



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS
TANILI GEBELERDE
XENOPSİN RELATED PEPTİT-1
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emre Ağdemir

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2024



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM ANABİLİM DALI

GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS
TANILI GEBELERDE
XENOPSİN RELATED PEPTİT-1
DÜZEYLERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Emre Ağdemir

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat Muhcu
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2024

TEŞEKKÜR

Eđitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden faydalanma imkanı bulduğum, her zaman yol gösteren ve en iyi şekilde yetişmem için çaba gösteren klinik şefimiz Prof. Dr. Murat MUHCU'ya,

Bilgisi, tecrübesi ve iletişimi ile bize her zaman örnek olmuş değerli hocam Doç. Dr. Ayşegül ÖZEL'e,

Tezimin hazırlanmasında büyük yardımı ve emeği olan, asistanlık sürecimde desteğini esirgemeyen Op. Dr. Mehtap YÜCEDAĐ'a,

Tıpta usta çırak ilişkisini devam ettiren ve her koşulda tecrübelerini bizlerle paylaşan tüm uzman abi ve ablalarıma,

Sevgili eşim Dr. Kamile Kübra Ağdemir ve beni yetiştiren aileme sevgi saygı ve minnet ile teşekkürlerimi sunarım

Dr. Emre Ağdemir

Şubat 2024

İstanbul

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS	3
2.1.1.TANIMLAMA VE SINIFLAMA	3
2.1.2.İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ	4
2.1.3.RİSK FAKTÖRLERİ	5
2.1.4.TARAMA VE TANI	6
2.1.5.PATOGENEZ	8
2.1.6.KOMPLİKASYONLAR	8
2.1.7.TEDAVİ	10
2.1.8.OBSTETRİK YÖNETİM	10
2.1.9.POSTNATAL YÖNETİM	11
2.2.XENOPSİN RELATED PEPTİD-1	12
3.GEREÇ VE YÖNTEM	14

3.1.ARAŞTIRMANIN TİPİ, YAPILDIĞI YER VE ZAMANI	14
3.2.İNCELENECEK POPULASYONUN TANIMLANMASI, KABUL VE DIŞLANMA KRİTERLERİ	14
3.3.ÖRNEKLEM	15
3.4.LABORATUAR	15
3.5.ETİK İZİN	16
3.6.İSTATİKSEL ANALİZ	16
3.7.ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	17
4.BULGULAR	18
4.1. GRUPLARA GÖRE KARŞILAŞTIRMALAR	21
4.2. MOLEKÜL DÜZEYLERİ İÇİN KARŞILAŞTIRMALAR	26
5.TARTIŞMA	28
6.SONUÇ	30
7.KAYNAKÇA	31

KISALTMALAR

ACOG: Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği

ADA: Amerikan Diabet Birliği

APG: Açlık Plazma Glikozu

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

HAPO: Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonucu

IADPSG: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği

IDF: Uluslararası Diabet Federasyonu

NDDG: Ulusal Diabet Veri Grubu

NICE: Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliđi Enstitüsü

NIH: Ulusal Sağlık Enstitüleri

OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi

PDM: Pregestasyonel Diabetes Mellitus

PKOS: Polikistik Over Sendromu

SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

T1DM: Tip 1 Diabetes Mellitus

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

VKİ/BMI: Vücut Kitle Endeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

XP-1: Xenopsin Related Peptid-1

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: White Sınıflaması

Tablo 2: GDM Komplikasyonları

Tablo 3: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları

Tablo 4: Klinik Özelliklerin Dağılımları

Tablo 5: Doğuma İlişkin Özelliklerin Dağılımları

Tablo 6: Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması

Tablo 7: Gruplara Göre Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

Tablo 8: Gruplara Göre Doğuma İlişkin Özelliklerin Karşılaştırılması

Tablo 9: Gruplara Göre OGTT Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Tablo 10: Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması

Tablo 11: Moleküler Düzeyler ile Klinik Özelliklerin İlişkisi

Tablo 12: Moleküler Düzeyler ile OGTT Ölçümlerinin İlişkisi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil1: WHO Bölgelerine Göre GDM Yaygınlığı

Şekil 2: TEMD GDM Yaklaşım Algoritması

Şekil 3: Feurle ve Arkaşlarının Yayınladıkları Makaleden Bir Sayfa

Şekil 4: İnsülin Direncinde XP-1'in Rolü.

Şekil 5: Gruplarda OGGT Ölçümlerinin Değişimleri



ÖZET

Amaç: Gestasyonel Diabet Mellituslu (GDM) ve sağlıklı gebe kadınlar arasında serum Xenopsin Related Peptid-1 (XP-1) düzeylerinin kıyaslanması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız prospektif kohort çalışması olarak planlandı. Çalışmaya 01/04/2023 – 01/10/2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran gebeler dahil edildi. Dahil edilme koşulları olarak 24 ila 28 gebelik haftaları arasında olması, 18 yaşından büyük 45 yaşından küçük olması, tekil gebelik olması, kronik sistemik hastalığı olmaması arandı. Gebelere 75 gr oral glikoz tolerans testi (OGTT) uygulandı. Sonuçlarına göre gestasyonel diabetes mellitus (GDM) tanısı alan gebeler (n=44) çalışma grubunu ve GDM'si olmayan gebeler (n=44) kontrol grubunu oluşturdu. Gruplar arasında serum Xenopsin Related Peptid-1 konsantrasyonları karşılaştırıldı.

Xenopsin Related Peptid-1, antikoagülan içermeyen 5cc'lik tüpe alınan numune 2000-3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen örneklerden serum örnekleri eppendorflara alındı ve çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı. Örnekler çalıştırılacağı gün uygun ortamda çözdürüldü ve ticari kit kullanılarak Xenopsin Related Peptid-1 değerleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: GDM grubundaki olguların yaşları kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı ($p = 0,001$; $p < 0,01$). Gruplara göre olguların kan alındığı andaki vücut kitle endeksi (BMI) değerleri, gebelik öncesi BMI değerleri, kilo alım miktarları, GDM öyküsü varlığı ve XP-1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0,05$).

Araştırmaya katılan olguların XP-1 düzeyleri 0,2 ile 8,63 arasında değişmekte olup; ortalaması $2,52 \pm 1,81$ 'dir. Tedavi ajanlarına göre olguların XP-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Moleküler düzey ile olguların kan alındığı andaki BMI, gebelik öncesi BMI, kilo alım miktarları, AC

ölçümleri ve kan alınırken TFA ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemektedir ($p > 0,05$).

Sonuç: Bu çalışma ile serum XP-1 düzeylerinin GDM ile ilişkili olmadığı ortaya konuldu. GDM grubunda daha ileri maternal yaş saptandı. Bu konuyla ilgili daha kapsamlı ve multidisipliner prospektif klinik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel Diabetes Mellitus, OGTT, Xenopsin Related Peptid-1,



ABSTRACT

Aim: It is aimed to compare serum Xenopsin Related Peptid-1 levels between gestational diabetes mellitus and healthy pregnant women.

Material and Method: Our study was planned as a prospective cohort study. Pregnant women who applied to the Gynecology and Obstetrics Polyclinic of Health Sciences University (SBU) Ümraniye Training and Research Hospital between 01/04/2023 and 01/10/2023 were included in the study. The inclusion conditions were: being between 24 and 28 weeks of gestation, being older than 18 years of age and younger than 45 years of age, having a singleton pregnancy, and not having a chronic systemic disease. 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) was applied to the pregnant women. According to the results, pregnant women diagnosed with gestational diabetes mellitus (GDM) (n = 44) constituted the study group and pregnant women without GDM (n = 44) constituted the control group. Serum Xenopsin Related Peptide-1 concentrations were compared between groups.

Xenopsin Related Peptide-1, the sample taken into a 5cc tube without anticoagulant, was centrifuged at 2000-3000 rpm for 10 minutes. Serum samples from the samples obtained after centrifugation were taken into Eppendorfs and stored at -80 °C until the day of study. The samples were thawed in appropriate media on the day they were to be run, and Xenopsin Related Peptide-1 values were measured by ELISA method using a commercial kit.

Results: The ages of the cases in the GDM group were found to be statistically significantly higher than those in the control group ($p = 0.001$; $p < 0.01$). According to the groups, BMI values at the time of blood collection, pre-pregnancy BMI values, weight gain amounts, molecular levels and presence of GDM history did not show a statistically significant difference ($p > 0.05$).

The molecular levels of the cases participating in the study ranged between 0.2 and 8.63; The average was 2.52 ± 1.81 . No statistically significant difference was found between the molecular levels of the cases according to the treatment agents ($p > 0.05$). There is no statistically significant relationship between the molecular

level and the BMI at the time of blood collection, pre-pregnancy BMI, weight gain amounts, AC measurements and TFA measurements at the time of blood collection ($p > 0.05$).

Conclusion: This study revealed that serum XP-1 levels are not associated with GDM. More advanced maternal age was detected in the GDM group. We believe that more comprehensive and multidisciplinary prospective clinical studies are needed on this subject.

Keyword: Gestational diabetes mellitus, OGTT, Xenopsin Related Peptid-1



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında başlayan veya ilk kez gebelik sırasında fark edilen anormal glikoz toleransını ifade eder (1).

Hamileliğin ortalarından itibaren insülin direnci gelişir ve üçüncü trimesterde da devam eder (2). Gebelikte insülin direncinin olası nedenleri; tümör nekroz faktörü- α , insan plasental laktojeni, insan plasental büyüme hormonu dahil olmak üzere plasentadan salgılanan hormonlar ve adipokinlerdir. Hamilelik sırasında artan östrojen, progesteron ve kortizol, glikoz insülin dengesinin bozulmasına katkıda bulunan diğer sebeplerdir (3). Periferik insülin direncini telafi etmek için pankreastan insülin salgısı artar. GDM pankreasın insülin direncinin metabolik stresine direnecek kadar insülin salgılamaması durumunda ortaya çıkar (4).

Gestasyonel diyabetin anne ve fetus üzerinde önemli etkileri vardır. GDM'li kadınlar preeklampsi gelişimi ve sezaryen ile doğum yapma ihtiyacı açısından yüksek risk altındadır (5). Buna ek olarak erken doğum, polihidramniyos, makrozomi, omuz distosisi, yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul, yenidoğan solunum sıkıntısı sendromu, fetal hipoglisemi ve hiperbilirubinemi gibi obstetrik ve neonatal komplikasyonları içerir. Gebelikle ilişkili risklerin yanı sıra, GDM tanısı alan kadınların ileriki yaşamlarında tip 2 diyabet geliştirme riski de yüksektir (6).

Hamilelik sırasında GDM tespiti için hem tek adımlı hem de iki adımlı tarama süreçleri vardır. Çalışmamızda GDM hastaları tespit için tek adımlı yöntem kullanıldı. Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG), Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonucu (HAPO) çalışmasına dayanarak, tek adımlı 2 saatlik bir glikoz tolerans testi önermektedir. 8-12 saatlik açlığın ardından 75 g glikoz yüklemesi uygulanır. Açlık, 1 saatlik ve 2 saatlik plazma glikoz seviyeleri kontrol edilir (7).

Xenopsin Related Peptid-1 (XP-1) avcılara karşı savunma sisteminin bir parçası olan oktapeptittir. Memeli mide mukozası ve duodenal ülser tanısı alan insanların mide sıvısında tespit edildi. Yapay olarak sentezlenen XP-1'in köpeklere uygulanması, hiperglisemiye, hızlı glukagon ve kortizol salınımlarına neden oldu (8).

Temur ve arkadaşları XP-1'i polikistik over sendromu (PKOS) hastalarında insülin direncinin potansiyel bir biyolojik belirteci olarak değerlendirdi. Bu çalışmada XP-1'in PKOS hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu (9).

Literatüre bakıldığında GDM'li gebelerde XP-1 düzeyi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada XP-1'in GDM ile ilişkisini göstermek ve maternal sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.



2-GENEL BİLGİLER

2.1 GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

2.1.1 Tanımlama ve Sınıflandırma

İlk defa 1964 yılında John O'Sullivan ve Mahan tarafından yapılan çalışma ile tanı kriterleri belirlenen GDM'nin zaman geçtikçe çeşitli tanımlamaları oldu. 1965 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) "gebelik sırasında diyabetik düzeyde ortaya çıkan hiperglisemi" olarak; 1979 yılında Ulusal Diabet Veri Grubu (NDDG), "hamilelik sırasında başlayan veya tanınan glikoz intoleransı" olarak; 1985 yılında ise 2. Uluslararası Diabet Çalışmayı "hamilelik sırasında başlayan veya ilk kez hamilelik sırasında fark edilen değişken şiddette hiperglisemiyle sonuçlanan karbonhidrat intoleransı" olarak tanımladı (10,13).

Gebelik sırasındaki diyabet iki alt tipe ayrılabilir: pregestasyonel diyabet ((PDM) (tip 1 diabetes mellitus (T1DM) veya tip 2 diabetes mellitus (T2DM)) ve gestasyonel diyabet (GDM) (14)

Gestasyonel Diabetes Mellitus: İlk kez gebelikte (2. veya 3. Trimesterde) ortaya çıkan ve gebelik süresince devam eden hiperglisemidir.

Pregestasyonel Diabetes Mellitus: tip 1 veya tip 2 diyabetli bir kadında gebelik halidir.

Gebelikteki diyabet olgularının az bir kısmını oluşturan Pregestasyonel Diabetes Mellitus'da hem annenin hem de bebeğin morbidite ve mortalitesi GDM'den daha fazla etkilenir (15).

Kronik hipertansiyonu da dikkate alarak hazırlanmış 1980 White sınıflandırma sistemi, pregestasyonel diyabetik kadınlara olumsuz gebelik sonuçları konusunda danışmanlık yapmak için yararlı bir sistem olmaya devam etmektedir (16) (Tablo 1).

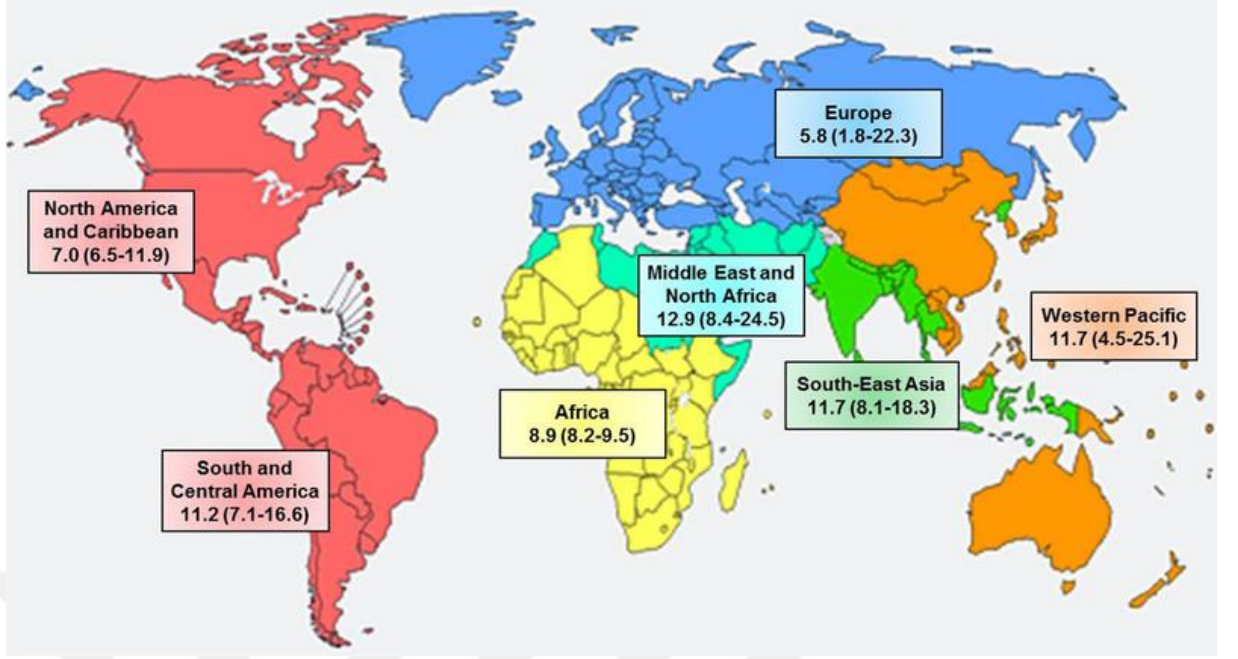
Tablo 1: White Sınıflandırması

White Sınıflandırması
Sınıf A: yalnızca diyet, herhangi bir süre veya başlangıç yaşı
Sınıf B: başlangıç yaşı 20 veya üzeri ve süresi 10 yıldan az
Sınıf C: başlangıç yaşı 10-19 veya süre 10-19 yıl
Sınıf D: başlangıç yaşı 10'dan küçük, süre 20 yıldan fazla
Sınıf R: proliferatif retinopati veya vitreus kanaması
Sınıf F: 500mg/gün'ün üzerinde proteinüri ile birlikte nefropati
RF Sınıfı: hem R hem de F sınıfına ilişkin kriterler bir arada
Sınıf H: klinik olarak belirgin arteriosklerotik kalp hastalığı
Sınıf T: daha önce böbrek nakli yapılmış

2.1.2 İnsidans ve Epidemiyoloji

Gestasyonel Diabetes Mellitus, yaşamın ilerleyen dönemlerinde kardiyometabolik bozuklukların gelişme riskinin artması gibi önemli olumsuz sağlık sonuçlarıyla ilişkilendirildi. Bu nedenle GDM halk sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Ancak GDM'nin tarama standartları, tanımı ve tanı kriterlerinde fikir birliği olmaması, ülkeler arasında GDM prevalansının karşılaştırmalısını zorlaştırmaktadır (17). GDM'nin belgelenmiş prevalansı dünya çapında %1 ila >%30 arasında önemli ölçüde değişiklik göstermektedir (18). 2019 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), dünya çapında 6 canlı doğumdan 1'inin GDM nedeniyle komplike olduğunu tahmin etti (19).

Orta Doğu ve Kuzey Afrika, ortalama %12,9 ile en yüksek GDM yaygınlığına sahipken, bunu sırasıyla Güneydoğu Asya, Batı Pasifik, Güney ve Orta Amerika, Afrika, Kuzey Amerika ve Karayipler takip ediyor. Avrupa ise en düşük yaygınlığa sahiptir (17) (Şekil 1).



Şekil 1: WHO Bölgelerine Göre GDM Yaygınlığı

Sadece tarama ve teşhis kriterleri değil popülasyon değişiklikleri de prevalansı belirler. Doğum sırasında anne yaşının ileri olması GDM için önemli bir risk faktörü olduğu kabul edildi. Örneğin, 24 yaşından genç kadınlar ile 30 yaş üzerindeki kadınlar arasında GDM prevalansı dört kattan fazla bulundu (20).

2.1.3. Risk Faktörleri

GDM için en güçlü risk faktörü önceki gebeliğinde GDM öyküsüdür (%84) (21). Temel risk faktörleri arasında; diyabet prevalansının yüksek olduğu bir etnik köken, anne yaşı>35, ailede diyabet öyküsü, obezite (BMI>30 kg/m²), önceki doğumun 4500 gr üzerinde olması, polikistik over sendromu, glukokortikoid ve antipsikotik ilaçlar sayılabilir. Diğer risk faktörleri ise; multiparite, ikiz gebelik, fiziksel hareketsizlik, düşük lifli yüksek glisemik yüklü diyetler, gebelik öncesi veya erken gebelikte hipertansiyon olmasıdır (1).

2.1.4 Tarama Ve Tanı

2008 yılında yapılan HAPO çalışması GDM'nin önemi ve sonuçları hakkında kanıtlara dayalı sonuçlar elde etti ve GDM'nin halk sağlığı üzerindeki önemine vurgu yaptı (6). Ancak HAPO ile net bir tanısal değer elde edilemedi. Çalışma sonrasında GDM tanısı için birden çok tarama ve tanı yaklaşımı ortaya atıldı.

IADPSG ve WHO, 24 – 28 hafta arası tüm gebelerin tek adımlı 2 saatlik 75 gram OGTT ile taranmasını önerdi (22,23). Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) ve Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (ACOG), tüm gebelerin iki adımlı yaklaşım ile taranmasını önerdi ve Amerikan Diabet Birliği (ADA) tarafından desteklendi (24). Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmeliği Enstitüsü (NICE) rehberi ise bir veya daha fazla risk faktörü bulunan (önceki gebelikte GDM öyküsü, vücut kitle endeksi (BMI) > 30 kg/m², yüksek riskli ırk / etnik köken, önceki gebeliklerde makrozomik bebek varlığı (≥ 4 kg), birinci derece akrabada diabetes mellitus (DM) varlığı) gebelerin tek adımlı taranmasını önerdi (25).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) 2022 Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu önerilerine göre gebelerde ilk başvuruda risk değerlendirmesi yapılmalı ve açlık plazma glikozu (APG) istenmelidir. Yüksek risk grubunda olan bir gebede ilk trimesterde APG normal olsa dahi 75 gram OGTT ile diyabet taraması yapılmalı ve gebe olmayanlardaki gibi yorumlanmalıdır. Ancak diyabet saptanmaz ise 24-28 gebelik haftaları arasında yeniden GDM taraması yapılmalıdır. 24-28 gebelik haftalarında aşikar diyabeti olmayan tüm gebelere GDM taraması öneren dernek tek adımlı yaklaşım veya iki adımlı yaklaşım seçimini kurum ve hekim tercihinin bırakıyor (Şekil 2) (26).

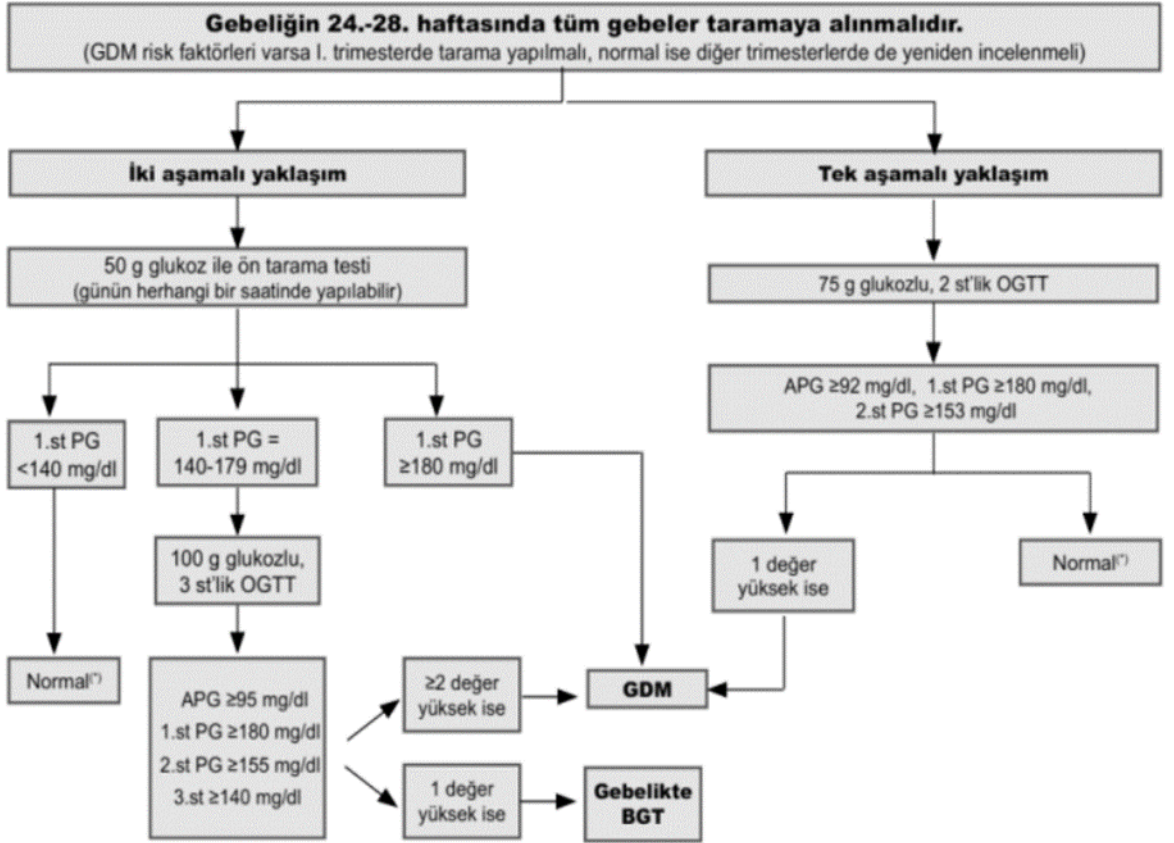
Tek adımlı taramada en az 8 saatlik açlık istenmektedir. Açlık plazma glikozu ölçümünün ardından 75 gram glikoz ile OGTT yapılır. OGTT sonrası 1.saat ve 2.saat plazma glikoz ölçümü yapılır. Plazma glikozu eşik değerleri aşağıdaki gibi veya üzerinde bir değer ise GDM tanısı konur (27):

- Açlık serum şekeri 92 mg/dl (5,1 mmol/l)
- 1 saatlik serum glikozu 180 mg/dl (10,0 mmol/l)

- 2 saatlik serum glikozu 153 mg/dl (8,5 mmol/l)

İki adımlı taramada açlık aranamaksızın 50 gram OGTT yapılır. 1.saat plazma glikoz değeri 140 mg/dl (7,8 mmol/l) ve üzerinde bir değer ise 100 gram OGTT istenir. 8 saatlik açlık sonrası yapılan 100 gr OGTT de aşağıda bakılan plazma glikozu eşik değerleri eşit veya üzerinde bir değer ise GDM tanısı konur (27):

- Açlık serum şekeri 95 mg/dl veya 105 mg/dl (5,5/5,8 mmol/l)
- 1 saatlik serum glikozu 180 mg/dl veya 190 mg/dl (10,0 / 10,6 mmol/l)
- 2 saatlik serum glikozu 155 mg/dl veya 165 mg/dl (8,6 / 9,2 mmol/l)
- 3 saatlik serum glikozu 140 mg/dl veya 145 mg/dl (7,8 /8,0 mmol/l)



Şekil 2: TEMD GDM Yaklaşım Algoritması (26)

2.1.5 Patogenez

Normal gebelikte büyüme hormonu, kortikotropin salgılayan hormon, insan plasental laktojeni vb hormonların artmasına bağlı olarak insülin direncinde artış izlenir. Ve bu duruma adaptasyon olarak insülin sekresyonunda artma izlenir. Annede öglisemi durumu hamile olmayan kadınlardaki oranla %200-%250 daha fazla insülin salgılanması ile korunmaya çalışılır. GDM annedeki insülin direnci artışını telafi edemediği göreceli bir insülin salgılanması eksikliği ile karakterizedir. GDM patogenezinde diğer sebepler; leptin direnci, artmış glukoneogenez, hareketsizlik, yağlanmada artıştır (1).

2.1.6 Komplikasyonlar

GDM'nin anne ve bebek üzerinde kısa ve uzun vadeli olumsuz sonuçları vardır (28,29) (Tablo2).

Tablo 2: GDM Komplikasyonları

	Anne	Fetus
Kısa vadede oluşan komplikasyonlar	<ul style="list-style-type: none">• Preeklampsi• Gestasyonel hipertansiyon• İdrar yolu/vajinal enfeksiyonlar• Enstrümental doğum• Sezaryen doğum• Travmatik doğum/perine yırtıkları• Doğum sonrası kanama	<ul style="list-style-type: none">• Ölü doğum• Yenidoğan ölümü• Erken doğum• Konjenital malformasyonlar• Makrozomi• Kardiyomiyopati• Doğum travması:<ul style="list-style-type: none">• Omuz distosisi• Kemik kırığı• Brakiyal pleksus yaralanması• Hipoglisemi• Hiperbilirubinemi• Solunum sıkıntısı sendromu
Uzun vadede oluşan komplikasyonlar	<ul style="list-style-type: none">• GDM'nin tekrarlaması• Tip 2 diyabet• Hipertansiyon• İskemik kalp hastalığı• Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı• Dislipidemi• Kronik böbrek hastalığı	<ul style="list-style-type: none">• Metabolik sendrom• Hiperinsülinemi• Çocukluk çağı obezitesi• Aşırı karın yağlanması• Yüksek kan basıncı• Olası erken başlangıçlı kardiyovasküler hastalık• Olası dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu• Otizm spektrum bozukluğu

2.1.7 Tedavi

GDM yönetiminin temeli kan şekeri kontroldür. Öncelik, beslenme tedavisi ve yaşam tarzı müdahaleleridir. Kan şekeri hedeflerine ulaşıldığının takibi için gebelerin evde glikoz seviyelerini sık sık kontrol etmeleri gerekir. Beslenme ve yaşam tarzı değişikliklerine rağmen plazma glikoz hedef değerlerine ulaşamıyorsa medikal tedaviye başlanmalıdır (4).

GDM'de hedef glisemik değerler, açlık glikozunu $\leq 5,3$ mmol/l (90-95 mg/dl) ve yemekten bir saat sonra tokluk glikozunu $\leq 7,8$ mmol/l (140 mg/dl) olarak tutmaktır. Yemekten 2 saat sonra glikoz değeri $\leq 6,7$ mmol/l (120 mg/dl) olmalıdır (30).

Tekil gebelik sırasında önerilen kilo alımı gebelik öncesi vücut kitle indeksine bağlıdır: zayıf kadınlar için 12,5-18 kg, normal ağırlıklı kadınlar için 11,5-16 kg, aşırı kilolu kadınlar için 7-11,5 kg, obez kadınlar için 5-9 kg'dır (31).

GDM'li bir kadın için, tıbbi veya obstetrik açıdan herhangi bir kontrendikasyonu yoksa, günde 30 dakika orta düzeyde egzersiz önerilir (30).

Beslenme ve egzersiz ile kan şekeri istenilen değerlere ulaşmıyorsa insülin tedavisine geçilir. Hangi insülin tipi kullanılacağına ve ne zaman kullanılacağına yüksek kan şekeri değerine göre karar verilir. Açlık glikozu yüksek ise uzun etkili insülin analogu (0,2 ünite/kg/gün); tokluk glikozu yüksek ise o öğünden önce 2-4 ünite hızlı etkili insülin başlanır. Hem açlık hem de tokluk glikoz değerleri yüksek olan durumlarda 4 enjeksiyonluk bir insülin rejimi reçete edilir. 4 enjeksiyonluk insülin rejimi diğer rejimlere göre daha esnek uygulanabilir ve başarı ihtimali daha yüksektir. Diğer bir insülin uygulaması yaklaşımında gebelik haftasına ve kiloya göre doz kararı verilir. Birinci trimesterde insülin ihtiyacı 0,7 ünite/kg/gün, ikinci trimesterde 0,8 ünite/kg/gün, üçüncü trimesterde ise 0,9-1,0 ünite/kg/gündür. Morbid obez gebede 1,5-2 ünite/kg/gün'e kadar yükseltilebilir. Sonrasında hesaplanan toplam insülin dozu; yarısı bazal insülin olarak yatmadan önce, yarısı ise üçe bölünüp regüler insülin olarak öğün öncesinde uygulanır (4).

İnsülin GDM tedavisinde altın standart olarak kabul edilir. Ancak daha ucuz, noninvaziv ve hasta uyumu daha fazla olan oral hipoglisemik ajanlar ile benzer

perinatal sonuçlar elde edilir. Mevcut veriler daha çok gliburid ve metformine odaklandı. Ancak doz rejimleri henüz optimize edilemedi. Gliburid yemekten 1 saat önce kullanılmalı iken yan etkilerini azaltabilmek adına metformin yemekle birlikte alınmalıdır. Her iki ajan da plasentadan geçmektedir. Bazı hastalarda yalnızca insülin veya yalnızca oral hipoglisemik ajanlar ile başarılı glisemik kontrol sağlanamayacağı kombine rejimlerin gerektiği düşünülmektedir (32).

2.1.8 Obstetrik yönetim

GDM de kesin doğum zamanı belirlenemedi. Annenin glisemik kontrolü en önemli faktörlerden biri iken anne ve fetusa ait diğer faktörler de zamanlamayı etkilemektedir. Yalnızca diyet ile tedavi edilen düşük riskli bir GDM gebede doğum zamanı 40 hafta 6 güne kadar beklenebilmektedir. Medikal tedavi ile iyi kontrol edilmiş GDM gebede doğum zamanı 39 ile 39+6 haftalar arasında planlanabilmektedir. Medikal tedavi ile kötü kontrol edilmiş GDM gebede doğum zamanı 37 ile 38+6 haftalar arasında planlanabilmektedir (25,33).

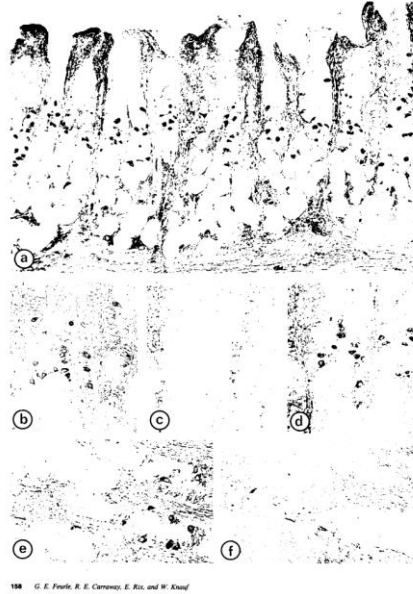
2.1.9. Postnatal Yönetim

Doğumdan 6 ila 12 hafta sonra açlık plazma glikozu veya OGTT ile tarama yapmak gerekir. Obez veya aşırı kilolu GDM li kadınların iki gebelik arasında vücut kitle indeksinde 2 puanlık düşüş sonraki gebeliklerinde riskini %74 oranında azaltır. Kadınların %50'sinin GDM tanısından sonraki 5 ila 10 yıl içinde tip 2 diyabet geliştirdiğine dair veriler mevcuttur. Yaşam tarzı müdahalesi ve metformin tedavisinin, daha önce GDM öyküsü olan kadınlarda insülin duyarlılığını iyileştirdiğini ve beta hücre fonksiyonunu koruduğunu gösterdi (1).

2.2 XENOPSİN RELATED PEPTİD-1

1973 yılında Araki ve arkadaşları, *Xenopus Laevis* kurbağasının derisinden elde ettikleri aktif peptidin sıçan mide düz kasında etkili kontraksiyona neden olduğunu gördü ve bu peptide 'Xenopsin' adını verdi.(34) Xenopsin related peptid-1 bu amfibi xenopsininin kısmi dizisidir. Dizilimi şu şekildedir: *H-His-Pro-Lys-Arg-Pro-Trp-Ile-Leu-OH* (35).

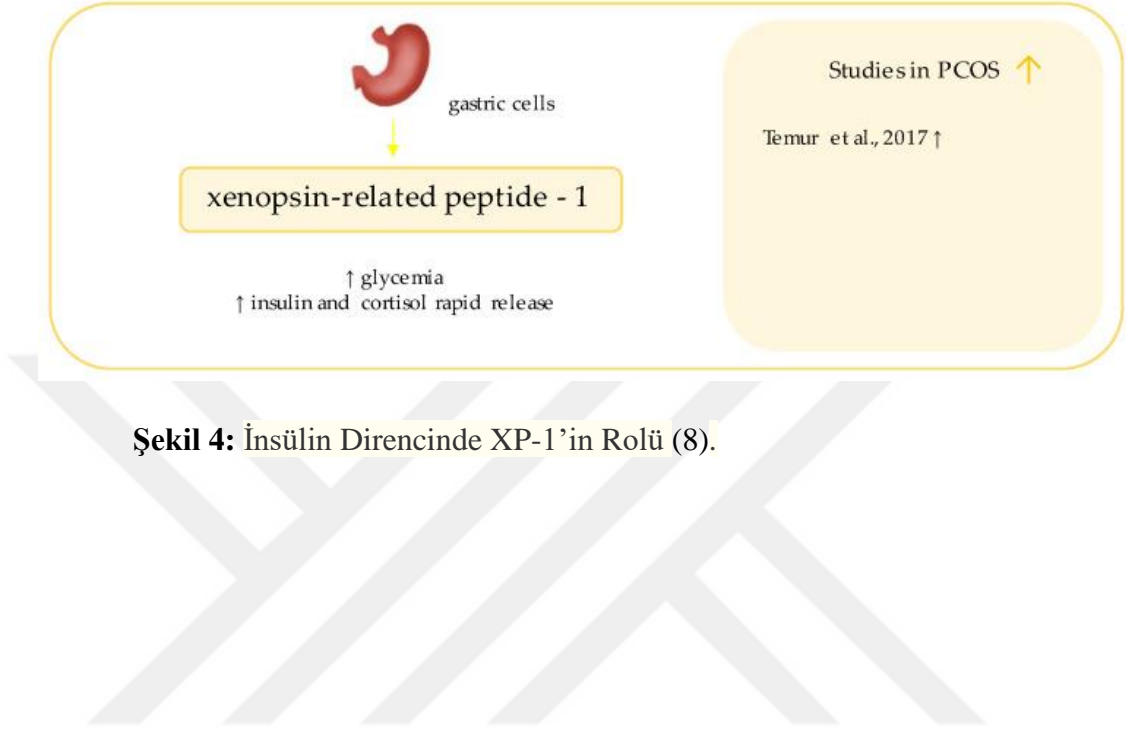
Xenopsin related peptid-1 (XP-1), nörotensin (NT)/xenopsin/xenin ailesiyle bazı yapısal ve biyolojik özellikleri paylaşan bir oktapeptittir. Feurle yaptığı çalışmalar ile amfibilerde keşfedilmiş XP-1'in memeli mide mukozası endokrin hücrelerinde de bulunduğunu gösterdi. Gastrointestinal sistemde sinyaller ile çeşitli işlevleri olabileceğini öne sürdü (36) (Şekil 3).



Şekil 3: Feurle ve Arkaşlarının Yayınladıkları Makaleden Bir Sayfa (36)

Araştırmalar, sentetik xenopsinin hiperglisemiye neden olduğunu ve anestezi altındaki köpeklerde pankreastan insülin, glukagon ve gastrin G hücrelerinden gastrin salgılama konusunda güçlü bir aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. XP-1'in glukagon sekresyonu üzerindeki etkisi, insülin ve gastrin sekresyonu üzerindeki

etkisinden daha güçlüdür. Bununla birlikte XP-1'in birçok organ üzerindeki etkisi hala bilinmemektedir (9) (Şekil 4).



Şekil 4: İnsülin Direncinde XP-1'in Rolü (8).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmamız prospektif kohort çalışması olarak planlandı. Çalışma T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 01/04/2023 ve 01/10/2023 tarihleri arasında, 24 ile 28. gebelik haftaları arasındaki gebelere, 75 gr oral glikoz tolerans testi (OGTT) uygulanarak yapıldı. Bu test sonucuna göre; GDM tanısı alan 44 gebe ve GDM tanısı almayan (GDM dışlanan) 44 gebe olmak üzere toplam 88 gebe çalışmaya dahil edildi. GDM tanısı almış olan gebeler ile GDM tanısı almamış olan gebelerde Xenopsin Related Peptid-1 düzeyine bakmayı amaçladık.

3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ, YAPILDIĞI YER ve ZAMANI

Bu çalışma prospektif kohort çalışmadır. SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 01.04.2023 ve 01.10.2023 tarihleri arasında yapıldı.

3.2 İNCELENECEK POPULASYON TANIMLANMASI, KABUL VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine 01.04.2023 ve 01.10.2023 tarihleri arasında, gebelik takibi için başvuran, gebeliğin 24- 28. haftasında olan, 18- 45 yaş arasında olan, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, sigara ve alkol kullanmayan, tekiz gebeliği olan toplam 88 katılımcının oluşturduğu bu çalışmada, katılımcılara 75 gr OGTT uygulandı. OGTT sonuçlarına GDM tanısı alan 44 gebe 'GDM grubu' olarak belirlendi. 75 gr OGTT uygulanan ve OGTT sonuçları normal olan (GDM dışlanan) 44 gebe 'kontrol grubu' olarak belirlendi.

Çoğul gebeliği olan gebeler, 18 yaş altı ve 45 yaş üstü olan gebeler, çoğul başlayıp tekil devam eden gebeler, morbid obez ($BMI > 35 \text{ kg/m}^2$), üremeye yardımcı tedavi yöntemleri ile gebe kalmış gebeler, pregestasyonel kronik

hipertansiyonu, pregestasyonel diyabeti olan gebeler, gebeliğinde GDM dışında gebelik ile ilişkili başka bir hastalığı çıkan gebeler hipotiroidi, hipertiroidisi olan gebeler, bilinen vasküler hastalığı, trombofilisi, malignensisi, otoimmün hastalığı olan gebeler, aspirin veya düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan gebeler çalışma dışı bırakıldı.

3.3 ÖRNEKLEM

Örneklem büyüklüğünü belirlemek için G*Power (v3.1.9.2) programı ile güç analizi yapıldı. Çalışmanın istatistiksel gücü, genellikle $1-\beta$ (β = Tip II hata olasılığı) ile ifade edilir ve bir araştırmanın ideal olarak %80 güce sahip olması önerilir. Bu durumda, Cohen'in etki büyüklüğü katsayılarına dayanarak, iki bağımsız grup arasında yapılacak olan analizlerin orta büyüklükte bir etkiye ($d = 0.5$) sahip olacağı kabul edildi. Bu öngörüye dayanarak, $\alpha = 0.05$ anlamlılık düzeyinde, her grupta en az 40 birey olması gerektiği hesaplandı. Ancak, çalışma sürecinde potansiyel veri kayıplarını dikkate alarak, kontrol grubu için 44 katılımcı ve çalışma grubu için 44 katılımcı seçildi.

3.4 LABORATUVAR

Xenopsin Related Peptid-1 seviyelerini araştırmak amacıyla çalışmaya dahil edilen katılımcılardan, 8 saat açlık sonrasında periferik venöz kan numuneleri elde edildi. 2000-3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası örneklerin üstte kalan serum kısmı otomatik pipet yardımı ile eppendorf tüplerine aktarıldı. Her eppendorf tüpü numaralandırılarak etiketlendi ve hastanemiz biyokimya laboratuvarında -80°C 'de çalışma gününe kadar saklandı. Bu serum örnekleri Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. ve Dış Tic. Ltd. Şti., Ataşehir, İstanbul/TÜRKİYE isimli özel biyokimya laboratuvarında; Xenopsin Related Peptid-1 ELISA KİT talimatnamesine göre çalıştırıldı.

3.5 ETİK İZİN

Çalışmamız için T.C. SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 21/03/2023 tarihinde B.10.1.THK.4.34.H.GP.0.01/106 barkod numarası ile onay alındı (EKLER 'de belirtildi).

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm gebelere çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilerek bilgilendirme yapıldı. Tüm katılımcılardan "Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu" alındı.

Bu çalışmamızda klinik çalışmaya katılan tüm üniteler ve elemanlar bu konuda bilgilendirildi. Protokol, "İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu" çalışmaya katılan tüm elemanlar tarafından okunmuş olup; protokole bağlı kalarak, Helsinki Deklarasyonu son versiyonunda belirtilen etik kurallara, İyi Klinik Uygulamalar ve İyi Laboratuvar Uygulamaları kaidelerine ve kişileri korumayı sağlayan sorumlu olduğumuz merkezin düzenlemelerine göre çalışacağımızı etik kurula taahhüt edildi.

3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 26 (*Statistical Package for the Social Sciences*) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, min ve max değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve Box Plot grafiklerden yararlanıldı.

Normal dağılım gösteren niceliksel iki grup değerlendirmelerinde Student t-test; grup içi değerlendirmelerde Repeated Measures kullanıldı.

Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki gruba göre değerlendirmelerinde Mann Whitney-U test; üç grup ve üzeri karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test kullanıldı.

Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson yapıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test, Fisher's Exact test ve Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3.7. ARAŞTIRMA BÜTÇESİ

Çalışmada serum Xenopsin Related Peptid-1 değerlerinin ölçülmesi için kullanılan kitlerin temini ve çalışılması araştırmacılar tarafından sağlanmış olup, hastane bütçesi kullanılmadı.



4. BULGULAR

Araştırma 01/04/2023 – 01/10/2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğinde 88 gebede yapıldı. Gebelerin yaşları 18 ile 45 arasında değişmekte olup; ortalaması $30,16 \pm 5,26$ 'dır.

Tablo 3: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları

Yaş	Ort±Ss	30,16±5,26
	Medyan (Min-Maks)	30 (18-45)
Boy (m)	Ort±Ss	1,63±0,06
	Medyan (Min-Maks)	1,6 (1,5-1,8)
Örnek Alındığı Andaki Kilo (kg)	Ort±Ss	76,39±11,19
	Medyan (Min-Maks)	73 (56-99)
Gebelik Öncesi Kilo (kg)	Ort±Ss	71,50±12,59
	Medyan (Min-Maks)	69 (43-103)
Kan Alındığı Andaki BMI	Ort±Ss	28,75±4,05
	Medyan (Min-Maks)	28,7 (22,3-38,1)
Gebelik Öncesi BMI	Ort±Ss	26,88±4,38
	Medyan (Min-Maks)	26,7 (17,7-36,1)
Kilo Alımı (kg)	Ort±Ss	4,89±4,50
	Medyan (Min-Maks)	5 (-10-15)
Tedavi ajanları	Kontrol	44 (50,0)
	Diyetle regüle	35 (39,8)
	İnsülin	9 (10,2)
GDM öyküsü	Yok	80 (90,9)
	Var	8 (9,1)
XP-1 (ng/ml)	Ort±Ss	2,52±1,81
	Medyan (Min-Maks)	1,80 (0,2-8,63)

Araştırmaya katılan gebelerin boyları 150 ile 180 cm arasında değişmekte olup; ortalaması 163 ± 6 cm'dir. Örnek alındığı andaki kilo ortalamaları $76,39 \pm 11,19$; gebelik öncesi kiloları ise ortalama $71,50 \pm 12,59$ 'dur.

Gebelerin kan alındığı andaki BMI değerleri ortalama $28,75 \pm 4,05$; gebelik öncesinde BMI değerleri ise ortalama $26,88 \pm 4,38$ 'dir. Kilo alımları -10 ile 15 kilogram arasında değişmekte olup; ortalaması $4,89 \pm 4,50$ kilogramdır.

Araştırmaya katılan gebelerin tedavi ajanları incelendiğinde; %50'sinin (n = 44) kontrol, %39,8'inin (n = 35) diyetle regüle, %10,2'sinin (n = 9) insülin olduğu görüldü. Olguların %9,1'inde (n = 8) GDM öyküsü olduğu görüldü.

Araştırmaya katılan olguların XP-1 düzeyleri 0,2 ile 8,63 ng/ml arasında değişmekte olup; ortalaması $2,52 \pm 1,81$ 'dir (Tablo 3).

Tablo 4: Klinik Özelliklerin Dağılımları

		n (%)
Multipar/Nullipar	Multipar	49 (55,7)
	Nullipar	39 (44,3)
Gravida	1 Gravida	32 (36,4)
	2 Gravida	17 (19,3)
	3 Gravida	21 (23,9)
	≥ 4 Gravida	18 (20,5)
Parite	Yok	39 (44,3)
	1 Parite	23 (26,1)
	2 Parite	17 (19,3)
	≥ 3 Parite	9 (10,2)
Abort	Yok	62 (70,5)
	1 Abort	17 (19,3)
	≥ 2 Abort	9 (10,2)
D&C	Yok	83 (94,3)
	Var	5 (5,7)
Ektopik gebelik öyküsü	Yok	84 (95,5)
	Var	4 (4,5)
Kan alınan gebelik haftası	Ort \pm Ss	26,09 \pm 1,38
	Medyan (Min-Maks)	25,9 (24-28)
AC (persantil)	Ort \pm Ss	53,89 \pm 26,75
	Medyan (Min-Maks)	56 (6-99)
Kan alırken TFA (persantil)	Ort \pm Ss	55,30 \pm 28,04
	Medyan (Min-Maks)	52 (1-99)
AI	Normal	75 (85,2)
	Poli	10 (11,4)
	Oligo	3 (3,4)

Araştırmaya katılan gebelerin %55,7'si (n = 49) multipar, %44,3'ü (n = 39) nullipar gebelik olduğu görüldü. %36,4'ünde (n = 32) 1 gravida, %19,3'ünde (n = 17) 2 gravida, %23,9'unda (n = 21) 3 gravida, %20,5'inde ise (n = 18) 4 ve üzeri gravida gözlemlendi. %44,3'ünde (n = 39) parite görülmezken; %26,1'inde (n = 23)

1 parite, %19,3'ünde (n = 17) 2 parite, %10,2'sinde (n = 9) 3 ve üzeri parite gözlemlendi. Araştırmaya katılan gebelerin %70,5'inde (n = 62) abort görülmezken; %19,32'ünde (n = 17) 1 abort, %10,2'sinde (n = 9) 2 ve üzeri abort gözlemlendi. %5,7'sinde (n = 5) D&C, %4,5'inde (n = 4) ektopik gebelik öyküsü varlığı gözlemlendi.

Gebelerin kan alınan gebelik haftaları 24 ile 28 arasında değişmekte olup; ortalaması 26,09±1,38 haftadır. AC ölçümleri 6 ile 99 persantil arasında değişmekte olup; ortalaması 53,89±26,75 persantildir. Kan alınırken TFA değerleri 1 ile 99 persantil arasında değişmekte olup; ortalaması %55,30±28,04 persantildir. AI grupları incelendiğinde; %85,2'sinin (n = 75) normal, %11,4'ünün (n = 10) poli, %3,4'ünün (n = 3) oligo olduğu görüldü (Tablo 4).

Tablo 5: Doğuma İlişkin Özelliklerin Dağılımları

Doğum haftası	Ort±Ss	38,58±1,45
	Medyan (Min-Maks)	38,7 (31,4-41)
Doğum şekli	CS	40 (45,5)
	NVD	48 (54,5)
Doğum kilosu (gr)	Ort±Ss	3348,02±457,19
	Medyan (Min-Maks)	3380 (1251-4230)
YDYBÜ gidiş	Var	21 (23,9)
	Yok	67 (76,1)
APGAR 1.dk	Ort±Ss	7,50±1,01
	Medyan (Min-Maks)	8 (5-9)
APGAR 5.dk	Ort±Ss	8,55±1,00
	Medyan (Min-Maks)	9 (6-10)

Araştırmaya katılan gebelerin doğum haftaları 31,4 ile 41 hafta arasında değişmekte olup; ortalaması 38,58±1,45 haftadır. %45,5'inin (n = 40) doğum şekli sezaryen iken; %54,5'inin (n = 48) normal doğum olduğu görüldü. Bebeklerin doğum kiloları 1251 ile 4230 gr arasında değişmekte olup; ortalaması 3348,02±457,19 gr'dır. %23,9'unun (n = 21) yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yattıkları görüldü. APGAR 1.dk skorları 5 ile 9 arasında değişmekte olup; ortalaması 7,50±1,01'dir. APGAR 5.dk skorları 6 ile 10 arasında değişmekte olup; ortalaması 8,55±1,00'dir (Tablo 5).

4.1. GRUPLARA GÖRE KARŞILAŞTIRMALAR

Tablo 6: Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu (n=44)	GDM (n=44)	p
Yaş	Ort±Ss	28,20±4,93	32,11±4,89	^a0,001**
	Medyan (Min-Maks)	27 (18-40)	32 (23-45)	
Kan alındığı andaki BMI	Ort±Ss	28,47±4,34	29,04±3,77	^a0,511
	Medyan (Min-Maks)	27,2 (22,3-38,1)	28,9 (22,3-34,8)	
Gebelik öncesi BMI	Ort±Ss	26,44±5,07	27,32±3,58	^a0,352
	Medyan (Min-Maks)	25 (17,7-36,1)	28 (20,8-34,8)	
Kilo alımı	Ort±Ss	5,25±5,26	4,52±3,61	^a0,451
	Medyan (Min-Maks)	5 (-10-15)	5 (-5-13)	
XP-1 (ng/ml)	Ort±Ss	2,44±1,83	2,60±1,82	^a0,665
	Medyan (Min-Maks)	1,8 (0-8,6)	1,8 (1,1-8,3)	
GDM öyküsü	Yok	41 (93,2)	39 (88,6)	^b0,713
	Var	3 (6,8)	5 (11,4)	

^aStudent-t Test ^bFisher Exact Test **p<0,01

GDM grubundaki olguların yaşları kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı (p = 0,001; p < 0,01).

Gruplara göre gebelerin kan alındığı andaki BMI değerleri, gebelik öncesi BMI değerleri, kilo alım miktarları, XP-1 düzeyleri ve GDM öyküsü varlığı, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p > 0,05) (Tablo 6).

Tablo 7: Gruplara Göre Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu (n=44)	GDM (n=44)	p
Multipar/Nullipar	Multipar	20 (45,5)	29 (65,9)	^c0,053
	Nullipar	24 (54,5)	15 (34,1)	
Gravida	1 Gravida	20 (45,5)	12 (27,3)	^d0,024*
	2 Gravida	11 (25,0)	6 (13,6)	
	3 Gravida	5 (11,4)	16 (36,4)	
	≥4 Gravida	8 (18,2)	10 (22,7)	
Parite	Yok	24 (54,5)	15 (34,1)	^d0,166
	1 Parite	11 (25)	12 (27,3)	
	2 Parite	5 (11,4)	12 (27,3)	
	≥3 Parite	4 (9,1)	5 (11,4)	
Abort	Yok	33 (75)	29 (65,9)	^d0,432
	1 Abort	6 (13,6)	11 (25,0)	
	≥2 Abort	5 (11,4)	4 (9,1)	
D&C	Yok	42 (95,5)	41 (93,2)	^b1,000
	Var	2 (4,5)	3 (6,8)	
Ektopik gebelik öyküsü	Yok	43 (97,7)	41 (93,2)	^b0,616
	Var	1 (2,3)	3 (6,8)	
Kan alınan gebelik haftası	Ort±Ss	26,08±1,32	26,09±1,45	^a0,948
	Medyan (Min-Maks)	25,6 (24-27)	26,1 (24-27)	
AC (persantil)	Ort±Ss	49,59±28,32	58,18±24,65	^a0,133
	Medyan (Min-Maks)	44 (9-98)	60,5 (6-99)	
Kan alırken TFA (persantil)	Ort±Ss	48,30±27,65	62,30±26,95	^a0,018*
	Medyan (Min-Maks)	37,5 (10-99)	72 (1-99)	
AI	Normal	38 (86,4)	37 (84,1)	^d1,000
	Poli	5 (11,4)	5 (11,4)	
	Oligo	1 (2,3)	2 (4,5)	

^aStudent-t Test^bFisher Exact Test^cPearson Chi-Square Test^dFisher Freeman Halton Test

*p<0,05

Gruplara göre gebelerin gravida sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p = 0,024; p < 0,05). GDM grubundaki gebelerin 3 gravida görülme oranı, kontrol grubundakilerden fazladır.

GDM grubundaki gebelerin kan alırken TFA ölçümleri, kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı (p = 0,018; p < 0,05).

Gruplara göre gebelerin Multipar/Nullipar oranları, parite ve abort sayıları, D&C ve ektopik gebelik öyküsü var olma oranları, kan alınan gebelik haftası, AC ölçümleri ve AI sınıfları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$) (Tablo 7).

Tablo 8: Gruplara Göre Doğuma İlişkin Özelliklerin Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu (n=44)	GDM (n=44)	p
Doğum haftası	Ort±Ss	38,81±1,49	38,34±1,39	^a0,126
	Medyan (Min-Maks)	38,9 (31,4-41)	38,6 (34,9-40,9)	
Doğum şekli	CS	20 (45,5)	20 (45,5)	^c1,000
	NVD	24 (54,5)	24 (54,5)	
Doğum kilosu	Ort±Ss	3347,30±443,40	3348,75±475,71	^a0,988
	Medyan (Min-Maks)	3390 (1251-4210)	3350 (1965-4230)	
YDYBÜ gidiş	Var	8 (18,2)	13 (29,5)	^c0,211
	Yok	36 (81,8)	31 (70,5)	
APGAR 1.dk	Ort±Ss	7,73±0,87	7,27±1,09	^a0,040*
	Medyan (Min-Maks)	8 (6-9)	7 (5-9)	
APGAR 5.dk	Ort±Ss	8,75±0,89	8,34±1,08	^a0,071
	Medyan (Min-Maks)	9 (7-10)	8,5 (6-10)	
^a Student-t Test	^c Pearson Chi-Square Test	^e Mann Whitney-U Test	[*] p<0,05	

Gruplara göre olguların doğum haftaları, doğum şekilleri, doğum kiloları, yeni doğan yoğun bakım ünitesinde yatış oranları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).

GDM grubundaki olguların 1.dk APGAR skorları, kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptandı ($p = 0,040$; $p < 0,05$).

Gruplara göre olguların 5.dk APGAR skorları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$) (Tablo 8).

Tablo 9: Gruplara Göre OGTT Ölçümlerinin Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu (n=44)	GDM (n=44)	p
OGGT açlık	Ort±Ss	82,09±5,10	95,14±8,90	^a0,001**
	Medyan (Min-Maks)	83 (72-91)	95,5 (76-124)	
OGGT 1.saat	Ort±Ss	128,36±28,32	181,02±27,27	^a0,001**
	Medyan (Min-Maks)	128 (76-174)	185 (117-247)	
OGGT 2.saat	Ort±Ss	111,27±16,82	146,61±25,55	^a0,001**
	Medyan (Min-Maks)	108 (82-151)	145,5 (97-202)	
	p	^f 0,001**	^f 0,001**	
Fark Δ				
Açlık – 1.saat	Ort±Ss	46,27±27,91	85,89±28,52	^a0,001**
	p	^{ff} 0,001**	^{ff} 0,001**	
Açlık – 2.saat	Ort±Ss	29,18±15,91	51,48±26,33	^a0,001**
	p	^{ff} 0,001**	^{ff} 0,001**	
1.saat – 2.saat	Ort±Ss	-17,09±23,89	-34,41±28,11	^a0,003**
	p	^{ff} 0,001**	^{ff} 0,001**	

^aStudent-t Test^fRepeated Measures Test & ^{ff}Bonferroni Test

**p<0,01

GDM grubundaki gebelerin açlık, 1.saat, 2.saat OGGT ölçümleri, kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı (p = 0,001; p = 0,001; p = 0,001; p < 0,01).

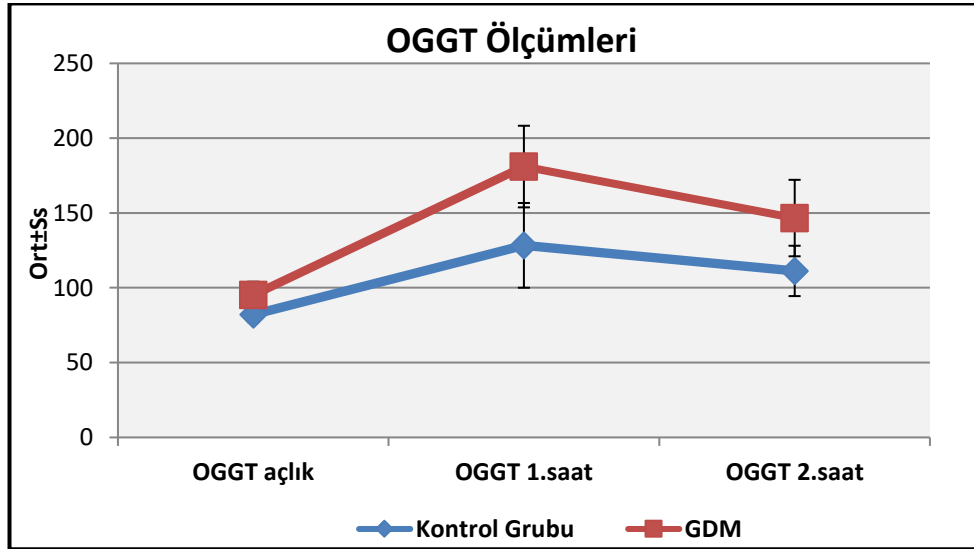
Kontrol grubu için;

Kontrol grubundaki gebelerin açlık, 1.saat ve 2.saat OGGT ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p = 0,001; p < 0,01). Açlık ölçümlerine göre 1.saat OGGT ölçümlerindeki ortalama 46,27±27,91 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p = 0,001; p < 0,01). Açlık ölçümlerine göre 2.saat OGGT ölçümlerindeki ortalama 29,18±15,91 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p = 0,001; p < 0,01). 1.saate göre 2.saat OGGT ölçümlerindeki ortalama 17,09±23,89 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p = 0,001; p < 0,01).

GDM grubu için;

GDM grubundaki gebelerin açlık, 1.saat ve 2.saat OGGT ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p = 0,001$; $p < 0,01$). Açlık ölçümlerine göre 1.saat OGGT ölçümlerindeki ortalama $85,89 \pm 28,52$ birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p = 0,001$; $p < 0,01$). Açlık ölçümlerine göre 2.saat OGGT ölçümlerindeki ortalama $51,48 \pm 26,33$ birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p = 0,001$; $p < 0,01$). 1.saatte göre 2.saat OGGT ölçümlerindeki ortalama $34,41 \pm 28,11$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p = 0,001$; $p < 0,01$).

GDM grubundaki gebelerin açlık ölçümlerine göre 1.saat OGGT ölçümlerindeki ortalama değişim miktarları, kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı ($p = 0,001$; $p < 0,01$). Açlık ölçümlerine göre 2.saat OGGT ölçümlerindeki ortalama değişim miktarları, kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı ($p = 0,001$; $p < 0,01$). 1.saat ölçümlerine göre 2.saat OGGT ölçümlerindeki ortalama değişim miktarları, kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı ($p = 0,003$; $p < 0,01$) (Tablo 9) (Şekil 5).



Şekil 5: Graplarda OGGT ölçümlerinin değişimleri

4.2. MOLEKÜL DÜZEYLERİ İÇİN KARŞILAŞTIRMALAR

Tablo 10: Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması

		Moleküler düzeyi		<i>p</i>
		Ort±Ss	Medyan (Min-Maks)	
Tedavi Ajanları	Kontrol grubu (n=44)	2,44±1,83	1,8 (0-8,6)	0,614
	Diyetle regüle (n=35)	2,65±1,73	1,9 (1,1-6,9)	
	İnsülin (n=9)	2,41±2,23	1,5 (1,2-8,3)	
AI	Normal (n=75)	2,57±1,85	1,8 (1,1-8,6)	0,619
	Poli (n=10)	2,24±1,85	1,8 (0-6,8)	
	•Oligo (n=3)	2,26±0,72	2 (1,7-3,1)	

•Gözlem yetersizliğinden analize dahil edilmedi.

^eMann Whiney-U Test ^sKruskal Wallis Test

Tedavi ajanlarına göre gebelerin XP-1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

AI gruplarına göre gebelerin XP-1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 10).

Tablo 11: Moleküler Düzeyler ile Klinik Özelliklerin İlişkisi

	Moleküler Düzey	
	R	p
Kan alındığı andaki BMI	-0,186	0,082
Gebelik öncesi BMI	-0,155	0,148
Kilo alımı	-0,040	0,714
AC	-0,026	0,813
Kan alırken TFA	0,042	0,696

r=Pearson's Correlation Test

XP-1 düzeyi ile gebelerin kan alındığı andaki BMI, gebelik öncesi BMI, kilo alım miktarları, AC ölçümleri ve kan alınırken %TFA ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemektedir ($p > 0,05$) (Tablo 11).

Tablo 12: Moleküler Düzeyler ile OGTT Ölçümlerinin İlişkisi

		Moleküler Düzey
OGGT açlık	r	0,007
	p	0,948
OGGT 1.saat	r	-0,094
	p	0,381
OGGT 2.saat	r	-0,184
	p	0,086

r=Pearson's Correlation Test

XP-1 düzeyi ile gebelerin açlık, 1.saat ve 2.saat OGGT ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemektedir ($p > 0,05$) (Tablo 12).

5. TARTIŞMA

Yaptığımız bu çalışmada GDM tanısı almış gebeler ile GDM olmayan sağlıklı gebelerde, 24 ile 28. gebelik haftaları arasında, maternal serumda XP-1 düzeylerini karşılaştırdık. GDM grubu ve kontrol grubu arasında serum XP-1 konsantrasyonları açısından anlamlı bir fark tespit etmedik. GDM grubu kan glukoz regülasyonu için sadece diyet yapan grup, insülin kullanan grup olarak 2 subgruba ayrıldı ve kontrol grubu ile serum XP-1 düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Yine bu üç grup arasında da serum XP-1 konsantrasyonları arasında anlamlı bir fark tespit etmedik.

Tespitlerimize göre literatürde gestasyonel diyabetes mellitus tanısı almış hastalarda serumda XP-1 düzeylerini araştıran daha önceden yapılmış bir çalışma yok. Ancak PKOS tanısı almış hastalarda serum XP-1 düzeylerini araştıran çalışma mevcuttur. Bu örnek çalışma serum XP-1 değerlerinin artışı PKOS ile ilişkili olduğu gösterdi.

Bilimsel çalışmalar, GDM patogenezinde kesin nedeni hala araştırmaktadır. Temel olarak kronik insülin direnci ve pankreastaki β hücre disfonksiyonu gösterilebilir. Annenin genetik altyapısı, hücresel etkileşimler, fetoplasental faktörlerin de patogenezi etkilediği düşünülmektedir. Östrojen, progesteron, leptin, kortizol, plasental laktojen ve büyüme hormonunun gebelikte artması hiperinsülinemi ve insülin direncini etkiler. Günümüzde tanı için altın standart farklı uygulama modelleri olsa da genel olarak OGTT kabul edilir. Hasta uyumunun zor olması, ön hazırlık gerekmesi, zaman alıcı olması, ek sağlık personeli ihtiyacı olması gibi nedenlerle erken tanı için yeni biyomarker arayışı devam etmektedir (37).

Kautzky-Miller ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kilolu olmayan GDM tanılı gebelerde, normal gebelik ile kıyaslandığında belirgin insülin direnci saptandı ve doğum sonrası bu direncin ve de insülin salınım yetersizliğinin devam ettiği görüldü (38). Çalışmamızda iki grup arasında kan alımı sırasındaki BMI'lar benzerdi. Ortalama olarak iki grup da kilolu sınıfındaydı. Ancak BMI durumları ile gruplar arasında XP-1 düzeyinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Kawanishi ve arkadaşları anestezi altındaki köpeklere sentetik xenopsin uyguladılar. Sonucunda hiperglisemik bir tepki ve pankreastan hormon salınımında hızlı bir artış elde ettiler (39). Feurle ve arkadaşları xenopsin enjekte edilen sıçanlarda, xenopsinin pankreas üzerinde hiperplazi başlattığı gözlemlendi (40).

Pepsin ilişkili proteazlar ile sindirildiğinde xenopsin related peptid veren xenopsin öncülleri memeliler üzerinde yapılan bir çalışmada en yoğun karaciğer-mide-barsak olmak üzere her organda tespit edildi. Çalışmada kanda, omurilik sıvısında ve barsak lümeninde tespit edilmiş öncüllerin endokrin ve ekzokrin salgılarda xenopsin related peptit olabileceğini düşündürdü (41).

Temur ve arkadaşları 2017 yılında 40 polikistik over sendromlu ve 38 sağlıklı toplam 78 kadını çalışmaya aldı. Hamileleri, tiroid hastalığı olanları, tip 1 veya tip 2 diyabeti olanları ve sigara içenleri çalışmaya dahil etmedi. XP-1 düzeyleri PKOS'lu kadınlarda anlamlı derece yüksek saptandı. Aynı zamanda PKOS'lu kadınlarda insülin direnci de yüksek saptandı (9). Bu çalışmadan yola çıkarak mekanizmasında insülin direncinin de rol aldığı GDM gebelerde XP-1 düzeyini yüksek saptamayı planladık. Çalışmamızda iki grup arasında XP-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Literatürde XP-1 ile ilgili çok çalışma bulunmamaktadır. GDM tanılı gebelerde serum Xenopsin Related Peptid-1 düzeyini araştıran çalışma yoktur. Çalışma insülin salgılanmasında ve insülin direncinde rolü olduğu düşünülen Xenopsin Related Peptid-1 ile GDM arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır.

Araştırmanın eksik ve zayıf noktaları olarak; katılımcı sayısının az olması, tek merkezli çalışma olması, serum Xenopsin Related Peptid-1 düzeylerinin yalnızca tanı sırasında bakılmış olması ve insülin/diyet tedavileri sonrası serum düzeyindeki değişim bakılmamış olması söylenebilir.

6.SONUÇ

Çalışmamızda, GDM popülasyonu ile sağlıklı gebe popülasyonunun serum XP-1 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. GDM grubunda daha ileri maternal yaş saptandı. Bu konuyla ilgili daha kapsamlı ve multidisipliner prospektif klinik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.



7.KAYNAKÇA

1. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.* 18 Ocak 2022;43(5):763-93.
2. 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.* Aralık 1991;165(6 Pt 1):1667-72.
3. 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.* Temmuz 2007;30 Suppl 2:S112-119.
4. Alfadhli EM. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med J.* 2015;36(4):399-406.
5. Yogev Y, Xenakis EMJ, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol.* Kasım 2004;191(5):1655-60.
6. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, vd. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 08 Mayıs 2008;358(19):1991-2002.
7. Lende M, Rijhsinghani A. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. *Int J Environ Res Public Health.* Aralık 2020;17(24):9573.
8. Kruszewska J, Laudy-Wiaderny H, Kunicki M. Review of Novel Potential Insulin Resistance Biomarkers in PCOS Patients—The Debate Is Still Open. *Int J Environ Res Public Health.* 13 Şubat 2022;19(4):2099.
9. Temur M, Özün Özbay P, Aksun S, Yılmaz Ö, Çift T, Üstünel S, vd. Elevated circulating levels of xenopsin-related peptide-1 are associated with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* Ekim 2017;296(4):841-6.
10. O'sullivan JB, Mahan CM. CRITERIA FOR THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PREGNANCY. *Diabetes.* 1964;13:278-85.
11. Diabetes mellitus. Report of a WHO expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1965;310:1-44.
12. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *National Diabetes Data Group. Diabetes.* Aralık 1979;28(12):1039-57.
13. Freinkel N, Metzger BE, Phelps RL, Dooley SL, Ogata ES, Radvany RM, vd. Gestational diabetes mellitus. Heterogeneity of maternal age, weight, insulin secretion, HLA antigens, and islet cell antibodies and the impact of maternal

metabolism on pancreatic B-cell and somatic development in the offspring. *Diabetes*. Haziran 1985;34 Suppl 2:1-7.

14. Stogianni A, Lendahls L, Landin-Olsson M, Thunander M. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by diabetes, and control pregnancies, in Kronoberg, Sweden. *BMC Pregnancy Childbirth*. 07 Mayıs 2019;19:159.

15. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. Mart 2014;31(3):273-81.

16. Bennett SN, Tita A, Owen J, Biggio JR, Harper LM. Assessing White's Classification of Pregestational Diabetes in a Contemporary Diabetic Population. *Obstet Gynecol*. Mayıs 2015;125(5):1217-23.

17. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep*. Ocak 2016;16(1):7.

18. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primer*. 11 Temmuz 2019;5(1):47.

19. Magliano DJ, Boyko EJ, IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. *IDF DIABETES ATLAS* [Internet]. 10th bs. Brussels: International Diabetes Federation; 2021 [a.yer 26 Aralık 2023]. (IDF Diabetes Atlas). Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>

20. Shirazian N, Emdadi R, Mahboubi M, Motevallian A, Fazel-Sarjuei Z, Sedighpour N, vd. Screening for gestational diabetes: usefulness of clinical risk factors. *Arch Gynecol Obstet*. Aralık 2009;280(6):933-7.

21. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care*. Mayıs 2007;30(5):1314-9.

22. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract*. Mart 2014;103(3):341-63.

23. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*. Mart 2010;33(3):676-82.

24. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. Şubat 2018;131(2):e49-64.

25. 2018 surveillance of diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period (NICE guideline NG3) [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 [a.yer 27 Aralık 2023]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK550982/>

26. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği [Internet]. [a.yer 28 Ocak 2024]. Erişim adresi: <https://temd.org.tr/yayinlar/kilavuzlar>

27. Standards of Medical Care in Diabetes—2015 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes Publ Am Diabetes Assoc.* Nisan 2015;33(2):97-111.
28. Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP, Hamilton J, Lawrence JM, Lebenthal Y, vd. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Glycemia and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care.* Mart 2019;42(3):381-92.
29. Saravanan P, Diabetes in Pregnancy Working Group, Maternal Medicine Clinical Study Group, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, UK. Gestational diabetes: opportunities for improving maternal and child health. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Eylül 2020;8(9):793-800.
30. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovič L, Mestman JH, Murad MH, vd. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 01 Kasım 2013;98(11):4227-49.
31. Rasmussen KM, Catalano PM, Yaktine AL. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know. *Curr Opin Obstet Gynecol.* Aralık 2009;21(6):521-6.
32. Ryu RJ, Hays KE, Hebert MF. Gestational Diabetes Mellitus Management with Oral Hypoglycemic Agents. *Semin Perinatol.* Aralık 2014;38(8):508-15.
33. Practice Bulletin No. 180: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* Temmuz 2017;130(1):e17-37.
34. Araki K, Tachibana S, Uchiyama M, Nakajima T, Yasuhara T. Isolation and structure of a new active peptide “Xenopsin” on the smooth muscle, especially on a strip of fundus from a rat stomach, from the skin of *Xenopus laevis*. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* Aralık 1973;21(12):2801-4.
35. Carraway RE, Cochrane DE, Mitra SP. Xenopsin-related peptide generated in avian gastric extracts. *Regul Pept.* Eylül 1988;22(4):303-14.
36. Feurle GE, Carraway RE, Rix E, Knauf W. Evidence for the presence of xenopsin-related peptide(s) in the gastric mucosa of mammals. *J Clin Invest.* Temmuz 1985;76(1):156-62.
37. Sharma AK, Singh S, Singh H, Mahajan D, Kolli P, Mandadapu G, vd. Deep Insight of the Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Cells.* 28 Ağustos 2022;11(17):2672.
38. Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W, Pacini G, Thomaseth K, Wagner OF, vd. Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes Care.* Kasım 1997;20(11):1717-23.

39. Kawanishi K, Goto A, Ishida T, Kawamura K, Nishina Y, Machida S, vd. The effects of xenopsin of endocrine pancreas and gastric antrum in dogs. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* Temmuz 1978;10(4):283-6.
40. Feurle GE, Ohnheiser G, Löser C. Dissimilar trophic effects of cerulein and xenopsin on the rat pancreas. *Int J Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol.* Mart 1990;6(2):129-37.
41. Carraway RE, Mitra SP, Cochrane DE. Pro-xenopsin(s) in vesicles of mammalian brain, liver, stomach and intestine is apparently released into blood and cerebral spinal fluid. *Regul Pept.* 24 Kasım 2000;95(1-3):115-24.

