



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**ERKEN GEBELİK HAFTALARINDA ÖLÇÜLEN PLAZMA ZONULİN
SEVİYELERİNİN
GDM'Yİ ÖNGÖRMEDEKİ ETKİSİ**

Dr. CELAL CENGİZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İSA AYKUT ÖZEMİR

İSTANBUL-2022



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKULTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**ERKEN GEBELİK HAFTALARINDA ÖLÇÜLEN PLAZMA ZONULİN
SEVİYELERİNİN
GDM'Yİ ÖNGÖRMEDEKİ ETKİSİ**

Dr. CELAL CENGİZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İSA AYKUT ÖZDEMİR

İSTANBUL-2022

BEYAN

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

Dr. Celal CENGİZ

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık eğitimim süresince bana; bilgi, birikim, tecrübe, nasihat ve öğütleriyle yol gösteren sayın ana bilim dalı başkanımız; Prof. Dr. Volkan ÜLKER' e, meslek yaşamımda bana rehber olan, benim yanımda ayrıca kıymeti bulunan eski tez hocam; Doç. Dr. Lebriz Hale Aktün TAMER' e, eski ana bilim dalı başkanlarımız sayın; Prof. Dr. Gökhan YILDIRIM'a ve Prof. Dr. Suna ÖZDEMİR' e;

Eğitim yıllarımda ufkumu açan ve beni destekleyen, dostluk ve samimiyetiyle bize örnek olan tez hocam; sayın Prof. Dr. İsa Aykut ÖZDEMİR' e;

Çocukluğumdan itibaren hep yanımda olan, beni destekleyen ve tez yazım sürecinde bana bilgi ve birikimleriyle yol gösteren ağabeyim; Doç. Dr. Mustafa CENGİZ' e ve bana hep destek olan aileme;

Tez çalışması boyunca bana yardım eden, biyokimya ana bilim dalı hocalarından sayın; Dr. Öğrt. Üy. Gözde ÜLFER'e ve teknik ekibine;

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığımız tıbbi bilgi ve tecrübelerini paylaşan değerli hocalarıma ve mesai arkadaşlarıma;

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)	2
2.1.1. Gestasyonel Diabetes Mellitusun Prevelansı... ..	3
2.1.2. Gestasyonel Diabetes Mellitusun Patofizyolojisi.....	5
2.1.3. Gestasyonel Diabetes Mellitusun Tanısı ve Tarama... ..	7
2.2. Zonulin Patofizyolojisi	10
2.2.1. Bağırsak Geçirgenliği.....	10
2.2.2. Sıkı (Tight) Bağlantılar.....	11
2.2.3. Zonulin Protein	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	13
3.2. Yöntemler	14
3.2.1. Serum Zonulin Düzeyi Tayini	14
3.3. İstatistiksel Değerlendirmeler	14

4. BULGULAR	15
5. TARTIŞMA VE SONUÇ... ..	18
6.KAYNAKÇA	21
7.ETİK KURUL RAPORU	31
8.ÖZGEÇMİŞ.....	36



KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ADA: Amerika Diabet Derneği

APKG: Açlık plazma kan glukoz

BAG: Bozulmuş açlık glukozu

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

BMI: Boy /kilo indeksi

C&C: Carpenter-Coustan kriterleri

CRP: C reaktif protein

Ç: Çalışma

EGFR: Epidermal büyüme faktörü

ELISA: Enzim Bağlantılı İmmünabsorban Testi

GA: Güven aralığı

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus

GLUT-4: Glukoz taşıyıcı tip dört

HAPO: Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonucu

HbA1C: Hemoglobin A 1 C

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HPL: Human Plasental Laktojen

IADPSG: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Derneği

İL 6: İnter lökin altı

İRΒ: İnsülin reseptör beta

İRŚ1: İnsülin reseptör substratı 1

JAM: Junctional adhesion molecule

K: Kontrol

LGA: Gestasyonel yaşa göre büyük fetüs

MS: Multiple skleroz

NDDG: Ulusal Diyabet Veri Grubu

NPV: Negatif prediktif değer

PAR 2: Proteinaz aktivatör reseptör 2

PGH: Plasental büyüme hormonu

PKC: Protein kinaz C

PPV: Pozitif prediktif değer

RA: Romatoid artrit

SHBG: Sex hormon bağlayıcı globulin

T1P1DM: Tip 1 diabetes mellitus

T2P2DM: Tip 2 diabetes mellitus

TJ: Tight junction

TNF: Tumor nekroz faktör

ZK: Zonulin konsantrasyonu

ZO: Zonula okludens

ZOT: Zonula okludens toksini

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ve kontrol gruplarının demografik ve laboratuvar özellikleri

Tablo 2: Çalışma Gruplarına ait Korrelasyon Analizleri



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1:2005 ve 2018 yılları arasında GDM'nin küresel yaygınlığı.

Şekil 2: Farklı tanı kriterlerine göre ülkeye özgü GDM prevalansı. NDDG: Ulusal Diyabet Veri Grubu; C&C: Carpenter-Coustan kriterleri; IADPSG: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Derneği; WHO: Dünya Sağlık Örgütü; Diğer: Dünya Sağlık Örgütü 2013 kriterleri ve Uluslararası Hastalık Kodları Sınıflandırması ve Yerel Kılavuzlar veya Kriterler. 1 Ocak 2005'ten 1 Aralık 2018'e kadar GDM prevalansına ilişkin uygun çalışmalarla ilgili referanslarının çapraz kontrol edilmesiyle desteklenen bir literatür taraması yapılmıştır. Farklı tanı kriterleri temelinde ülkeye özgü GDM prevalansı tahminlerinin medyan değerleri verilmiştir.

Şekil 3: Çalışma akış şeması.

Şekil 4: Çalışma grubu (Ç) ve kontrol grubu (K) gruplarına ait ZK, Y, ve BMI seviyeleri. ^a ; kontrol ve çalışma arasında anlamlı fark var. ^{ns}; kontrol ve çalışma grupları arasında anlamlı fark yok.

Şekil 5: GDM'yi ön görmede kullanılan serum zonulin konsantrasyonu için ROC eğrisi

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, 11-14. gebelik haftalarında ölçülen bağırsak geçirgenliğinin non-invaziv bir biyobelirteçi olan, serum zonulin konsantrasyonlarının (ZK), 24-28. gebelik haftalarında gestasyonel diabetes mellitus (GDM)'ü öngörmedeki etkisini araştırmaktır. Hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile ilk kez GDM tanısı alan 48 gebe çalışma grubunu oluşturmuş; OGTT ile GDM tanısı almayan 40 olgu kontrol grubunu oluşturdu. GDM tanısı, Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Derneği (IADPSG) kriterlerine uygun ve 24-28 gebelik haftaları arasında yapılan OGTT ile belirlendi. Plazma zonulin seviyeleri, enzime bağlı immünosorbent deneyi (ELISA) yöntemleriyle ölçüldü. Çalışma ve kontrol grupları arasında ZK (ng/mL), ve vücut kitle indeksi (BMI) (kg/m^2) değerleri sırasıyla karşılaştırıldığında ZK ($35,77 \pm 8,79$ (ng/ml), $29,76 \pm 6,96$ (ng/ml), $p=0,01$) ile BMI (kg/m^2) ($26,02 \pm 2,39$ (kg/m^2), $24,78 \pm 2,7$ (kg/m^2), $p=0,032$) arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Korelasyon analizi, plazma zonulin seviyesinin birinci saat OGTT ile arasında istatistiksel anlamda pozitif korelasyon görüldü. Bulgularımız, zonulin'in GDM patogenezinde rol oynayan non-invaziv bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel Diyabetüs Mellitüs, Zonülin, Vücut kitle indeksi

ABSTRACT

The purpose of this study is to investigate of serum zonulin concentrations (ZK), a non-invasive biomarker of intestinal permeability measured at 11-14. gestational weeks, in predicting gestational diabetes mellitus (GDM) at 24-28 weeks of gestation. The population of the study group consists of 48 pregnant women who were admitted to the Gynaecology and Obstetrics Clinic of Medipol Mega University Hospital in Istanbul, Turkey. It was the first time they had been diagnosed with GDM after taking a 75g of oral glucose tolerance test (OGTT). 40 cases not diagnosed with GDM formed the Control Group. The diagnosis of GDM was achieved by OGTT, which was performed during the 24-28 weeks of gestation in accordance with International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) standards. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine plasma ZC. A comparison of ZC (ng/mL) and body mass index (BMI) (kg/m^2) values of those in the study and control groups showed a relationship between ZC (35.77 ± 8.79 (ng/ml), 29.76 ± 6.96 (ng/m^2), $p=0.01$) and BMI (kg/m^2) (26.0 ± 22.39 (kg/m^2), 24.78 ± 2.7 (kg/m^2), $p=0.032$), respectively. Correlation analysis showed that the plasma ZC level was statistically positive correlated with the first hour OGTT. Our findings suggest that zonulin could be a non-invasive biomarker implicated in the pathogenesis of GDM. However, further large-scale research is needed to shed light on this subject.

Keywords: Gestational Diabetes Mellitus, Zonulin, Body mass index

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik döneminde karşılaşılan bir karbonhidrat intoleransı durumudur [1,2]. Gebelik esnasında ve sonrasında bebek ve anne de artmış fetomaternal komplikasyon riski ile bağlantılıdır. GDM tanısı, tarama ve tedavisinde ki yaklaşımlar ile ilgili halen uluslararası ortak bir konsensüs oluşmamıştır. Taramanın zamanı, değerlendirilmede kullanılacak eşik değerler, tüm gebelerde mi yoksa GDM riski yüksek olan gebelerde mi yapılması, tarama testinin tek veya iki basamaklı mı yapılması ile ilgili henüz görüş birliğine varılamamıştır [3-5].

Zonulin, bağırsak geçirgenliği artışını gösteren önemli bir noninvazif biyomarkırdır ve artan konsantrasyonları bozulmuş bağırsak bariyer fonksiyonunu gösterir [6]. Bu durum, gebe olmayan kadınlarda artmış inflamatuvar markırlarla (tümör nekroz faktör (TNF), interlökin 6 (İL-6), C reaktif protein (CRP) vs.) ve insülin direnciyle bağlantılı olduğu birçok çalışmada rapor edilmiştir [7,8]. Serum zonulin konsantrasyonunun diyet bileşimi ile ilişkili olduğu gösterilmiş, bu da diyetin inflamasyonla ilişkili metabolik bozuklukların başlamasına nasıl katkıda bulunabileceğine dair yeni bir mekanizma önermektedir [9]. Ancak, literatürde GDM ile zonulin arasındaki ilişki konusunda çok az çalışmaya rastlanmıştır [9,10].

Biz bu çalışma alanımızla ilgili literatürde yeterli veri bulunmaması ve çalışmamızın literatüre yeni ufuklar açmasına ilaveten, 11-14.gebelik haftalarında ölçülen serum zonulin seviyeleri ile 24-28. gebelik haftaları arasında 75gr OGTT yapılan ve GDM tanısı alan hastaları ön görmedeki etkisi nedir, bununla beraber başka parametrelerde çalışılabilir mi? sorusunun cevabını bulmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

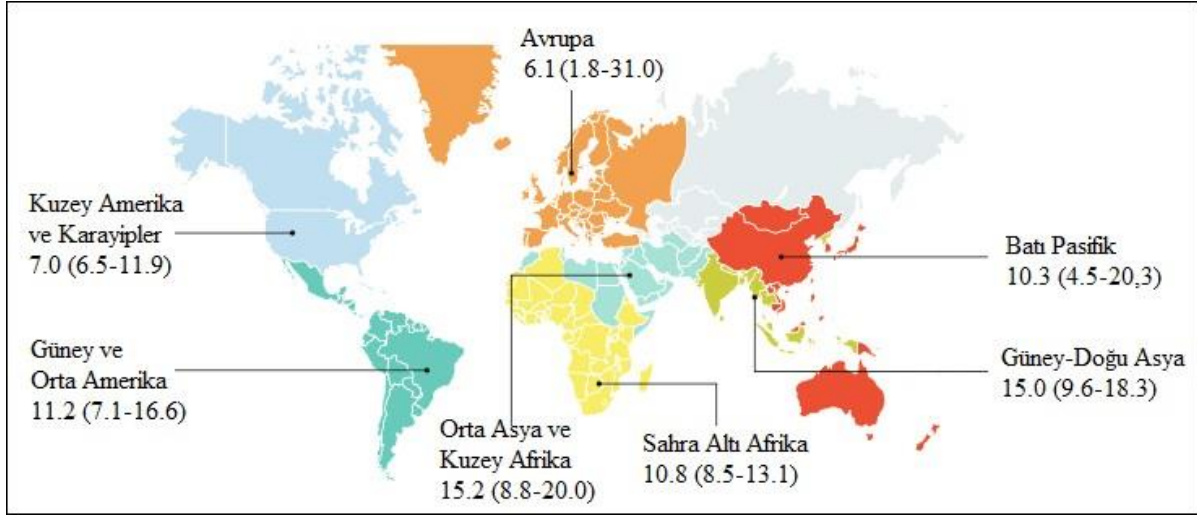
2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Her ne kadar “gestasyonel diyabet” terimi 1957 yılında Carrington tarafından ortaya atılmış olsa da [11], bu terim ancak 1961 ve 1964 yıllarında John O’Sullivan’ın yayınlarından sonra büyük kabul görmeye başladı [12]. Gestasyonel diyabet hamilelik sırasında (genellikle ikinci trimesterin sonlarına doğru (13-26.hafta) ya da üçüncü trimesterin başlarında (27-40 hafta) kendisini gösteren ve doğum sonrasında ortadan kaybolan hiperglisemi olayıdır [13]. 1957 yılından itibaren, karmaşa ve münakaşalar gestasyonel diabetes mellitus (GDM) tanısına gölge düşürmüştür ve bunun en büyük sebeplerinden biri de ilk başlarda ortaya atılan GDM tanımının fazlasıyla geniş tutulmasıdır [14]. Bu tanıma göre GDM nedeniyle tedavi gerekip gerekmediğine ve postpartum dönemde hipergliseminin kaybolup kaybolmamasına bakılmaksızın, “ilk defa gebelik sırasında ortaya çıkan herhangi bir düzeyde glukoz yüksekliği” olarak adlandırılıyordu. Sonuç olarak GDM tanımında; erken gebelik haftalarında ortaya çıkan Tip1DM’den, hafif bozulmuş glukoz toleransına (BGT), gebeliğin sonlarına doğru ortaya çıkan bozulmuş açlık glukozundan (BAG), aşikâr diyabete kadar seyreden geniş bir yelpazede tanımlanmaktaydı. GDM, zamanında tanı ve tedavi gerektiren, mikrovasküler komplikasyonları içeren bir durumdur [15]. Tanı kriterleri dikkate alınmaksızın, GDM iki sebepten dolayı önem arz etmektedir; birincisi, GDM gebelik sırasında oluşabilecek komplikasyonların; hem anne (özellikle de gebeliğe ilişkin hipertansif bozukluklar, preeklampsi, sezeryan doğum, operatif doğum doğum kanalı laserasyonları, kardiyovasküler hastalıklar, TİP2 GDM) için hem de fetüs (polihidramnioz, fetal makrozomi, omuz distozisi, fetal anomaliler, intrauterin fetal ölüm, yenidoğan hipoglisemisi ve hiperbilirubinemisi, perinatal mortalite, neonatal yoğun bakım yatış süresinde uzama) için morbiditeyi artırmaktadır [16-18]. İkincisi, GDM’nin fetüs ve anne açısından uzun vadede; obezite ve kardiyovasküler hastalıklar açısından, daha yüksek risk grubunda olduğu söylenebilir [19,20]. GDM’nin klinik olarak tanımını irdelemekte ve altta yatan moleküler ve klinik patofizyolojisini incelemekteyiz. Gestasyonel diyabetin epidemiyolojisini ve annelerdeki yaşam kalitesi dahil olmak üzere, erken perinatal olumsuz sonuçlar ile olan ilişkisini dikkate almaktayız. Ayrıca, gebelik sürecinde GDM’nin tedavisine ve risk faktörlerinde gelişen trendlere, hastalığı önlemeye, hasta anne ve çocukların uzun süreli hasta takiplerindeki eğilimlerine de değinmekteyiz. Son olarak, gestasyonel diyabetin anlaşılmasına ve tedavi edilmesine dair,

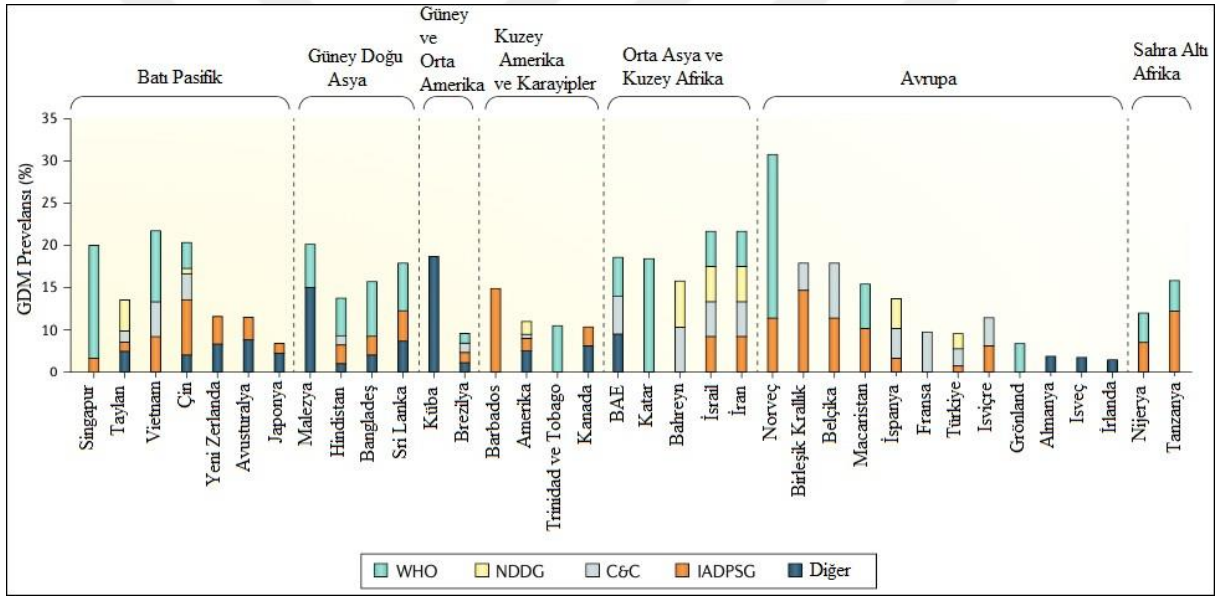
dönüşümsel spektrum boyunca daha derinlemesine araştırma gerektiren alanlar da dahil olmak üzere gelecekteki perspektifleri özetlemekteyiz.

2.1.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitusun Prevelansı

GDM'nin belgelenmiş görülme sıklığı dünya çapında; bazı bölgelerde %1, bazı bölgelerde de %30 üzerinde farklılık göstermektedir. GDM için tanı kriterlerinde ve tarama standartlarında belli bir fikir birliği olmadığından, ülkeler ve bölgeler arası prevalans karşılaştırması yapmak zor olmaktadır. Ek olarak, GDM için geçmiş dönemlerde yapılan tanımların zaman içerisinde değişmesinden dolayı, GDM'ye ait retrospektif verileri ortaya koymak mümkün olmamaktadır. Bu değişkenlikleri de dikkate alarak günümüzdeki güncel GDM yükünü kapsamlı bir şekilde ele almak için; 2005 ve 2015 yılları arasında yapılan çalışmalar temel alınarak dünya çapında bir GDM prevalans incelemesi yürütülmüştür [21]. Aynı metodları kullanarak, 2015 Ağustos ve 2018 Aralık tarihleri arasında yayınlanmış çalışmalarında eklenmesiyle, GDM prevalansına ait median değerleri; 1.sırada; Orta Doğu ve bazı Kuzey Afrika ülkelerinde %15,2 (çeyrekler açıklığı %8,8–20.0), 2.sırada; Güneydoğu Asya %15,0 (aralık %9,6-18.3), 3.sırada; Batı Pasifik %10,3 (aralık %4,5-20.3), 4.sırada; Güney ve Orta Amerika %11,2 (aralık %7,1-16.6), 5.sırada; Sahra-altı Afrika %10,8 (aralık %8,5-13.1) ve 6.sırada; Kuzey Amerika ve Karayipler %7,0 (aralık %6,5-11.9), 7.sırada ise en düşük GDM prevalansı ve prevalans aralığı en geniş olan Avrupa %6,1 (aralık %1,8-31.0) olarak tespit edilmiştir. Her bölge kendi içerisinde hem de ülkeler arasında ve hatta ülke içerisinde bile dikkate değer varyasyonlar görülmektedir. Örneğin, Batı Pasifik bölgesinde, prevalans Japonya'da %4,5'den Singapur'da %18,0'a kadar dağılım göstermektedir. Buna karşın, Kuzey Amerika'daki ülkeler arasında GDM prevalansı nispeten istikrarlıdır. Afrika, Güney ve Orta Amerika'daki GDM prevalansına dair tahminde bulunabilmek için pek az çalışma mevcuttur, bu bölgelerde daha fazla çalışma yürütülmesi gerekmektedir [22,23]. Türkiye'de farklı bölgelerde yapılan araştırmalarda GDM prevalansı %2,6-27,9 arasında olduğu görülmektedir [24,25].



Şekil 1. 2005 ve 2018 yılları arasında GDM'nin küresel yaygınlığı



Şekil 2. Farklı tanı kriterlerine göre ülkeye özgü GDM prevalansı. NDDG: Ulusal Diyabet Veri Grubu; C&C: Carpenter-Coustan kriterleri; IADPSG: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Derneği; WHO: Dünya Sağlık Örgütü; Diğer: Dünya Sağlık Örgütü 2013 kriterleri ve Uluslararası Hastalık Kodları Sınıflandırması ve Yerel Kılavuzlar veya Kriterler. 1 Ocak 2005'ten 1 Aralık 2018'e kadar GDM prevalansına ilişkin uygun çalışmalarla ilgili referanslarının çapraz kontrol edilmesiyle desteklenen bir literatür taraması yapılmıştır. Farklı tanı kriterleri temelinde ülkeye özgü GDM prevalansı tahminlerinin medyan değerleri verilmiştir.

2.1.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitusun Patofizyolojisi

Gebelik öncesi normoglisemik olan, ancak gebeliğin son evrelerinde GDM gelişen kadınlarda, konsepsiyon öncesi azalmış periferik insülin duyarlılığı (insülinin iskelet kası ve yağ dokusunda glukoz alımını artırma yeteneği olarak tanımlanır) ve β -hücre defekti görülmüştür [22]. Gebeliğin erken dönemlerinde bu kadınlar başlangıçta normoglisemiktirler çünkü pankreasın β -hücreleri insülin cevabını artırabilme yetisine sahiptir. Ancak, gebeliğin son evrelerine gelindiğinde insülin direnci arttıkça, insülin cevabı yetersiz kalır. Pek çok vakada β -hücre işlevindeki bu defekt gebelik öncesinde de mevcuttur, gebelikte artan insülin direnci ile klinik kendini klinik olarak hiperglisemi şeklinde göstermektedir [26].

Gebelikle beraber endojen glukoz üretimi yaklaşık %30 artmaktadır. Normoglisemik gebelerde, hiperinsulinemik-öglisemik klemple, endojen glukoz üretimi baskılanabilir. Gebelik öncesi BAG olan ve daha sonra GDM gelişen hastalarda, endojen glukoz üretimi mevcut durumu daha da kötüleştirebilir. GDM gelişen hastalarda periferik insülin duyarlılığında azalma ve/veya yetersiz insülin salgılanması sebebiyle, endojen glukoz üretimi yeterince baskılanamaz (%100'e nazaran %85 baskılanır), dolayısıyla GDM olan hastalarda postprandiyal hiperglisemi ile sonuçlanmaktadır [22]. Gebe olmayan normoglisemik kadınlarda insülinin, insülin reseptörüne iskelet kası gibi periferik dokularda bağlanması sonucunda glukozun hücre içine geçişi gerçekleşir. İnsulin-insulin reseptör etkileşimi, insülin reseptör β -alt domaininin (IR β) tirozin kinaz enzimi tarafından otfosforilasyona uğramasını sağlar. Bu durumda hücre içerisinde, hücre yüzeyinde bulunan glukoz taşıyıcı tip 4'ün (GLUT4) dağılımını etkileyen sinyal kaskadı aktive edilir. Daha önce belirtildiği gebelik ilerledikçe insülin duyarlılığında azalma gözlemlenir ve GDM gelişen hastalarda insülin duyarlılığı daha da azalmaktadır [27]. Yapılan bir çalışmada, GDM olan ve olmayan hastalardan, 3. trimestırın sonlarına doğru alınan iskelet kası biyopsilerinde, GDM olan grupta IRS1 düzeylerinin ve IR β 'nin otfosforliasyonunun normoglisemik gruba göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Netice olarak, GDM'li hastalarda glikozun hücre içine geçişinde yaklaşık %25 azalma meydana gelmektedir[28].

Tarih boyunca, gebelik sırasında insülin direnci, insan plasental laktojeni (HPL; korigommatotropin olarak da bilinir) ve plasental büyüme hormonu (PGH) gibi plasenta tarafından salınan hormonların etkileri olarak yorumlanmıştır [29]. Her ne kadar bu hormonların konsantrasyonları gebeliğin sonlarına doğru daha yüksek olsa da insülin aracılı glukoz alımındaki azalma ile ilgili spesifik bir mekanizma dile getirilememiştir. İnflamasyonun

insülin sinyal kaskadını bozduğu ve obezite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [30]. TNF, insülin reseptörünün otofosforilasyonuna müdahale eden, sfingomyelinaz ve seramidaz enzim seviyelerini artıran sinyal kaskadını aktive eder, buda insülin sinyal zincirini bozan, insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) in serin otofosforilasyonu ile neticelenir. Gebelik sırasında, dolaşımdaki TNF düzeyleri maternal yağ kütlesi için ayarlama yapıldıktan sonra dahi, insülin duyarlılığı ile önemli ölçüde ters olarak ilişkilidir [31]. Yapılan bir çalışmada, periferik insülin duyarlılığındaki değişikliklerle IRS1 seviyeleri arasında korelasyon tespit edilmiştir ($p<0,007$)[32].

Son zamanlarda yapılan, geniş çaplı çok uluslu Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonucu (HAPO) çalışması bir dönüm noktası olmuştur. Açık şekilde gösterilmiş ki; maternal açlık plazma kan glukoz(APKG) yüksekliğinin, tek başına preeklampsi, preterm doğum, sezeryan doğum, gestasyonel yaşa göre büyük bebek (LGA), infant omuz distozisi, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi ve neonatal yoğun bakım yatış riskinde artış olduğunu tespit etmiştir [33]. 2 büyük randomize kontrollü çalışma da açıkça gösterilmiş ki; GDM tedavisinin, kısa dönem maternal (özellikle preeklampsi yaklaşık %50) ve fetal etkilerini (makrozomi sıklığı) azalttığı veya engellediği görülmüştür [34,35].

Bir metanalizde normoglisemik gebelere göre GDM' li hastalarda, Tip2DM riskini yedi kattan daha fazla arttırdığı görülmüştür [36]. Bu nedenle GDM, Tip2DM için bilinen en önemli risk faktörüdür [37]. 2018 HAPO-İzlem Çalışması (HAPO-FUS), Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG) kriterlerine göre GDM tanısı alan ve GDM öyküsü olan aynı zamanda tedavisiz izlenen kadınlarla ilgili, GDM'nin uzun dönem maternofetal etkileri açısından bilgi sağlamaktadır. Tedavi edilmeyen GDM'li kadınlarda hem anne hem de çocukta uzun dönemde önemli derecede risk altında oldukları bilinmelidir. Bazı popülasyonlarda GDM gelişimi sonrası T1DM riskini de ayrıca arttığı görülmektedir [38]. Ayrıca, GDM öyküsü olan kadınlarda ilerleyen dönemlerde metabolik sendrom kardiyovasküler hastalık, karaciğer, böbrek ve retina hastalığı riski de yüksektir [39-41]. Fetüs için yapılan hayvan çalışmalarında GDM olan anne fetüslerinde hiperglisemi, diabet, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, yapısal hipotalamik anomalilerde sonraki gebeliklerde bile artmış risk mevcuttur [42,43]. GDM'ye bağlı anormal sonuçlardan, kan glukoz düzeyi normal aralıklarda tutularak kaçınılabılır [44,45]. Yakın zamanda yapılan 100.000 gebenin izlendiği bir çalışmada GDM'li anne çocuklarında; APKG seviyeleri, periferik insülin direncinde, adipoz dokuda ve kardiyovasküler risk profilinde artış görülmüştür [46]. GDM tedavisinin hayvan çalışmalarında kısa dönem maternal ve fetal

komplikasyonları azalttığı görülmesine rağmen uzun dönemde fetüs için sonuçları düzeltmediği görülmüştür [47,48].

2.1.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitusun Tanısı ve Tarama

Taramanın amacı; GDM'li hastaları tespit etmek, GDM riski yüksek hastaları erken dönemde yakalayabilmek, GDM'nin kaçınılmaz obstetrik sonuçlarından ve gelecekteki etkilerinden korunabilmek olmalıdır [49]. Perinatal sonuçları iyileştirmeleri açısından, kılavuzlar arasında tarama yöntemleri bakımından farklılıklar mevcuttur [50]. Tartışmalar genel bir tarama mı, yoksa kişiye özgü; risk faktörleri temelinde bir tarama mı olması gerektiği, erken gebelik haftalarında mı yoksa 24-28.haftada mı olmalı, tek aşama veya 2 aşamada mı tarayalım gibi tanı ve tarama kriterleri hala standardize edilmemiştir. Son yayınlanan kılavuzlarda hala neye göre tarama yapılması gerektiği ile ilgili net bilgi mevcut değildir. Amerika Diyabet Derneği (ADA) kılavuzunda düşük riskli olarak; <25 yaş, Tip2DM riski yüksek olan herhangi bir etnik grubun üyesi olmayan, BMI <25 kg/m², öyküsünde anormal glukoz toleransı mevcut olmayan veya kötü obstetrik sonuçlarla karşılaşmamış, birinci derece akrabalarda glukoz metabolizmasında bozukluk öyküsü olmaması olarak belirtilmiştir. ADA bu hasta gruplarının taranmasını önermemektedir [51]. Literatürde, GDM'ye ait risk faktörlerinin belirlenmesi ile ilgili birçok çalışma mevcuttur [49,51-53].

GDM İçin Risk Faktörleri;

GDM öyküsü

Gebelik öncesi BMI>30 kg/m²

Gebelik öncesi; glukoz yüksekliği ve bozulmuş glukoz metabolizması

Anne yaşı >40yaş

1. Derece akrabalarda veya kız kardeşte GDM

Önceki doğumlarda makrozomi (>4000gr veya >90percentil), düşük doğum ağırlığı öyküsü, polihidramnioz

İnsülin direnci ile ilişkili durumlar, polikistik over sendromu, akantozis nigricans

TİP2DM prevalansı yüksek olan etnik gruplar: Latinler, Hispanik Amerikalılar, Amerika yerlileri, Güney ve Doğu Asyalılar, Afrikalı Amerikalılar vs.

HdL <35 trigliserid >250, hbA1c \geq 5.7

Serebrovaskuler hastalık

İlaç: Steroid, antipsikotik

Konjenital anomali, ölü doğum, abort

Multiparite

Preterm doğum, neonatal ölüm, içki, sigara öyküsü

Alkol içme öyküsü

Postpartum kilo artışı

Fiziksel inaktivite

D-vitamin eksikliği

Hipertansiyon (>140mmhg veya ht tedavisi), Gestasyonel hipertansiyon

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği (ACOG) tarama esnasında yukarıda listelenen bu risk faktörlerinin kullanılmasını önermektedir [49,51]. Bu risk faktörleri, artan GDM riskini ön görmede oldukça belirleyici olmasına rağmen, tanısal doğruluk açısından tek bir risk faktörünün kullanılmasıyla ilgili sınırlamalar mevcuttur [53,54]. Bazı yazarlar, bu risk faktörlerine bağlı tanısal doğruluğu artırmak için bazı biyokimyasal risk göstergelerini; özellikle APKG ve bazı biyokimyasal biyomarkırları eklemişlerdir [55,56]. BMI açısından etnik gruplar arasında ciddi farklılıklar mevcuttur ve bütün risk faktörlerini genellemek görünürde kısıtlamalar oluşturmaktadır [57]. Dikkat edilmesi gereken nokta; klinik ve öykü temelli yapılan risk bazlı taramalarda GDM vakalarının büyük bir kısmının gözden kaçmış olduğu görülmektedir [58].

İlk trimestırda, GDM'yi ön görebilmek için birçok guideline birçok farklı metod sunmaktadır. Bu tartışmalı durum devam etmektedir [59]. İlk trimestırda, APKG düzeyleri düşme

eğilimindedir, bu düşüş eğiliminden bağımsız olarak 3. trimestırda eşik değeri olan <92 mg/dL değeri kullanılarak riskli-yüksek riskli hastaları gözden kaçırmak mümkündür. Yapılan bir çalışmada, ilk trimestırda APKG seviyelerinin ölçülmesi GDM gelişimini tahmin etmede yeterince efektif olmadığını göstermiştir [60]. İsrail de yapılan bir çalışmada, 6129 takipli gebenin ilk trimestırda bakılan APKG düzeyleri (1.grup 100-105 mg/dL-2.grup <75mg/dL, GDM prevalans sırasıyla % 11.7-% 1) ile GDM arasında önemli ölçüde ilişki bulunmuştur [61]. Birçok çalışma göstermiştir ki prekonsepsiyonal APKG seviyeleri değişik eşik değerler kullanılarak ilk trimestırda GDM tahmini için kullanılabilir [62,63]. APKG, yüksek sensitif C-reaktif protein (hs-CRP), seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG), doku plazminojen aktivatörü, TNF alfa, leptin, adinopektin, plasental protein 13, endoglin ve lipidler literatürde risk faktörleriyle kombine edilip ilk trimestırda GDM'yi öngörebilmek için kullanılmıştır[56,46,62,64,65]. Literatürde ilk trimestırda, GDM'yi ön görebilmek için birçok biyomarkır çalışması yapılmıştır [64-73]. Maternal faktörler, biomarkerlar ve obstetrik öyküyle GDM olan gebeliklerin %75'i önceden tespit edilebilir [34].

Gebelikte, 26-33. gebelik haftaları kortizol ve östrojen gibi hiperinsulinemi ve insülin direnciyle ilişkili hormonların maksimum noktaya ulaştığı bir zamandır [35,36]. Bu insülin artışı ile kan glukoz düzeylerini normal aralıklarda tutamayanlarda hiperglisemi gelişir [74]. Bu durum gebeliğin 24-28. haftasında yapılan taramasında temelini oluşturur. Testin çok erken dönemlerde yapılması, gebeliğin ilk trimestırdan üçüncü trimestırına kadar kademeli şekilde artan insülin rezistansı nedeniyle, vakaların birçoğunun gözden kaçmasına sebep olabilir. Geç dönemde tarama yapılmasında, önleyici tedbirlerin uygulamasında gecikmelere sebep olabilir. Klinisyenler prekonsepsiyonel dönemde, risk faktörleri bulunan ve GDM gelişebilecek hastaları değerlendirmeli, şayet daha önce değerlendirilememiş ise 24-28. Gebelik haftaları arasında risk faktörlerine göre taramalıdır [75,76]. Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG) 75gram OGTT testini ilk trimestırda yapılmasını önermektedir ve yapılan tarama testinde, plazma kan glukoz seviyelerinden herhangi birisinin yüksekliği GDM tanısını doğrular [74]. Gebeliğin diabetojenik etkisi gebeliğin 24-28.haftaları arasında daha da görünür hale geldiğinden, genel kabul görmüş kılavuzlar, birinci trimestırda tarama yapılmasını veya yapılmasını 24-28. gebelik haftaları arasında tarama yapılmasını önermektedir [77-80].

GDM tanısı için, tarama testi olarak kullanılan IADPS kriterleri, perinatal kötü sonuçlara odaklanan HAPO çalışmasına göre düzenlenmiştir [81,1]. HAPO çalışması makrozomik bebek, neonatal hipoglisemi, primer sezeryan ve doğum kanal travmalarını öngören bir köşe taşı

olmuş, bu nedenle IADPSG kriterleri; WHO, ADA, Amerika Endokrin Derneği tarafından kabul edilmiştir [51,82,83]. IADPSG'ye göre 8-14 saat açlıktan sonra, sabah 75 gr oral glukoz yüklenir. Bu değerlerden; açlık ≥ 92 mg/dL, 1. Saat değer ≥ 180 mg/dL, 2.saat değer ≥ 153 mg/dL üzerinde bir veya daha fazlasını yüksekliği ile GDM tanısı koyulmaktadır.

2.2. Zonulin Patofizyolojisi

2.2.1. Bağırsak Geçirgenliği

Bağırsak duvarı, dış ortam ile insan vücudu arasında bağırsağın içini kaplayan ve tek sıra epitel hücrelerinden oluşan geniş yüzeyli bir bariyerdir. Bağırsak geçirgenliğinin düzenlenmesi ve bariyer bütünlüğünün devamlılığı, bağışıklık sistemin düzenlenmesinde ve zararlı mikroorganizmalara karşı korunmada önemli bir role sahiptir [84]. Yapılan araştırmalar, bağırsağın mukozal bariyerinin, su ve elektrolit dengesi, besinlerin sindirimi ve emiliminin yanı sıra vücuda yabancı çevresel antijenlerin girişinin önlenmesinde rolü olduğunu göstermiştir [85].

Bağırsak lümeninden dolaşım sistemine besinlerin geçişinde iki yol vardır. Birincisi; transselüler geçiş, bağırsak lümen epitelinde bulunan hücrelerin içinden taşıyıcılar (transporter) aracılığı ile olur, dahası besin maddelerinin çoğunun emilimi bu yolla olur. Diğeri ise; suda çözünen moleküller, iyonlar ve seyrek olarak da patojenlerin geçiş yaptığı paraselüler yoldur [6,86]. Transselüler ve paraselüler yolla antijen geçişlerini kontrol etmek için dinamik bir bariyer sağlamak gastrointestinal sistemin önemli işlevlerindedir [87].

Epitel hücreleri, sıkı bağlantılardan (tight junctions), yapışan bağlantılardan ve dezmozomlardan oluşan bağlantı kompleksleri ile birbirine bağlanır [88]. Apikalde yer alan tight junction (TJ) denilen protein yapıdaki moleküller tarafından hücrelerarası geçiş regüle edilir. Bu dinamik yapılar, beslenme durumu, inflamatuvar medyatörler, hormonal/sinirsel sinyaller ve fiziksel aktivite ile uyumlu bir şekilde düzenlenir [89,90].

İrritabl bağırsak sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı, multipl skleroz (MS), romatoid artrit (RA), tip 1 diyabet (T1DM), astım, nekrotizan enterekolit ve otizim dahil kronik inflamatuvar hastalıkların birçoğunda, bağırsak mukozal permeabilitesinde bozulmalara neden olduğu rapor edilmiştir [6,91-96].

2.2.2. Sıkı (Tight) Bağlantılar

Tight junctionlar (TJ) genellikle komşu hücreler arasında ve epitelin apikal bölgesinde bulunan, çevresinde birçok proteinin bulunduğu bir yapıdır, paraselüler transport yolunun ve barsak geçirgenliğinin kontrolünde de rol alır. TJ, intestinal bariyer olarak çok önemli bir konumda bulunmakta olup 2 fonksiyonel protein grubundan oluşur. İntegral transmembran proteinleri; bunlar komşu hücreler arasındaki membranlar ile periferik membran arasındaki bağlantıyı sağlar. TJ bütünlüğünü dinamik olarak aktinin ve integral membran ve periferik membran proteinlerinin kontrolü altındadır. Dört tane integral membran proteini mevcuttur. Bunlar; occludin, claudins, junctional adhesion molecule (JAM) ve tricellulin'dir. Periferik membran proteinleri olan zonula occludens (ZO-1, ZO-2, ZO-3) proteinleri, integral membran proteinlerini aktin hücre iskeletine ve diğer sinyal proteinlerine bağlamak için köprü görevi görür. Zonula occludens (ZO) proteinleri ZO-1,2,3 olarak ilk keşfedilen TJ' e spesifik proteinlerdir. ZO, yapısal proteinler olan occludin ve claudinini aktin hücre iskeleti ile bağlantı kurmasını sağlar. Bunlar TJ' nin yapısal ve fonksiyonel durumunu sürdürmesini sağlayan yapılardır [97-99].

2.2.3. Zonulin Proteini

Zonulin intestinal permeabiliteyi düzenleyen TJ' ları geri dönüşümlü etkileyebilen bir proteindir [100,101]. Zonulin ilk defa bir intestinal bakteri olan vibrio koleranın enterotoksini olan zonula occludens toksininin (ZOT) insandaki homoloğu olarak tespit edilmiştir [101,102]. Zonulin haptoglobulin ailesinden olup haptoglobulin 2 prokorsörü olarak üretilmektedir. Haptoglobulinler akut faz reaktanları olup hemoglobinlerin kendilerine ve çevre dokulara olan oksidatif hasarını önlemek için hemoglobinle kompleks oluşturmaktadırlar [103,104]. Haptoglobulinler aynı zamanda anjiogenik ve immunmodulator ürünleride salgılamaktadır [104].

TJ bütünlüğünün bozulması için zonulin, epidermal growth faktör reseptör (EGFR) ile proteinaz aktivatör reseptör 2 (PAR-2)'yi aktive etmesi gerektiği öne sürülmüştür [100,105]. Bu iki reseptörün aktivasyonu, transepitelyal elektriksel direncin azalması neticesinde artmış intestinal permeabilite ile kendini göstermektedir [100]. İntraselüler kaskadı aktive eden ZOT, protein kinaz C (PKC) aktivasyonu ile intestinal permeabiliteyi ve hücre iskeletinin modülasyonu sağlayan aktinin polimerizasyonuna yol açar [106]. ZOT ve zonulin hücre düzeyde etki mekanizmaları benzerdirler. Su ana kadar yapılan çalışmalarda TJ proteini olan zonulin rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Çalışmalar ZO-1 eksikliği olan hücrelerde, TJ' ların

yapısını koruyabilmesine ve normal geçirgenlik gösterebilmesine rağmen, bu hücrelerde okludin ve claudin gibi diğer proteinlerin TJ'ların işlevsel aktivitesindeki gecikmelere sebep olduğunu göstermişlerdir [97-99]. Öte yandan ZO-2, ZO-3 eksikliği epitelyal hücre tiplerindeki TJ'ların yapılarını etkilemediği görülmüştür [97]. Çalışmalar, ZO-1 proteinlerinin, ZO-2 ve ZO-3'e göre TJ yapısını kontrol altına tutmada daha önemli bir rol aldığını göstermektedir.



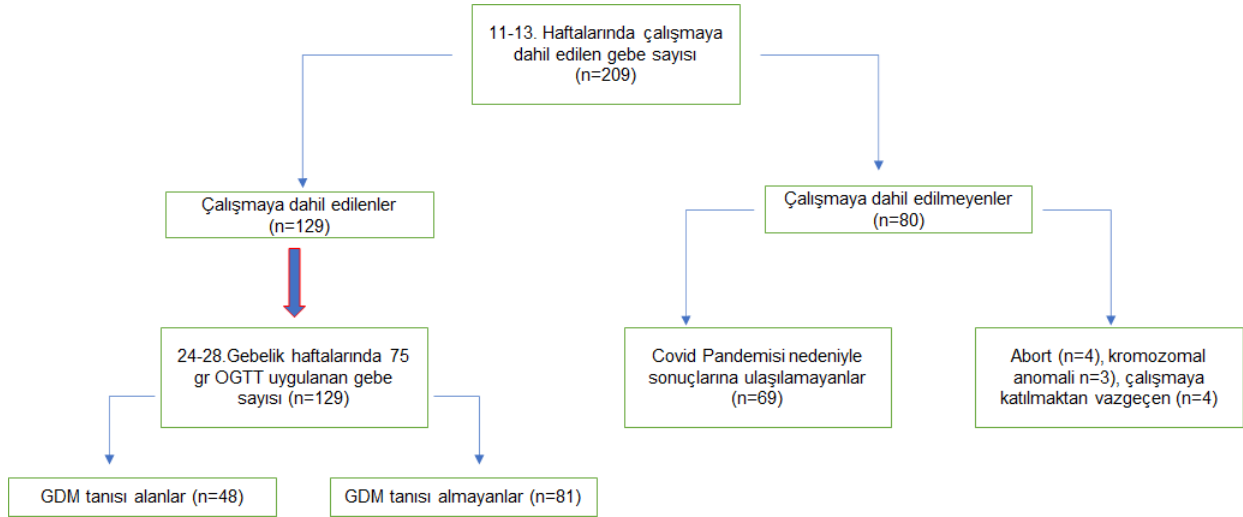
3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Bu çalışmamız, İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun (20.08.2020 tarih, 626 karar nolu yazı, 10.03.2022 tarih, 237 karar nolu yazı) onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamıza 20.08.2020-15.01.2022 tarihleri arasında Medipol Mega Üniversite Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum ABD polikliniğimize gelen ilk trimestırda ki gebeler alındı. Çalışma kriterlerimize uygun gebelere, çalışmanın amacı detaylı bir şekilde anlatıldı ve çalışmaya katılmayı kabul eden gebelere bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamız prospektif kohort bir çalışma olup Medipol Mega Üniversite Hastanesinde kadın hastalıkları ve doğum ABD polikliniğimize gelen gebelerden 11-14. gebelik haftaları arasında olan, dışlama kriteri olarak; ACOG'ta belirtilen risk faktörlerini (GDM öyküsü, gebelik öncesi; glukoz yüksekliği ve bozulmuş glukoz metabolizması, prekonsepsiyonel BMI>30 kg/m², anne yaşı >40yaş, 1. derece akrabalarda veya kız kardeşte GDM, önceki doğumlarda makrozomi (≥4000gr), düşük doğum ağırlığı öyküsü, insülin direnci ile ilişkili durumlar; polikistik over sendromu, akantozis nigricans, konjenital anomali, ölü doğum, abort), otoimmün hastalıkları, çoğul gebelikleri ve aktif enfeksiyonu olan hastaları içermektedir. 8 saatlik açlık sonrası sabah kan zonulin seviyeleri ölçümü için biyokimya tüplerine 5 cc kan alıp santrifüj (Nüve NF800R) edildi (3000 rpm/dk). Plazmalar toplanarak -80 (Nüve DF590) °C de analiz gününe kadar bekletildi.

Çalışmaya uygun kriteri olan ve çalışmayı kabul eden toplam 209 gebeden kan alarak başladık (Akış şemamız Şekil 3'te gösterilmiştir). Bu gebelerden 69 tanesine covid sebebiyle hastaneye gelmedi/ulaşamadı, 4 tanesi abortus, 3 tanesi kromozomal anomali (2 gebe trizomi 21, 1 trizomi 18) ve 4 tanesi çalışmaya katılmaktan vazgeçtiklerinden dolayı çalışmadan çıkarıldı. 24-28. gebelik haftalarında 129 hastaya 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. IADPSG tanı kriterlerine uygun olarak GDM tanısı alan 48 gebe (çalışma grubu) ile GDM tanısı almayan (kontrol grubu) 81 gebeden 40 gebe bilgisayar tabanlı seçilerek plazma zonulin seviyeleri ELISA (sandwich-enzyme-linked immunosorbent assay method, with the human enzyme-linked immunosorbent assay kit) ile ölçüldü. Çalışma ve kontrol grubunun serum zonulin seviyeleri karşılaştırıldı.



Şekil 3. Çalışma akış şeması

3.2. Yöntemler

3.2.1. Serum Zonulin Düzeyi Tayini

Enzim Linked İmmunabsorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanılarak serum zonulin düzeyleri belirlendi (Elabscience, Catalog Number: E-EL-H5560, Wuhan, Hubei Province, China). Test içi ve testler arası varyasyon katsayıları <10%.

3.3. İstatistiksel Değerlendirmeler

Sürekli nicel değişkenler, ortalama ve standart sapma olarak, nitel değişkenler ise n, ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdelik değerler olarak ifade edilmiştir. Değişkenlere ait normalite testlerinde **Kolmogorov-Smirnov** ve **Shapiro-Wilk** testleri kullanılmıştır. Bağımsız değişkenlerden oluşan ve normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlere **Mann-Whitney Rank Sum Test** uygulanmıştır. Bağımsız gruplar ve bu gruplara bağlı farklı zaman dilimlerinin birbirleri ile karşılaştırılmalarında **Two-Way Repeated Measures ANOVA** testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlere ait; kesme noktası, duyarlılık (sensitivity), özgüllük (specificity) gibi değerlerin belirlenmesi için **ROC curve** analizi uygulanmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki düzeylerini belirlemek amacı ile **Spearman's rho Correlations Test** kullanılmıştır. $p < 0,05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir. Tüm veri analizleri IBM SPSS Statistics 21 paket programları ile yapılmıştır.

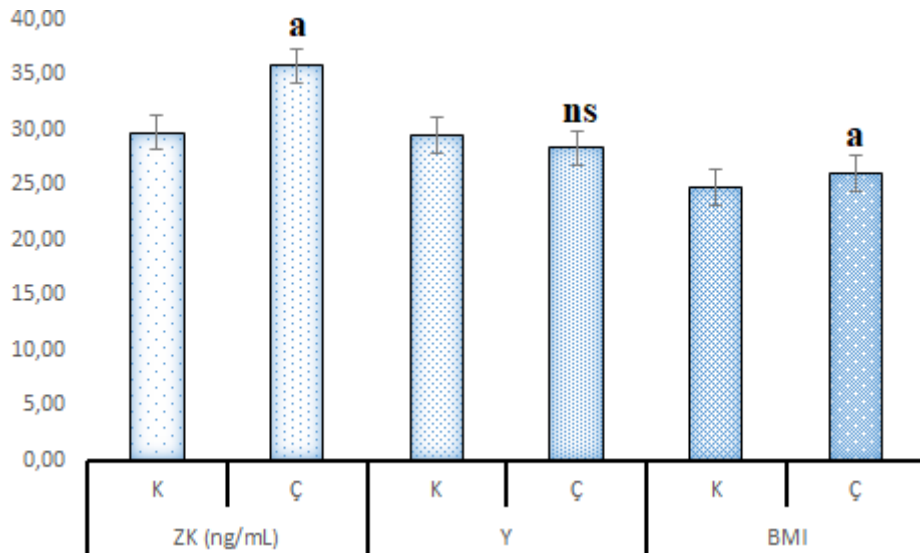
4. BULGULAR

Çalışmaya katılan gebelerde, çalışılan parametrelerin ortalama±standart (birim) sapma değerleri; yaş; 28,875±3,45(yıl), BMI; 25,45±2,59 (kg/m²), APKG; 90,3±9,3(mg/dL), OGTT 1.saat; 163,16±32,877(mg/dL), OGTT 2. saat; 123,53±24(mg/dL)'tür, ZK; 33,04±8,5(ng/ml)'tur. Gebelerin toplamda %60,2 si ilk gebelikleridir.

Çalışma (Ç: GDM +) ve kontrol (K: GDM-) grupları arasında, zonulin konsantrasyonu (ng/mL), yaş (yıl), BMI (kg/m²), APKG (mg/dL), OGTT 1.saat (mg/dL), OGTT 2.saat (mg/dL) değerlerinin ortalama±standart sapma değerleri tablo 1 ve şekil 4'te gösterilmiştir. Serum zonulin seviyeleri ile GDM arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p=0,01). Yaş ile GDM arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p=0,645). BMI (kg/m²) ile GDM arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur(p=0,032). Gravide ve parite açısından anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p=0,148). Çalışma ve kontrol grupları arasında APKG seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0,001).

Tablo 1. Çalışma ve kontrol gruplarının demografik ve laboratuvar özellikleri

Gruplar	Kontrol (GDM-)			Çalışma (GDM+)		
	N	Ortalama	Std. Sapma	N	Ortalama	Std. Sapma
ZK (ng/mL)	40	29,76	6,96	48	35,77	8,79
BMI	40	24,78	2,703	48	26,02	2,392
Yaş	40	29,475	4,426	48	28,375	2,284
APKG (mg/dl)	40	83,92	5,25	48	95,72	8,6
OGTT (1.Saat)	40	137,2	24,04	48	184,77	21,7
OGTT (2.Saat)	40	110,15	18,34	48	134,68	23,05



Şekil 4. Çalışma grubu (Ç) ve kontrol grubu (K) gruplarına ait ZK, Y, ve BMI seviyeleri. ^a ; kontrol ve çalışma arasında anlamlı fark var. ^{ns}; kontrol ve çalışma grupları arasında anlamlı fark yok.

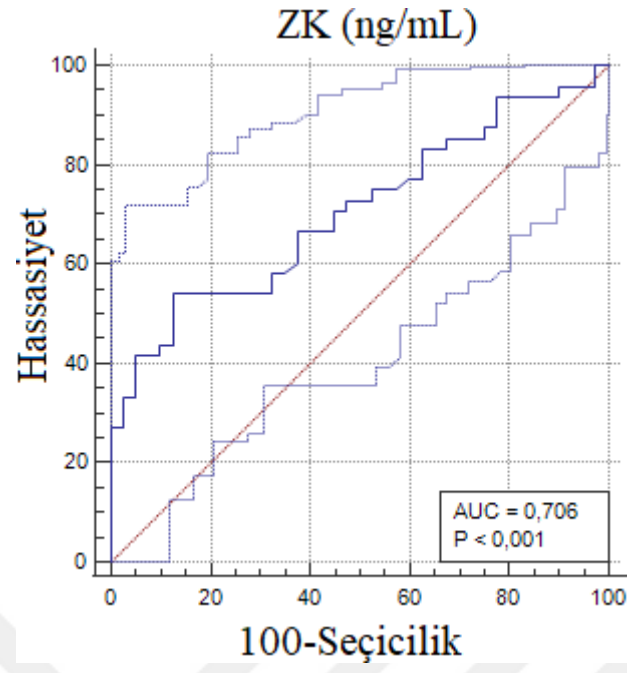
Yapılan korelasyon analizinde; serum zonulin konsantrasyonları ile OGTT 1.saat (mg/dL) arasında ileri düzeyde pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($p=0,009$, $r=0,278$). Serum zonulin konsantrasyonları ile diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma Gruplarına ait Korelasyon Analizleri

			Y	BMI	APKG	OGTT	OGTT
				(kg/m ²)	(mg/dL)	1.S.	2.S.
Spearman's	ZK	r	,048	,119	,150	,279**	,065
rho	(ng/mL)	p	,659	,269	,163	,009	,550

**; $p<0,001$ ZK ile karşılaştırıldığında anlamlı fark

Çalışmamızda, Youden Index, %54,17 duyarlılık (%95 GA: 39,2-68,6) ve %87,5 özgüllük (%95 GA: 73,2-95,8) ile gebeliğin 24-28. haftaları arası GDM'yi ön görmede serum zonulin konsantrasyonları için optimal eşik değeri $> 36,783$ (ng/mL) olarak belirlendi. ROC eğrisi (AUC) altındaki alan 0,706 idi (%95 GA: 0,6-0,799; Şekil 5).



Şekil 5 : GDM' yi ön görmede kullanılan serum zonulin konsantrasyonu için ROC eğrisi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Zonulin, bağırsak geçirgenliği için önerilen yeni bir dolaşım belirteçidir ve artan konsantrasyonları, GDM'li kadınlarda bağırsak geçirgenliğinin arttığını yansıtır. Mokka ve ark. ilk kez artmış erken gebelik serum zonulin konsantrasyonu ile GDM arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir, bu da zonulin'in GDM için olası bir prediktör olabileceği düşündürülebilir [16]. Mokka ve ark. yaptıkları çalışmada; 12.8 ± 2.5 haftalık gebelerden oluşmaktadır, erken gebelik haftalarında ölçülen serum zonulin konsantrasyonlarının, gebeliğin ortasında GDM gelişen kadınlarda daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, ROC eğrisi analizleri ve Youden indeksi kullanılarak, %88'lik bir duyarlılıkla (%95 güven aralığı (GA): 71– %100) ve %47 özgüllük (%95 GA: %33-58) ile gebelik ortası GDM'yi tahmin etmede, serum zonulin konsantrasyonları için optimal eşik değeri ≥ 43.3 ng/mL olduğunu rapor etmişlerdir [16]. Demir ve ark. GDM'de plazma zonulin düzeylerinin yükseldiğini belirtmişlerdir, çalışmalarında, GDM'li kadın grubunun 24-28 haftalık gebelerden oluştuğu, 20 ng/mL veya üzeri plazma zonulin seviyesinin, %98,8 duyarlılığa, %100 özgüllüğe, %98,8 pozitif prediktif değere (PPV) ve %100 negatif prediktif değere (NPV) sahip olduğunu, plazma zonulin konsantrasyonları ile OGTT 1.saat arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir ($p < 0,001$, $r = 0,568$) [2]. Yapılan çalışmalara benzer olarak [2,16] bizim çalışmamızda da GDM tanısı koyduğumuz gebelerde plazma zonulin düzeyleri yüksek bulundu, plazma zonulin seviyeleri ile OGTT 1.saat arasında ileri düzeyde pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($p = 0,009$, $r = 0,279$). Duyarlılık ve özgüllükteki bu farklılıklar, gebelik haftası, dışlama kriterlerinden dolayı oluşan farklılıklardan kaynaklanabilir. Her iki çalışmanın sonuçlarının klinik önemi, gestasyonel diyabet dahil olmak üzere gebelik komplikasyonları riskinde artışa katkı olarak gösterilebilir. Çalışmamızda, Youden Index, %54,17 duyarlılık (%95 GA: 39,2-68,6) ve %87,5 özgüllük (%95 GA: 73,2-95,8) ile gebeliğin 24-28 haftaları arası GDM'yi tahmin etmede serum zonulin konsantrasyonları için optimal eşik değeri $> 36,783$ (ng/mL) idi.

Obezite ve GDM için iyi bilinen risk faktörleri; diyet ve yaşam tarzıdır. Son zamanlarda üreme çağındaki kadınlarda obezite prevalansının yaklaşık %30 olduğu ve gebe kadınların nispeten büyük bir bölümünün GDM için yüksek risk altında olduğu akılda tutulmalıdır. Yapılan gözlemsel çalışmalara göre gebelik öncesi ve erken gebelikten itibaren sağlıklı diyet, BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ olması, günlük > 30 dk üzeri egzersiz ve sigaradan kaçınarak GDM'nin yaklaşık %45 olarak önlenileceği gösterilmiştir [107]. Buda GDM ye bağlı kısa ve uzun dönem komplikasyonlardan kaçınabilme imkânı sunmaktadır. Ayrıca ölçüm sonucu yaşam tarzı değişiklikleri açısından gebeler için yönlendirici olabilir.

Diyet bileşenlerinin, son zamanlarda yapılan çalışmalarda serum zonulin konsantrasyonları ile ilişkisi olduğu görülmüştür [9]. Rafine nişastalar, şeker, doymuş ve trans yağ asitleri bakımından zengin; meyve, sebze ve kepekli tahıllardan elde edilen doğal antioksidanlar, lif ve omega-3 yağ asitleri bakımından fakir diyet büyük ihtimalle aşırı derecede artmış proinflamatuvar ve azalmış antiinflamatuvar sitokinlerle ilişkilidir [108]. Diyet alışkanlıklarındaki bu durumun oluşturduğu kronik inflamasyon; metabolik sendrom, obezite, KVK, Tip2DM ve kanser oluşumunda merkezi rol almaktadır [109,110]. Zonulin seviyelerinin; inflamasyon, insülin direnci, açlık kan glukoz düzeyleri ve metabolik sendrom riskini arttırdığı görülmüştür [7,8,111]. Mokka ve ark. aşırı kilolu hamile kadınlarda metabolik endotoksemi, inflamasyon, glukoz ve lipid metabolizması ile serum zonulin konsantrasyonları arasında ilişkisini göstermiştir [111]. Zonulinin metabolik reaksiyonları indüklemesi hem anne hem de fetüsü olumsuz yönde etkilemektedir. Bağırsak bariyerinin desteklenmesi ve diyet bileşimini düzenlenmesiyle metabolik etkilere bağlı olumsuz sonuçlardan kaçınılabılır [112]. Diyet bileşiminin içeriği; yüksek lifli [113], düşük glisemik yük ve index [39], antiinflamatuvar [114] ve antioksidan [115] etkileri olan Akdeniz tarzı diyet alışkanlıkları ile bu durum sağlanabilir [115]. Yapılan bir çalışmada aşırı kilolu gebelerde, bağırsak mikrobiyotasının bileşimine ve çeşitliliğine etki eden; bir takım vitamin, mineral, omega-3, lif alımı ile plazma zonulin konsantrasyonları arasındaki ilişki gösterilmiştir [9].

Sonuç olarak; bu bir pilot çalışmadır. Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Birincisi, GDM olan ve GDM olmayan gruplardaki hasta sayısının yetersizliği; ikincisi, zonulin dışındaki ek bağırsak geçirgenliği işlev bozukluğu belirteçlerinin ölçülmemiş olmasıdır. Üçüncüsü diyet alışkanlıklarının kayıt altına alınmamış olmasıdır.

Çalışmamızın ana bulgusu, plazma zonulin düzeyleri ile GDM arasında pozitif bir korelasyon olmasıdır. Bu bulgularımız literatür ile uyumludur [16,2]. Bu nedenle artan zonulin konsantrasyonları, muhtemelen GDM patofizyolojisinde potansiyel bir role sahiptir [112]. Zonulin düzeyleri sadece bağırsak geçirgenliğini yansıtmakla kalmaz aynı zamanda GDM'de inflamasyona sekonder bir reaksiyonu da yansıtabilir [8,112].

Çalışmamızda tek bir kan örneğinden ölçülen serum zonulin konsantrasyonunun özellikle büyük popülasyonlarda glukoz metabolizması için non invazive biomarker olarak kullanılabileceği önerilmektedir. Bununla birlikte yalnızca GDM açısından yüksek risk grubunda olan gebelerin taranması mantıklı olabilir. Görüldüğü gibi plazma zonulin

konsantrasyonu GDM'yi ön görme ve GDM komplikasyonlarından korunması açısından faydalı olabilecek iyi bir non invaziv biomarkır olarak kullanılabilir

Yapılan çalışmalarda keşfedilen bazı yeni non invaziv biyomarkırlar, GDM riskinin erken belirlenmesi açısından umut vericidir. Yeni çalışmalarda elde edilen bu bilgilerle gebe popülasyonun GDM açısından efektif taranması mümkün olabilecektir. Bu bilgiler gerek yaşam tarzı değişiklikleri gerekse GDM komplikasyonlarından korunmak için geliştirilecek stratejilere ışık tutacaktır.

Bulgularımız GDM patogenezinde zonulinin rolünü belirlemek için daha büyük ölçekli randomize çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.



6. KAYNAKÇA

1. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, De Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN (2007) Summary and recommendations of the fifth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes care* 30 (Supplement 2):S251-S260
2. Demir E, Ozkan H, Seckin KD, Sahtiyancı B, Demir B, Tabak O, Kumbasar A, Uzun H (2019) Plasma Zonulin Levels as a Non-Invasive Biomarker of Intestinal Permeability in Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Biomolecules* 9 (1). doi:10.3390/biom9010024
3. Diabetes IAo, care PSGCPJD (2010) International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *33* (3):676-682
4. Magon N, Chauhan M (2014) Diagnosing GDM: Role of simple, cost effective, and sensitive DIPSI test. *The Journal of Obstetrics Gynecology of India* 64 (4):299-300
5. Organisation. WH (2013) Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycemia First Detected in Pregnancy.
6. Fasano A (2011) Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiological reviews*
7. Moreira APB, Texeira TFS, Ferreira AB, Peluzio MdCG, Alfenas RdCG (2012) Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *British Journal of Nutrition* 108 (5):801-809
8. Zhang D, Zhang L, Zheng Y, Yue F, Russell R, Zeng YJDr, practice c (2014) Circulating zonulin levels in newly diagnosed Chinese type 2 diabetes patients. *106* (2):312-318
9. Morkkala K, R yti  H, Munukka E, Pietil  S, Ekblad U, Rönnemaa T, Eerola E, Laiho A, Laitinen K (2016) Gut microbiota richness and composition and dietary intake of overweight pregnant women are related to serum zonulin concentration, a marker for intestinal permeability. *The Journal of nutrition* 146 (9):1694-1700
10. Demir E, Ozkan H, Seckin KD, Sahtiyancı B, Demir B, Tabak O, Kumbasar A, Uzun H (2019) Plasma zonulin levels as a non-invasive biomarker of intestinal permeability in women with gestational diabetes mellitus. *Biomolecules* 9 (1):24
11. Carrington ER, Shuman CR, Reardon HS (1957) Evaluation of the prediabetic state during pregnancy. *Obstetrics Gynecology* 9 (6):664-669
12. O'SULLIVAN JB, CM M (1964) Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 13:278-285

13. Hadden D (2008) Prediabetes and the big baby 1. *Diabetic medicine* 25 (1):1-10
14. Metzger BE, Coustan DR, Committee O (1998) Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes care* 21:B161
15. Omori Y, Jovanovic LJDC (2005) Proposal for the reconsideration of the definition of gestational diabetes. 28 (10):2592-2593
16. Mokkalá K, Tertti K, Rönnemaa T, Vahlberg T, Laitinen K (2017) Evaluation of serum zonulin for use as an early predictor for gestational diabetes. *Nutrition & diabetes* 7 (3):e253. doi:10.1038/nutd.2017.9
17. Jensen DM, Damm P, Sørensen B, Mølsted-Pedersen L, Westergaard J, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H (2003) Proposed diagnostic thresholds for gestational diabetes mellitus according to a 75-g oral glucose tolerance test. Maternal and perinatal outcomes in 3260 Danish women. *Diabetic medicine* 20 (1):51-57
18. Persson B, Hanson U (1998) Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes care* 21:B79
19. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, Schmidt L, Damm PJTJoCE, *Metabolism* (2009) Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. 94 (7):2464-2470
20. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, Damm PJDC (2008) High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. 31 (2):340-346
21. Zhu Y, Zhang CJCDr (2016) Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective. 16 (1):1-11
22. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SCJAjoo, *gynecology* (1999) Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. 180 (4):903-916
23. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm PJNrDp (2019) Gestational diabetes mellitus. 5 (1):1-19
24. Aktün HL, Uyan D, Yorgunlar B, Acet M (2015) Gestational diabetes mellitus screening and outcomes. *Journal of the Turkish German Gynecological Association* 16 (1):25

25. Aydın M, Gürel A, Çelik C, Tülübaş F, Abalı R, Yılmaz A (2013) Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde gestasyonel diyabetes mellitus prevalansı. *Yeni Tıp Dergisi* 30 (3):252-254
26. Buchanan TAJTjoce, *metabolism* (2001) Pancreatic B-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. 86 (3):989-993
27. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, Hu FB, Kahn CR, Raz I, Shulman GIJNrDp (2015) Type 2 diabetes mellitus. 1 (1):1-22
28. Friedman JE, Ishizuka T, Shao J, Huston L, Highman T, Catalano PJD (1999) Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. 48 (9):1807-1814
29. McIntyre HDJDc (2018) Discovery, Knowledge, and Action—Diabetes in Pregnancy Across the Translational Spectrum: The 2016 Norbert Freinkel Award Lecture. 41 (2):227-232
30. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BMJS (1996) IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α -and obesity-induced insulin resistance. 271 (5249):665-670
31. Kirwan JP, Varastehpour A, Jing M, Presley L, Shao J, Friedman JE, Catalano PMJTJoCE, *Metabolism* (2004) Reversal of insulin resistance postpartum is linked to enhanced skeletal muscle insulin signaling. 89 (9):4678-4684
32. Kirwan JP, Varastehpour A, Jing M, Presley L, Shao J, Friedman JE, Catalano PM (2004) Reversal of insulin resistance postpartum is linked to enhanced skeletal muscle insulin signaling. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 89 (9):4678-4684
33. Metzger BE, Coustan DR, Trimble ERJCCc (2019) Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. 65 (7):937-938
34. Plasencia W, Garcia R, Pereira S, Akolekar R, Nicolaides KH (2011) Criteria for screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus in the first trimester of pregnancy. *Fetal diagnosis therapy* 30 (2):108-115
35. Carr DB, Gabbe S (1998) Gestational diabetes: detection, management, and implications. *Clinical Diabetes* 16 (1):4-12
36. Kuhl C, Hoist J (1976) Plasma glucagon and the insulin: glucagon ratio in gestational diabetes. *Diabetes* 25 (1):16-23
37. Cheung NW, Byth K (2003) Population health significance of gestational diabetes. *Diabetes care* 26 (7):2005-2009
38. Damm P (2009) Future risk of diabetes in mother and child after gestational diabetes mellitus. *International Journal of Gynecology Obstetrics* 104:S25-S26

39. Vasto S, Scapagnini G, Rizzo C, Monastero R, Marchese A, Caruso C (2012) Mediterranean diet and longevity in Sicily: survey in a Sicani Mountains population. *Rejuvenation research* 15 (2):184-188
40. Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, Glumer C, Jørgensen T, Borch-Johnsen K, Hornnes P, Pedersen O, Damm P (2005) The prevalence of the metabolic syndrome in a Danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 90 (7):4004-4010
41. Retnakaran R, Shah BR (2017) Role of type 2 diabetes in determining retinal, renal, and cardiovascular outcomes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 40 (1):101-108
42. Harder T, Aerts L, Franke K, Van Bree R, Van Assche FA, Plagemann A (2001) Pancreatic islet transplantation in diabetic pregnant rats prevents acquired malformation of the ventromedial hypothalamic nucleus in their offspring. *Neuroscience letters* 299 (1-2):85-88
43. Aerts L, Van Assche FA (2006) Animal evidence for the transgenerational development of diabetes mellitus. *The international journal of biochemistry cell biology* 38 (5-6):894-903
44. McIntyre HD, Colagiuri S, Roglic G, Hod M (2015) Diagnosis of GDM: a suggested consensus. *Best practice research clinical obstetrics gynaecology* 29 (2):194-205
45. Metzger BE LL, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U et al (2008) Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 358 (19):1991-2002
46. Ozgu-Erdinc AS, Yilmaz S, Yeral MI, Seekin KD, Erkaya S, Danisman AN (2015) Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester: comparison of C-reactive protein, fasting plasma glucose, insulin and insulin sensitivity indices. *The Journal of Maternal-Fetal Neonatal Medicine* 28 (16):1957-1962
47. Gillman MW, Oakey H, Baghurst PA, Volkmer RE, Robinson JS, Crowther CA (2010) Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on obesity in the next generation. *Diabetes Care* 33 (5):964-968. doi:10.2337/dc09-1810
48. Landon MB, Rice MM, Varner MW, Casey BM, Reddy UM, Wapner RJ, Rouse DJ, Biggio JR, Jr., Thorp JM, Chien EK, Saade G, Peaceman AM, Blackwell SC, VanDorsten JP (2015) Mild gestational diabetes mellitus and long-term child health. *Diabetes Care* 38 (3):445-452. doi:10.2337/dc14-2159
49. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus (2018). *Obstetrics and gynecology* 131 (2):e49-e64. doi:10.1097/aog.0000000000002501

50. Houshmand A, Jensen DM, Mathiesen ER, Damm P (2013) Evolution of diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 92 (7):739-745
51. Association AD (2020) 14. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes care* 43 (Suppl 1):S183-S192
52. Lee KW, Ching SM, Ramachandran V, Yee A, Hoo FK, Chia YC, Wan Sulaiman WA, Suppiah S, Mohamed MH, Veettil SK (2018) Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis. *BMC pregnancy childbirth* 18 (1):1-20
53. Dirar AM, Doupis J (2017) Gestational diabetes from A to Z. *World journal of diabetes* 8 (12):489
54. Van Leeuwen M, Opmeer B, Zweers E, Van Ballegooie E, Ter Brugge H, De Valk H, Visser G, Mol B (2010) Estimating the risk of gestational diabetes mellitus: a clinical prediction model based on patient characteristics and medical history. *BJOG: An International Journal of Obstetrics Gynaecology* 117 (1):69-75
55. Nanda S, Savvidou M, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH (2011) Prediction of gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks. *Prenatal diagnosis* 31 (2):135-141
56. Savvidou M, Nelson SM, Makgoba M, Messow C-M, Sattar N, Nicolaides K (2010) First-trimester prediction of gestational diabetes mellitus: examining the potential of combining maternal characteristics and laboratory measures. *Diabetes* 59 (12):3017-3022
57. Shah A, Stotland NE, Cheng YW, Ramos GA, Caughey AB (2011) The association between body mass index and gestational diabetes mellitus varies by race/ethnicity. *American journal of perinatology* 28 (07):515-520
58. Griffin M, Coffey M, Johnson H, Scanlon P, Foley M, Stronge J, O'Meara N, Firth R (2000) Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabetic Medicine* 17 (1):26-32
59. Agarwal MM (2016) Gestational diabetes mellitus: Screening with fasting plasma glucose. *World journal of diabetes* 7 (14):279
60. Bhattacharya SM (2004) Fasting or two-hour postprandial plasma glucose levels in early months of pregnancy as screening tools for gestational diabetes mellitus developing in later months of pregnancy. *Journal of Obstetrics Gynaecology Research* 30 (4):333-336
61. Riskin-Mashiah S, Younes G, Damti A, Auslender R (2009) First-trimester fasting hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes care* 32 (9):1639-1643

62. Ozgu-Erdinc AS, Sert UY, Kansu-Celik H, Moraloglu Tekin O, Engin-Ustun Y (2019) Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester by fasting plasma glucose which cutoff is better? *Archives of Physiology Biochemistry* 1-5
63. Li P, Lin S, Li L, Cui J, Zhou S, Fan J (2019) First-trimester fasting plasma glucose as a predictor of gestational diabetes mellitus and the association with adverse pregnancy outcomes. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 35 (1):95
64. Kansu-Celik H, Ozgu-Erdinc AS, Kisa B, Findik RB, Yilmaz C, Tasci Y (2019) Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester: comparison of maternal fetuin-A, N-terminal proatrial natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and fasting glucose levels. *Archives of endocrinology metabolism* 63:121-127
65. Huhn EA, Rossi SW, Hoesli I, Göbl CS (2018) Controversies in screening and diagnostic criteria for gestational diabetes in early and late pregnancy. *Frontiers in endocrinology*:696
66. Kansu-Celik H, Ozgu-Erdinc AS, Kisa B, Eldem S, Hancerliogullari N, Engin-Ustun Y (2021) Maternal serum glycosylated hemoglobin and fasting plasma glucose predicts gestational diabetes at the first trimester in Turkish women with a low-risk pregnancy and its relationship with fetal birth weight; a retrospective cohort study. *The Journal of Maternal-Fetal Neonatal Medicine* 34 (12):1970-1977
67. Yang X, Quan X, Lan Y, Ye J, Wei Q, Yin X, Fan F, Xing H (2017) Serum chemerin level during the first trimester of pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology* 33 (10):770-773
68. Ravnsborg T, Andersen LLT, Trabjerg ND, Rasmussen LM, Jensen DM, Overgaard M (2016) First-trimester multimarker prediction of gestational diabetes mellitus using targeted mass spectrometry. *Diabetologia* 59 (5):970-979
69. Nevalainen J, Sairanen M, Appelblom H, Gissler M, Timonen S, Ryyänen M (2016) First-trimester maternal serum amino acids and acylcarnitines are significant predictors of gestational diabetes. *The review of diabetic studies: RDS* 13 (4):236
70. Powe CE (2017) Early pregnancy biochemical predictors of gestational diabetes mellitus. *Current diabetes reports* 17 (2):1-10
71. Donovan BM, Nidey NL, Jasper EA, Robinson JG, Bao W, Saftlas AF, Ryckman KK (2018) First trimester prenatal screening biomarkers and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PloS one* 13 (7):e0201319
72. Yoffe L, Polsky A, Gilam A, Raff C, Mecacci F, Ognibene A, Crispi F, Gratacós E, Kanety H, Mazaki-Tovi S (2019) Early diagnosis of gestational diabetes mellitus using circulating microRNAs. *European journal of endocrinology* 181 (5):565-577

73. Wang C, Lin L, Su R, Zhu W, Wei Y, Yan J, Feng H, Li B, Li S, Yang H (2018) Hemoglobin levels during the first trimester of pregnancy are associated with the risk of gestational diabetes mellitus, pre-eclampsia and preterm birth in Chinese women: a retrospective study. *BMC pregnancy childbirth* 18 (1):1-11
74. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH (2018) The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences* 19 (11):3342
75. Diabetes IAo, Panel PSGC (2010) International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes care* 33 (3):676-682
76. Gupta Y, Kalra B, Baruah MP, Singla R, Kalra S (2015) Updated guidelines on screening for gestational diabetes. *International journal of women's health* 7:539
77. Yang H-x (2012) Diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus (WS 331-2011). *Chinese medical journal* 125 (7):1212-1213
78. Nankervis A, McIntyre H, Moses R, Ross G, Callaway L, Porter C, Jeffries W, Boorman C, De Vries B, McElduff A (2014) ADIPS consensus guidelines for the testing and diagnosis of gestational diabetes mellitus in Australia. Modified June
79. Kuo C-H, Li H-Y (2019) Diagnostic strategies for gestational diabetes mellitus: review of current evidence. *Current Diabetes Reports* 19 (12):1-10
80. Li-zhen L, Yun X, Xiao-Dong Z, Shu-bin H, Zi-lian W, Adrian Sandra D, Bin L (2019) Evaluation of guidelines on the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus: systematic review. *BMJ Open* 9 (5):e023014. doi:10.1136/bmjopen-2018-023014
81. McIntyre HD, Colagiuri S, Roglic G, Hod M (2015) Diagnosis of GDM: a suggested consensus. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 29 (2):194-205. doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.04.022
82. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, Yogeve Y (2013) Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 98 (11):4227-4249. doi:10.1210/jc.2013-2465
83. World Health O (2013) Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. World Health Organization, Geneva
84. Sturgeon C, Fasano A (2016) Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers* 4 (4):e1251384. doi:10.1080/21688370.2016.1251384
85. Fasano A (2012) Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1258 (1):25

86. Fasano A (2008) Physiological, pathological, and therapeutic implications of zonulin-mediated intestinal barrier modulation: living life on the edge of the wall. *The American journal of pathology* 173 (5):1243-1252
87. Fasano A (2012) Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clinical Gastroenterology Hepatology* 10 (10):1096-1100
88. Visser J, Rozing J, Sapone A, Lammers K, Fasano A (2009) Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity celiac disease and type 1 diabetes paradigms. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1165:195
89. Lamprecht M, Frauwallner A (2012) Exercise, intestinal barrier dysfunction and probiotic supplementation. *Acute topics in sport nutrition* 59:47-56
90. Arrieta M-C, Bistriz L, Meddings J (2006) Alterations in intestinal permeability. *Gut* 55 (10):1512-1520
91. Mielants H, De Vos M, Goemaere S, Schelstraete K, Cuvelier C, Goethals K, Maertens M, Ackerman C, Veys E (1991) Intestinal mucosal permeability in inflammatory rheumatic diseases. II. Role of disease. *The Journal of rheumatology* 18 (3):394-400
92. Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Grazia Clemente M, Sapone ATA, Thakar M, Iacono G, Carroccio A, D'Agate C, Not T (2006) Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scandinavian journal of gastroenterology* 41 (4):408-419
93. Hollon J, Puppa EL, Greenwald B, Goldberg E, Guerrerio A, Fasano A (2015) Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients* 7 (3):1565-1576
94. Camilleri M, Gorman H (2007) Intestinal permeability and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology Motility* 19 (7):545-552
95. Yacyshyn B, Meddings J, Sadowski D, Bowen-Yacyshyn MBJDd, sciences (1996) Multiple sclerosis patients have peripheral blood CD45RO+ B cells and increased intestinal permeability. *Digestive diseases sciences* 41 (12):2493-2498
96. Mooradian A, Morley JE, Levine A, Prigge W, Gebhard R (1986) Abnormal intestinal permeability to sugars in diabetes mellitus. *Diabetologia* 29 (4):221-224
97. Tsukita S, Katsuno T, Yamazaki Y, Umeda K, Tamura A, Tsukita S (2009) Roles of ZO-1 and ZO-2 in establishment of the belt-like adherens and tight junctions with paracellular permselective barrier function. *Ann N Y Acad Sci* 1165:44-52. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04056.x

98. Umeda K, Matsui T, Nakayama M, Furuse K, Sasaki H, Furuse M, Tsukita S (2004) Establishment and characterization of cultured epithelial cells lacking expression of ZO-1. *Journal of Biological Chemistry* 279 (43):44785-44794
99. Lee SH (2015) Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases. *Intestinal research* 13 (1):11
100. Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S, Shea-Donohue T, Netzel-Arnett S, Buzza MS, Antalis TM, Vogel SN, Zhao A, Yang S, Arrietta MC, Meddings JB, Fasano A (2009) Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106 (39):16799-16804. doi:10.1073/pnas.0906773106
101. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A (2000) Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *Journal of cell science* 113 Pt 24:4435-4440. doi:10.1242/jcs.113.24.4435
102. Fasano A, Baudry B, Pumphlin DW, Wasserman SS, Tall BD, Ketley JM, Kaper JB (1991) *Vibrio cholerae* produces a second enterotoxin, which affects intestinal tight junctions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88 (12):5242-5246. doi:10.1073/pnas.88.12.5242
103. Gutteridge JM (1987) The antioxidant activity of haptoglobin towards haemoglobin-stimulated lipid peroxidation. *Biochimica et biophysica acta* 917 (2):219-223. doi:10.1016/0005-2760(87)90125-1
104. Langlois MR, Delanghe JR (1996) Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans. *Clinical chemistry* 42 (10):1589-1600
105. Cenac N, Chin AC, Garcia-Villar R, Salvador-Cartier C, Ferrier L, Vergnolle N, Buret AG, Fioramonti J, Bueno L (2004) PAR2 activation alters colonic paracellular permeability in mice via IFN- γ -dependent and-independent pathways. *The Journal of physiology* 558 (3):913-925
106. Fasano A, Fiorentini C, Donelli G, Uzzau S, Kaper JB, Margaretten K, Ding X, Guandalini S, Comstock L, Goldblum SE (1995) Zonula occludens toxin modulates tight junctions through protein kinase C-dependent actin reorganization, in vitro. *The Journal of clinical investigation* 96 (2):710-720
107. Zhang C, Tobias DK, Chavarro JE, Bao W, Wang D, Ley SH, Hu FB (2014) Adherence to healthy lifestyle and risk of gestational diabetes mellitus: prospective cohort study. *Bmj* 349

108. Casas R, Sacanella E, Estruch R (2014) The immune protective effect of the Mediterranean diet against chronic low-grade inflammatory diseases. *Endocrine, Metabolic Immune Disorders-Drug Targets* 14 (4):245-254
109. Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Nöthlings U (2013) Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutrition reviews* 71 (8):511-527
110. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K (2006) The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 48 (4):677-685
111. Morkkala K, Pellonperä O, Röytiö H, Pussinen P, Rönnemaa T, Laitinen K (2017) Increased intestinal permeability, measured by serum zonulin, is associated with metabolic risk markers in overweight pregnant women. *Metabolism* 69:43-50
112. Żak-Gołąb A, Kocełak P, Aptekorz M, Zientara M, Juszczyk Ł, Martirosian G, Chudek J, Olszanecka-Glinianowicz M (2013) Gut microbiota, microinflammation, metabolic profile, and zonulin concentration in obese and normal weight subjects. *International journal of endocrinology* 2013
113. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Basora-Gallissá J, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI, Fiol M, Gómez-Gracia E, Lopez-Sabater MC, Escoda R (2009) Effects of dietary fibre intake on risk factors for cardiovascular disease in subjects at high risk. *Journal of Epidemiology Community Health* 63 (7):582-588
114. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, Fiol M, Gómez-Gracia E, López-Sabater MC, Vinyoles EJAoim (2006) Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *145 (1):1-11*
115. Visioli F, Grande S, Bogani P, Galli C (2004) The role of antioxidants in the Mediterranean diets: focus on cancer. *European Journal of Cancer Prevention* 13 (4):337-343

7. ETİK KURUL RAPORU (20.08.2020 Tarihli)

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Barsakta, Hücreler Arası Geçişi Düzenlemek İçin Tight Junctionları (Sıkı Kavşakları) Modüle Eden Zonulin Seviyelerinin Erken Gebelik Haftalarında Plazma Seviyelerinin Gestasyonel Diabetes Melitiusu Ön Görmede Etkisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Celal CENGİZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Araştırma Görevlisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Sayfa 1

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No: 626	Tarih: 20/08/2020				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Tibbi Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet Kemal ÖZDEMİR	Elektrik ve Elektronik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACIHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Neriman İpek KIRMIZI	Tibbi Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma

7. ETİK KURUL RAPORU (10.03.2022 Tarihli Tez Başlığı Değişirme)

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Sayı : E-10840098-772.02-1746

12/03/2022

Konu: Etik Kurulu Kararı

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Eski Başlık: Barsakta, Hücreler Arası Geçiş Düzenlemek İçin Tight Junctionları (Sıkı Kavşakları) Modüle Eden Zonulin Seviyelerinin Erken Gebelik Haftalarında Plazma Seviyelerinin Gestasyonel Diabetes Mellitusu Ön Görmede Etkisi Yeni Başlık: Erken Gebelik Haftalarında Ölçülen Plazma Zonulin Seviyelerinin Gestasyonel Diabetes Mellitusu Öngörmedeki Etkisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Celal CENGİZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Evrığımızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden EB2EEE20X3 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

Sa



İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞİŞİK LİKLER	DiĞER:	1: Çalışma adının “Erken Gebelik Haftalarında Ölçülen Plazma Zonulin Seviyelerinin Gestasyonel Diabetes Mellitusu Öngörmedeki Etkisi” olarak değiştirilmesi isteği.				
Karar Bilgileri	Karar No:237	Tarih: 10/03/2022				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “ oybirliği ” ile karar verilmiştir.					

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrakımızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden EB2EEE20X3 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Doç. Dr. Mehmet Kemal ÖZDEMİR	Elektrik ve Elektronik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACİHAŞANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Dr. Öğr. Üyesi Neriman İpek KIRMIZI	Tıbbi Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur

* :Toplantıda Bulunma

Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sekreteri
Bilge KAYA

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrakımızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden EB2EEE20X3 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

8. ÖZGEÇMİŞ

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzman		
Yüksek Lisans	Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fak.	2015
Lisans		
Lise	Batman Gazi Lisesi	2005-2006

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
1.Zorunlu görev	Batman Sason Devlet Hast.	2017-2018
2.Zorunlu görev	Batman Kadın Doğum Çocuk Hast. Hastanesi	2017-2018
3.Uzmanlık Eğitimi	Adıyaman Eğitim Araşt.Hastanesi	2016-2017

Yabancı Dil Düzeyi	Okuma Anlama	Konuşma	Yazma
Orta	İyi	Orta-zayıf	Orta-zayıf

Yabancı Dil Sınav Notu								
KPDS	YDS	IELTS	TOEFLIBT	TOEFLPBT	TOEFLCBT	FCE	CAE	CPE
	51,25							

**Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır.

Kısaltmalar; KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; YDS: Yabancı Dil Bilgisi Seviye Tespit Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFLIBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a

Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			
(Diğer)Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanım becerisi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz

