabetes mellitus klinik tablosuna katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Oluşan maternal insülin direncinin 2. trimesterde başladığı ve 3. trimesterde en yüksek seviyelere ulaştığı düşünülmektedir. Özellikle 3. trimesterde fetüsün ihtiyacı olan besin, 1. ve 2. trimesterde depolanan besinler ile karşılanır(21).

2.2.4. Leptin ve Adiponektin

Leptin ve adiponektin tokluk sırasında adipositler tarafından salgılanan hormonlardır. Birçok çalışma leptin artışı obezite artışı ile ilişkilendirilmektedir. Gebelikte yağ depolarının artmasına bağlı olarak leptin direnci gelişir ve bu direnç gestasyonel diyabet sırasında daha da artar.(22) Adiponektin glukoneogenezi baskılayarak etki gösterir. Bu etkisine bağlı olarak insülin direnci ile adiponektin düzeyinin azlığı arasında ilişki vardır. Gestasyonel diyabette adiponektin düzeyinin azaldığı böylece insülin direncinin arttığı izlenir(23).

2.3. PREVELANS VE RİSK FAKTÖRLERİ

Gestasyonel diyabet prevelansı etnik kökene göre farklılık göstermekle birlikte Türkiye'de %5-7, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise %4-14 arasında olduğu ve bu

prevelansın artan obeziteye ve artan anne yaşına bağı olarak yükseldiği gözlenmektedir(24).

Risk faktörleri tarama, tanı ve tedavide klinisyene yol gösterici olacağından herkes tarafından bilinmesi gerekmektedir. Risk faktörleri düşük, orta, yüksek şeklinde sınıflandırılabilir (Tablo 1).

Tablo 1. GDM risk faktörleri

Düşük risk <ul style="list-style-type: none">• Yaş < 25• Gebelik öncesi BkI'nin normal olması• Düşük riskli etnik kökene ait olma• Birinci derece akrabalarında diyabet öyküsü olmaması• Anormal glukoz intolerans öyküsü olmaması• Makrozomik bebek ya da kötü doğum sonuçlarının olmaması
Orta risk <ul style="list-style-type: none">• Düşük ya da yüksek risk grubuna girmeyen gebeler
Yüksek risk <ul style="list-style-type: none">• Obesite• Daha önce GDM öyküsü ya da iri bebek öyküsü• Glukozüri varlığı• Ailede diyabet öyküsü
GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, BkI: Beden kitle indeksi.

Tablo 2. GDM’de yüksek risk grubu

✓ Önceki gebelikte GDM (%40 nüks riski)
✓ Bozulmuş glukoz toleransı
✓ HbA1C \geq %5,7
✓ Yüksek açlık glukozu
✓ Gebelikte VKİ \geq 30 kg/m ² , erken yetişkinlikte veya gebelikler arasında belirgin kilo artışı veya gebeliğin ilk 18-24 haftaları arasında aşırı kilo alımı
✓ Büyük anne yaşı (\geq 35 yaş).
✓ Bir önceki bebeği 4000 gr üstünde doğmuş olması
✓ Ailede (özellikle birinci derece akrabada) diyabet öyküsü
✓ Diyabet gelişimi ile ilişkili tıbbi durum/ortam [örn. Polikistik over sendromu (PKOS)].
✓ Tip 2 diyabet prevalansının yüksek olduğu aşağıdaki gruplardan birinin üyesi: Hispanik Amerikalı; Kızılderili, Alaska yerlisi veya Hawaii Yerlisi; Güney veya Doğu Asyalı, Pasifik Adalı. Hispanik olmayan Beyaz ve Hispanik olmayan Siyah insanlarda prevalans daha azdır
✓ Kardiyovasküler hastalık öyküsü
✓ Steroid kullanımı
✓ Esansiyel hipertansiyon (HT) veya gestasyonel HT’sinin mevcut olması
✓ Glukozüri varlığı
✓ Fiziksel inaktivite

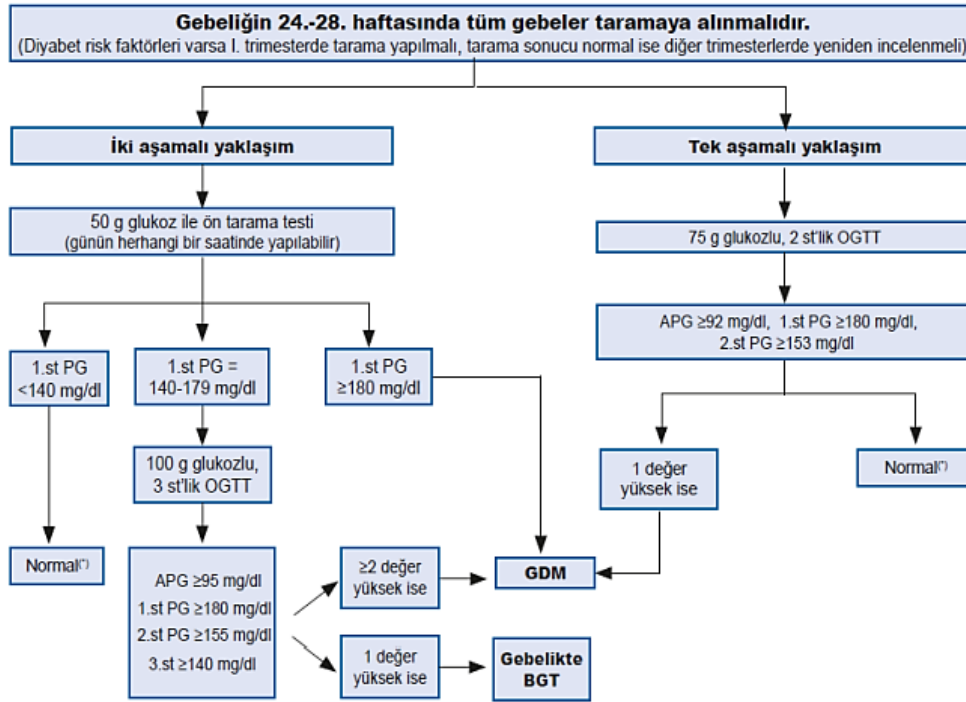
2.4. TARAMA TESTLERİ VE TANI

GDM teşhis ve taraması uzun yıllar hekimlerin ve araştırmacıların üzerinde çalıştığı bir konu olmuştur. Gebeliğin 2. Trimester’ında OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi) veya açlık kan glukozunun \geq 92 mg/dl olması ile saptanan glukoz tolerans bozukluğudur. GDM tanısında ülkemizde DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) kriterleri kullanılmaktadır. DSÖ kriterlerine göre GDM tanısı gebeliğin 24-28. haftalar arasında iki farklı yöntemle konulabilir.

İki basamaklı yöntemde 50 gramlık solüsyon içirildikten sonra 1. saat venöz kan glukozuna bakılır, <140 mg/dl ise sonuç negatif kabul edilir. \geq 180 mg/dL ise direk

olarak GDM tanısı konulur. ≥ 140 ile < 180 mg/dL arasındaki değerlerde ikinci basamak olarak 100 gr OGTT yapılır. 100 gramlık solüsyon içirildikten sonra 0,1,2,3. saat kan glukozuna bakılır. Sıfırinci saat glukozunun < 95 mg/dl, 1.saat < 180 mg/dl, 2.saat < 155 mg/dl, 3.saat < 140 mg/dl olması gerekmektedir. İki veya daha fazla değer yüksek olması GDM tanısı koydurur.

Tek basamaklı yöntemde 8 saatlik açlıktan sonra 75 gramlık solüsyon içirildikten sonra 0,1,2. saat venöz kan glukozuna bakılır. Sıfırinci saat glukozunun < 92 mg/dl, 1.saat < 180 mg/dl, 2.saat < 153 mg/dl olması gerekmektedir. Bir veya daha fazla değer yüksek olması GDM tanısı koydurur(25).



(*)GDM risk faktörleri varsa 3. trimesterde yeniden incelenmeli. GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, PG: Plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı.

Şekil 2. GDM iki basamaklı ve tek basamaklı yaklaşım tarama programları(26)

İki basamaklı yaklaşımın ilk basamağı olan 50 gr glukoz testi yapılan ve glukoz seviyesi yüksek olan hastaların gestasyonel diyabet olma ihtimali yüksektir. Testin eşik değerleri yapıldığı topluma ve toplumdaki sıklığına göre değişmektedir. Carpenter ve Coustan, 50 gr OGTT yapılan ve 1. saat glukoz düzeyi > 182 mg/dl olan hastaların %95 ihtimalle gestasyonel diyabet olduğunu belirtmişlerdir(27). Bazı çalışmalarda 50

gr OGTT'nin tanı testi olmamasına bağlı 100 gr yapılması gerektiği ve 100 gr OGTT'nin glukoz yükünün diyabetik ketoasidoza neden olmayacağından henüz tanı konulmamış tip 2 diyabetlilerde veya gestasyonel diyabetli gebelerde güvenle yapılacağı ortaya konmuştur.

Tablo 3. Çeşitli organizasyonların tanı kriterleri

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

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

Tarama kriterlerinin seçiminde çeşitli organizasyonların önerileri bulunmakta olup Tablo 3'te verilmiştir(28). Buna ek olarak Carpenter ve Coustan'ın 1982 yılında 100 gr OGTT'de düzenlediği yeni verilere göre eşik değerler açlıkta >95 mg/dl, 1. saat 180 mg/dl, 2. saat 155 mg/dl, 3. Saat 140 mg/dl olarak kabul edilmiştir. ADA (American Diabetes Association), Carpenter ve Coustan kriterlerinin kullanılmaktadır.

Tüm hastaların 100 gr OGTT ile taranması hem zaman hem maliyet açısından daha fazla yük getirdiğinden ilk aşamada 50 gr OGTT ile tarandıktan sonra riskli çıkan gebelere yapılması daha uygun gözükmektedir.

Tarama testlerinin eşik kriter uygulanmasında DSÖ ve IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group) kriterleri kullanıldığında GDM görülme sıklığında belirgin artış olmaktadır. Bu da tedavi gerektiren gebe sıklığını arttırmaktadır. ADA'nın da kabul ettiği Carpenter ve Coustan kriterleri kullanıldığında yapılan maternal ve fetal klinik sonuçları içeren bir çalışma doğrultusunda DSÖ ve IADPSG kriterlerinin kabul edildiği çalışmaya göre anlamlı bir fark bulunamamaktadır(29).

2.5. GDM'NİN FETAL VE MATERNAL ETKİLERİ

Pregestasyonel diyabetli, annelerin bebeklerinde konjenital anomali riski artarken GDM'li annelerin bebeklerinde risk artmaz çünkü patolojinin başlangıcı organogenez döneminden sonradır(30).

2.5.1. Fetal Komplikasyonlar

Plasenta, fetüsün ve annenin iyilik halini gösteren, çeşitli gestasyonel patolojilerde hem makro hem de mikro değişiklikler gösteren hayati bir organdır. GDM'li gebelerde plasentada ağırlık artış varlığı sık görülen bir durumdur(31). Fakat fetal ağırlık/ plasenta ağırlığı oranında anlamlı bir artış yoktur. Plasentalar büyük fetüsün artan besin ihtiyacını karşılamak üzere büyür. Maternal hiperglisemi plasentada ve fetal dokularda yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açar. Plasentada yaşanan histolojik değişiklikler fetal hipoksinin ana nedenlerindedir(32).

GDM'li annelerin bebeklerinde makrozomi başta olmak üzere omuz distozisi, doğum travması, brakial pleksus hasarı, yenidoğan hiperbilürubinemisi, neonatal hipoglisemi, polistemi birçok komplikasyon riski artar(33). Maternal hiperglisemi durumunda glukoz plasentadan geçerek fetal hiperglisemiye neden olur. Oluşan hiperglisemik ortam fetüste pankreastan insülin salınımında artışa ve hiperinsülinemiye neden olur. Bu hormonlar anabolik hormonlar olup yağ ve protein depolanmasına yol açarak fetal makrozomiye yol açar(34). Yine fetüse geçen glukoz fetüste osmotik diürece sebep olup polihidroamnioz durumu yaratır. Yenidoğanın hiperinsülinemik olması anneden gelen glukoz miktarını azaltır bu da hipoglisemi yaratır. Fetüste hiperinsülinemi sürfaktan üretimine de negatif etki ederek respiratuar distress sendromu riskini arttırır. Plasentadaki histolojik değişiklikler relatif fetal hipoksiye neden olup eritropoetin yapımını arttırarak polisitemiye neden olur. Polisitemiye bağlı hiperbilürubinemi oluşabilir(34). Tüm bu riskler Tablo 4'te özetlenmiştir.

2.5.2. Maternal Komplikasyonlar

GDM'li kadınlarda doğum sonrası 5-15 yıl içinde tip 2 diyabet gelişme oranı %15-60 arasındadır(35). Hipergliseminin neden olduğu vaskülopati sebebiyle

gestasyonel diyabetli gebelerde preeklampsi gelişme sıklığı artar. Yenidoğanlarda olan makrozomiye bağlı annede travmatik doğum, perine laserasyonları, sezaryen ihtimalinin artışı, osmotik diürece bağlı polihidroamnioz oluşumu, postpartum kanama gibi riskler artar(36).

Maternal komplikasyonlara diyabetin kendisinin sebep olduğu nefropati, retinopati, nöropati, hipoglisemi ve hiperglisemi sayılabilir.

Tablo 4. Maternal, fetal ve neonatal morbiditeler

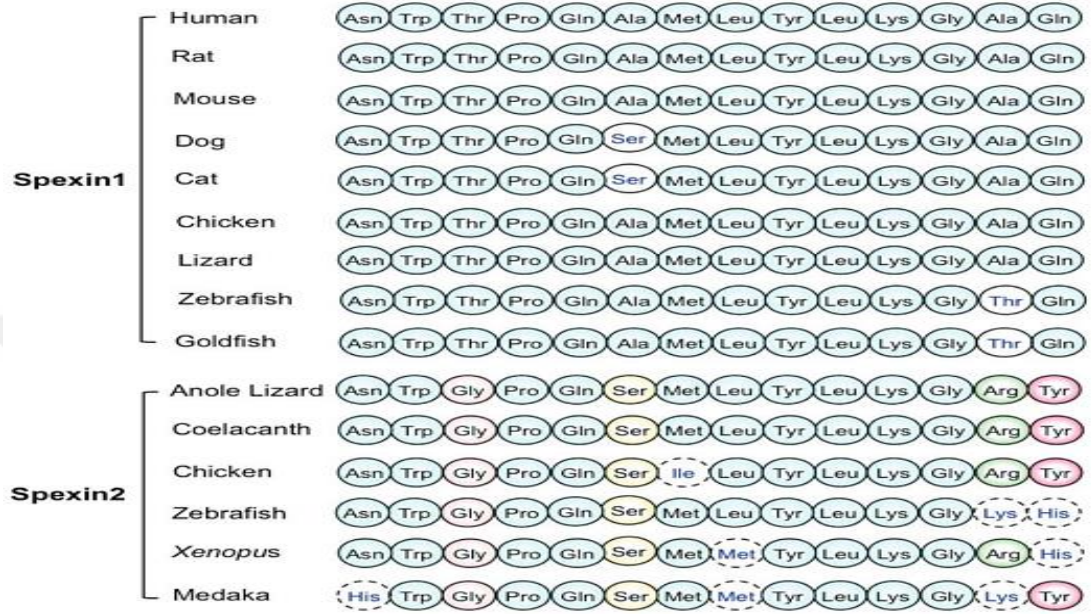
Maternal Morbidite	Fetal, Neonatal Morbidite
Preeklampsi	Makrozomi
Polihidramnios	Doğum travması
Sezaryen	Respiratuar distres sendromu
Travmatik doğum	Neonatal hipoglisemi
Postpartum kanama	Neonatal hiperbilirinemi
Tip2 diyabet gelişme riski	Neonatal hipokalsemi
Neonatal polisitemi	Fetal programlanma ve uzun vade de metabolik sendrom

2.6. İNSÜLİN VE SPEXİN

2.6.1. İnsülin ve Spexinin Tanımı

İnsülin, pankreas β -hücrelerinden salınan glukoz metabolizmasından majör olarak sorumlu olan hormondur. Diyabetin başlangıcına zemin hazırlayan faktör insülin direnci ve β -hücre yetersizliğidir. β -hücre rezervinin iyi olması durumunda kandaki insülin düzeyleri artsa ve insülin direnci gelişse bile hiperglisemi gelişmeyecektir. Bu da laboratuvar değerlerinden insülinin klinik hiperglisemide, diyabette her zaman doğru sonuç vermeyeceğini gösterir(37, 38). Gebelik insülin salınımının 2 kat arttığı bir durumdur. Bunun sebebi gebelikte insülin direncinin artmasıyla birlikte maternal öglisemik ortam oluşturmaktır. Gebeliğe açlık hipoglisemisiyle birlikte hiperinsülinemi ve tokluk hiperglisemisine yatkınlık olur. Normal fizyolojiye sahip gebeler bu değişiklikleri tolere ederken gestasyonel veya pregestasyonel diyabetli gebelerde tolere edilemeyen durumlar oluşmaktadır.

Spexin, nöropeptit Q 2007’de Mirabeau ve arkadaşları tarafından keşfedilen 14 aminoasitlik bir moleküldür(39). Tekrarlayan deneylerde bulunan sonuçlar bu molekülün tavuk, fare ve insandaki diziliminin aynı olduğunu gösterdi. Böylece hayvan deneylerinde spexin molekül çalışmaları önü açıldı(40).



Şekil 3. Spexinin eksprese edildiği canlılardaki aminoasit dizilimi

Şekil 3’te spexinin eksprese edildiği canlılar görülmektedir. Spexin molekülü C12ORF39 geni tarafından kodlanır. İnsanlarda eksprese edildiği yerler merkezi sinir sistemi, akciğer, cilt, ince bağırsak, mide, karaciğer, kolon, pankreas, tiroid bezi, böbrekler, adrenal bez, visseral yağ doku olarak bilinmektedir. Bunlara ek olarak kanserli hücrelerde ve plasentada da spexin molekülünün eksprese edildiği bulunmuştur(4).

Spexin 1 omurgalılarda, zebrafish ve goldfish balıklarında bulunur. Spexin 2 ise omurgasız canlılarda ve tavuklarda bulunur. Spexin 2 omurgalılarda olmasına rağmen eksprese edilemezler bu yüzden literatürde çalışmalara konu olmuş form spexin 1 formudur(8).

2013 yılında spexinin beslenme ve besin alımı ile ilgisini incelemeyi amaçlayan Wong ve arkadaşları goldfish adlı bir balık üzerinde deney yaptılar. Bu deneyde spexin molekülü balığın intraserebroventriküler ve intraperitoneal alanına

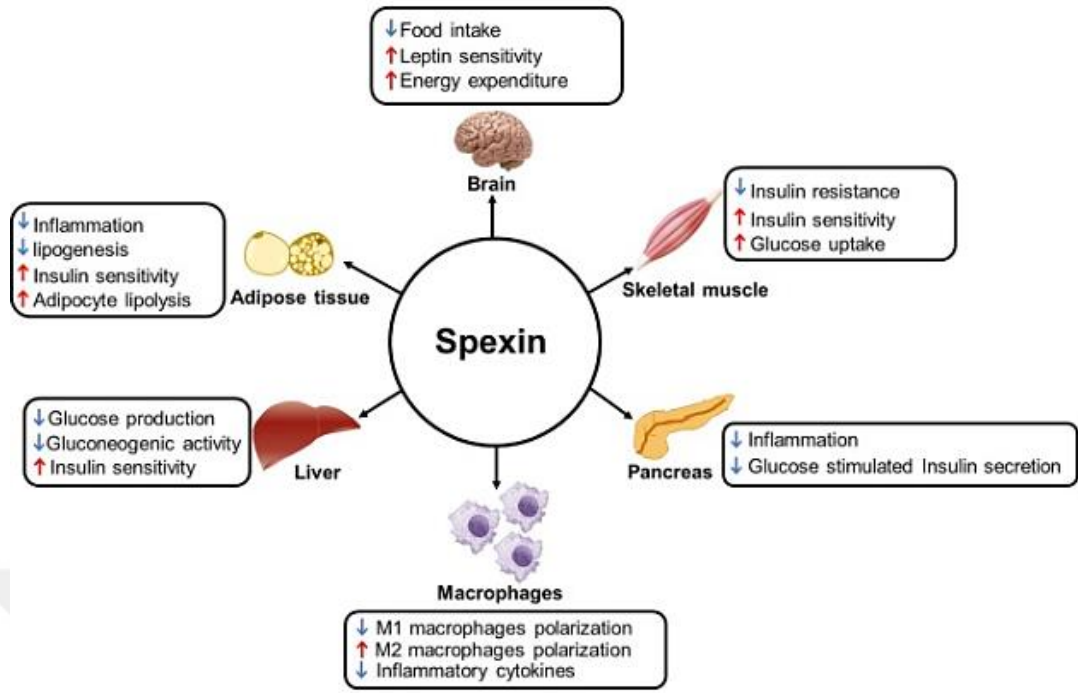
enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası balığın besin alımının durduğu ve beslenme aktivitesinin azaldığı izlendi(4).

2015 yılında Wu ve arkadaşları yafish adlı balık türünde beslenmenin spexin üzerindeki etkisini incelediler. Beyindeki spexin düzeyi postprandial dönemde preprandial döneme göre daha yüksekti. Bu çalışma aç olan grupta spexin düzeyinin tok olan gruba göre daha az olduğu ve spexinin besin alımını engellediğini göstermektedir(41).

2014 yılında Walewski ve arkadaşları obezite modeli yaratılan farelere subkütan spexin enjeksiyonu yaparak farelerin beslenme davranışlarını incelediler. Bu çalışmada sadece besin alımının azalması değil uzun zincirli yağ asitlerinin bağırsaklardan emilimindeki azalma ve vücut ağırlığındaki azalma da dikkat çekmiştir (5).

2018 yılında Kolodziejcki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada spexin molekülünün insanlarda lipolizi uyardığı, lipogenez ve glukozun emilimini azalttığı bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada spexinin motor aktiviteyi indüklemesi de ön planda bulunan sonuçlardandır(42).

Obezite ile ilgili yapılan çalışmalarda subkutan ve omental yağ dokusundan zengin hastalarda spexin seviyesi zayıf hastalara göre daha düşüktü. Obez hastalarda serum spexin değerleri leptin değerleriyle ters orantılıdır. 2016'da Kumar ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda obez çocuklarda serum spexin seviyelerinin düşük olduğu ortaya konuldu. Düşük spexin ve yüksek leptin seviyelerinin çocukluk çağı obeziteyle yüksek ilişkili olabileceği öngörülmektedir(43).



Şekil 4. Spexin patofizyolojisi(44)

Goldfish ve zebrafishler üzerinde yapılan çalışmalarda spexinin hipofiz bezine etki ederek luteinizan hormon salgısını azalttığı, hipotalamusta gonadotropin salgılayıcı hormon 3 ve gonadotropin inhibitör hormon aktivasyonu yaparak reproduktif hormonlar üzerinde rol oynadığı ortaya konulmuştur(45).

2018’de Deng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada başta lüteinizan hormon olmak üzere folikül sitümülan hormon, estradiol, büyüme hormonu gibi reproduktif hormonları spexinin inhibe ettiği düşünülmektedir. Bu konudaki araştırma sayısı kısıtlıdır(46).

2010 yılında Rucinski ve arkadaşları rat üzerinde yapılan deneylerde spexinin adrenal bezdeki korteksin birincil hücrelerinde kortikosteroid sentezini aktive ettiği, aldosteron sentezini uyardığı, adrenal hücre proliferasyonunun inhibisyonunda rol oynadığı gösterilmiştir(47).

2012 yılında Toll ve arkadaşları ratların hipokampuslerinin CA1 lokasyonuna spexin enjekte ederek spexinin ağrıya duyarlılığını azalttığını ortaya koydular. Aynı zamanda morfine sinerjistik davranarak inflamatuvar ağrıları azaltmada rol oynadığı bunu da opioid yollarını kullanarak yaptığı düşünülmektedir(48).

2.6.2. İnsülin ve Spexinin GDM'deki Yeri

Gebelikte spexinin kan dolaşımındaki etkilerini gösteren prospektif çalışmalar oldukça azdır. Karaca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 1 ve tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda spexin değerlerinin diğer insanlara göre azaldığını fakat glisemik değerlerle korele olmadığını göstermişlerdir(49). Gestasyonel diyabetik gebelerde spexin değerinin diğer diyabet tiplerindeki gibi azalması beklenirken neden arttığı çok net değildir. Bu da gestasyonel diyabetli gebelerde spexin değerlerinin bakıldığı klinik çalışmaların artmasının gerektiği önemini vurgulamaktadır(50).

Plasentadan salgılanan ve insülini antagonize eden hormonlar gebelikteki insülin rezistansının başlıca nedenidir. Bu direnç ilk trimesterde azalır, ikinci trimesterden itibaren artmaya başlar ve üçüncü trimesterde yani terme yaklaştıkça en yüksek haline ulaşır(51). İnsülin direnci ve hiperinsülineminin GDM'li kadınlarda spexini etkileyebileceği düşünülüp biyobelirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir(52).

2.7. YÖNETİM VE TEDAVİ

Gestasyonel diyabet tanısı koyarken temel amacımız maternal ve fetal komplikasyonları azaltmaktır. 2013 yılında Birleşik Devletler Koruyucu Servis İş Kolu tarafından yapılan meta-analizde gestasyonel diyabet tedavisinin omuz distozi, makrozomi, preeklampsi, doğum indüksiyonu, sezaryen ile doğum, doğum travmaları, yenidoğan yoğun bakım yatışlarını azalttığına dair sonuçlar bulunmuştur(53). Bazı çalışmalarda maternal obezitenin ve gebelikte aşırı kilo alımının perinatal sonuçlar üzerinde GDM'den daha ağır etkileri olduğunu göstermiştir. Gebelik öncesi kilo vermek ve kilo kontrolü gebelik sonuçlarında iyileşme sağlayacaktır. Eğer kilo vermeden gebelik gerçekleşirse non-invaziv ve nonfarmakolojik yöntemler kullanılarak kilo kontrolü sağlamak da perinatal sonuçlara olumlu etki eder(54).

Avustralya'da yapılan randomize kontrollü bir çalışmada gestasyonel diyabetin tedavisinin preeklampsi oranını tedavi edilmeyen gebeler göre %18'den %12'ye, 4000 gr üstü bebek doğurma oranını %21'den %13'e düşürdüğü izlenmiştir(55).

2.7.1. Gestasyonel Diyabette Glisemik Kontrol

Gestasyonel diyabetli gebelerde kan şekeri ölçüm sıklığı konusunda net bir konsensus bulunmamaktadır. Şu anki verilere göre günde bir kere açlık, her öğün sonrasında da birinci saatte veya ikinci saatte tokluk olmak üzere günde dört kere bakılması önerilmektedir.

Yönetimde açlık glukozu ortalamasına bakılarak yenidoğanların yağ doku kitlesi öngörülebilir fakat GDM fizyolojisinde tokluk hiperglisemisi ve insülin direnci eşlik ettiği için sadece açlık glukozu ile takip edip ona göre tedavi başlamak uygun olmayacaktır(56).

Güncel glisemik kontrol hedeflerimiz;

Açlık kan glukozu <95 mg/dl

Öğün sonrası 1. saat tokluk kan glukozu <140 mg/dl

Öğün sonrası 2. saat tokluk kan glukozu <120 mg/dl olarak belirlenmiştir(57).

2.7.2. Nonfarmakolojik Tedavi

Gestasyonel diyabetin ilk basamak tedavisi hayat tarzı değişikliğidir. Hayat tarzı değişikliklerinin altında egzersiz, beslenmenin düzenlenmesi ve glukoz monitorizasyonu vardır. Beslenmenin düzenlenmesiyle birlikte fetüslerde makrozomi ve haftasına göre büyük bebek sıklığında azalma görülmüş, yenidoğan yağ doku kitlesinde azalma, fetal iyilik halinde artış gösterilmiştir.

GDM tanısı alan gebeler mutlaka bir diyetisyen eşliğinde uygun diyet başlamalıdır. Uygun diyet altında gestasyonel diyabetik kadınların %75-80'inin normoglisemi sağladığı gösterilmiştir(58).

Kadınların günlük hayatlarında 1800-2500 kcal'ye ihtiyaç duydukları bilinmektedir. Günlük 3 ana, 2-4 ara öğün içeren ve toplamda 175 gr karbonhidrat, 28 gr lif, 71 gr protein bulunduran bir diyet programı yapılması glukoz dalgalanmasını en aza indirir.

ADA önerilerine göre VKİ'ye uyarlanan kişiselleştirilmiş beslenme programları kullanılmaya başlanmıştır. İdeal VKİ'ye sahip gebelerin 30 kcal/kg/gün alması gerekirken obez gebeler için bu değer 22-25 kcal/kg/gündür. Morbid obezlerde

ise bu değer 12-14 kcal/kg/gün olarak belirlenmiştir. Ketoasidozdan korunmak için gebelerin günlük 1800 kcal'den az beslenmemesi gerekmektedir(59).

Fizyolojik kortizol salınımının sabah olmasının sağladığı yüksek glukoz seviyeleri nedeniyle gebelerin karbonhidrat alımının öğle yemeği ve sonrasında sağlanması önerilmektedir. Öğle ve akşam yemeklerinde alınması gereken kalori her bir öğünde günlük alınması gereken kalorinin %30'u olmalıdır. Kalan kalorilerin ara öğünlerde alınması önerilmektedir. Bunun sebebi de öğün sonrası glukoz pikini azaltarak uyumu ve doygunluğu sağlamaktır. Gece ara öğününün önemi de açlık ketonemisini önlemek içindir(60).

Gebelik süresince kilo alımı ideal VKİ'ye sahip gebelerde 18 kiloya kadar olabilirken bu değer obez gebelerde 7 kilodur.

Kas kütesinin artması doku düzeyinde insülin sensitivitesini arttıracak bu da glisemik kontrolü iyileştirecektir. Bu da egzersizin hem açlık hem tokluk glukoz konsantrasyonlarını azalttığıının göstergesidir(61). ADA, kontraendikasyonu olmayan gebelerin haftada 5-7 gün boyunca, 30 dakika veya daha uzun süreli aerobik egzersiz yapmalarını önermektedir(62).

2.7.3. Farmakolojik Tedavi

Yaşam tarzı değişikliğiyle beraber normoglisemi sağlanamadığında medikal tedavi önerilmektedir. Medikal tedavinin başlanması gereken glukoz değerleri net değildir. Oral antihiperglisemik ajanlarla insülin tedavisi arasında eşdeğerlilik açısından bir fark olmadığı görülmüştür. Bu nedenle gestasyonel diyabette oral antihiperglisemik ajanların kullanılabilceği görüşü öne çıkmaktadır. ADA ve ACOG (Amerika Jinekoloji ve Obstetri Cemiyeti) tarafından ilk tedavi basamağı insülin kabul edilse bile tedaviye uyum sağlayamayacak hastalar için oral antihiperglisemik ajanlar alternatif tedavi seçeneğidir. Maternal-Fetal Tıp Derneği gestasyonel diyabette metformin kullanımının güvenli olduğunu söylese bile FDA (Food and Drug Administration) tarafından oral ajanların kullanımı onaylanmamaktadır(63).

FIGO (Uluslararası Jinekoloji ve Ostetri Federasyonu) GDM tanısı konulan gebelerde açlık plazma glukozu >110 mg/dl, yemek sonrası 1. saat glukozu >140 mg/dl veya kilo artışı >12 kg ise ilk seçenek insülin tedavisidir.

2.7.3.1. Oral antihyperglisemik ajanlar

Gliburid ve metformin gibi oral antihyperglisemik ilaçların FDA onayı olmamasına rağmen kullanımı günümüzde artmaktadır. Bu iki ilacın birbirine üstünlüğü yoktur. Perinatal mortalite, yenidoğan hipoglisemisi ve makrozomi açısından bu iki ilacın arasında fark olmadığı 2017 yılında yapılan sistematik bir derlemede gösterilmiştir(64).

Gliburidin plasentadan geçişi yok sayılabilecek kadar düşüktür(65). Gliburidin glukozu düşürme etkisi insülin ile benzer bulunmuştur(66). Çalışma mekanizması insülin salgısını arttırarak glukoz toksisitesini kırmak ve insülin direncini düşürmeye dayanır. İlaç alındığından 4 saat sonra etkisi başlar ve 10 saat kadar sürer. Başlangıç dozu günde bir kere, 2,5 mg, genellikle sabahları alınır fakat glisemik kontrol sağlanamazsa 5 mg'a çıkılabilir. Glisemik kontrol sağlanamadığında hedef değere ulaşana kadar 5'er mg arttırılır, maksimum dozu 20 mg/gündür. Bu dozlara rağmen kontrol sağlanamaması durumunda uzun süreli bazal insülin tedaviye eklenebilir veya gliburid kesilerek insüline geçilebilir(67, 68). En sık görülen yan etkisi maternal hipoglisemidir hatta bu yan etkisinin insülininden daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar vardır(69).

Metfomin glukozun emilimini ve hepatik glukoneogenezi inhibe ederek, periferik dokuların glukoz alımını arttıran bir ajandır. Metformin gliburide göre plasentadan daha yüksek oranda geçer fakat çalışmalarda metformin kullanan gebelerde anlamlı bir konjenital anomali artışı izlenmemiştir. Bulantı, kusma, diyare, abdominal rahatsızlık ve ağızda metalik tat metformin kullanan herkeste görülebilen sık yan etkilerdir. Bu yan etkileri azaltmak için metforminin başlangıç dozu ilk 1 hafta 1x500 mg olarak başlanır, 2.haftadan itibaren 2x500 mg doza çıkarılır. Maternal hipoglisemi yan etkisinin insülininden daha az görüldüğü gösterilen çalışmalar vardır(70). Bazı küçük çalışmalarda da preeklampsi ve prenatal kayıp riskini arttırdığı belirtilmektedir(71).

2.7.3.2. İnsülin

Gestasyonel diyabetli hastalarda egzersiz ve diyetle rağmen glisemik kontrol sağlanamıyor, hedef kan glukozu elde edilemiyorsa farmakolojik ajan veya insüline

geçilmesi önerilir. Bu popülasyonun sıklığı gestasyonel diyabetli hastaların %15'idir. İnsülin tedavisi başlangıcındaki glukoz sınırları tam net değildir fakat 29-30. gebelik haftalarında fetal abdominal çevrenin 70 persentilin üstüne çıkması tedaviye başlangıç aşaması olarak kullanılabilir bir kriterdir(72, 73). İnsülin büyük bir molekül olduğu için plasentadan geçmez, fetüsü etkilemeden annede iyi bir metabolik kontrol sağlar.

Gebelikte başlanacak insülin genelde orta etkili NPH (Nötral Protamin Hagedorn), kısa etkili regüler insülin, uzun etkili insülin detemir, hızlı etkili insülin aspart ve lisprodur. Uzun etkili glarjinin henüz randomize kontrollü bir çalışması olmadığı için henüz güvenle kullanılamamaktadır(74-76).

İnsülin dozu kullanımı ve ayarlaması şu şekilde yapılmaktadır;

- Tedaviye başlatan faktör açlık kan glukozu yüksekliği ise 0,2 ünite/kg dozuyla orta etkili NPH ile başlanmalıdır, dozlar gece yatmadan önce alınmalıdır.
- Eğer tokluk kan glukoz yüksekliği mevcutsa hızlı etkili insülin aspart veya lispro ile başlanmalı ve her öğün öncesi, her 10 gr karbonhidrat için 1,5 ünite insülin verilmelidir.
- Her iki glukoz değerinin yüksek olduğu durumlarda orta- uzun etkililerle kısa etkililerin kombinasyonları yapılarak tedavi rejimi ayarlanmalıdır.
- Gebelik haftası ilerledikçe insülin ihtiyacı artacaktır. Bunun da sebebi insülin direncinin artmasıdır.
- Genellikle başlangıç dozu 0,7 ü/kg (12. gebelik haftası ve öncesi pregestasyonel diyabetiklerde)
- 13-26. haftalarda 0,8 ü/kg
- 26-36. haftalarda 0,9 ü/kg
- 36 haftanın üstünde 1 ü/kg önerilmektedir. Bu değer obezlerde 1,5-2 ü/kg'a çıkabilir.
- Sabah öğün öncesi toplam dozun 2/3'ü verilmelidir. Bu dozun da 2/3'ü orta etkili, 1/3'ü regüler olmalıdır.

2.7.4. Antenatal Takip ve Doğumun Zamanlanması

Pregestasyonel diyabetli hastaların fetal ölüm ve fetal anomali riski artmıştır. Fakat bu riskleri asıl arttıran etken kötü glisemik kontrol olduğu için kötü glisemik

kontrollü gestasyonel diyabetler ile pregestasyonel diyabetli gebelerin antenatal takiplerinin daha sık yapılması gerekir. ACOG bu hastalara gebeliğin 32. haftasından itibaren NST (non stress test) ve amniotik sıvının haftada iki kere takip edilmesini önermektedir.

Doğum haftasının planlanmasında ACOG, gebenin glisemik kontrolü iyiye ve ek bir morbidite gelişmediyse terme kadar beklenmesi gerektiğini savunur. GINEXMAL çalışması 2017'de GDM olan hastalarda yapılan bir çalışmadır ve bu çalışmada 38. haftada doğum indüksiyonu alan ve 41. haftaya kadar spontan beklenen gebeler karşılaştırılmıştır(77). İndüksiyon alan grupta spontan takip edilen gruba göre bilirubin değerleri daha yüksek seyretmiş fakat sezaryen ile doğum açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Başka bir kohort çalışmada, insülin kullanan gestasyonel diyabetli gebelerin bir grubu 38-39. haftalar arasında doğurtulurken diğer bir grup konservatif yaklaşımla spontan ağrıları olana kadar izlenmiştir. Bu iki grup arasında sezaryen oranı ile makrozomi insidansı arasında anlamlı bir fark bulunamazken konservatif izlenen grupta omuz distozisi oranı 38-39. haftada doğuranlara göre sekiz kat daha fazladır(78).

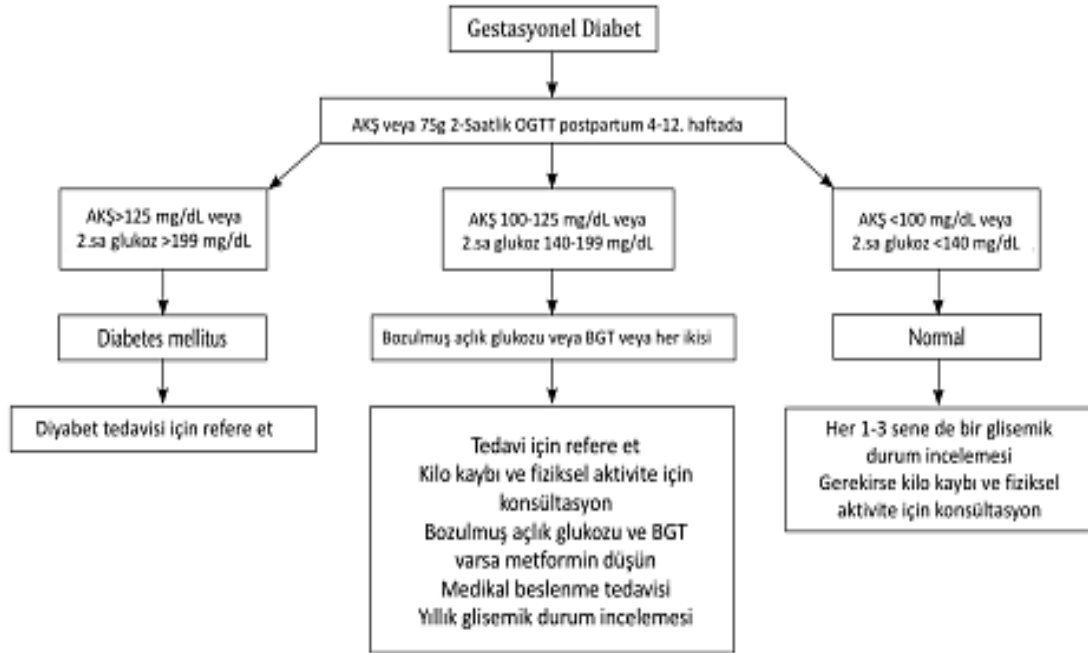
İyi glisemik kontrollü diyetle regüle gestasyonel diyabeti olan hastaların doğum zamanlaması olarak 39+0/7 ile 40+6/7 haftalar önerilmekteyken iyi glisemik kontrolü olan, insülin veya oral antidiyabetik ilaç kullanan hastaların ise doğum zamanının 39+0/7 ile 39+6/7 arasında olması önerilmektedir(79). Kötü glisemik kontrolü olan, oral ajan veya insülin kullanan hastaların ise doğum zamanlaması 37+0/7 ile 36+6/7 arasında olmalıdır. Hastaneye yatışa rağmen glisemik kontrol sağlanamayan ve antepartum testlerinde anormallik olan hastaların doğum zamanlaması 37. haftadan önce olabilir fakat bu klinisyenin tecrübesine ve tercihine göre planlanmalıdır.

Gestasyonel diyabetli annelerin fetüsü gebelik süresince hiperglisemiye maruz kaldığı için pankreas hücre hiperplazisi gelişir ve intrapartum dönemde maternal hiperglisemi durumu fetal hipoglisemiye tetikleyebilir. Doğum esnasında maternal kan glukozunun optimal değeri hakkında bir görüş birliği bulunmamaktadır. Endokrin Derneği tarafından önerilen glukoz değeri 72-126 mg/dl olarak belirtilmiştir(75). Farmakolojik veya nonfarmakolojik yöntemlerle takip edilen gebelerin doğum

süresince 2 saatte bir kan glukoz düzeylerine bakılması gerekmektedir. Farmakolojik tedavi alan, planlı sezaryen için hazırlanan gebelerin ise insülin veya oral antidiyabetiklerini bir önceki gece almaları, sabah dozunu atlamaları önerilmektedir. Doğum sonrası insülin direnci kaybolacağından insülin tedavisinin devamına gerek yoktur fakat perdelenmiş bir pregestasyonel diyabet varlığı mevcut olabilir, doğum sonrası glukoz takiplerinin devamı önerilir(80).

2.7.5 Postpartum Takip

Birçok topluluk tarafından ADA, ACOG vb GDM öyküsü olan kadınların uzun dönemde takibi önerilmektedir çünkü bu hastalar bozulmuş glukoz toleransına sahiptir ve ileri dönemde %15 ila 70 arasında diyabet gelişme riski mevcuttur. Postpartum 6-12 hafta sonra 75 gr OGTT ile tüm gestasyonel diyabeti olan gebeler değerlendirilmelidir(57). Sonuç normal saptansa bile 1-3 yılda bir taramanın tekrarlanması gerekliliği konusunda hastalar bilgilendirilmelidir.



Şekil 5. Postpartum gestasyonel diyabet takibi

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTA GRUBU VE ANALİZ

Çalışmamız prospektif vaka kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 26.05.2023 tarihinde E2 -23-4137 nolu çalışma etik kurul onayı alındıktan sonra uygunluk kriterlerini karşılayan tüm katılımcılar, prosedür hakkında bilgilendirildi ve Dünya Tabipler Birliği'nin Helsinki Bildirgesine uygun olarak yürütülen çalışmaya katılım için bilgilendirilmiş yazılı onam verdi. Örneklem büyüklüğünü hesaplamak için yapılan güç analizinde 88 gestasyonel diyabet hastası ile çalışmanın gücü 0,80 olarak hesaplanmıştır. Antenatal polikliniğine başvuran gebeler arasında gestasyonel diyabet görülme sıklığı düşünüldüğünde çalışmanın örneklem büyüklüğü 350 gebe olarak planlandı. Mayıs- Ekim 2023 tarihleri arasında rutin antenatal bakım için Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum antenatal polikliniğine başvuran 4+6 ve 15+6 dahil haftaları arasında olan 350 gebe bu çalışmaya alındı. Çalışmada hastaların tam kan sayımı, tiroid parametreleri, insülin ve spexin değerlerine bakıldı. İnsülin ve spexin için hastalardan elde edilen serum ve plazmalar, çalışılana kadar Eppendorf tüplerinde –80 derecede saklandı. İkinci trimesterdaki 50, 75, 100 gr OGTT yaptıran ve pozitif çıkan 40 hasta vaka grubu, negatif çıkan 310 hastadan 47'si kontrol grubu olarak seçildi. Kontrol grubunun seçimleri randomize yapıldı. Araştırmada gebelerin sosyodemografik ve antropometrik özellikleri, gebelik ve tıbbi özgeçmiş sorgulandı.

Çalışmaya gönüllü olmayanlar, çoğul gebelikler, yardımcı üreme tekniği sonucu oluşan gebelikler, gebelik öncesi bilinen diyabet hastalığı (Tip 1 ve Tip 2), MODY olanlar, antidiyabetik ve glukoz metabolizmasına etkili ilaç kullanması, yüksek riskli gebeliğe sahip olan hastalar çalışmadan dışlandı.

Katılımcılardan 8 saatlik açlığı takiben sabah periferik venöz kan numunesi alındı. Alınan kan örneklerinden TSH, T3(Triiyodotronin), T4(Tiroksin), açlık insülini, açlık kan şekeri, hemogram değerleri çalışıldı. Katılımcılardan kanda spexin düzeyinin belirlenmesi için 8 saatlik açlıktan sonra sabah periferik venöz kan numunesi alındı. Toplanan numuneler 1000 devirde 20 dakika santrifüj edildi.

Santrifüj sonrası elde edilen süpernatantlar Ependorflara alındı ve -80 derecede saklandı. Alınan serum örnekleri çalışılacağı gün soğuk zincir yöntemiyle Ankara Şehir Hastanesi biyokimya laboratuvarına gönderildi. Serum örneklerinde Spexin düzeyleri Elabscience ticari marka (Human Spexin ELISA Kit (Katalog numarası: E-EL-H5607, sensitivite: 46,88 pg/ml, assay range: 78.13-5000 pg/ml) ticari kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile Diagnostic Automation, Inc. DAR800 cihazı ve KCjunior yazılımı kullanılarak çalışıldı.

3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmada yer alan yaş, VKİ, hemoglobin, Nötrofil Lenfosit Oranı (N/L), WBC (Beyaz Kan Hücresi), TSH, T3, T4, insülin, spexin değerleri gibi sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin yaş, VKİ, TSH, T3, T4 değerleri hariç normal dağılıma uymadıkları belirlendi. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde ortalama \pm SS (standart sapma) ve medyan (minimum-maksimum) değerleri verildi. Hasta-kontrol gruplamasına göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare test istatistiği verildi. Hasta-kontrol gruplamasına göre gravide, parite, abort, hemoglobin, N/L, WBC, insülin, spexin değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca hasta-kontrol gruplamasına göre yaş, VKİ, TSH, T3, T4 değerlerinin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem T testi kullanıldı. OGTT durumuna göre spexin ve insülin değerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis non-parametrik varyans analizine başvuruldu. Spexin ve insülin değeri ile yaş, VKİ, hemoglobin, N/L, WBC, TSH, T3, T4 değerleri arasında yapılan korelasyon analizinde Spearman non-parametrik korelasyon katsayısı verildi. GDM olma durumu ile ilişkili potansiyel risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile incelendi. Sonuçlar odds oranı (Exp(B)) ve %95 güven aralığı olarak verildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Sciences) (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması 28.21±5.49 yıl, VKİ ortalaması 26.38±3.74 kg/m² olduğu belirlenmiştir. Bireylerin gravida medyan değeri 2.0, parite medyan değeri 0.0, abort medyan değeri 0.0'dır. Bilinen ek hastalığı olan 13 birey (%14.9), ek hastalığa yönelik ilaç kullanan 7 birey (%8.0), operasyon öyküsü olan 18 birey (%20.7), PKOS öyküsü olan 25 birey (%28.7), ailesinde DM öyküsü olan 27 (%31.0), GDM varlığı olan 40 birey (%46.0) bulunmaktadır. Bireylerin %35,6'sında (n=31) OGTT testi 50 gr, %57,5'inde (n=50) 75 gr, %6.9'unda (n=6) 50-100 gr olarak yapılmıştır. (Tablo 5)

Tablo 5. Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri

TÜM HASTALAR (n=87)	
Yaş (yıl) Ort±SS	28.21±5.49
VKİ (kg/m²) Ort±SS	26.38±3.74
Gravida Medyan (Min-Maks)	2.0 (1-6)
Parite Medyan (Min-Maks)	0.0 (0-3)
Abort Medyan (Min-Maks)	0.0 (0-3)
Ek hastalık varlığı, n (%)	
Yok	74 (85.1)
Var	13 (14.9)
Kullanılan İlaç, n (%)	
Yok	80 (92.0)
Var	7 (8.0)
Operasyon, n (%)	
Yok	69 (79.3)
Var	18 (20.7)
PKOS Öyküsü, n (%)	
Yok	62 (71.3)
Var	25 (28.7)
Aile Öyküsü, n (%)	
Yok	60 (69.0)
Var	27 (31.0)
GDM Varlığı, n (%)	
Yok	47 (54.0)
Var	40 (46.0)
OGTT, n (%)	
50 gr.	31 (35.6)
75 gr.	50 (57.5)
50-100 gr.	6 (6.9)

Hasta grubundaki bireylerin yaş ortalaması 29.80 ± 5.68 yıl, kontrol grubunda yer alan bireylerin yaş ortalaması ise 26.85 ± 4.99 yıl olduğu belirlendi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($t=2.576$, $p=0.012$). Ayrıca hasta ve kontrol grupları arasında VKİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($t=4.805$, $p<0.001$). Hasta grubundaki bireylerin VKİ ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksektir. Hasta-kontrol gruplamasına göre gravida, parite, abort sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$). Hasta grubundaki bireylerin %40.0'ında ($n=16$), kontrol grubundaki bireylerin %19.1'inde ($n=9$) PKOS öyküsünü var olduğu belirlenmiştir. Hasta-kontrol gruplamasına göre PKOS öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=4.588$, $p=0.032$). Hasta grubundaki bireylerin %22.5'i ($n=9$) OGTT testinde 50gr, %67.5'inde ($n=27$) 75 gr, %10.0'nunda ($n=4$) 50-100 gr iken, kontrol grubundaki bireylerin %46.8'i ($n=22$) OGTT testinde 50gr, %48.9'unda ($n=23$) 75 gr, %4.3'ünde ($n=2$) 50-100 gr olduğu saptanmıştır. Hasta-kontrol gruplamasına göre OGTT açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=6.060$, $p=0.048$). Hasta ve kontrol grubu bireylerinin ek hastalık varlığı, kullanılan ilaç, operasyon ve aile öyküsü varlığı GDM varlığının benzer olduğu saptanmıştır ($p>0.05$). (Tablo 6)

Tablo 6. Hasta-kontrol gruplamasına göre obstetrik karakteristiklerin karşılaştırılması

	Hasta (n=40)	Kontrol (n=47)	Test istatistiği	
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	t; z; χ^2	p
Yaş (yıl)	29.80±5.68 28.0 (21-42)	26.85±4.99 27.0 (18-40)	t=2.576	0.012
VKİ (kg/m ²)	28.27±3.65 27.7 (20.5-37.6)	24.81±3.05 24.7 (19.5-31.2)	t=4.805	<0.001
**Gravida	2.0 (1-6)	1.0 (1-6)	z=0.847	0.397
**Parite	0.0 (0-3)	0.0 (0-3)	z=1.130	0.259
**Abort	0.0 (0-3)	0.0 (0-3)	z=0.171	0.864
Ek hastalık varlığı, n (%)				
Yok	35 (87.5)	39 (83.0)	$\chi^2=0.348$	0.556
Var	5 (12.5)	8 (17.0)		
Kullanılan ilaç, n (%)				
Yok	38 (95.0)	42 (89.4)	-	0.445*
Var	2 (5.0)	5 (10.6)		
Operasyon, n (%)				
Yok	31 (77.5)	38 (80.9)	$\chi^2=0.148$	0.701
Var	9 (22.5)	9 (19.1)		
PKOS Öyküsü, n (%)				
Yok	24 (60.0)	38 (80.9)	$\chi^2=4.588$	0.032
Var	16 (40.0)	9 (19.1)		
Aile Öyküsü, n (%)				
Yok	24 (60.0)	36 (76.6)	$\chi^2=2.781$	0.095
Var	16 (40.0)	11 (23.4)		
OGTT, n (%)				
50 gr.	9 (22.5)	22 (46.8)	$\chi^2=6.060$	0.048
75 gr.	27 (67.5)	23 (48.9)		
50-100 gr.	4 (10.0)	2 (4.3)		

χ^2 :Ki kare Testi, z:Mann Whitney U Testi, t:Bağımsız Örneklem t testi, *Fisher Exact test sonuçları verilmiştir

**sadece medyan (min-maks) değerleri verilmiştir,

Hasta grubundaki bireylerin TSH ortalaması 2.07±0.95, kontrol grubunda yer alan bireylerin TSH ortalaması 1.65±0.75'tir. Hasta ve kontrol grupları arasında TSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (t=2.307,

p=0.024). Hasta ve kontrol grupları arasında hemoglobin, N/L, WBC, T3, T4, insülin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05). (Tablo 7)

Tablo 7. Hasta-kontrol gruplamasına göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=40)		Kontrol (n=47)		Test İstatistiği	
	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	z; t	p
Hemoglobin	11.92±1.17	12.0 (8.2-14.7)	11.87±1.04	11.9 (9.6-14.5)	z=0.622	0.534
N/L	4.66±3.50	3.8 (1.2-21.8)	4.42±1.58	4.3 (2.0-11.6)	z=0.984	0.325
WBC	10.62±3.42	10.1 (6.3-25.4)	10.19±1.62	9.7 (8.0-15.1)	z=0.209	0.835
TSH	2.07±0.95	2.03 (0.17-4.67)	1.65±0.75	1.54 (0.27-3.91)	t=2.307	0.024
T3	2.92±0.24	2.9 (2.4-3.4)	2.89±0.28	2.9 (2.2-3.4)	t=0.410	0.683
T4	0.98±0.12	0.97 (0.79-1.32)	1.02±0.12	1.03 (0.74-1.27)	t=1.728	0.088
İnsülin	28.10±39.76	15.9 (4.0-237.0)	17.90±21.49	11.0 (1.98-135.0)	z=1.772	0.076

z: Mann Whitney U Testi, t: Bağımsız Örneklem t testi

N/L: Nötrofil/Lenfosit Oranı

Hasta grubundaki bireylerin spexin ortalaması 3092.37±754.93, kontrol grubunda yer alan bireylerin spexin ortalaması 2643.59±971.78 olduğu saptanmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında spexin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (z=2.377, p=0.017). (Tablo 8)

Tablo 8. Hasta-kontrol gruplamasına göre spexin değerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=40)		Kontrol (n=47)		Test İstatistiği	
	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	z	p
Spexin	3092.37±754.93	3242.0 (392-4342)	2643.59±971.78	2642.0 (392-4192)	z=2.377	0.017

z: Mann Whitney U Testi

PKOS öyküsü olmayan hasta bireylerin spexin ortalaması 3087.21±875.94, PKOS öyküsü olan hasta bireylerin spexin ortalaması 3100.12±552.44'tür. Hasta grubundaki bireylerin PKOS öyküsü durumuna göre spexin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (z=0.580, p=0.576). Ayrıca

kontrol grubundaki bireylerin PKOS öyküsü durumuna göre spexin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($z=1.420$, $p=0.158$). (Tablo 9)

Tablo 9. PKOS öyküsü durumuna göre spexin değerlerinin karşılaştırılması

		PKOS ÖYKÜSÜ			
		Yok	Var	Test İstatistiği	
		Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	z	p
Hasta	Spexin	3087.21±875.94	3100.12±552.44	z=0.580	0.576
		3342.0 (392-4342)	3017.0 (2342-4092)		
Kontrol	Spexin	2541.34±1006.54	3075.33±696.42	z=1.420	0.158
		2542.0 (392-4192)	3042.0 (1842-4042)		

z: Mann Whitney U Testi

OGTT durumuna göre spexin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($\chi^2=3.122$, $p=0.210$). (Tablo 10)

Tablo 10. OGTT durumuna göre spexin değerlerinin karşılaştırılması

		OGTT			
		50 gr	75 gr	50-100 gr	Test İstatistiği
		Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	χ^2 p
Spexin		3113.77±740.68	2721.30±936.48	2558.67±1191.08	χ^2 =3.122
		3042.0 (1492-4192)	2892.0 (392-4342)	2767.0 (392-3842)	

χ^2 : Kruskal Wallis Testi

Spexin değeri ile VKİ değeri arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=0.220$, $p=0.042$). Spexin değeri ile yaş, hemoglobin, N/L, WBC, TSH, T3, T4, İnsülin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). (Tablo 11)

Tablo 11. Spexin ile diğer parametreler arasındaki ilişki

	SPEXİN	
	r	p
Yaş	0.144	0.183
VKİ	0.220	0.042
HEMOGLOBİN	-0.038	0.726
N/L	0.032	0.766
WBC	0.119	0.271
TSH	0.039	0.721
T3	-0.199	0.064
T4	0.079	0.469
İnsülin	0.044	0.684

r: Spearman İlişki Katsayısı

PKOS öyküsü olmayan kontrol grubundaki bireylerin insülin ortalaması 16.26±21.63, PKOS öyküsü olan kontrol grubundaki bireylerin insülin ortalaması 24.82±20.62'dir. Kontrol grubundaki bireylerin PKOS öyküsü durumuna göre insülin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (z=1.528, p=0.128). Ayrıca hasta grubundaki bireylerin PKOS öyküsü durumuna göre insülin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (z=0.110, p=0.924) (Tablo 12).

Tablo 12. PKOS öyküsü durumuna göre insülin değerlerinin karşılaştırılması

		PKOS ÖYKÜSÜ			
		Yok	Var	Test İstatistiği	
		Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	z	p
Hasta	İnsülin	35.22±50.17	17.43±6.95	z=0.110	0.924
		14.78 (4.02-237.0)	16.75 (4.13-29.49)		
Kontrol	İnsülin	16.26±21.63	24.82±20.62	z=1.528	0.128
		10.10 (1.98-135.0)	18.70 (5.69-65.20)		

z: Mann Whitney U Testi

OGTT durumuna göre insülin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($\chi^2=5.378$, $p=0.068$) (Tablo 13).

Tablo 13. OGTT durumuna göre insülin değerlerinin karşılaştırılması

	OGTT			Test İstatistiği	
	50 gr	75 gr	50-100 gr		p
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)		
İnsülin	19.04±25.01 12.0 (1.98-135.0)	23.67±36.17 12.75 (4.13-237.0)	31.93±16.07 33.0 (12.0-50.86)	$\chi^2=5.378$	0.068

2: Kruskal Wallis Testi

İnsülin değeri ile VKİ değeri arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=0.217$, $p=0.045$). İnsülin değeri ile yaş, hemoglobin, N/L, WBC, TSH, T3, T4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. İnsülin ile diğer parametreler arasındaki ilişki

	İNSÜLİN	
	r	p
Yaş	0.048	0.661
VKİ	0.217	0.045
HEMOGLOBİN	-0.142	0.188
N/L	-0.111	0.307
WBC	-0.013	0.905
TSH	0.014	0.897
T3	-0.028	0.794
T4	-0.007	0.949

r: Spearman İlişki Katsayısı

GDM olma durumu üzerine etkisi araştırılan yaş, VKİ, spexin, hemoglobin, N/L, WBC, TSH, T3, T4, insülin, PKOS öyküsü değişkenlerinin bulunduğu çok değişkenli lojistik regresyon modeline ilişkin sonuçlar Tablo 15'te verilmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinin sonuçlarına göre yaş GDM olma riskini 1.153

kat, VKİ değerinin 1.420 kat, TSH değerinin 2.946 kat artırdığı tespit edilmiştir. (Tablo 15)

Tablo 15. Çok değişkenli lojistik regresyon modelinde GDM olma durumu ile ilişkili potansiyel risk faktörleri

Değişkenler	β	Standart Hata	Wald	p	Exp(B)	Exp(B) için 95% güven aralığı	
						Alt	Üst
Sabit	-18.351	7.376	6.189	0.013	0.001		
Yaş	0.142	0.067	4.484	0.034	1.153	1.011	1.315
VKİ	0.350	0.113	9.621	0.002	1.420	1.138	1.771
Spexin	0.001	0.001	1.095	0.295	1.000	1.000	1.001
HEMOGLOBIN	-0.049	0.282	0.030	0.863	0.952	0.548	1.655
N/L	0.173	0.165	1.102	0.294	1.189	0.861	1.643
WBC	0.075	0.147	0.257	0.612	1.077	0.808	1.437
TSH	1.080	0.416	6.745	0.009	2.946	1.304	6.658
T3	1.212	1.263	0.920	0.338	3.359	0.282	39.963
T4	-3.048	2.565	1.413	0.235	0.047	0.001	7.233
İnsülin	0.015	0.012	1.386	0.239	1.015	0.990	1.040
PKOS Öyküsü	0.003	0.683	0.001	0.997	1.003	0.263	3.827

5. TARTIŞMA

Günümüzde, gebelik sürecindeki bireylerin demografik ve klinik özellikleri, doğum sonuçları üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Bu bağlamda, çalışmanın katılımcılarına ait demografik ve klinik özelliklerin incelenmesi, gebelik sonuçları üzerinde potansiyel etkilerin anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Bu çalışmada, yaş ortalaması, VKİ, gravida, parite, abort, ek hastalıklar, operasyon öyküsü, PKOS öyküsü, aile öyküsü gibi çeşitli faktörler incelenmiştir.

Biz bu çalışmamızda prevelansı zamanla artan, fetal ve maternal komplikasyonlara yol açan gestasyonel diyabetes mellitus hastalığının 1. trimesterde alınan hastanın kan örneğinden çalışılacak insülin ve spexin parametreleriyle erken haftalarda saptanma ihtimalinin mümkün olabileceği hipotezinden yola çıktık.

Bu çalışma, gestasyonel diyabetli bireylerin yaş ortalamasının kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir. Benzer bir şekilde, literatürde yapılan bazı çalışmalar, yaşın gestasyonel diyabetin risk faktörleri arasında değerlendirilebileceğini öne sürmektedir(81).

Yaşın gestasyonel diyabetle ilişkilendirilmesi, genellikle yaşla birlikte artan metabolik değişiklikler ve hormonal dengesizliklerle bağlantılı olabilir. Önceki çalışmalar, ilerleyen yaşın insülin direncini artırabileceğini ve gestasyonel diyabet gelişimine katkıda bulunabileceğini savunmaktadır.

Aynı zamanda çalışmamız gestasyonel diyabetin VKİ üzerinde potansiyel bir etkisi olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, literatürde yapılan birçok çalışma, gestasyonel diyabetin obezite ile yakından ilişkili olduğunu ve obez bireylerde gestasyonel diyabetin daha sık görüldüğünü öne sürmektedir. Obezitenin gestasyonel diyabetle ilişkilendirilmesi, artan insülin direnci ve glukoz intoleransı gibi metabolik değişikliklerle açıklanabilir. Araştırmalar, yüksek VKİ'nin gestasyonel diyabet riskini artırabileceğini ve gestasyonel diyabetin olumsuz sonuçlarıyla bağlantılı olabileceğini göstermektedir(82).

Hasta-kontrol gruplamasına göre, gravida, parite ve abort sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Bu bulgular, çalışmamızdaki hasta ve kontrol gruplarının temel demografik özellikleri arasında

belirgin bir ayırım olmadığını göstermektedir. Literatürdeki benzer çalışmalar, gestasyonel diyabetin gravida, parite ve abort sayısı ile ilişkili olabileceğini öne sürse de, bu çalışma ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan bir meta-analiz, gestasyonel diyabetin genellikle bu demografik faktörlerle güçlü bir şekilde bağlantılı olmadığını ve daha çok genetik ve metabolik faktörlerle ilişkili olduğunu göstermiştir(83).

Çalışmamız, gestasyonel diyabetli bireylerde PKOS öyküsünün daha yaygın olduğunu göstermektedir. Benzer bir şekilde, literatürdeki bazı araştırmalar, gestasyonel diyabet ile PKOS arasında bir bağlantı olabileceğini öne sürmektedir(84).

PKOS'un gestasyonel diyabetle ilişkilendirilmesi, hormonal dengesizlikler ve insülin direnci gibi ortak mekanizmalar üzerinden açıklanabilir. Yapılan çalışmalar, PKOS'un gestasyonel diyabetin gelişiminde bir risk faktörü olabileceğini ve bu durumun gestasyonel diyabetin seyrini etkileyebileceğini göstermektedir.

Gestasyonel diyabetli bireylerde OGTT tipinin ve kullanılan glukoz miktarının kontrol grubuna göre farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Benzer şekilde, literatürdeki birçok çalışma, farklı OGTT protokollerinin gestasyonel diyabet tanısındaki hassasiyeti etkileyebileceğini vurgulamıştır. OGTT'nin farklı versiyonlarının kullanımındaki bu varyasyon, gestasyonel diyabet tanısı için standart bir protokolün eksikliğini yansıtabilir. Bu durum, gestasyonel diyabetin doğru bir şekilde tanımlanması ve yönetilmesi için daha spesifik test protokollerinin oluşturulması gerekliliğini vurgular.

Ayrıca, hasta ve kontrol grupları arasındaki ek hastalık varlığı, kullanılan ilaç, operasyon geçmişi ve aile öyküsü gibi demografik ve klinik özelliklerin benzer olması, OGTT sonuçlarının sadece bu faktörlere değil, aynı zamanda uygulanan test protokollerine bağlı olarak da değişebileceğini düşündürmektedir. Hillier ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada tek basamaklı yaklaşımın GDM pozitif olma olasılığını arttırdığını, iki basamaklı yaklaşımın hasta grubunu azalttığını ortaya koymuştur(85).

Hasta grubundaki yüksek TSH seviyeleri, kontrol grubuna göre potansiyel bir tiroid bozukluğunu işaret etmektedir. Bu bulgu, yüksek TSH seviyelerinin tiroid bozuklukları, özellikle subklinik hipotiroidizm ile ilişkilendirildiği birçok literatür çalışmasıyla uyumludur. Gözlemlenen TSH değerlerindeki istatistiksel anlamlılık,

gestasyonel diyabetli bireylerde tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesinin önemini vurgular(86).

Çalışmamızda yüksek spexin seviyelerinin gestasyonel diyabetli bireylerde kontrol grubuna kıyasla daha belirgin olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgu, spexin seviyelerinin gestasyonel diyabetin bir belirteci olabileceğini düşündürmektedir ve benzer bir şekilde, önceki çalışmalardan elde edilen sonuçlarla uyumludur(87).

Spexinin gestasyonel diyabetteki bu potansiyel rolü, metabolizma ve insülin düzenlemesindeki işlevi ile ilişkilendirilebilir. Literatürde yapılan çalışmalar, spexinin insülin duyarlılığını artırdığını ve glukoz homeostazını düzenlediğini öne sürmekte olup, bu durum gestasyonel diyabetin gelişiminde etkili olabilir. Bu çalışma, gestasyonel diyabet ve spexin seviyeleri arasındaki anlamlı ilişkiyi ortaya koymaktadır. Elde edilen bulgular, spexinin gestasyonel diyabetin bir belirteci veya etkeni olarak potansiyel bir değer taşıdığını göstermektedir.

Gestasyonel diyabetli bireylerde PKOS öyküsünün spexin düzeyleri üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Bu durum, gebelikte PKOS ve gestasyonel diyabetin bir arada bulunmasının, bir peptit olan spexin üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde değişmediğini göstermektedir.

Literatürde benzer çalışmaları incelediğimizde, spexin düzeyleri ile gestasyonel diyabet veya PKOS arasındaki ilişkiye dair sınırlı bilgi bulunmaktadır. Ancak, bu sonuçlar, bu alanın daha fazla araştırmayı hak ettiğini ve spexin düzeyleri ile ilgili faktörlerin karmaşıklığını anlamamız gerektiğini göstermektedir. Belirli bir moleküler düzeydeki değişikliklerin klinik anlamını anlamak için daha fazla kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma, gestasyonel diyabetli bireylerde spexin değeri ile VKİ arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit etmiştir ($r=0.220$, $p=0.042$). Bu bulgu, gestasyonel diyabetin seyri sırasında spexin düzeyleri ile VKİ arasında belirli bir ilişki olabileceğini göstermektedir(8).

Literatürdeki benzer çalışmalar incelendiğinde, spexin ve VKİ arasındaki ilişkiye dair sınırlı bilgi bulunmaktadır, ancak bu çalışma bu alandaki anlayışımızı genişletebilir. Zayıf düzeydeki pozitif korelasyon, gestasyonel diyabetli bireylerde VKİ'nin spexin düzeyleri üzerindeki etkilerini belirleme açısından önemli bir

başlangıçtır. Literatürde gebe olmayan bireyler üzerinde yapılan çalışmada spexin ile VKİ arasında negatif korelasyon olduğunu ifade eden çalışmalar vardır(88). Bizim çalışmamızda spexin düzeyinin VKİ ile artması gestasyonel diyabetli gebelerde de spexinin artması ile açıklanabilir.

Kontrol grubundaki ve gestasyonel diyabet grubundaki bireylerde PKOS öyküsüne göre incelenen insülin değerlerinde anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir. Bu durum, gebelik sürecinde PKOS'un insülin düzeyleri üzerinde belirleyici bir etkiye sahip olmadığını öne sürmektedir.

Çalışmanın bulguları, literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında, gebelik sürecinde PKOS'un insülin düzeyleri üzerindeki etkisi konusundaki tutarsızlıkları vurgulamaktadır. Bazı çalışmalar PKOS ile insülin direnci arasında bir ilişki bulunurken, diğerleri bu ilişkiyi doğrulamamıştır(89). PKOS'un farklı tipleri olması her PKOS olan kadında insülin direncinin kesin varlığına işaret değildir. Bu direnci açıklamak ve aydınlatmak için insülin değerlerindense spesifitesi daha yüksek öglisemik klemp, antropometrik ölçüm yöntemleri, HOMA-IR (Homeostatik model of assessment of insulin resistance) gibi markerlar kullanılabilir.

Çalışma kapsamında, OGTT durumuna göre incelenen insülin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($\chi^2=5.378$, $p=0.068$). Ancak, p değerinin 0.068 olması, istatistiksel olarak anlamlı bir farkın hemen sınırlarında olduğunu düşündürmektedir. Bu durum, daha büyük bir örneklem veya daha fazla veri toplanmasıyla bu ilişkinin daha derinlemesine incelenmesi gerekebileceğini işaret edebilir.

Bu çalışma, gestasyonel diyabetli bireylerde insülin değeri ile VKİ arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit etmiştir ($r=0.217$, $p=0.015$). Bu bulgu, gebelik sürecinde VKİ'nin insülin düzeyleri üzerinde bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bunun da nedeni artan obezite ile beraber insülin direnci gelişimindeki artıştır. İnsülin direncinin en güçlü göstergesi açlık insülinlerindeki yükselmedir(89).

Literatürdeki benzer çalışmalar incelendiğinde, gebelikte VKİ ile insülin düzeyleri arasındaki ilişkiye dair tutarlı bir görüş birliği olmadığı görülmektedir. Ancak, bu çalışmanın elde ettiği zayıf pozitif korelasyon, gebelikte VKİ'nin insülin

rezistansı üzerindeki potansiyel etkisini destekleyen bulgular sunmaktadır. Bu durum, gebelikte VKİ'nin artmasıyla birlikte insülin direncinde bir artışın olabileceğini işaret edebilir. Bu ilişki, gestasyonel diyabetin gelişimi ve gebelikteki metabolik değişiklikler açısından önemlidir. VKİ'nin artması, gestasyonel diyabet riskini artırabilir ve bu durum, gestasyonel diyabetin anne ve fetus sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerini daha da vurgular.

Öte yandan, bu çalışma insülin düzeyi ile yaş, hemoglobin, N/L, WBC, TSH, T3, T4 değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır ($p>0.05$). Bu durum, bu parametreler arasında doğrudan bir korelasyonun olmadığını göstermektedir.

Analiz sonuçlarına göre, GDM olma durumu üzerine etkisi araştırılan yaş, VKİ, spexin, hemoglobin, N/L, WBC, TSH, T3, T4, insülin ve PKOS öyküsü değişkenlerini içeren çok değişkenli lojistik regresyon modeli Tablo 15'de sunulmuştur. Bu analizin sonuçlarına göre, her bir değişkenin GDM olma riski üzerindeki etkisi belirlenmiştir.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre:

- Yaş değişkeni, GDM olma riskini 1.153 kat artırmıştır.
- VKİ değeri, GDM olma riskini 1.420 kat artırmıştır.
- TSH değeri, GDM olma riskini 2.946 kat artırmıştır.
- Spexin değerlerinin GDM'lilerdeki yüksekliği anlamlı olmasına rağmen spexin değeri tek başına GDM riskini arttıran bir faktör değildir

Bu sonuçlar yaşın, VKİ'nin ve TSH değerinin GDM olma riski üzerinde pozitif bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu ilgili değişkenlerin GDM olma olasılığını artıran faktörler olarak kabul edilebileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, gebelik sürecinde bu belirli faktörlerin izlenmesi ve değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Ancak, diğer değişkenlerin (spexin, hemoglobin, N/L, WBC, T3, T4, insülin, PKOS öyküsü) GDM olma riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin tespit edilmediği belirtilmektedir. Bu değişkenlerin GDM olma riski üzerindeki etkileri belirgin değildir veya bu analizde belirlenmemiştir. Spexinin değerleri GDM'li

kadınlarda yüksek olmasına ve farkın anlamlı olmasına rağmen çok değişkenli lojistik regresyon analizinde bu değerin prediktif etkisinin olmadığı izlenmektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlaması hasta sayısı yetersizliğidir. Güçlü yanı ise literatürde az araştırılmış olan bu konu üzerinde 1. trimesterde yapılan nadir çalışmalardan biri olmasıdır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Gestasyonel diyabet'in klinik olarak tanınması çok önemlidir; çünkü beslenme değişikliği, yaşam tarzı modifikasyonu ve gerekli durumlarda insülin tedavisi ile doğum öncesi perinatal morbidite ve mortalite azaltılabilir. Hasta eğitimi ve bilgilendirme, GDM yönetiminin temel taşıdır. Çalışmamızın sonucunda ileri maternal yaş ve yüksek VKİ'nin artmış GDM prevalansı ile ilişkili olduğunu söylenebilir. Obez gebe kadınlarda, beslenme ve yaşam tarzı değişikliği ile GDM'nin oluşturabileceği komplikasyonlar azaltılabilir.

Bu çalışmanın sonuçları, gestasyonel diyabetli bireylerin demografik ve klinik özelliklerinin gestasyonel diyabetin gelişimi üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmiştir.

Çalışma, gestasyonel diyabetli bireylerin yaş ortalamasının kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, ilerleyen yaşın gestasyonel diyabet riskini artırabileceği yönündeki literatürle uyumludur. Çalışma, gestasyonel diyabetli bireylerde vücut kitle indeksi (VKİ) üzerinde potansiyel bir etkinin olduğunu göstermektedir. Yüksek VKİ'nin gestasyonel diyabet riskini artırabileceği ve gestasyonel diyabetin olumsuz sonuçlarıyla ilişkili olabileceği literatürle uyumludur.

GDM'li bireylerde PKOS öyküsünün daha yaygın olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, hormonal dengesizlikler ve insülin direnci gibi ortak mekanizmalar üzerinden açıklanabilir.

Çalışma, GDM'li bireylerde spexin düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Spexin'in gestasyonel diyabetin bir belirteci veya etkeni olabileceği öne sürülmektedir.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi, yaş, VKİ ve TSH değerlerinin gestasyonel diyabet olma riskini artırdığını göstermiştir. Bu değişkenler, gestasyonel diyabetin gelişimi üzerindeki olası etkilerini belirlemede önemli faktörler olarak öne çıkmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma, gestasyonel diyabetli bireylerin demografik ve klinik özelliklerinin gestasyonel diyabetin gelişimi üzerindeki potansiyel etkilerini aydınlatmaktadır. Bu bulgular, gebelik sürecinde risk faktörlerini belirleme ve yönetme stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.



7. KAYNAKÇA

1. Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;102(4):857-68.
2. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin North Am.* 2004;51(3):619-37, viii.
3. Porzionato A, Rucinski M, Macchi V, Stecco C, Malendowicz LK, De Caro R. Spexin expression in normal rat tissues. *J Histochem Cytochem.* 2010;58(9):825-37.
4. Wong MK, Sze KH, Chen T, Cho CK, Law HC, Chu IK, et al. Goldfish spexin: solution structure and novel function as a satiety factor in feeding control. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;305(3):E348-66.
5. Walewski JL, Ge F, Lobdell Ht, Levin N, Schwartz GJ, Vasselli JR, et al. Spexin is a novel human peptide that reduces adipocyte uptake of long chain fatty acids and causes weight loss in rodents with diet-induced obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(7):1643-52.
6. Walewski JL, Ge F, Gagner M, Inabnet WB, Pomp A, Branch AD, et al. Adipocyte accumulation of long-chain fatty acids in obesity is multifactorial, resulting from increased fatty acid uptake and decreased activity of genes involved in fat utilization. *Obes Surg.* 2010;20(1):93-107.
7. DARAKCI SALTİK Ö, Bozkurt A. Structure and functions of spexin as a new neuroendocrine signal. *Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2022.
8. Lin CY, Huang T, Zhao L, Zhong LLD, Lam WC, Fan BM, et al. Circulating Spexin Levels Negatively Correlate With Age, BMI, Fasting Glucose, and Triglycerides in Healthy Adult Women. *J Endocr Soc.* 2018;2(5):409-19.
9. Al-Daghri NM, Al-Hazmi HA, Al-Ajlan A, Masoud MS, Al-Amro A, Al-Ghamdi A, et al. Associations of Spexin and cardiometabolic parameters among women with and without gestational diabetes mellitus. *Saudi J Biol Sci.* 2018;25(4):710-4.
10. Sapra A, Bhandari P, Wilhite A. *Diabetes (Nursing).* StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
11. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(6 Pt 1):1667-72.

12. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2020;44(Supplement_1):S15-S33.
13. Homko CJ, Sivan E, Reece EA, Boden G. Fuel metabolism during pregnancy. *Semin Reprod Endocrinol*. 1999;17(2):119-25.
14. Kelly L, Evans L, Messenger D. Controversies around gestational diabetes. Practical information for family doctors. *Can Fam Physician*. 2005;51(5):688-95.
15. Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):568-73.
16. Weir GC, Laybutt DR, Kaneto H, Bonner-Weir S, Sharma A. Beta-cell adaptation and decompensation during the progression of diabetes. *Diabetes*. 2001;50 Suppl 1:S154-9.
17. Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1802-12.
18. Ashcroft FM, Rohm M, Clark A, Brereton MF. Is Type 2 Diabetes a Glycogen Storage Disease of Pancreatic β Cells? *Cell Metab*. 2017;26(1):17-23.
19. Pezzulo A, Gutiérrez J, Duschner K, McConnell K, Taft P, Ernst S, et al. Glucose Depletion in the Airway Surface Liquid Is Essential for Sterility of the Airways. *PloS one*. 2011;6:e16166.
20. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med*. 2014;31(3):273-81.
21. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:S112-9.
22. Honnorat D, Disse E, Millot L, Mathiotte E, Claret M, Charrie A, et al. Are third-trimester adipokines associated with higher metabolic risk among women with gestational diabetes? *Diabetes Metab*. 2015;41(5):393-400.
23. Williams MA, Qiu C, Muy-Rivera M, Vadachkoria S, Song T, Luthy DA. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2306-11.
24. Kaya R, KaraÇAm Z. Gestasyonel Diyabet Görülme Sıklığı ve Anne-Bebek Sağlığı ile İlişkisi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2019;9:10-8.
25. Chen L, Mayo R, Chatry A, Hu G. Gestational Diabetes Mellitus: Its Epidemiology and Implication beyond Pregnancy. *Current Epidemiology Reports*. 2016;3(1):1-11.

26. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S11-s24.
27. Flores-le Roux JA, Sagarra E, Benaiges D, Hernandez-Rivas E, Chillaron JJ, Puig de Dou J, et al. A prospective evaluation of neonatal hypoglycaemia in infants of women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97(2):217-22.
28. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1(Suppl 1):S11-61.
29. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti A, et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2001;24(7):1151-5.
30. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(11):639-49.
31. Carrasco-Wong I, Moller A, Giachini FR, Lima VV, Toledo F, Stojanova J, et al. Placental structure in gestational diabetes mellitus. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(2):165535.
32. Carrasco-Wong I, Moller A, Giachini FR, Lima VV, Toledo F, Stojanova J, et al. Placental structure in gestational diabetes mellitus. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2020;1866(2):165535.
33. Fadl HE, Ostlund IK, Magnuson AF, Hanson US. Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003. *Diabet Med*. 2010;27(4):436-41.
34. Szmuiłowicz ED, Josefson JL, Metzger BE. Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(3):479-93.
35. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep*. 2016;16(1):7.
36. Schaefer-Graf U, Napoli A, Nolan CJ. Diabetes in pregnancy: a new decade of challenges ahead. *Diabetologia*. 2018;61(5):1012-21.
37. Lee Y, Hirose H, Ohneda M, Johnson JH, McGarry JD, Unger RH. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(23):10878-82.
38. Goldberg IJ, Trent CM, Schulze PC. Lipid metabolism and toxicity in the heart. *Cell Metab*. 2012;15(6):805-12.

39. Li S, Liu Q, Xiao L, Chen H, Li G, Zhang Y, et al. Molecular cloning and functional characterization of spexin in orange-spotted grouper (*Epinephelus coioides*). *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2016;196-197:85-91.
40. Kołodziejcki PA, Pruszyńska-Oszmałek E, Hejdysz M, Sassek M, Leciejewska N, Ziarniak K, et al. Effect of Fasting on the Spexin System in Broiler Chickens. *Animals (Basel)*. 2021;11(2).
41. Wu H, Lin F, Chen H, Liu J, Gao Y, Zhang X, et al. Ya-fish (*Schizothorax prenanti*) spexin: identification, tissue distribution and mRNA expression responses to periprandial and fasting. *Fish Physiol Biochem*. 2016;42(1):39-49.
42. Skrzypski M, Kołodziejcki PA. Special Issue: Lipid Metabolism, Adipogenesis and Fat Tissue Metabolism: Gene Regulation. *Genes (Basel)*. 2023;14(5).
43. Lv SY, Zhou YC, Zhang XM, Chen WD, Wang YD. Emerging Roles of NPQ/Spexin in Physiology and Pathology. *Front Pharmacol*. 2019;10:457.
44. Yu M, Ju M, Fang P, Zhang Z. Emerging central and peripheral actions of spexin in feeding behavior, leptin resistance and obesity. *Biochemical Pharmacology*. 2022;202:115121.
45. Wang S, Wang B, Chen S. Spexin in the half-smooth tongue sole (*Cynoglossus semilaevis*): molecular cloning, expression profiles, and physiological effects. *Fish Physiol Biochem*. 2018;44(3):829-39.
46. Deng SP, Chen HP, Zhai Y, Jia LY, Liu JY, Wang M, et al. Molecular cloning, characterization and expression analysis of spexin in spotted scat (*Scatophagus argus*). *Gen Comp Endocrinol*. 2018;266:60-6.
47. Rucinski M, Porzionato A, Ziolkowska A, Szyszka M, Macchi V, De Caro R, et al. Expression of the spexin gene in the rat adrenal gland and evidences suggesting that spexin inhibits adrenocortical cell proliferation. *Peptides*. 2010;31(4):676-82.
48. Toll L, Khroyan TV, Sonmez K, Ozawa A, Lindberg I, McLaughlin JP, et al. Peptides derived from the prohormone proNPQ/spexin are potent central modulators of cardiovascular and renal function and nociception. *Faseb j*. 2012;26(2):947-54.
49. Karaca A, Bakar-Ates F, Ersoz-Gulcelik N. Decreased Spexin Levels in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Medical Principles and Practice*. 2018;27(6):549-54.
50. Al-Daghri NM, Al-Hazmi HA, Al-Ajlan A, Masoud MS, Al-Amro A, Al-Ghamdi A, et al. Associations of Spexin and cardiometabolic parameters among women with and without gestational diabetes mellitus. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2018;25(4):710-4.

51. Al-Daghri NM, Sabico S, Al-Hazmi H, Alenad AM, Al-Amro A, Al-Ghamdi A, et al. Circulating spexin levels are influenced by the presence or absence of gestational diabetes. *Cytokine*. 2019;113:291-5.
52. Sorbye LM, Skjaerven R, Klungsoyr K, Morken NH. Gestational diabetes mellitus and interpregnancy weight change: A population-based cohort study. *PLoS Med*. 2017;14(8):e1002367.
53. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med*. 2013;159(2):123-9.
54. Poprzeczny AJ, Louise J, Deussen AR, Dodd JM. The mediating effects of gestational diabetes on fetal growth and adiposity in women who are overweight and obese: secondary analysis of the LIMIT randomised trial. *Bjog*. 2018;125(12):1558-66.
55. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2477-86.
56. Weisz B, Shrim A, Homko CJ, Schiff E, Epstein GS, Sivan E. One hour versus two hours postprandial glucose measurement in gestational diabetes: a prospective study. *J Perinatol*. 2005;25(4):241-4.
57. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt 1):406-16.
58. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S165-s72.
59. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S88-90.
60. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, et al. Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S36-46.
61. Richter EA, Ruderman NB, Schneider SH. Diabetes and exercise. *Am J Med*. 1981;70(1):201-9.
62. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*. 2010;33(12):e147-67.

63. SMFM Statement: Pharmacological treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(5):B2-b4.
64. Oliveira MM, Andrade KFO, Lima GHS, Rocha TC. Metformin versus glyburide in treatment and control of gestational diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Einstein (Sao Paulo).* 2022;20:eRW6155.
65. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomised controlled trial. *Bmj.* 1999;319(7219):1223-7.
66. Berggren EK, Boggess KA. Oral agents for the management of gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56(4):827-36.
67. Conway DL, Gonzales O, Skiver D. Use of glyburide for the treatment of gestational diabetes: the San Antonio experience. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;15(1):51-5.
68. Rosenn BM. The glyburide report card. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(3):219-23.
69. Sénat MV, Affres H, Letourneau A, Coustols-Valat M, Cazaubiel M, Legardeur H, et al. Effect of Glyburide vs Subcutaneous Insulin on Perinatal Complications Among Women With Gestational Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2018;319(17):1773-80.
70. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(5):e64585.
71. Hellmuth E, Damm P, Mølsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med.* 2000;17(7):507-11.
72. Kjos SL, Schaefer-Graf UM. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 2:S200-5.
73. Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, Baptiste-Roberts K, Bennett WL, Bolen S, et al. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2008(162):1-96.
74. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37 Suppl 1:S81-90.
75. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4227-49.

76. Price N, Bartlett C, Gillmer M. Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study. *Bjog*. 2007;114(4):453-7.
77. Alberico S, Erenbourg A, Hod M, Yogev Y, Hadar E, Neri F, et al. Immediate delivery or expectant management in gestational diabetes at term: the GINEXMAL randomised controlled trial. *Bjog*. 2017;124(4):669-77.
78. Lurie S, Insler V, Hagay ZJ. Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2. *Am J Perinatol*. 1996;13(5):293-6.
79. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S13-s28.
80. Coustan DR. Gestational diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2013;59(9):1310-21.
81. Khatun N, Latif SA, Uddin MM. Risk factors for the development of gestational diabetes mellitus. *Mymensingh Med J*. 2009;18(1 Suppl):S20-3.
82. Pirjani R, Shirzad N, Qorbani M, Phelpeli M, Nasli-Esfahani E, Bandarian F, et al. Gestational diabetes mellitus its association with obesity: a prospective cohort study. *Eat Weight Disord*. 2017;22(3):445-50.
83. Petry CJ. Gestational diabetes: risk factors and recent advances in its genetics and treatment. *Br J Nutr*. 2010;104(6):775-87.
84. Lo JC, Yang J, Gunderson EP, Hararah MK, Gonzalez JR, Ferrara A. Risk of Type 2 Diabetes Mellitus following Gestational Diabetes Pregnancy in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Diabetes Research*. 2017;2017:5250162.
85. Hillier TA, Pedula KL, Ogasawara KK, Vesco KK, Oshiro CES, Lubarsky SL, et al. A Pragmatic, Randomized Clinical Trial of Gestational Diabetes Screening. *N Engl J Med*. 2021;384(10):895-904.
86. Kent NL, Young SL, Akison LK, Cuffe JSM. Is the link between elevated TSH and gestational diabetes mellitus dependant on diagnostic criteria and thyroid antibody status: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2021;74(1):38-49.
87. Akbas M, Koyuncu FM, Oludag Mete T, Taneli F, Ozdemir H, Yilmaz O. Serum levels of spexin are increased in the third trimester pregnancy with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(12):1050-3.

88. Gu L, Yan S, Huang Y, Yang J, Peng Y, Wang Y. Serum spexin differed in newly diagnosed type 2 diabetes patients according to body mass index and increased with the improvement of metabolic status. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1086497.
89. Amisi CA. Markers of insulin resistance in Polycystic ovary syndrome women: An update. *World J Diabetes*. 2022;13(3):129-49.



8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı- Soyadı: Özgecan ÜÇYILDIZ GÜLMEZ

Doğum Yeri ve Tarihi:

Uyruğu: T.C

İletişim Adresi ve Telefon:

Medeni Durumu: Evli

Yabancı Dil: İngilizce

II. Eğitim

Cemil Şükrü Çolakoğlu İlköğretim Okulu 2009

Adana Fen Lisesi 2013

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İng.) 2013-2019

Ankara Şehir Hastanesi 2019-2024

III. Ünvanları

Tıp Doktoru

IV. Mesleki Deneyimi

Hatay Devlet Hastanesi, 2019

Asistan Doktor, SBÜ Ankara Şehir Hastanesi (2019-2024)

9. EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-23-4137 No’lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği’nde planlanan; Prof. Dr. Ayşe Seval ÖZGÜ ERDİNÇ ’in sorumlu araştırmacısı olduğu “Gestasyonel Diyabet Teşhisi Konulan Gebelerde 1. Trimesterdeki İnsülin ve Spexin Düzeyi İle Erken Tanı İhtimalinin Değerlendirilmesi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

26/05/2023

Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan
K.Çetindağ
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197--721198

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gestasyonel Diyabet Teşhisi Konulan Gebelerde 1. Trimesterdaki İnsülin ve Spexin Düzeyi İle Erken Tanı İhtimalinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ayşe Seval ÖZGÜ ERDİNÇ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma (Dr. Özgecan Üçyıldız Gülmez'in Tezi)					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gestasyonel Diyabet Teşhisi Konulan Gebelerde 1. Trimesterdaki İnsülin ve Spexin Düzeyi İle Erken Tanı İhtimalinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	ILAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:E2-23-4137	Tarih: 26/05/2023				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gestasyonel Diyabet Teşhisi Konulan Gebelerde 1. Trimesterdeki İnsülin ve Spexin Düzeyi İle Erken Tanı İhtimalinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki			Katılım *	İmza
			E	K	H	E	H		
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bediâ DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi(YBÜ)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL	Biyomedikal Mühendisliği	Türk Standartları Enstitüsü Direktifler Müdürlüğü	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza: