T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GESTASYONEL DİABETES MELLİTUSTA VANİN-1 DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Feray GÜLEÇ ÇİÇEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GESTASYONEL DİABETES MELLİTUSTA VANİN-1 DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Feray GÜLEÇ ÇİÇEK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Esra TAMBURACI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, emek ve destekleriyle yanımda olan herkese gönülden teşekkür ederim.

Öncelikle, mesleki yolculuğumun her anında yanımda olan, sabırla ve sevgiyle beni destekleyen, zor zamanlarımda güç veren sevgili eşim Op. Dr. Mehmet Serhat ÇİÇEK'e; fedakârlıklarını hiçbir zaman unutamayacağım, hayatım boyunca her kararımda arkamda dimdik duran, koşulsuz sevgileriyle beni her zaman cesaretlendiren canım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince bilgi birikimi, tecrübesi ve yol göstericiliğiyle akademik gelişimime büyük katkıda bulunan, bilimsel bakış açımı şekillendiren değerli tez danışmanım sayın Doç. Dr. Esra TAMBURACI 'ya; mesleki rehberliğini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bana yalnızca bir hekim değil, etik değerlere bağlı bir insan olmanın da önemini gösteren kıymetli hocalarım Prof. Dr. Burak KARADAĞ, Op.Dr. Özgür ÖZDEMİR, Doç.Dr. Metin KABA, Doç. Dr.Bekir Sıtkı İSENLİK, Prof.Dr. Hasan Ali İNAL 'a ve tüm klinik eğitim kadromuza sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım boyunca her türlü cerrahi vaka, teknik ve klinik konuları bize yüksek standartlar ile öğreten hekimlik hayatım boyunca gerek cerrahi ve klinik beceriler gerekse hasta ve hekim ilişkileri konusunda örnek alacağım saygıdeğer hocalarım Prof.Dr. Işın ÜREYEN ve Doç.Dr.Tayfun TOPTAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Perinatoloji kliniğindeki tüm bilge ve deneyimlerini bize esirgemeden aktaran sayın Doç.Dr.And YAVUZ ve Op.Dr.Hasan Berkan SAYAL hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez süreci boyunca desteklerini esirgemeyen sayın hocam Doç.Dr.Hamit Yaşar ELLİDAĞ 'a ve tüm biyokimya ekibine sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dört yıl boyunca her anı birlikte geçirdiğimiz, her şeyin üstesinden beraber geldiğimiz ve birbirimizden çok şey öğrendiğimiz eş kıdemlerim ; gerek yoğun nöbetlerde gerekse klinik dışı hayatın farklı alanlarında gösterdikleri destek, dostluk ve dayanışma bu zorlu süreci benim için daha anlamlı ve katlanabilir hale getirmiştir. Birlikte geçirdiğimiz bu yıllar boyunca sadece cerrahi becerilerimizi değil; sabrı, ekip ruhunu, hekimlik etiğini en önemlisi de her şeye rağmen vazgeçilmez dostluğu

birbirimizden öğrenme fırsatı bulduğumuz sayın eş kıdemlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, ameliyathanede sorumlulukları birlikte üstlendiğimiz ve mesleki bilgi birikimimizi karşılıklı olarak paylaştığımız ,tüm bu zorlu yolculuğun her anını paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma gönülden minnettarım.

Ödenek talebimizin değerlendirilmesi ve karşılanması sürecinde göstermiş oldukları destek ve katkılarından dolayı T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi yönetimine ve ilgili birimlerine teşekkür ederim.

Bu sürecin her anı, kıymetli insanların emeğiyle şekillendi. Hepinize içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Feray GÜLEÇ ÇİÇEK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR v
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Diabetes Mellitus 3
2.2. Gebelik ve Diyabet 4
2.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus 6
2.3.1. Tanım ve Prevalans 6
2.3.2. Tarihçe 7
2.3.3. Gestasyonel Diabetes Mellitusun Gebelik Üzerine Etkileri 8
2.3.4 Epidemiyolojisi 11
2.3.5. Patofizyolojisi 13
2.3.6. Gestasyonel Diyabetin Risk Faktörleri 14
2.3.7. Gestasyonel Diyabet Tanısı 15
2.3.8. Tarama 18
2.3.9. Takip 21
2.3.10. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Komplikasyonları 23
2.3.11 Tedavisi 32
2.3.12. Doğum 37
2.3.13. Pospartum Takip 38
2.4. VANİN-1 39
3. GEREÇ VE YÖNTEM 42

3.1. Araştırmanın Modeli 42
3.2. Çalışma Grubu 43
3.3. Veri Toplama Süreci 43
3.3.1. Vanin-1 Yöntemi 44
3.4. Veri Analizi 45
3.5. Araştırmanın Hipotezleri 45
3.6. Araştırmanın Birincil ve İkincil Sonuç Değişkenleri 45
3.7. Araştırmanın Sınırlılıkları 45
3.8. Araştırmanın Varsayımları 46
4. BULGULAR 47
5. TARTIŞMA 59
6. SONUÇLAR 62
Öneriler 63
7. KAYNAKLAR 64

KISALTMALAR

AC: Abdominal Circumference (Abdominal Çevre)

ACOG: Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Cemiyeti

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

AFI: Amniotic Fluid Index (Amniyotik Sıvı İndeksi)

ALT: Alanine Aminotransferase (Alanin Aminotransferaz)

APGAR: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration (Doğum Sonrası Klinik Skoru)

AST: Aspartate Aminotransferase (Aspartat Aminotransferaz)

BMI: Body Mass Index (Beden Kitle İndeksi)

BPD: Biparietal Diameter (Biparyetal Çap)

BUN: Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Azotu)

CRP: C-Reactive Protein (C-Reaktif Protein)

DM: Diabetes Mellitus

FL: Femur Length (Femur Uzunluğu)

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

HbA1c: Hemoglobin A1c

HAPO: Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonucu Çalışması

Hct: Hematokrit

Hgb: Hemoglobin

IADPSG: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Koleji

INR: International Normalized Ratio

NICU: Neonatal Intensive Care Unit (Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi)

NSD: Normal Spontan Doğum

OGTT: Oral Glucose Tolerance Test (Oral Glikoz Tolerans Testi)

TFA: Total Fetal Ağırlık

TIT: Tam İdrar Tetkiki

USG: Ultrasonografi

Vanin-1: Vasküler Noninflamatuvar Molekül-1

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Risk Kategorileri Esas Alınarak Uygulanan Tarama Şablonu 19
Tablo 2.2. GDM Tanısı İçin IADPSG ve ADA Tarafından Kabul Gören Pozitif İki Saatlik 75 Gram OGTT Testi Kriterleri 20
Tablo 4.1. Sürekli Değişkenler İçin Normallik Testi Bulguları 47
Tablo 4.2. Kontrol Grubu İçin Tanımlayıcı İstatistikler (Min–Maks–Ort–SS) 49
Tablo 4.3. Kontrol Grubundaki Katılımcıların Gebelik ve Doğuma İlişkin Kategorik Özelliklerinin Frekans ve Yüzde Dağılımı 50
Tablo 4.4. Vaka Grubundaki Hastaların Gebelik ve Doğuma İlişkin Kategorik Özelliklerinin Frekans ve Yüzde Dağılımı 51
Tablo 4.5. Vaka Grubu İçin Tanımlayıcı İstatistikler (Min–Maks–Ort–SS) 53
Tablo 4.6. GDM ve Kontrol Grupları Arasındaki Sürekli Değişken Farklılıkları 54
Tablo 4.7. GDM ve Kontrol Gruplarının Doğum Özellikleri ile Tarama Testlerine Göre Karşılaştırılması (Ki-Kare Testi Sonuçları) 57
Tablo 4.8. Sürekli Değişkenler Arasındaki Korelasyon Katsayıları 58

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. GDM Fizyopatolojisi 14
Şekil 2.2. TEMD İki Aşamalı ve Tek Aşamalı GDM Taraması ve Tanısı 21
Şekil 2.3. GDM Hastalarının Postpartum Takibi 39
Şekil 2.4. VANIN-1in Panteteinaz Aktivititesi 39

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, gebelik sürecinde ortaya çıkan Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) tanısı almış kadınlarda VANIN-1 isimli proteinin düzeylerinin değerlendirilmesi ve bu belirtecin GDM'nin tanı süreçlerinde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, gözlemsel prospektif analitik vaka kontrol çalışması olarak planlanmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası GDM tanısı konulan 40 gebe kadın vaka grubunu, OGTT sonuçları normal olan 40 sağlıklı gebe kadın ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Katılımcıların biyokimyasal verileri toplanmış ve VANIN-1 düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Vaka grubunda yaş, kilo, vücut kitle indeksi (BMI), INR, gebelik sayısı, parite ve HbA1c düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Doğum haftası vaka grubunda daha düşük olup, sezaryen ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine (NICU) yatış oranları daha fazladır. TIT protein düzeyi vaka grubunda anlamlı düzeyde artmıştır. VANIN-1 düzeyleri ile diğer değişkenler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç: Bu çalışma kapsamında Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) tanısı alan gebelerde **Vanin-1 düzeyleri** incelenmiş ve elde edilen veriler doğrultusunda bu proteinin gestasyonel diyabet ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Analizler sonucunda, GDM ve kontrol grupları arasında **Vanin-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamış**, ayrıca Vanin-1 ile maternal ya da perinatal parametreler arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Dolayısıyla araştırmanın birincil hipotezi olan *"GDM'de Vanin-1 düzeyi değişmektedir"* reddedilmiş, *"Vanin-1 düzeyi değişmemektedir"* hipotezi kabul edilmiştir. Bu bulgu, Vanin-1'in bu çalışmada biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini desteklememektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, gebelik, doğum, prevalans, VANIN-1

ABSTRACT

Objective: This study aims to evaluate the levels of a protein called VANIN-1 in pregnant women diagnosed with Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and to investigate whether this biomarker may contribute to the diagnostic process of GDM.

Materials and Methods: The study was designed as an observational prospective analytical case-control study. The study group consisted of 40 pregnant women who were diagnosed with GDM based on oral glucose tolerance test (OGTT) results at the Department of Obstetrics and Gynecology, Antalya Training and Research Hospital, University of Health Sciences. The control group included 40 healthy pregnant women with normal OGTT results. Biochemical data were collected from all participants, and VANIN-1 levels were compared between the groups.

Results: Age, weight, body mass index (BMI), INR, gravidity, parity, and HbA1c levels were found to be significantly higher in the GDM group compared to the control group. The gestational week at delivery was lower in the GDM group. Cesarean delivery rates and NICU admission rates were also higher among cases. TIT protein levels were significantly elevated in the GDM group. However, no significant correlation was observed between VANIN-1 levels and other variables.

Conclusion: In this study, Vanin-1 levels were examined in pregnant women diagnosed with Gestational Diabetes Mellitus (GDM), and the relationship between this protein and gestational diabetes was evaluated based on the findings. Statistical analysis revealed no significant difference in Vanin-1 levels between the GDM and control groups. Moreover, no significant correlation was identified between Vanin-1 levels and maternal or perinatal parameters. Therefore, the primary hypothesis of the study — that “Vanin-1 levels are altered in GDM” — was rejected, and the null hypothesis — that “Vanin-1 levels remain unchanged in GDM” — was accepted. These results do not support the potential utility of Vanin-1 as a biomarker for gestational diabetes in the context of this study.

Keywords: Diabetes, pregnancy, delivery, prevalence, VANIN-1

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelikte meydana gelen ve genel olarak doğumdan sonra yok olan fakat bazı durumlarda kronik hale gelerek anneyle bebeğin sağlığını uzun vadede olumsuz şekilde etkileyebilen bir hastalıktır. Bu durum, gebelik esnasında insülin direnci artması ve vücudun glukoz metabolizmasının bozulması sonucunda oluşmaktadır. GDM, uluslararası seviyede çok daha yaygın bir hale gelerek gebelerin ortalama %5-10'unda görülmektedir. GDM'nin oluşması, kadınlarda hipertansiyon gibi komplikasyonların dışında, doğum anında sorun oluşması, erken doğum riski ve doğumdan sonra kan şekeri problemleri gibi durumları meydana getirebilmektedir. Bu duruma ek olarak GDM'nin bebek üzerinde de ömür boyu süren etkilerinin oluşabileceği ve ilerleyen yıllarda obezite, tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıkların risklerini arttırabileceği bilinmektedir. Bu sebeple GDM'nin erken teşhisi ve tedavisinin yalnızca hamilelik aşaması için değil, uzun vadede sağlık açısından da önemi bulunmaktadır.

Vasküler non-inflamatuar molekül-1 enzimi (vanin 1), bağırsak, karaciğer ve böbrek gibi birçok organda gen ve protein düzeyinde yüksek oranda ifade edilmektedir. GDM tanısı alan kişilerde VANIN-1 seviyelerinin araştırılması hedeflenmektedir. VANIN-1, hücre fonksiyonları, bağışıklık sistemi ve vasküler sağlıkla direkt olarak bağlantılı bir proteindir. Bu protein, özellikle inflamasyonun modülasyonu ve hücresel stres ile bağlantılı olarak çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynamaktadır. VANIN-1'in, insülin direncinin gelişmesinde ve glukoz metabolizmasında oldukça önemli bir rolünün bulunduğu tahmin edilmektedir.

Literatürde, VANIN-1'in pek çok metabolik hastalıklarla bağlantısı adına yapılmış çeşitli araştırmalar bulunsa da GDM ile olan ilişkisini inceleyen çalışmalar sınırlıdır. VANIN-1'in GDM'li kişilerdeki seviyelerinin, hastalığın gelişimindeki etkileri hakkında çok daha fazla bilgi edinilmesi, hastalığın daha hızlı teşhis edilmesine ve tedavi yöntemlerinin iyileştirilmesine katkı sağlayabilir. Nitekim GDM'nin yönetimi, sadece hamilelik aşamasındaki komplikasyonları düşürmekle kalmayıp beraberinde doğum sonrası evrede de anne ve çocuğunun sağlığını korumak adına büyük önem taşımaktadır. Bu sebeple VANIN-1'in biyolojik ve klinik öneminin anlaşılması, gelecekteki tedavi stratejilerinin şekillendirilmesine yardımcı olabilir.

Buradan hareketle bu çalışmanın amacı Gestasyonel Diabetes Mellitusta VANIN-1 düzeylerinin değişip değişmediğini araştırmaktır. Bu doğrultuda "Vanin-1'in, gestasyonel diyabetli bireylerde hem tanısal bir biyomarker olarak hem de tedaviye yönelik potansiyel bir hedef olarak kullanılabilir mi?" sorusuna yanıt aranmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

Diyabet, insülin üretimi, salgılanması ya da bunlardan her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan hiperglisemi durumunun meydana geldiği bir metabolik hastalıktır. Ortaya çıkan belirtiler arasında ciltte kuruluk, yorgunluk, kaşıntı, mantar enfeksiyonları, vulvovajinit, idrar yolu enfeksiyonu, yanma, karıncalanma, görmede bulanıklık, ayaklarda uyuşma, polifaji, polidipsi, poliüri, ağız kuruluğu gibi bulgular yer almaktadır (1). Diabetes Mellitus (DM), hastalık sürecinde oluşan fizyolojik problemlerin temelinde, insülinin pankreastaki beta hücrelerinden gerekli miktarda salgılanamaması ve glikozun hücre içerisine girişinin engellenmesi sonucunda, plazmada glikoz seviyesinin yükselmesi olarak tanımlanmaktadır.

Glikoz bulunmayan hücreler, enerjilerini oluşturmak adına ilk olarak yağlardan ve ardından da proteinlerden yararlanmaya başlarlar. Yağların yıkılmasıyla meydana gelen ürün ketozisken, proteinlerin yıkılmasıyla negatif nitrojen dengesi oluşmaktadır. Hücre içine giriş yapamayan glukoz, kanda osmotik bir basınç meydana getirerek suyun hücrelerden kana geçmesine sebep olur ve bu durum hücrelerde selüler dehidrasyona yol açar. Glukoz düzeyinin kanda yükselmesi, glukozun idrara geçmesine sebep olur ve bu duruma glikozüri denmektedir. Oluşan bu siklus hücrenin, protein ve yağ yakması sonucunda kilo kaybı meydana gelmektedir. Hücreler glikozu yeterince kullanamadığı için çok fazla acıkma (polifaji), suyun kana geçişiyle oluşan osmotik basınç nedeniyle böbreklerde suyun geri emilememesi sonucu çok fazla idrar çıkarılması (poliüri), selüler dehidrasyonun etkisiyle aşırı susama (polidipsi) gibi belirtiler ortaya çıkmaktadır. Bu dört ana belirti, diyabetin temel işaretleri arasında yer almaktadır (2).

Yapılan çalışmalarda 2001 yılında uluslararası düzeyde 537 milyon diyabet hastası bulunduğu görülmüştür ve 2045 yılına kadar bu sayının 783 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir (3). Diyabetin bu denli hızlı artış göstermesinde; kentleşme, yaşlanma, nüfus artışı, artan obezite prevalansı ve fiziksel hareketsizlik gibi unsurlar etkili olmaktadır (4).

2.2. Gebelik ve Diyabet

Diyabet; insülin etkisinin azalması ya da fazla salınımından kaynaklanan, protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında değişikliklere yol açarak hiperglisemi ile karakterize edilen bir hastalıktır (5). Hamilelik sırasında ortaya çıkan ve doğumdan sonra genellikle normale dönen hipergliseminin 50 yılı aşkın bir süredir bilindiği ifade edilmektedir. Fakat GDM (Gestasyonel Diyabet Mellitus) tanısı konusunda, hamilelik sürecinde tedaviyi hak eden başlangıç düzeyindeki hiperglisemi için uluslararası düzeyde ortak bir görüş birliği bulunmamaktadır. Günümüzde GDM, hamilelik döneminde en sık karşılaşılan tıbbi komplikasyonlardan biridir ve genç kadınlarda henüz teşhis edilmemiş hiperglisemi ile belirgin diyabet prevalansının artmasına neden olmaktadır. Kadınlarda ileri yaşlarda gerçekleşen hamilelik, annede obezite varlığı, daha önce gestasyonel diyabet (GDM) öyküsünün bulunması, aile içerisinde tip 2 diyabet geçmişi ve birinci derece akrabalarda diyabet görülmesi, GDM için başlıca risk faktörleri arasında yer almaktadır.

Teşhis genellikle oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile konulmaktadır. Artan fiziksel aktivite ve diyet değişiklikleri, GDM açısından en önemli tedavi yaklaşımları arasında yer almaktadır. Fakat normoglisemi sağlanamadığında genellikle insülin içeren farmakoterapiye başvurulmaktadır. Uygulanan tedavi; maternal yağlanmayı, aşırı fetal büyümeyi ve hamilelik durumuna bağlı hipertansif bozuklukları azaltarak gebelik sonuçlarının iyileşmesine önemli katkı sağlamaktadır. GDM hem anne hem de bebek açısından obezite, bozulan glikoz metabolizması ve kardiyovasküler hastalıklar gibi uzun vadeli komplikasyon riskini yükseltmektedir.

Hamilelik durumu diyabet gelişimine zemin hazırlayan bir durumdur. Bunun sebepleri aşağıda listelenmektedir:

1. Hamilelik durumunda endokrin pankreasta işlevsel durumda değişme meydana gelir.
2. İnsülin/glukagon düzeyi pankreas langerhans adacık hormonlarında değişime uğramıştır.
3. Plasentadan kaynaklı hormonların (insülinaz, hCS, PRL, HPL) fonksiyonlarından kaynaklı insülinin tesiri önlenmiştir.
4. İnsüline duyarlılık periferik dokularda azalmış bir haldedir.
5. GUT hormonlarının aktivitelerinden ve salınımlarından kaynaklı insülin sekresyonu artar ama etkisi insülin direnci nedeniyle yetersiz kalır.

6. Hedef olan organ yapılarında var olan insülin reseptör sonrası yolaklarında değişiklik olur.
7. Proinsülin salgısı çoğalmıştır.

Ortaya çıkan bu durumlar genellikle hamile olan kişide karbonhidrat metabolizmasını etkileyerek gestasyonel diyabetin meydana gelişimine zemin hazırlamaktadır. Plasenta, hamilelik süresince metabolik işleyişle doğrudan bağlantılı ve bu sürecin merkezinde yer alan bir organdır. Plasentada glikojen birikimi, diyabet hastalığı bulunan annelerin karaciğerlerinde glikojen düzeylerinin azalmasına neden olmaktadır. Maternal diyabetin şiddetine bağlı olarak fetüste trigliserit ve hepatik glikojen birikimi gözlemlenir. Meydana gelen bu durum, fetüste metabolik sorunların ortaya çıkmasına yol açtığı için son derece önemlidir. Glikoz homeostazisi; progesteron ve östrojen hormon seviyeleri ile β hücre hiperplazisin etkisiyle, hamileliğin erken dönemlerinde glikoza karşı artmış bir insülin yanıtı göstermektedir. Periferik dokularda glikoz kullanımının artmasına bağlı olarak anne adaylarında açlık kan şekeri düzeyinde düşüş meydana gelmektedir. Bu nedenle gebeliğin ilk trimesterinde hipoglisemi oluşabilmektedir. Bu dönem, genel olarak glukoneogenezisin ve protein katabolizmasının arttığı bir evredir (6).

Plasental laktojen hormonu ve diğer plasental hormonların etkisiyle, hamileliğin ikinci trimesterinde glukoz ve aminoasit kullanımı azalmaktadır. Hamileliğin ilerleyen dönemlerinde karaciğerin glikojen depolama kapasitesi düşerken glikojenin mobilizasyonu artış göstermektedir. Diyabet hastalığı bulunan hamile bireylerde, üçüncü trimesterde artan insülin ihtiyacı; diyabeti olmayan gebelerde aynı dönemde gözlemlenen endojen insülin artışıyla benzer seviyelerdedir. Gestasyonel diyabet tanısı almış kişilerde, özellikle sınırlı sayıda β hücresi rezervine sahip olanlarda periferik insülin direnci gelişmektedir. Bu bireylerde, açlık hallerinde lipoproteinler, VDL, trigliserid, HDL düzeyleri normalin üstüne çıkmaktadır.

Annede meydana gelen açlık durumu ketoasidoza yol açabilmektedir. Keton cisimcikleri plasentayı kolaylıkla geçerek fetüs üzerinde olumsuz etkiler yaratmaktadır. Hipergliseminin annede devamlı hale gelmesi, fetüsün pankreasına uyarı oluşturarak hiperinsülinemiye ve β hücrelerinde hiperplaziye neden olmaktadır. Gestasyonel diyabet, eritrositlerde oksijen salınımını bozmakta ve buna ek olarak plasental kan dolaşımını da olumsuz etkilemektedir. Bu durum, özellikle ketoasidoz

tablolarında belirgin şekilde gözlenmektedir. Genel olarak uterusa giden kan akımının bozulması fetüsün sağlıklı gelişimini engellemektedir.

2.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

2.3.1. Tanım ve Prevalans

GDM (Gestasyonel Diabetes Mellitus) ilk kez hamilelik sırasında tespit edilen hiperglisemi durumu olarak tanımlanmaktadır (7). GDM hem bebek hem de annede uzun ve kısa sürelerde önemli morbiditelere yol açabilmektedir (8). Özellikle makrozomiye bağlı olarak gelişen neonatal ve obstetrik komplikasyonlarla yakından ilişkilidir. Üreme çağındaki kadınlarda sağlıksız beslenme alışkanlıklarının artması, obezite sıklığının yükselmesi, anne olma yaşının ilerlemesi ve Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği'nin (IADPSG) güncellenmiş tanı kriterleri ve teşhis sürecinin uygulanmaya başlaması gibi epidemiyolojik faktörler, GDM prevalansının artış göstermesine neden olmaktadır (9). GDM prevalansı toplumun demografik özelliklerine ve kullanılan teşhis ölçütlerine göre uluslararası seviyede farklılık göstermektedir. Yakın zamanda yayımlanan verilere göre GDM prevalansının en yüksek olduğu bölgeler Kuzey Afrika ve Orta Doğu olarak dikkat çekmektedir, en düşük oranlar ise Avrupa'da bildirilmiştir (10).

Hamilelik döneminde en sık karşılaşılan tıbbi komplikasyonlardan biri olan GDM'nin dünya genelinde prevalansı giderek artış göstermektedir (11). Nüfusun giderek yaşlanması ve şehir yaşamına bağlı olarak fiziksel aktivitenin azalması gibi faktörler nedeniyle gelişmekte olan ülkeler de dahil olmak üzere birçok ülkede GDM prevalansı %30'un üzerine çıkmaktadır (12). GDM insidansında meydana gelen bu artış ciddi ekonomik yükler oluşturmasıyla da dikkat çekmektedir (13).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2019 yılında yayımladığı raporda, dünyada gerçekleşen her 6 canlı doğumdan birinin GDM sebebiyle komplikasyonlarla karşılaştığını belirtmiştir (14). GDM'nin coğrafi prevalans oranları ise şu şekildedir: Kuzey Amerika ve Karayipler'de %7,1, Batı Pasifik'te %14,7, Güneydoğu Asya'da %20,8, Avrupa'da %7,8, Güney Amerika'da %10,4, Orta Amerika ve Afrika'da %14,2, Kuzey Afrika ve Orta Doğu'da %27,6 oranlarındadır. Gelir düzeyine göre bakıldığında GDM prevalansı yüksek gelirli ülkelerde %12,7; orta gelirli ülkelerde %9,2 ve düşük gelirli ülkelerde %14,2 olarak belirlenmiştir. (15).

2.3.2. Tarihçe

GDM (Gestasyonel Diabetes Mellitus), ilk kez hamilelikte meydana gelen ve hiperglisemi ile seyreden bir glikoz intoleransıdır (16). Hamilelikte meydana gelen diyabetes mellitus (DM) vakalarının yaklaşık %90'ı GDM iken %10'u pregestasyonel diyabettir. Bu oranın da %2'sini tip-1 DM, %8'ini ise tip-2 DM oluşturmaktadır.

Kavramın tarihçesi incelendiğinde, "diyabetes mellitus" teriminin Eski Yunanca'da "idrarda şeker bulunması" anlamında kullanıldığı görülmektedir. Hamilelikte DM'nin ilk kez Almanya'da 1824'te Benneurtz sayesinde tanımı yapılmış, 1909'da Amerika Birleşik Devletleri'nde bu tanım kullanılarak hamilelik döneminde kalıcı olmayan glikozüriye yönelik tanı ölçütleri oluşturulmuştur. 1952'de ise Pedersen, maternal hipergliseminin fetal hiperinsülinemiye yol açtığını öne süren "Pedersen Teorisi"ni (hipotezini) ortaya koymuştur (17). 1964'te O'Sullivan ve arkadaşları, Boston'da hamilelik sırasında ilk kez 3 saatlik oral glukoz tolerans testini (OGTT) uygulamışlardır (18). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1965'te GDM taraması için 50 ve 100 gr. olan Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) protokollerinin kullanılmasını önermiştir. Ancak bu dönemde, gebelerde ve gebe olmayan bireylerde DM tanısı için kullanılan kan şekeri eşik değerleri aynıydı (19). 2013 yılında WHO tarafından Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği'nin (IADPSG) tanı kriterlerinin kabul edilmesiyle hamile ve hamile olmayan bireyler için glukoz düzeylerine ilişkin eşik değerler ayrılmıştır (20).

GDM tanımlamasına ilişkin olarak Amerikan Diyabet Derneği (ADA) hamilelik öncesinde diyabet tanısı olmayan kadınlarda, gebeliğin 2. veya 3. trimesterinde ortaya çıkan bozulmuş glukoz intoleransını GDM olarak kabul etmektedir. Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Cemiyeti (ACOG) ise hamilelikte ilk defa ortaya çıkan glikoz intoleransını GDM olarak tanımlamaktadır. Ancak GDM tanı ve yönetimine ilişkin çeşitli kuruluşların farklı kılavuzlar sunması nedeniyle bu alanda hâlâ ortak bir görüş birliği sağlanamamıştır.

Yaygınlık

GDM görülme sıklığı, genel olarak aynı grup içerisinde bulunan T2DM görülme sıklığını yansıtmaktadır. Dünya genelinde hareketsiz yaşam tarzının benimsenmesi ve fazla yeme alışkanlıkları sebebiyle küresel bir T2DM pandemisi yaşanmaktadır (21). Yaşanan bu durum, GDM insidansında önemli bir artışa sebep olmaktadır. Fakat dünya çapında GDM'nin görülme sıklığı, kapsamlı bilgi eksikliği

sebebiyle hala belirsizdir. Mevcut veriler, GDM görülme sıklığının ülkeler arasında ve ülkelerin bölgeleri arasında da büyük farklılıklar oluşturduğunu ifade etmektedir.

Sosyo-ekonomik durum ve etnik köken gibi unsurlara bağlı olarak bu oran %0,6 ile %15 arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Avusturalya'da GDM açısından en fazla risk taşıyan gruplar, Orta Doğu kadınları (İran, Irak, Suriye, Lübnan veya Afganistan'dan olanlar), Aborijin kadınlar ve Pasifik Adasında yaşam sürdüren kadınlardır (22). Son epidemiyolojik çalışmalar, ABD'deki GDM görülme olasılığının %9'un üstünde bulunduğunu belirtmektedir. Ek olarak Asyalılar, Yerli Amerikalılar, Afrikalı-Amerikalı ve Hispanik kadınlar, Hispanik olmayan beyaz kadınlara oranla GDM'ye daha yatkınlardır. Asya ülkelerinde GDM görülme olasılığı %3,0 ile %21,2 arasında değişiklik göstermektedir (23). Hindistan'da kentlerde yaşamını sürdüren kadınlar arasında GDM, kırsal yörelerde yaşamını sürdüren kadınlara kıyasla daha yaygındır (23). Ek olarak yeni incelemeler, GDM'nin mevsimlere bağlı şekilde değişiklik gösterebileceğini ve yaz mevsiminde, kış mevsimine göre daha fazla oranlarda görüldüğünü ifade etmektedir (24).

Yukarıda aktarılan bilgilere ek olarak GDM görülme oranının artması kısmen, IADPSG (Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Derneği) tarafından yeni yapılan daha sıkı tanı kriterlerinin yapılmasına da bağlı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (25). Yenilenen standartlar, hamile olan kadınları tarama adına evrensel bir 75g oral glukoz tolerans testinin (OGTT) uygulanmasını önermektedir. Söz konusu test, glukoz düzeyleri için çok daha katı eşik değerlerden yararlanmaktadır. Yenilenmiş bu kriterlerin kullanılması, GDM görülme sıklığında önemli bir yükselmeye neden olmuştur. Bu duruma ek olarak, Kuzey Hindistan'da oranlar %41,9, Güney İtalya'da ise %27,5 düzeylerine ulaşmıştır (26).

2.3.3. Gestasyonel Diabetes Mellitusun Gebelik Üzerine Etkileri

Gestasyonel diyabet, küresel ölçekte hamileliklerin ortalama 1/4'ini etkilemekle olup hem anne hem de fetüs sağlığını ciddi biçimde tehdit edebilen bir durum olarak değerlendirilmektedir. GDM'nin risk faktörlerinin erken dönemde tanınması, etkin bir şekilde yönetilmesi ve bakım süreçlerinin doğru planlanması, anne ve bebek sağlığını doğrudan etkilemektedir. Özellikle hemşirelerin bu sürece özgü bakım uygulamalarını etkili biçimde sürdürebilmesi, sağlıklı gebelik sonuçlarının elde edilmesinde önemli bir yer tutmaktadır. GDM'de uygun yönetim ve bakım

yaklaşımının; prekonsepsiyonel evrede başlayıp postpartum evresine kadar kesintisiz şekilde devam ettirilmesi gerekmektedir (27,28).

Hamilelere yaklaşım üç şekilde olmalıdır;

- GDM riskini doğru bir biçimde teşhis etmek ve tahmin etmek.
- GDM teşhisi alan hamilelere özel yeni müdahale davranışları benimseyerek uygulamak.
- Başarıya ulaşmak adına müdahale davranışlarını tasarlayıp, uygulamak.

GDM teşhisi konulan annelerde ilerleyen yıllarda Tip-2 diyabet gelişme riski ile kardiyovasküler hastalıklara yakalanma olasılığı belirgin biçimde artış göstermektedir (29). ACOG (2022) rehberine göre kadınlarda sezaryen doğum sayısında yükselmeye, postpartum kanamalara ve ölü doğumlara sebep olmaktadır (30). Anne adayında oluşan bu riskler yalnızca hamilelik süreciyle sınırlı kalmamakta, doğrudan yenidoğana da yansımakta ve uzun yıllar sürebilen metabolik bozukluklara, çocukluk çağı obezitesine, Tip 2 diyabet gelişimine ve nörogelişimsel aksaklıklara zemin hazırlayabilmektedir. Yenidoğan bebeklerin makrozomi görülme riski oldukça fazladır (29). ACOG (2022) rehberinde belirtildiği üzere GDM teşhisi almış olan anneden fetüse fazla oranda glikoz aktarıldığı ve bu durumun sonucunda yenidoğan bebekte kilo artışı görülerek emme zorluklarına, makrozomiye, yenidoğan solunum problemlerine, hipoglisemiye, hiperbilirubinemiye neden olduğu bilinmektedir (30). Tüm bu risklerin önüne geçebilmek ve olası komplikasyonları en düşük seviyelere indirebilmek için yaşam tarzına yönelik müdahalelerin gebelik öncesi dönemde başlatılması, GDM gelişme olasılığını büyük ölçüde azaltmaktadır. Eğer anne de GDM teşhisi aldıysa kendinin ve yenidoğan bebeğinin sağlığını korumak için;

- Kısa bir süredeki temel hedefi, makrozomiyi önlemektir.
- Beslenme yönünden yeterli ve enerji kontrollü diyet tavsiye edilir.
- Düzenli olarak fiziksel aktiviteler önerilir.

Fiziksel aktivite ve beslenme kontrolü sayesinde, insülin duyarlılığı üzerinde kuvvetli etkisiyle beraber glukoz homeostazisi iyileşir (31).

Maternal ve Fetal Sonuçları

Sezaryen oranı ve hamilelik hipertansiyon riski oranı (ilaç gerektiren GDM'li kadınların %25'i ve diyet sayesinde kontrol altına alınan GDM'li kadınların %17'si sezaryen doğum yapmışken, kontrol grubunda ise bu oran %9,5'tir), GDM bulunan kadınlarda (açlık kan şekeri 115 mg/dL'nin altında bulunanlarda %9,8 ve açlık kan

şekeri 115 mg/dL ya da üzerinde bulunanlarda %18) daha yüksektir (32). Ek olarak GDM (gestasyonel diyabet) olan kadınlar, gelecekte birincil olarak tip 2 diyabet geliştirme riski taşımaktadır. Gebelikten sonra 22-28 yıl içerisinde GDM olan kadınların %70 kadarının diyabet oluşturacağı tahmin edilmektedir (33). Örnek olarak Latin Amerikalı Kadınların %60'ı, GDM ile bağlantılı ilk gebeliklerinin ardından 5 yıl içerisinde tip 2 diyabet oluşturabilmektedir (34). Bu duruma ek olarak, gestasyonel diyabeti bulunan kadınları çocuklarında, hiperbilirubinemi, omuz distosisi, neonatal hipoglisemi ve doğum travması risklerinde ciddi bir artış gözlemlenmektedir. İlaveten, ölü doğum riski de fazladır fakat bu durumun glisemik kontrol ile bağlantısı tartışılmaktadır (35). Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonuçları çalışması (HAPO), dünya çapında ve çok merkezli bir çalışma olup 75g, 2 saat süreli oral glikoz tolerans testi (OGTT) değerlerinde bulunan maternal glikoz seviyeleri ile sezaryen doğum, 90. persentilin üstünde klinik neonatal hipoglisemi, doğum ağırlığı ve fetal hiperinsülinemi arasında tutarlı olarak bir korelasyon oluşturmuştur. Yapılan başka incelemeler sonucunda, maternal diyabete fetal maruziyetin, obezite/aşırı kilo ve genetik yatkınlıkla ilişkili riskler dışında, yetişkinlik ve çocukluk döneminde diyabet ve obezitenin tetikleyici bir unsur olduğu öne sürülmüştür (36).

Diyet uygulaması

İdeal şekilde, herhangi bir diyabet eğitimcisi, hastaya diyet değişikliği konusunda önderlik etmeli, yardımcı olmalı ve beslenme terapisi hasta ile tartışılmalıdır. Gebelik sürecinde, kadınlara genel olarak günde üç öğün ve iki ara öğün tüketmeleri tavsiye edilmektedir. Hasta ve diyet eğitimcisi, beklemekte olan diyabetik kişilerin, günlük almaları gereken besin gereksinimlerini karşılayan yemek planları yapmak için iş birliği halinde olabilmektedirler. Oluşturulan plan, hastanın kolaylıkla ulaşabileceği ve seveceği yiyecekleri içermelidir. Diyetin dışında, kadınların kan glikoz seviyelerini ve o günkü öğünlerini kaydetmeleri teşvik edilmelidir. Böylelikle postprandial hiperglisemiye katkısının bulunabileceği yiyecekler oluşturulabilmektedir.

Literatürde, farklı diyet planları araştırılmıştır; araştırılan bu stratejiler içerisinde düşük glisemik indekse sahip diyetler, DASH diyeti (Hipertansiyonu Durdurmak İçin Diyet Yaklaşımları), kalori kısıtlamalı diyetler, düşük doymamış yağlı diyetler, yüksek lif içeren diyetler, düşük karbonhidratlı diyetler ve soya içerikli diyetler bulunmaktadır. Hamilelik sürecinde yapılan diyet çalışmalarının geneli düşük

kaliteli kanıtlar şeklinde rapor edilmiştir (36). ACOG, gestasyonel diyabetliler için gerekli günlük kalori alımının makro besin unsurları içinde yüzde olarak dağıtılmasını öneren 1993 yılında yapılan bir çalışmayı referans olarak göstermektedir. Kilo alımının %40'ı yağdan, %20'si proteinden ve %40'ıda karbonhidratlardan gelmelidir (37). Fakat Amerikan Diyabet Derneği'nin 2017 yılında yapmış olduğu değerlendirmesinde, gestasyonel diyabete sahip olan kişilerin, daha önceden diyabeti olan kadınlarla benzer diyet tarzına uymaları önerilmektedir. Institute of Medicine'in yağ tüketim kılavuzlarına göre, alınması gereken kalorinin %20-%35 oranı yağdan alınmalıdır. Daha kaliteli, düşük glisemik indekse sahip olan kompleks karbonhidratlar kullanılmalıdır, çünkü bunlar insülin gereksinimini düşürmeye ve postprandial hiperglisemiyi azaltmak adına yardımı bulunabilir (38). Yüksek protein içerikli diyetlerin sağlığı ya da glisemik kontrolü iyileştirdiğine dair kanıtlar bulunmamaktadır.

Fiziksel aktivite

GDM tanısı konan kadınların, gebelik sırasında egzersiz ve fiziksel aktiviteler yapmaları desteklenmektedir. Hamilelik sürecinde yapılan orta seviyede egzersizlerin yararları sayılamayacak kadar çoktur; bunlar içerisinde GDM oluşum riskinin düşmesi, gestasyonel yaşı ileri olan yenidoğanların olasılığının düşmesi ve hipertansif bozukluklarla erken doğum oranlarının azalması gösterilebilir. Bu yararlar, fetüs büyüme riskini artırmadan elde edilmektedir (39). Beraberinde hamilelik sürecinde gerçekleştirilen hayat tarzı değişiklikleri, doğumdan sonra meydana gelebilecek olan depresyon olasılığını düşürdüğü için postpartum dönemi de olumlu etkilemektedir (40).

Verilen bu tavsiyeler, haftada 5 ayrı gün 30 dk orta ağırlıkta egzersiz faaliyetler yapılmasını önermektedir. Orta ağırlıkta egzersiz yapmayan kadınlar, yemekten sonra 10-15 dk süre ile gerçekleştireceği yürüyüşler şeklinde kolay egzersizleri yapabilirler. Bu da kan şekeri kontrolü üzerinde olumlu etkiler oluşturabilmektedir. Gebe kadınlar, karın travmasına sebep olabilecek yüksek etkili egzersizlerden kaçınmalılardır.

2.3.4 Epidemiyolojisi

Epidemiyolojik veriler, hem maliyet açısından önemli bilgiler sunarak kaynakların daha verimli kullanılmasına imkan sunar hem de sağlık hizmetlerinin düzenlenmesi ve planlanmasında önemli bir rol oynayarak daha etkili stratejilerin belirlenmesine katkı sağlamaktadır. GDM prevalansı günümüzde devamlı olarak

artmaktadır. Bu artışın sonucunda, genel popülasyondaki T2DM ve obezitenin yaygınlaşarak artmasına dikkat çekmektedir. Yapılan çalışmalar, GDM oranlarındaki yükselmenin, T2DM oranlarındaki yükselmeyle doğru orantıda olduğunu ifade etmiştir. Meydana gelen bu eğilim obezite, fiziksel aktivitelerin düşmesi, kentsel yaşam ve etnik köken gibi yaygın risk unsurlarıyla ilişkili olabilmektedir.

Hamilelik sırasında meydana gelen diyabet vakalarının %90'ını meydana getiren bu durum GDM iken, geriye kalan %10'luk kısım pregestasyonel diyabet olarak ifade edilmektedir. GDM prevalansı, yararlanılan tanı testi ve kriterlerinin dışında sosyal niteliklere göre de değişiklik göstermektedir. 2014'te Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri tarafından gerçekleştirilen çözümlemeye göre, GDM prevalansının %9,2 olduğu ifade edilmiştir. Türkiye'nin farklı yerlerinde yapılan araştırmalarda ise GDM prevalansının %2,6 ile %27,9 arasında değişiklik gösterdiği görülmüştür. Yapılan bu çalışmalara göre Türkiye'de en fazla kombine GDM prevalansı %17,6 oranı ile Karadeniz Bölgesi'nde en düşük ise %5,1 ile İç Anadolu Bölgesi'nde olduğu görülmüştür.

2011–2013 (%15,1) ve 2014–2016 yılları arasında (%11,1) gerçekleştirilen çalışmalarda, kombine GDM fazlalık oranının, 2004–2007 (%5,1) ve 2008–2010 yılları arasında (%8,3) gerçekleştirilen çalışmalara kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Kuzey Kaliforniya'da daha önceden diyabet tanısı almayan 123.000 gebe kadından meydana gelen bir kohort çalışmasında, Hedderson ve ark. GDM prevalansının Afro Amerikalılarda ve Hispanik olmayan beyaz kadınlarda düşük, Filipinliler ve Asyalılar arasında yüksek olduğunu belirtmiştir.

Araştırılan farklı popülasyonların çeşitliliği, yaygınlık oranlarında olan farklılıkla bağdaştırılabilmektedir. Örnek olarak, İsveç gibi GDM riski az olan popülasyonlarda prevalans %2 oranından daha azken, yüksek risk altında bulunan popülasyonlarda, örnek olarak Kuzey Kaliforniya Hispanikleri, yerli Amerikalılar ve Kuzey Kaliforniya Asyalıları arasında prevalans oranlar %4,9 ile %12,8 arasında değişiklik göstermektedir. Orta Doğu ülkelerinde GDM prevalansı, örnek olarak Katar'da %16,3, Suudi Arabistan'da %12,5 ve Birleşik Arap Emirlikleri'nde %20,6 olarak daha yüksek oranlarda bulunmaktadırlar. Pek çok gelişmiş olan ülkelerde, Fransa %12,1 ve Kanada %17,8 olarak, yüksek prevalans oranları bulunurken, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avusturalya'da %4,8 şeklinde daha düşük oranlar olduğu görülmüştür (41).

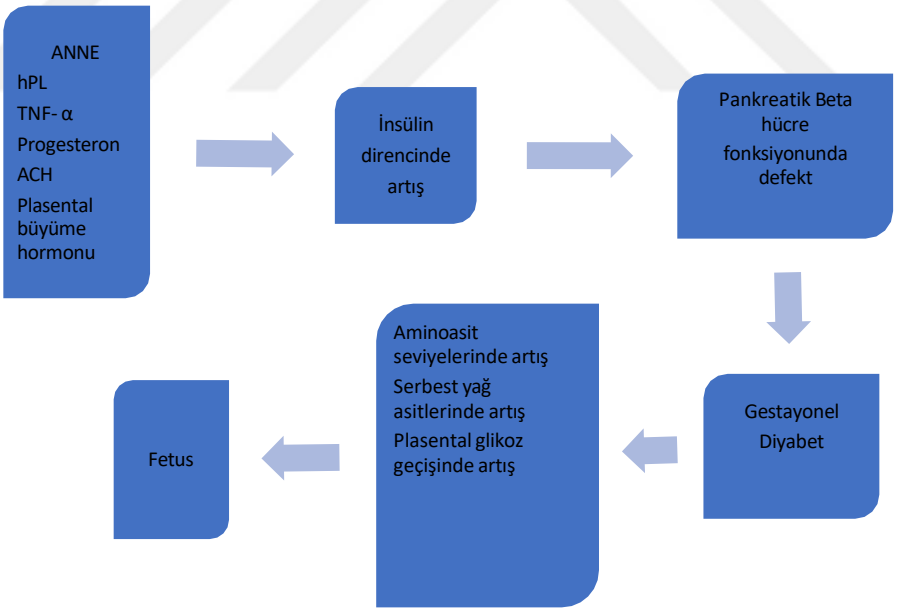
2.3.5. Patofizyolojisi

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM): hamilelik sürecinde ortaya çıkan ve devamlı yüksek seyreden kan şekeri düzeyleri ile tanımlanmaktadır (42). GDM uluslararası düzeyde hamileliklerin ortalama %14'üne etki eder ve Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) sunduğu verilere göre, her yıl GDM teşhisi almış anneden 18 milyonu aşkın bebek dünyaya gelmektedir (43). Obez ya da aşırı kilolu olmak, besin değeri olmayan Batı diyetini uygulamak, hamilelik yaş ortalamasının üstünde bir anne olmak ve bu koşulların aile öyküsünde bulunması gibi etkenler, diyabet gelişimi oranını ve insülin direncini ciddi ölçüde arttırmaktadır. Gestasyonel diyabet vakalarının büyük bir bölümü doğumdan sonra kendiliğinden normale dönse de bu durum anne açısından gelecekte tip-2 diyabet ve kardiyovasküler rahatsızlıklarla karşılaşma riskini beraberinde getirmektedir (44).

Bu duruma ek olarak, doğacak bebekte kalp rahatsızlıkları görülme olasılığı artmakta, fazla kilolu doğma, tip-2 diyabet ya da gestasyonel diyabet geliştirme riski belirgin şekilde yükselmektedir. Oluşan bu tablo, diyabet ve obezitenin kuşaktan kuşağa aktarılması sebebiyle halk sağlığı açısından ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. GDM'nin önlenmesi ve yönetilmesinde temel yaklaşım, egzersiz ve diyet (hayat tarzı değişikliği) ve aralıklı insülin uygulamasıdır. Fakat yaygın insülin direnci sebebiyle bu yöntemler her zaman istenilen başarıyı göstermemektedir. Zaman zaman kullanılan oral antidiyabetik ilaçlar olan metformin ve gliburid hem çocuk hem de anne açısından uzun vadeli güvenlik verileri yönünden belirsizlik oluşturmaktadır (43). Sağlıklı bir hamilelik sürecinde, annenin bedeni, gelişmekte olan fetüsü destekleyebilmek amacıyla birçok fizyolojik değişim geçirmektedir. Bu süreçte hematolojik, metabolik, dolaşım ve solunum sistemlerinde meydana gelen farklılıklar, bu değişikliklerin bir parçasıdır. Hamileliğin ilk 3 ayında insülin duyarlılığı artmakta, bu durum da glukozun yağ dokusuna daha verimli bir biçimde alınmasını sağlamaktadır. Bu da hamileliğin ikinci döneminde artan enerji gereksinimini karşılamak amacıyla yapılmaktadır (44). Östrojen, kortizol, leptin, progesteron, plasental büyüme ve plasental laktojen hormonu gibi çeşitli hormonlar, gebelik süresince belirgin biçimde yükselir. Bu hormonların birleşik etkisiyle insülin direnci oluşma riski yükselmektedir (45). Bu sebeple, kan şekeri düzeylerinde hafif bir artış gözlemlenmekte, ancak bu artış gelişen bebeği beslemek amacıyla kolaylıkla plasentaya aktarılır.

Hafif derecedeki insülin direnci hem kan şekeri hem de serbest yağ asidi (FFA) düzeylerini yükselterek, yağların parçalanmasını ve glukoz sentezini hızlandırmaktadır (46). Hayvan modelleriyle yürütülen araştırmalarda, hamile kadınların, glukoz uyarımlı insülin üretimini (GSIS) arttırarak ve pankreas β-hücrelerin hem sayısını hem de hacmini çoğaltarak, kan şekeri düzeylerini dengede tuttuklarını ortaya koymuştur (47). Bu süreçte etkili olan plasental hormonlar, doğumdan kısa süre sonra annenin insülin hassasiyetinin gebelik öncesi düzeylere hızla dönmesiyle daha da net biçimde anlaşılmaktadır (48).

GDM genel olarak β-hücre işlev bozukluğu ve hamilelik sürecinde devam eden insülin direnci sebebiyle oluşmaktadır. Bu sebeple GDM'nin ilerleyişi, hem β-hücrelerinin işlev kaybından hem de dokuların insülin direncine karşı duyarlılığından etkilenir. Bu eksiklikler, çoğunlukla hamilelik öncesinde mevcut olup, gebelik süresince ağırlaşabilir ve doğumdan sonra tip 2 diyabetes mellitus gelişme ihtimalini arttırır (49). GDM, iskelet kası, yağ dokusu, beyin, plasenta ve karaciğer gibi pek çok yardımcı sistem ve organı etkilemektedir.



Şekil 2.1. GDM Fizyopatolojisi

2.3.6. Gestasyonel Diyabetin Risk Faktörleri

GDM'de risk unsurlarının efektif şekilde belirlenmesi, risk altında bulunan kişilere erken dönemde tarama imkanı sunularak, tanının olabilecek komplikasyonlara zemin oluşturmadan en erken dönemde konulabilmesi adına önem teşkil etmektedir

(50). Bahsi geçen risk unsurlarının bilinmesi, her ne kadar tanı ve tarama süresinde klinisyenlere yol göstermiş olsa da GDM teşhisi konmuş hamilelerin sadece yarısında bu risk unsurlarından biri veya birkaçının bulunduğu bilinmektedir (51).

GDM'de risk unsurları:

- Özgeçmişte DM öyküsünün bulunması (52).
- Gebelikten önce Vücut Kitle İndeksi (VKİ)'nin 25 üzerinde olması. Beraberinde, hamilelik sürecinde fazla kilo alınması (53).
- Hamilelik yaşının 25 üzeri olması. Bu risk yaşla beraber orantılı biçimde artış göstermektedir. Örnek olarak 40 yaşındaki bir hamile kadında GDM riski, 20-24 yaş arasında bir hamileden 10 kat daha fazladır (51).
- Düşük eğitim düzeyi ve düşük sosyoekonomik durum (54).
- Polikistik Over Sendromu (PCOS), bozulmuş glikoz toleransı ve metabolik sendromlar (54).
- Esansiyel hipertansiyon (HT) veya hamilelikle ilişkili HT (55).
- Tekrarlayan düşük veya preterm doğum öyküsü (55).
- Daha öncesinde yaşanmış perinatal kayıp, anomalili doğum öyküsü (56).
- Sedanter yaşam (58).
- Irk. Bu anlamda Afro-Amerikan, Amerikan, güneydoğu Asya ve Pasifik etnik grupları, risk altında bulunmaktadır. Ek olarak, beyaz olmayan ırklar, beyaz olan ırklara kıyasla daha yüksek GDM riski taşımaktadır (57).

Buna ek olarak beslenme içeriği de GDM riskini arttıran önemli bir etmendir. Özellikle batı tipi liften fakir, karbonhidrattan zengin, işlenmiş et ürünleri, rafine tahıllar, kızartmalar, tatlılar ve glisemik indeksi yüksek gıdalar içeren; doymuş yağ asitlerinden zengin buna karşın doymamış yağ asitlerinden fakir beslenme alışkanlığı GDM riskini önemli ölçüde arttırmaktadır (53).

2.3.7. Gestasyonel Diyabet Tanısı

İki aşamalı tanı testi

1) 50 g glukozlu tarama testi: Gün içinde herhangi bir vakitte, 50 gram glukoz içeren sıvının içilmesini takiben 1 saat sonra plazma glukozu seviyesinin >140 mg/dl olması, gebelikte diyabet açısından risk taşıdığını göstermektedir ve bu durumda daha ayrıntılı bir değerlendirme yapılabilmesi için Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) uygulanması gerekmektedir. Tarama testi sürecinde, 50 gram glukoz alımından 1 saat sonra plazma glukoz düzeyinin 140 mg/dl sınırına ulaşması durumunda, gestasyonel

diyabet tanısı taşıyan kadınların yaklaşık %82'sinin bu eşik değere göre belirlenebildiği bilinmektedir. Ancak plazma glukoz düzeyi için kesim noktası 130 mg/dl olarak kabul edildiğinde, gestasyonel diyabeti bulunan kadınların yaklaşık %90'ına tanı konulabildiği görülmektedir. Bu veriler doğrultusunda tanı oranını artırabilmek adına daha düşük eşik değerlerin tercih edilmesinin anlamlı olabileceği öne sürülmektedir (58).

2) 100 g glukoz ile OGTT: 50 gram glukoz içerikli tarama testi pozitif olarak sonuçlanan hamile kadınlarda, tanının netlik kazanması amacıyla 100 gram glukoz içeren ve üç saat süren Oral Glukoz Tolerans Testinin (OGTT) uygulanması gerekmektedir. Test esnasında ölçülen değerlerden, minimum 2 değerin normal olan sınırı geçmesi, gestasyonel diyabet tanısının konulabilmesi için yeterli kabul edilmektedir. (59).

Tek aşamalı tanı testi

75 g glukozlu OGTT: Uygulanan bu testte, sabah saatlerinde aç karnına alınan bazal değer için kan verilip 75 gram glukoz içeren sıvının tüketilmesi sonrasında 1. ve 2. saatlerde kan şekeri düzeylerinin takip edilmesi gerekmektedir. Bu ölçümlerde yalnızca bir değerin yükselmesi halinde dahi GDM teşhisi koyulabilmektedir (59).

Günümüzde hamilelik diyabeti teşhisinde 2 aşamalı test yapmak yerine, tek aşamalı tanı testinin kullanılması konusunda bir ortak düşünceye varılamamıştır. Ülkemizde bu konu ile alakalı otoriteler, iki aşamalı (50 g glukozlu ön tarama testi ve sonrasından gerekli olursa 100 gram glukozlu OGTT) tanı testine devam edilmesini kabul etmektedirler (59).

Oral Glukoz Tolerans Testine Hazırlık ve Testin Yapılması

- Test yapılmadan önce, en az 3 gün süren yeterli miktarda karbonhidrat (>150 g/gün) alınmalı ve fiziksel aktiviteler yapılmalıdır.
- Test yapılmadan en az 8 saat süren açlıktan sonra sabah uygulanmalıdır.
- Test yapılmadan önceki akşam 30-50 gram karbonhidrat ağırlıklı bir öğün tüketilmesi önerilmektedir.
- Testten önce ve test esnasında su tüketilebilir, fakat sigara ya da kahve/çay gibi içecekler içilmesine izin verilmemektedir.
- Test esnasında bireyin istirahat halinde olması gerekmektedir.
- Karbonhidrat toleransına olumsuz etki eden ilaçların kullanımı, akut/kronik enfeksiyon ve inaktivite gibi durumlarda OGTT uygulanmamalıdır. Açlık

kan örneğinin alınmasının ardından, standart olarak 82.5 g glukoz monohidrat ya da 75 g anhidröz glukoz 250-300 ml su içerisinde eritilip 5 dk. içinde tüketilmektedir.

- Glukoz içerikli sıvının tüketilmeye başladığı an, testin başlangıcı olarak kabul edilmektedir. Bu durumdan 2 saat sonraki kan örneği alınmaktadır.

Gestasyonel diyabetin güncel olarak kullanılan tedavi yöntemleri arasında yer alan düzenli fiziksel aktivite, dengeli ve kontrollü beslenme ile gerektiğinde insülin tedavisine başlanması, kan glukoz düzeylerinin hedef aralıkta tutulmasını sağlamakta ve bu sayede hem fetüs hem de anne açısından gelişebilecek istenmeyen komplikasyonların görülme sıklığını azaltmaktadır (59). Gestasyonel diyabetus mellitus hastalığı bulunan kişilerin %80 oranından fazlasında, yalnızca egzersiz ve diyetle hedef olan kan şekerine ulaşılır. Fakat iki hafta içerisinde glukoz değerlerinde belirgin bir iyileşme sağlanamazsa ya da kan şekeri düzeyleri kısa bir süreliğine normale döndükten sonra yeniden artış gösterirse, insülin tedavisinin başlatılması gerekmektedir. Bu noktada, kan şekeri ölçümlerinin %30'unun ya da daha fazlasının belirlenen hedef sınırın üzerinde çıkması, tedavinin yeterli olmadığını ve müdahale edilmesi gerektiğini ifade etmektedir (59).

Gestasyonel diyabet tanısı almış olan hamile kadınlarda, ihtiyaç duyulan insülin gereksinimi, pregestasyonel diyabeti olan hastalara göre (PGDM) genellikle daha düşük olup obezite ve hiperglisemi seviyesine göre değişmektedir. Toplam günlük doz 0.1-0.5 IU/kg/gün aralığında değişiklik gösterebilmektedir. Vakaların genelinde gece tek doz insülin ile başlanmakta ve gereken durumlarda yemek öncesinde bolüs insülin uygulanarak çoklu doza geçiş yapılmaktadır (59). Gestasyonel diyabeti bulunan hamile kadınlarda, doğumdan sonra kan glukoz takipleri düzenli şekilde yapılmalıdır; değerler normal seviyelerine gelmiş olsa bile postpartum 4-12. haftalar içerisinde 75 g glukozlu standart OGTT ile tarama gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Klinik şüphe durumlarında ise HbA1c düzeylerinin kontrol edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Gestasyonel diyabet öyküsü bulunan kadınlarda ilerleyen yıllarda tip 2 diyabet gelişme riski oldukça yüksek seviyelerdedir. HbA1C değeri %5,7'nin üzerinde olan kadınların, yaşam tarzı değişikliklerini içeren programlara dahil edilmesi gerekmektedir; bu programlarda sağlıklı beslenme alışkanlıklarının edinilmesi, düzenli fiziksel hareketlilik ve kilo kontrolü gibi unsurlar yer almakta ve bu sayede diyabet gelişme riski azaltılmaktadır.

Gestasyonel diyabet öyküsü bulunan ve hayat tarzı yenilikleri ile 10 yıl izlenen kadınlarda, diyabete yakalanma olasılığı %35 oranda düşmüşken; hayat tarzı yeniliklerine metformin eklendiği zaman olasılığın %40 oranında düştüğü belirtilmiştir. Metformin tedavisi uygulanan ve aynı zamanda emziren annelerde, ilacın süte geçebileceği göz önünde bulundurularak emzirme ve ilaç alımı arasında 3-4 saatlik bir zaman aralığı bırakılması tavsiye edilmektedir. Gestasyonel diyabet öyküsü bulunan kadınlarda, 1-3 yılda bir, diyabet taramasından geçmeleri, tekrar hamile kalmayı planladıklarında ise gerekli tetkiklerin önceden yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (59).

2.3.8. Tarama

Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF) tarafından 2021 yılında gerçekleştirilen araştırma sonuçlarına bakıldığında, 24. hamilelik haftası ve sonrasında uygulanan gestasyonel diyabet taramasının hem anne hem de fetüs açısından gelişebilecek olumsuz sonuçların azaltılmasında önemli bir katkı sağladığı belirtilmektedir (60). Yaklaşık olarak 23.000'den daha fazla kadının katıldığı kapsamlı Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonucu (HAPO) çalışması, annede bulunan hipergliseminin fetal ve maternal olumsuz sonuç riskini yükselttiğini desteklemektedir (61). Bu bulgular, gestasyonel diyabet taramasının yalnızca rutin bir prosedür olmanın çok ötesinde hem anne sağlığı hem de doğacak bebek açısından taşıdığı önemi ortaya koymakta ve mevcut tanı kriterlerinin yeniden ele alınması gerektiğine işaret etmektedir.

GDM tarama ve tanısında kullanılan testler, glikoz içeren bir içeceğin içilmesinden sonra kan glikoz seviyesinin ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Kullanılan glukoz çözeltileri hiperosmolar yapıya sahip olduğu için doğrudan fetüs veya anne üzerinde kalıcı ve ciddi etkiler yaratmasa da bazı kadınlarda belirgin bulantı ya da kusma gibi rahatsızlıklar ortaya çıkarabilmekte, bu da testin tolere edilmesini güçleştirmektedir. GDM tanısının konulmasının ardından annenin tıbbi beslenme tedavisi başta olmakla beraber ilaç tedavisi, kan şekeri takibi, sık aralıklarla yapılan antenatal kontroller ve bazı durumlarda gebeliğin doğal seyrini beklemeden doğumun başlatılması gibi uygulamaların sürece dahil edilmesi gerekmektedir. Bu duruma ek olarak ilaç tedavisinin yan etkileri ve maliyeti göz önünde bulundurulduğunda, süreç her ne kadar uzun vadede kalıcı psikolojik sorunlara yol açmasa da annelerde artan düzeyde bir stres ve kaygı durumunun gelişmesine neden olabilmektedir. Amerikan

Diyabet Derneği (ADA), Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji (ACOG) ve Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Koleji (IADPSG), yüksek risk grubunda bulunan kişilere erken gebelik taramasının yapılmasını önermektedir (62).

Tablo 2.1. Risk Kategorileri Esas Alınarak Uygulanan Tarama Şablonu

Risk kategorisi ve kriterleri	Serum glikoz düzeyinin taranması için öneriler
Düşük risk -Birinci derece akrabalarında DM öyküsü bulunmaması -Hamilelikten önce kilonun normal olması -Normal doğum ağırlığı -Kötü obstetrik sonuç öyküsünün olmaması -Anormal glukoz metabolizması öyküsünün olmaması - Düşük riskli etnik grubun içinde olmak -25 yaşından küçük olmak	-Tarama gerekli değildir
Orta risk Yüksek ya da düşük riskli gruba dahil olmayan kişiler	24-28.haftalar arasında tarama yapılır
Yüksek risk (Aşağıdakilerden biri veya birkaçı) -Kardiyovasküler hastalık öyküsü - Ciddi obezite (BMI>30 kg/m²) -Tip 2 DM için aile öyküsü -Öncelikli hamilelerde GDM, bozulmuş glukoz metabolizması ya da glukozüri öyküsü -35 yaşından büyük olmak -PCOS	İlk antepartum başvuruda tarama yapılmaktadır; GDM tanısı dışlanırsa, hamileliğin 24-28. haftalar içerisinde tekrar edilmektedir.

Hamilelerin %90'ında hamilelik esnasında glikoz metabolizma bozukluğunun oluşması ve GDM'li kadınların %20'sinde hiçbir risk unsuru bulunmadığından ACOG tarafından 24-28. hamilelik haftaları içinde taramanın yapılması önerilmektedir. Fakat Tablo 2'de ifade edildiği şekilde yüksek risk grubunda bulunan hamilelerin, ilk vizitte taranması, GDM teşhisi konulmadığında ise taramanın 24-28. haftalar içinde tekrardan uygulanması önerilmektedir. Hamileliğin 24. haftasında insülin direnci ciddi bir

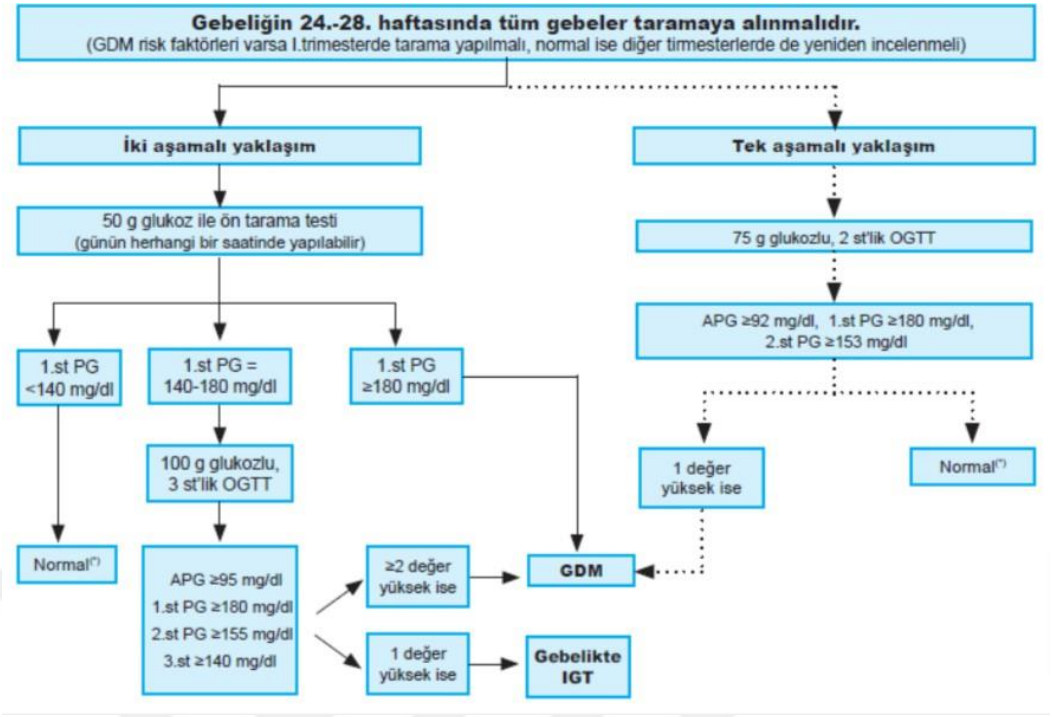
oranda yükselmektedir. Öglisemiyi sağlamak için yetersiz düzeyde insülin sekresyonu bulunan hamilelerde gelişen hiperglisemiyi saptamak adına GDM'nin taraması 24-28. haftalar içerisinde uygulanmaktadır (62). Tarama için 1 ve 2 adımlı tutumlar belirlenmiş olup hangi tutumun daha üstün olduğuna dair ortak bir düşünce bulunmamaktadır.

Tek adımlı yaklaşım: ADA ve IADPSG tarafından da önerilen, 2 aşaması bulunan testte, alternatif olarak verilen bu yaklaşımda, tüm hastalara 75 gramlık oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapılarak tarama kolaylaştırılır ve GDM teşhisi konulur.

Tablo 2.2. GDM Tanısı İçin IADPSG ve ADA Tarafından Kabul Gören Pozitif İki Saatlik 75 Gram OGTT Testi Kriterleri

İki saatlik 75 gram oral glukoz tolerans testi eşik değerleri	
Açlık	92 mg/dL (5.1 mmol/L)
VEYA	
1.Saat	180 mg/dL (10 mmol/L)
VEYA	
2.Saat	153 mg/dL (8.5 mmol/L)

İki adımlı yaklaşım: ACOG tarafından kabul edilmiş ve ADA tarafından onaylanabilir bir seçenek şeklinde ele alınan 2 adımlı yaklaşımda, açlık durumu gerekmemesi ve bir kan numunesinin yeterli miktarda olması, ABD'de kullanımını yaygınlaştırmıştır. Bu teknikte hastaların bir kısmı 2. aşamaya gönderilir. Bunlar, 50 gram glukoz yüklemesiyle taramanın sonucu pozitif olan grubu meydana getirmektedir. Oluşan bu gruba bir sonraki aşamada 100 gram gukozla beraber OGTT uygulanmaktadır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin (TEMD) tavsiyesi ile 24-28. hamilelik haftalarında tüm hamile kadınların GDM taramasına girmesi savunulmaktadır (63).



Şekil 2.2. TEMD İki Aşamalı ve Tek Aşamalı GDM Taraması ve Tanısı

"GDM risk faktörleri varsa 3. trimesterde yeniden incelenmeli. GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus, PG: Plazma glikoz, OGTT: Oral glikoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glikoz, IGT: Bozulmuş glikoz toleransı.

2.3.9. Takip

Küresel açıdan diyabetin artan bir durum haline gelmesi sebebiyle 2045 yılı gelene kadar diyabetli olan kişi sayısının ortalama 430 milyondan 630 milyona çıkması düşünülmektedir. Bu durum, etkilenen nüfusun yaklaşık %50'sini meydana getirerek, önemli bir artışı beraberinde getirmektedir. Düşük ve orta gelire sahip ülkelerde daha belirgin olmak üzere, diyabet oranının yükü, özellikle üreme çağındaki kadınlar içinde daha belirgin olarak artış göstermektedir. Tahminlere göre devamlılık gösteren eğilimler, pregestasyonel diyabetle alakalı, yüksek risk taşıyan hamilelerde belli bir artışı işaret etmektedir. Oluşan bu durum, düşük gelire sahip olan ülkelerde pregestasyonel diyabetle bağdaştırılan morbidite ve mortalitenin, diyabetik olmayan hamilelere kıyasla daha yüksek olması sebebiyle önemli bir sağlık problemine yol açabilmektedir (64).

Hamilelik ihtimali bulunan ve bu durumu planlayan kişilerin, sağlıklı bir hamilelik için, şekerini kontrol etme konusunda bilinçli olmaları çok önemlidir. Hamile kalmadan önce, diyabeti bulunan kadınlar özellikle kan şekerlerini düzene sokmak adına sağlık uzmanlarıyla beraber hareket etmelidirler. Diyabetin

komplikasyonlarını minimum seviyeye düşürmek için kan şekerinin istikrarlı olarak düşük düzeylerde tutulması önemli bir durumdur. Hamilelik sırasında ise kan şekerinin sıklıkla izlenmesi ve düzenli sağlık kontrollerinin yapılması gerekmektedir. Bu aşamada sağlık ekibiyle iş birliği halinde olarak, uygun tedavi yöntemleri uygulamak ve gerekli önlemleri almak çok önemli bir durumdur. Bu sayede, hamilelik sürecinde olası komplikasyonları minimum seviyeye indirme şansı artmaktadır. Yapılan gözlemsel incelemeler, hamileliğin ilk on haftasında diyabetik embriyopati ile yüksek HbA1c düzeyleri arasında belli bir pozitif korelasyon bulunduğunu ortaya koymaktadır. Bu özellikle mikrosefali, anensefali, renal anormallikler, konjenital kalp hastalığı ve kaudal regresyon gibi doğuştan gelen bozukluklara artan yatkınlıkla bağlantılıdır (65).

Hamilelikten önce diyabet tanısı almış bireyler için gebelik öncesi danışmanlık, yalnızca konjenital anomaliler riskini azaltmakla kalmamakta; aynı zamanda erken doğum oranlarını ve yenidoğanın yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacını azaltmada da önemli bir rol oynamaktadır. Verilen bu danışmanlık hizmetleri, hamilelik yaşına ve perinatal mortaliteye bağlı erken doğum oranı üzerinde pozitif etkiler göstermektedir. Diyabete özgü olarak verilen danışmanlık, davranışsal ve hayat tarzı yönetim tekniklerinin benimsenmesini, glisemik hedeflerin oluşturulmasını ve tıbbi beslenme tedavisine uyulmasını içermektedir. Bahsi geçen stratejiler, hamilelik sürecinde kan şekeri düzeylerinin istikrarlı olarak kontrol altında tutulmasını hedeflemektedir, böylece olası komplikasyon riskini minimum seviyelere düşürmektedir. Hamilelik öncesi danışmanlık, diyabetli kişiler için ilk olarak hamilelik oluşmadan önce, glisemik hedeflere varmayı odak noktası olarak kabul etmektedir. Beraberinde mikrovasküler problemlerin varlığı, hasatlığın ilerleme oranını artırarak, olumsuz hamilelik sonuçlarını meydana getirebilmektedir. Bu sebeple diyabetin, kişilerin hamilelik planlama aşamasında, glisemik kontrolünü sağlama ve mikrovasküler komplikasyonların önüne geçme konularında özel bir dikkat durumu gerekmektedir (66).

Hamilelikte glisemik hedeflerin hamile olmayan kişilere göre daha sert olması nedeniyle diyabeti olan hamilelerin insülin dozajını dengeleyecek ve hipoglisemi veya hiperglisemiyi önleyecek düzenli karbonhidrat tüketmeleri hayati bir risk taşımaktadır. Uygun beslenme planları, özellikle insülin-karbonhidrat oranları ve hedeflenen kilo alma durumları gibi unsurları belirlemek için bir beslenme uzmanına gitmeyi

içermelidir. Bu durum hamilelik sürecinde diyabet kontrolünü optimize etmeyi ve bebekle annenin sağlığını korumayı amaçlamaktadır (67). Gestasyonel diyabetes mellitus teşhisi almış olan hamile kadınlarla pregestasyonel GDM bozukluğu olan hamilelerin kan şekeri kontrol hedefleri birbirleriyle benzer seviyelerdedir.

Açlık ve yemek öncesi kan şekeri seviyesi 95 mg/dL, yemek sonrası 1. saat kan şekeri seviyesi 140 mg/dL ve 2. saat kan şekeri seviyesi 120 mg/dL şeklinde olmalıdır. Bu duruma ek olarak, mümkünse eğer HbA1c seviyesi %6-6,5 (42-48 mmol/mol) arası oranda olmalıdır. GDM'nin gözlenmesinde, açlık kan şekeri seviyeleri ve özellikle ilk saat içindeki kan şekeri seviyeleri kullanılmalıdır (68). Hamilelikte, kırmızı kan hücresi döngüsünde meydana gelen doğal artışlar nedeniyle HbA1c seviyeleri düşüş göstermektedir. Beraberinde HbA1c, kanda bütünleşmiş bir glukoz ölçümünü temsil ettiğinden dolayı, postprandiyal hiperglisemiyi tam anlamıyla yansıtamayabilir ve bu durum makrozomiyi meydana getirebilmektedir. Bu sebeple, HbA1c'nin hamilelikte faydalı olabileceği bir gerçek, fakat glisemik kontrolü ele almak için, hamilelikte kan şekeri takibinin ardından ikincil bir ölçü olarak kullanılması daha uygun olmaktadır (69).

2.3.10. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

Hipoglisemi

Hipoglisemiyi tetikleyen iki ayrı patofizyolojik mekanizma bulunmaktadır. Bunlardan ilki, kandaki glukoz düzeyinin düşmesiyle ilişkili olan ve postsinaptik sempatik sinir uçlarından katekolamin ile asetilkolin salınımıyla ortaya çıkan, nörojenik belirtilere yol açan bir hipoglisemik atak olarak adlandırılmaktadır. Bu durum; titreme, endişe, huzursuzluk, aşırı terleme ya da ciltte solgunluk gibi semptomlarla ortaya çıkabilmektedir (70,71).

İkinci patofizyolojik mekanizma ise nöroglikopeni olarak tanımlanmakta, beyin hücrelerinin glukoz eksikliği yaşamasından kaynaklanmaktadır. Esas olarak ataksi, konuşma problemleri, kafa karışıklığı, koma, nöbetler ve en ciddi komplikasyonlarda ölüm ile sonuçlanabilmektedir.

Hipoglisemi, üç ayrı seviyede sınıflandırılmaktadır:

- Seviye 1 hipoglisemi: Plazma glukoz düzeyinin 70 mg/dL'nin altına düşmesi, ancak 54 mg/dL üzerinde kalması durumudur. Hipoglisemiye nöroendokrin yanıtların genel olarak oluştuğu eşik konsantrasyonu 70 mg/dL'dir ve bulguların şiddeti ne olursa olsun müdahale gerekmektedir.

- Seviye 2 hipoglisemi: plazma glukoz düzeyinin 54 mg/dL'nin altına düşmesiyle tanımlanmakta ve hızla müdahale edilmesini gerektirmektedir.

- Seviye 3 hipoglisemi: Bireyin mental durumunda bozulma ya da fiziksel işlevlerinde aksama meydana getiren ve glukoz düzeyinin normale dönmesi için bir başkasının yardımına ihtiyaç duyulan ciddi bir klinik durum olarak kabul edilmektedir.

Diyabetik ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz (DKA), asidoz, hiperglisemi ve ketonemi ile karakterizedir. Tip 1 diyabet görülen hastalarda daha sık görülmekle beraber, tip 2 diyabetli hastalarda da ortaya çıkabilir ve hayati risk oluşturan bir komplikasyondur. Genel olarak bu durumu tetikleyen unsurlar, yeni tanı alan enfeksiyonlar, diyabet ya da tedaviye yeterince uyulmaması durumudur (72).

Sağlıklı kişilerde kanda glikoz konsantrasyonu arttığında, glikoz pankreas beta hücrelerine girerek insülin salgılanmasına yardımcı olmaktadır. Salgılanan insülin, glikojenolizi ve glukoneogenezi inhibe ederek karaciğerdeki glikoz üretimini düşürmektedir. Yağ dokusu ve iskelet kası tarafından glikoz alımı, insülin tarafından çoğaltılmaktadır. Sözü geçen mekanizmalar kan şekerinin düşmesine neden olmaktadır. Diyabetik ketoasidozda insülin eksikliği durumu ve karşı düzenleyici hormonların çoğalması, glikojenolizin hızlanmasına, glukonegenezin artmasına ve glikoz kullanımının bozulmasına sebep olabilmektedir. Bu da sonuç olarak hipergliseminin kötüleşmesine neden olacaktır. Artan karşıt düzenleyici hormonlar ve insülin eksikliği, beraberinde serbest yağ asilerinde bulunan yağ dokusundan (lipoliz) dolaşıma salınmasına neden olur. Bunun sonucunda hepatik yağ asidi oksidasyonuyla keton cisimciklerine (asetoasetat ve beta-hidroksibutirat) evrilmekte ve metabolik asidoz ve ketonemi ile sonuçlanmaktadır (73). Glukagon, yalnızca insülin eksikliğinde hiperglisemi ve ketoneminin başlangıcını hızlandırabilmektedir (74).

Hastalarda hiperglisemi bulguları (poliüri, polifaji ya da polidipsi) olabilmektedir. Hastaların sıvı volümü düştükçe oligüri, ağız kuruluğu ya da dehidrasyonun göstergesi şeklinde de terlemede düşüş meydana gelebilmektedir. Hastalar karın ağrısı, iştahsızlık, kusma, bulantı ve kilo kaybı şeklinde diğer pek çok bulgudan şikayetçi olabilirler.

Diyabetik ketoasidozda genel tablo şöyledir:

Kan şekeri >250 mg/dl

Arteriyel pH<7,3

Serum bikarbonatı<15 mEq/l ve ketonürinin ya da ketonemi varlığıdır.

Normal anyon açığı 12 mEq/l'dir. Anyon açığının 14-15 mEq/l'den büyük olrak bulunması, çoğalmış anyon açığı metabolik asidozun varlığını göstermektedir (73).

Sıvı resüsitasyonu, destekleyici bakım ve elektrolit replasmanı, diyabetik ketoasidozun tedavisinin ana dayanaklarını meydana getirmekledir.

Laktik asidoz

Laktik asidoz, serum laktat seviyeleri >5 mmol/L (4 mEq/L) ile karakterize olarak yüksek anyon boşluğu bulunan metabolik bir asidozdur. Anaerobik glikoz metabolizmasının yükselmesi ve bu durumun sonucunda kan dolaşımında laktat birikmesinden kaynaklanmaktadır. Laktik asidoz, diyabet hastalığı bulunan kişilerde komaya yol açabilmekte ve oluşabilecek diğer komplikasyonlardan daha az sıklıkta görülmektedir. Fakat gerçekleştiğinde mortalite oranı %50 seviyelerine kadar yükselebilmektedir (73,75).

Diyabetle bağlantılı laktik asidoz türleri şunlardır:

1) Tip A laktik asidoz (anaerobik), genel olarak belirgin doku hipoksisi ya da hipoperfüzyon (solunum yetmezliği, kalp yetmezliği, şok, sepsis ve şiddetli travma) durumlarında gelişmektedir. Mekanizma, diyabet durumu olmayan bireylerde gözlenen benzer bir durumdur.
2) Tip B laktik asidoz (aerobik), hipoksi dışında olan unsurlardan ya da belirgin halde bulunmayan hipoksiye ek olarak oluşmaktadır. Diyabetes mellituslu bireylerde, diyabetin önemli komplikasyonlarına (örnek olarak diyabetik ketoasidoz [DKA]) karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve maligniteye eşlik etmektedir. Ayrıca tip B laktik asidoz, ilaç birikimi, laktat üretimi ve laktat klirensi arasında bulunan dengesizlik durumundan meydana gelen metforminin uygunsuz olarak kullanımından (metforminle ilişkili laktik asidoz [MALA] şekilde bilinen bir durum) kaynaklanmaktadır. Yüksek dozda metil alkol, salisilatlar, propilen glikol ve oksidatif fosforilasyona zarar veren antiretroviral ajanlar ve propofol şeklinde bazı ilaçların kullanımı da B tipi laktik asidozun oluşmasına sebep olabilmektedir. Malignite, fazla oranda alkol kullanımı ve HIV enfeksiyonu da bu tür asidoz ile bağdaştırılmıştır.

Bakteriyel ve Fungal Enfeksiyonlar

Genellikle, diyabetes mellitus tanısı konan hastalarda bulaşıcı hastalıklar daha çok görülür ya da kritik durumlardadır. Bu da potansiyel olarak mortalite ve morbiditelerini arttırmaktadır. Diyabet tanısı konan hastalardaki enfeksiyon yoğunluğu, immün disfonksiyona (örnek olarak nötrofil fonksiyonunda hasar, antioksidan sistemin baskılanması ve humoral bağışıklık) neden olan hiperglisemik ortamdan kaynaklanmaktadır. Makro ve mikro anjiyopatiler, nöropati, idrarın antibakteriyel faaliyetinde düşüş, gastrointestinal idrar dismotilitesi, söz konusu hastalarda çok sayıda tıbbi müdahale olması da diyabetik bireylerdeki fungal ve bakteriyel enfeksiyonların yoğunluğu ile ilişkilendirilmiştir (76,77).

Kardiyovasküler hastalıklar

Diyabet tanısı almış bireylerde, diyabetik olmayanlara kıyasla kardiyovasküler hastalık oluşma riski 2-3 kat daha artmaktadır (78). Diyabet tanısı almış bireylerde kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesinde ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu görev yaptığı düşünülse de bu durumun sebepleri ve mekanizmaları tam anlamıyla algılanamamıştır (79).

Gestasyonel Komplikasyonları:

Polihidramniyos

Polihidramniyos, hamilelikte amniyotik sıvı hacim oranının 2000 ml'nin üstünde bulunması veya en büyük tek cepte ≥8 cm ya da toplamda amniyotik sıvı indeksinin >24 cm olarak bulunması ile tanımlanır ve bu tanı ultrasonografi sayesinde koyulmaktadır. Hamilelik sürecinde artan perinatal morbidite ve mortalite ile bağlantılıdır. Ortaya çıkan polihidramniyoz prevalansı bütün hamileliklerin %0,2-%1,6 oranında değişiklik göstermektedir. Polihidramniyozun yaygın olan sebepleri arasında gestasyonel diyabet, fetal anomaliler, amniyotik sıvının fetüs tarafından yutulmasının bozulduğu, fetal enfeksiyonlar ve diğer daha nadir görülen sebepler yer almaktadır (80).

Diyabet tanısı konan hamilelerde, polihidramniyos fazla oranda görülmektedir. Diyabet tanısı konan anne olgularında, polihidramniyos prevalansı %18,8 oranındadır. Mekanizması tam anlamıyla algılanamamış olsa da en fazla üzerinde durulan teori fetal hiperglisemiye bağlı olarak gelişim gösteren fetal poliüridir (81). Başka bir teori ise amniyotik sıvıda yükselen glikoz konsantrasyonun oluşturduğu osmotik gradiyent etkisiyle amniyotik kaviteye sıvı geçişi durumudur.

Polihidramniyosun bağlantılı olduğu komplikasyonlar şu şekildedir (82):

- Hamilelikte hipertansif bozukluklar
- Maternal diyabete bağlı fetal makrozomi
- İdrar yolu enfeksiyonları
- Postpartum kanama
- Kord prolapsusu
- Fetal malprezantasyon
- Membranların erken rüptürü
- Maternal dispne
- Preterm doğum

Preterm Doğum

Preterm doğum 20+0 ve 37+0 haftada meydana gelen doğumları içermektedir. Pretern doğum insidansı uluslararası düzeyde %5-%15 arasında değişiklik göstermektedir (82,83). Meydana gelen erken doğum, neonatal ve perinatal morbidite ve mortalite riskini arttırmaktadır. Erken doğumda tamamlanamayan fonksiyonel gelişim ve organogenez, bağışıklık sisteminin zayıflaması, solunum problemleri, görme bozuklukları, pulmoner hipertansiyon ve intraventriküler kanama şeklinde kardiyovasküler hastalıklara sebebiyet vermektedir. Bu sebeple erken doğumun önlenmesi, yenidoğan bebeklerde morbidite ve mortalite riskinin azaltılması yönünden önem arz etmektedir. Yapılan araştırmalarda, diyabetin preterm doğum riskini önemli ölçüde arttırdığı belirtilmiştir. Gestasyonel ve pregestasyonel diyabet tanısı konmuş olan hamileler, normal gebelere kıyasla, preterm doğum yönünden yüksek risk oluşturmaktadır (84).

Artmış Operatif Doğum Riski

Fetal makrozomi, zamanında tedavi edilemeyen ve tanınmayan, gestasyonel diyabetus mellitus'un sık görülen ve bebeklerde olumsuz sonuçlara sebep olabilen bir komplikasyonudur. Anne adına makrozomi ile bağlantılı riskler sezaryen doğum, perineal laserasyon ve postpartum hemorajidir (85,86,88) Makrozomik bebeklerin doğumlarında, perineal yaralanma ve doğum sonrası kanama riski normal göre 3-5 kat daha fazladır (80).

Preeklampsi

Pregestasyonel diyabet, preeklampsi adına bir risk unsurudur. Diyabet tanısı konmayan kadınlarda, göreceli şekilde düşük preeklampsi insidansı (%2-7) ile

kıyaslandığında tip 1 diyabet tanısı konmuş kadınlarda, hamilelikleri %15-%20'sine ve tip 2 diyabet tanısı konan kadınların %10-%14'üne preeklampsi teşhisi konulmaktadır (87). İnsülin direncinin preeklampsinin patofizyolojisine katkı sağladığı düşünülmektedir. Normotansif hamilelikleri olan kadınlarla kıyaslama yapıldığında, preeklampsi gelişmiş olan kadınlar, hamilelikten önce 1. ve 2. trimesterde ve hamilelikten sonraki yıllarda daha çok insülin direncine sahip olmaktadırlar (89).

Sözü edilen etki, ileri yaşlarda anne olmak, beyaz olmayan ırk, kronik hipertansiyon, obezite, gebelik diyabeti ve normal diyabet olmak üzere pek çok preeklampsi risk unsurunun beraberinde insülin direnci ile de bağlantısının bulunduğu gerçeğiyle kısmen ifade edilmektedir. Preeklampsi ve GDM mekanizmalarında, ortak yolak olduğu veya olmadığı durumu net değildir. GDM tanısı almış kadınlarda preeklampside endotel disfonksiyonu, anjiyogenik dengesizlik, yükselen dislipidemi ve oksidatif stres gibi durumlar meydana gelmiştir (90). Ancak bu biyobelirteçlerde meydana gelen değişikliklerin, aynı etiyolojiden mi kaynaklı yoksa sürece verilmiş olan çeşitli yanıtlar mı olduğunu anlamak güçtür.

Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar:

Spontan Abortus

Erken gebelik kayıplarının kötü glisemi ile bağlantılı olduğuna dair araştırmalar bulunmaktadır. Diyabet tanısı konmuş olan hamile bireylerin %25'ten fazlasında, erken dönemde abort öyküsü olduğu ortaya çıkmıştır (91). Normoglisemik diyabeti bulunan hamilelerde, diyabetik olmayan hamilelerin abort oranları benzerlik göstermektedir (92).

Konjenital Malformasyon Riski

Diyabet tanısı konan anne, bebeklerinde konjential malformasyon riski artmıştır (93). Tip 1 diyabete sahip olan hamilelerde, bu risk 2 katına çıkmaktadır. Oluşan anomalilerin yarısından fazlası kardiyovasküler anomalilerdir. Sürekli olarak görülen kardiyak malformasyonlar; büyük arterlerin transpozisyonu (BAT), çift çıkışı bulunan sağ ventrikül, trunkus arteriyozus, ventriküler septal defekt (VSD), triküspit atrezisi ve patent duktus arteriyozustur (PDA)'dır.

Bütün bu anomalilerin altında yatan mekanizmanın intrauterin hiperglisemik ortam ve sonrasında gelen oksidatif stres esnasında yüksek miktarda glikoz alımı

sebebiyle, malformasyona yatkınlık oluşturan glikoz taşıyıcısı GLUT2'yi ekspere etmesi şeklinde bilinmektedir (94).

Diyabetle ilişkilendirilen başka malformasyonlar bu şekilde sıralanabilir;

- Gastroşizis
- Konjential diyafragma hernisi
- Omfalosel
- Anensefali
- Meningomyolosel / spina bifida
- Yarık damak / dudak (94)

Respiratuvar Distres Sendromu (RDS)

Yenidoğan bebeğin respiratuvar distres sendromu (RDS), özellikle prematüre bebeklerde sık görülen bir solunum yetmezliği durumudur. Bu semptomun temel sebebi, pulmoner surfaktan ismi verilen fosfolipid-protein kompleksinin yeterli olmayan sentezi ya da immatüritesidir (95). Pulmoner surfaktan, alveoler yüzey gerilimini düşürerek alveollerin stabilitesini koruma altına alır ve hipoksemiyi meydana getirmektedir. Klinik tablosu doğumdan kısa bir zaman sonra başlayan dispne, interkostal çekilmeler, inleme, taşipne, burun kanadı solunumu, siyanoz ve oksijen ihtiyacının yükselmesiyle teşhis konmaktadır.

Meydana gelen bu durum solunum iş yükünü çoğaltır ve arteriyel oksijenasyon bozulur. Tedavi edilemediğinde, oluşan bu durum ilerleyerek pulmoner hipertansiyona ve önemli solunum yetmezliği sorunlarına yol açabilmektedir. RDS'nin yönetiminde eksternal surfaktan uygulamaları, antenatal steroidler ve mekanik ventilasyon şeklinde destekleyici tedavilerden yararlanılmaktadır. Diyabetik annenin bebeklerinde, fetal hiperglisemi olması, sürfaktan üretimini geciktirmektedir (96).

Makrozomik Bebek

Maternal hiperglikozemi fetüste makrozomiye (fetal ağırlık >4500-6000 gram) neden olmaktadır. Glikoz plasenta sayesinde fetüse ulaşır, fetal kanda yükselen glikoz ise fetal hiperinsülinemiye neden olur. İnsülinin anabolik etkisi sebebiyle fetüste asimetrik bir şekilde aşırı büyüme gerçekleşmektedir. Oluşan bu büyüme, özellikle omuz bölgesinde ve abdomen çevresinde görülmektedir ve ayrıca baş çevresinin abdomen çevresine oranı daha düşüktür. Modifiye Pedersen Hipotezi 'ne bakılacak olursa, fetal hiperinsülinemi, glikoz kullanımının artması ve bu sebepten dolayı, fetal

yağ dokusunun çoğalmasına neden olan maternal hiperglisemi hipotezine dayanarak ifade edilebilmektedir.

Maternal glisemik kontrol bozukluğu esnasında ve maternal glikoz düzeyi fazla olduğu durumlarda, glikoz plasentayı geçmektedir. Ek olarak, maternal kaynaklı ya da eksojen olarak uygulanan insülin plasentayı geçmemektedir. Sonuç olarak, ikinci trimesterde, artık insülin salgılaması yapabilen fetal pankreas, hiperglisemiye cevap vermeye başlar ve glikoz stimülasyonundan bağımsız şekilde, otonom olarak insülin salgılar. Hiperglisemi (glikoz majör bir anabolik yakıttır) ve hiperinsülineminin (insülin majör bir anabolik hormondur) mevcut kombinasyonu, fetüsün protein ve yağ depolarında bir yükselme oluşturarak, makrozomi ile sonuçlanmaktadır (96).

Doğum travmaları

GDM tanısı almış annenin bebeklerinde makrozomi sık görülmektedir. Makrozomi ile bağlantılı doğum travmalarından en çok görüleni omuz distosisidir. Omuz distosisi bir obstetrik acildir ve prevalansı %0,2-%3 oranı arasında görülmektedir. 2018 hastanın bulunduğu geniş bir vaka serisinde omuz distosisi bulunan yeni doğmuş bebeklerin %95'inde herhangi bir yaralanma durumu meydana gelmemiştir. Geriye kalan yenidoğan bebeklerdeki yaralanma ise asfiksi, travma ya da her ikisi sebebiyle meydana gelmiştir. Omuz distosisi ile alakalı en az 100 vakanın bulunduğu araştırmalarda aşağıda yer alan tür ve sıklıkta yenidoğan bebek yaralanmaları belirtilmiştir (97):

- Humerus kırığı (%0,1- %4,2)
- Geçici brakial pleksus felci (%3,0 - %16,8)
- Klavikula kırığı (%1,7- %9,5)
- Kalıcı brakial pleksus felci (%0,5- %1,6)
- Hipoksik-iskemik ensefalopati (%0,3)
- Ölüm (%0- %0,35)

Hiperbilirubinemi ve Polistemi

Diyabet tanısı konan annenin bebeklerindeki neonatal hiperbilirubineminin sebebi açık değildir. Bu duruma neden olan önemli unsurlardan birinin yeni doğan bebeklerdeki polisteminin sebep olduğu artan bilirubin yükü olduğu bilinmektedir. Maternal hiperglisemi kaynaklı meydana gelen hipoksi insülin-like growth unsurlarının da etkisiyle birlikte fetal eritropoietin seviyelerinin ve eritrosit üretiminin

yükselmesine sebep olmaktadır. Fetal renal ven trombozunun polisitemiden dolayı meydana geldiği ifade edilmektedir.

Hipoglisemi

Yenidoğan bebeklerde, doğumun ardındaki ilk 24 saatte kan glikozunun 45 mg/dL düşük olmasına hipoglisemi denmektedir. Diyabet tanısı almış annenin bebeklerinde çok sık görülen bu durumun nedeni maternal hiperglisemiye bağlı olarak fetal pankreasta bulunan beta hücre hiperplazisidir. Doğumun ardından plasental yol ile bebeğe geçmiş olan glikozun bir anda kesilmesi sebebiyle hipoglisemi meydana gelmektedir. Erken etkili beslenme ve sıkı kan glikozu takibi sayesinde bu komplikasyonlara engel olunabilir.

Hipokalsemi

Miadında bir yeni doğmuş bebeğin serumunda bulunan kalsiyum konsantrasyonunun 8 mg/dL oranının altında olması durumuna hipokalsemi denmektedir (98). Bu durumun nedeni tam anlamıyla ifade edilememiştir. Diyabet tanısı konmuş olan annenin bebeğinde, %5-%30 oranında gelişebilmektedir. Devamlı olarak asemptomatik seyretmesinden serum kalsiyum seviyesinin rutinde ölçümü önerilmemektedir. Letarji, asfiksi, titreme ve solunum problemleri durumlarında ölçülmelidir (99).

Açıklanamayan Fetal Kayıp

Dünya genelinde hamilelik öncesi diyabeti bulunan kadınlarda fetal ölüm riski 3-4 kat daha fazladır (102). Sözü edilen kayıplar, tipik olarak 3. trimesterde meydana gelmektedir ve genellikle hamilelik haftalarına göre beklenenden kilodan daha ağırdırlar (large for gestational age- LGA). Fetal kayıpların sebebi, kötü glisemik kontrol ve maternal ketoasidoz şeklinde düşünülmektedir.

Kardiyomyopati

Diyabet tanısı konmuş annelerin bebeklerinde, kardiyomyopati en fazla interventriküler septumu etkilemektedir. Meydana gelen bazı önemli vakalarda hipertrofik kardiyomyopati durumu oluşabilmektedir. Yenidoğan bebekler genellikle asemptomatiktirler. Akciğer grafisinde kardiyomegali durumu görülebilmektedir. Ancak en etkili tanı koyma tekniği ekokardiyografidir. Oluşan bu kardiyomyopati durumu, genellikle kalıcı olmayıp maternal hipergliseminin etkisi geçerliliğini yitirdikten sonra, fetal plazma insülin düzeylerinin normal seviyesine dönmesiyle gerileyebilmektedir (101).

2.3.11 Tedavisi

Gestasyonel diyabetes mellitus teşhisi almış olan kadınların belirlenmesi, maternal ve fetal komorbiditelerin azaltılmasını amaçlayan geniş çaplı bir yönetim planının temelini hazırlamaktadır. Tedavi olmayan GDM'li kadınların pek çok olumsuz fetüs, anne ve neonatal sonuç oluşturma riski daha fazladır (102). GDM'li kadınların doğum öncesi dönem yönetimi; kan şekeri takibi (SMBG), düzenli egzersiz ve gerekli olduğu durumlarda farmakolojik tedavi şeklinde önlemleri barındırmalıdır. Sözü edilen stratejiler yalnızca doğum öncesi zamanda değil, doğum esnasında ve doğumdan sonraki dönemlerde de sürmelidir, böylece etkili bir kontrol ve yönetim süreci sağlanabilmektedir (103).

Tıbbi beslenme tedavisi

Gestasyonel diyabetes mellitus yönetimindeki temel amaç, annede normoglisemiyi devam ettirmektir, çünkü kanıtlar, fetal büyümeyi normale yakın glikoz düzeyleri korunarak düşürmenin olabileceğini göstermektedir (104). Bu stratejinin ana nedeni tıbbi beslenme tedavisine odaklanmaktadır. Söz konusu yaklaşım, özellikle karbonhidrat dağılımını ve glisemik indeksi düzenlemeyi hedeflemektedir. Gestasyonel diyabetes mellitusun kendi beslenme stratejisi, toplam enerji alımının %33-%40 oranına düşüren karbonhidrat alımı ile ilişkilidir. Bu durum özellikle yemekten sonra glikoz düzeyleriyle fetal aşırı büyümeyi düşürmeyi amaçlamaktadır. Son dönemlerde yapılan incelemeler, %60-%70 enerji alımı oranında yüksek karbonhidrat alımının (düşük seviyelerde glisemik indeksli), annedeki kan şekeri artışını sınırlayabildiğini göstermektedir. Fakat GDM'ye özgü bir diyet önerisini destekleyen az oranda araştırma bulunmaktadır (105). Bu sebeple bulunan kılavuzlar güncel %33-%55 enerji alımı (EI) oranında bir karbonhidrat alımı oranı önermektedir. Çalışmalar, hem yüksek karbonhidratlı (%55 EI) hem de düşük karbonhidratlı (%42 EI) diyetlerin GDM durumunda hamilelik sonuçlarını iyileştirdiği açıklanmıştır. Beslenme ve Diyetetik Akademisi'nin yayınlarında, tıbbi beslenme durumunun hamilelik üzerinde olumlu etkilerinin bulunduğunu bildirmektedir; bu bulgular kılavuzlarda da sunulmaktadır (109).

Tıp enstitüsü (IOM) kılavuzları gebelik sürecinde, an az 175 g/gün karbonhidrat alımını ve toplamda günlük alınan kalori miktarının 2000-2500 arasında olmasını önermektedir. ACOG ise karbonhidrat alım miktarının %33-%40 oranına indirilen daha düşük bir diyet önermektedir (106). Tıbbi beslenme tedavisi, diyabeti

bulunan hastalar için özel olarak hayat tarzı, tıbbi ve bireysel unsurlara göre uyarlanan bir süreçtir. GDM teşhisi konulmasının ardından, kayıtlı bir diyetisyen tarafından yaptırılan tıbbi beslenme danışmanlığı, hastaların kişisel ihtiyaçlarına uyan bir diyet programıyla yönetilmesini sağlamak için önemli bir durumdur. Söz konusu süreçteki hedefler içerisinde normoglisemiye ulaşma, yeterli beslenmeyi sağlama, ketozu önleme, maternal VKİ'ye dayalı olarak yeterli hamilelik kilo alımı ve fetal refaha katkı sağlama bulunmaktadır (105).

Kolay, etkili ve yaygın olarak uygulanan bir müdahale, şekerle tatlandırma işleminden geçmiş içeceklerin (meyve suyu, alkolsüz içecekler) tüketiminin minimum seviyeye düşürülmesi ya da tamamen ortadan kaldırılmasının avantajlarını belirtmek ve bunun yerine su içmeyi özendirmektir. Kalorisi az olan tatlandırıcılar, ölçülü olarak kullanılabilir. Geleneksel anlamda karbonhidrat tüketiminin, özellikle basit karbonhidratların sınırlandırılması uygulanmıştır. Çünkü bu durum fetal aşırı büyüme ve postprandiyal hiperglisemiyi düşürmede etkili olabilmektedir. Hamilelik sürecinde GDM teşhisi konulan kişiler için önerilen tipik yemek planı, çalışmanın önceki bölümlerinde de ifade edildiği üzere, gün içerisinde 3 ana öğün ve 2-4 ara öğünden meydana gelmektedir. GDM teşhisi konan hastaların günlük almaları gereken kalori ihtiyaçları, GDM'siz hamile olan kadınlarla benzerdir. Bütün hamile kadınlar için uygulanması gereken diyet, günlük olarak en az 28 gram lif ve 175 gram karbonhidrat içermektedir (107).

IOM, hamilelikten önce VKİ' ye dayanarak, hamilelik sürecinde kilo almaya yönelik genel öneriler verse de GDM teşhisi durumunda kişiye özel bir kilo alımı tavsiyesi bulunmamaktadır. İncelemeler, çok kilolu ya da obez olan kadınlarda kilo vermenin ya da 5 kg altında kilo almanın, gestasyonel yaşa oranla küçük doğum riskini yükseltebileceğini belirtmektedir (108).

Egzersiz tedavisi

Egzersiz, GDM tanısı konmuş kadınlarda insülin kullanımından uzaklaşmalarına yardımcı olabilir. Bu durum ayrıca hem tokluk hem de açlık kan şekeri seviyelerini düzene sokan artmış insülin duyarlılığı ile bağlantılıdır. Bilimsel araştırmalar, yapılan egzersizlerin GDM teşhisi konan kadınlarda insülin gereksinimini azaltabileceğini ve metabolik düzenlemeyi arttırabileceğini göstermektedir (110). Diyabetli kişiler için çoğu günler 30-60 dk. devam eden orta derecede aerobik egzersizler önerilmektedir. Bu da haftada minimum 150 dk. orta

yoğunlukta aerobik aktiviteler anlamına gelmektedir. Tıbbi ya da obstetrik kontrendikasyon olmadığında, diyabet tanısı konan hastalara, özellikle orta seviyede bir egzersiz programı, tedavinin bir parçası olarak tavsiye edilmektedir. Kas oranını arttıran egzersiz türleri içerisinde aerobik, direnç ve devre antrenmanı bulunmaktadır. Sözü edilen egzersizler, insülin duyarlılığını pozitif şekilde etkileyerek glikoz yönetimini düzenleyebilir. Bu sebeple egzersiz yapımı hem tokluk hem de açlık kan şekeri seviyelerini düşürebilir ve GDM teşhisi konan hastalarda, insülin gereksinimini düşürebilmektedir (111).

Kendi kendine kan şekeri takibi

Gestasyonel diyabetes mellitus teşhisi konulmasının ardından, tedavi planının temelini meydana getiren tıbbi beslenme ve egzersiz önerilmektedir. Buna ek olarak, hamile olan kadının, glisemik kontrolünün etkili bir biçimde yönetilip yönetilmediğini değerlendirmek adına ele almak ve gerekirse farmakolojik tedaviye başlamak adına devamlı olarak SMBG uygulanması gerekmektedir. SMGB'nin doğuracağı olumsuz sonuç riskini düşürme potansiyeli üzerine gerçekleştirilen araştırmalar, pozitif sonuçlar göstermektedir (112). Yemekten önce izleme yerine yemekten sonra izlemeyi temel alan SMBG'nin, insülin tedavisi alan kadınlarda, glisemik kontrolün iyileştirilmesinde üstün olarak yer aldığı ifade edilmiştir. Sürekli glikoz izleme, glikoz düzeylerini günün her saatinde devamlı olarak inceleyebilen çağdaş bir teknoloji sunmaktadır. Yakın zamanlarda gerçekleştirilen ileriye dönük bir araştırmada, GDM'li Çinli kadınlar içerisinde, sürekli glikoz izleme teknolojisinden faydalanmanın, kontrol gruplarıyla kıyaslandığında, glisemik kontrolde belirgin bir iyileşme gösterdiğini ve olumsuz sonuç risklerini minimum seviyelere düşürdüğünü belirtmiştir (113).

Farmakolojik tedavi

Gestasyonel diyabetes mellitus teşhisi almış olan kadınların beslenme tedavisiyle beklenilen glisemik hedeflere ulaşılamıyorsa, farmakolojik tedaviye başlatılmalıdır(100). Genel olarak insan insülini ilk tercih olarak kullanılmakla beraber, kimi durumlarda insülin analogları ya da bazı oral ajanlar da seçenek olarak ele alınabilir. İlaç tedavisinin temel amacı, glikoz düzeylerini hedeflenen aralığın üst sınırının altında tutarak hipoglisemi riskini en aza indirmektir. Aşırı derecede katı metabolik kontrol (ortalama kan şekeri düzeyleri ≤86 mg/dL), iatrojenik büyüme kısıtlılığı riskini artırmak dışında ek bir fayda sağlamamaktadır (114). Farmakoterapiye başlamak adına düşünülen durumlar şu şekildedir: İstenilen aralığın

üstünde bulunan glikoz seviyeleri, tıbbi beslenme sayesinde hedeflenen glikoz düzeylerine ulaşamıyorsa; fetal fazla büyüme durumu, özellikle karın etrafı>75. tahmini fetal ağırlık veya persentil ≥90. persentil şeklinde dolaylı kanıtlar sayesinde fetal hiperinsülinemiye işaret eden hasta alt gruplarında gerçekleşir (115).

Farmakoterapi gerektiren hamile kadınlarda, insülin ve bazı insülin analogları ya da seçilen oral antihiperglisemik ajanlar (gliburid veya metformin) şeklinde farmakoterapi seçenekleri mevcuttur. Genel olarak ilk tercih edilen, tedavi sürecinde etkili, kan şekeri düzeylerine göre kolaylıkla doz ayarını düzenleyen ve bebek için güvenli olan bir ajana sahip insülin tedavisidir. Fakat rahimde meydana gelen oral antidiyabetik ajanlara maruz kalan bebeklerin uzun süreli sonuçları hakkında yeterli oranda bilgi bulunmamaktadır (116).

Oral antidiyabetik tedaviler

Metformin ve gliburid, oral farmakoterapi alternatifleri içerisinde bulunmaktadır. Kabul ve uyum yönünden sunduğu fırsatlarla beraber oral farmakoterapi insülin tedavisine kıyasla çok daha ekonomik bir alternatif olduğu öne çıkmaktadır. Fakat özellikle uzun sürede güvenlik ve etkinlikle alakalı problemler bulunmaktadır ve bu sebeple hayat tarzı müdahalesinin ardından genel olarak ilk basamakta farmakoterapi olarak insülin tercih edilmektedir (117).

Gliburid, ABD'de hamilelikte GDM için genellikle ilk olarak tercih edilen 1. basamak tedavi şeklinde yazılmaktadır. Gliburidin, fetüse transplasental transfer durumunda değişiklik gösterir; fakat annenin plazma konsantrasyonunun büyük bir kısmı, genel olarak %50-%70 oranı arasında, fetüsün plazma düzeylerine ulaşabilmektedir.

Meydana gelen bu durum, potansiyel açıdan fetal insülin üretimini direkt olarak etkileyebilmektedir. Toplum içerisinde kullanımı yaygın olmasıyla beraber, gliburid perinatal sonuçlar üzerindeki tesirleriyle bağlantılı korkular sebebiyle hâlâ ACOG ya da ADA tarafından onaylanmamıştır. Hamile kadınlarda metformin kullanımı son dönemlerde artmaktadır. Fakat, metforminin plasental naklinin, fetüse potansiyel uzun süreli metabolik etkileri konusundaki kaygılar sebebiyle, kullanımı hala tartışmalıdır. Metformin ile alakalı bazı çalışmalar, anne ile fetal dolaşımda benzer plazma düzeylerine ulaştığını belirtmektedir. Metformin, insülin kullanımı ile kıyaslandığında, perinatal sonuçlarda herhangi bir fark bulunmaksızın, yeterli glikoz kontrolü oluşturma konusunda benzer şekilde etkileri bulunmaktadır. Metforminin

yalnız başına kullanılması, annede normalden daha az kilo alımı ile bağdaştırılmıştır. Fakat insülin tedavisi ile kıyaslandığı zaman, erken doğum riski taşıdığı kanısına varılmıştır. Bununla birlikte, gliburid tedavisine kıyasla metformin kullanımı, anne adaylarında daha düşük kilo alımı ve fetüste makrozomi gelişimiyle daha az ilişkilendirilmektedir. ADA, özellikle preeklampsi, hipertansiyon ya da plasental yetmezlik sebebiyle intrauterin büyüme sınırlaması ya da asidoz potansiyeli taşıyan hastalarda metforminin kullanılmasından kaçınılmasını tavsiye etmektedir (118).

İnsülin tedavisi

Tıbbi beslenme tedavisinde, GDM bulunan kadınlarda yüksek glikoz seviyeleri durumunda, genel olarak insülin, tercih edilen bir tedavi tekniğidir. Tedavi amaçlarına uygun olarak, gestasyonel diyabet teşhisi alan kadınların ortalama yarısına, normal glisemi düzeylerini koruma amacıyla insülin tedavisi önerilmektedir. İnsülin, plasenta bariyerini aşamadığı için fetüse zararının bulunmadığı kabul edilen bir tedavi tekniğidir. Fakat öncesinde ifade edildiği gibi, insülin tedavisinin dezavantajları da bulunmaktadır. Bahsi geçen dezavantajlar içerisinde tedaviye başlama aşamasında meydana gelen kaygı ve endişe, enjeksiyon yöntemleri ve doz ayarlaması konusunda gerekli olan beceri ve eğitimin dışında, hipoglisemi ve kilo alma riski de yer almaktadır (119).

İnsülin tedavisine yönelik risk unsurları içerisinde, hastanın GDM durumunun erken teşhisi, 75 gr. 2 saatlik OGTT'de elde edilen tanısal glikoz seviyelerindeki artış oranı ve şekli ile etnik kökeni bulunmaktadır. Beraberinde GDM teşhisi konulduğu zamandaki hamilelik yaşı, HbA1c seviyesi, VKİ ve aile içerisinde diyabet geçmişi gibi unsurlar da insülin tedavisi yönünden riskleri belirlemede etkili olabilmektedir. İnsülin tedavisinde, düşük antijeniteye sahip olan preparatların seçilmesi, insülin antikorlarının plasenta tarafından naklini minimum seviyeye düşürebilir. Ticari anlamda bulunan insülin preparatları içinde, insan insülini en düşük seviyede immünojeniteye sahip olanıdır. Yapılan çalışmalara göre, hamilelikte kullanılan hızlı etkili üç insülin analoğu (glulisin, aspart, lispro) içinde yalnızca aspart ve lispro araştırılmıştır. Sözü edilen preparatların hamilelikte güvenli olduğu ve plasentadan en düşük seviyede geçişe sahip oldukları, beraberinde teratojeniteyle bağdaştırılan herhangi bir kanıtın bulunmadığını ifade etmiştir (120). İnsülin detemir ve insülin glarjin şeklinde uzun etkili insülin analogları, hamilelik döneminde geniş çaplı olarak araştırılmasa da daha önceki zamanlarda diyabet geçmişi bulunan hastalardan elde

edilen bilgiler ve plasental nakil işlemlerin, bu iki insülin türünün hamilelik aşamasında etkili ve güvenli bir biçimde kullanılabileceğini ifade etmektedir. Uzun vadede etkili bir insülin analoğu şeklinde bilinen insülin glarjin, şimdiye kadar randomize kontrollü araştırmaların eksik olması sebebiyle, hamilelik döneminde güvenli olduğu kabul edilmemiştir (121).

Gestasyonel diyabetes mellitus teşhisi bulunan bireylerde, var olan verilere göre, insan nötralprotamin hagedorn (NPH) insülinini çoklu enjeksiyon rejiminin bir parçası şeklinde kabul edilebilmektedir. Özellikle sabah alınan dozun 4-6 saatin ardından en üst seviyeye ulaştığı göz önünde bulundurulduğunda, yapılan bu uygulama, öğle yemeğinin ardından, tokluk kan şekeri düzeylerini ek bir etki olmadan düşürmeye yardımcı olabilmektedir (122). Gestasyonel diyabeti bulunan hastalarda, obezite ve hiperglisemi seviyesine bağlı olarak insülin gereksinimi değişiklik gösterir ve günlük alınması gereken doz genel olarak 0,1 ve 0,5 IU/kg aralığında bulunabilmektedir. Pek çok durumda, tek bir gece dozu insülin uygulanmaktadır; ihtiyaca göre, öğünden önce bolus insülin eklenmektedir ve yapılan tedavi çoklu doza geçiş yapmaktadır.

2.3.12. Doğum

Son dönemlerde prevalansın artmasıyla beraber GDM ile bağlantılı olarak artan fetomaternal komplikasyonların yönetimi yönünden GDM'li kadınların doğum şekline ve zamanın verilen değer artmıştır. Yönetimi kolaylaştırmak için glisemik kontrol ve yapılan tedavi yöntemine göre sınıf A1 GDM ve sınıf A2 GDM tanımlamaları yapılmıştır. Sınıf A1 egzersiz ve diyet kontrollü GDM'i açıklarken sınıf A2 GDM farmakoterapinin yapıldığı sınıfı tanımlamaktadır. Kontrol altında bulundurulan grupla birlikte, ister farmakolojik ile isterse de tıbbi ajanlar ile glisemik kontrolün yapılmadığı A3 GDM sınıfı da tanımda yer almaktadır. Bu GDM sınıfında maternal glisemik kontrol yönünden çeşitlilikler bulunduğu için bağlantılı fetomaternal komplikasyonların şiddeti ve farklılığı da değişkenlik göstermektedir (123).

A1 GDM sınıfında yer alan hamilelerin doğum zamanıyla alakalı ACOG'un tavsiyesi, 39. haftadan önce doğumun gerçekleştirilmemesi ve 40+6 haftaya kadar süren spontane doğum için beklenilmesi biçimindedir. Fakat kılavuzlar içerisinde bu sınıfın optimal doğum zamanı hakkında ortak bir fikir bulunmamaktadır. Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (NICHD) A2 GDM sınıfında yer alan hamilelerin

doğumunu 39. haftada, ACOG ise 39 ile 39+6 hafta içerisinde önermektedir (125). NICHD'in yetersiz oranda glisemik kontrolü olan A3 GDM sınıfı adına önermiş olduğu doğum aralığı 34 ile 39+6 hafta aralığındadır. ACOG, bu sürenin 37 ile 38+6 haftalara gerileyebileceğini ifade etmektedir. GDM tanısı konmuş kadınlarda, doğum zamanını belirlerken fetal akciğer maturasyon ve maternal servikal durumu şeklinde unsurlar da göz önünde bulundurulmalıdır (125).

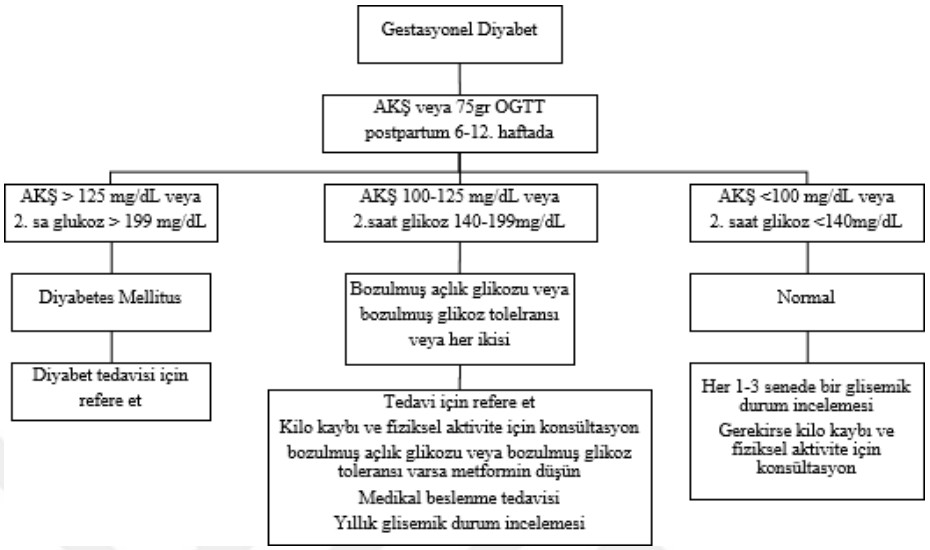
2.3.13. Pospartum Takip

Doğumdan sonra pek çok kadın, kısa bir zaman içerisinde hamilelik öncesi glisemik düzeylerine geri dönmektedir. Fakat, bazı kadınlarda hamileliğin erken evrelerine uzanan tanı konulamamış T2DM kategorisini temsilen hiperglisemi devam edebilmektedir. GDM tanısı konmuş olan kadınların ortalama üçte biri, doğumdan sonra 6-12 hafta içerisinde gerçekleştirilen testlerde prediyabet ya da diyabetle uyumlu glikoz seviyelerine sahip olabilmektedirler. Bu çerçevede, annenin glikoz seviyesini netleştirmek adına doğumdan sonra 6-12 hafta içerisinde tekrarlanan açlık glikoz ölçümü ve OGTT ölçümü önerilmektedir (124).

Fazla kilolu ya da obezite sorunu problemi yaşayan GDM'li kadınlarda, hamilelikler arası VKİ'de ≥2,0 kg/m2'lik bir düşmenin, daha sonraki GDM riskini %74 oranında düşürebileceği ifade edilmiştir. Uzun vadeli stratejiler kapsamında bu kadınlar, KVH ve T2DM riskini en alt seviyelere düşürebilmek için periyodik kardiyometabolik araştırmaları kabul etmeli ve yaşam biçimlerini en yüksek düzeye çıkarmalıdır. Obezite ve daha önce yaşamış oldukları gebeliklerinde GDM tanısı konmuş kadınların %74'ü T2DM geliştirirken, doğumdan sonra normal VKİ'ye ulaşan kadınlarda bu değer %25'in altına düşmüştür. Diyabeti engelleme programı, daha önceki GDM geçmişi bulunan kadınlarda insülin direncini arttırmak için yaşam tarzı değişikliği ve metformin tedavisinin etkili olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle, GDM'li kadınlarda doğum sonrasında erken T2DM'nin önlenmesi, güncel GDM tanı ve yönetim stratejilerinin ayrılmaz bir bileşeni olarak meydana gelmektedir.

Emzirme, kilo kaybına yol açar ve yalnızca kilo kaybıyla değil, beraberinde çok daha iyi glikoz toleransı ve gelecekte oluşabilecek metabolik vakaların azalmasıyla da bağlantılıdır. Emzirmenin başka olumlu yönleri ve emzirmeyle bağlantılı olan riskin azalması sebebiyle, glikoz intoleransı öyküsü olan kadınlar genel olarak emzirmeye teşvik edilmektedirler. Kadınlara doğum kontrolü seçenekleri konusunda danışmanlık hizmeti sunulmalı ve hormonal tedavi ya da bakır salgılaması

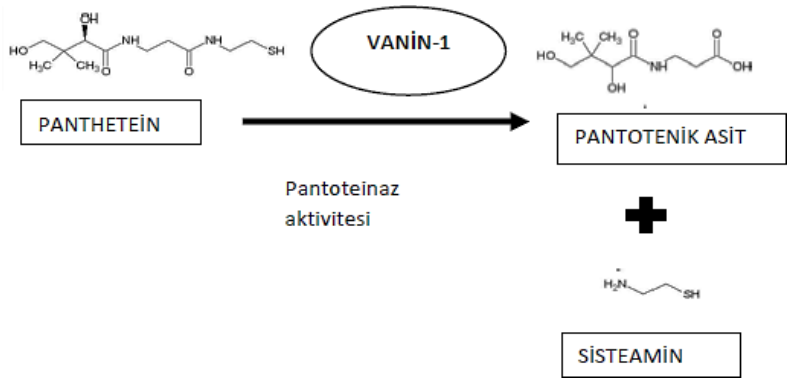
yapan rahim içi araç benzeri seçeneklerin kabul edilebilir olduğun altı çizilmelidir (126). Özellikle hormonal tedavinin diyabet oluşma riskini arttırdığına dair bir kanıt bulunmamaktadır (127).



Şekil 2.3. GDM Hastalarının Postpartum Takibi

2.4. VANİN-1

Vasküler non-inflmatuvar molekül-1 (Vanin-1), böbreğin proksimal tubülünün fırça köşesinde, apikal yüzeyde eksprese edilen bir protein olarak ifade edilmektedir. Membrana glikosilfosfatidilinositol (GPI) ile bağlanmış şekilde bulunan bir proteindir. Vanin; pantethein; sisteamin ve pantotenik aside (vitamin B5) katabolize işlemlerini gerçekleştirerek, enerji ve metabolizma üretiminde yer almaktadır.



Şekil 2.4. VANIN-1in Panteteinaz Aktivititesi

Pantotenik asit, coenzyme A'nın prekürsörüdür. Enerji üretimi ve lipid metabolizmasında görev yapmaktadır. Beraberinde, dermal fibroblastların çoğalmasında görev alarak, profibrotik etki oluşturmaktadır. Sisteamin oksidatif streste rol oynamaktadır. Düşük seviyede sisteamin sisteminin yapısına katılmaktadır. Sistein γ- glutamilsistein sentetaz (γ-GCS) enzimi sayesinde güçlü bir antioksidan olarak görev yapan glutatyon (GSH) yapısına eklenir ve antioksidan etkiye katkı sağlamaktadır. Yüksek oranda glutatyon peroksidaz ve sisteamin ise γ- glutamilsistein sentetazı (γ-GCS) inaktive etmektedir. Bu durumdan dolayı H_2O_2 hidrojen peroksit, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz şeklinde reaktif oksijen türlerini (ROS) detoksifiye yapan enzim miktarını düşürür ve hasara neden olmaktadır.

Oksidatif strese sekonder renal iskemi-reperfüzyon hasarı meydana getirilen farelerde VANIN-1 düzeyi yüksek oranda olduğu saptanmıştır (128). Nefrotoksik ve ilaç bağlantılı akut böbrek hasarının ardından da VANIN-1 düzeyi yükselmiş olduğu fark edilmiştir (129). Farelerde yüksek oranda sisplatin ya da gentamisin kullanılarak uygulanan akut böbrek hasarında idrar VANIN -1 seviyesi artışı, başka biyobelirteç moleküllerden daha önce tespit edilmiştir (129). UUTO, idrar akışına engel olur ve intratubüler basıncı artırarak renal tübüler hasarın oluşmasına sebep olmaktadır. Vanin-1 renal tübüler hücreler tarafından idrara salgılanmaktadır.

Tek taraflı olarak üreteral obstrüksiyon modeli hazırlanan farelerde, renal tübüler hasarın histopatolojik şekilde belirgin bir hal aldığı postop 7. günde, renal pelvik idrar tarafından ölçülen VANIN -1 düzeyi, kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır. VANIN -1 düzeyi 14. güne kadar aynı seviyesinde sabit olarak kalmıştır. ÜPBD'lu fareler kullanılarak gerçek olmayan operasyonlar uygulanan fareler arasında, serum vanin-1 seviyesinde önemli bir fark saptanamamıştır. Oluşan bu sonuçlar, renal pelvik idrarında bulunan VANIN -1'in UUO farelerinin renal tubüler hücrelerinden salınımın meydana geldiğini ve erken dönemde renal tübüler hasarı oluşturduğunu göstermiştir (130). Hipertansiyonda VANIN-1 düzeyinin arttığı bildirilmiştir (131). Ayrıca patogenezinde oksidatif stresin görevli olduğu düşünülen hastalıklarda da kanda vanin-1 düzeyi incelenmiştir. Kronik İTP hastalığı olan bireylerde, serum vanin-1 düzeyinin arttığı ve glutatyonun düştüğü belirtilmiştir. Karaciğerde oksidatif stres ile bağlantılı patolojilerde yükseldiği belirtilmiştir (132). Pyelonefrit ve sepsis (133) durumlarında vanin-1 düzeyinin yükseldiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

En yüksek orandaki vanin-1 mRNA düzeyleri, tübüler epitel hücrelerinin seçici şekilde VANIN -1 transkriptlerini eksprese ettiği böbrekte yer alır. Son dönemlerde yapılan birçok araştırmada, VANIN-1'in diyabetik nefropati ve ilaç alınması durumunda meydana gelen renal tübüler böbrek hastalıklarında, iyi tanı değeri olan akut böbrek hasarının (ABH) biyobelirteci olduğu belirtilmiştir. İdrar akışının tıkanması, tübüler içi basıncını yükselterek renal tübüler hasara sebep olabileceğinden, ÜPDB hastaların idrarına vanin-1sızmasına sebep olabileceği düşüncesine varılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın bu bölümünde araştırmanın modeline, evren ve örneklemine, veri toplama araçlarına ve verilerin analizine dair genel bilgilere yer verilmiştir.

3.1. Araştırmanın Modeli

Yapılan bu çalışmada Vanin-1 seviyelerinin düzenlenmesiyle oksidatif stresin azaltılması ve böylece GDM gelişim riskinin düşürülmesi hedeflenmektedir. Bu bağlamda, çalışmanın amacı Vanin-1'in, gestasyonel diyabetli bireylerde hem tanısal bir biyomarker olarak hem de tedaviye yönelik potansiyel bir hedef olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır. Bu bağlamda araştırma gözlemsel prospektif analitik vaka kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran OGTT (oral glukoz tolerans testi) sonrası Gestasyonel Diabetes Mellitus tanısı alan 40 olgu çalışma grubunu, OGTT (oral glukoz tolerans testi) normal olan sağlıklı 40 gebe kontrol grubunu oluşturmaktadır.

Çalışmaya dâhil edilen gebelere ait anamnez bilgileri, obstetrik öykü (gebelik, doğum ve düşük sayısı vb.), gebelik haftası, ultrasonografi (USG) ile elde edilen fetal biyometrik ölçümler, rutin laboratuvar parametreleri, beden kitle indeksi (BKİ) ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonuçları kayıt altına alınmıştır. Ayrıca, çalışmaya dâhil edilen gebelerden Vanin-1 düzeyinin belirlenmesi amacıyla kan örneği alınmıştır. Alınan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra eksi 80 °C'de derin dondurucuda saklanmıştır. Hedeflenen örneklem büyüklüğüne ulaşıldığında, dondurulmuş serum örnekleri çözülerek Vanin-1 düzeyleri analiz edilmiştir.

Yapılan araştırma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 21/11/2024 tarihinde onaylanmıştır. Araştırma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına bağlı kalınarak yapılmıştır. Araştırmada yer alan denekler ile ilgili uygulamalar, etik ilkelere uygun şekilde gerçekleştirilmiş olup, çalışmada etik kurallarla çelişen herhangi bir duruma yer verilmemiştir. Araştırma kapsamına dahil edilen hastaların prospektif olarak değerlendirilmesi nedeniyle herhangi bir dış mali destek alınmamış, yalnızca hastane tarafından kit desteği sağlanmıştır.

3.2. Çalışma Grubu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na Ocak 2025-Temmuz 2025 tarihleri arasında başvuran OGTT (oral glukoz tolerans testi) sonrası Gestasyonel Diabetes Mellitus tanısı alan 40 olgu vaka grubunu, OGTT (oral glukoz tolerans testi) normal olan sağlıklı 40 gebe kontrol grubunu oluşturmaktadır. Araştırmanın örneklem büyüklüğü, G*Power programı kullanılarak hesaplanmıştır. Gruplar arasındaki primer sonuç değişkeni olan serum Vanin-1 düzeyleri arasındaki farkın en az %10 olması esas alınarak, %5 anlamlılık düzeyinde ve %80 test gücüyle her bir grup için en az 40 katılımcı gerekliliği belirlenmiştir. Söz konusu %10'luk fark hem pilot çalışma bulguları hem de mevcut klinik deneyimlere dayalı olarak öngörülmüştür.

Çalışma Örneklemine Dahil Edilme Kriterleri

- Gestasyonel Diabetes Mellitus tanısı almış olmak
- 18-35 yaş aralığında olan gebeler
- Oral glukoz tolerans testi sonucu ile tanı alan gebeler

Çalışma Örnekleminden Dışlama Kriterleri

- Eşlik eden ek kronik hastalık (pregestasyonel diyabet, kronik hipertansiyon) olması
- Fetusta anomali saptanmış olması
- Gebelik süresince glukokortikoid tedavisi alması

3.3. Veri Toplama Süreci

Çalışmaya katılmaya uygun bulunan gebelere araştırma hakkında gerekli bilgilendirme yapılmış ve yazılı onamları alınmıştır. SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran, Gestasyonel Diabetes Mellitus tanısı almış 40 olgu vaka grubunu; oral glukoz tolerans testi normal olan 40 olgu ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışmaya dâhil edilen gebelere ait anamnez, obstetrik öykü ve gebelik haftası sorgulanmış; ultrasonografi (USG) ile fetal biyometrik ölçümler, rutin laboratuvar parametreleri, beden kitle indeksi ve oral glukoz tolerans testi değerlendirilmiştir. Gestasyonel Diabetes Mellitus tanısı bulunan olgulardan Vanin-1 düzeyinin belirlenmesi amacıyla kan örneği

alınmıştır. Aynı şekilde, kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gebelerden de benzer şekilde kan örnekleri toplanmıştır. Araştırmada elde edilen veriler, SPSS 27.0 istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir.

Araştırmanın verileri prospektif olarak toplanmıştır. Hastaların yaş, boy, kilo, BMI, gebelik, parite, küretaj, doğum haftası, doğum kilosu, APGAR 1 dakika, APGAR 5 dakika, BPD, AC, FL, AFI, TFA, HGB, HCT, WBC, PLT, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil lenfosit oranı, INR, glikoz, ALT, AST, BUN, kreatin, CRP, TIT glikoz, TIT protein, TIT lökosit, HGBA1C, Vanin-1, prezentasyon, doğum şekli, bebek cinsiyeti, ikili tarama, üçlü tarama, organ tarama, AFI, maternal komplikasyon bilgileri veri toplama sırasında kullanılmıştır. Ayrıca vaka grubunda yer alan hastalardan 50 gram glukoz yükleme testi, 75 gram OGTT öncesi açlık kan şekeri, 75 gram OGTT sonrası 1. saat, 75 gram OGTT sonrası 2. saat, 75 gram OGTT genel değerlendirme, 50 gram OGTT genel değerlendirme, 100 gram OGTT öncesi açlık kan şekeri, 100 gram OGTT sonrası 1. saat, 100 gram OGTT sonrası 2. saat, 100 gram OGTT sonrası 3. saat bilgileri de toplanmış, ancak elde edilen bu veriler yalnızca GDM tanısının konulması için kullanılmış, araştırmanın istatistiksel analizlerinde kullanılmamıştır.

3.3.1. Vanin-1 Yöntemi

Vanin-1 testi için venöz kan örnekleri 5.0 ml hacimli jelli pıhtı aktivatörlü tüplere (Vacusera, İzmir, Türkiye) alındı. Numuneler 5-6 kez alt üst edilip pıhtılaşması için oda sıcaklığında 20 dk bekletildi ve ardından 3000 rpm'de 25°C de 20 dakika santrifüj edildi. Hemolizli, ikterik ve lipemik numuneler çalışma dışı bırakıldı. Elde edilen serum ependorf tüplere ayrıldı ve çalışılıncaya kadar -20°C buzdolabına kaldırıldı. Vanin-1 ölçümü ETİMAX 3000 cihazında (DiaSorin, İtalya) BT-LAB VANİN-1, Vanin-1 ELISA kiti (Zhejiang, China) kullanılarak ölçüldü.

Bu testin ölçümünde sandviç tip immunoassay tekniği kullanılmıştır. Bu kit, bir Enzim Bağlı İmmünosorbent Testi (ELISA) kitidir. Plaka, önceden Vanin-1 antikoru ile kaplanmıştır. Numunede bulunan Vanin-1, kuyucuklara kaplanmış antikorlara bağlanır. Ardından biyotinle işaretlenmiş İnsan Vanin-1 Antikoru eklenir ve numunedeki Vanin-1'e bağlanır. Daha sonra, Streptavidin-HRP (Horseradish Peroxidase) eklenir ve biyotinle işaretlenmiş Vanin-1 antikoruna bağlanır. 37 °C'de 1 saat inkübasyona bırakılır. İnkübasyon sırasında bağlanmamış Streptavidin-HRP, yıkama adımında yıkanır. Daha sonra substrat çözeltisi eklenir ve 37 °C'de 10 dakika

inkübe edilir. Substrat çözeltisinin eklenmesinden sonra oluşan rengin yoğunluğu İnsan Vanin-1 miktarıyla orantılı olarak gelişir. İnkübasyon süresi bittiğinde stop solüsyonu eklenerek reaksiyon tamamlanır. Kuyucuklarda oluşan renk değişimi 450 nm dalga boyunda, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında ETI-MAX 3000 analizöründe (DiaSorin S.p.A., İtalya) ölçüldü. Vanin-1 düzeyi ölçümünde, BT Lab Human Vanin-1 ELISA kiti (BT Lab Zhejiang, Çin) kullanıldı. Sonuçlar ng/mL olarak ifade edildi.

3.4. Veri Analizi

Araştırmadan elde edilen verilerinin analizinde SPSS 27.0 kullanılmıştır. Araştırmada demografik ve laboratuvar bilgilerine yönelik kategorik değişkenler için yüzde ve frekans, sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma ve minimum(min)-maximum(max) değerleri hesaplanarak tablolar halinde sunulmuştur. Normal dağılımın belirlenmesi için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Verilerin birbiri arasında karşılaştırılmasında non-parametrik verilerin analizinde iki grup arasındaki değerleri karşılaştırmak için Mann Whitney U testi; parametrik verilerin analizinde bağımsız gruplar T testi kullanılmıştır. Ayrıca ki-kare analizi ve korelasyon analizi ile gruplar arasındaki ilişki düzeyleri belirlenmiştir. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alınmıştır.

3.5. Araştırmanın Hipotezleri

Bu çalışmanın hipotezi ile Gestasyonel Diabetes Mellitusta fazla miktarda salınıma bağlı olarak Vanin-1 düzeyinin değişiklik gösterme durumu araştırılmıştır.
H0: Gestasyonel Diabetes Mellitusta Vanin-1 düzeyi değişmemektedir.
H1: Gestasyonel Diabetes Mellitusta Vanin-1 düzeyi değişmektedir.

3.6. Araştırmanın Birincil ve İkincil Sonuç Değişkenleri

Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri: Gestasyonel diabetes mellitusun Vanin-1 salınımı üzerine etkisini araştırmaktır. Araştırmanın ikincil sonuç değişkenleri: Vanin-1'in Gestasyonel diabetes mellitusta bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin araştırılmasıdır.

3.7. Araştırmanın Sınırlılıkları

- Araştırmanın örneklemi yalnızca SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran ve 18–35 yaş aralığında olan gebeler ile sınırlıdır.

- Çalışma grubunu oluşturan olgular yalnızca OGTT sonrası GDM tanısı almış gebeleri kapsamaktadır; bu durum genellenebilirliği sınırlayabilir.
- Vanin-1 düzeylerinin ölçümü, sadece çalışma süresince toplanan ve eksi 80°C'de saklanan serum örnekleriyle gerçekleştirilmiştir.
- Araştırma prospektif vaka-kontrol tasarımına dayanmakta olup, neden-sonuç ilişkisi kurma açısından sınırlıdır.
- Gebelerde mevcut olan bazı laboratuvar ve biyometrik ölçümler, gebelik haftası gibi değişkenlerden etkilenebileceği için, bu durum yorumlamada dikkat gerektirmektedir.
- Çalışma sırasında sadece serum Vanin-1 düzeyleri ölçülmüş; oksidatif stresle ilgili diğer biyobelirteçler değerlendirme dışında bırakılmıştır.

3.8. Araştırmanın Varsayımları

- Araştırmaya katılan gebelerin verdikleri bilgilerin doğru ve eksiksiz olduğu kabul edilmiştir.
- Vanin-1 düzeylerinin GDM ile ilişkili fizyolojik süreçleri yansıtacak biçimde ölçülebileceği varsayılmıştır.
- Alınan kan örneklerinin saklama koşulları (−80 °C) uygun şekilde sürdürüldüğü ve Vanin-1 düzeylerinin bu süreçten etkilenmediği kabul edilmiştir.
- OGTT ile konulan GDM tanısının, araştırma gruplarını doğru şekilde ayırdığı varsayılmıştır.
- Pilot çalışmadan ve klinik deneyimlerden elde edilen %10 fark üzerinden hesaplanan örneklem büyüklüğünün, çalışmanın gücünü karşılamakta yeterli olduğu varsayılmıştır.

4. BULGULAR

Araştırmanın bu bölümünde vaka ve kontrol grubuna ait klinik ve demografik bilgiler, normallik analizleri ve gruplar arası karşılaştırmalara ilişkin bulgular sunulmuştur.

Tablo 4.1. Sürekli Değişkenler İçin Normallik Testi Bulguları

	Grup	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Yaş	Kontrol	,140	40	,046	,958	40	,143
	Vaka	,100	40	,200	,964	40	,227
Boy	Kontrol	,203	40	,000	,929	40	,015
	Vaka	,136	40	,060	,977	40	,581
Kilo	Kontrol	,151	40	,022	,819	40	,000
	Vaka	,083	40	,200	,973	40	,436
BMI	Kontrol	,142	40	,042	,914	40	,005
	Vaka	,136	40	,061	,966	40	,266
Gebelik	Kontrol	,268	40	,000	,740	40	,000
	Vaka	,235	40	,000	,791	40	,000
Parite	Kontrol	,348	40	,000	,709	40	,000
	Vaka	,211	40	,000	,836	40	,000
Küretaj	Kontrol	,502	40	,000	,443	40	,000
	Vaka	,448	40	,000	,451	40	,000
Doğum haftası	Kontrol	,181	32	,009	,896	32	,005
	Vaka	,239	32	,000	,781	32	,000
Doğum kilosu	Kontrol	,120	32	,200	,966	32	,394
	Vaka	,190	32	,005	,943	32	,092
APGAR 1 dakika	Kontrol	,487	32	,000	,418	32	,000
	Vaka	,474	32	,000	,478	32	,000
APGAR 5 dakika	Kontrol	,515	32	,000	,393	32	,000
	Vaka	,525	32	,000	,334	32	,000
BPD	Kontrol	,132	32	,168	,970	32	,494
	Vaka	,115	32	,200	,948	32	,125
AC	Kontrol	,121	32	,200	,959	32	,262
	Vaka	,099	32	,200	,974	32	,612
FL	Kontrol	,100	32	,200	,980	32	,796
	Vaka	,155	32	,050	,936	32	,058
AFI	Kontrol	,503	32	,000	,442	32	,000
	Vaka	,407	32	,000	,654	32	,000
TFA	Kontrol	,148	32	,073	,930	32	,039
	Vaka	,106	32	,200	,970	32	,489
HGB	Kontrol	,079	40	,200	,988	40	,950
	Vaka	,133	40	,071	,953	40	,100
HCT	Kontrol	,122	40	,139	,974	40	,467
	Vaka	,134	40	,067	,953	40	,094
WBC	Kontrol	,112	40	,200	,958	40	,138
	Vaka	,119	40	,164	,910	40	,004
PLT	Kontrol	,084	40	,200	,987	40	,910
	Vaka	,089	40	,200	,984	40	,834
Nötrofil	Kontrol	,144	40	,036	,927	40	,013
	Vaka	,161	40	,010	,910	40	,004
Lenfosit	Kontrol	,104	40	,200	,962	40	,203

	Vaka	,278	40	,000	,455	40	,000
Nötrofil/Lenfosit	Kontrol	,178	40	,003	,889	40	,001
	Vaka	,180	40	,002	,817	40	,000
INR	Kontrol	,083	40	,200	,979	40	,663
	Vaka	,106	40	,200	,961	40	,181
Glikoz	Kontrol	,157	40	,015	,921	40	,008
	Vaka	,172	40	,004	,941	40	,039
ALT	Kontrol	,263	40	,000	,520	40	,000
	Vaka	,248	40	,000	,733	40	,000
AST	Kontrol	,296	40	,000	,540	40	,000
	Vaka	,245	40	,000	,642	40	,000
BUN	Kontrol	,124	40	,120	,982	40	,745
	Vaka	,207	40	,000	,890	40	,001
Kreatin	Kontrol	,103	40	,200	,936	40	,025
	Vaka	,199	40	,000	,725	40	,000
CRP	Kontrol	,322	40	,000	,550	40	,000
	Vaka	,308	40	,000	,406	40	,000
TIT glikoz	Kontrol	.	40	.	.	40	.
	Vaka	,534	40	,000	,297	40	,000
TIT protein	Kontrol	,540	40	,000	,229	40	,000
	Vaka	,472	40	,000	,501	40	,000
TIT lökosit	Kontrol	,356	40	,000	,433	40	,000
	Vaka	,279	40	,000	,610	40	,000
HGBA1C	Kontrol	,175	5	,200	,974	5	,899
	Vaka	,187	33	,005	,841	33	,000
Vanin-1	Kontrol	,261	40	,000	,714	40	,000
	Vaka	,330	40	,000	,683	40	,000

Tablo 4.1'de çalışmada yer alan değişkenlerin dağılım özellikleri, grup (GDM – kontrol) bazında ayrı ayrı değerlendirilmiş ve normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Elde edilen bulgulara göre, yaş, doğum kilosu, BPD, AC, HGB, HCT, PLT ve INR değişkenleri her iki grupta da normal dağılım göstermektedir ($p > 0.05$). Bu durum, söz konusu değişkenler için parametrik testlerin (bağımsız örneklem t-testi gibi) uygulanabilir olduğunu göstermektedir.

Buna karşın, Vanin-1 düzeyleri hem GDM grubunda hem de kontrol grubunda normal dağılımdan anlamlı düzeyde sapma göstermektedir ($p < 0.001$). Benzer şekilde, gebelik, parite, küretaj, doğum haftası, APGAR 1 ve 5. dakika, AFI, nötrofil, lenf, nötrofil/lenfosit oranı, ALT, AST, CRP, TIT glikoz, TIT protein, TIT lökosit ve HbA1c gibi birçok değişkenin de en az bir grupta normal dağılım göstermediği tespit edilmiştir. Bu nedenle bu değişkenlerin karşılaştırmalı analizlerinde non-parametrik yöntemlerin (Mann-Whitney U testi, Ki-kare testi ya da Spearman korelasyonu gibi) tercih edilmesi gerekmektedir. Bazı değişkenler yalnızca bir grupta normal dağılırken, diğerinde dağılım normalden sapmaktadır (boy, kilo, BMI, WBC, glikoz, BUN,

kreatinin ve TFA). Bu tür durumlarda, daha tutarlı sonuçlar elde edebilmek için her iki grup da göz önünde bulundurularak non-parametrik testler kullanılmalıdır.

Tablo 4.2. Kontrol Grubu İçin Tanımlayıcı İstatistikler (Min–Maks–Ort–SS)

	N	Min.	Max.	Ortalama	SS
Yaş	40	19,00	38,00	27,2250	5,25009
Boy	40	155,00	175,00	161,5750	4,82455
Kilo	40	58,00	128,00	77,1750	11,73836
BMI	40	23,46	44,29	29,5391	3,96607
Gebelik	40	1,00	6,00	1,9000	1,23621
Parite	40	,00	4,00	,7250	1,08575
Küretaj	40	,00	2,00	,1750	,44650
Ektopik	40	,00	,00	,0000	,00000
SAT	38	27,30	41,00	38,0579	2,60795
DSAT	36	29,40	41,20	38,2472	2,53259
Doğum İndüksiyon	32	,00	1,00	,5313	,50701
Doğum Haftası	32	32,00	41,10	38,5281	1,90097
Doğum Kilosu	32	2050,00	4200,00	3040,3125	439,21105
APGAR 1 Dakika	32	5,00	9,00	8,5938	1,10306
APGAR 5 Dakika	32	8,00	10,00	9,7812	,60824
NICU	33	,00	1,00	,1515	,36411
BPD	40	27,50	39,60	36,4750	2,11742
AC	40	27,30	41,00	36,7150	2,39856
FL	40	28,30	40,00	36,6875	2,05952
TFA	40	1186,00	4520,00	3091,6500	594,81588
HGB	40	8,50	15,80	11,8850	1,61809
HCT	40	27,40	48,40	35,8400	4,35259
WBC	40	6,50	18,70	11,4125	3,05213
PLT	40	93,00	413,00	238,4250	70,22268
Nötrofil	40	4,34	16,18	8,5605	2,71214
Lenfosit	40	1,08	3,64	2,1615	,60662
Nötrofil /Lenfosit	40	1,69	10,78	4,2860	1,89148
INR	40	,93	1,18	1,0327	,05505
Glikoz	40	63,00	95,00	75,8750	8,20627
ALT	40	7,00	85,00	15,2250	12,96442
AST	40	12,00	78,00	19,5750	11,17894
BUN	40	3,00	13,00	7,8800	2,30242
Kreatin	40	,55	,87	,6540	,07351
CRP	40	,90	68,10	9,3000	13,92169
TIT Glikoz	40	,00	,00	,0000	,00000
TIT Protein	40	,00	2,00	,1000	,44144
TIT Lökosit	40	,00	269,00	19,6750	46,58567
HGBA1C	5	4,70	5,30	5,0200	,23875
Vanin-1	40	1,63	15,81	4,5511	3,32753

Tablo 4.2'de Kontrol Grubu İçin Tanımlayıcı İstatistikler verilmiştir. Kontrol grubuna ait tanımlayıcı istatistikler incelendiğinde, yaş ortalaması $27{,}23 \pm 5{,}25$, boy $161{,}58 \pm 4{,}82$ cm, kilo $77{,}18 \pm 11{,}74$ kg ve vücut kitle indeksi (BMI) $29{,}54 \pm 3{,}97$

olarak belirlenmiştir. Gebelik sayısı 1,90 ± 1,24, parite 0,73 ± 1,09, kürtaj sayısı 0,18 ± 0,45'tir. Ektopik gebelik gözlenmemiştir (0,00 ± 0,00). Son adet tarihi (SAT) 38,06 ± 2,61 hafta, düzeltilmiş SAT (DSAT) 38,25 ± 2,53 haftadır. Doğum indüksiyonu uygulananlarda ortalama değer 0,53 ± 0,51 olup, doğum haftası 38,53 ± 1,90, doğum kilosu ise 3040,31 ± 439,21 gramdır. Apgar 1. dakika skoru 8,59 ± 1,11, Apgar 5. dakika skoru 9,78 ± 0,61, NICU gereksinimi ise 0,15 ± 0,36 olarak raporlanmıştır. Fetal biyometrik ölçümlerden biparietal çap (PBD) 36,48 ± 2,12 mm, abdominal çevre (AC) 36,47± 2,90 mm, femur uzunluğu (FL) 36,51 ± 2,90 mm ve total fetal ağırlık (TFA) 3091,65 ± 594,82 mm²'dir.

Hematolojik parametreler arasında hemoglobin (HGB) düzeyi 11,89 ± 1,62 g/dL, hematokrit (HCT) 35,84 ± 4,35%, lökosit (WBC) 11,41 ± 3,05 x10³/µL, trombosit (PLT) 238,43 ± 70,22 x10³/µL olarak kaydedilmiştir. Nötrofil sayısı 8,56 ± 2,71, lenfosit sayısı 2,16 ± 0,61 ve nötrofil/lenfosit oranı 4,29 ± 1,89'dur. INR değeri 1,03 ± 0,06'dır. Biyokimyasal parametrelerden glikoz düzeyi 75,88 ± 8,21 mg/dL, ALT 15,23 ± 12,96 U/L, AST 19,58 ± 11,18 U/L, BUN 7,88 ± 2,30 mg/dL, kreatinin 0,65 ± 0,07 mg/dL, CRP 9,30 ± 13,92 mg/L olarak ölçülmüştür. İdrar testlerinden TIT glikoz 0,00 ± 0,00, TIT protein 0,10 ± 0,44 ve TIT lökosit 19,68 ± 46,59'dur. HbA1c düzeyi 5,02 ± 0,24 ve Vanin-1 düzeyi 4,55 ± 3,33 ng/mL olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.3. Kontrol Grubundaki Katılımcıların Gebelik ve Doğuma İlişkin Kategorik Özelliklerinin Frekans ve Yüzde Dağılımı

		n	**%**
Prezentasyon	Baş	39	97,5
	Makat	1	2,5
Doğum Şekli	CS	14	35,0
	NSD	18	45,0
	Total	32	80,0
Bebek Cinsiyeti	Kız	15	37,5
	Erkek	17	42,5
	Total	32	80,0
İkili Tarama	Yok	12	30,0
	Normal	25	62,5
	Yüksek Risk	3	7,5
Üçlü Tarama	Yok	31	77,5
	Normal	7	17,5
	Yüksek Risk	2	5,0
Organ Tarama	Yok	5	12,5
	Normal	34	85,0

	Yüksek Risk	1	2,5
AFI	Normal	35	87,5
	Artmış	1	2,5
	Azalmış	4	10,0
Maternal Komplikasyon	Yok	40	100,0

Tablo 4.3'te büyük çoğunluğunda fetal prezentasyon baş geliş (97,5%) olarak gözlenmiştir. Doğum şekli açısından, 32 katılımcının %35,0'ı sezaryen (CS) ile, %45,0'ı ise normal spontan doğum (NSD) ile doğum yapmıştır. Bebek cinsiyetine göre 15'i (%37,5) kız, 17'si (%42,5) erkek olarak kaydedilmiştir. İkili tarama testi sonuçlarına göre %30,0'ında tarama yapılmamış, %62,5'i normal, %7,5'i yüksek riskli olarak raporlanmıştır. Üçlü tarama testine katılanların %77,5'inde test yapılmamış, %17,5'i normal, %5,0'ı yüksek riskli olarak bildirilmiştir. Organ tarama testine katılanların %85,0'inde sonuçlar normal, %12,5'inde test yapılmamış, %2,5'inde ise yüksek risk saptanmıştır. Amniyotik sıvı indeksi (AFI) açısından %87,5 oranında normal değerler tespit edilirken, %2,5 oranında artmış ve %10,0 oranında azalmış değerler raporlanmıştır. Katılımcıların tamamında (%100,0) maternal komplikasyon bulunmadığı görülmüştür.

Tablo 4.4. Vaka Grubundaki Hastaların Gebelik ve Doğuma İlişkin Kategorik Özelliklerinin Frekans ve Yüzde Dağılımı

		n	**%**
Prezentasyon	Baş	35	87,5
	Makat	1	2,5
	Transvers	4	10,0
Doğum Şekli	CS	30	75,0
	NSD	2	5,0
	Total	32	80,0
Bebek Cinsiyeti	Kız	15	37,5
	Erkek	17	42,5
	Total	32	80,0
İkili Tarama	Yok	5	12,5
	Normal	31	77,5
	Yüksek Risk	3	7,5
Üçlü Tarama	Yok	26	65,0
	Normal	12	30,0
	Yüksek Risk	1	2,5
Organ Tarama	Yok	2	5,0
	Normal	33	82,5
	Yüksek Risk	4	10,0
AFI	Normal	27	67,5
	Artmış	12	30,0

	Azalmış	1	2,5
Maternal Komplikasyon	Yok	52	65,0
	Preeklampsi+Makrozomi	1	1,3
	Preeklampsi	9	11,3
	GHT	5	6,3
	Diğer	13	16,3
GDM Tedavi	Diyet	17	42,5
	İnsülin	23	57,5

Tablo 4.4'te görüldüğü üzere vaka grubundaki hastaların fetal prezantasyonuna göre, %87,5'inde baş geliş, %2,5'inde makat geliş ve %10,0'unda transvers geliş olduğu belirlenmiştir. Doğum şekli açısından, olguların %75,0'inin sezaryen (CS) ile, %5,0'inin ise normal spontan doğum (NSD) ile doğum yaptığı; toplamda doğum şekli verisine sahip olanların %80,0 olduğu görülmektedir.

Bebek cinsiyeti değişkenine göre, olguların %37,5'inde kız, %42,5'inde erkek bebek doğumu gerçekleşmiş olup, bu değişkene ilişkin toplam veri %80,0 oranındadır. İkili tarama testi açısından bakıldığında, %77,5 oranında normal sonuç elde edilmiş, %12,5'inde test yapılmamış ve %7,5'inde yüksek risk saptanmıştır. Üçlü tarama testinde ise %65,0 oranında test yapılmamış, %30,0'ı normal, %2,5'i yüksek risk olarak değerlendirilmiştir.

Organ tarama sonuçları incelendiğinde, olguların %82,5'inde normal bulgular saptanmış, %10,0'ında yüksek risk belirlenmiş, %5,0'inde ise tarama yapılmamıştır. AFI değerlendirmesinde, %67,5 oranında normal, %30,0 oranında artmış ve %2,5 oranında azalmış sıvı düzeyleri raporlanmıştır.

Maternal komplikasyon durumuna göre, %65,0'inde herhangi bir komplikasyon saptanmamış; %11,3'ünde preeklampsi, %6,3'ünde gestasyonel hipertansiyon (GHT), %1,3'ünde preeklampsi ile birlikte makrozomi ve %16,3'ünde diğer komplikasyonlar görülmüştür. GDM tedavi yöntemlerine bakıldığında, %42,5 oranında diyetle, %57,5 oranında ise insülin ile tedavi uygulandığı anlaşılmaktadır.

Tablo 4.5. Vaka Grubu İçin Tanımlayıcı İstatistikler (Min–Maks–Ort–SS)

	N	Min.	Max.	Ortalama	SS
Yaş	40	19,00	47,00	30,5250	6,64093
Boy	40	144,00	172,00	159,8250	6,27526
Kilo	40	49,00	124,00	86,4750	19,01684
BMI	40	20,13	51,61	33,7772	6,96041
Gebelik	40	1,00	8,00	2,6000	1,73649
Parite	40	,00	3,00	1,0500	,87560
Küretaj	40	,00	7,00	,5250	1,37724
Ektopik	40	,00	,00	,0000	,00000
SAT	38	18,60	39,00	34,3763	4,32181
DSAT	36	18,10	39,20	33,9417	4,51451
Doğum İndüksiyon	31	,00	1,00	,0645	,24973
Doğum Haftası	32	30,00	39,00	36,7125	2,23184
Doğum Kilosu	32	1500,00	4030,00	2983,4375	555,79417
APGAR 1 Dakika	32	6,00	9,00	8,6563	,82733
APGAR 5 Dakika	32	8,00	10,00	9,8438	,51490
NICU	32	,00	1,00	,3750	,49187
BPD	40	17,60	39,40	34,3425	4,20573
AC	40	18,10	42,00	35,0250	4,66799
FL	40	17,40	40,00	34,2825	4,42458
TFA	40	229,00	4400,00	2659,2250	938,61126
HGB	40	9,50	14,90	11,9000	1,19850
HCT	40	30,00	44,40	36,2775	3,19611
WBC	40	5,80	20,70	10,2350	2,88316
PLT	40	92,00	379,00	248,5250	63,70162
Nötrofil	40	3,76	15,52	7,4088	2,55286
Lenfosit	40	1,14	12,80	2,3420	1,82782
Nötrofil /Lenfosit	40	1,84	10,50	3,8630	1,70865
INR	40	,97	1,19	1,0705	,06068
Glikoz	40	53,00	152,00	96,9250	23,69398
ALT	40	5,00	48,00	14,8500	8,71647
AST	40	8,00	69,00	18,1750	10,46334
BUN	40	4,60	18,00	8,6950	2,80640
Kreatin	40	,48	1,42	,6808	,15222
CRP	40	,70	152,60	12,7725	24,02649
TIT Glikoz	40	,00	3,00	,2000	,72324
TIT Protein	40	,00	3,00	,4000	,90014
TIT Lökosit	40	,00	98,00	11,1750	19,08401
HGBA1C	33	4,60	9,30	5,8091	,89978
Vanin-1	40	2,32	16,37	4,8518	3,42385

Tablo 4.5 incelendiğinde, yaş ortalaması 30,53 ± 6,64, boy 159,83 ± 6,28 cm, kilo 86,48 ± 19,02 kg ve vücut kitle indeksi (BMI) 33,78 ± 6,96 olarak belirlenmiştir. Gebelik sayısı 2,60 ± 1,74, parite 1,05 ± 0,88, kürtaj sayısı 0,53 ± 1,38'tir. Ektopik gebelik gözlenmemiştir (0,00 ± 0,00). Son adet tarihi (SAT) 34,38 ± 4,32 hafta, düzeltilmiş SAT (DSAT) 33,94 ± 4,51 haftadır. Doğum indüksiyonu uygulananlarda ortalama değer 0,06 ± 0,25 olup, doğum haftası 36,71 ± 2,23, doğum kilosu ise

2983,44 ± 555,79 gramdır. Apgar 1. dakika skoru 8,66 ± 0,83, Apgar 5. dakika skoru 9,84 ± 0,51, NICU gereksinimi ise 0,38 ± 0,49 olarak raporlanmıştır. Fetal biyometrik ölçümlerden biparietal çap (BPD) 34,34 ± 4,21 mm, abdominal çevre (AC) 35,03 ± 4,67 mm, femur uzunluğu (FL) 34,28 ± 4,42 mm ve total fetal ağırlık (TFA) 2659,23 ± 938,61 mm²'dir.

Hematolojik parametreler arasında hemoglobin (HGB) düzeyi 11,90 ± 1,20 g/dL, hematokrit (HCT) 36,28 ± 3,20%, lökosit (WBC) 10,24 ± 2,88 x10³/µL, trombosit (PLT) 248,53 ± 63,70 x10³/µL olarak kaydedilmiştir. Nötrofil sayısı 7,41 ± 2,55, lenfosit sayısı 2,34 ± 1,83 ve nötrofil/lenfosit oranı 3,86 ± 1,71'dir. INR değeri 1,07 ± 0,06'dır. Biyokimyasal parametrelerden glikoz düzeyi 96,93 ± 23,69 mg/dL, ALT 14,85 ± 8,72 U/L, AST 18,18 ± 10,46 U/L, BUN 8,70 ± 2,81 mg/dL, kreatinin 0,68 ± 0,15 mg/dL, CRP 12,77 ± 24,03 mg/L olarak ölçülmüştür. İdrar testlerinden TIT glikoz 0,20 ± 0,72, TIT protein 0,40 ± 0,90 ve TIT lökosit 11,18 ± 19,08'dir. HbA1c düzeyi 5,81 ± 0,90 ve Vanin-1 düzeyi 4,85 ± 3,42 ng/mL olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.6. GDM ve Kontrol Grupları Arasındaki Sürekli Değişken Farklılıkları

	Grup	**N**	**Ortalama**	**SS**	**t**	**p**
Yaş	Kontrol	40	27,2250	5,25009	-2,465	,016
	Vaka	40	30,5250	6,64093		
Boy	Kontrol	40	161,5750	4,82455	1,398	,166
	Vaka	40	159,8250	6,27526		
Kilo	Kontrol	40	77,1750	11,73836	-2,632	,010
	Vaka	40	86,4750	19,01684		
BMI	Kontrol	40	29,5391	3,96607	-3,346	,001
	Vaka	40	33,7772	6,96041		
Doğum Kilosu	Kontrol	32	3040,3125	439,21105	,454	,651
	Vaka	32	2983,4375	555,79417		
TFA	Kontrol	40	3091,6500	594,81588	2,461	,016
	Vaka	40	2659,2250	938,61126		
BPD	Kontrol	40	36,4750	2,11742	2,864	,005
	Vaka	40	34,3425	4,20573		
AC	Kontrol	40	36,7150	2,39856	2,037	,045
	Vaka	40	35,0250	4,66799		
HGB	Kontrol	40	11,8850	1,61809	-,047	,963
	Vaka	40	11,9000	1,19850		
HCT	Kontrol	40	35,8400	4,35259	-,512	,610
	Vaka	40	36,2775	3,19611		
PLT	Kontrol	40	238,4250	70,22268	-,674	,502
	Vaka	40	248,5250	63,70162		
INR	Kontrol	40	1,0327	,05505	-2,914	,005
	Vaka	40	1,0705	,06068		

	Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks	U	p
Vanin-1	Kontrol	40	38,51	1540,50	720,500	0,444
	Vaka	40	42,49	1699,50		
Gebelik	Kontrol	40	35,00	1400,00	580,000	0,026
	Vaka	40	46,00	1840,00		
Parite	Kontrol	40	35,51	1420,50	600,500	0,040
	Vaka	40	45,49	1819,50		
Küretaj	Kontrol	40	39,19	1567,50	747,500	0,445
	Vaka	40	41,81	1672,50		
Doğum Haftası	Kontrol	32	41,44	1326,00	226,000	0,000
	Vaka	32	23,56	754,00		
APGAR 1 Dakika	Kontrol	32	32,84	1051,00	501,000	0,822
	Vaka	32	32,16	1029,00		
APGAR 5 Dakika	Kontrol	32	31,98	1023,50	495,500	0,682
	Vaka	32	33,02	1056,50		
AFI	Kontrol	40	37,09	1483,50	663,500	0,071
	Vaka	40	43,91	1756,50		
Nötrofil	Kontrol	40	46,24	1849,50	570,500	0,027
	Vaka	40	34,76	1390,50		
Lenfosit	Kontrol	40	42,68	1707,00	713,000	0,402
	Vaka	40	38,33	1533,00		
Nötrofil /Lenfosit	Kontrol	40	43,76	1750,50	669,500	0,209
	Vaka	40	37,24	1489,50		
INR	Kontrol	40	33,16	1326,50	506,500	0,005
	Vaka	40	47,84	1913,50		
Glikoz	Kontrol	40	28,26	1130,50	310,500	0,000
	Vaka	40	52,74	2109,50		
ALT	Kontrol	40	38,58	1543,00	723,000	0,457
	Vaka	40	42,43	1697,00		
AST	Kontrol	40	44,03	1761,00	659,000	0,173
	Vaka	40	36,98	1479,00		
CRP	Kontrol	40	37,66	1506,50	686,500	0,275
	Vaka	40	43,34	1733,50		
TIT Glikoz	Kontrol	40	39,00	1560,00	740,000	0,079
	Vaka	40	42,00	1680,00		
TIT Protein	Kontrol	40	37,50	1500,00	680,000	0,044
	Vaka	40	43,50	1740,00		
TIT Lökosit	Kontrol	40	42,93	1717,00	703,000	0,349
	Vaka	40	38,08	1523,00		
HGBA1C	Kontrol	5	8,30	41,50	26,500	0,015
	Vaka	33	21,20	699,50		
WBC	Kontrol	40	45,66	1826,50	593,500	0,047
	Vaka	40	35,34	1413,50		
BUN	Kontrol	40	38,17	1527,00	707,000	0,369
	Vaka	40	42,83	1713,00		
Kreatin	Kontrol	40	38,48	1539,00	719,000	0,435
	Vaka	40	42,53	1701,00		
TFA	Kontrol	40	46,18	1847,00	573,000	0,029
	Vaka	40	34,83	1393,00		

Tablo 4.6. GDM ve kontrol grupları arasındaki sürekli değişken farklılıkları başlıklı tabloda, GDM (gestasyonel diyabet) grubu ile kontrol grubu arasında çeşitli sürekli değişkenler açısından yapılan karşılaştırmaların sonuçları sunulmuştur. Veriler hem parametrik (bağımsız örneklem t-testi) hem de parametrik olmayan (Mann-Whitney U) test sonuçlarını içermektedir.

Parametrik test sonuçlarına göre, GDM grubundaki bireylerin yaş ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir (p=0,016). Benzer şekilde, kilo (p=0,010) ve BMI (p=0,001) değerleri GDM grubunda anlamlı olarak daha yüksektir. Diğer taraftan, fetal biyometrik ölçümlerden TFA (p=0,016), BPD (p=0,005) ve AC (p=0,045) kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur. INR değerinin ise GDM grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,005). Boy, doğum kilosu, hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT) ve trombosit (PLT) değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Parametrik olmayan analiz sonuçlarına göre, gebelik (p=0,026) ve parite (p=0,040) kontrol grubuna kıyasla GDM grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Doğum haftası kontrol grubunda daha yüksek olup, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,000). Nötrofil sayısı kontrol grubunda daha yüksektir (p=0,027), ancak lenfosit sayısı ve nötrofil-lenfosit oranı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05). INR ve glikoz düzeyleri GDM grubunda anlamlı şekilde daha yüksektir (sırasıyla p=0,005 ve p=0,000). Ayrıca, HbA1C düzeyleri de GDM grubunda daha yüksek bulunmuştur (p=0,015).

Diğer değişkenlerden Vanin-1, küretaj, APGAR skorları, AFI, ALT, AST, CRP, TIT glikoz, TIT lökosit, BUN ve kreatin açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Ancak TIT protein düzeyinde GDM grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır (p=0,044). TFA düzeyi ise kontrol grubunda anlamlı düzeyde daha yüksektir (p=0,029). WBC değeri de kontrol grubunda istatistiksel olarak daha yüksektir (p=0,047).

Tablo 4.7. GDM ve Kontrol Gruplarının Doğum Özellikleri ile Tarama Testlerine Göre Karşılaştırılması (Ki-Kare Testi Sonuçları)

		Kontrol (n)	Vaka (n)	p
Doğum Şekli	CS	14	30	,000
	NSD	18	2	
Doğum İndüksiyon	,00	15	29	,000
	1,00	17	2	
NICU	,00	28	20	,040
	1,00	5	12	
İkili Tarama	Yok	12	5	,173
	Normal	25	31	
	Yüksek Risk	3	3	
Üçlü Tarama	Yok	31	26	,354
	Normal	7	12	
	Yüksek Risk	2	1	
Organ Tarama	Yok	5	2	,213
	Normal	34	33	
	Yüksek Risk	1	4	

Tablo 4.7. GDM ve Kontrol gruplarının doğum özellikleri ile tarama testlerine göre karşılaştırılması (ki-kare testi sonuçları) başlıklı tabloda, gestasyonel diyabet (GDM) ve kontrol gruplarının doğum şekli, doğum indüksiyonu, yenidoğan yoğun bakım ünitesine (NICU) yatış durumu ile gebelik sürecinde yapılan tarama testlerine göre karşılaştırmaları yer almaktadır. Bu karşılaştırmalar için ki-kare testi uygulanmıştır.

Doğum şekli açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p=0,000). GDM grubunda sezaryen doğum oranı belirgin şekilde daha yüksektir. Benzer şekilde, doğum indüksiyonu uygulanma durumu da gruplar arasında anlamlı fark göstermektedir (p=0,000); GDM grubunda spontan doğum oranı daha düşüktür. NICU'ya yatış oranı GDM grubunda daha yüksek olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,040).

Buna karşın, ikili tarama testi (p=0,173), üçlü tarama testi (p=0,354) ve organ tarama sonuçları (p=0,213) açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgu, her iki grubun tarama testlerine göre benzer dağılıma sahip olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.8. Sürekli Değişkenler Arasındaki Korelasyon Katsayıları

	Vanin-1	BMI	Doğum Haftası	Doğum Kilosu	APGAR 1	APGAR 5
Vanin-1	1,000	-,143	,051	,014	,098	,226
BMI	-,143	1,000	-,163	,068	,044	,026
Doğum Haftası	,051	-,163	1,000	,520**	,293*	,124
Doğum Kilosu	,014	,068	,520**	1,000	,018	-,131
APGAR 1	,098	,044	,293*	,018	1,000	,797**
APGAR 5	,226	,026	,124	-,131	,797**	1,000

Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed). Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Tablo 4.8. sürekli değişkenler arasındaki korelasyon katsayıları başlıklı tabloda, Vanin-1, beden kitle indeksi (BMI), doğum haftası, doğum kilosu, APGAR 1. dakika ve APGAR 5. dakika skorları arasında yapılan korelasyon analizinin sonuçları yer almaktadır.

Vanin-1 değişkeni ile diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. BMI ile doğum haftası arasında zayıf düzeyde negatif bir ilişki (r=-,163) gözlenmiş, ancak bu ilişki anlamlı bulunmamıştır. Doğum haftası ile doğum kilosu arasında orta düzeyde pozitif ve anlamlı bir ilişki (r=,520; p<0,01), doğum haftası ile APGAR 1. dakika skoru arasında zayıf düzeyde pozitif ve anlamlı bir ilişki (r=,293; p<0,05) tespit edilmiştir. Bununla birlikte, APGAR 1. dakika ile APGAR 5. dakika skorları arasında güçlü düzeyde pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki (r=,797; p<0,01) saptanmıştır. Bu bulgular, bazı perinatal sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulunduğunu göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada gestasyonel diyabet (GDM) tanısı almış gebeler ile kontrol grubundaki gebeler çeşitli klinik, biyometrik, laboratuvar ve doğuma ilişkin değişkenler açısından karşılaştırılmış; ayrıca ilgili değişkenlerin dağılım özellikleri ve aralarındaki ilişkiler detaylı biçimde analiz edilmiştir.

Tanımlayıcı istatistikler incelendiğinde, kontrol grubundaki katılımcıların yaş ortalamasının 27,23 ± 5,25, BMI değerinin 29,54 ± 3,97 olduğu, doğum kilosunun 3040,31 ± 439,21 gram olarak gerçekleştiği görülmüştür. GDM grubunda ise yaş ortalaması 30,53 ± 6,64, BMI değeri 33,78 ± 6,96, doğum kilosu 2983,44 ± 555,79 gram olarak tespit edilmiştir. Her iki grubun Vanin-1 düzeyleri sırasıyla 4,55 ± 3,33 ng/mL ve 4,85 ± 3,42 ng/mL olarak belirlenmiştir. Li ve diğerleri (137) tarafından yapılan çalışmada GDM insidansının, tüm gebelik öncesi BKİ gruplarında yaşla birlikte düzenli olarak arttığı gözlenmiştir. İleri yaş (≥30 yaş), gebelik öncesinden 15–20. gebelik haftasına kadar olan dönemdeki BKİ artışı, GDM ve tiroid hastalıkları öyküsü, GDM için risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Araştırma sonucunda, gebelik öncesi fazla kilolu veya obez olunmasının, gebeliğin başından 15–20. haftaya kadar olan süreçteki BKİ artışı ve ileri yaş, GDM riskini artıran faktörlerle ilişkilendirilmiştir.

GDM ve kontrol grupları arasında bazı sürekli değişkenler açısından anlamlı farklılıklar bulunmuştur. GDM grubunda yaş, kilo, BMI, INR ve glikoz düzeyleri anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda ise BPD, AC ve TFA ölçümleri daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca gebelik ve parite sayılarının GDM grubunda anlamlı düzeyde fazla olduğu belirlenmiştir. Doğum haftası ise kontrol grubunda anlamlı şekilde yüksektir. GDM grubunda yaş, kilo ve BMI değerlerinin daha yüksek olması; ileri yaş ve artmış vücut kitle indeksinin GDM için bilinen risk faktörleri arasında yer almasıyla ilişkilidir. Glikoz ve INR düzeylerindeki artış ise gestasyonel diyabete bağlı metabolik ve hematolojik değişimlerden kaynaklanabilir. Öte yandan, kontrol grubunda fetal biyometrik ölçümler olan BPD, AC ve TFA değerlerinin daha yüksek saptanması, GDM grubundaki bireylerde fetal gelişimin bazı yönlerden baskılanabileceğine işaret etmektedir. Doğum haftasının kontrol grubunda daha yüksek olması ise GDM tanısı alan olguların erken doğum riski nedeniyle daha erken doğurtulmasıyla ilişkili olabilir. Gebelik ve parite sayılarının GDM grubunda

fazla olması da çoklu gebeliklerin insülin direncini artırarak GDM gelişimini tetikleyebileceğini göstermektedir. İncelenen literatür doğrultusunda Li ve diğerleri (2020) tarafından yapılan çalışmada gruplara göre paritenin istatistiksel olarak farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Obezite ve GDM gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (136, 134). Dolayısıyla çalışma sonuçlarının bulgularımızla benzerlik gösterdiği söylenilebilir.

Bulgularımızdan farklı olarak Su ve diğerleri (138), GDM tanısı almış annelerden doğan bebeklerde, normal glukoz toleransına sahip annelerden doğanlara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek WAZ (ağırlık-yaş z skorları) değerleri ve gıda alerjilerine karşı artmış neonatal duyarlılık gözlemlenmiştir. Anneye ait ileri yaş, gebelik öncesi yüksek beden kitle indeksi, gebelik hipertansiyonu ve ikiz gebelik durumu, GDM için temel risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Buna ek olarak, erken doğum, doğum ağırlığı ve ebeveynlerde alerji öyküsünün, bebeklerde gıda alerjisi gelişimi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Doğuma ilişkin özelliklerde, GDM grubunda sezaryen doğum oranı ve doğum indüksiyonu uygulama oranı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine (NICU) yatış oranı da GDM grubunda daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın, ikili, üçlü ve organ tarama testleri sonuçları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Gestasyonel Diyabet Mellitus (GDM), gebelik sürecinde maternal ve fetal komplikasyon riskini artırabilen metabolik bir bozukluktur. Bu nedenle hekimler, olası riskleri azaltmak amacıyla sezaryen doğumu daha sık tercih edebilmektedir. Aynı şekilde, doğum indüksiyonu uygulanma oranının yüksek olması da GDM'li gebelerde doğum sürecinin kontrollü ve zamanında başlatılmasına yönelik medikal müdahalelere işaret eder. Ayrıca, GDM'nin fetal hipoglisemi, makrozomi ve solunum sıkıntısı gibi komplikasyon risklerini artırabilmesi, yenidoğanın yoğun bakım ünitesine (NICU) yatış ihtiyacını artıran önemli bir faktördür. Ancak tarama testlerinin sonuçları genellikle genetik ve yapısal anomalileri yansıttığı için bu testler ile GDM arasında doğrudan bir ilişki bulunmamaktadır; bu nedenle ikili, üçlü ve organ tarama sonuçları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. HAPO (135), diyabet tanısı için eşik değerlerin altında kalan maternal glikoz düzeylerinin, artmış doğum ağırlığı ve yükselmiş kordon kanı serum C-peptid düzeyleri ile güçlü ve sürekli bir ilişki içerisinde olduğunu ortaya koymaktadır.

Korelasyon analizleri sonucunda doğum haftası ile doğum kilosu arasında orta düzeyde pozitif ve anlamlı bir ilişki; doğum haftası ile APGAR 1. dakika skoru arasında zayıf düzeyde pozitif ve anlamlı bir ilişki; APGAR 1. dakika ile APGAR 5. dakika skorları arasında ise güçlü düzeyde pozitif ve anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Vanin-1 düzeyi ile incelenen değişkenler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Doğum haftası ilerledikçe fetüsün intrauterin gelişimi devam ettiğinden, doğum kilosunda artış gözlenmesi beklenen fizyolojik bir durumdur; bu da doğum haftası ile doğum kilosu arasındaki pozitif ve anlamlı ilişkiyi açıklar. Benzer şekilde, doğum haftasının artması, fetal organ sistemlerinin daha olgun hâle gelmesine ve doğum sonrası adaptasyon yeteneğinin artmasına katkı sağladığı için, APGAR 1. dakika skorlarında da yükselme eğilimi oluşur. Ayrıca, APGAR 1. dakika skorunun doğumdan hemen sonraki durumu yansıtırken, 5. dakika skorunun bu duruma devam edip etmediğini göstermesi nedeniyle, bu iki skor arasında güçlü bir pozitif ilişki bulunması beklenir. Buna karşılık, Vanin-1 düzeyleri ile obstetrik ve yenidoğana ilişkin bu değişkenler arasında doğrudan bir fizyolojik bağlantı kurulamamış olabilir; bu nedenle anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tüm bu bulgular, GDM tanısının birçok klinik ve doğuma ilişkin parametre üzerinde etkili olduğunu ve çeşitli biyobelirteçler ile gebelik sonuçları arasında belirgin farklar ve ilişkiler olabileceğini göstermektedir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma kapsamında Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) tanısı alan gebelerde **Vanin-1 düzeyleri** incelenmiş ve elde edilen veriler doğrultusunda bu proteinin gestasyonel diyabet ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Analizler sonucunda, GDM ve kontrol grupları arasında **Vanin-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamış**, ayrıca Vanin-1 ile maternal ya da perinatal parametreler arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Dolayısıyla araştırmanın birincil hipotezi olan *"GDM'de Vanin-1 düzeyi değişmektedir"* reddedilmiş, *"Vanin-1 düzeyi değişmemektedir"* hipotezi kabul edilmiştir. Bu bulgu, Vanin-1'in bu çalışmada biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini desteklememektedir.

Maternal özellikler açısından değerlendirildiğinde, GDM grubunda yaş, kilo, vücut kitle indeksi (BMI), INR, glikoz ve HbA1c düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda ise doğum haftası, biparyetal çap (BPD), abdominal çevre (AC) ve total fetal ağırlık (TFA) değerleri daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca GDM grubunda gebelik ve parite sayılarının daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Doğum ve yenidoğan sonuçları incelendiğinde, GDM grubunda **sezaryen oranı** ve **doğum indüksiyonu sıklığı** anlamlı düzeyde daha yüksek, **NICU'ya yatış oranı** ise belirgin şekilde artmıştır. Buna karşın ikili, üçlü ve organ tarama testleri sonuçları açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu durum, prenatal tarama testlerinin GDM varlığından bağımsız olarak benzer dağılım gösterdiğini düşündürmektedir.

Korelasyon analizlerinde, doğum haftası ile doğum kilosu arasında orta düzeyde; doğum haftası ile APGAR 1. dakika skoru arasında zayıf düzeyde; APGAR 1. ve 5. dakika skorları arasında ise güçlü düzeyde pozitif ve anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir. Bu bulgular, doğum zamanı ile yenidoğan sağlığı arasındaki ilişkinin önemini göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma GDM grubunda klasik metabolik ve obstetrik risklerin anlamlı derecede arttığını ortaya koyarken, **Vanin-1 düzeylerinin GDM ile ilişkili olmadığını** göstermiştir. Ancak GDM'nin yalnızca glisemik parametrelerle sınırlı olmayan, çok boyutlu bir fizyopatolojiye sahip olduğu göz önüne alındığında, Vanin-1 gibi yeni biyolojik belirteçlerin daha geniş örneklem gruplarında ve

uzunlamasına tasarlanmış çalışmalarla yeniden incelenmesi gerekmektedir. Bu tür araştırmalar, GDM'nin tanı ve takibinde yeni biyobelirteçlerin klinik kullanıma kazandırılmasına katkı sağlayacaktır.

Öneriler

- Tarama testleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığından, ikili, üçlü ve organ taramalarındaki benzer dağılım göz önünde bulundurulmalıdır.
- Doğum şekli, doğum indüksiyonu ve NICU'ya yatış oranlarındaki farklılıklar, klinik süreçlerin istatistiksel karşılaştırmalarında dikkate alınmalıdır.
- GDM grubunda yaş, kilo, BMI, INR, glikoz ve HbA1c değerlerinin daha yüksek bulunması, bu gruba özgü metabolik ve hematolojik parametrelerin yakından izlenmesini gerekli kılabilir.
- Kontrol grubunda doğum haftası, BPD, AC ve TFA ölçümlerinin daha yüksek bulunması, fetal gelişim parametrelerinin grup bazlı değerlendirmelerinde dikkate alınmalıdır.
- APGAR skorları ile doğum haftası arasında saptanan pozitif korelasyon, doğum zamanı ile yenidoğan sağlığı arasındaki ilişkinin yorumunda göz önünde bulundurulmalıdır.
- WBC, ve TIT protein gibi değişkenlerdeki farklılıklar, laboratuvar bulgularının yorumlanmasında dikkate alınmalıdır.

7. KAYNAKLAR

(1). TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi (2021). Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. İstanbul: Türkiye Diyabet Vakfı, 14-114

(2). İlgen, N., & Koçak, D. Y. (2019). Gestasyonel diyabetin tanısında güncel yaklaşım, gebelere yönelik sağlıklı yaşam biçimi davranışları ve hemşirenin rolü. *Ordu Üniversitesi Hemşirelik Çalışmaları Dergisi, 2(3),* 181-183.

(3). IDF. (2021). International Diabetes Federation: Diabetes Atlas 2021. (Erişim Tarihi: 20.07.2023) (Erişim Adresi: https://diabetesatlas.org/idfawp/resourcefiles/ 2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf)

(4). Guglani R, Shenoy S, Sandhu JS. Effect of progressive pedometer based walking intervention on quality of life and general well being among patients with type 2 diabetes. J Diabetes Metab Disord. 13(1);110 (11 pages), 2014.

(5). American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014; 37 Suppl 1: 81-90.

(6). Ünsal E. Gestasyonel Diyabetes Mellitus'lu insan plasentalarında MMP-2 ve MMP-9'un immünlokalizasyonu. D. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2012, Diyarbakır (Danışman: Prof. Dr. Yusuf NERGİZ).

(7). International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, vd. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care. Mart 2010;33(3):676-82.

(8). Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Birnbacher R. [Gestational diabetes mellitus]. Acta Med Austriaca. 2004;31(5):182-4.

(9). Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. Endocr Rev. 26 Eylül 2022;43(5):763-93.

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

(11). Omori Y, Jovanovic L. Proposal for the reconsideration of the definition of gestational diabetes. Diabetes Care. Ekim 2005;28(10):2592-3.

(12). Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. Diabetes Res Clin Pract. Şubat 2014;103(2):176-85.

(13). Xu T, Dainelli L, Yu K, Ma L, Silva Zolezzi I, Detzel P, vd. The short-term health and economic burden of gestational diabetes mellitus in China: a modelling study. BMJ Open. 03 Aralık 2017;7(12):e018893.

(14). Magliano DJ, Boyko EJ, IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th bs. Brussels: International Diabetes Federation; 2021 [a.yer 15 Eylül 2024]. (IDF Diabetes Atlas). Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/

(15). Wang H, Li N, Chivese T, Werfalli M, Sun H, Yuen L, vd. IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. Diabetes Res Clin Pract. Ocak 2022;183:109050.

(16). Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2018 Oct 26;19(11):3342.

(17). Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. Endocr Rev. 2022 Sep 26;43(5):763-793.

(18). O'SULLIVAN JB, MAHAN CM. CRITERIA FOR THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PREGNANCY. Diabetes. 1964 May-Jun;13:278-85.

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

(20). American College Of Obstetricians And Gynaecologists (ACOG). Gestational Diabetes İnternet Erişimi. Erişim Tarihi: 12.05.2024. Erişim Linki: https://www.acog.org/womens-health/faqs/gestational-diabetes.

(21). American Diabetes Association. (2016) Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care. doi:10.2337/dc16-S005.

(22). Zhu, Y., & Zhang, C. (2016) Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective. Curr Diab Rep. doi:10.1007/s11892-015-0699-x.

(23). Yuen, L., & Wong, V. W. (2015) Gestational diabetes mellitus: challenges for different ethnic groups. World J Diabetes. doi:10.4239/wjd.v6.i8.1024.

(24). Moses, R. G. et al. (2016) Seasonal changes in the prevalence of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. doi:10.2337/dc16-0451.

(25). International Association of Diabetes And Pregnancy Study Groups Consensus Panel. (2010) Recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care. doi:10.2337/dc09-1848.

(26). Capula, C. et al (2013) Gestational diabetes mellitus: screening and outcomes in Southern Italian pregnant women. ISRN Endocrinol. doi:10.1155/2013/387495.

(27). Kılıç A, İldan Çalım S. Yüksek Riskli Gebelik: Pregestasyonel Ya Da Yeni Kazanılan Hastalıklar. In: Taşçı Duran E, Gerçek E, editors. Yüksek Riskli Gebelikler ve Yönetimi. Ankara: Atlas Akademik Basım Yayın; 2019. p. 335-49.

(28). Sparks JR, Ghildayal N, Hivert MF, Redman LM. Lifestyle Interventions In Pregnancy Targeting GDM Prevention: Looking Ahead To Precision Medicine. Diabetologia. 2022;65(11):1814-24.

(29). Ornoy A, Becker M, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Diabetes During Pregnancy: A Maternal Disease Complicating The Course Of Pregnancy With Long-Term Deleterious Effects On The Offspring. A Clinical Review. Int J Mol Sci. 2021;22(6):2965.

(30). DURSUN, Elif Melek Avci; KIZILTAN, Gül. Gestasyonel Diyabet ve Risk Faktörleri. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2019, 4.2: 132-146.

(31). Dündar T. Gestasyonel Diyabetin Fizyopatolojisi. In: Aksu H, editor. Üreme Sağlığı Fizyopatolojisi. Ankara: Akademisyen Kitapevi; 2023. p. 49-61.

(32). Ehrenberg, H. M., Durnwald, C. P., Catalano, P., & Mercer, B. M. (2004). The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol, 191, 969–974.

(33). England, L. J., Dietz, P. M., Njoroge, T., Callaghan, W. M., Bruce, C., Buus, R. M., et al. (2009). Preventing type 2 diabetes: public health implications for

women with a history of gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol, 200, 365.e1–8.

(34). Kjos, S. L., Peters, R. K., Xiang, A., Henry, O. A., Montoro, M., & Buchanan, T. A. (1995). Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes. Utility of early postpartum glucose tolerance testing. Diabetes, 44, 586–591.

(35). Rosenstein, M. G., Cheng, Y. W., Snowden, J. M., Nicholson, J. M., Doss, A. E., & Caughey, A. B. (2012). The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol, 206, 309.e1–7.

(36). Dabelea, D., Hanson, R. L., Lindsay, R. S., Pettitt, D. J., Imperatore, G., Gabir, M. M., et al. (2000). Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. Diabetes, 49, 2208–2211.

(37). Koning S.H., Van Zanden J.J., Hoogenberg K., Lutgers H.L., Klomp A.W., Korteweg F.J., Van Loon A.J., Wolffenbuttel B.H., Berg P.P.V.D. New diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus and their impact on the number of diagnoses and pregnancy outcomes. Diabetologia. 2018;61:800-809. doi: 10.1007/s00125-017-4506-x.

(38). Hernandez T.L., Mande A., Barbour L.A. Nutrition therapy within and beyond gestational diabetes. Diabetes Res. Clin. Pr. 2018;145:39–50. doi: 10.1016/j.diabres.2018.04.004.

(39). Berghella V., Saccone G. Exercise in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 2017;216:335–337. doi: 10.1016/j.ajog.2017.01.023.

(40). Brown J., Alwan N.A., West J., Brown S., McKinlay C.J., Farrar D., Crowther C.A. Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. Cochrane Database Syst. Rev. 2015. doi: 10.1002/14651858.cd011970.

(41). Arias-Hernández, A., & Rincón-Castillo, D. (2015). Metformina y gliburida en el tratamiento de la diabetes gestacional. *Medicas UIS*, *28*(3), 337-343.

(42). American Diabetes Association. 2018. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care, 41(1): S13–S27. https://doi.org/10.2337/dc18-S002

(43). Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., and Malanda, B. 2018. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Research and Clinical Practice, 138, 271–281. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023

(44). Di Cianni, G., Miccoli, R., Volpe, L., Lencioni, C., and Del Prato, S. 2003. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 19(4): 259–270. https://doi.org/10.1002/dmrr.390

(45). Catalano, P. M., Tyzbir, E. D., Roman, N. M., Amini, S. B., and Sims, E. A. 1991. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 165(6 Pt 1): 1667–1672. https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90012-g

(46). Phelps, R. L., Metzger, B. E., and Freinkel, N. 1981. Carbohydrate metabolism in pregnancy. XVII. Diurnal profiles of plasma glucose, insulin, free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 140(7): 730–736. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7020420

(47). Parsons, J. A., Brelje, T. C., and Sorenson, R. L. 1992. Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: increased islet cell proliferation and insulin secretion correlates with the onset of placental lactogen secretion. Endocrinology, 130(3): 1459–1466. https://doi.org/10.1210/endo.130.3.1537300

(48). Plows, J. F., Stanley, J. L., Baker, P. N., Reynolds, C. M., and Vickers, M. H. 2018. The Pathophysiology of gestational diabetes mellitus. International Journal of Molecular Sciences, 19(11). https://doi.org/10.3390/ijms19113342

(49). Homko, C., Sivan, E., Chen, X., Reece, E. A., and Boden, G. 2001. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 86(2): 568–573. https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7137

(50). Dursun EMA, Kızıltan G. Gestasyonel Diyabet ve Risk Faktörleri. Başkent Univ Sağlık Bilim Fak Derg. 2019; 4(2): 132-146.

(51). Eraslan A. Gestasyonel diyabet öyküsü olan ve doğum yapmış hastalarda endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi. Marmara Üni. Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum Bölümü, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2014, İstanbul (Danışman: Doç. Dr. Ahmet Tevfik Yoldemir).

(52). Deng Y, Hou Y, Wu L, Liu Y, Ma L, Yao A. Effects of diet and exercise interventions to prevent gestational diabetes mellitus in pregnant women with high-risk factors in China: a randomized controlled study. Clin Nurs Res. 2022; 31(5): 836-847.

(53). İLGEN, Neslihan; KOÇAK, Derya Yüksel. Gestasyonel diyabetin tanısında güncel yaklaşım, gebelere yönelik sağlıklı yaşam biçimi davranışları ve hemşirenin rolü. *Ordu Üniversitesi Hemşirelik Çalışmaları Dergisi*, 2019, 2.3: 181-183.

(54). Tsironikos GI, Potamianos P, Zakynthinos GE, Tsolaki V, Tatsioni A, Bargiota A, et al. Effectiveness of Lifestyle Interventions during Pregnancy on Preventing Gestational Diabetes Mellitus in High-Risk Women: A Systematic Review and Meta-Analyses of Published RCTs. J Clin Med. 2023; 12(22): 7038.

(55). Nasiri-Amiri F, Sepidarkish M, Shirvani MA, Habibipour P, Tabari NSM. The effect of exercise on the prevention of gestational diabetes in obese and overweight pregnant women: a systematic review and meta-analysis. Diabetol Metab Syndr. 2019; 11: 1-14.

(56). Lin X, Yang T, Zhang X, Wei W. Lifestyle intervention to prevent gestational diabetes mellitus and adverse maternal outcomes among pregnant women at high risk for gestational diabetes mellitus. J Int Med Res. 2020; 48(12): 03

(57). Bain E, Crane M, Tieu J, Han S, Crowther CA, Middleton P. Diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 4.

(58). Sert UY, Ozgu-Erdinc AS. Gestational Diabetes Mellitus Screening and Diagnosis. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2021 [cited 2024 May 26];1307:231-55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314318/

(59). Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. [cited 2024 May 12]; Available from: www.bayt.com.tr

(60). Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. Screening for Gestational Diabetes: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA [Internet]. 2021 Aug 10 [cited 2024 Feb 7];326(6):531–8. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2782858

(61). Committee ADAPP, ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, et al. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Feb 7];47(Supplement_1):S20–42. Available from: https://dx.doi.org/10.2337/dc24-S002

(62). Committee ADAPP, ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, et al. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Feb 7];47(Supplement_1):S20–42. Available from: https://dx.doi.org/10.2337/dc24-S002

(63). . Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. [cited 2024 Feb 7]; Available from: www.bayt.com.tr

(64). Mbanya JCN, Motala AA, Sobngwi E, Assah FK, Enoru ST. Diabetes in sub-Saharan Africa. Lancet. 2010 Jun 26;375(9733):2254–66.

(65). Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. Diabetes Care. 2007 Jul;30(7):1920–5.

(66). Relph S, Patel T, Delaney L, Sobhy S, Thangaratinam S. Adverse pregnancy outcomes in women with diabetes-related microvascular disease and risks of disease progression in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2021 Nov;18(11):e1003856.

(67). ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S19–40.

(68). Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barbour LA. Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged? Diabetes Care. 2011 Jul;34(7):1660–8.

(69). Nielsen LR, Ekbom P, Damm P, Glümer C, Frandsen MM, Jensen DM, et al. HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. Diabetes Care. 2004 May;27(5):1200–1.

(70). McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. Diabet Med. Eylül 2001;18(9):690-705.

(71) . Zammitt NN, Streftaris G, Gibson GJ, Deary IJ, Frier BM. Modeling the Consistency of Hypoglycemic Symptoms: High Variability in Diabetes. Diabetes Technol Ther. Mayıs 2011;13(5):571-8.

(72). Philippe J. Insulin regulation of the glucagon gene is mediated by an insulin-responsive DNA element. Proc Natl Acad Sci. 15 Ağustos 1991;88(16):7224-7.

(73). Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care. 2009;32(7):1335.

(74). Barnes AJ, Bloom SR, Alberti KGMM, Smythe P, Alford FP, Chisholm DJ. Ketoacidosis in Pancreatectomized Man. N Engl J Med. 02 Haziran 1977;296(22):1250-3.

(75). Khajavi M, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. Am J Med Sci. 1996;311(5):225-33.

(76). Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). FEMS Immunol Med Microbiol. 1999;26(3-4):259-65.

(77). Muller LMAJ, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AIM, vd. Increased Risk of Common Infections in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. Clin Infect Dis. 01 Ağustos 2005;41(3):281-8.

(78). Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. Jama. 1979;241(19):2035-8.

(79). Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, vd. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in People With Diabetes Mellitus: A

Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation. 02 Ocak 2007;115(1):114-26.

(80). Hamza A, Herr D, Solomayer E, Meyberg-Solomayer G. Polyhydramnios: Causes, Diagnosis and Therapy. Geburtshilfe Frauenheilkd. 20 Aralık 2013;73(12):1241-6.

(81). Smith FG, Lumbers ER. Effects of maternal hyperglycemia on fetal renal function in sheep. Am J Physiol-Ren Physiol. 01 Temmuz 1988;255(1):F11-4.

(82). Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, vd. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull World Health Organ. 2010;88:31-8.

(83). Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, vd. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. The Lancet. 2023;402(10409):1261-71.

(84). Boriboonhirunsarn D, Tanpong S. Rate of spontaneous preterm delivery between pregnant women with and without gestational diabetes. Cureus [İnternet]. 2023 [a.yer 08 Ağustos 2024];15(2). Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9985512/

(85). McFarland MB, Trylovich CG, Langer O. Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. J Matern Fetal Med. Kasım 1998;7(6):292-5.

(86). KC K, Shakya S, Zhang H. Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review. Ann Nutr Metab. 02 Haziran 2015;66(Suppl. 2):14-20.

(87). Lazer S, Biale Y, Mazor M, Lewenthal H, Insler V. Complications associated with the macrosomic fetus. J Reprod Med. Haziran 1986;31(6):501-5.

(88). Garner P. Type I diabetes mellitus and pregnancy. The Lancet. 15 Temmuz 1995;346(8968):157-61.

(89). Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Leveno KJ, vd. Maternal insulin resistance and preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2011;204(4):327-e1.

(90). Wen SW, Xie RH, Tan H, Walker MC, Smith GN, Retnakaran R. Preeclampsia and gestational diabetes mellitus: pre-conception origins? Med Hypotheses. 2012;79(1):120-5.

(91). Galindo A, Burguillo AG, Azriel S, Fuente PDL. Outcome of fetuses in women with pregestational diabetes mellitus. J Perinat Med [İnternet]. 01 Ocak 2006 [a.yer 08 Ağustos 2024];34(4). Erişim adresi: https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPM.2006.062/html

(92). Jovanovic L, Knopp RH, Kim H, Cefalu WT, Zhu XD, Lee YJ, vd. Elevated pregnancy losses at high and low extremes of maternal glucose in early normal and diabetic pregnancy: evidence for a protective adaptation in diabetes. Diabetes Care. 2005;28(5):1113-7.

(93). Wu Y, Liu B, Sun Y, Du Y, Santillan MK, Santillan DA, vd. Association of maternal prepregnancy diabetes and gestational diabetes mellitus with congenital anomalies of the newborn. Diabetes Care. 2020;43(12):2983-90.

(94). Loeken MR. Mechanisms of Congenital Malformations in Pregnancies with Pre-existing Diabetes. Curr Diab Rep. Ekim 2020;20(10):54.

(95). Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, vd. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants - 2013 Update. Neonatology. 31 Mayıs 2013;103(4):353-68.

(96). Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. Bmj [İnternet]. 2022 [a.yer 08 Ağustos 2024];377. Erişim adresi: https://www.bmj.com/content/377/bmj-2021-067946.short

(97). Hoffman MK, Bailit JL, Branch DW, Burkman RT, Van Veldhusien P, Lu L, vd. A comparison of obstetric maneuvers for the acute management of shoulder dystocia. Obstet Gynecol. 2011;117(6):1272-8.

(98). Loughead JL, Mimouni F, Tsang RC. Serum ionized calcium concentrations in normal neonates. Am J Dis Child 1960. Mayıs 1988;142(5):516-8.

(99). Demarini S, Mimouni F, Tsang RC, Khoury J, Hertzberg V. Impact of metabolic control of diabetes during pregnancy on neonatal hypocalcemia: a randomized study. Obstet Gynecol. 1994;83(6):918-22.

(100). American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in diabetes 2020. 56. Diabetes Care. 2020;43(Suppl. 1):S183–S192. doi: 10.2337/dc20-S014.

(101). Landon M.B., Spong C.Y., Thom E., Carpenter M.W., Ramin S.M., Casey B., Wapner R.J., Varner M.W., Rouse D.J., Thorp J.M., et al. A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes. N. Engl. J. Med. 2009;361:1339–1348. doi: 10.1056/NEJMoa0902430.

(102). Hamel M.S., Kanno L.M., Has P., Beninati M.J., Rouse D.J., Werner E.F. Intrapartum Glucose Management in Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. Obstet. Gynecol. 2019;133:1171–1177. doi: 10.1097/AOG.0000000000003257.

(103). Kim C. Gestational diabetes: risks, management, and treatment options. Int J Womens Health. 2010 Oct 7;2:339–51.

(104). Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development--Diabetes in Early Pregnancy Study. Am J Obstet Gynecol. 1991 Jan;164(1 Pt 1):103–11.

(105). Major CA, Henry MJ, De Veciana M, Morgan MA. The effects of carbohydrate restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes. Obstetrics and gynecology. 1998 Apr;91(4):600–4.

(106). Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. Obstetrics and gynecology. 2013 Aug;122(2 Pt 1):406–16.

(107). American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2008 Jan;31 Suppl 1:S61-78.

(108). American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S282–94.

(109). Catalano PM, Mele L, Landon MB, Ramin SM, Reddy UM, Casey B, et al. Inadequate weight gain in overweight and obese pregnant women: what is the effect on fetal growth? Am J Obstet Gynecol. 2014 Aug;211(2):137.e1-7.

(110). De Barros MC, Lopes MAB, Francisco RP V, Sapienza AD, Zugaib M. Resistance exercise and glycemic control in women with gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 2010 Dec;203(6):556.e1-6.

(111). Brown J, Ceysens G, Boulvain M. Exercise for pregnant women with gestational diabetes for improving maternal and fetal outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jun 22;6(6):CD012202.

(112). Hawkins JS, Casey BM, Lo JY, Moss K, McIntire DD, Leveno KJ. Weekly compared with daily blood glucose monitoring in women with diet-treated gestational diabetes. Obstetrics and gynecology. 2009 Jun;113(6):1307–12.

(113). Yu F, Lv L, Liang Z, Wang Y, Wen J, Lin X, et al. Continuous glucose monitoring effects on maternal glycemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Dec;99(12):4674–82.

(114). Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus-how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? Am J Obstet Gynecol. 1989 Sep;161(3):646–53.

(115). Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, Baptiste-Roberts K, Bennett WL, Bolen S, et al. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2008 Mar;(162):1–96.

(116). Society of Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Electronic address: pubs@smfm.org. SMFM Statement: Pharmacological treatment of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol. 2018 May;218(5):B2–4.

(117). Ryu RJ, Hays KE, Hebert MF. Gestational diabetes mellitus management with oral hypoglycemic agents. Semin Perinatol. 2014 Dec;38(8):508–15.

(118). American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S282–94.

(119). Kimber-Trojnar Z, Marciniak B, Leszczynska-Gorzelak B, Trojnar M, Oleszczuk J. Glyburide for the treatment of gestational diabetes mellitus. Pharmacol Rep. 2008;60(3):308–18.

(120). Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, Baptiste-Roberts K, Bennett WL, Bolen S, et al. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2008 Mar;(162):1–96.

(121). Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brøndsted L, Jovanovic L, et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2012 Oct;35(10):2012–7.

(122). Price N, Bartlett C, Gillmer M. Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study. BJOG. 2007 Apr;114(4):453–7.

(123). Modzelewski R, Stefanowicz-Rutkowska MM, Matuszewski W, Bandurska-Stankiewicz EM. Gestational Diabetes Mellitus—Recent Literature Review. Journal of Clinical Medicine 2022, Vol 11, Page 5736 [Internet]. 2022 Sep 28 [cited 2024 Feb 8];11(19):5736. Available from: https://www.mdpi.com/2077-0383/11/19/5736/htm

(124). Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period [Internet]. 2020 Dec 16 [cited 2024 Feb 8]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555331/

(125). Caughey AB, Turrentine M. ACOG PRACTICE BULLETIN: Gestational Diabetes Mellitus. Obstetrics and Gynecology [Internet]. 2018 [cited 2024 Feb 6];131(2):E49–64. Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2018/02000/acog_practice_bulletin_no__190__gestational.37.aspx

(126). Committee ADAPP, ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, et al. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Feb 7];47(Supplement_1):S282–94. Available from: https://dx.doi.org/10.2337/dc24-S015

(127). American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care. 2020 Jan;43(Suppl 1):S183–92.

(128). Yoshida T, Kurella M, Beato F, Min H, Ingelfinger JR, Stears RL, Swinford, RD, Gullans SR, Tang SS. Monitoring changes in gene expression in renal ischemiareperfusion in the rat.Kidney Int.2002,61, 1646–1654

(129). Hosohata K, Ando H, Fujimura A. Urinary vanin-1 as a novel biomarker for early detection of drug-induced acute kidney injury.J. Pharmacol. Exp. Ther.2012,341, 656–662.

(130). Hosohata K, Jin D, Takai S, Iwanaga K. Vanin-1 in Renal Pelvic Urine Reflects Kidney Injuryin a Rat Model of Hydronephrosis ,Internal Journal of Molecular Science

(131). Hosohata K, Yoshioka D, Tanaka A, Ando H, Fujimura A. Early urinary biomarkers for renal tubular damage in spontaneously hypertensive rats on a high salt intake.Hypertens Res. 2016; 39:19-26.

(132). Ferreira DW, Naquet P, Manautou JE. Influence of Vanin-1 and Catalytic Products in Liver During Normal and Oxidative Stress Conditions, Curr Med Chem. 2015;22(20):2407-16. doi: 10.2174/0929867322201507221243O7.

(132). Krzemień G, Pańczyk-Tomaszewska M, Górska E, Szmigielska. A Urinary vanin-1 for predicting acute pyelonephritis in young children with urinary tract infection: a pilot study, Biomarkers. 2021 Jun;26(4):318-324. doi: 10.1080/1354750X.2021.1893813.Epub 2021 Mar 26

(133). Bartucci R, Salvati A, Olinga P, Boersma YL. Vanin 1: Its Physiological Function and Role in Diseases. Int J Mol Sci. 09 Ağustos 2019;20(16):3891.

(134). Groof Z, Garashi G, Husain H, Owayed S, AlBader S, Mouhsen H, et al. Prevalence, risk factors, and fetomaternal outcomes of gestational diabetes mellitus in kuwait: a cross-sectional study. J Diabetes Res. (2019) 2019:9136250.

(135). HAPO Study Cooperative Research Group. (2008). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes: the HAPO study cooperative research group. *Obstetrical & Gynecological Survey*, *63*(10), 615-616.

(136). Leddy MA, Power ML, Schulkin J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. Rev Obstet Gynecol. (2008) 1:170–8.

(137). Li, G., Wei, T., Ni, W., Zhang, A., Zhang, J., Xing, Y., & Xing, Q. (2020). Incidence and risk factors of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study in Qingdao, China. *Frontiers in Endocrinology*, *11*, 636.

(138). Su, M., Wang, Y., Yuan, Q., Tang, D., Lu, Y., Wu, X., ... & Wei, S. (2025). The impact of gestational diabetes mellitus on maternal-fetal pregnancy outcomes and fetal growth: a multicenter longitudinal cohort study. *Frontiers in Pediatrics*, *13*, 1592550.