



T.C.
ACIBADEM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GEBELİK ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİNDE İDRAR
ORGANİK ASİT PROFİLİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. UFUK NAVARRO TEBAR
DOKTORA TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mustafa Serteser

İSTANBUL-2017



T.C.
ACIBADEM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GEBELİK ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİNDE İDRAR
ORGANİK ASİT PROFİLİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. UFUK NAVARRO TEBAR
DOKTORA TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mustafa Serteser

İSTANBUL-2017

Anabilim Dalı: Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Program: Moleküler Biyoloji ve Biyokimya
Tez Başlığı: Gebelik Oral Glukoz Tolerans Testinde İdrar Organik Asit Profilinin Belirlenmesi
Öğrencinin Adı Soyadı: Ufuk NAVARRO TEBAR
Savunma Sınavı Tarihi: 30/05/2017

Bu tez çalışması jürimiz tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı Prof. Dr. Aysel ÖZPINAR

Acıbadem Üniversitesi

Tez Danışmanı Prof. Dr. Mustafa SERTESER

Acıbadem Üniversitesi

Üye Prof. Dr. Muhittin SERDAR

Acıbadem Üniversitesi

Acıbadem Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca bu tez yukarıdaki jüri tarafından onaylanmış ve Sağlık Bilimleri Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Uğur Özbek

Enstitü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilemeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

30.05.2017

Ufuk NAVARRO TEBAR

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Bir kadının fizyolojik olarak tüm vücut metabolizmasının değiştiği, gerekli her şeyin tam anlamıyla anneden alınarak fetusa bir karşılık beklemeden verildiği dönem gebeliktir. Modern tıbbı, gelişen teknolojilere rağmen gebelik hala daha bir kadının morbidite ve mortalite riskinin ciddi seviyelerde arttığı dönemdir. Bazı gebeliğe bağlı hastalıklar gebeliğin sonlanması ile bitse de art etkileri devam eder. Üstelik sağlıklı ve uzun yaşamın anne karnında başladığı da bilinmektedir. Böyle hassas bir dönemde kadınları ve bebeklerini korumak için gebelik ile ilişkili hastalıkların minimuma indirilmesi hayati öneme sahiptir. Gestasyonel Diyabetes Mellitus'un da hem anne hem fetus hem de bebek açısından negatif etkileri tartışılmazdır. Daha hızlı ve daha az invaziv şekilde annelere tanınımın daha erken dönemde konması ile hem anneyi hem de gelişen fetüsü korumak amaçlanmaktadır.

Örneklerin toplanması sırasında yardımlarını esirgemeyen Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Fehime Aksungur ve Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nin değerli personeline,

Örneklerin çalışılması sırasında sorularına sabırla cevap verip her türlü teknik desteği sağlayan Dilruba Albayrak, Recep Turan ve diğer Acıbadem Labmed laboratuvarları personeline,

İstatistiksel konularda bana yol gösteren, soruları ve katkıları ile ufkumu açan Sayın Prof. Dr. Muhittin Serdar'a,

Doktora programına başladığım günden itibaren manevi desteğini eksik etmeyen Sayın Prof. Dr. Aysel Özpınar'a,

Eğitimimde emeği geçen tüm Acıbadem Üniversitesi Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Doktora Programı'nın öğretim üyelerine,

En zor zamanlarımda eğitimim için desteğini hiç çekmemiş, ihtiyacım olduğu her anda yanımda olan sevgili annem Nesrin Baykaş, sevgili babam Selahaddin Baykaş ve sevgili eşim Victor Manuel Navarro Tebar'a,

Hayatımın en aydınlık günlerini bana veren oğlum Pedro Efe Navarro Tebar'a,

Klinisyen gözü ile her anlamda destek olan Sayın Doç. Dr. Başak Baksu'ya,

Benim için tez danışmanından fazlası olan, her türlü desteği ve bilgi birikimini tüm samimiyeti ile benimle paylaşan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mustafa Serteser'e gönülden teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
BEYAN.....	ii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
RESİM LİSTESİ.....	xiv
TABLolar LİSTESİ.....	xv
EKLER LİSTESİ	xvi
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....	5
2.1.1. Tanım ve epidemiyoloji	5
2.1.2. Prevalansı	5
2.1.3. Tarama ve tanı	5
2.2. Normal Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması	7
2.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Patofizyolojisi	8

2.3.1. Gestasyonel diyabetes mellitus risk faktörleri	9
2.4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus'un Yarattığı Komplikasyonlar	10
2.5. Biyobelirteç Olarak Organik Asitler	10
2.6. Organik Asitler	11
2.6.1. Laktik asit	11
2.6.2. 3-hidroksi propiyonik asit	12
2.6.3. Glikolik asit	13
2.6.4. Pirüvik asit oksim	14
2.6.5. 3-hidroksibütirik asit	15
2.6.6. 3-hidroksiizobütirik asit	16
2.6.7. 2-hidroksiizovalerik asit	17
2.6.8. Malonik asit	18
2.6.9. 3-hidroksiizovalerik asit	19
2.6.10. Metilmalonik asit	20
2.6.11. Etilmalonik asit	20
2.6.12. Süksinik asit	21
2.6.13. Gliserik asit	22
2.6.14. Fumarik asit	23

2.6.15. Glutarik asit	25
2.6.16. 3-metilglutarik asit	26
2.6.17. 3-metilglutakonik asit	27
2.6.18. Süksinil aseton oksim	28
2.6.19. N-izovaleroilglisin	28
2.6.20. Malik asit	29
2.6.21. Adipik asit	30
2.6.22. 5-okzoprolin	31
2.6.23. Tigliglisin	31
2.6.24. 2-hidroksiglutarik asit	32
2.6.25. 2-okzoglutarik oksim	33
2.6.26. Hegzanoilglisin	34
2.6.27. N-asetilaspark asit	34
2.6.28. Suberik asit	35
2.6.29. Orotik asit	35
2.6.30. Homogentisik asit	36
2.6.31. 2-metilsitrik asit	36
2.6.32. Sebasik asit	37

3. GEREÇ ve YÖNTEM	39
3.1. Örneklerin Toplanması	39
3.2. Gereç	40
3.3. Yöntem	41
3.3.1. İdrarda organik asit profili tayini	41
3.3.2. Kreatinin analizi	43
3.3.3. Hesaplama	43
3.4. İstatistiksel değerlendirme	43
3.5. Sınırlamalar	43
4. BULGULAR	44
4.1. Kontroller ve Gebelere Ait Klinik Bulgular	44
4.2. Katılımcıların Sıfırncı Saat İdrar Organik Asit Değerleri	46
4.3. Oral Glukoz Tolerans Testinde Verilen Glukoza Göre Değerlendirme	53
5. TARTIŞMA	55
6. KAYNAKLAR	61
7. EKLER	73
EK 1: Etik kurul onayı.....	73
EK 2: Kuzey Kamu Hastaneleri'nden alınan onay	74

EK 3: OGTT yapılan gebelere verilen diyet listesi	75
EK 4: Katılımcılara yapılan anket	76
EK 5: Katılımcılara sunulan aydınlatılmış onam	77
EK 6: Kalibrasyon eğrileri.....	79
EK 7: Organik asitlerin gözlenebilme sınırı ve tayin sınırları.....	80
EK 8: %CV ve doğruluktan sapma oranları.....	81
8. ÖZGEÇMİŞ	82

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ACAD-8:	Açıl CoA dehidrogenaz-8
ADA:	Amerikan Diyabet Derneği
ALA:	Aminolevunilik asit
AMP:	Adenozin monofosfat
AMPK:	Adenin monofosfat aktivasyonlu protein kinaz
ATP:	Adenozin trifosfat
BCKADH:	Dallı zincirli 2-okzoasit dehidrogenaz
BHT:	Bütile hidrotoluen
cAMP:	Siklik adenozin monofosfat
CoA:	Koenzim A
DM:	Diyabetes mellitus
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
FAD:	Flavin adenin dinükleotid
GC-MS:	Gaz kromatografisi kütle spektrometresi
GDM:	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GLUT:	Glukoz transporter
HCl:	Hidroksiklorik asit
HIBADH:	3-hidroksizobütirik asit dehidrogenaz
HIBCH:	3-hidroksiizobütiril-CoA hidroksilaz

HPLC:	Yüksek performans sıvı kromatografisi
IADPSG:	Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği
IDH:	izositrat dehidrogenaz
IGF:	İnsulin benzeri büyüme faktörü
IR:	İnsulin reseptörü
MHBD:	2-metil-3-hidroksibütiril-CoA dehidrogenaz
MCAD:	Orta zincirli açıl-CoA dehidrogenaz
MMSDH:	Metilmalonik semialdehit dehidrogenaz
MTSFA:	N-metil-N-(trimetilsitril)-trifluoroasetat
NAA:	N-asetilaspargik asit
NaCl:	Sodyum klorid
NADH:	Nikotinamid adenin dinükleotid
NMR:	Nükleer manyetik rezonans
OGTT:	Oral glukoz tolerans testi
PRLR:	Prolaktin reseptörü
SCAD:	Kısa zincir açıl-koenzim A dehidrogenaz
VKİ:	Vücut kitle endeksi

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1: Glikoliz sonu piruvattan laktat oluşumu.....	11
Şekil 2: Laktatın glukoneogenez için karaciğere taşınması	12
Şekil 3: Propiyonil-CoA'dan 3-hidroksipropiyonik asit oluşumu	13
Şekil 4: Glikolik asitten okzalat taşı oluşumu.....	13
Şekil 5: Glikoliz	14
Şekil 6: Asetoasetattan keton cisimleri oluşumu	15
Şekil 7: Valin katabolizması	16
Şekil 8: Valin katabolizmasında idrarla 2-okzoizovalerik asit, 2-hidroksiizovalerik asit ve 3-hidroksiizobütirik asit atılımı.....	17
Şekil 9: Malonattan malonil-CoA oluşumu ile yağ asit sentezinin başlaması	18
Şekil 10: Hücre ölümü sırasında alaninin malonat ve asetata çevrilmesi	18
Şekil 11: Lösin katabolizması ve idrarda atılan metabolitleri	19
Şekil 12: Metilmalonik asit metabolizmasında vitamin B12'nin yeri	20
Şekil 13: Kısa zincir açil koenzim A dehidrogenaz eksikliğinde etilmalonik asit atılımı.....	21
Şekil 14: Sitrik asit döngüsü	21
Şekil 15: D-gliserik asidüri, primer hiperokzaluri tip 2 (PH2) ve primer hiperokzaluri tip 1'in (PH1) metabolik yolları	22

Şekil 16: Tüm vücut enerji homeostazisinde AMPK'nın rolü	23
Şekil 17: Üre ve nitrik oksit döngüsü	24
Şekil 18: Tirozin katabolizması ile fumarat ve asetoasetat oluşumu	24
Şekil 19: Triptofan, hidroksilizin ve lizin katabolizma yolları	25
Şekil 20: Lösin'in katabolizması sırasında 3-metilglutarik asit çıkışı	26
Şekil 21: 3-metilglutamik asidin <i>de novo</i> sentezi	27
Şekil 22: Fenilalanin ve tirozin katabolizması ile süksinilaseton üretimi	28
Şekil 23: Lösinin metabolizması sonucu izovaleroglisinin atılımı	29
Şekil 24: Malat mekiği ile sitozolden mitokondriye ekivalan taşınması	29
Şekil 25: Yağ asitlerinden omega oksidasyonu ile adipat oluşumu	30
Şekil 26: Glutasyon döngüsü	31
Şekil 27: İzolösin ve metillenmiş yağ asitlerinin katabolizması	32
Şekil 28: NAD(P)H bağımlı redüksiyon ile L-2-hidroksiglutarat ve D-2- hidroksiglutarat oluşumu	33
Şekil 29: 2-okzoglutarat (alfa ketoglutarat) ile glutamat ilişkisi	33
Şekil 30: Nöronlarda NAA oluşumu ve Canavan hastalığı patogenezi	34
Şekil 31: Üre siklusu	35
Şekil 32: Pirimidin sentezi sırasında orotik asit oluşumu	36

Şekil 33: Fenilalanin ve tirozin metabolizması	37
Şekil 34: Metilsitrat oluşumu	37
Şekil 37: Örnek GC-MS sonucu	46



RESİM LİSTESİ

Sayfa No

Resim 1: Kullanılan GCMS cihazı41



TABLULAR LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1: OGTT’de GDM tanısı için kabul edilen kan glukoz değerleri	6
Tablo 2: Kullanılan malzeme ve çözelti listesi	40
Tablo 3: Katılımcıların demografik ve tıbbi özellikleri	45
Tablo 4: Gebelerin demografik ve tıbbi özellikleri	45
Tablo 5: OGTT kan glukozu sonuçları	46
Tablo 6: Sıfırncı saat idrar organik asit değeleri.....	47
Tablo 7: 75 gram glukoz ile OGTT yapılan gebelerin organik asit değerleri	49
Tablo 8: 100 gram ile OGTT yapılan gebelerin idrar organik asit değerleri	51
Tablo 9: 75 gram ile OGTT yapılan gebelerde en çok değişim olan organik asitler	54
Tablo 10: 100 gram ile OGTT yapılan gebelerde en çok değişim olan organik asitler	54

EKLER LİSTESİ

	Sayfa No
EK 1: Etik kurul onayı.....	73
EK 2: Kuzey Kamu Hastaneleri'nden alınan onay	74
EK 3: OGTT yapılan gebelere verilen diyet listesi	75
EK 4: Katılımcılara yapılan anket	76
EK 5: Katılımcılara sunulan aydınlatılmış onam	77
EK 6: Kalibrasyon eğrileri.....	79
EK 7: Organik asitlerin gözlenebilme sınırı ve tayin sınırları	80
EK 8: %CV ve doğruluktan sapma oranları	81

ÖZET

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) ilk kez gebelikte fark edilen karbonhidrat intoleransının genel adıdır ve hiperglisemi ile karakterize olup gebelikte yapılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile tanısı konur. İdrar organik asit profili ile karbonhidrat, yağ ve amino asit metabolizması hakkında bilgi edinilebilir. Bu çalışmada gebelikteki idrar organik asit profilinin gaz kromatografisi kütle spektrometresi tayini ile hem gebelikteki, hem OGTT sırasındaki metabolizma değişiklikleri hem de sağlıklı ve GDM'li gebeler arasındaki idrar organik asit profil farklılığını araştırmak amaçlandı. Gebe olmayanlar ve gebeler arasında açlık idrar organik asitleri anlamlı farklı bulundu. OGTT başlangıç ve son saat arasındaki organik asitlerinde de karbonhidrat metabolizması ara ürünleri ve 2-hidroksiizovalerik asit hem sağlıklı hem GDM'li gebelerde artarken yağ asit metabolizma ara ürünleri azalmış bulundu. Söz konusu ara ürünlerin artışı GDM'li gebelerde sağlıklılara göre daha yüksek oldu. Çalışma sonuçlarına göre gebelikteki metabolizma değişimlerinin idrar organik asit profilini değiştirdiği, sağlıklı ve GDM'li gebeler arasında da farklılıklar olduğu tespit edildi. İleri çalışmalarda metabolizma biyobelirteçlerinin gebelik ve GDM için idrar, serum ve plazmada daha detaylı incelenmesi gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: Gaz kromatografisi, gebelik, gestasyonel diyabet, idrar, organik asitler

SUMMARY

Determination of Urinary Organic Acid Profile During Gestational Oral Glucose Tolerance Test

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is a general term for carbohydrate intolerance first recognized during pregnancy, characterized by hyperglycemia and diagnosed by an oral glucose tolerance test (OGTT). Urinary organic acid profile can provide insights about carbohydrate, fat and amino acid metabolisms. In this study, we aimed to evaluate the differences of urinary organic acid profile with gas chromatography mass spectrometry between non-pregnant and pregnant women as well as between healthy and diabetic pregnant women during OGTT. We found significant differences of urinary organic acid profile between non-pregnant and pregnant women. Baseline and last hour of OGTT urine analysis showed increased excretion of carbohydrate metabolism intermediates and 2-hydroxyisovaleric acid while decreased excretion of fatty acid metabolism intermediates. Increases in mentioned intermediates were higher in GDM subjects. In conclusion, pregnancy changes the metabolism, and healthy and GDM pregnancies differ in urinary organic acid profile. Future studies are needed for metabolic biomarkers in urine, serum and plasma for pregnancy and GDM.

Key words: Gas chromatography, gestational diabetes, organic acid, pregnancy, urine

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Modern dünyada değişen beslenme düzeni, artan diyabet prevalansı, Tip 2 Diyabetes Mellitus'un (DM) daha genç popülasyonda görülmesiyle eş zamanlı olarak gebelikte de karbonhidrat metabolizmasının bozukluğu daha sık görülmeye başlanmıştır. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) ilk kez gebelikte fark edilen karbonhidrat intoleransının genel adıdır ve hiperglisemi ile karakterizedir (1). Oral glukoz tolerans testi (OGTT) dolaşımında glukozun ne kadar kaldığını tespit eden, insülin direnci, DM, bozulmuş beta hücre fonksiyonu, hipoglisemi ve diğer karbonhidrat metabolizma bozukluklarının tespitinde kullanılan bir testtir (2). GDM tanısı için şu anda tek ve iki basamaklı tarama olarak iki farklı yaklaşım kullanılmaktadır (3). Mevcut tarama programlarında glukoz oral yolla verildikten sonra serum glukozu takip edilerek GDM tanısı konmaktadır. GDM fetüs açısından makrozomi, bebek açısından postpartum hipoglisemi ve sarılık, anne açısından da artan sezaryan oranı ve ileri yıllarda Tip 2 DM gelişme riskini artırmaktadır (4).

Metabolomik çalışmalar metabolitleri inceleyen bilim dalıdır. Dokulardaki metabolik yolların bıraktığı özel bileşikler üzerinden çalışmalar yapılır. Gaz kromatografisi kütle spektrometresi (GCMS), nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi, yüksek performans sıvı kromatografisi (HPLC) bu amaçla kullanılan analiz yöntemlerindedir (5).

İdrar organik asit profili ile karbonhidrat, yağ ve amino asitlerin metabolizması hakkında bilgi edinilebilir. Sağlıklı ve GDM'li gebeleri karşılaştıran çalışmaların çoğu çalışmayı serum ya da plazmada yürütmüştür (73, 130, 132). Ayrıca OGTT sırasındaki metabolik değişiklikleri inceleyen çalışmalar da yine plazmada yapılmıştır (73, 86). Tüm bu çalışmalardaki örneklem büyüklüğü ise 25-50 arasında değişmektedir. Yüksek katılımcılı bu çalışmada gebelikteki idrar organik asit profili ile hem OGTT sırasındaki metabolizma değişiklikleri hem de sağlıklı ve GDM'li gebeler arasındaki organik asit profil farklılığını araştırmak amaçlanmıştır. Bu şekilde olası diyabet tanısının idrar

biyobelirteçleri ile desteklenmesi ve ileri çalışmalarda hasta izleminde serum, plazma ve idrarda farklı belirteçlerin kullanımının belirlenmesi de yan hedefler arasındadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

2.1.1. Tanım ve epidemiyoloji

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) gebelikte hiperglisemi ile karakterize karbonhidrat intoleransının genel adıdır (1). Ancak gebelikten önce var olan fakat tanı konmamış DM da gebelik sırasında yapılan tarama testinde ortaya çıkarak yanlış bir GDM tanısına neden olabilir. Bu nedenle son dönemlerde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG) ve Amerikan Diyabet Derneği (ADA) bu ayırımın tanımlanması için çalışmalar sürdürmektedir (2,3,6).

2.1.2. Prevalansı

Dünyada artan DM prevalansı ve daha genç yaşlarda Tip 2 DM'un görülmesi ile beraber GDM'un da prevalansı artmaktadır (3). Etnik kökene bağlı olarak prevalans toplumlar arasında değişmektedir (7). GDM prevalansının artmasının bir sebebi de tanı kriterlerinde eşik değerinin son rapor ve kılavuzlarda aşağı çekilmiş olmasıdır (8). Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalarda ise prevalans %4.8-24.8 arasında bildirilmiştir (9,10,11).

2.1.3. Tarama ve tanı

Oral glukoz tolerans testi (OGTT), DM tanısında kullanılan ve glukoz ile insulinin dinamik değişimini gösteren klinik bir testtir (2). OGTT sadece karbonhidratlardan oluşan standartize bir öğün gibi görülür ve glukozun yanı sıra diğer metabolitlerde de fizyolojik değişimlere neden olur (12). Test üç günlük karbonhidrattan zengin bir diyet ile beraber 12 saatlik açlık sonrasında uygulanır. Test öncesinde hastaların ağır egzersizden kaçınması test sırasında da oturur pozisyonda olmaları istenir (13).

Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanısı için yıllar içinde farklı yaklaşımlar benimsenmiştir. DSÖ'nün 2013 yılında yayımladığı revizyona göre gebelikte hiperglisemi durumları şu şekilde tanımlanmıştır (3):

1. Gebelikte diyabet tanısı aşağıdaki durumlardan en az biri varsa konulur:

- a. Açlık kan glukozu ≥ 7.0 mmol/L
- b. 75 gram OGTT ile ikinci saat kan glukozu ≥ 11.1 mmol/L
- c. Rastgele plazma glukozu ≥ 11.1 mmol/L ve DM semptomlarının varlığı

2. GDM tanısı gebeliğin herhangi bir anında aşağıdaki durumlardan en az biri varsa konulur:

- a. Açlık kan glukozu 5.1-7.0 mmol/L
- b. 75 gram OGTT'yi takiben birinci saat kan glukozu ≥ 10.0 mmol/L
- c. 75 gram OGTT'yi takiben ikinci saat kan glukozu 8.5-11.1 mmol/L

Fakat bu tanı kriterleri gücünün de düşük olduğu belirtilmiştir.

2013 yılında "Ulusal Diyabet Kongresi Konsensusu Grubu" çalışmasında GDM tanısı için 24-28. gebelik haftalarında 75 gram OGTT önerilmesine rağmen ülkemizde pratikte iki farklı yaklaşım uygulanmaktadır (14). Bunlardan ilki IADPSG önerisi olan 75 gram ile 2 saatlik oral glukoz tolerans testidir (15). İkincisi ise 50 gram glukoz ile öncelikle bir oral glukoz tarama sonrası kan şekeri 7.8 mmol/L'den yüksek olanlara uygulanan 3 saatlik 100 gram ile yapılan OGTT'dir (16). GDM tanı kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: OGTT'de GDM tanısı için kabul edilen kan glukoz değerleri

Kan glukozu	75 gram OGTT (IADPSG)*	100 gram OGTT (Carpenter-Cousten)**
Açlık	≥ 5.1 mmol/L	≥ 5.3 mmol/L
1.saat	≥ 10.0 mmol/L	≥ 10.0 mmol/L
2.saat	≥ 8.5 mmol/L	≥ 8.6 mmol/L
3.saat		≥ 7.8 mmol/L

*1 anormal değer GDM tanısı koydurur. **2 anormal değer GDM tanısı koydurur.

2.2. Normal Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması

Gebelik sırasında fetusa besin akışını sağlamak için karbonhidrat ve lipid metabolizması değişime uğrar (17). Erken gebelikte bazal glukoz ve insülin konsantrasyonları gebe olmayandan farklı değildir; insüline kas sensitivitesi ve hepatik bazal glukoz üretimi normaldir (18) ama maternal kan hacmi dilüsyonuna bağlı olarak açlık kan glukozu düşük bulunabilir (19). Gebelikteki glukoz tolerans çalışmaları, gebelik ilerledikçe besinle stimüle edilen insulin salınımında bir artışa rağmen glukoz toleransında ufak bir kötüleşme göstermiştir. Gebelik ilerledikçe bazal ve postprandiyal insulin konsantrasyonları artar (20). Bu adaptasyonlar ile fetal gelişim sağlanırken anneye de yeterli besin kalması amaçlanmaktadır. Bu dönemde fetal-plasental birimin glukoz kullanımını nedeniyle annede insülin duyarlılığı azalır ve kompanse etme amacıyla maternal hepatik glukoneogenesis ile yağ asit değerleri artarak fetusa karbonhidrat yönlendirilir (21). Östrojen, progesteron, kortizol, prolaktin, insan plasental laktojen ve leptin gebenin insulin toleransına etki eden hormonlardır (17). Periferik dokularda insülin duyarlılığı azalması reseptör sinyal yollarının bozulması ile olur (22). İnsulin reseptörünün iki varyantı vardır: IR-A ve IR-B. Bu iki reseptör insulinin bağlanma afinitesi, reseptör internalizasyonu, reseptör geri dönüşümü ve intrasellüler sinyal açısından birbirinden farklıdır (23). IR-B iskelet kası, adipoz doku ve karaciğerde dominant iken IR-A kanser dokusu, beyin, hematopoetik hücreler, fetal doku ve plasentada daha dominanttır (24). İnsulin reseptörleri insulin-benzeri büyüme (IGF) reseptörleri ile hibrit reseptör (Hybrid Rs) de oluşturabilmektedir. IGFR-1/IR-B reseptörleri (Hybrid-RsB) sadece IGF-1'e yüksek afinite gösterirken IGFR-1/IR-A reseptörleri (Hybrid-RsA) IGF-1, IGF-2 ve insuline yüksek afinite göstermektedir (25). Fizyolojik konsantrasyonlarda insülin ve IGF-1 kendi reseptörlerine bağlanır ancak IGF-2, hem IGF-1 reseptörüne hem de IR-A'ya bağlanabilir (26). Hem IGF-1 hem de IGF-2 plasenta ve fetus tarafından sentezlenir (27).

İnsulin, ekstrasellüler IR α alt birimine bağlanarak konformasyonel değişime neden olur, bu da β alt biriminin otoposforilasyonunu sağlar. Aktiflenmiş IR, tirozin kinaz fosforilasyonu ile hücre içine sinyal yolağını başlatmış olur. Gestasyon başlangıcında IR temel olarak trofoblastlarda bulunurken termde endotelde dominanttır (28). İnsulinin

insan plasenta trofoblastlarında glukoz alımını ve yağ depolanmasını artırdığı gösterilmiştir (29,30).

Sadece plasentada değil, maternal pankreasta da değişimler gebelik süresince görülür. Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda annedeki β -hücre değişimlerinin insülin toleransı gelişmeden önce gerçekleştiği gösterilmiştir (31), buna göre artmış β -hücre proliferasyonunun pitüiter ve plasental laktojenler ile paralel olduğu bildirilmiştir (32). Bunun yanı sıra, gebelikte indüklenen triptofan hidroksilaz 1 ve 2 enzimleri, β -hücrelerdeki prolaktin reseptörü (PRLR) üzerinden serotonin sentezini sağlar (33). Serotoninin lokal etkileri düşünüldüğünde serotonin sentezinin pankreas β hücreleri üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir (34). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda gebelik sırasındaki β -hücre büyümesinin artan serotonin sentezi ile alakalı olduğu önerilmiştir (35). Farelerde gebelik sonunda metabotropik serotonin reseptörü değişerek inhibisyonu destekler. Erken postpartum dönemde prolaktin ve β hücre serotonin değerleri hala yüksek olduğu için inhibisyona dönüşüm ile β hücre proliferasyonu durur ve hatta β -hücre apoptozuna neden olabilir (35).

2.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Patofizyolojisi

Erken gebelikteki glukoz toleransı, insülin direnci oturdukça adipoz dokudan çok iskelet kasında görülmeye başlar (35). Gebelik sırasında gelişen insülin direnci Tip 2 DM'ta görülenle benzerdir, bu da reseptör sonrası glukoz transportunu etkileyen ve insülin duyarlı dokuların intrasellüler metabolizması kaynaklı insülin aktivitesinde bozulmadır (36). Bu direnç seviyesinin obezite ve genetik özelliklerle ilgili olduğu düşünülmektedir (36,37). Normal gebelik ve GDM'li gebelikteki ihtiyaçları karşılamak adına β hücrelerinde önemli değişimler gözlenir. Bunlar arasında insulin sentezi (38) ve salınımında artışı (39), glukoz kullanım ve oksidasyonunda artışı (40), β -hücre proliferasyonunun hızlanması ve adacık hücre hacminin artışı (41) ve daha yüksek siklik AMP (cAMP) metabolizması (42) vardır. Hem GDM'ta hem de Tip 2 DM'ta karbonhidrat intoleransı, β -hücreden insulin sekresyonu yetersiz kaldığı anda başlar (43).

Glukozun hücre içine alımı glukoz transporter (GLUT) ismi verilen reseptörler aracılığı ile olur. GLUT4 reseptörü insuline sensitif olan transport sistemidir, özellikle iskelet kası, kalp kası ve adipoz dokuda dominanttır. GDM'lilerde yapılan bir çalışmada GLUT4 gen ekspresyonunun iskelet kasında normal olduğu bildirilmiştir (44). Bir başka çalışmada da GDM'li kadınların termdeki insulin ile stimüle edilen glukoz transportunun adipoz dokuda azaldığı ve GLUT4 ekspresyonunun da yarı yarıya az olduğu bildirilmiştir (45).

Gestasyonel diyabette amino asit metabolizması da değişmiş bulunmuştur. Bir çalışmada umbilikal ven ve arterde amino asitlerin artışı tespit edilmiştir ancak bu artış maternal dolaşımda saptanmamıştır. Bu da GDM'de plasenta ve/veya fetoplantal metabolizmada amino asit değişiminin bozulduğunu düşündürür (46). Yine başka bir çalışmada ikinci trimester maternal kan ve idrar analizinde biyotin durumu, amino asit değer değişiklikleri ve/veya barsak metabolizma farklılıkları GDM'li kadınlarda gösterilmiştir (47).

2.3.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus risk faktörleri

- Önceki gebelikte GDM varlığı,
- Gebelik öncesi glukoz intoleransı tanısı,
- Ailede (özellikle birinci derece akrabalarda) Tip 2 DM öyküsü,
- Önceki gebelikte makrozomi ve polihidroamnios öyküsü,
- Önceki gebelikte >20 kilogram kilo alım öyküsü,
- >5.3 mmol/L açlık kan glukozu ile beraber glukozüri varlığı,
- Vücut kitle endeksi > 25 kg/m²

Bu risk faktörlerinden biri ya da birden fazlası olması durumunda ilk prenatal vizitte, yoksa 24-28. gebelik haftaları arasında OGTT yapılması Ulusal Diyabet Kongresi Konsensus Grubu tarafından önerilmiştir (14).

2.4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus'un Yarattığı Komplikasyonlar

Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanısı konulan annelerde hem anne, hem fetus hem de yenidoğan açısından kısa ve uzun dönem komplikasyonlar söz konusudur (4). Fetus açısından kronik hiperglisemi ve keton cisimlerinin plasentadan geçişi fetal hiperglisemi kaynaklı fetal insülin sentezinde artışa neden olur. Hiperinsulinemi ise makrozomiye sebep olur. Bunun yanı sıra respiratuvar distress sendromu ile fetal hipergliseminin ilişkisi de bildirilmiştir (48). Makrozomik bebeklerde doğum travmaları daha sık görülür. Ayrıca doğumdan sonra hiperglisemik ortam kaybolmasına rağmen insulinin etkisi devam ettiği için bebekte postpartum hipoglisemi gelişebilir (49).

Hiperglisemili gebelerde preeklampsi gelişme riski de artmış bulunmuştur (50). GDM'li kadınların daha sonraki yaşamlarında Tip 2 DM hastası olma riskleri de sağlıklı popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur (51).

2.5. Biyobelirteç Olarak Organik Asitler

Metabolomik çalışmalar hücre, doku veya organizmanın metabolitlerine bütüncül bir şekilde yaklaşan son “omik” teknolojilerinden biridir (52). Gebelikteki metabolomik örnek kaynakları anne (plazma, idrar, vajinal sekresyonlar, süt), fetus (amniyon sıvısı, umbilikal kord kanı) ve yenidoğanı (plazma, idrar, plasenta) kapsar. Çeşitli prenatal hastalıklar, fetal malformasyonlar ve yenidoğan hastalıkları konularında metabolomik çalışmalar bu örnekler üzerinden yapılmaktadır (53).

İnsan kanı ve idrarında ölçülen organik asitler amino asit, nörotransmitter, barsak bakteri aktiviteleri, diyetle alınan yağlar ve karbonhidrat metabolizması hakkında fikir verir (54). Organik asit biyobelirteçlerindeki değişimler insülin direnci modellerinde gösterilmiştir (55,56). Bunun yanı sıra hiperglisemi ve Tip 2 DM'ta da organik asit profil değişimi bazı çalışmalarda saptanmıştır (57,58). GDM için de ilk ve ikinci trimesterlerde alınan kan ve idrar örneklerinde çeşitli biyobelirteçler saptanmıştır (47,58). Metabolomik analizlerde OGTT sırasındaki değişimler ile insülin direncinden Tip 2 DM'a progresyonu da gösterilmiştir (59,60).

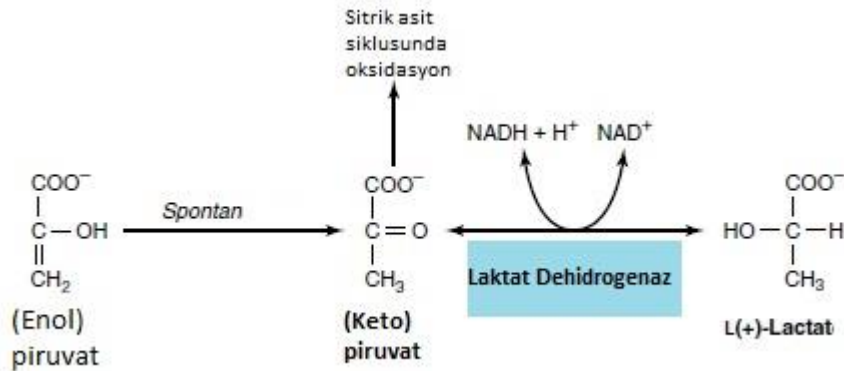
Örneklerin toplanmasının zamanı, hastanın klinik durumu, beslenme düzeni ve içeriği ile örnek toplandığında hastanın açlık durumu idrar organik asitleri açısından bireysel farklılıklara neden olabilir. Bu nedenle örneğin açken alınması tercih edilir (61). Bununla beraber idrar örneklerinin toplanması non-invaziv ve kolaydır, idrar miktarı diğer biyolojik sıvılara göre daha fazladır ve içeriği protein ya da lipidlerden etkilenmez (62).

İnsulin direnci, Tip 2 DM ve GDM'un erken tanıları için çeşitli metabolomik çalışmalar yapılmaktadır (63,64). Bu çalışmalarda hasta ve kontrol grupları arasında farklılıklar saptanmış olsa da sonuçlar her zaman birbirini desteklememektedir. Gebelik ve gebelik dışında yapılan metabolomik çalışmalar da gebelikteki farklılıkları ortaya koymaktadır (65).

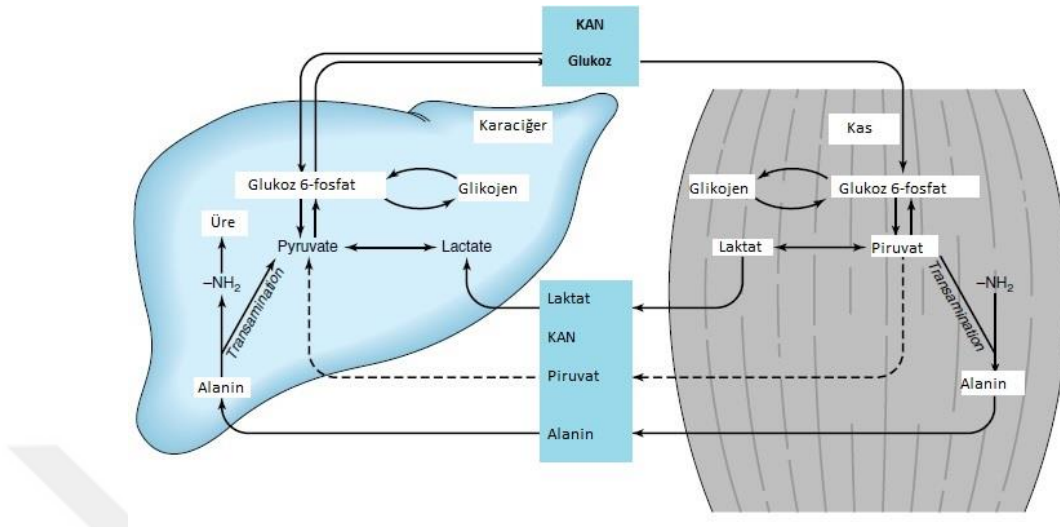
2.6. Organik Asitler

2.6.1. Laktik asit

Laktik asit, $C_3H_6O_3$ formülüne sahip organik bir bileşendir. L- ve D- laktik asit olarak iki izomeri bulunur. L-laktik asit hayvanlarda bulunan formudur. Laktik asit, iskelet kası ve eritrositlerde piruvattan glikoliz sırasında laktat dehidrogenaz ile sentezlenir, daha sonra karaciğer ve böbreğe taşınarak burada yeniden glukozu dönüştürülür ve dokularda kullanılmak üzere dolaşıma verilir (Şekil 1 ve 2) (66). Yoğun egzersiz, kritik hastalık, şok ve anemi durumlarında laktik asit değerleri artabilir (67).



Şekil 1: Glikoliz sonu piruvattan laktat oluşumu (66).

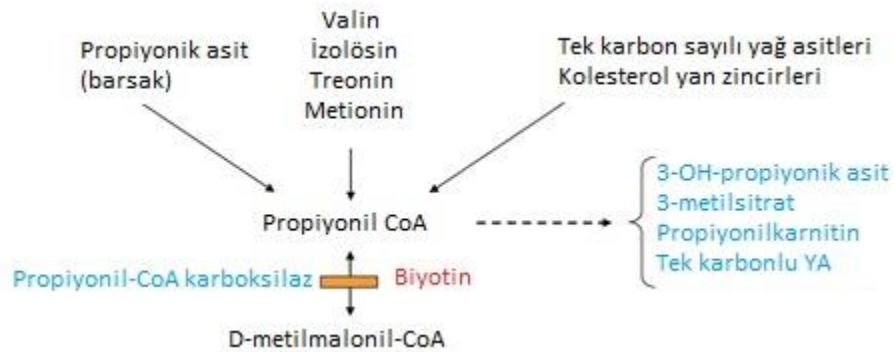


Şekil 2: Laktatın glukoneogenez için karaciğere taşınması (66).

Bakteriyel (endojen ya da ekzojen) kaynaklı D-laktat idrarda bulunabilir. Kromatografik olarak ayırt edilemediği için diğer organik asit değişimlerine de dikkat etmek gereklidir (61).

2.6.2. 3-hidroksipropiyonik asit

3-hidroksipropiyonik asit $C_3H_6O_3$ formüllü bir karboksilik asittir. Biotinidaz eksikliği ve propiyonik asidemi hastalıklarında idrarda atılımı artmış saptanır (68).

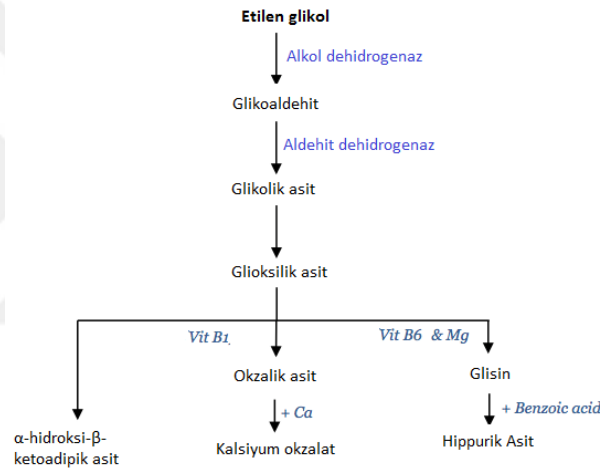


Şekil 3: Propiyonil-CoA'dan 3-hidroksipropiyonik asit oluşumu (70).

Propiyonat metabolizmasında görevli propiyonil-CoA karboksilaz enziminin prostetik grubuna biyotin bağlanır. Biyotin yeterli olmadığında propiyonat alternatif yollar üzerinden 3-hidroksipropiyonik asidin de yer aldığı ürünlerini oluşturur (Şekil 3) (69).

2.6.3. Glikolik asit

Glikolik asit ($C_2H_4O_3$) en küçük alfa hidroksi asittir. Etilen glikolden okzalat üretimi sırasında ara basamakta üretilir (Şekil 4).

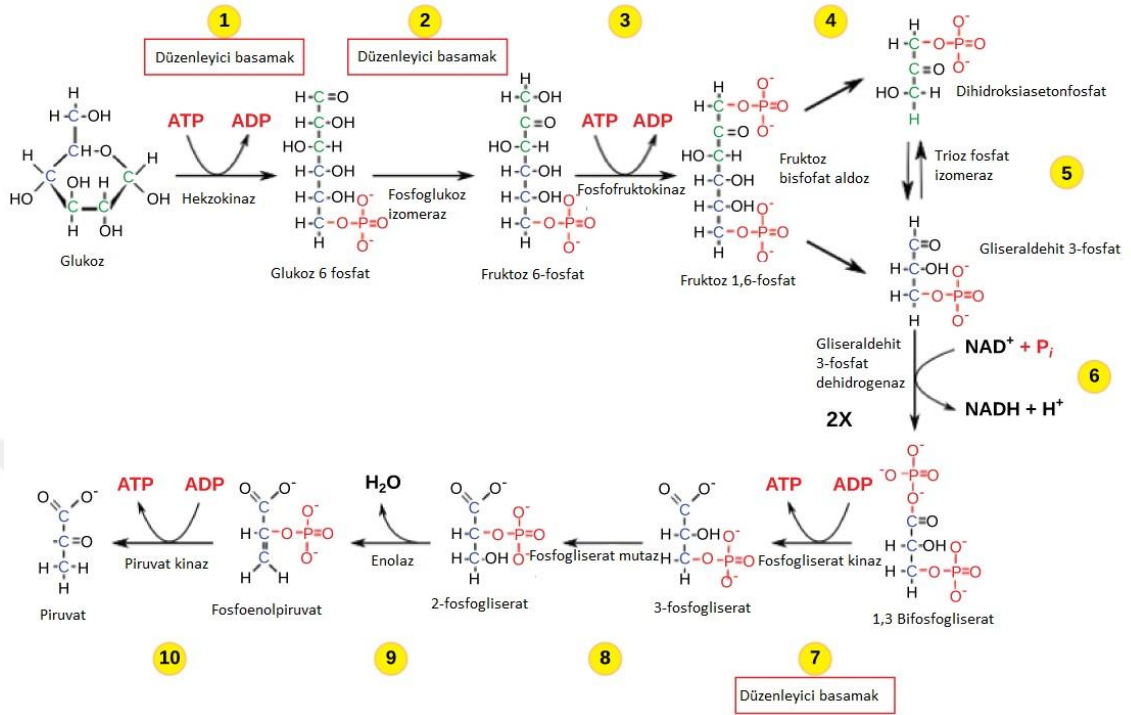


Şekil 4: Glikolik asitten okzalat taşı oluşumu

(<http://www.ebmconsult.com/articles/ethylene-glycol-toxicology> Erişim tarihi: 24 Kasım 2016).

2.6.4. Pirüvik asit oksim

Pirüvik asit oksim, $C_9H_{21}NO_3Si_2$ kimyasal formülüne sahiptir. Pirüvik asit ($C_3H_4O_3$) bir alfa ketoasittir ve konjugat bazı olan piruvat pek çok metabolik yolda yer alır. Bunlardan ilki glikolizin son basamağıdır. 1 glukoz molekülünden 2 piruvat oluşturularak sitrik asit döngüsüne katılımı sağlanır (66).



Şekil 5: Glikoliz

(<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:GlycolysiscompleteLabelled.png> Erişim tarihi: 24 Kasım 2016)

Oksijen yeterli olduğunda glikoliz yolu üzerinden piruvattan asetil-CoA oluşumu, yetersiz olduğunda ise laktat oluşumu sağlanır (Şekil 5). Glukoz yüklenmesi ile beraber dolaşımında piruvat ve laktat değerleri artmaktadır ve genel popülasyonda hiperglisemiden önce bu artış görülmektedir (72). Dokularda glukoz kullanımında bir bozukluk söz konusu olduğunda ise glukoneogenez için alanin, sistein, glisin, serin, treonin ve yağ asitlerinden piruvat oluşturularak glukoz üretilir (66). Açlık durumunda da piruvat glukoneogenez için kullanılmaktadır (64).

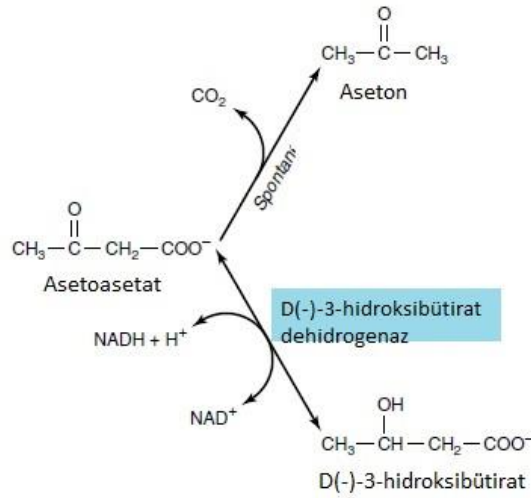
2.6.5. 3-hidroksibütirik asit

3-hidroksibütirik asit ($C_4H_8O_3$) açlıkta asetoasetattan üretilen bir keton cismidir. Karaciğerde asetoasetil-CoA'dan asetoasetat sentezlendikten sonra sadece sitozolde kolesterol sentezi için kullanılabilir. Karaciğer dışı dokularda ise asetoasetil-CoA'ya dönüştürülebilir. Ketogenez üç basamakta regüle edilir:

(1) Adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin mobilizasyonunu sağlayan faktörler ketogenezi etkiler. Karaciğerdeki keton cisimlerinin kaynağı serbest yağ asitleridir. Serbest yağ asit konsantrasyonu arttığı durumlarda ketogenez artar,

(2) Karaciğer tarafından alındıktan sonra serbest yağ asitleri ya beta oksidasyon ile CO₂ ve keton cisimlerine dönüştürülür ya da esterleştirilerek triaçilgliserol ve fosfolipide dönüştürülür. Oksidasyona girilmesi için karnitin palmitoiltransferaz-I yolağından geçmesi gerekmektedir. Bu enzimin aktivitesi tok halde düşükken açlıkta yükselerek beta oksidasyon üzerinden asetil-CoA oluşumu amaçlanır,

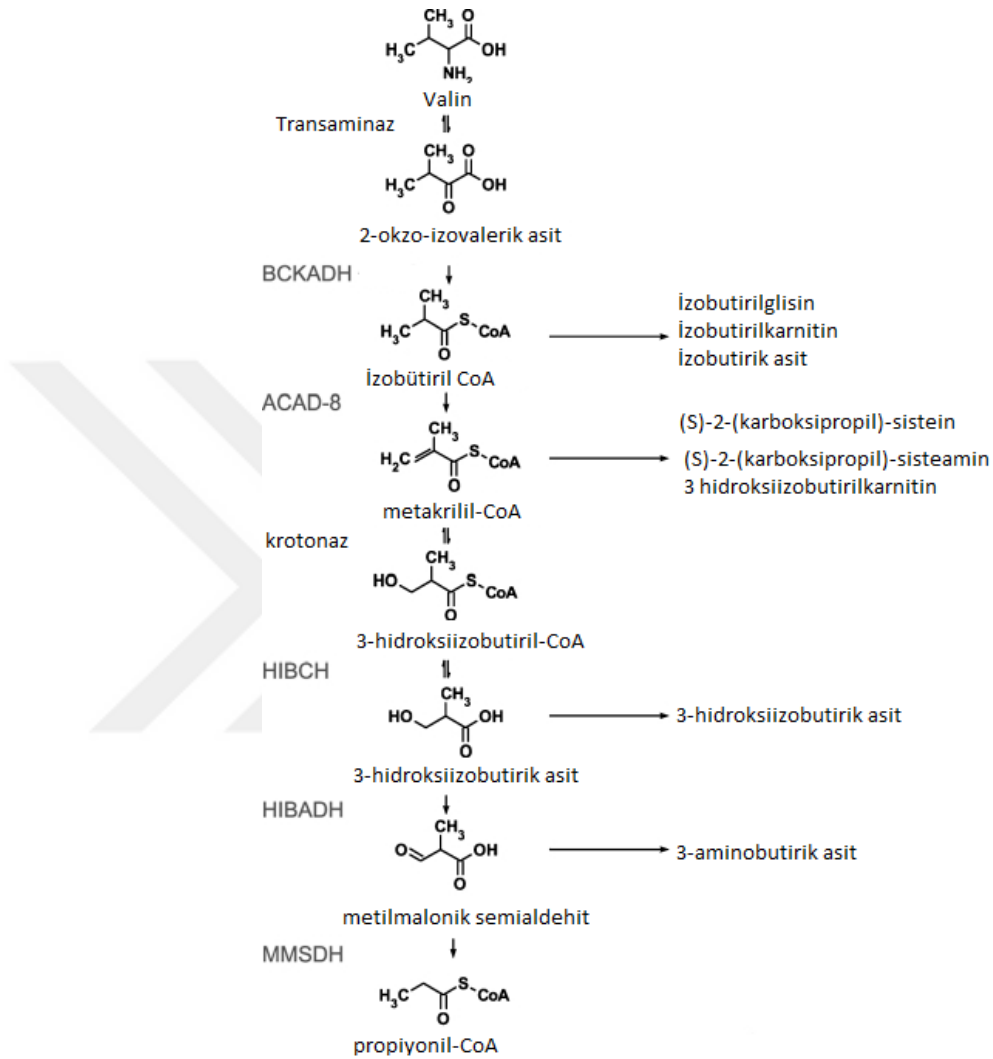
(3) Serumda serbest yağ asitleri arttıkça daha fazlası keton cisimlere dönüştürülerek daha azı sitrik asit döngüsünde kullanılır. Karaciğerde toplam enerji tüketimi artırmadan yüksek miktarlarda oksidasyonun sağlanması amaçlanmaktadır (66).



Şekil 6: Asetoasetattan keton cisimleri oluşumu (66).

2.6.6. 3-hidroksiizobütirik asit

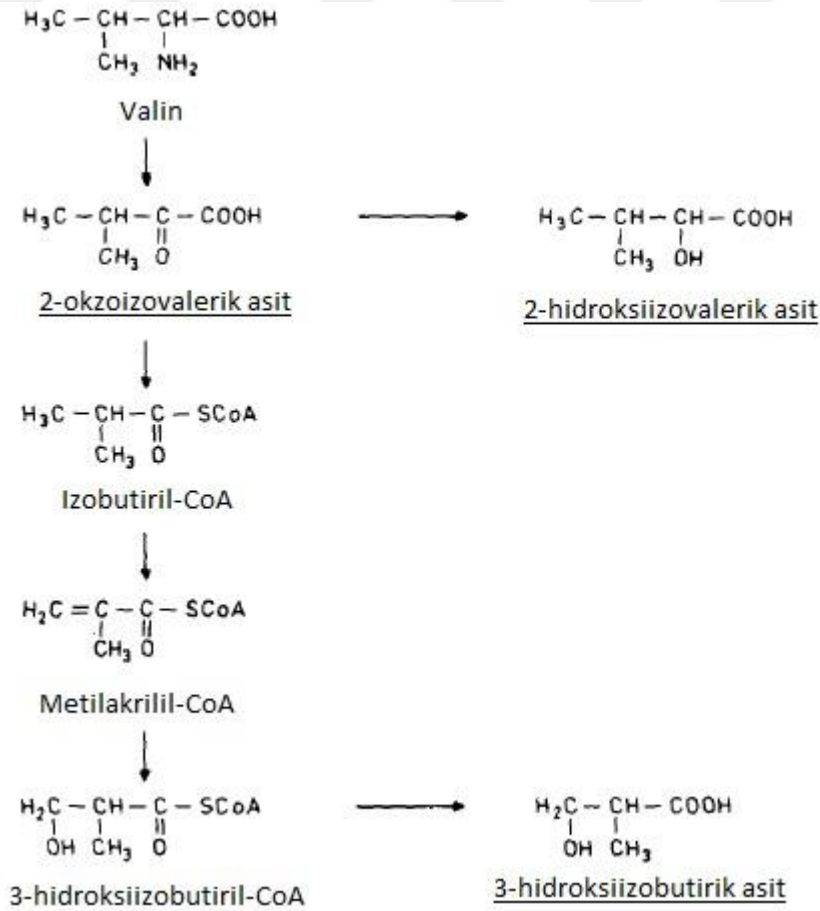
3-hidroksiizobütirik asit (C₄H₈O₃) valin metabolizmasının ara ürünüdür (Şekil 7). 3-hidroksiizobütirik asidüri ve metilmalonik semialdehit dehidrogenaz eksikliğinde idrarda artmış bulunur (74,75).



Şekil 7: Valin katabolizması. BCKADH: dallı zincirli 2-okzoasit dehidrogenaz, ACAD-8: açıl-CoA dehidrogenaz, HIBCH: 3-hidroksiizobütiril-CoA hidroksilaz, HIBADH: 3-hidroksizobütirik asit dehidrogenaz, MMSDH: metilmalonik semialdehit dehidrogenaz (76).

2.6.7. 2-hidroksiizovalerik asit

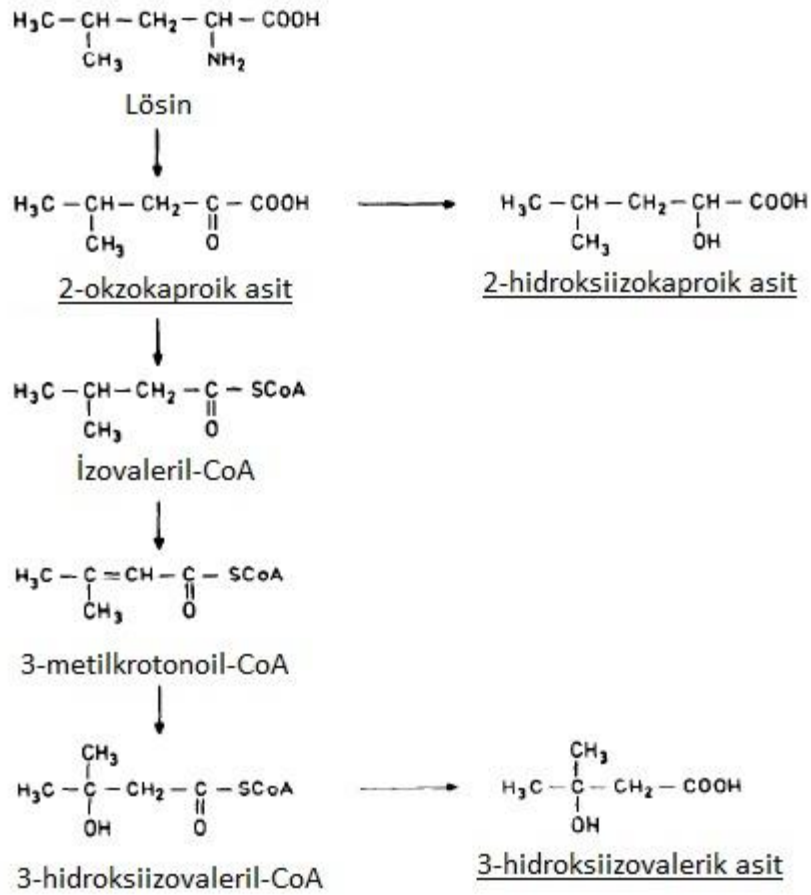
2-hidroksiizovalerik asit (C₅H₁₀O₃), valin katabolizmasının bir ürünüdür (Şekil 8). 2-hidroksiizovalerik asit, valin katabolizmasının bozulduğu durumlarda idrarla atılır. Akçaağaç şurubu hastalığı valin, izolösin ve lösin katabolizmasında görevli ilk enzim olan dallı zincirli alfa keto-asit dehidrogenaz kompleks eksikliğinde görülür ve dallı zincirli amino asit metabolitlerinin birikimi ile karakterizedir. Akçaağaç şurubu hastalığında 2-hidroksiizovalerik asit idrarda artmış bulunur (77). Bunun yanı sıra laktik asidoz ve ketoasidozdaki hastaların idrarında da artmış bulunmuştur (78).



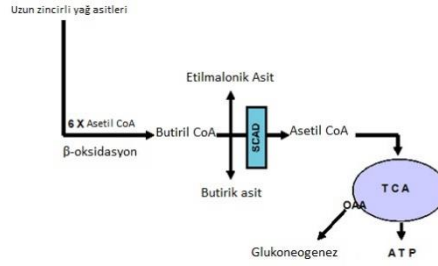
Şekil 8: Valin katabolizmasında idrarla 2-okzoizovalerik asit, 2-hidroksiizovalerik asit ve 3-hidroksiizobütirik asit atılımı (78).

2.6.9. 3-hidroksiizovalerik asit

3-hidroksiizovalerik asit (C₅H₁₀O₃) l6sin metabolitidir (Şekil 11). 3-hidroksi-3-metilglutarik-CoA liyaz eksikliği, izovalerik asidemi, 3-metilkrotonoil-CoA karboksilaz 1 eksikliğinde idrarda atılımı artmış bulunur (79). Aynı zamanda l6sin katabolizmasındaki 3-metilkrotonoil-CoA karboksilaz enziminin aktivitesi i7in biyotin gerektiğinden biyotin eksikliği olan ve 7iç yumurta beyazı ile beslenenlerin idrarında da y6ksek bulunmuştur (81).



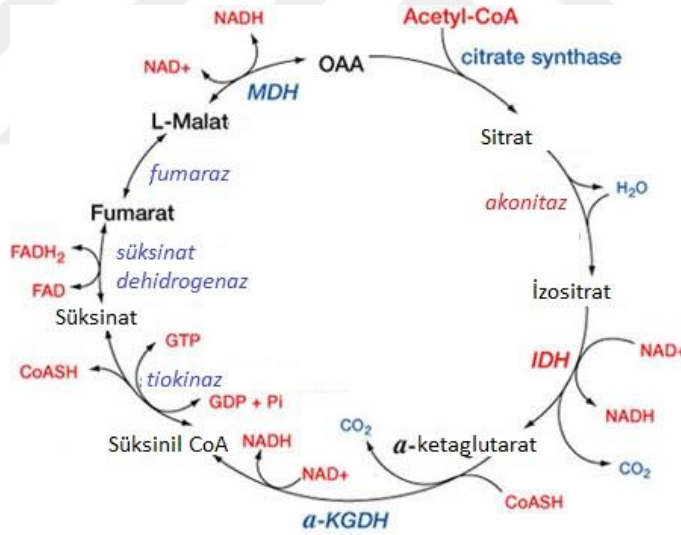
Şekil 11: L6sin katabolizması ve idrarda atılan metabolitleri (78).



Şekil 13: SCAD eksikliğinde etilmalonik asit atılımı (83).

2.6.12. Süksinik asit

Süksinik asit $C_4H_6O_4$ kimyasal formülüne sahip bir dikarboksilik asittir. Süksinik asitin anyonu olan süksinat, sitrik asit döngüsünde yer alarak elektronları elektron transfer zincirine gönderir (Şekil 14) (66).



Şekil 14: Sitrük asit döngüsü

(https://thealchemistkitten.files.wordpress.com/2009/11/blaze_tca_cycle.jpg Erişim tarihi: 19 Aralık 2016).

Sitrik asit döngüsü dışında, ileri primatlar ve insanlarda bulunan treonin dehidrataz enzimi ile treoninden alfa-ketobutirat oluşumu, bunun üzerinden de propiyonat ve süksinat oluşabilir (87).

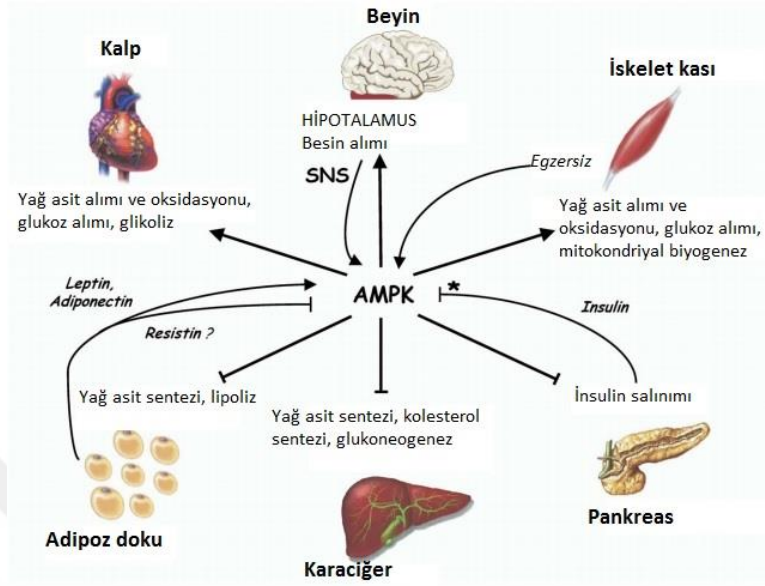
2.6.13. Gliserik asit

Gliserik asit ($C_3H_6O_4$) serin metabolitidir (Şekil 15). Gliserat kinaz eksikliğinde görülen D-gliserik asidüri hastalarının idrarlarında yüksek miktarlarda atılan bir bileşiktir (88).



Şekil 15: D-gliserik asidüri, primer hiperokzaluri Tip 2 ve primer hiperokzaluri Tip 1'in metabolik yolları. (1) D-gliserat kinaz, (2) Gliserat dehidrogenaz/glikozilat redüktaz, (3) Alanin glikozilat transaminaz, (4) Gliserat dehidrogenaz/Laktat dehidrogenaz, (5) Serin-piruvat transaminaz (88).

Adenin monofosfat aktivasyonlu protein kinaz (AMPK), AMP artışı ve ATP azalması ile aktive olan bir kinaz kaskadıdır. Aktive olduğunda yağ asit oksidasyonu, ketogenez, iskelet kasında yağ asit oksidasyonu ve glukoz alımı, kolesterol sentezinin inhibisyonu, adipositlerde lipoliz ve lipogenezin inhibisyonu ve pankreastan insülin salınımı modülasyonu sağlanır (89). Deney hayvanları ile yapılan bir GCMS çalışmasında idrarla gliserik asit atılımının AMPK disfonksiyonu hakkında bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (90). Yine aynı çalışma grubunun yaptığı bir başka çalışmada da dişi C57-AMPK knock-out farelerde erkeklere göre gliserik asitin daha yüksek olduğu saptanmıştır (91).

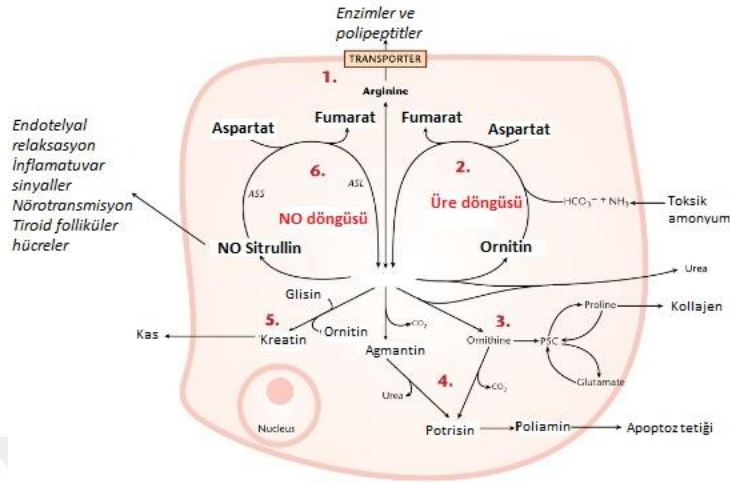


Şekil 16: Tüm vücut enerji homeostazisinde AMPK'nın rolü. AMPK'nın aktivasyonu ile ATP tüketilen yollar inhibe edilirken katabolizma yolları stimüle edilir. * İnsulin AMPK aktivasyonunu iskemik kalp ve hipotalamusta inhibe ederken iskelet kası ya da adipositlerde etki göstermez. Hipotalamusta AMPK aktivitesi besin alımı ve vücut ağırlığı üzerine etkilidir. (90).

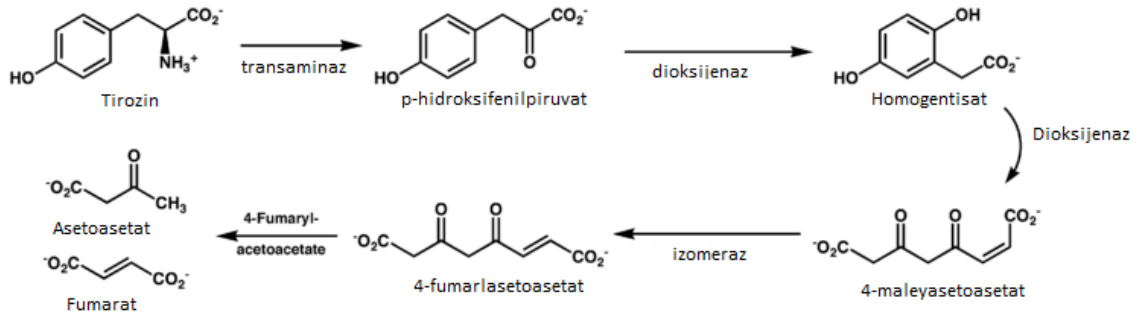
2.6.14. Fumarik asit

Fumarik asit ($C_4H_4O_4$) bir dikarboksilik asittir. Sitrik asit döngüsünde süksinik asitin süksinat dehidrogenaz ile oksidasyonu ile oluşur, malatın prekürsörüdür (66). Mitokondri matriksindeki bu döngü sebebiyle fumarat ve malatın vücut sıvılarında yükselmesi koenzim Q10 eksikliği ya da sitokrom oksidaz defektlerinde görülebilir (53).

Fumarik asit aynı zamanda hem üre hem de nitrik asit döngülerinde olan bir metabolittir (Şekil 17) (53). Ayrıca tirozinin katabolizmasında da fumarat üretilir. Üretilen fumarat sitrik asit döngüsüne katılabilir, asetoasetat da yağ asit sentezinde kullanılır (Şekil 18) (66).



Şekil 17: Üre ve nitrik oksit döngüsü. (1) Arjinin transporterı protein sentezi için dokulara amino asit sağlar. (2) Üre formasyonu ile toksik amonyum birikimi temizlenir. (3) Prolin katabolizması ile kollajen sentezi dengelenir. (4) Poliamin formasyonunun up-regülasyonu ile apoptoz sinyal mekanizması başlatılır. (5) Kreatin sentezi kaslarda kreatin fosfat olarak enerji deposu olarak tutulur. (6) Üre siklus basamağının nitrik oksit sentaz ile ters çevrilmesi ile çeşitli hücre sinyal yolları aktiflenir. PSC: pirolin-5-karboksilaz (53).

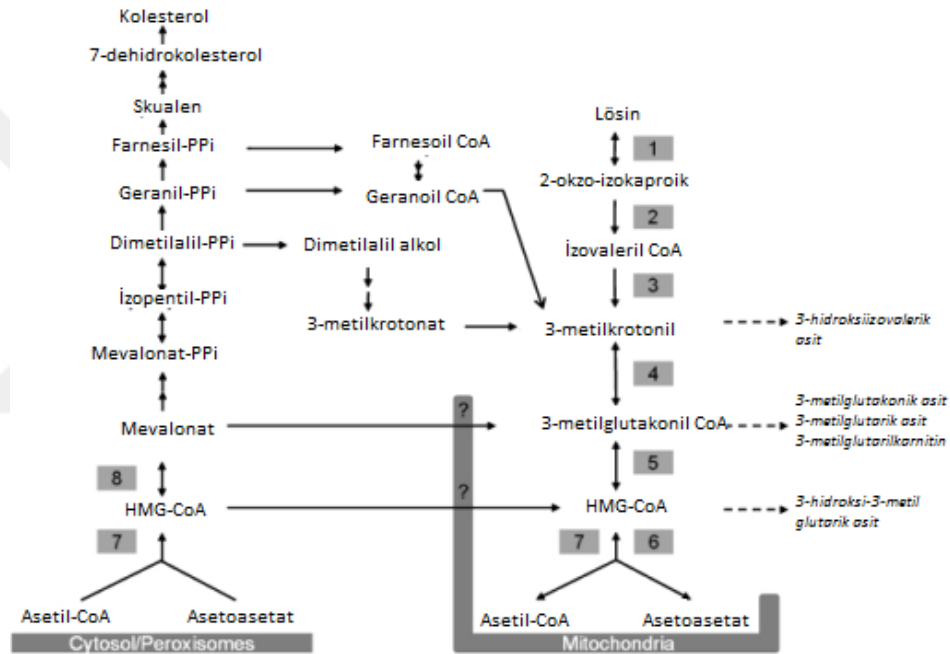


Şekil 18: Tirozin katabolizması ile fumarat ve asetoasetat oluşumu

(<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/c9/Tyrosinedegradation2.png/750px-Tyrosinedegradation2.png> Erişim tarihi: 19 Aralık 2016).

2.6.16. 3-metilglutarik asit

3-metilglutarik asit ($C_6H_{10}O_4$) lösin yıkımında oluşan ve 3-hidroksi-3-metilglutarik asidüri hastalarının idrarında artmış bulunan bir maddedir. Söz konusu hastalıkta intramitokondriyel 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA liyaz enzimi eksiktir. Bunun dışında hipotez olarak önerilen bir mekanizma ile mevalonatın da mitokondriye alınması ile beraber 3-metilglutakonil-CoA üzerinden üretilir (Şekil 20) (93).



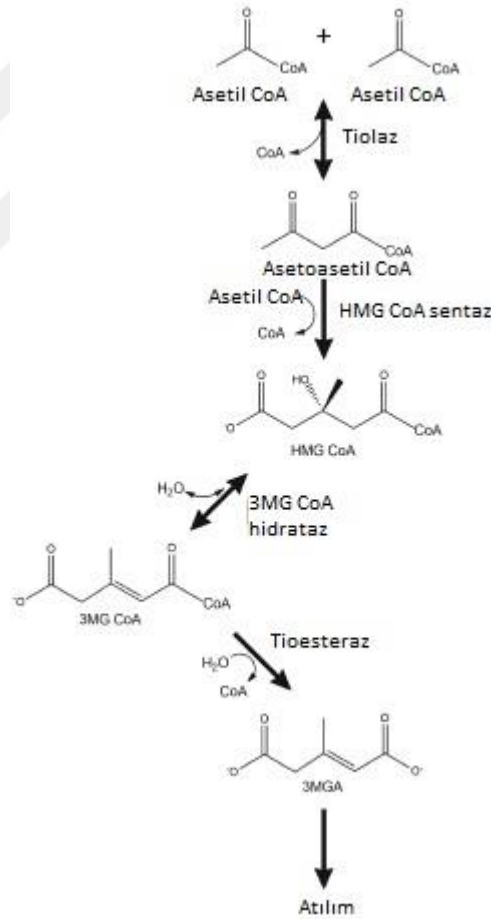
Şekil 20: Lösin'in katabolizması sırasında 3-metilglutarik asit çıkışı. (1) Transaminaz, (2) dallı zincirli 2-okzoasit dehidrogenaz (3) izovalereil-CoA dehidrogenaz (4) 3-metilcrotonoil-CoA karboksilaz (5) 3-metilglutakonoil-CoA hidrataz (6) 3-hidroksi-3-metilglutaril (HMG)-CoA liyaz (7) HMG-CoA sentaz (8) HMG-CoA redüktaz (94).

Oksidatif stres sonucunda reaktif oksijen ürünleri oluşumu, lipid peroksisomu ve mitokondriyel disfonksiyonda idrarla 3-metilglutarik asit atılımı bir çalışmada gösterilmiştir (95).

2.6.17. 3-metilglutakonik asit

3-metilglutakonik asit ($C_6H_{10}O_4$) lösin katabolizmasında ortaya çıkan bir bileşiktir. 3-metilglutakonoil-CoA hidrataz eksikliğinde idrarla yüksek miktarlarda atılır. Bunun dışında hipotez olarak önerilen bir mekanizma ile mevalonatın da mitokondriye alınması ile beraber bu metabolit atılmaktadır (93).

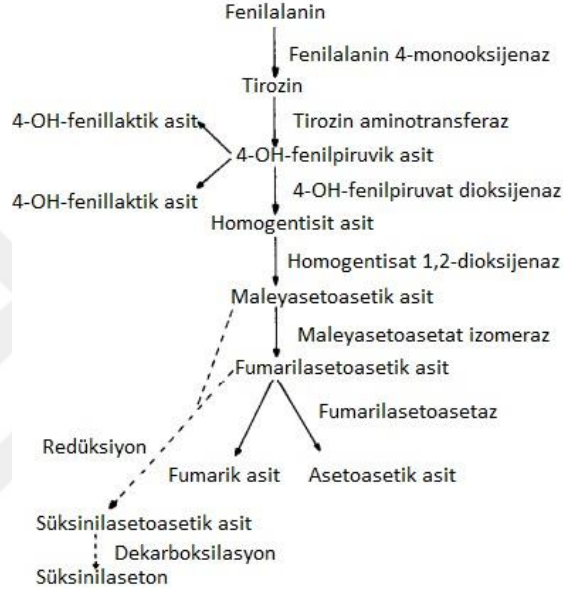
Mitokondriyel bozukluk söz konusu olduğunda asetil-CoA'nın iç mitokondriyel alanda birikmesi sonucu 3-metilglutakonik asit de novo olarak sentezlenir (96).



Şekil 21: 3-metilglutakonik asitin *de novo* sentezi. 3-metilglutarik-CoA hidrataz hem lösin katabolizması hem de 3-metilglutakonik asit anabolizmasında görevli bir enzimdir (96).

2.6.18. Süksinil aseton oksim

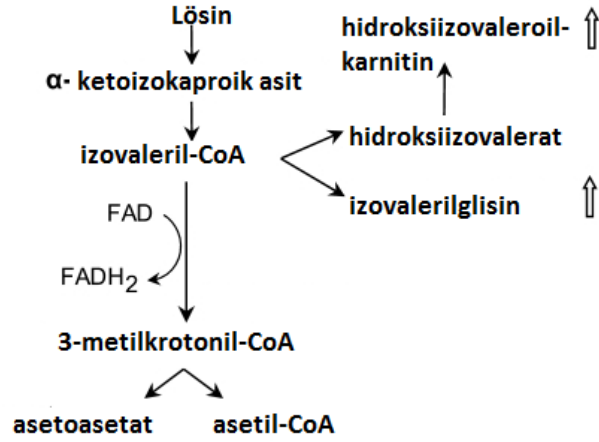
Süksinil aseton ($C_7H_{10}O_7$) tirozin metabolizmasının bir ürünüdür ve tirozinemi Tip 1 hastalığında idrarla atılımı artar. Bu hastalıkta fumarilasetoasetat hidrolaz eksikliği söz konusudur (Şekil 22) (97).



Şekil 22: Fenilalanin ve tirozin katabolizması ile süksinilaseton üretimi (97).

2.6.19. N-izovaleroilglisin

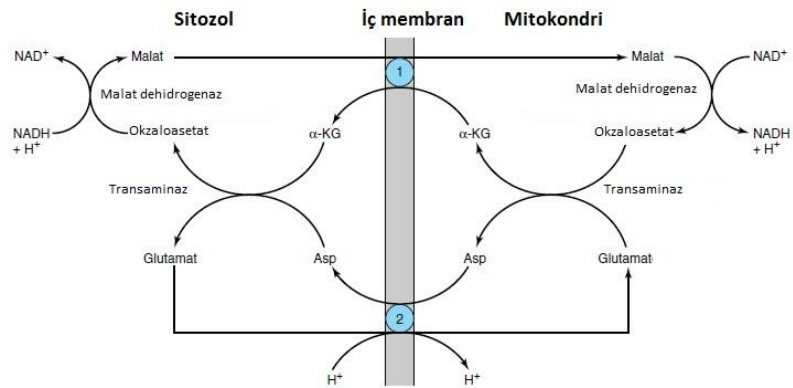
N-izovaleroilglisin ($C_7H_{13}NO_3$) lösin metaboliti olan bir açıl glisindir. İzovalerik asidemide izovaleril-CoA dehidrogenaz eksikliği nedeniyle lösin ve metabolitlerinin birikimi görülür. (79). Bu enzimin aktif olabilmesi için FAD gerektiğinden riboflavin eksikliğinde de idrarla izovalerilglisin atılımı görülebilir (Şekil 23) (84). Lösin katabolizmasında görevli olan bir başka enzim olan metilkrotonoil-CoA karboksilaz da 3-metilkrotonoil-CoA'nın 3-metilglutakonoil-CoA'ya dönüşümünde kullanılır ve bu enzimin prostetik grubuna biyotin bağlıdır. Bu nedenle biyotin eksikliği olan kişilerin de idrarlarında izovalerilglisin artmış bulunmuştur (69).



Şekil 23: Lösinin metabolizması sonucu izovaleroglisininin atılımı (98)

2.6.20. Malik asit

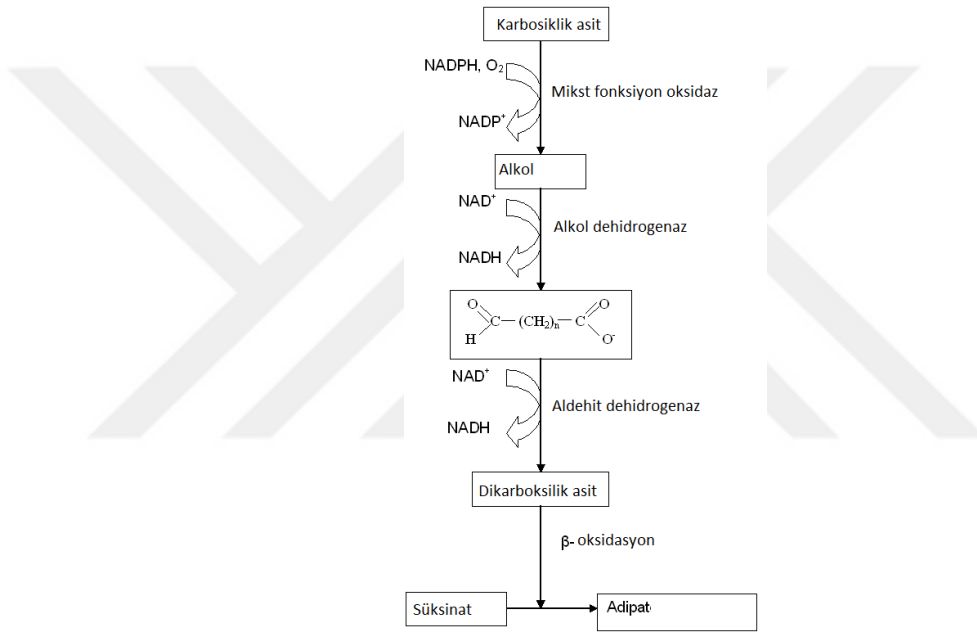
Malik asit'in ($C_4H_6O_5$) iyonize formu sitrik asit döngüsünde malat olarak yer alır. İnsanlarda malat hem diyetle alınabilir hem de sitrik asit döngüsünden elde edilir. Bunun yanı sıra mitokondri içine $NADH$ 'ın geçememesinden dolayı malat mekiği ile mitokondriye malat taşınır, burada malat dehidrogenaz ile nikotinamid adenin dinükleotid ($NADH$) oluşumu sağlanır (Şekil 24) (66). Metilmalonat bu transporteri inhibe ettiği için vitamin B12 eksikliği durumlarında, metilmalonat artacağından malat da eş zamanla artmış bulunabilir (53).



Şekil 24: Malat mekiği ile sitozolden mitokondriye ekivalan taşınması. (1) ketoglutarat transporter (2) glutamat/aspartat transporter (66).

2.6.21. Adipik asit

Adipik asit ($C_6H_{10}O_4$) yağ asitlerinin minor katabolizma yolağında olan omega oksidasyonunun bir ürünüdür (Şekil 25) (79). Karnitin eksikliği söz konusu olduğunda yağ asitleri öncelikle omega oksidasyonuna uğrayarak dikarboksilik asit oluşumunu sağlar. Buradan da beta oksidasyonu ile adipik asit ve süksinat oluşur (53).



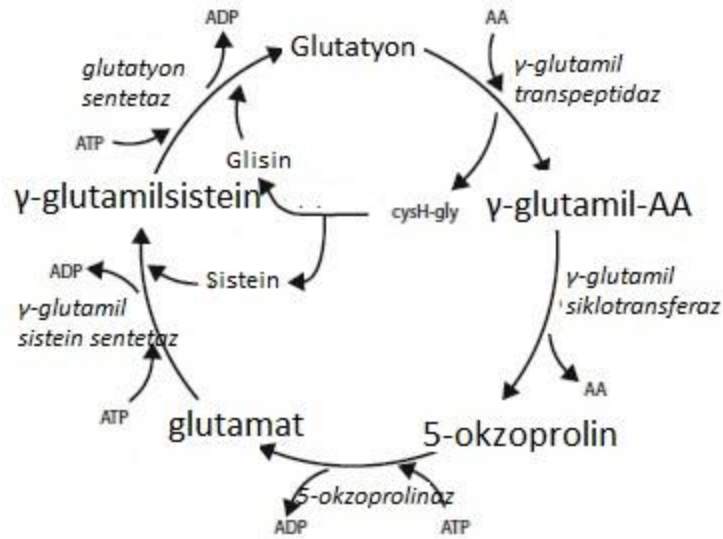
Şekil 25: Yağ asitlerinden omega oksidasyonu ile adipat oluşumu

(<https://radanniapicou.files.wordpress.com/2014/11/omegaoxidation1.png> Erişim Tarihi: 20 Aralık 2016).

İdrarda adipik asit değerleri incelendiğinde eğer sebasik asitten daha yüksekse ketoz ya da beta oksidasyon defekti, eğer sebasik asit daha yüksekse orta zincirli yağ asit supplement kullanımı düşünülür (79).

2.6.22. 5-okzoprolin

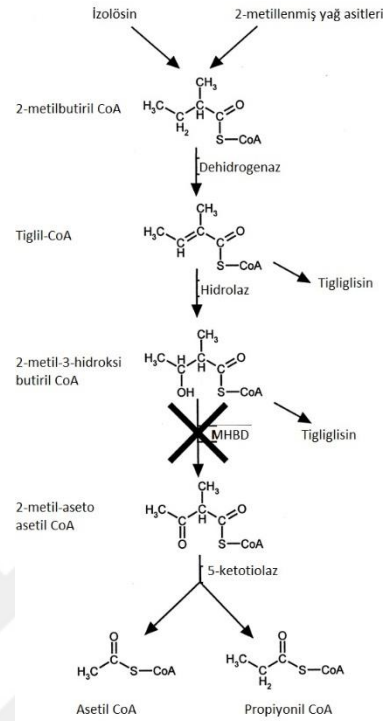
5-okzoprolin ($C_5H_7NO_3$) (piroglutamik asit) bir amino asit derivatıdır. Glutasyon döngüsünde yer alır (Şekil 26) (79). Glutasyon, glutamat, sistein ve glisin içeren bir tripeptittir. Hücrelerde ilaç metabolizması, serbest radikal yakalanması, DNA biyosentezi ve protein ve amino asit transportunda görevli bir antioksidandır. Glutasyon sentetaz eksikliğinde vücut sıvılarında 5-okzoprolin seviyeleri yükselebilir ancak bu durum sadece şiddetli hastalarda görülür (100). Benzer biçimde 5-okzoprolinaz eksikliğinde de 5-okzoprolinin glutamata çevrimi azaldığından 5-okzoprolin birikimi söz konusudur. Bu genetik hastalıklar dışında sekonder 5-okzoprolinemi sebepleri arasında malnütrisyon, yanıklar, parasetamol gibi bazı ilaçların kullanımı da vardır (101).



Şekil 26: Glutasyon döngüsü (79).

2.6.23. Tiglilisin

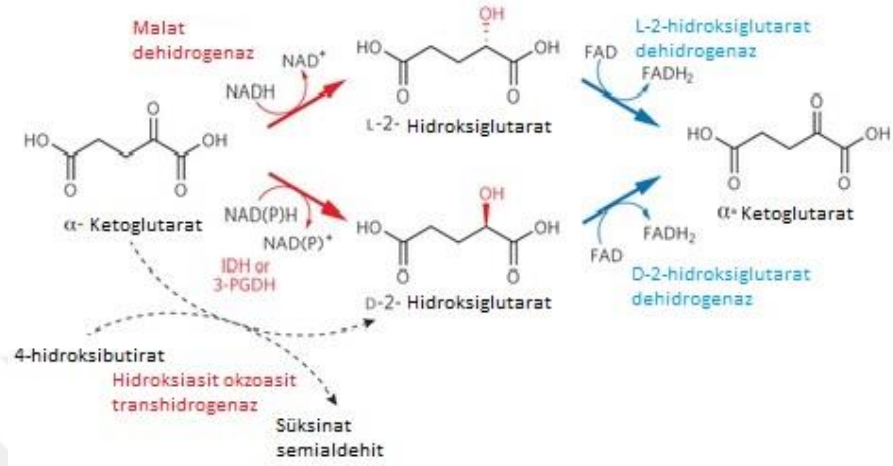
Tiglilisin ($C_7H_{11}NO_3$) izolösin ve metillenmiş yağ asitleri katabolizmasının ürünü bir açıl glisindir (Şekil 27). 2-metil-3-hidroksibütiril-CoA dehidrogenaz (MHBD) eksikliğinde izolösin katabolizmasındaki blokajdan dolayı idrarla tiglilisin atılımı görülür (102).



Şekil 27: İzolösün ve metillenmiş yağ asitlerinin katabolizması. MHBBD: 2-metil-3-hidroksibütiril-CoA dehidrogenaz (102).

2.6.24. 2-hidroksiglutarik asit

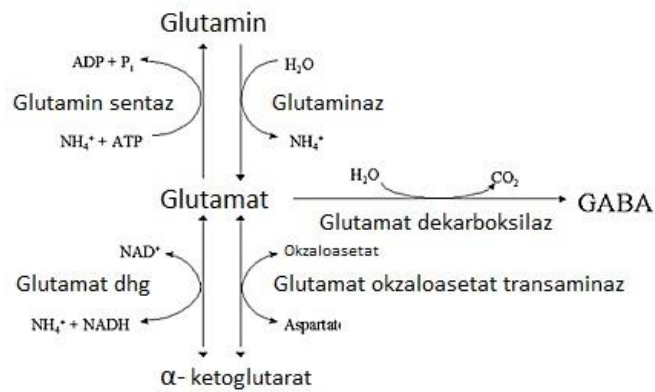
2-hidroksiglutarik asit ($C_5H_8O_5$) bir alfa hidroksi asittir. L-2-hidroksiglutarik asidüri ve D-2-hidroksiglutarik asidüri hastalıklarında idrarla atılımı artmıştır. Mitokondriyel FAD bağımlı 2-hidroksiglutarat dehidrogenaz eksikliğinde L-2-hidroksi glutarik asit birikimi görülür (Şekil 28) (103). D-2-hidroksiglutarik asidüri hastalarının yarısında D-hidroksiglutarat dehidrogenaz eksikliği varken diğer yarısında da mitokondriyal izositrat dehidrogenaz 2 eksikliği tespit edilmiştir (104).



Şekil 28: NAD(P)H bağımlı redüksiyon ile L-2-hidroksiglutarat ve D-2-hidroksiglutarat oluşumu. IDH: izositrat dehidrogenaz, 3-PGDH: 3-fosfogliserat dehidrogenaz (103).

2.6.25. 2-okzoglutarik asit oksim

2-okzoglutarik asit ($C_5H_6O_5$) (alfa ketoglutarik asit), glutarik asitin bir keton derivatıdır. Anyonu olan alfa ketoglutarat siklik asit döngüsünde bulunur ve izositrattan izositrat dehidrogenaz ile çevrilir. Ayrıca glutamat dehidrogenaz ile glutamattan da sentezlenebilir (Şekil 29) (66).



Şekil 29: 2-okzoglutarat (alfa ketoglutarat) ile glutamat ilişkisi (105).

Glutamin esansiyel olmayan bir amino asittir ancak katabolik durumlar ve streste gastrointestinal hücreler, lökosit ve makrofajlar için önemli bir besin kaynağı olur (106). Enterositler ve diğer hızlı bölünen hücrelerde glutamin hızlıca alfa ketoglutarata döndürülerek sitrik asit döngüsüne sokulur (107).

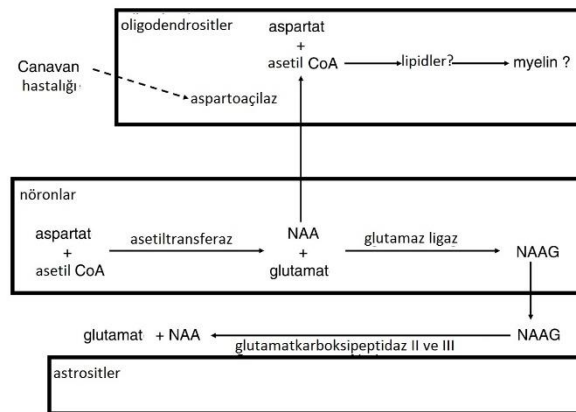
2.6.26. Hegzanoilglisin

Hegzanoilglisin ($C_8H_{15}NO_3$) yağ asitlerinin metabolizmasında ortaya çıkan bir bileşiktir. Orta zincirli açıl-CoA dehidrogenaz (MCAD) eksikliği olan hastaların idrarlarında atılımı artmış bulunur (79).

Yüksek yağ diyeti sırasında kilo alımına dirençli kişilerin tespiti için idrarda hegzanoilglisin ölçümü önerilmiştir. Buna göre dirençli olan grupta idrar hegzanoilglisin değerleri idrarda daha yüksek bulunmuştur (108).

2.6.27. N-asetilasparkik asit

N-asetilasparkik asit ($C_6H_9NO_5$) (NAA) daha çok beyinde ve nöronlarda bulunan bir moleküldür. Canavan hastalığında aspartoaçilaz eksikliği nedeniyle beyinde, omurilik sıvısında, plazmada ve idrarda NAA birikimi gözlenir. Beyinde aspartoaçilaz oligodendrositlerde bulunmaktadır (Şekil 30) (109).



Şekil 30: Nöronlarda NAA oluşumu ve Canavan hastalığı patogenezi (110)

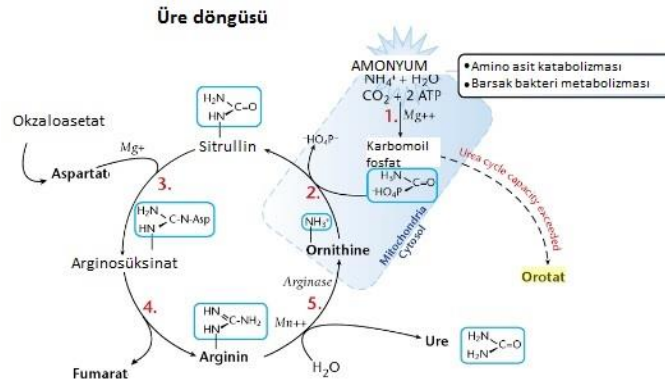
2.6.28. Suberik asit

Suberik asit ($C_8H_{14}O_4$) orta zincirli açıl-CoA karboksilaz eksikliği olan kişilerin idrarında atılmış bulunur. 18 karbonlu oleik asitin yıkımında ortaya çıkar. Açıl-CoA karboksilaz enzimlerinin aktivitesi için FAD gereklidir (79).

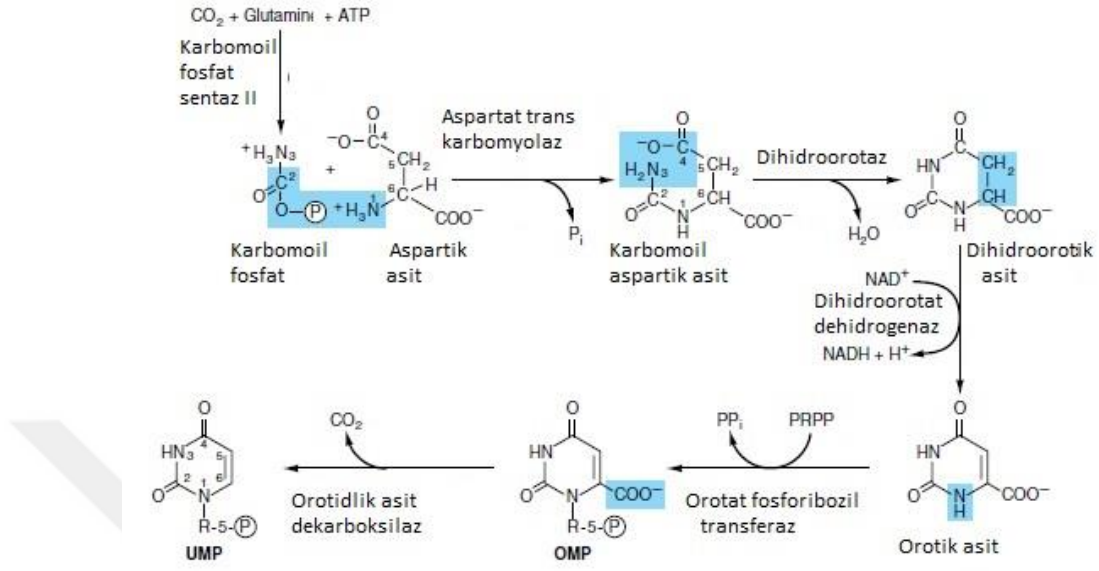
Bir çalışmada OGTT yapılan sağlıklı bireylerin plazmasında suberat değerleri OGTT sonrasında azalmış bulunmuştur (59). Bunun yanı sıra iki hafta riboflavinden fakir beslenen deney hayvanlarının idrarında suberik asit ile beraber diğer C6-C10 dikarboksilik asit atılımı da artmış bulunmuştur (84).

2.6.29. Orotik asit

Orotik asit ($C_5H_4N_2O_4$) bir heterosiklik bileşiktir. Hepatik üre siklusunda toksik olan amonyumun daha az toksik olan üreye çevrilerek uzaklaştırılması amaçlanır. Üre siklusunun ilk basamağında mitokondriyal bir enzim olan karbomoil fosfat sentaz I kullanılır. Söz konusu yolakta eğer kapasite aşılsa orotat oluşumu görülür (Şekil 31) (53). Orotik asit aynı zamanda pirimidin sentezinin de ara basamağında üretilir. Pirimidin sentezi için sitozolik bir enzim olan karbomoil fosfat sentaz II gerekmektedir (Şekil 32) (66).



Şekil 31: Üre siklusunu. (1) Karbomoil fosfat sentaz I (2) ornitin transkarbamyolaz (3) arginosüksinat sentaz (4) arginosüksinat liyaz (5) arjinaz (53).



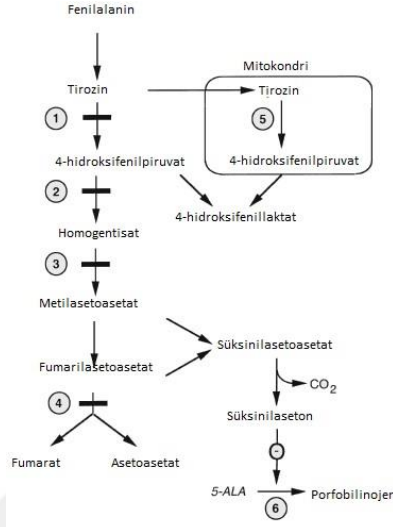
Şekil 32: Pirimidin sentezi sırasında orotik asit oluşumu (66).

2.6.30. Homogentisik asit

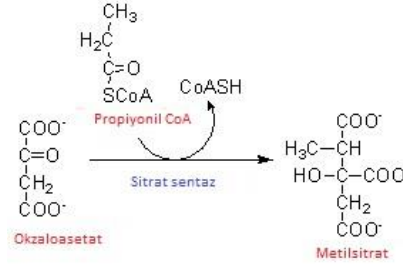
Homogentisik asit ($\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4$) fenilalanin ve tirozin metabolizmasının ürünüdür. Homogentisat oksijenaz eksikliğinde homogentisik asit ve oksidi olan alkapton idrarla atılır (Şekil 33) (111).

2.6.31. 2-metilsitrik asit

2-metilsitrik asit ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_7$) birikmiş propiyonil-CoA ve okzalatin sitrat sentaz enzimi ile reaksiyona girmesi ile oluşan bir bileşiktir (Şekil 34). Bu nedenle propiyonil-CoA'nın arttığı durumlarda idrarda tespit edilebilir. Bunlar arasında propiyonik asidemi, metilmalonik asidüri ve multipl karboksilaz eksikliği vardır (79). Bu nedenle vitamin B12 eksikliği olan kişilerin de idrarında 2-metilsitrik asit yüksekliği bildirilmiştir (112.).



Şekil 33: Fenilalanin ve tirozin metabolizması. (1) tirozin aminotransferaz (2) 4-hidroksifenilpiruvat dioksijenaz (3) homogentisat dioksijenaz (4) fumarilasetoasetaz (5) aspartat aminotransferaz (6) 5- aminolevunilik asit (5-ALA) dehidrataz. Enzim defektleri barlar ile gösterilmiştir. (79).



Şekil 34: Metilsitrat oluşumu (<http://david-bender.co.uk/metabonline/central/biotin/biotin15.html> Erişim tarihi: 20 Aralık 2016).

2.6.32. Sebasik asit

Sebasik asit ($\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$) multipl açıl-CoA dehidrogenaz ve glutarik asidüri Tip 2 hastalarının idrarlarında yüksek oranlarda bulunan bir organik asittir (114,115).

Oral glukoz tolerans testi yapılan sağlıklı bireylerin plazmasında sebasat değerleri OGTT sonrasında azalmış bulundu (59). Bunun yanı sıra iki hafta riboflavinden fakir beslenen deney hayvanlarının idrarında sebasik asit ile beraber diğer C6-C10 dikarboksilik asit atılımı da artmış bulundu (84).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Örneklerin Toplanması

Bu çalışma Acıbadem Üniversitesi Etik Kurul'un 12.11.2015 tarihli 2015-13/22 sayılı karar ile etik yönden uygun bulunmuş olup Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu İstanbul İli Anadolu Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliğinin 29.12.2015 tarih ve 77517973-770 sayılı izni ile Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden örneklerin toplanması uygun görülmüştü (Ek 1 ve 2).

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran, OGTT yapılmasına karar verilen, bu gebeliğinde bilinen diyabet tanısı olmayan, 18 yaşından büyük gebeler çalışmaya dahil edildi. Hekimleri tarafından OGTT'ye yönlendirilen gebelere tahlilden önceki 3 gün özel bir diyet uygulandı (Ek 3). OGTT materyalleri hastane tarafından sağlandı. Yönlendiren doktorun kararına göre 75 veya 100 gram glukoz ile OGTT yapılırken testin başlangıç ve son noktalarında gebelerden idrar örnekleri alındı. Kan glukozu analizleri Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Laboratuvarında yapıldı, sonuçlar hastane laboratuvarından temin edildi. IADPSG ve Carpenter-Cousten'a göre gebeler sağlıklı ve GDM'li olarak iki gruba ayrıldı.

Kontrol grubu 18 yaşından büyük, bilinen diyabet hikayesi olmayan, gebe olmayan kadınlardan oluştu. En az 8 saatlik açlıktan sonra idrar örnekleri alındı.

Alınan idrarlar 2 ml alikotlanarak -80 °C'de analiz zamanına kadar bekletildi.

Her katılımcıya demografik ve tıbbi bilgileri hakkında anket yapıldı, katılımcılardan aydınlatılmış onam alındı (Ek 4 ve 5).

İdrar organik asit çalışmaları Acıbadem Labmed Tıbbi Laboratuvarında yapıldı.

3.2. Gereç

Kullanılan malzemeler Tablo 2’de sunuldu.

Tablo 2: Kullanılan malzeme ve çözelti listesi

Malzeme	Marka
GCMS (Resim 1)	Agilent Technologies 7890-A
Mass selective detector	Agilent Technologies 5975-C
Otosampler	Agilent Technologies 7693
Otoanalizör	Siemens Dimension EXL 200
Su banyosu	Heidolph
Konsantratör	Eppendorf Concentrator plus
Santrifüj	Nüve NF 1200
Vorteks	Vortex V-1 Plus Biosan
Derin dondurucu	Haier Biomedical
Buzdolabı	Regal
4-fenilbütirik asit (internal standart)	Sigma
QC, Q7, Q9	MAC Laboratory
Hidroksilamin hidroklorit	Sigma
Hidroklorik asit %37 (HCl)	Merck
Sodyum klorür (NaCl)	Sigma
Etilasetat	Sigma
N-metil-N-(trimetilsitril)-trifluoroasetat (MTSFA)	Sigma
Bütile hidrotoluen (BHT)	SAFC
Kloroform	Merck
Metanol	Sigma



Resim 1: Kullanılan GCMS cihazı

3.3. Yöntem

3.3.1. İdrarda organik asit profili tayini

1. İnternal standart, 0.05 gr 4-fenilbütirik asitin (50 mg/ml) 10 ml metanolde çözülmesi ile oluşturuldu. Günlük olarak 50 ml metanolden 250 µl metanol çekilerek yerine 250 µl ana stok konulması şeklinde kullanıldı.
2. 200 µl örnek, 100 µl internal standart ve 100 µl hidroksilamin hidroklorit bir tüpe konularak tüp elde çalkalandı.
3. 60 °C su banyosunda yarım saat bekletildi.
4. pH 1-2 olacak şekilde 12 µl HCl (4N) eklendi. Tüplerin pH'ı ölçülerek pH kontrol edildi.
5. 500 mg NaCl her tüpe konuldu.
6. 1500 µl etil asetat eklendi.

7. Her tüp 30 saniye orta hızda vortekslendi.
8. 4100 rpm'de ACC/Brk:9 şeklinde 2 dakika santrifüj edildi.
9. Organik faz Eppendorf tüplerine konuldu.
10. 1 saat 5 dakika 45°C V-AG koşulları altında kurutuldu.
11. BHT (0.5 mg/ml) çözeltisi 100 ml balonjojede 100 ml kloroformdan 500 µl çekilerek yerine 500 µl BHT konularak hazırlandı. Daha sonra bu BHT çözeltisi ve MTSFA'dan eşit miktarlarda konularak MTSFA + BHT çözeltisi hazırlandı.
12. Evaporasyon rezidüsünü çözmek için MTSFA + BHT karışımından 100 µl Eppendorf tüplerine ilave edildi. Rezidü vortex yardımı ile hareket ettirildi.
13. Dipte oluşan organik fazı havalandırmak için kontrollü vortekslendi.
14. 60 °C su banyosunda yarım saat bekletildi.
15. 400 µl BHT + kloroform konularak vortekslendi.
16. 400 µl çekilerek viallere konuldu ve cihaza yüklenmeye hazır hale getirildi.
17. Kalibrasyon vialine kloform konuldu. Kalibrasyon vialinden sonra QC, Q7 ve Q9 kontrolleri konuldu. Daha sonra sırayla örnekler vial racke yerleştirildi.
18. GCMS'in her çalışmasından önce Instrument menüsü üzerinden Tune yapılarak nitrojenin 5'in altında, suyun 1'e yakın olduğu kontrol edildi.
19. Sequence menüsü üzerinden hasta listesi girişi yapıldı.
20. Seq menüsü üzerinden cihaz başlatıldı.

3.3.2. Kreatinin analizi

1. 600 µl idrar godelere konularak otoanalizörde (Mode: SSC) analiz edildi.

3.3.3. Hesaplama

GCMS cihazından elde edilen veriler ile kreatinin değerleri sonucunda $\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin değerleri elde edilecek şekilde hesaplama yapıldı.

Kalibrasyon eğrisi Ek 6'da verilmiştir. Organik asitlerin gözlenebilme sınırı ve tayin sınırları Ek 7'de verilmiştir. %CV ve doğruluktan sapma oranları Ek 8'de verilmiştir.

3.4. İstatistiksel değerlendirme

Gruplarda kişi sayısı "n" olarak gösterildi. Elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma ve ortanca (%25-%75) persentil olarak verildi. Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılım gösteren parametrik değerlerin analizinde Student t test, kategorik değişkenlerin analizinde Fischer's exact testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen non parametrik değerlerin analizinde Mann Whitney U kullanıldı. Grupların kendi içindeki değişimleri Wilcoxon Signed Rank test ile incelendi. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

3.5. Sınırlamalar

Çalışmamızın birkaç sınırlaması vardı. Bunlardan ilki idrarın diyet, yař, vücut kitle endeksi, kullanılan ilaçlar ve enfeksiyon varlığından etkilenmesidir (71). OGTT yapılan gebelere 3 günlük diyet listesi verilmiş olsa da protein/karbonhidrat ve yaę oranları kontrollü değildi. Ayrıca kontrol grubuna da bir diyet listesi verilmemişti. İdrarların açlıkta alınması ile bu limitasyonun önüne geçilmeye çalışıldı. Bunun yanı sıra vücut kitle endeksi ve yaę eşleştirilmiş katılımcılar sečilerek bu sınırlamanın etkisi azaltılabilir.

Cihaz liner durumundan sonuçların etkilenmesinin önüne geçilmesi için idrarların GCMS ile çalışılması sırasında günlük 12-16 örnek hedeflendi. Buna göre farklı zamanlarda örnekler çalışılmış oldu. Patolojik sonuç çıkan örnekler daha sonra yeniden çalışıldı. Ayrıca her çalışılan gün hem sağlıklı hem GDM'li gebelerin olmasına özen gösterildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızdaki sonuçlar için ilk aşamada kontroller, sağlıklı ve GDM'li gebelerin tanımlayıcı kriterleri karşılaştırıldı. Daha sonra ise grupların organik asit profilleri karşılaştırıldı.

4.1. Kontroller ve gebelere ait klinik bulgular

Aralık 2015-Mayıs 2016 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum polikliniğine başvurup hekimi tarafından Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) yapılmasına karar verilen 100 gebe çalışmaya dahil edildi. Kontroller için de aynı süre zarfında Acıbadem Üniversitesi öğrenci ve personelleri çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmaya kabul edenlere demografik ve tıbbi bilgiler açısından anket yapıldı ve katılımcılardan aydınlatılmış onam alındı.

Çalışmaya katılan gebelerin 46'sına 75 gram ile, 54'üne 100 gram ile OGTT yapıldı. 100 gebenin 28'ine GDM tanısı kondu ve hepsine diyet tedavisi başlandı. Çalışmaya katılan kontrol ve gebelerin demografik ve tıbbi özellikleri Tablo 3 ve Tablo 4'te özetlendi. Çalışmaya katılan gebelerin OGTT sırasındaki kan glukoz değerleri Tablo 5'te verildi.

Tablo 3: Katılımcıların demografik ve tıbbi özellikleri

Özellikler	Kontroller (n=50)	Gebeler (n=100)	p Değeri
Yaş (yıl)	32.26 ± 8.58	31.65 ± 5.68	≥0.05
Nullipar n (%)	32 (64)	33 (33)	0.024
Ailede diyabet hikayesi n (%)	24 (48)	49 (49)	≥0.05
Ailede hipertansiyon hikayesi n (%)	28 (56)	39 (39)	0.048
VKİ (kg/m ²) *	22.49 ± 3.62	26.28 ± 4.97	<0.001
VKİ (kg/m ²) *			<0.001
<24.9 n (%)	37 (74)	38 (38)	
25.0-29.9 n (%)	11 (22)	43 (43)	
≥30.0 n (%)	2 (4)	19 (19)	

VKİ: Vücut kitle endeksi. * Gebelik öncesi

Tablo 4: Gebelerin demografik ve tıbbi özellikleri

Özellikler	Sağlıklı gebeler (n=72)	GDM'li gebeler (n=28)	p Değeri
Yaş (yıl)	30.96 ± 5.44	33.43 ± 5.98	≥0.05
Nullipar n (%)	24 (33.3)	9 (32.1)	≥0.05
Ailede diyabet hikayesi n (%)	30 (41.7)	19 (67.9)	0.019
Ailede hipertansiyon hikayesi n (%)	24 (33.3)	15 (53.6)	≥0.05
VKİ (kg/m ²) *	25.55 ± 4.77	28.14 ± 5.07	0.018
VKİ (kg/m ²) *			0.04
<24.9 n (%)	32 (44.4)	6 (21.4)	
25.0-29.9 n (%)	30 (41.7)	13 (46.4)	
≥30.0 n (%)	10 (13.9)	9 (32.1)	
Kilo artışı (kg)	7.13 ± 5.34	6.64 ± 6.28	≥0.05
İdrar alındığında gestasyonel yaş (hafta)	26.90 ± 4.20	26.43 ± 5.81	≥0.05

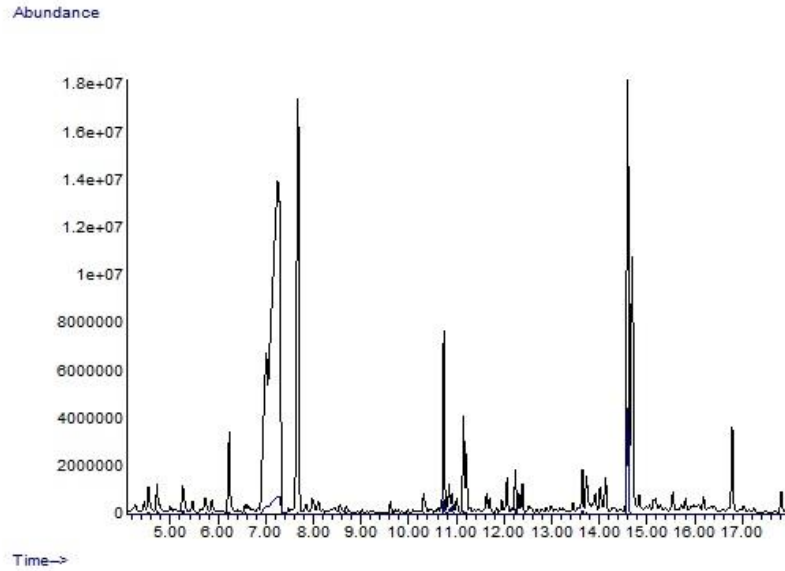
VKİ: Vücut kitle endeksi. *Gebelik öncesi

Tablo 5: OGTT kan glukozu sonuçları (mmol/L)

	75 gram OGTT (n=46)		<i>p</i> Değeri	100 gram OGTT (n=54)		<i>p</i> Değeri
	Sağlıklı gebe (n=31)	GDM'li gebe (n=15)		Sağlıklı gebe (n=41)	GDM'li gebe (n=13)	
0. saat	4.49±0.36	5.43±0.73	<0.001	4.80±0.43	5.28±0.52	0.001
1. saat	7.72±1.58	10.16±1.19	<0.001	8.54±1.58	10.94±1.50	<0.001
2. saat	6.12±1.11	8.28±1.88	<0.001	6.92±1.48	9.19±1.19	<0.001
3. saat				5.54±1.61	6.97±1.51	0.007

4.2. Katılımcıların sıfırcı saat idrar organik asit değerleri

Örnek GCMS sonucu Şekil 37'de verildi. Sıfırcı saat değerlerinin çoğunda kontroller ile sağlıklı (25 parametre) ve GDM'li gebeler (23 parametre) arasında anlamlı fark saptandı. Sağlıklı ve GDM'li gebeler arasında ise süksinik asit ($p=0.023$) değerlerinde anlamlı fark saptandı (Tablo 6).



Şekil 37: Örnek GCMS sonucu

Tablo 6: Sıfırncı saat idrar organik asit değeri (µg/mg kreatinin)

		Kontrol (n=50)	Sağlıklı gebeler (n=72)	GDM'li gebeler (n=28)		Kontrol (n=50)	Sağlıklı gebeler (n=72)	GDM'li gebeler (n=28)	
Laktik asit	%25	14.93	29.44	22.69	Metilmalonik asit	%25	2.96	4.27	3.52
	%50	19.36	43.26 ¹	34.42 ²		%50	4.26	6.23 ¹	5.65 ²
	%75	27.23	58.69	54.32		%75	5.48	9.38	6.83
3-hidroksi propiyonik asit	%25	6.74	15.68	17.11	Etilmalonik asit	%25	1.85	2.10	2.21
	%50	14.58	29.73 ¹	24.48 ²		%50	2.62	3.07 ¹	2.83
	%75	18.41	41.87	33.83		%75	3.37	5.26	6.36
Glikolik asit	%25	15.50	39.38	33.13	Süksinik asit	%25	2.43	2.25	1.87
	%50	18.99	50.97 ¹	44.77 ²		%50	3.83	4.28	3.12 ^{2,3}
	%75	27.50	73.94	63.15		%75	5.55	6.72	3.75
Pirüvik asit oksim	%25	7.56	13.37	12.64	Gliserik asit	%25	0.81	1.26	1.16
	%50	9.78	17.15 ¹	16.21 ²		%50	1.14	1.83 ¹	1.90 ²
	%75	12.78	21.89	22.22		%75	1.63	2.67	2.75
3-hidroksi bütirik asit	%25	0.63	1.97	2.82	Fumarik asit	%25	0.22	0.35	0.33
	%50	1.03	3.21 ¹	4.01 ²		%50	0.33	0.44 ¹	0.44 ²
	%75	1.74	5.27	6.73		%75	0.43	1.04	0.97
3-hidroksi izobütirik asit	%25	3.32	5.75	6.47	Glutarik asit	%25	0.21	0.21	0.17
	%50	4.24	9.28 ¹	7.69 ²		%50	0.37	0.33	0.23
	%75	5.70	12.45	10.51		%75	0.56	0.48	0.52
2-hidroksi izovalerik asit	%25	0.05	0.07	0.09	3-metilglutarik asit	%25	0.40	0.61	0.48
	%50	0.08	0.14 ¹	0.15 ²		%50	0.57	1.69 ¹	0.92 ²
	%75	0.11	0.30	0.36		%75	0.87	3.24	3.17
Malonik asit	%25	0.30	0.28	0.27	3-metilglutakonik asit	%25	2.26	4.82	2.90
	%50	0.35	0.32	0.31		%50	3.21	10.50 ¹	5.87 ²
	%75	0.45	0.44	0.46		%75	4.02	18.48	17.89
3-hidroksi izovalerik asit	%25	6.50	10.31	11.44	Süksinil aseton oksim	%25	0.04	0.02	0.01
	%50	8.24	13.90 ¹	13.95 ²		%50	0.70	0.03 ¹	0.03 ²
	%75	11.27	18.61	18.93		%75	1.34	0.04	0.04

Tablo 6: Sıfırncı saat idrar organik asit değerleri ($\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin) (devam)

		Kontrol (n=50)	Sağlıklı gebeler (n=72)	GDM'li gebeler (n=28)		Kontrol (n=50)	Sağlıklı gebeler (n=72)	GDM'li gebeler (n=28)	
N-izovaleroilglisin	%25	0.60	0.42	0.30	Hegzanoilglisin	%25	0.98	1.25	0.88
	%50	0.82	0.60 ¹	0.49 ²		%50	1.67	1.79	1.36
	%75	1.35	0.86	0.76		%75	2.12	2.37	2.43
Malik asit	%25	0.31	0.62	0.53	N-asetilaspantik asit	%25	2.71	4.14	2.85
	%50	0.40	0.96 ¹	1.04 ²		%50	4.49	13.74 ¹	9.36 ²
	%75	0.59	2.49	2.22		%75	6.84	24.79	19.5
Adipik asit	%25	0.89	1.00	0.97	Suberik asit	%25	0.37	0.52	0.52
	%50	1.19	1.49	1.62		%50	0.63	0.68	0.70
	%75	1.74	1.99	1.95		%75	0.99	0.95	1.01
5-okzoprolin	%25	26.21	29.38	26.48	Orotik asit	%25	0.32	0.77	0.60
	%50	29.86	34.64 ¹	30.58		%50	0.43	1.03 ¹	0.76 ²
	%75	33.89	42.05	37.14		%75	0.55	1.40	1.25
Tigliglisin	%25	0.39	0.59	0.47	Homogentisik asit	%25	0.04	0.02	0.02
	%50	0.82	0.80	0.83		%50	0.07	0.05 ¹	0.03 ²
	%75	1.21	1.27	1.29		%75	0.11	0.08	0.07
2-hidroksiglutarik asit	%25	3.31	7.58	8.13	2-metilsitrik asit	%25	3.66	3.53	3.21
	%50	4.56	11.63 ¹	10.91 ²		%50	4.21	4.27	4.22
	%75	6.33	19.21	19.74		%75	6.26	5.80	5.20
2-okzoglutarik asit oksim	%25	22.90	32.76	24.62	Sebasik asit	%25	0.03	0.05	0.06
	%50	29.04	48.02 ¹	41.18 ²		%50	0.05	0.08 ¹	0.09 ²
	%75	35.48	94.17	64.90		%75	0.08	0.10	0.10

1: Kontrol 0.saat vs Sağlıklı gebe 0.saat için $p<0.05$

2: Kontrol 0.saat ve GDM'li gebe 0.saat $p<0.05$

3: Sağlıklı gebe 0.saat vs GDM'li gebe 0.saat $p<0.05$

Tablo 7: 75 gram glukoz ile OGTT yapılan gebelerin organik asit değerleri ($\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin)

		Sağlıklı gebeler (n=31)		GDM'li gebeler (n=15)				Sağlıklı gebeler (n=31)		GDM'li gebeler (n=15)	
		0. saat	2. saat	0. saat	2. saat			0. saat	2. saat	0. saat	2. saat
Laktik asit	%25	23.79	30.08	21.53	27.79	Metilmalonik asit	%25	4.49	4.35	3.27	3.14
	%50	43.16	51.59 ³	34.00	40.50 ⁴		%50	6.76	5.89 ³	5.79	4.57 ⁴
	%75	57.54	93.32	43.22	83.89		%75	9.76	7.28	6.64	5.50
3-hidroksipropiyonik asit	%25	17.10	23.97	15.76	18.38	Etilmalonik asit	%25	2.21	1.85	2.16	1.84
	%50	24.38	28.88 ³	20.05	28.91 ⁴		%50	2.78	2.61	2.89	2.68
	%75	42.01	48.44	31.76	36.64		%75	6.01	4.01	7.16	6.84
Glikolik asit	%25	44.36	36.71	31.78	28.52	Süksinik asit	%25	2.02	1.92	1.72	1.65
	%50	53.79	51.70 ³	38.97	37.98 ^{2,4}		%50	3.59	2.75	2.81	3.80
	%75	72.58	59.83	48.29	46.01		%75	6.72	6.04	3.66	4.81
Pirüvik asit oksim	%25	12.34	15.42	12.37	13.06	Gliserik asit	%25	1.23	1.50	0.91	1.14
	%50	15.67	19.85 ³	14.44	18.63 ⁴		%50	1.82	2.15	1.91	2.22
	%75	19.50	24.55	19.68	25.66		%75	2.90	3.25	2.96	3.58
3-hidroksibütirik asit	%25	1.54	2.02	2.80	2.65	Fumarik asit	%25	0.31	0.44	0.32	0.49
	%50	2.66	3.88 ³	4.31	5.30		%50	0.41	0.91 ³	0.51	1.34 ⁴
	%75	4.95	10.25	7.39	9.38		%75	0.60	1.85	1.02	3.53
3-hidroksiizobütirik asit	%25	5.02	7.04	4.83	6.72	Glutarik asit	%25	0.21	0.18	0.16	0.16
	%50	8.73	8.96 ³	7.49	8.10 ⁴		%50	0.30	0.24	0.23	0.27
	%75	10.22	15.41	10.54	13.16		%75	0.42	0.41	0.58	0.73
2-hidroksiizovalerik asit	%25	0.06	0.11	0.07	0.14	3-metilglutarik asit	%25	0.73	1.28	0.35	0.32
	%50	0.13	0.38 ³	0.14	0.324		%50	1.9	2.09	0.95	0.88
	%75	0.31	0.61	0.36	1.29		%75	3.23	3.22	3.31	3.31
Malonik asit	%25	0.28	0.28	0.26	0.24	3-metilglutakonik asit	%25	4.56	5.12	2.06	2.00
	%50	0.33	0.31	0.31	0.26		%50	12.06	12.33	6.58	5.20
	%75	0.37	0.36	0.53	0.36		%75	18.89	19.60	19.00	19.82
3-hidroksiizovalerik asit	%25	9.88	11.08	11.86	11.39	Süksinil aseton oksim	%25	0.02	0.02	0.01	0.01
	%50	13.31	13.68	15.36	15.73		%50	0.03	0.03	0.03	0.03
	%75	19.64	19.00	19.74	18.65		%75	0.05	0.04	0.04	0.04

Tablo 7: 75 gram glukoz ile OGTT yapılan gebelerin organik asit değerleri ($\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin) (devam)

		Sağlıklı gebeler (n=31)		GDM'li gebeler (n=15)				Sağlıklı gebeler (n=31)		GDM'li gebeler (n=15)	
		0. saat	2. saat	0. saat	2. saat			0. saat	2. saat	0. saat	2. saat
N-izovaleroilglisin	%25	0.35	0.27	0.26	0.22	Hegzanoilglisin	%25	1.24	1.42	0.91	0.88
	%50	0.51	0.35 ³	0.51	0.29 ⁴		%50	1.71	1.69	1.39	1.60
	%75	0.82	0.54	0.77	0.61		%75	2.28	2.22	3.36	5.18
Malik asit	%25	0.61	0.95	0.51	0.86	N-asetilaspartik asit	%25	4.59	4.05	4.08	5.96
	%50	0.8	1.97 ³	1.31 ²	3.81 ⁴		%50	14.69	17.47	9.60 ²	13.97 ⁴
	%75	1.48	4.10	2.63	6.79		%75	27.4	33.65	18.9 ³	30.41
Adipik asit	%25	0.92	0.76	0.95	0.68	Suberik asit	%25	0.44	0.32	0.48	0.39
	%50	1.24	0.92 ³	1.67	1.05 ⁴		%50	0.6	0.47 ³	0.64	0.47 ⁴
	%75	1.97	1.24	2.41	1.70		%75	0.94	0.69	1.66	0.99
5-okzoprolin	%25	29.49	28.23	28.6	28.32	Orotik asit	%25	0.88	0.90	0.74	0.73
	%50	34.94	31.5	33.5	32.11		%50	1.07	1.16	1.12	1.05
	%75	39.52	40.71	36.77	44.37		%75	1.59	1.73	1.44	1.49
Tigliglisin	%25	0.57	0.33	0.39	0.31	Homogentisik asit	%25	0.01	0.01	0.02	0.01
	%50	0.76	0.51 ³	0.82	0.45 ⁴		%50	0.05	0.03	0.03	0.02
	%75	0.93	0.74	1.26	0.87		%75	0.10	0.07	0.07	0.05
2-hidroksiglutarik asit	%25	5.91	7.37	7.75	6.55	2-metilsitrik asit	%25	3.47	3.40	3.20	3.63
	%50	9.40	11.88	11.78	10.09		%50	4.03	4.33	4.85	4.14
	%75	13.35	17.2	19.22	18.16		%75	5.92	6.46	6.39	5.82
2-okzoglutarik asit oksim	%25	26.67	29.92	23.56	26.57	Sebasik asit	%25	0.06	0.04	0.06	0.04
	%50	46.93	61.29 ³	42.21	52.78 ⁴		%50	0.08	0.04 ³	0.09	0.06 ⁴
	%75	70.07	83.86	69.34	148.8		%75	0.09	0.06	0.14	0.07

1: Sağlıklı gebe 0.saat vs GDM'li gebe 0.saat $p<0.05$

2: Sağlıklı gebe 2.saat vs GDM'li gebe 2. saat $p<0.05$

3: Sağlıklı gebe 0.saat vs Sağlıklı gebe 2.saat $p<0.05$

4: GDM'li gebe 0.saat vs GDM'li gebe 2.saat $p<0.05$

Tablo 8: 100 gram ile OGTT yapılan gebelerin idrar organik asit değerleri ($\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin)

		Sağlıklı gebeler (n=41)		GDM'li gebeler (n=13)				Sağlıklı gebeler (n=41)		GDM'li gebeler (n=13)	
		0. saat	3. saat	0. saat	3. saat			0. saat	3. saat		
Laktik asit	%25	30.44	32.04	24.70	78.95	Metilmalonik asit	%25	4.08	3.32	4.08	3.54
	%50	44.16	50.33	45.71	170.05 ^{2,4}		%50	6.04	4.63 ³	5.52	4.95
	%75	73.94	93.41	87.84	210.37		%75	8.74	6.74	6.97	5.84
3-hidroksipropiyonik asit	%25	14.16	16.21	21.39	27.96	Etilmalonik asit	%25	2.07	1.99	2.15	1.75
	%50	30.54	36.43 ³	29.89	45.01 ⁴		%50	3.14	2.8	2.66	2.55
	%75	41.94	48.09	36.42	59.94		%75	4.95	4.33	4.91	5.22
Glikolik asit	%25	38.56	30.91	34.00	33.44	Süksinik asit	%25	2.76	2.39	2.36	2.67
	%50	48.42	42.01 ³	49.20	39.19 ⁴		%50	5.05	3.93	3.63	3.28
	%75	79.53	64.83	66.84	52.98		%75	6.61	6.21	3.88	4.81
Pirüvik asit oksim	%25	14.52	15.21	13.75	17.47	Gliserik asit	%25	1.35	1.56	1.30	1.82
	%50	18.24	21.83 ³	19.54	31.77 ⁴		%50	1.83	2.03 ³	1.8	2.98 ⁴
	%75	22.67	29.11	22.72	39.27		%75	2.45	2.72	2.47	4.28
3-hidroksibütirik asit	%25	2.20	2.33	2.60	5.27	Fumarik asit	%25	0.36	0.53	0.35	0.95
	%50	3.35	4.29 ³	3.80	14.08 ^{2,4}		%50	0.55	1.09 ³	0.44	3.03 ^{2,4}
	%75	5.55	7.84	5.82	23.10		%75	1.43	2.82	0.82	5.46
3-hidroksiizobütirik asit	%25	6.20	7.03	6.97	9.35	Glutarik asit	%25	0.22	0.21	0.17	0.17
	%50	9.62	10.54	8.14	13.83 ⁴		%50	0.35	0.34	0.26	0.27
	%75	12.86	14.49	10.94	17.7		%75	0.58	0.47	0.44	0.43
2-hidroksiizovalerik asit	%25	0.08	0.14	0.10	0.47	3-metilglutarik asit	%25	0.59	0.48	0.49	0.50
	%50	0.15	0.27 ³	0.23	1.60 ^{2,4}		%50	1.18	1.03 ³	0.66	0.67
	%75	0.29	0.67	0.38	2.74		%75	3.34	2.86	2.73	2.60
Malonik asit	%25	0.26	0.24	0.27	0.25	3-metilglutakonik asit	%25	4.84	4.32	3.04	2.70
	%50	0.32	0.31	0.30	0.33		%50	7.15	6.27	5.14	4.94
	%75	0.45	0.46	0.44	0.45		%75	18.18	15.23	15.73	15.59
3-hidroksiizovalerik asit	%25	10.38	10.02	9.89	11.12	Süksinil aseton oksim	%25	0.01	0.01	0.02	0.01
	%50	14.59	13.06	12.27	12.90		%50	0.03	0.02 ³	0.03	0.02
	%75	18.49	18.57	15.58	15.53		%75	0.04	0.03	0.04	0.03

Tablo 8: 100 gram ile OGTT yapılan gebelerin idrar organik asit değerleri ($\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin) (devam)

		Sağlıklı gebeler (n=41)		GDM'li gebeler (n=13)				Sağlıklı gebeler (n=41)		GDM'li gebeler (n=13)	
		0. saat	3. saat	0. saat	3. saat			0. saat	3. saat		
N-izovaleroilgliisin	%25	0.44	0.29	0.35	0.21	Hegzanoilgliisin	%25	1.32	1.20	0.81	1.03
	%50	0.62	0.39 ³	0.48	0.25 ⁴		%50	1.91	1.90	1.33	1.44
	%75	0.92	0.60	0.92	0.46		%75	2.49	2.73	2.14	2.28
Malik asit	%25	0.66	1.09	0.58	2.19	N-asetilaspartik asit	%25	3.33	3.26	1.48	2.32
	%50	1.14	2.22 ³	1.02	5.58 ^{2,4}		%50	13.00	22.96 ³	4.51	10.50 ^{3,4}
	%75	2.60	5.39	1.70	9.17		%75	24.66	35.35	20.78	22.18
Adipik asit	%25	1.11	0.85	0.94	0.84	Suberik asit	%25	0.57	0.39	0.61	0.39
	%50	1.64	1.20 ³	1.60	1.38 ⁴		%50	0.72	0.543	0.71	0.52 ⁴
	%75	2.01	1.53	1.95	1.47		%75	1.03	0.68	0.87	0.62
5-okzoprolin	%25	29.29	26.99	23.67	23.46	Orotik asit	%25	0.66	0.67	0.54	0.52
	%50	34.35	31.09 ³	27.48 ¹	26.33		%50	0.91	0.92	0.71 ¹	0.71
	%75	42.33	39.23	39.43	42.08		%75	1.30	1.38	0.81	0.98
Tigliglisin	%25	0.61	0.46	0.57	0.40	Homogentisik asit	%25	0.02	0.01	0.01	0.01
	%50	1.03	0.71 ³	0.89	0.57 ⁴		%50	0.04	0.02 ³	0.05	0.02
	%75	1.55	0.97	1.46	0.83		%75	0.08	0.04	0.08	0.05
2-hidroksiglutarik asit	%25	10.22	9.45	8.39	9.88	2-metilsitrik asit	%25	3.68	4.12	3.06	2.78
	%50	13.74	13.77	10.27	12.09		%50	4.33	4.77	3.82	3.33 ²
	%75	20.64	22.03	20.32	20.49		%75	5.68	5.64	4.59	4.64
2-okzoglutarik asit oksim	%25	34.68	36.51	25.80	57.96	Sebasik asit	%25	0.05	0.04	0.06	0.04
	%50	49.93	68.52 ³	40.15	72.78 ⁴		%50	0.08	0.06 ³	0.09	0.05 ⁴
	%75	116.7 ⁶	122.1 ²	56.94	103.5 ⁶		%75	0.12	0.07	0.10	0.05

1: Sağlıklı gebe 0.saat vs GDM'li gebe 0.saat $p<0.05$

2: Sağlıklı gebe 3.saat vs GDM'li gebe 3. saat $p<0.05$

3: Sağlıklı gebe 0.saat vs Sağlıklı gebe 3.saat $p<0.05$

4: GDM'li gebe 0.saat vs GDM'li gebe 3.saat $p<0.05$

4.3. Oral Glukoz Tolerans Testinde Verilen Glukoza Göre Değerlendirme

Katılımcıların idrar organik asit değerleri OGTT gruplarına göre karşılaştırıldığında kontroller ile gebeler arasında çoğu parametre için anlamlı fark saptandı. 75 gram ile OGTT yapılan gebelerde sağlıklı ve GDM'li gebeler arasında glikolik asit son saat ($p=0.020$) değerleri anlamlı farklı bulundu (Tablo 7). 100 gram ile OGTT yapılan gebeler için sağlıklı ve GDM'li gebeler arasında 5-okzoprolin sıfıncı saat ($p=0.028$), orotik asit sıfıncı saat ($p=0.023$), laktik asit son saat ($p=0.002$), 3-hidroksibütirik asit son saat ($p=0.002$), 2-hidroksiizovalerik asit son saat ($p=0.002$), fumarik asit son saat ($p=0.018$), malik asit son saat ($p=0.023$) ve 2-metilsitrik asit son saat ($p=0.022$) değerleri anlamlı farklı bulundu (Tablo 8).

Oral glukoz tolerans testi sırasındaki değişimlerin incelenmesi için uç değerler göz ardı edildi. 75 gram OGTT yapılan gebelerde parametrelerin OGTT sırasındaki değişimi incelendiğinde en çok artış ve azalış olan beşer organik asit Tablo 9'da verildi. Sağlıklı ve GDM'li gebeler arasındaki değişim karşılaştırıldığında 2-hidroksiizovalerik asit ($p=0.032$) anlamlı farklı bulundu.

100 gram OGTT yapılan gebelerde parametrelerin OGTT sıfıncı ve son saat arasındaki değişimi incelendiğinde en çok artış ve azalış olan beşer organik asitler Tablo 10'da verildi. Sağlıklı ve GDM'li gebeler arasındaki değişim karşılaştırıldığında laktik asit ($p=0.004$), 3-hidroksipropiyonik asit ($p=0.010$), pirüvik asit ($p=0.008$), 3-hidroksibütirik asit ($p=0.001$), 3-hidroksiizobütirik asit ($p=0.002$), 2-hidroksiizovalerik asit ($p<0.001$), gliserik asit ($p=0.006$), fumarik asit ($p<0.001$), n-izovaleroilglisin ($p=0.024$), malik asit ($p<0.001$) ve 2-okzoglutarik asit ($p=0.010$) anlamlı farklı bulundu.

Tablo 9: 75 gram ile OGTT yapılan gebelerde en çok değişim olan organik asitler

Sağlıklı gebeler (n=31)	Değişim (kat)	GDM'li gebeler (n=15)	Değişim (kat)
2-hidroksiizovalerik asit	3.00	2-hidroksiizovalerik asit	4.68*
Malik asit	2.98	Fumarik asit	3.39
Fumarik asit	2.90	Malik asit	3.03
Laktik asit	2.22	3-hidroksibütirik asit	2.28
3-hidroksibütirik asit	1.96	Laktik asit	2.22
Tigliglisin	0.69	Tigliglisin	0.75
N-izovaleroilglisin	0.71	N-izovaleroilglisin	0.75
Suberik asit	0.73	Adipik asit	0.77
Adipik asit	0.75	Suberik asit	0.78
Sebasik asit	0.78	Sebasik asit	0.81

*p<0.05

Tablo 10: 100 gram ile OGTT yapılan gebelerde en çok değişim olan organik asitler

Sağlıklı gebeler (n=41)	Değişim (kat)	GDM'li gebeler (n=13)	Değişim (kat)
2-hidroksiizovalerik asit	2.80	2-hidroksiizovalerik asit	6.90*
Fumarik asit	2.04	Malik asit	5.80*
Malik asit	2.01	Fumarik asit	5.59*
Laktik asit	1.53	Laktik asit	3.88*
3-hidroksibütirik asit	1.45	3-hidroksibütirik asit	3.38*
N-izovaleroilglisin	0.65	Sebasik asit	0.56
Tigliglisin	0.68	N-izovaleroilglisin	0.56*
Sebasik asit	0.70	Tigliglisin	0.69
Suberik asit	0.71	Suberik asit	0.72
Adipik asit	0.75	Adipik asit	0.79

*p<0.05

5. TARTIŞMA

Gestasyonel Diyabetes Mellitus prevalansının arttığı Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirtilmektedir (3). Ülkemizde de yapılan çalışmalarda farklı prevalanslar tespit edilmesinin yanı sıra son yıllarda artan prevalans da bildirilmiştir (9,10,11). Bu çalışma ülkemizde gebeler ve gebe olmayanlar arasında idrar metabolomik farkını inceleyen ilk çalışmadır. Ayrıca çalışmamız GDM'nin idrar metabolomik bulgularını inceleyen en yüksek katılımcılı çalışmadır.

Sağlıklı ve GDM'li gebelerin demografik ve tıbbi bilgileri incelendiğinde ailede diyabet hikayesi ve gebelik öncesi vücut kitle endeksi anlamlı farklı bulundu. Bunların her ikisinin de GDM riskini artırdığı Ulusal Diyabet Kongresi Konsensusu Grubu tarafından bildirilmiştir (14).

Kontroller ve gebelerin açlık idrar organik asit profilleri karşılaştırıldığında laktik asit, 3-hidroksipropiyonik asit, glikolik asit, pirüvik asit, 3-hidroksibütirik asit, 3-hidroksiizobütirik asit, 2-hidroksiizovalerik asit, 3-hidroksiizovalerik asit, metilmalonik asit, gliserik asit, fumarik asit, 3-metilglutarik asit, 3-metilglutakonik asit, süksinil aseton oksim, n-izovaleroilglisin, malik asit, 2-hidroksiglutarik asit, 2-okzoglutarik asit, n-asetilaspartik asit, orotik asit, homogentisik asit ve sebasik asit anlamlı farklı bulundu. Karbonhidrat metabolizması ara ürünleri (laktik asit, piruvik asit, fumarik asit, malik asit) gebelerde kontrollere göre daha yüksek bulundu. Bu bulgu gebelikte artan insülin değerlerine rağmen meydana çıkan periferik insülin direnci kaynaklı olabilir (21).3-hidroksibütirik asit, gebelerde kontrollere göre daha yüksek bulundu. Keton cismi olan 3-hidroksibütirik asitin kanda artışı glukozun dokularca kullanılmadığı durumlarda bildirilmiştir (61). N-izovaleroilglisin hariç diğer dallı zincirli amino asit metabolizma ürünleri de (3-hidroksipropiyonik asit, 3-hidroksiizobütirik asit, 2-hidroksiizovalerik asit, 3-hidroksiizovalerik asit, 3-metilglutarik asit, 3-metilglutakonik asit) gebelerde kontrollere göre daha yüksek değerlerde idrarla atıldı. Dallı zincirli amino asitlerin insülin

dirençli kişilerde daha yüksek bulunduğu ve glukoneogenez üzerinden glukoz üretimine katıldığı bir çalışmada belirtilmişti, bizim çalışmamızın verileri de bunu destekler nitelikteydi (116). N-izovaleroilglisin ise kontrollerde gebelere göre daha yüksek bulundu. Lösin metaboliti olan n-izovaleroilglisinin diğer dallı zincirli amino asit metabolitleri gibi insulim dirençli kişilerde yüksekliği başka bir çalışmada bildirilmişti (117). Buna karşılık normal ve obez kişilerle yapılan bir OGTT çalışmasında ise OGTT sonunda glukoz normal değerlere inmeye başladığında, plazma lösin değerlerinin bazalin %20-35 altına düştüğü bildirilmiştir (118). Buna göre VKİ'yi anlamlı yüksek olan gebe grubumuz ile kontroller arasındaki kilo farkı bu bulguyu destekler nitelikte olabilir, ancak diğer lösin metabolizma ürünlerinde bu değişim tespit edilmedi. Hem bizim çalışmamızda hem de bir yüksek lisans tezinde glikolik asit, gebe kadınların idrarında gebe olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştu (119). Gebelik sırasında kalsiyum okzalat taşlarının daha fazla görüldüğü bilinmektedir, bu durumun nedeni olarak da kalsiyum metabolizması gösterilmiş olsa da gliserik asit metabolizmasındaki artışın da bu durumu tetikleyebileceği düşünülebilir (128). Çalışmamızda gebelerin açlık idrarındaki gliserik asit değeri kontrollere göre daha yüksek bulundu. Gliserik asit serin yıkımında ortaya çıkar ve bir çalışmada serinin gebelerde gebe olmayanlara göre daha düşük bulunduğu bildirilmiştir, bu da bizim çalışma bulgularımızı desteklememektedir (120). AMPK disfonksiyonu olan deney hayvanlarının idrarında gliserik asit atılımı daha önceki çalışmalarda bildirilmişti (91), gebelerde benzer bir mekanizma ile gliserik asit atılımı olup olmadığı konusunda ileri çalışmalar yapılmalıdır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi gebelerde metilmalonik asit atılımının kontrollere göre daha fazla olmasının nedeni olarak gebelerde hemodilüsyon, hormon değişimleri ve/veya anneden fetusa vitamin B12 geçişi nedeniyle göreceli vitamin B12 eksikliği olduğu önerilmiştir (121). Fenilalanin ve tirozin metaboliti olan süksinilaseton oksim ve homogentisik asit kontrollerde gebelere göre daha yüksek bulundu. Esansiyel bir amino asit olan fenilalanin, fetal gelişim için anneden fetusa geçer, bu da annede rölatif bir eksikliğe neden olarak idrarda düşük tespit edilmese neden olabilir (122). Glutamin metabolizmasında bulunan 2-hidroksioglutarik asit ve 2-okzoglutarik asit de kontrollerin açlık idrarında gebelere göre daha düşük bulundu. Yapılan bir çalışmada gebelik ile beraber artan östrojen ve progesteron seviyelerinin anne plazma glutamat

değerleri ile ters orantıda olduğu gösterilmişti (123), bu nedenle mevcut çalışmanın bulguları bunu desteklememektedir. N-asetilaspartik asit gebelerde kontrollere göre daha yüksek bulundu. Nöronlarda bulunan ve beyin gelişimi açısından bir biyobelirteç olan n-asetilaspartik asitin gebeler ile gebe olmayanlar arasındaki karşılaştırmasına yönelik bir çalışma bulunmamaktadır (124). Bunun yanı sıra aspartatın anneden fetusa normalden daha fazla geçmesi için annedeki aspartat değerlerinin 200-500 katına çıkması gerektiği bildirilmiştir, bu da çalışmamızdaki gruplar arasındaki farkı açıklamamaktadır. (125). Orotik asitin idrarla atılımı da gebelerde daha fazla oldu. Üre döngüsü sırasında karbomoil fosfat sentaz I'in kapasitesi aşırsa orotik asit oluşmaktadır, gebelikte atılım artışının nedeni kapasite artışı olabilir (53). Bunun yanı sıra ratlerde yapılan bir çalışmada maternal ve fetal ribonükleik asitlerin *de novo* sentez ile yapıldığı gösterilmiştir, bu da idrarla atılan orotik asitin gebelerde daha fazla olmasını açıklayabilir (127). Sebasiik asit kontrollerde gebelere daha yüksek bulundu ancak bu konuda literatürde yapılmış bir çalışma bulunamadı.

Açlık idrar süksinik asit değerleri hem kontroller ve GDM'li gebeler hem de sağlıklı ve GDM'li gebeler arasında anlamlı farklı bulundu. Bu bulgu diyabetik deney hayvanları ile yapılan bir çalışmada da gözlemlenmişti, buna göre insülin direnci olan hayvanlarda süksinik asitin daha yüksek olduğu bildirilmişti (129).

Sağlıklı ve GDM'li gebelerin idrar organik asitleri karşılaştırıldığında 75 gram grubunda ikinci saat glikolik asit değeri sağlıklı gebelerde daha yüksek bulundu. Erken gebelik sırasında serumda yapılan bir çalışmada da glikolik asitin GDM'li gebelerde daha düşük olduğu saptanmıştı (130). 100 gram grubunda da açlık idrar organik asit değerlerinde 5-okzoprolin ve orotik asit, üçüncü saat idrar organik asit değerlerinde ise laktik asit, 3-hidroksibütirik asit, 2-hidroksiizovalerik asit, fumarik asit, malik asit ve 2-metilsitrik asit sağlıklı ve GDM'li gebeler arasında anlamlı farklı bulundu. 5-okzoprolin, glutasyon döngüsünde yer alan bir metabolit olup çalışmamızda GDM'li gebelerde idrarla atılımı anlamlı düşük bulundu. 2015'te yapılmış bir erken gebelik çalışmasında 16. haftada alınan serum örneklerinde 5-okzoprolin sağlıklılarda GDM'lilere göre daha yüksek bulunmuştu (130). Benzer bir sonuç Tip 2 DM'li kişilerde yapılan bir çalışmada

da bildirilmişti (131). Bu çalışmaların verileri çalışma sonularınıızı desteklemektedir. Açlık idrarı orotik asit değerleri alışmamızda GDM'li gebelerde daha dūřuk tespit edildi. OGTT yapılan sağlıklı bireyler ile yapılan bir çalışmada insulin direnci olan ve olmayan kişilerin orotat seviyeleri anlamlı farklı bulunmuştu, bu da çalışmamızı destekler niteliktedir (59). Őüncü saat idrar organik asit değerlerinden karbonhidrat metabolizma ara ürünleri (laktik asit, fumarik asit, malik asit) GDM'li gebelerde sağlıklılara göre yüksek bulundu. OGTT sırasında plazmadaki metabolik değişimleri araştıran bir çalışmada test sonunda plazmada laktat düzeyleri artmış bulundu. Aynı çalışmada insulin direncine göre bakıldığında da laktatın sağlıklı ve insulin direnci olan bireylerde laktatta anlamlı fark olduğu tespit edildi. (59). Benzer farklılıklar OGTT yapılan gebelerde de saptandı (130,132). Buna karşılık laktik asit değerlerinde değişiklik tespit edilmeyen gebe çalışmaları da mevcuttu (133). Ho ve ark'ın OGTT çalışmasında fumarat değerleri OGTT sonrasında azalmış bulundu, bu da çalışmamızın bulgularını desteklemekteydi (59). Bir çalışmada diyabetik farelerin idrarında malat kontrollere göre daha yüksek bulunmuştu, bu bulgu da çalışmamızı destekleyen bir niteliktedir (129). OGTT sonrası 3-hidroksibütirik asit de GDM'li gebelerde sağlıklılara göre daha yüksek bulundu. Periferik insülin direncinden dolayı dokulara glukoz sağlanamaması sonucu keton cisimlerinin artışı diyabetlilerde görülen bir durumdur, bu da idrardaki artmış atılımı açıklayabilir (61). Ancak Ho ve ark'ın OGTT çalışmasında 3-hidroksibütirik asit OGTT sonrasında dūřmüř bulunmuştu (59). Valin katabolizmasının bir ürünü olan 2-hidroksiizovalerik asit de OGTT sonunda GDM'lilerde sağlıklılara göre daha yüksek bulundu. Dallı zincirli amino asitler ve metabolitlerinin hem insan hem de hayvan modellerinde insulin direnci ve obezite ile ilişkisi gösterilmişti, bu da idrardaki metabolit artışını açıklayabilir (116,126). Ayrıca GDM'li annelerde yapılan bir çalışmada da ikinci trimester plazma valin değerleri sağlıklılara göre anlamlı yüksek bulunmuştu (113). 2-metilsitrik asit de sağlıklı gebelerde OGTT sonunda artarken GDM'li gebelerde azalmış bulundu. Glukoneogenezin Tip 2 DM'de arttığı bir çalışmada bildirilmişti, buna göre 2-metilsitrik asit öncülü olan okzaloasetat GDM'li kadınlarda glukoneogenez için kullanılırken sağlıklı kadınlarda trisiklik asit dōngüsünde kullanılıyor olabilir (99).

OGTT sırasındaki değişimlere bakıldığında en büyük artışlar her iki gebe grubu için de 2-hidroksiizovalerik asit, malik asit, fumarik asit, laktik asit ve 3-hidroksibütirik asitte görüldü. 2-hidroksiizovalerik asit, valin metabolitidir ve çeşitli çalışmalarda insülin artışı ile plazmada valinin azaldığı bildirilmiştir (86, 92). Bu çalışmada ise OGTT glukoz gramı ya da diyabet durumu fark etmeksizin grupların tamamında 2-hidroksiizovalerik asitin arttığı gözlemlendi. Glikoliz ürünü olan laktik asitin de dört grupta birden arttığı gözlemlendi. Bu bulgu Ho ve ark çalışması ile de desteklenmektedir (59) ancak söz konusu çalışmada sitrik asit döngüsü ürünlerinde (fumarik ve malik asit) azalma bildirilmişti. Bu çalışmada ise dört grupta da fumarik ve malik asitin OGTT sırasında idrarla atılımında artış tespit edildi. Ho ve ark. çalışmasında ayrıca plazma 3-hidroksibütirik asitte de azalma tespit edilmişti. Bu bulgu da çalışmamız ile farklıydı. Bu değişikliklerin nedeni gebelik olduğu gibi plazma ve idrardaki organik asit durum farkı da olabilir (59). 3-hidroksibütirik asit de glukoz dokularda kullanmadığı durumlarda ortaya çıkan bir ketondur, buna göre diyabetli kişilerde kanda ve idrarda artışı beklenirken insülin direncini tespit etmediğimiz sağlıklı gebelerde OGTT sırasında yükselmesi konusunda detaylı çalışmalar yapılmalıdır (61).

OGTT sırasında azalan metabolitler arasında tiglilisin, n-izovaleroilglisin, suberik asit, adipik asit ve sebasik asit vardı. Tiglilisin hem izölösün hem de metillenmiş yağ asitlerinin bir metabolitidir ve bir çalışmada OGTT sırasında plazmada izölösün seviyelerinin düştüğü tespit edilmiştir (118). Aynı çalışmada n-izovaleroilglisinin öncülü olan lösinin de plazmada OGTT sırasında azaldığı bildirilmiştir, bu da n-izovaleroilglisininin yanı sıra diğer metabolitlerin azalmasını da açıklayabilir. Hem gebe hem normal insanlarda yapılan çalışmalarda OGTT sırasında yağ asit metabolitlerinin azaldığı bildirilmiştir (12,73). Bizim çalışmamızda da yağ asit ürünlerinin azaldığı dört grupta da tespit edildi.

Sonuç olarak GDM riskini artıran ailede tip 2 DM hikayesi olması ve vücut kitle endeksinin yükseliği durumlarının bu çalışmada da GDM ile ilişkili olduğu desteklendi. Gebe olmayan ve gebe kadınların karbonhidrat, yağ ve amino asit metabolizması açısından farklı olduğu idrar organik asit profillerinin farklılığı ile ortaya kondu. Sağlıklı

ve GDM'li gebelerin idrar organik asit profilleri incelendiğinde ise açlıkta süksinik ve orotik asitin, OGTT sonu idrarında laktik asit, glikolik asit, 3-hidroksibütirik asit, 2-hidroksiizovalerik asit, fumarik asit, malik asit ve 2-metil sitrik asitin farklı olduğu gözlemlendi. Her iki gebe grubunda da valin metabolizma ürünü olan 2-hidroksiizovalerik asit ve karbonhidrat metabolizması ara ürünlerinin OGTT sırasında idrarla atılımının artışı izlenirken yağ asitleri metabolitlerinin (sebasik asit, suberik asit, adipik asit) atılımı azaldı. Bu bulguların bir kısmı literatür ile desteklenirken bir kısmı literatür ile farklı bulundu. Metabolizma ara ürünlerinin gebelerde ve özellikle OGTT sırasında değişimi konularında detaylı ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Technical Bulletin. Diabetes and pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 1995;48:331-9
2. American Diabetes Association. (ADA) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2011;34(Suppl. 1):1402-1411
3. World Health Organisation. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycemia First Detected in Pregnancy. August 2013. http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycemia_In_Pregnancy/en/index.html
4. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, Lowe LP, Trimble ER, Coustan DR, Hadden DR, Persson B. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study. Diabetes care. 2012 ;35(4):780-6.
5. Broadhurst DI, Kell DB. Statistical strategies for avoiding false discoveries in metabolomics and related experiments. Metabolomics. 2006 ;2(4):171-96.
6. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010;33(3):676-82.
7. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley AG. Management of gestational diabetes mellitus. Am Fam Physician 2003;68(9):1769–1772
8. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes mellitus. Practice Bulletin 2013;122: 406-16.
9. Erem C, Kuzu UB, Deger O, Can G. Prevalence of gestational diabetes mellitus and associated risk factors in Turkish women: the Trabzon GDM Study. Arch Med Sci. 2015;11(4):724-35.
10. Özdemir Ö, Sarı ME, Ertuğrul FA, Şakar VS, Özcanlı G, Atalay C. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Başvuran Gebelerde Gestasyonel Diyabet Sıklığı. Türkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics. 2014;24(1):24-9.

11. Balık G, Şahin SB, Tekin YB, Şentürk Ş, Kağıtçı M, Şahin FK. Bir üniversite hastanesinin doğum polikliniğine başvuran gebelerde gestasyonel diabetes mellitus prevalansı. *Ege Tıp Dergisi* 2016;55(2):055-058
12. Zhao X, Peter A, Fritsche J, Elcnerova M, Fritsche A, Häring HU, Schleicher ED, Xu G, Lehmann R. Changes of the plasma metabolome during an oral glucose tolerance test: is there more than glucose to look at?. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2009;296(2):E384-93.
13. Karakurt F, Çarlıoğlu A, Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisi, *Yeni Tıp Dergisi* 2009;26:134-138
14. Ulusal Diyabet Kongresi Konsensusu Grubu. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. İstanbul: Türkiye Diyabet Vakfı; 2013 Nisan 153s
15. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes care*. 2010;33(3):676-82.
16. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1982;144(7):768-73.
17. Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC, De Leiva A, Langer O, (Eds). *Textbook of Diabetes and Pregnancy 2nd edition*. London: Informa UK Ltd; 2008.
18. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles JO, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 1993;264(1):E60-7.
19. Angueira AR, Ludvik AE, Reddy TE, Wicksteed B, Lowe WL, Layden BT. New insights into gestational glucose metabolism: lessons learned from 21st century approaches. *Diabetes*. 2015;64(2):327-34
20. Lesser KB, Carpenter MW. Metabolic changes associated with normal pregnancy and pregnancy complicated by diabetes mellitus. *In Seminars in perinatology* 1994;14(5):399-406
21. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2003;19(4):259-70
22. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2011;18(6):409-16.

23. Belfiore A, Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Vigneri R. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocrine reviews*. 2009;30(6):586-623.
24. Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Pezzino V, Squatrito S, Belfiore A, Vigneri R. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. *Archives of physiology and biochemistry*. 2008;114(1):23-37.
25. Pandini G, Frasca F, Mineo R, Sciacca L, Vigneri R, Belfiore A. Insulin/insulin-like growth factor I hybrid receptors have different biological characteristics depending on the insulin receptor isoform involved. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(42):39684-95
26. Hiden U, Glitzner E, Hartmann M, Desoye G. Insulin and the IGF system in the human placenta of normal and diabetic pregnancies. *Journal of anatomy*. 2009;215(1):60-8.
27. Hill DJ, Clemmons DR, Riley SC, Bassett N, Challis JR. Immunohistochemical localization of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins-1,-2 and-3 in human placenta and fetal membranes. *Placenta*. 1993;14(1):1-2.
28. Desoye G, Hahn T, Hartmann M, Blaschitz A, Dohr G, Kohnen G, Kaufmann P. Insulin receptors in syncytiotrophoblast and fetal endothelium of human placenta. Immunohistochemical evidence for developmental changes in distribution pattern. *Histochemistry and Cell Biology*. 1994;101(4):277-85.
29. Kniss DA, Shubert PJ, Zimmerman PD, Landon MB, Gabbe SG. Insulinlike growth factors. Their regulation of glucose and amino acid transport in placental trophoblasts isolated from first-trimester chorionic villi. *The Journal of reproductive medicine*. 1994;39(4):249-56.
30. Elchalal U, Schaiff WT, Smith SD, Rimon E, Bildirici I, Nelson DM, Sadovsky Y. Insulin and fatty acids regulate the expression of the fat droplet-associated protein adipophilin in primary human trophoblasts. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;193(5):1716-23.
31. Sorenson RL, Brelje TC. Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: β -cell growth, enhanced insulin secretion and the role of lactogenic hormones. *Hormone and metabolic research*. 1997;29(06):301-7.
32. Parsons JA, Brelje TC, Sorenson RL. Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: increased islet cell proliferation and insulin secretion correlates with the onset of placental lactogen secretion. *Endocrinology*. 1992;130(3):1459-66.
33. Kim H, Toyofuku Y, Lynn FC, Chak E, Uchida T, Mizukami H, Fujitani Y, Kawamori R, Miyatsuka T, Kosaka Y, Yang K. Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nature medicine*. 2010;16(7):804-8.

34. Baeyens L, Hindi S, Sorenson RL, German MS. β -Cell adaptation in pregnancy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016;18(S1):63-70..
35. Leturque A, Ferre P, Burnol AF, Kande J, Maulard P, Girard J. Glucose utilization rates and insulin sensitivity in vivo in tissues of virgin and pregnant rats. *Diabetes*. 1986;35(2):172-7.
36. Galtier-Dereure F, Boegner C, Bringer J. Obesity and pregnancy: complications and cost. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;71(5):1242s-8s.
37. McLellan JA, Barrow BA, Levy JC, Hammersley MS, Hattersley AT, Gillmer MD, Turner RC. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in parents of women with gestational diabetes. *Diabetologia*. 1995;38(6):693-8.
38. Weinhaus AJ, Stout LE, Sorenson RL. Glucokinase, hexokinase, glucose transporter 2, and glucose metabolism in islets during pregnancy and prolactin-treated islets in vitro: mechanisms for long term up-regulation of islets. *Endocrinology*. 1996;137(5):1640-9.
39. Markoff E, Beattie GM, Hayek A, Lewis UJ. Effects of prolactin and glycosylated prolactin on (pro) insulin synthesis and insulin release from cultured rat pancreatic islets. *Pancreas*. 1990;5(1):99-103.
40. Brelje TC, Allaire P, Hegre O, Sorenson RL. Effect of prolactin versus growth hormone on islet function and the importance of using homologous mammosomatotropic hormones. *Endocrinology*. 1989;125(5):2392-8.
41. Vasavada RC, Garcia-Ocaña A, Zawulich WS, Sorenson RL, Dann P, Syed M, Ogren L, Talamantes F, Stewart AF. Targeted expression of placental lactogen in the beta cells of transgenic mice results in beta cell proliferation, islet mass augmentation, and hypoglycemia. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(20):15399-406.
42. García-Ocaña A, Vasavada RC, Takane KK, Cebrian A, Lopez-Talavera JC, Stewart AF. Using β -cell growth factors to enhance human pancreatic islet transplantation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(3):984-8.
43. Buchanan TA. Pancreatic B-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(3):989-93.
44. Garvey WT, Maianu L, Hancock JA, Golichowski AM, Baron A. Gene expression of GLUT4 in skeletal muscle from insulin-resistant patients with obesity, IGT, GDM, and NIDDM. *Diabetes*. 1992;41(4):465-75.
45. Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Hancock JA, Golichowski AM. Multiple defects in the adipocyte glucose transport system cause cellular insulin resistance in gestational

- diabetes: heterogeneity in the number and a novel abnormality in subcellular localization of GLUT4 glucose transporters. *Diabetes*. 1993;42(12):1773-85
46. Cetin I, de Santis MS, Taricco E, Radaelli T, Teng C, Ronzoni S, Spada E, Milani S, Pardi G. Maternal and fetal amino acid concentrations in normal pregnancies and in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(2):610-7
 47. Diaz SO, Pinto J, Graça G, Duarte IF, Barros AS, Galhano E, Pita C, Almeida MD, Goodfellow BJ, Carreira IM, Gil AM. Metabolic biomarkers of prenatal disorders: an exploratory NMR metabolomics study of second trimester maternal urine and blood plasma. *Journal of proteome research*. 2011;10(8):3732-42.
 48. Ayhan A, Günalp S (Eds), İsmail D, Ozlem O. *Diabetes Mellitus ve Gebelik Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. 1inci Baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi, 2006 s.435-450.
 49. Yogev Y. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: The impact of glycemic control. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;191:1655-1660
 50. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2009;373(9677):1773-9.
 51. Horgan RP, Clancy OH, Myers JE, Baker PN. An overview of proteomic and metabolomic technologies and their application to pregnancy research. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2009;116(2):173-81
 52. Fanos V, Atzori L, Makarenko K, Melis GB, Ferrazzi E. Metabolomics application in maternal-fetal medicine. *BioMed research international*. 2013 Jun 9;2013.
 53. Lord RS, Bralley JA, (Eds). *Laboratory evaluations for integrative and functional medicine*. 2nd ed. Metamatrix Institute; 2008.
 54. Yoshioka K, Shimojo N, Nakanishi T, Naka K, Okuda K. Measurements of urinary adipic acid and suberic acid using high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 1994;655(2):189-93.
 55. Lai RK, Goldman P. Urinary organic acid profiles in obese (ob/ob) mice: indications for the impaired omega-oxidation of fatty acids. *Metabolism*. 1992;41:97-105.
 56. Maresh M, Gillmer MD, Beard RW, Alderson CS, Bloxham BA, et al. The effect of diet and insulin on metabolic profiles of women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 1985;34:88s-93s.

57. Pappa KI, Anagnou NP, Salamalekis E, Bikouvarakis S, Maropoulos G, Anogianaki N, Evangeliou A, Koumantakis E. Gestational diabetes exhibits lack of carnitine deficiency despite relatively low carnitine levels and alterations in ketogenesis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2005;17(1):63-8.
58. Maged AM, Moety GA, Mostafa WA, Hamed DA. Comparative study between different biomarkers for early prediction of gestational diabetes mellitus. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2014;27(11):1108-12.
59. Ho JE, Larson MG, Vasani RS, Ghorbani A, Cheng S, Rhee EP, Florez JC, Clish CB, Gerszten RE, Wang TJ. Metabolite profiles during oral glucose challenge. *Diabetes* 2013;62:2689–2698
60. Shaham O, Wei R, Wang TJ, Ricciardi C, Lewis GD, Vasani RS, Carr SA, Thadhani R, Gerszten RE, Mootha VK. Metabolic profiling of the human response to a glucose challenge reveals distinct axes of insulin sensitivity. *Molecular systems biology*. 2008;4(1):214.
61. Kumps A, Duez P, Mardens Y. Metabolic, nutritional, iatrogenic, and artifactual sources of urinary organic acids: a comprehensive table. *Clinical chemistry*. 2002;1;48(5):708-17.
62. Caboni P, Meloni A, Lussu M, Carta E, Barberini L, Noto A, Deiana SF, Mereu R, Ragusa A, Paoletti AM, Melis GB. Urinary metabolomics of pregnant women at term: a combined GC/MS and NMR approach. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2014 Oct 1;27(sup2):4-12.
63. Ferrannini E, Natali A, Camastra S, Nannipieri M, Mari A, Adam KP, Milburn MV, Kastenmüller G, Adamski J, Tuomi T, Lyssenko V. Early metabolic markers of the development of dysglycemia and type 2 diabetes and their physiological significance. *Diabetes*. 2013;62(5):1730-7.
64. Dudzik D, Zorawski M, Skotnicki M, Zarzycki W, Kozłowska G, Bibik-Malinowska K, Vallejo M, García A, Barbas C, Ramos MP. Metabolic fingerprint of gestational diabetes mellitus. *Journal of proteomics*. 2014;103:57-71.
65. Hadden DR, McLaughlin C. Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2009;14(2):66-71
66. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper's Biochemistry*. 26th ed. Appleton and Lange: New York, NY. 2004.
67. Valenza F, Aletti G, Fossali T, Chevillard G, Sacconi F, Irace M, Gattinoni L. Lactate as a marker of energy failure in critically ill patients: hypothesis. *Critical Care*. 2005;28;9(6):1.

68. Zempleni J, Hassan YI, Wijeratne SS. Biotin and biotinidase deficiency. Expert review of endocrinology & metabolism. 2008;3(6):715-24.
69. Sweetman L, Surh L, Baker H, Peterson RM, Nyhan WL. Clinical and metabolic abnormalities in a boy with dietary deficiency of biotin. Pediatrics. 1981;68(4):553-8.
70. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, Huemer M, Hochuli M, Assoun M, Ballhausen D, Burlina A. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Orphanet journal of rare diseases. 2014;9(1):1.
71. Law KP, Han TL, Mao X, Zhang H. Tryptophan and purine metabolites are consistently upregulated in the urinary metabolome of patients diagnosed with gestational diabetes mellitus throughout pregnancy: A longitudinal metabolomics study of Chinese pregnant women part 2. Clinica Chimica Acta. 2017;468:126-39
72. Würtz P, Tiainen M, Mäkinen VP, Kangas AJ, Soininen P, Saltevo J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Mäntyselkä P, Lehtimäki T, Laakso M, Jula A. Circulating metabolite predictors of glycemia in middle-aged men and women. Diabetes Care. 2012;35(8):1749-56.
73. Lehmann R, Friedrich T, Krebiehl G, Sonntag D, Häring HU, Fritsche A, Hennige AM. Metabolic profiles during an oral glucose tolerance test in pregnant women with and without gestational diabetes. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 2015;123(07):483-38
74. Sasaki M, Kimura M, Sugai K, Hashimoto T, Yamaguchi S. 3-Hydroxyisobutyric aciduria in two brothers. Pediatric neurology. 1998;18(3):253-5.
75. Sass JO, Walter M, Shield JP, Atherton AM, Garg U, Scott D, Woods CG, Smith LD. 3-Hydroxyisobutyrate aciduria and mutations in the ALDH6A1 gene coding for methylmalonate semialdehyde dehydrogenase. Journal of inherited metabolic disease. 2012;35(3):437-42
76. Wanders RJ, Duran M, Loupatty FJ. Enzymology of the branched-chain amino acid oxidation disorders: the valine pathway. Journal of inherited metabolic disease. 2012;35(1):5-12.
77. Ævarsson A, Chuang JL, Wynn RM, Turley S, Chuang DT, Hol WG. Crystal structure of human branched-chain α -ketoacid dehydrogenase and the molecular basis of multienzyme complex deficiency in maple syrup urine disease. Structure. 2000;8(3):277-91.
78. Landaas S, Jakobs C The occurrence of 2-hydroxyisovaleric acid in patients with lactic acidosis and ketoacidosis. Clin Chim Acta 1977;78(3):489-93

79. Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH (Eds). Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. 5th ed, Germany: Springer Science & Business Media; 2011
80. Hu Z, Cha SH, Chohnan S, Lane MD. Hypothalamic malonyl-CoA as a mediator of feeding behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(22):12624-9.
81. Mock N, Malik M, Stumbo P, Bishop W, Mock D. Increased urinary excretion of 3-hydroxyisovaleric acid and decreased urinary excretion of biotin are sensitive early indicators of decreased status in experimental biotin deficiency. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:951-8.
82. Thompson AG, Leite MI, Lunn MP, Bennett DL. Whippits, nitrous oxide and the dangers of legal highs. *Practical neurology*. 2015;15(3):207-9.
83. Osorio JH. Evidence in Colombia of 625G> A polymorphism in the short chain acyl-CoA dehydrogenase gene, a variation which could cause glutaric aciduria in our populations. *Colombia Médica*. 2010;41(3):235-9
84. Gregersen N, Kølvrå S. The occurrence of C 6–C 10-dicarboxylic acids, ethylmalonic acid, 5-hydroxycaproic acid, butyrylglycine, isovalerylglycine, isobutyrylglycine, 2-methylbutyrylglycine and glutaric acid in the urine of riboflavin deficient rats. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 1982;5:17-8.
85. Capo-chichi CD, Guéant JL, Lefebvre E, Bennani N, Lorentz E, Vidailhet C, Vidailhet M. Riboflavin and riboflavin-derived cofactors in adolescent girls with anorexia nervosa. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;69(4):672-8.
86. Marchesini G, Bianchi G, Rossi B, Muggeo M, Bonora E. Effects of hyperglycaemia and hyperinsulinaemia on plasma amino acid levels in obese subjects with normal glucose tolerance. *International Journal of Obesity*. 2000;24(5):552-8.
87. Edgar AJ. The human L-threonine 3-dehydrogenase gene is an expressed pseudogene. *BMC genetics*. 2002;3(1):1.
88. Rashed MS, Aboul-Enein HY, AlAmoudi M, Jakob M, Al-Ahaideb LY, Abbad A, Shabib S, Al-Jishi E. Chiral liquid chromatography tandem mass spectrometry in the determination of the configuration of glyceric acid in urine of patients with D-glyceric and L-glyceric acidurias. *Biomedical Chromatography*. 2002;16(3):191-8.
89. Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell metabolism*. 2005;1(1):15-25

90. Huang JH, Xie HL, Yan J, Cao DS, Lu HM, Xu QS, Liang YZ. Interpretation of type 2 diabetes mellitus relevant GC-MS metabolomics fingerprints by using random forests. *Analytical Methods*. 2013;5(18):4883-9
91. Huang JH, He RH, Yi LZ, Xie HL, Cao DS, Liang YZ. Exploring the relationship between 5' AMP-activated protein kinase and markers related to type 2 diabetes mellitus. *Talanta*. 2013;110:1-7.
92. Pijl H, van Loon BJ, Toornvliet AC, Radder JK, Onkenhout W, Frölich M, Meinders AE. Insulin-induced decline of plasma amino acid concentrations in obese subjects with and without non-insulin-dependent diabetes. *Metabolism*. 1994;43(5):640-6
93. Edmond J, Popjak G. Transfer of carbon atoms from mevalonate to n-fatty acids. *Journal of Biological Chemistry*. 1974;249(1):66-71.
94. Wortmann SB, Kluijtmans LA, Engelke UF, Wevers RA, Morava E. The 3-methylglutaconic acidurias: what's new?. *Journal of inherited metabolic disease*. 2012;35(1):13-22.
95. Colín-González AL, Paz-Loyola AL, de Lima ME, Galván-Arzate S, Seminotti B, Ribeiro CA, Leipnitz G, Souza DO, Wajner M, Santamaría A. Experimental Evidence that 3-Methylglutaric Acid Disturbs Mitochondrial Function and Induced Oxidative Stress in Rat Brain Synaptosomes: New Converging Mechanisms. *Neurochemical Research*. 2016:1-8.
96. Ikon N, Ryan RO. On the origin of 3-methylglutaconic acid in disorders of mitochondrial energy metabolism. *Journal of inherited metabolic disease*. 2016:1-8.
97. Christensen E, Jacobsen BB, Gregersen N, Hjeds H, Pedersen JB, Brandt NJ, Bækmark UB. Urinary excretion of succinylacetone and δ -aminolevulinic acid in patients with hereditary tyrosinemia. *Clinica Chimica Acta*. 1981;116(3):331-41.
98. Takei M, Ando Y, Saitoh W, Tanimoto T, Kiyosawa N, Manabe S, Sanbuissho A, Okazaki O, Iwabuchi H, Yamoto T, Adam KP. Ethylene glycol monomethyl ether-induced toxicity is mediated through the inhibition of flavoprotein dehydrogenase enzyme family. *Toxicological Sciences*. 2010:kfq211
99. Magnusson I, Rothman DL, Katz LD, Shulman RG, Shulman GI. Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A ^{13}C nuclear magnetic resonance study. *Journal of Clinical Investigation*. 1992;90(4):1323.
100. Ristoff E, Mayatepek E, Larsson A. Long-term clinical outcome in patients with glutathione synthetase deficiency. *The Journal of pediatrics*. 2001;139(1):79-84
101. Mayatepek E. 5-Oxoprolinuria in patients with and without defects in the-glutamyl cycle. *European journal of pediatrics*. 1999;158(3):221-5.

102. Zschocke J, Ruiten JP, Brand J, Lindner M, Hoffmann GF, Wanders RJ, Mayatepek E. Progressive infantile neurodegeneration caused by 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency: a novel inborn error of branched-chain fatty acid and isoleucine metabolism. *Pediatric research*. 2000;48(6):852-5.
103. Linster CL, Van Schaftingen E, Hanson AD. Metabolite damage and its repair or pre-emption. *Nature chemical biology*. 2013;9(2):72-80
104. Kranendijk M, Struys EA, Van Schaftingen E, Gibson KM, Kanhai WA, Van der Knaap MS, Amiel J, Buist NR, Das AM, de Klerk JB, Feigenbaum AS. IDH2 mutations in patients with D-2-hydroxyglutaric aciduria. *Science*. 2010;330(6002):336-.
105. Palmada M, Centelles JJ. Excitatory amino acid neurotransmission. Pathways for metabolism, storage and reuptake of glutamate in brain. *Front Biosci*. 1998;3:d701-18.
106. Śliwa E, Dobrowolski P, Tataru MR, Piersiak T, Siwicki A, Rokita E, Pierzynowski SG. Alpha-ketoglutarate protects the liver of piglets exposed during prenatal life to chronic excess of dexamethasone from metabolic and structural changes. *Journal of animal physiology and animal nutrition*. 2009;93(2):192-202.
107. Stoll B, McNelly S, Buscher HP, Häussinger D. Functional hepatocyte heterogeneity in glutamate, aspartate and α -ketoglutarate uptake: A histoautoradiographical study. *Hepatology*. 1991;13(2):247-53
108. Martin FP, Boulange CL, Montoliu Roura I, Collino S, Dumas ME, Holmes E, Rezzi SA, Nicholson J, Kochhar S, inventors; NESTEC SA, assignee. Hexanoylglycine As Biomarker For The Predisposition For Weight Gain And Obesity. United States patent US 20,160,011,203. 2016 Jan 14.
109. Baslow MH. Evidence supporting a role for N-acetyl-L-aspartate as a molecular water pump in myelinated neurons in the central nervous system: an analytical review. *Neurochemistry international*. 2002;40(4):295-300.
110. Kołodziejczyk K, Hamilton NB, Wade A, Káradóttir R, Attwell D. The effect of N-acetyl-aspartyl-glutamate and N-acetyl-aspartate on white matter oligodendrocytes. *Brain*. 2009:awp087
111. Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB, Bernardini I, Murphey MD, Fitzpatrick DL, Anderson PD, Huizing M, Anikster Y, Gerber LH, Gahl WA. Natural history of alkaptonuria. *New England journal of medicine*. 2002;347(26):2111-21.
112. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J: Elevation of 2-methylcitric acid I and II levels in serum, urine, and cerebrospinal fluid of patients with cobalamin deficiency. *Metabolism*. 1993;42(8):978-88

113. Park S, Park JY, Lee JH, Kim SH. Plasma levels of lysine, tyrosine, and valine during pregnancy are independent risk factors of insulin resistance and gestational diabetes. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2015;13(2):64-70.
114. Shoemaker JD, Elliott WH Automated screening of urine samples for carbohydrates, organic and amino acids after treatment with urease. *J Chromatogr*. 1991;562(1-2):125-38.
115. Jakobs C, Sweetman L, Wadman SK, Duran M, Saudubray JM, Nyhan WL Prenatal diagnosis of glutaric aciduria type II by direct chemical analysis of dicarboxylic acids in amniotic fluid. *Eur J Pediatr*. 1984;141(3):153-7.
116. Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, Haqq AM, Shah SH, Arlotto M, Slentz CA, Rochon J. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell metabolism*. 2009;9(4):311-26.
117. Temmerman L, De Livera AM, Bowne JB, Sheedy JR, Callahan DL, Nahid A, De Souza DP, Schoofs L, Tull DL, McConville MJ, Roessner U. Cross-platform urine metabolomics of experimental hyperglycemia in type 2 diabetes. *Journal of Diabetes & Metabolism*. 2013;6:002.
118. Rice DE, Flakoll PJ, May MM, Hill JO, Abumrad NN. The opposing effects of insulin and hyperglycemia in modulating amino acid metabolism during a glucose tolerance test in lean and obese subjects. *Metabolism*. 1994;43(2):211-6.
119. Christie EJ. Profiling Of Urinary Metabolites In Human Pregnancy. University of Saskatchewan, Yüksek Lisans Tezi, Saskatoon 1982 (Danışman Dr WA Zaleski)
120. Kalhan SC, Gruca LL, Parimi PS, O'Brien A, Dierker L, Burkett E. Serine metabolism in human pregnancy. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2003;284(4):E733-40.
121. Bae S, West AA, Yan J, Jiang X, Perry CA, Malysheva O, Stabler SP, Allen RH, Caudill MA. Vitamin B-12 status differs among pregnant, lactating, and control women with equivalent nutrient intakes. *The Journal of nutrition*. 2015;145(7):1507-14.
122. Cetin I, Ronzoni S, Marconi AM, Perugino G, Corbetta C, Battaglia FC, Pardi G. Maternal concentrations and fetal-maternal concentration differences of plasma amino acids in normal and intrauterine growth-restricted pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;174(5):1575-83
123. Tsesis S, Gruenbaum BF, Ohayon S, Boyko M, Gruenbaum SE, Shapira Y, Weintraub A, Zlotnik A. The effects of estrogen and progesterone on blood glutamate

- levels during normal pregnancy in women. *Gynecological Endocrinology*. 2013;29(10):912-6.
124. Kok RD, van den Berg PP, van den Bergh AJ, Nijland R, Heerschap A. Maturation of the human fetal brain as observed by 1H MR spectroscopy. *Magnetic resonance in medicine*. 2002;48(4):611-6.
 125. Stegink LD, Pitkin RM, Reynolds WA, Brummel MC, Filer LJ. Placental transfer of aspartate and its metabolites in the primate. *Metabolism*. 1979;28(6):669-76.
 126. Zhang S, Wang S, Puhl MD, Jiang X, Hyrc KL, Laciny E, Wallendorf MJ, Pappan KL, Coyle JT, Wice BM. Global biochemical profiling identifies β -hydroxypyruvate as a potential mediator of type 2 diabetes in mice and humans. *Diabetes*. 2015;64(4):1383-94.
 127. Boza JJ, Jahoor F, Reeds PJ. Ribonucleic acid nucleotides in maternal and fetal tissues derive almost exclusively from synthesis de novo in pregnant mice. *The Journal of nutrition*. 1996;126(7):1749.
 128. Swanson SK, Heilman RL, Eversman WG. Urinary tract stones in pregnancy. *Surgical Clinics of North America*. 1995;75(1):123-42.
 129. Salek RM, Maguire ML, Bentley E, Rubtsov DV, Hough T, Cheeseman M, Nunez D, Sweatman BC, Haselden JN, Cox RD, Connor SC. A metabolomic comparison of urinary changes in type 2 diabetes in mouse, rat, and human. *Physiological genomics*. 2007 Apr 1;29(2):99-108.
 130. Enquobahrie D, Denis M, Tadesse MG, Gelaye B, Ressonm HW, Williams MA. Maternal early pregnancy serum metabolites and risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4348-56
 131. Zeng M, Che Z, Liang Y, Wang B, Chen X, Li H, Deng J, Zhou Z. GC-MS based plasma metabolic profiling of type 2 diabetes mellitus. *Chromatographia*. 2009;69(9-10):941-8.
 132. Scholtens DM, Muehlbauer MJ, Daya NR, Lowe LP, Metzger BE, Newgard CB, Bain JR, Lowe Jr WL. Metabolomics Reveals Broad-Scale Metabolic Perturbations in Hyperglycemic Mothers During Pregnancy. *Diabetes Care* 2014;37:158-166
 133. Scholtens DM, Bain JR, Reissetter AC, Muehlbauer MJ, Nodzanski M, Stevens RD, Ilkayeva O, Lowe LP, Metzger BE, Newgard CB, Lowe WL. Metabolic networks and metabolites underlie associations between maternal glucose during pregnancy and newborn size at birth. *Diabetes*. 2016 Mar 28;db151748.

7. EKLER

EK 1: Etik kurul onayı



SAYI: ATADEK-2015/13
KONU: Etik Kurul Kararı

Sayın Dr. Ufuk Navarro Tebar, Prof. Dr. Mustafa Serteser, Doç. Dr. Neriman Başak Baksu

Sorumluğunu yürüttüğünüz **“Gebelik Oral Glukoz Tolerans Testinde İdrar Organik Asit Profiline Belirlenmesi”** başlıklı proje 12.11.2015 tarih 2015/13 Sayılı Atadek Kurul Toplantısında görüşülmüş olup 2015-13/22 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur. Ancak OGGT yapılmasına karar verilmeden önce açlık kan şekerinin 126(mg/dL)'nin altında olduğu kanıtlanmalıdır.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "I. H. Ulus".

Prof.Dr. İsmail Hakkı ULUS
ATADEK Kurul Başkanı

EK 2: Kuzey Kamu Hastaneleri'nden alınan onay

Tarih ve Sayısı: 29.12.2015-43772

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Anadolu Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği

Sayı : 77517973-770-
Konu : Anket İzni Hk.

SAYIN UFUK NAVARRO TEBAR
63 Ada Gardenya 5-22H D:42 Ataşehir/İstanbul

İlgi : a) 18.12.2015 tarihli ve bila sayılı yazınız.
b) Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinin
25.12.2015 tarihli ve 8599 sayılı yazısı.

İlgi (a) sayılı yazınızla "**Gebelik Oral Glikoz Tolerans Testinde İdrar Organik Asit Profilinin Belirlenmesi**" konulu idrar örneği ve veri toplamaya yönelik anket çalışmanızı Genel Sekreterliğimize bağlı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde **28.12.2015-28.12.2016** tarihleri arasında yürütme talebiniz ekte gönderilen ilgi (b) sayılı yazıya istinaden Genel Sekreterliğimizce uygun görülmüştür.
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Op.Dr. Yavuz BAŞTUĞ
Genel Sekreter a.
İdari Hizmetler Başkanı

EKLER :
Yazı Örneği (1 Sayfa)

Güvenlik Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır
30.12.2015
Nurhayat SAYIN
Hemşire

EK 3: OGTT yapılan gebelere verilen diyet listesi

Aşağıda uygulanacak diyet için örnek bir menü oluşturulmuştur. Bu diyetle amaç hastanın günlük olarak en az 150 gr karbonhidrat grubu dediğimiz unlu ve şekerli gıdalardan tüketilmesidir.

Örnek menü:

Sabah: 1 su bardağı süt, 1 adet yumurta veya 1 tatlı kaşığı reçel, bal, pekmez, 50 gr ekmek

Öğlen: 2 köfte büyüklüğünde et, 1 porsiyon sebze yemeği, 1 porsiyon tahıl yemeği, 1 porsiyon meyve, 5 gr ekmek

Ara (saat 16:00): 1 porsiyon meyve

Akşam: Öğle yemeği gibi

Ara (21:00): 1 su bardağı süt

Öneriler: Yapılacak olan tahlilden 3 gün önce diyetinizi uygulamaya başlayınız. Tahlilden önceki gece 21:00'de 1 porsiyon tatlı (mümkünse sütlü tatlı) tüketiniz. 21:00'den itibaren sabah tahlil yapılana kadar hiçbir şey yiyip içmeyiniz.

EK 4: Katılımcılara yapılan anket

TC Kimlik No:

Adı Soyadı:

Yaş:

Meslek:

Son Adet Tarihi:

Hafta:

Gebelik spontan mı tedavi ile mi?: Tedavi ise belirtiniz

G P A Cr

Önceki gebeliklerde komplikasyon (belirtiniz):

Özgeçmiş:

Kullandığı ilaçlar:

Sigara kullanımı:

Soygeçmiş:

Ailede diyabet

Ailede hipertansiyon

Ailede başka hastalık (belirtiniz)

Kilo:

Boy:

OGTT:

100 gr

75 gr

Açlık:

1.saat:

2.saat

3.saat

HbA1c:

İletişim:

EK 5: Katılımcılara sunulan aydınlatılmış onam

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Sizi Ufuk NAVARRO TEBAR tarafından yürütülen “Gebelik Oral Glukoz Tolerans Testinde İdrar Organik Asit Profilinin Belirlenmesi” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığımız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkında sahipsiniz. Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz biçiminde yorumlanacaktır. Örnekler ve anket cevapları bu çalışma ile ilgili başka çalışmalarda da kullanılabilir. Size verilen formlardaki soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Formda demografik ve tıbbi bilgileriniz bulunmaktadır. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır. Çalışmanın herhangi öngörülebilir bir riski bulunmamaktadır.

Araştırmayla İlgili Bilgiler:

Araştırmanın Amacı: Oral glukoz tolerans testi sırasında idrar organik asit profilinin gebe kadınlarda belirlenmesi, gebe olmayan kadınlar ile açlık idrar organik asit profilinin karşılaştırılması

Araştırmanın İçeriği: Çalışma için oral glukoz tolerans testinden önce ve sonra idrarınız toplanacaktır. Daha sonra idrarınızda organik asit değerlendirmesi yapılacaktır. Hastaneden alınacak oral glukoz tolerans test sonuçlarınız ile beraber değerlendirilecektir. Organik asit değerlendirmesi için bir ücret talep edilmemektedir.

Araştırmanın Nedeni: Tez çalışması

Araştırmanın Öngörülen Süresi: 1 sene

Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı: 100 gebe ve 50 gebe olmayan kadın

Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler): Acıbadem Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Çalışmaya Katılım Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

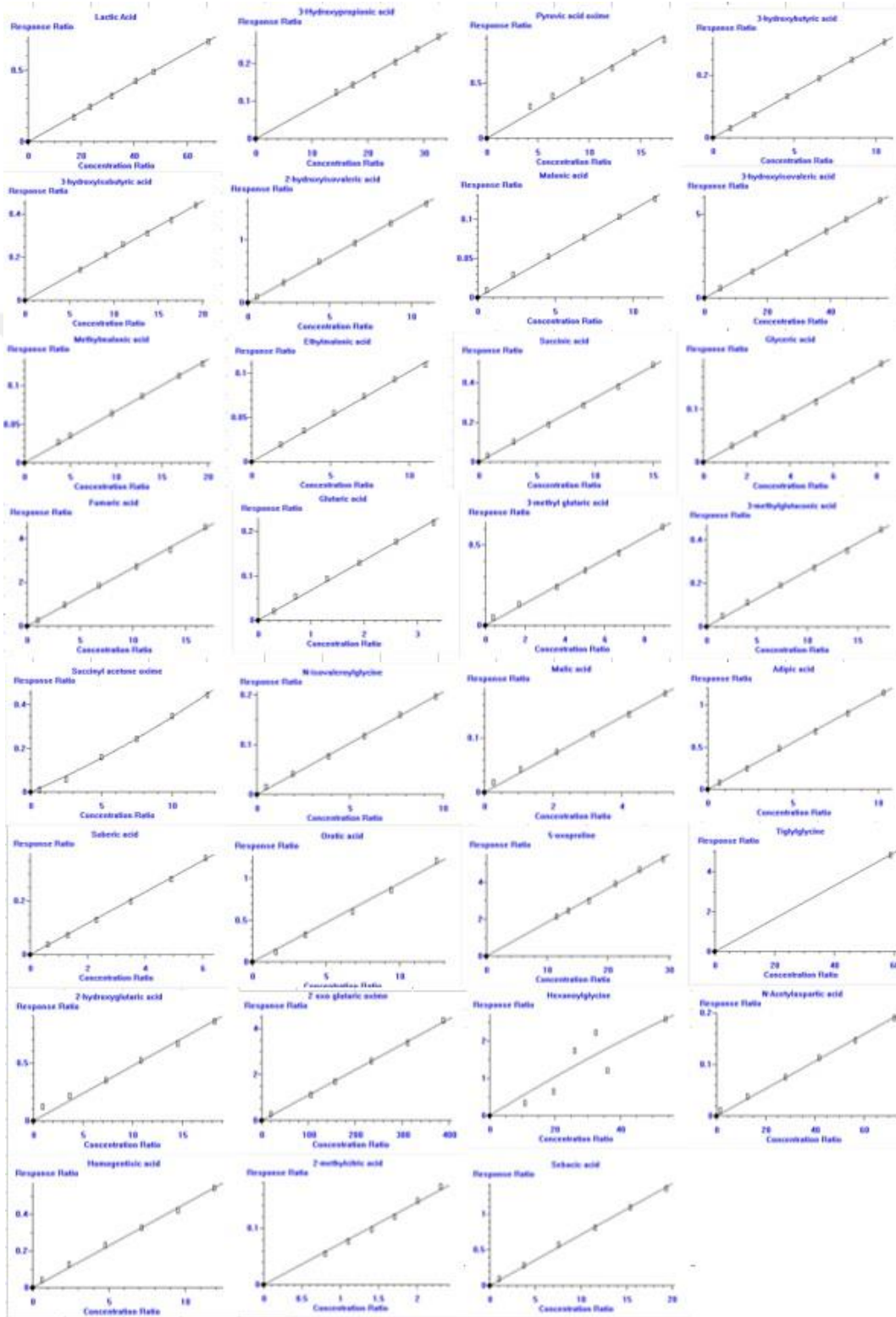
Not: Bu form, iki nüsha halinde düzenlenir. Bu nüshalardan biri imza karşılığında gönüllü kişiye verilir, diğeri araştırmacı tarafından saklanır.

Araştırmacının

Adı-Soyadı: Dr. Ufuk NAVARRO TEBAR



EK 6: Organik asitler için kalibrasyon eğrisi



Ek 7: Organik asitlerin gözlenebilme ve tayin sınırları

Organik asit	Gözlenebilme sınırı (µg/ml)	Tayin sınırı (µg/ml)
Laktik asit	<2.7	<0.9
Glikolik asit	<6.5	<2.2
3-hidroksi propiyonik asit	<0.7	<0.2
Pirüvik asit oksim	<1.1	<0.4
3-hidroksibütirik asit	<1.5	<0.5
3-hidroksiizobütirik asit	<1.9	<0.6
2-hidroksiizovalerik asit	<0.3	<0.1
Malonik asit	<6.5	<2.2
3-hidroksiizovalerik asit	<1.5	<0.5
Metilmalonik asit	<4.3	<1.4
Etilmalonik asit	<1.7	<0.6
Süksinik asit	<6.6	<2.2
Gliserik asit	<0.8	<0.3
Fumarik asit	<0.8	<0.3
Glutarik asit	<1.4	<0.5
3-metilglutarik asit	<3.6	<1.2
3-metilglutakonik asit	<4.8	<1.6
Süksinil aseton oksim	<2.1	<0.7
N-izovaleroilglisin	<0.7	<0.2
Malik asit	<4.9	<1.6
Adipik asit	<0.4	<0.1
5-okzoprolin	<4.6	<1.5
Tigliglisin	<0.1	<0.03
2-hidroksiglutarik asit	<1.7	<0.6
2-okzoglutarik asit oksim	<4.5	<1.5
Hegzanoilglisin	<3.5	<1.2
N-asetilaspantik asit	<0.7	<1.2
Suberik asit	<4.5	<0.2
Orotik asit	<3.5	<1.5
Homogentisik asit	<0.7	<0.2
2-metilsitrik asit	<0.1	<0.03
Sebasik asit	<1.9	<0.6

Ek 8: Organik asitler %CV ve doğruluktan sapma oranları

Organik asitler	%CV	Doğruluktan sapma (%)
Laktik asit	6.93	18.65
Glikolik asit	7.62	17.64
3-hidroksi propiyonik asit	5.42	17.94
Pirüvik asit oksim	8.76	18.72
3-hidroksibütirik asit	7.45	18.69
3-hidroksiizobütirik asit	9.21	16.83
2-hidroksiizovalerik asit	6.78	18.69
Malonik asit	8.54	18.74
3-hidroksiizovalerik asit	6.23	16.58
Metilmalonik asit	6.83	17.65
Etilmalonik asit	8.62	16.45
Süksinik asit	7.92	15.89
Gliserik asit	7.58	18.66
Fumarik asit	6.48	17.43
Glutarik asit	7.39	16.84
3-metilglutarik asit	8.51	18.48
3-metilglutakonik asit	6.49	19.31
Süksinil aseton oksim	9.02	18.29
N-izovaleroilglisin	8.78	17.45
Malik asit	9.43	16.48
Adipik asit	8.82	16.35
5-okzoprolin	7.63	15.89
Tigliglisin	9.61	19.72
2-hidroksiglutarik asit	8.45	17.38
2-okzoglutarik asit oksim	8.51	17.42
Hegzanoilglisin	6.83	18.73
N-asetilaspark asit	7.24	19.56
Suberik asit	8.36	16.93
Orotik asit	6.93	17.63
Homogentisik asit	7.83	16.48
2-metilsitrik asit	7.78	16.83
Sebasik asit	6.94	15.81

8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ufuk	Soyadı	Navarro Tebar
Doğum Yeri	Kadıköy	Doğum Tarihi	25.05.1988
Uyruğu	TC	Telefon	0538 448 48 44
E-mail	ufukbaykas@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans	Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	2013
Lise	Özel Amerikan Robert Lisesi	2007

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
1.	Başkan Yardımcısı	Pendik Toplum Sağlığı Merkezi	2015-Halen
2.	Şube Sorumlusu	İstanbul Halk Sağlığı Müdürlüğü	2013-2015
3.	TSM Hekimi	Pendik Toplum Sağlığı Merkezi	2013-2013

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma *	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi
İspanyolca	Orta	Orta	Zayıf

Yabancı Dil Sınav Notu

KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
86.25			115					

#Başarılmış birden fazla sınav varsa tüm sonuçlar yazılmalıdır.

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	79.51	77.27	63.21

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Office Programları	Çok iyi