

Gestasyonel Diyabetes Mellitus'lu Gebelerde Kisspeptin Düzeyi

Kisspeptin Levels in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus

Behiye SARIYILDIZ¹, Burcu KASAP¹, Ümmühani ÖZEL TÜRKÇÜ², Melike Nur AKIN¹,
Mert KÜÇÜK^{1,3}, Nilgün ÖZTÜRK TURHAN¹, Müzeyyen DURAN^{1,4}, Eren AKBABA¹

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Muğla

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Muğla

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi Anabilim Dalı, Muğla

⁴Bursa Medicana Hastanesi, Bursa

Öz

Gestasyonel Diyabetes Mellitus, ilk defa gebelikte başlayan veya gebelikte tanı konulan, farklı düzeylerde hiperglisemi ile seyreden glukoz tolerans bozukluğudur. Kisspeptinler, RF-Amid yapıda KISS-1 geni tarafından kodlanan bir nöropeptid ailesidir. Kisspeptinlerin gebelikte en fazla plasentadan salgılandığı düşünülmektedir. Fizyolojik görevi net olmamakla birlikte büyüme hormonuna benzer davrandığı, trofoblastların implantasyonu ve invazyonunu etkilediği düşünülmektedir. Çalışmamızda; Gestasyonel Diyabetes Mellitus olan ve olmayan gebelerde plazma Kisspeptin-10 düzeyleri karşılaştırılmış ve etyolojide kisspeptinlerin rolü ve Kisspeptin-10 düzeylerinin perinatal sonuçlara etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya 25-41. gebelik haftaları arasında olan OGTT ile Gestasyonel diyabet tanısı alan 31 ve sağlıklı 28 gebe kadın dahil edildi. Gönüllülerin plazma kisspeptin düzeyleri araştırıldı. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 20.0 istatistik programı ile yapıldı. Student's t testi, Mann-Whitney U testi ve Pearson Korrelasyon Analizi kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gestasyonel Diyabeti olan hastalar ile kontrol grubundaki hastalar arasında BMI'ları haricinde istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Gestasyonel diyabeti olan gebe kadınlarda insülin ihtiyacı olanlar ve olmayanlar, fetal distressi olanlar ve olmayanlar, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olanlar ve olmayanlar arasında kisspeptin düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Kisspeptin düzeyi ile olguların yaşları arasında pozitif korrelasyon tespit edildi ($R=0.259$, $p=0.048$). Kisspeptin düzeyi ile alınan kilo arasında negatif korrelasyon tespit edildi ($R=-0.278$, $p=0.033$). Gestasyonel Diyabetes Mellitus etyopatogenezinde kisspeptinin de diğer hormonlar gibi rolü olabilir. Kisspeptinin Gestasyonel Diyabetes Mellitus'ta tanı, tarama testi ve prognostik belirteç olarak kullanılabilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus, Etiyoloji, Gebelik, Kisspeptin-10, Perinatal

Giriş

GDM, ilk defa gebelikte başlayan veya gebelikte tanı konulan, farklı seviyelerde hiperglisemi ile seyreden glukoz tolerans bozukluğudur (1).

	ORCID No
Behiye SARIYILDIZ	0000-0001-5509-8533
Burcu KASAP	0000-0002-1768-5320
Ümmühani ÖZEL TÜRKÇÜ	0000-0003-2244-7965
Melike Nur AKIN	0000-0001-6794-846X
Mert KÜÇÜK	0000-0002-3181-407X
Nilgün ÖZTÜRK TURHAN	0000-0002-9084-0630
Müzeyyen DURAN	0000-0002-2032-178X
Eren AKBABA	0000-0002-4724-0779

Başvuru Tarihi / Received: 11.05.2020

Kabul Tarihi / Accepted : 02.07.2020

Adres / Correspondence : Burcu KASAP

MSKÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Muğla

e-posta / e-mail : burcuharmandar@gmail.com

Abstract

Gestational Diabetes Mellitus is a glucose tolerance disorder that first begins in pregnancy or is diagnosed during pregnancy and progresses with different levels of hyperglycemia. Kisspeptins are a family of neuropeptides in the RF-Amide structure encoded by the KISS-1 gene. Kisspeptins are thought to be most secreted from the placenta during pregnancy. Although its physiological role is unclear, it is thought to behave similar to growth hormone and affect the implantation and invasion of trophoblasts. In our study; Plasma Kisspeptin-10 levels were compared in pregnant women with and without Gestational Diabetes Mellitus, and the role of kisspeptin in etiology and the effect of Kisspeptin-10 levels on perinatal outcomes were investigated. 31 pregnant women who were diagnosed with gestational diabetes by OGTT between 25 and 41 weeks of gestation and 28 healthy pregnant women were included in the study. Plasma kisspeptin levels of volunteers were investigated. Statistical analysis of the data was made with the SPSS 20.0 statistics program. Student's t test, Mann-Whitney U test and Pearson Correlation Analysis were used. $p<0.05$ was considered statistically significant. There was no statistically significant difference between patients with Gestational Diabetes and patients in the control group, except for their BMI. In pregnant women with gestational diabetes, no statistically significant difference was found in terms of kisspeptin levels between those with and without insulin need, those with and without fetal distress, and those with and without neonatal intensive care need. A positive correlation was found between the kisspeptin level and the ages of the patients ($R=0.259$, $p=0.048$). A negative correlation was found between the kisspeptin level and the weight gained ($R=-0.278$, $p=0.033$). Kisspeptin may have a role in the etiopathogenesis of Gestational Diabetes Mellitus like other hormones. We think that larger studies are needed in order to use Kisspeptin as a diagnosis, screening test and prognostic marker in Gestational Diabetes Mellitus.

Keywords: Diabetes Mellitus, Etiology, Pregnancy, Kisspeptin-10, Perinatal

GDM prevalansı ülkelere, etnik kökene göre değişkenlik göstermektedir. Buna tanı kriterleri ve eşik olarak kabul edilen değerlerinin değişkenliği, inceleme metodlarında farklılıklar, popülasyon karakterleri (yaş, BMI gibi faktörler) etkili olmaktadır. GDM prevalansı giderek artmaktadır. Prevalanstaki artışın başlıca nedenleri; genç yaş grubunda artan obezite, sedanter yaşam ve artmış maternal yaş olarak gösterilmektedir (2). Ülkemizde GDM prevalansı %1.2-9.2 arasında saptanmıştır (3).

GDM'un anne ve fetus açısından ciddi komplikasyonları mevcuttur. Amaç bu komplikasyonların gelişmesini önlemektir. Preeklampsi, hidroamniozis, makrozomi, maternal ve infant doğum travması, hipertansiyon, solunum sıkıntısı ve metabolik sorunlar başlıca komplikasyonlardır (4).

Tüm gebeler ilk prenatal vizitte GDM riski açısından sorgulanmalıdır. Yüksek riskli gebeler ilk prenatal vizitte, düşük riskli gebeler ise 24-28. haftada GDM yönünden taranmalıdır (5).

GDM çoğunlukla doğum sonrası kaybolur ve kan şekeri normal sınırlara iner. Bu hastalarda postpartum diyabetin kalıcı olma ihtimali %5 civarındadır.

GDM'un fizyopatolojisinde gebelikte artan büyüme hormonu, human plasental laktojen, kortizol, progesteron ve prolaktin hormonları öncelikle sorumlu tutulmaktadır. Bu hormonlar insülin direnci oluşturarak insüline duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarlar ve diyabetojenik etki oluştururlar. GDM'ta oluşan insülin direncinin postreseptör düzeyde olduğu düşünülmektedir. Fakat tüm gebelerde GDM oluşmaması fizyopatolojide farklı mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir.

Kisspeptinler, RF-Amid yapıda KİSS-1 geni tarafından kodlanan bir nöropeptid ailesidir. Kisspeptinlerin santral sinir sistemi, testis, overler, pankreas, bağırsaklar, karaciğer, kalp, akciğer, kas, böbrek ve plasentadan salgılandığı saptanmıştır (6). Pankreas adacıklarında G protein kaplı reseptör 54 (GPR54) ve kisspeptin yüksek seviyede saptanmıştır. Kisspeptin ve GPR54'ün pankreasın beta hücreleri üzerine etkileri bulunmuştur. Ratlarda yapılan çalışmalarda kisspeptinin pankreasın beta hücreleri üzerine direkt etki, alfa ve delta hücreleri üzerine parakrin etki gösterdiği saptanmıştır (7,8).

Çalışmamızda; GDM olan ve GDM olmayan gebelerde plazma Kisspeptin-10 düzeyleri karşılaştırılmış ve GDM etiolojisinde kisspeptinlerin rolü ve Kisspeptin-10 düzeylerinin perinatal sonuçlara etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Eylül 2015- Mart 2016 tarihleri arasında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi (MSKÜ) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma için, MSKÜ Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'ndan onay alındı (No:2015/60-57). Hastalar çalışma konusunda bilgilendirilip, yazılı aydınlatılmış onamaları alındı. Çalışmaya rutin gebelik takibi için MSKÜ Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran gebeler dahil edildi.

Çalışmaya 25-41. gebelik haftaları arasında olan gebeler dahil edildi. Olgular iki gruba ayrıldı.

Çalışma Grubu'na dahil edilen 31 gebe 24-28 gebelik haftaları arasında oral glukoz tolerans testi ile GDM tanısı almıştı. Kontrol Grubu'na ise çalışmaya dahil olmayı kabul eden 28 sağlıklı gebe dahil edildi.

Yapılan incelemelerde pregestasyonel diyabet, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve kronik böbrek

hastalığı, gastro-intestinal cerrahi öyküsü olanlar, hematolojik hastalığı olanlar, son üç ayda herhangi bir sebeple medikal tedavi alanlar, Cushing Sendromu, 21 hidroksilaz eksikliği, konjenital adrenal hiperplazisi gibi endokrin hastalığı olanlar, kronik inflamatuvar hastalık (Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit vb.), akut ya da kronik enfeksiyonu olanlar, ultrasonda fetal biyometrisi %10-90 persentil dışında olan gebeler çalışmaya dahil edilmedi. Gestasyonel Diyabeti olan ve kontrol hastalarının demografik özellikleri ve gebeliklerinin perinatal sonuçları değerlendirildi.

Hasta ve sağlıklı gönüllülerinden 2 mL maternal venöz kan örnekleri alınarak, aprotinin (0.6 TIU/mL) içeren EDTA'lı tüplere kondu. Plazma eldesi için tüpler, 1000 g'de 15 dakika santrifüj edilerek plazma örnekleri ayrıldı ve -70 C'de analiz gününe kadar saklandı. Kisspeptin düzeyleri ticari "enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kiti ((KiSS-1 (112-121) Amide/Kisspeptin-10/Metastatin (45-54) Amide (Human) EIA KIT, Phoenix Pharmaceuticals Inc., Katalog No:EK-048-56, Lot No: 604601) ile Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma laboratuvarında ölçüldü. Tüm örnekler çift çalışıldı. Bu prosedüre göre kitin antikor kaplı mikropilaya kuyucuklarına; 50 µl standart, pozitif kontrol ve numuneler (1:10 dilüsyon) kondu ve üzerine sırasıyla 25 µl primer antikor ve 25 µl biyotinli peptid eklenerek, orbital karıştırıcı üzerinde oda ısısında 2 saat inkübe edildi. Mikropilakanın tüm kuyucukları 4 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Tüm kuyucuklara 100 µl streptavidin-HRP eklendi ve 1 saat orbital karıştırıcı üzerinde inkübe edildi. İnkübasyon sonrası mikropilakanın tüm kuyucukları 4 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı ve kuyucuklara 100 µl TMB eklendi ve karanlıkta 1 saat orbital karıştırıcı üzerinde inkübe edildi. Sonrasında kuyucuklara 100 µl 2N HCl eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Numunelerin optik dansitesi mikropilaya okuyucuda 450 nm'de okundu. Numunelerin konsantrasyonu standart eğriye göre hesaplandı. Sonuçlar dilüsyon oranı ile çarpıldıktan sonra ng/mL olarak verildi. Bu kitin sırasıyla sensitivitesi 0.05 ng/mL, ölçüm aralığı 0-100 ng/mL; çalışma içi CV'si <%15; çalışmalar arası CV'si <%10'dur.

Gestasyonel Diyabeti olan hastalar insülin ihtiyacının olmasına, fetal distress gelişmesine ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacına göre alt gruplara ayrıldı. Bu alt gruplar Kisspeptin düzeyleri açısından değerlendirildi. Kisspeptin değerlerine bağlı faktörler (yaş, gravida, parite, Eski ve mevcut BMI, alınan kilo, gestasyonel yaş, doğum kilosu) korrelasyon açısından analiz edildi.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım

gösteren veriler; ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler ise medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile gösterildi ve gruplar arasında farklılık olup olmadığı ki-kare testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren verilerin ikili karşılaştırması Student's t testi, normal dağılım göstermeyen verilerin ikili karşılaştırmasında ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Korrelasyon analizi olarak Pearson Korrelasyon Analizi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma ve kontrol grubundaki kadınların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. GDM olan hastalar ile kontrol grubundaki hastalar arasında mevcut BMI'ları haricinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Gestasyonel Diyabeti olan ve kontrol grubundaki hastaların perinatal sonuçları Tablo

Tablo 1. Gestasyonel Diyabeti olan ve kontrol hastalarının demografik özellikleri

Karakteristikler	Gestasyonel Diyabet (n=32)	Kontrol (n=30)	p değeri
Yaş (yıl)	28.6 \pm 5.4	26.7 \pm 6.1	0.145
Gravida (n)	2 (1-7)	2 (1-6)	0.881
Parite (n)	1 (0-3)	1 (0-4)	0.740
Gest Hafta	35.2 \pm 3.2	36.1 \pm 3.7	0.072
Eski BMI	27.8 \pm 7.1	23.1 \pm 3.4	0.469
Mevcut BMI	31.5 \pm 7.4	27.1 \pm 4.1	0.007*
Alınan Kilo (g)	9.8 \pm 6.6	10.6 \pm 4.1	0.583
Doğum Kilosu (g)	3193.8 \pm 409.2	3015.7 \pm 625.7	0.230
Kisspeptin	1.83 \pm 1.08	1.61 \pm 1.20	0.469

Sonuçlar medyan (minimum-maksimum) olarak gösterilen sonuçların istatistiksel analizi Student t testi ile, ortalama \pm SD olarak verilen sonuçlar ise Mann Whitney U-testi ile yapıldı. * $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilen gestasyonel diyabeti olan gebe kadınlar insülin ihtiyacı olanlar ve olmayanlar, fetal distressi olanlar ve olmayanlar, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olanlar ve olmayanlar olarak altı alt gruba ayrıldı. Bu 6 alt grubun insülin ihtiyacı, fetal distress ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı oranları Tablo 3'te sunulmuştur. İnsülin ihtiyacı olanlar ve olmayanlar, fetal distressi olanlar ve olmayanlar, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olanlar ve olmayanlar arasında kisspeptin düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Pearson Korrelasyon analizi ile Kisspeptin düzeyi yaş, gravida, parite, eski BMI ve mevcut BMI, gebelikte alınan kilo, gestasyonel yaş, yenidoğan doğum kilosu arasındaki muhtemel ilişkiyi tespit etmek üzere yapıldı ve sonuçlar Tablo 4'te sunuldu. Kisspeptin düzeyi ile olguların yaşları arasında pozitif korrelasyon tespit edildi ($R = 0.259$, $p = 0.048$). Kisspeptin düzeyi ile alınan kilo arasında negatif korrelasyon tespit edildi ($R = -0.278$, $p = 0.033$). Kisspeptin düzeyi ile gravida

2'de değerlendirilmiştir. Gestasyonel diyabeti olan ve kontrol grubundaki hastalar doğum şekli açısından değerlendirildiğinde vajinal doğum, primer C/S ve eski C/S oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p = 0.076$). Gestasyonel diyabeti olan ve kontrol grubundaki hastalar amniyon sıvısı açısından değerlendirildiğinde normal amniyon sıvısı, oligohidramnios ve polihidramnios oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p = 0.876$). Gestasyonel diyabeti olan ve kontrol grubundaki hastalar antenatal komplikasyon açısından değerlendirildiğinde gestasyonel diyabeti olan gruptaki hastalarda fetal distress oranı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek tespit edildi ($p = 0.007$). Gestasyonel diyabeti olan ve kontrol grubundaki hastalar arasında erken doğum tehditi, preeklampsi, prematür doğum, intrauterin gelişme geriliği ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

parite, eski BMI ve mevcut BMI, gestasyonel yaş, yenidoğan doğum kilosu arasında korrelasyon tespit edilmedi.

Tablo 2. Gestasyonel Diyabeti olan ve kontrol hastalarının perinatal sonuçları

	Gestasyonel Diyabet n (%)	Kontrol n (%)	p değeri
Doğum Şekli			
Vajinal Doğum	4 (12.9)	10 (35.7)	0.076
Primer C/S	16 (51.6)	8 (28.6)	
Eski C/S	11 (35.5)	10 (35.7)	
Amniyon Sıvısı			
Normal	25 (80.6)	23 (82.1)	0.876
Oligohidramnios	4 (12.9)	4 (14.3)	
Polihidramnios	2 (6.5)	1 (3.6)	
Antenatal komplikasyon			
Fetal Distress	18 (62.1)	6 (23.1)	0.007*
Erken doğum tehditi	11 (37.9)	14 (50.0)	0.429
Preeklampsi	2 (7.4)	1 (3.8)	1.000
Prematür doğum	2 (7.4)	5 (19.2)	0.250
Intrauterin gelişme geriliği	3 (10.7)	6 (23.1)	0.286
YDYB ihtiyacı	12 (38.7)	7 (25.0)	0.282

Sonuçlar n (yüzde) olarak verilmiştir. Verilerin istatistiksel analizi için Chi-square (X^2) kullanıldı. * $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. C/S: Sezaryen, YDYB: Yenidoğan Yoğun Bakım İhtiyacı

Tablo 3. Gestasyonel Diyabetli grupta insülin ihtiyacı olması, fetal distress gelişmesine ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacına göre oluşturulan alt gruplardaki Kisspeptin düzeyi

Gestasyonel Diyabet									
Kisspeptin	İnsülin İhtiyacı		P değeri	Fetal Distress		P değeri	Yenidoğan Yoğun Bakım İhtiyacı (YDYBİ)		P değeri
	İnsülin (+) n=9	İnsülin (-) n=22	0.274	Fetal Distress (+) n=17	Fetal Distress (-) n=14	0.349	YDYBİ (+) n=12	YDYBİ (-) n=19	0.604
	2.1±0.84	1.7±1.2		2.00±1.01	1.6±1.2		1.96±0.89	1.74±1.21	

Sonuçları mean± standart deviasyon olarak gösterilen verilerin istatistiksel analizi Student T testi ile yapıldı. *p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 4. Kisspeptin değerlerine bağlı faktörlerin korrelasyon analizi

Faktörler	Kisspeptin	
	R	P değeri
Yaş (yıl)	0.259	0.048*
Gravida (n)	0.071	0.595
Parite (n)	-0.098	0.458
Eski BMI	-0.016	0.904
Mevcut BMI	-0.016	0.904
Alınan Kilo (g)	-0.278	0.033*
Gestasyonel yaş (hafta)	-0.073	0.580
Doğum Kilosu (g)	-0.048	0.733

*p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tartışma

GDM, ilk kez gebelikte başlayan veya tanı konulan, hiperglisemi ile seyreden glukoz tolerans bozukluğudur. Maternal ve fetal komplikasyonlara yol açması nedeni ile tanısı önemlidir. Amaç bu komplikasyonların gelişmesini önlemektir. Kisspeptinler olarak adlandırılan proteinler, KISS-1 geni tarafından kodlanır. Hipotalamo-hipofizer-gonadal aksı ve endokrin sistemi etkilediği düşünülmektedir. Çalışmalarla kisspeptin ve GPR54'un pankreas beta hücrelerine etkili olduğu saptanmıştır. Kisspeptinin pankreasın beta hücrelerine direkt, alfa ve delta hücrelerine parakrin etkili olduğu ratlarda yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Ratlarda kisspeptin-10' un doza bağımlı olarak insülin seviyesinde artışa yol açtığı kisspeptin-13'ün ise insülin seviyesini azalttığı, ancak bazal insülin seviyesini değiştirmediği tespit edilmiştir (9). Gebelikte kisspeptinlerin büyük çoğunluğunun plasentadan salındığı düşünülmektedir (10). Kisspeptin düzeylerinin gebelikte gestasyonel yaşa paralel arttığı ve doğum sonrası 5.günde plazma kisspeptin değerlerinin normale döndüğü gösterilmiştir (11).

Çalışmamızda; GDM olan ve olmayan gebelerde plazma Kisspeptin-10 düzeyleri karşılaştırılmış ve GDM etiolojisinde kisspeptinlerin rolü olup olmadığı ve Kisspeptin-10 düzeylerinin perinatal sonuçlara etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır.

GDM insidansı ile ilgili çalışmalarda prevalansın anne yaşı ile paralel arttığı bulunmuş ve 25 yaş riske göre taramada sınır değer olarak alınmıştır. Birçok çalışmada 25 yaş altında GDM prevalansı, 25 yaş üstündekilere göre anlamlı düşük

saptanmıştır (12,13). Aydın ve arkadaşlarının çalışmasında GDM 25 yaş altında %0.54, 25-29 yaş arası %1.47, 30-35 yaş arası %3.45 ve 35 yaş üstü %10.7 olarak saptanmıştır (14). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri benzer tespit edildi. Ancak diğer çalışmalardaki gibi hasta grubun yaş ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmadı.

Atlı ve arkadaşlarının çalışmasında GDM olan grup ile kontrol grup karşılaştırıldığında çalışma grubunda gravida ve parite anlamlı yüksek saptanmıştır (15). Alanbay ve arkadaşlarının çalışmasında GDM'lu grupla kontrol grubu arasında gravida ve parite açısından anlamlı fark saptanmamıştır (16). Bizim çalışmamızda da GDM olan grup ile kontrol grubu arasında gravida ve parite sayıları açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

Morisset ve arkadaşlarının çalışmasında gebelikten önceki BMI yüksekliği GDM için risk faktörü olarak tespit edilmiştir (17). Riskin-Mashiah ve arkadaşlarının çalışmasında gebelikten önceki BMI ile maternal hipergliseminin anlamlı ilişkisi tespit edilmiştir (18). Bu çalışmalarda GDM oranı normal BMI olan gebelerde %2.3 iken, obez gebelerde %10.7 olarak bulunmuştur (18). Bizim çalışmamızın sonucunda ise GDM' lu grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında gebelikten önceki BMI oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Gebelik esnasında normalden fazla kilo alan kadınlarda, normal sınırlarda kilo alan gebelere göre GDM gelişme riski 3 kat daha fazla saptanmıştır (19). Alanbay ve arkadaşlarının çalışmasında GDM'lu grupla kontrol grubu arasında kilo alımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (16). Bizim çalışmamızda da hasta grup ile kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kilo alımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bunun nedeninin, diyabet tanısı konulan gebelere daha sık antenatal takip yapılması, diyetisyen ile kontrollü diyet eğitimi verilmesi ve gerekli hallerde endokrinoloji tarafından tedavi uygulaması olduğunu düşünmekteyiz.

Birçok çalışmada GDM ile makrozomi ilişkili saptanmıştır (20,21). Bebeğin doğum ağırlığının maternal hiperglisemiden fazla maternal kilo artışı

ile ilişkili olduğu da öne sürülmüştür (22,23). Ehrenberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GDM'lu gebelerde maternal glisemi değeri, gebelikten önceki BMİ değeri ve doğum ağırlığının bağımsız faktörler olduğu bulunmuştur (24). Alanbay ve arkadaşlarının çalışmasında GDM'lu grupla kontrol grubu arasında yenidoğan doğum ağırlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (16). Bizim çalışmamızda da hasta grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında gebelik öncesi BMİ, gebelikte alınan kilo ve yenidoğan doğum ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Alanbay ve arkadaşlarının çalışmasında GDM'lu grupla kontrol grubu arasında test esnasında mevcut BMI açısından anlamlı fark saptanmamıştır (16). Bizim çalışmamızda ise GDM' lu grupta kontrol gruba göre mevcut BMI değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Diyabetik gebelerde sezaryen ile doğum oranı daha yüksek saptanmıştır. Gorgal ve arkadaşları elektif olmayan sezaryen oranlarını normal gebelerde %13.5 ve GDM'lu gebelerde %19.5 olarak tespit etmişlerdir (25). Bizim çalışmamızda hasta grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında doğum şekli açısından vajinal doğum, primer sezaryen ve eski sezaryen oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Bunun nedeninin diyabet tanılı gebelerimizde yakın takip yapılması nedeni ile makrozomi, intrauterin gelişim geriliği, polihidramnios gibi komplikasyonların daha az oluşmasına bağlı olabileceğini, aynı zamanda eski sezaryenlere bağlı kontrol grubunda sezaryen oranının yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

GDM'lu gebelerde polihidroamniosun plasentada artmış metabolik faaliyetler, fetusun kan glukoz düzeyinde artma ve buna bağlı fetal glukozüri/poliüri nedeni ile oluştuğu tahmin edilmektedir. Polihidramnios komplikasyonlara neden olması açısından önemlidir. Kontrolsüz diyabeti olan hastalarda polihidramnios %6-31 oranında artmış olarak saptanmıştır. Şahan ve arkadaşlarının çalışmasında amniyotik sıvı indeksi GDM'lu gebelerle, diyabetik olmayan gebeler arasında benzer bulunmuştur (26). Bizim çalışmamızda da hasta grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında amniyon sıvısı açısından normal amniyon sıvısı, oligohidramnios ve polihidramnios oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Polihidramniosla bağlı diyabetik gebelerde erken doğum riski, plasenta dekolmanı, prezentasyon anomalileri gibi komplikasyonların artması nedeni ile spontan ve indüklenmiş prematur doğumlar artmıştır. Buna bağlı fetal distress oranı da diyabetik anne bebeklerinde daha yüksektir. Brudenell ve arkadaşlarının çalışmasında diyabetle komplike gebeliklerde fetal distress oranı %21-33 daha yüksek saptanmışlardır (27). Bizim çalışmamızda GDM'lu grup ile kontrol grubu

karşılaştırıldığında GDM'lu olan grupta fetal distress oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir.

GDM'lu gebelerde spontan ve indüklenmiş prematür doğumlar daha fazladır (28). Sayın ve arkadaşlarının çalışmasında Gestasyonel Diyabetli gebelerde kontrol grubuna göre preterm eylem ve doğum, erken membran rüptürü anlamlı yüksek saptanmıştır (29). Bizim çalışmamızda GDM'lu grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında erken doğum tehdidi ve prematür doğum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

GDM'lu gebelerde preeklampsi ve buna bağlı intrauterin gelişim geriliği riskinin arttığı düşünülmektedir. Montoro ve arkadaşları GDM'lu gebelerde preeklampsi oranını %19.2 bulmuşlardır (30). Gebelikte oluşan insülin direncinin de preeklampsi riskini artırdığı düşünülmektedir. Yogev ve Parretti'nin çalışmalarında GDM gelişmeyen fakat insülin direnci olan hastalarda bile risk artmış olarak saptanmıştır (31,32). Bizim çalışmamızda Gestasyonel Diyabetli grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında preeklampsi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Gestasyonel yaşına göre 10 percentil altında doğum ağırlığına sahip bebekler düşük doğum ağırlıklı (SGA) olarak bilinir. SGA diyabetik olmayan anne bebeklerinde %10, diyabetle komplike anne bebeklerinde %20 olarak saptanmıştır (33). Bizim çalışmamızda GDM'lu grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında intrauterin gelişim geriliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Makrozomiye bağlı artmış doğum travmaları, polihidramnios, preeklampsi, spontan veya indüklenmiş erken doğumlar, erken membran rüptürü, prezentasyon anomalileri, kordon prolapsusu gibi komplikasyonlar nedeni ile diyabetik annelerin bebeklerinde yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı artmıştır. Brudenell ve arkadaşları çalışmalarında diyabet ile komplike olmuş gebeliklerde fetal distress oranını %21-33 ve perinatal mortalite oranını %5 olarak bulmuşlardır (27). Bizim çalışmamızda Gestasyonel Diyabetli grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında fetal distress açısından anlamlı olsa da, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen Gestasyonel Diyabeti olan gebeler insülin ihtiyacı olanlar ve olmayanlar, fetal distressi olanlar ve olmayanlar, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olanlar ve olmayanlar olarak 6 alt gruba ayrıldı. Gruplar arasında kissseptin düzeylerine göre anlamlı bir ilişkisi olup olmadığı araştırıldı. İnsülin ihtiyacı olanlar ve olmayanlar, fetal distressi olanlar ve olmayanlar, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olanlar ve olmayanlar arasında kissseptin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Kisspeptin düzeyinin yaş, gravida, parite, eski BMI ve mevcut BMI, gebelikte alınan kilo, gestasyonel yaş, yenidoğan doğum kilosu ile arasındaki ilişki olup olmadığı araştırıldı. Kisspeptin düzeyi ile gravida, parite, eski BMI ve mevcut BMI, gestasyonel yaş, yenidoğan doğum kilosu arasında korrelasyon tespit edilmedi. Kisspeptin düzeyi ile yaş arasında pozitif korrelasyon tespit edildi. Maternal yaşın artması ile kisspeptin düzeyinde artış saptandı. Çalışmamızda literatürden farklı olarak maternal yaşın artması ile GDM oranının artmamasının, artan kisspeptin düzeyi ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Kisspeptin düzeyi ile alınan kilo arasında ise negatif korrelasyon tespit edildi. Gebelikte kilo alımı fazla olanlarda kisspeptin düzeyi düşük saptandı. Kisspeptin düzeyinin düşük saptanmasının bu gebelerde GDM prevalansının artması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; GDM etiyopatogenezinde kisspeptinin de diğer hormonlar gibi rolü olabilir. Kisspeptinin GDM'ta tanı, tarama testi ve prognostik belirteç olarak kullanılabilmesi için daha büyük hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Etik Kurul Onayı: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Etik Kurul Komitesi'nden 2015/60-57 karar ile onay alınmıştır.

Teşekkür: Çalışmamız Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No:15/085).

Kaynaklar

1. Azal Ö. Gestasyonel Diabetes Mellitusun Etiyopatogenezi. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics. 2010;3:6-13.
2. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS. Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth Cohort Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. Diabetes Care. 2005;28(3):579-84.
3. Ozcimen EE, Uckuyu A, Ciftci FC, Yanik FF, Bakar C. Diagnosis of gestational diabetes mellitus by use of the homeostasis model assessment-insulin resistance index in the first trimester. Gynecological Endocrin. 2008;24(4):224-9.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014;37(1):S81-90.
5. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma Grubu TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2013, 6.baskı, Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti. Ankara, 2013, s: 15-193.
6. Kuohung W, Kaiser UB. GPR54 and KiSS-1: role in the regulation of puberty and reproduction. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, Rev Endocr Metab Disord. 2006;7(4):257-63.
7. Silvestre RA, Egido EM, Hernández R, Marco J. Kisspeptin-13 inhibits insulin secretion without affecting glucagon or somatostatin release: study in the perfused rat pancreas. J Endocrinol. 2008;196(2):283-90.
8. Bowe JE, King AJ, Kinsey-Jones JS, et al. Kisspeptin stimulation of insulin secretion: mechanisms of action in mouse islets and rats. Diabetologia. 2009;52(5):855-62.
9. Matsui H, Takatsu Y, Kumano S, Matsumoto H, Ohtaki T. Peripheral administration of metastin induces marked gonadotropin release and ovulation in the rat. Biochem Biophys Res Commun. 2004;320(2):383-8.
10. Terao Y, Kumano S, Takatsu Y, et al. Expression of KiSS-1, a metastasis suppressor gene, in trophoblast giant cells of the rat placenta. Biochim Biophys Acta. 2004;1678(2-3):102-10.
11. Horikoshi Y, Matsumoto H, Takatsu Y, et al. Dramatic elevation of plasma metastin concentrations in human pregnancy: metastin as a novel placenta-derived hormone in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(2):914-9.
12. Vidaeff AC, Yeomans ER, Ramin SM. Gestational Diabetes: A Field of Controversy. Obstet Gynecol Surv. 2003;58(11):759-69.
13. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. Obstet Gynecol. 1989;73(4):557-61.
14. Aydın M, Gürel A, Çelik C, Tülübaş F, Abalı R, Yılmaz A. Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde Gestasyonel Diyabetes Mellitus Prevalansı. Yeni Tıp Derg. 2013;30(4):252.
15. HG Atlı, R Atılgan, H Atlı, A Gürel, S Aydın. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Patogenezinde Desnutrin'in Rolü Var mı? Van Tıp Derg. 2015;22(3):144-8.
16. Alanbay İ, Çoksüer H, Ercan CM, et al. Gestasyonel diyabetes mellitus olgularında maternal vücut kitle indeksi ve kilo alımı ile maternal biyokimyasal değerler ve fetal doğum ağırlığının karşılaştırılması. Gulhane Med J. 2011; 53(4):237-42.
17. Morisset AS, St-Yves A, Veillette J, Weisnagel SJ, Tchernof A, Robitaille J. Prevention of gestational diabetes mellitus: a review of studies on weight management. Diabetes Metab Res Rev. 2010;26(1):17-25.
18. Riskin-Mashiah S, Danti A, Younes G, Auslander R. Pregestational body mass index, weight gain during pregnancy and maternal hyperglycemia. Gynecol Endocrinol. 2011;27(7):464-7.
19. Tovar A, Must A, Bermudez OI, Hyatt RR, Chasan-Taber L. The impact of gestational weight gain and diet on abnormal glucose tolerance during pregnancy in Hispanic women. Matern Child Health J. 2009;13(4):520-30.
20. Van Wootten W, Turner RE. Macrosomia in neonates of mothers with gestational diabetes is associated with body mass index and previous gestational diabetes. J Am Diet Assoc. 2002;102(2):241-3.
21. Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Kilavuz O, Plagemann A, Brauer M, Dudenhausen JW, et al. Determinants of fetal growth at different periods of pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. Diabetes Care. 2003;26(1):193-8.
22. Okun N, Verma A, Mitchell BF, Flowerdew G. Relative importance of maternal constitutional factors and glucose intolerance of pregnancy in the development of newborn macrosomia. J Matern Fetal Med. 1997;6(5):285-90.
23. Schaefer-Graf UM, Heuer R, Kilavuz O, Pandura A, Henrich W, Vetter K. Maternal obesity not maternal glucose values correlates best with high rates of fetal macrosomia in pregnancies complicated by gestational diabetes. J Perinat Med. 2002;30(4):313-21.
24. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(3):964-8.
25. Gorgal R, Gonçalves E, Barros M, Namora G, Magalhães A, Rodrigues T, Montenegro N. Gestational diabetes mellitus: A risk factor for non-elective cesarean section. J Obstet Gynaecol Res. 2012;38(1):154-9.
26. Şahan MH, Karabay A, Tökmeci Ö. Gestasyonel Diyabette İkinci Trimester Doppler Ultrason Parametrelerinin Karşılaştırılması. Tıp Araştırmaları Derg, 2015, 13.3.
27. Brudenell JM. Delivering the baby of the diabetic mother. J R Soc Med. 1978;71(3):207-11.

28. Riskin A, Garcia-Prats Ja. Infant of a diabetic mother. Accessed Feb 2016. <http://www.uptodate.com/contents/infant-of-a-diabetic-mother>
29. Sayın NC, Varol FG, Canda T, Duran R, Vatansever Ü. Normoglisemik Gestasyonel Diabetes Mellitus'lu Gebelerde Perinatal Sonu. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst*. 2003;13(6):454-9.
30. Montoro MN, Kjos SL, Chandler M, Peters RK, Xiang AH, Buchanan TA. Insulin resistance and preeclampsia in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2005;28(8):1995-2000.
31. McIntyre HD. Hyperglycemia and adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: preeclampsia. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby, 2010. p. 255. e1-255. e7.
32. Parretti E, Lapolla A, Dalfrà M, Pacini G, Mari A, Cioni R. Preeclampsia in lean normotensive normotolerant pregnant women can be predicted by simple insulin sensitivity indexes. *Hypertension*. 2006;47(3):449-53.
33. Potter CF, Kicklighter SD. Infant of diabetic mother. *Diabetes Care*. 2006;100:619-37.