T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

PREGESTASYONEL VE GESTASYONEL DİYABET MELLİTUS TANISI KONULAN GEBELERİN DOĞUM SONRASI ALINAN PLASENTA ÖRNEKLERİNDE CD15 EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Dr. Kübra KARAKAŞ SOYLU

İSTANBUL-2023

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

PREGESTASYONEL VE GESTASYONEL DİYABET MELLİTUS TANISI KONULAN GEBELERİN DOĞUM SONRASI ALINAN PLASENTA ÖRNEKLERİNDE CD15 EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Dr. Kübra KARAKAŞ SOYLU

Danışman: Doç. Dr. Hakan ERENEL

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden sürekli yararlanma fırsatı bulduğum, hekimliğe verdiği önem ile her zaman bize örnek olan program yöneticisi ve eğitim sorumlumuz Doç. Dr. İbrahim POLAT'a

Hem cerrahi bilgisi hem hekimlik nosyonu ile bizlere öncülük eden, bizlere karşı olan güven ve sabrı ile cerrahi eğitimimiz konusunda sürekli bizlere yol gösteren, asistanlığımız süresince aynı zamanda biz ablalık yapan sevgili hocam, Doç. Dr. Berna Aslan ÇETİN'e

Tezimi hazırlamamda yardımları ile bana destek veren ve asistanlık eğitimim süresince yanımda olan çok değerli tez hocam Doç. Dr. Hakan ERENEL'e,

Uzmanlık eğitimim sürecinde Kadın Hastalıkları ve Doğum alanında engin bilgi ve birikimlerini bizimle her zaman paylaşan Prof. Dr. İsmet ALKIŞ, Prof. Dr. Banu Pakizer KILIÇOĞLU DANE, Doç. Dr. Burak YÜCEL, Doç. Dr. Nilüfer ÇETİNKAYA KOCADAL, Doç. Dr. Barış KAYA, Doç. Dr. İlkbal TEMEL YÜKSEL ve tüm uzman abi ve ablalarıma,

Hayattaki en büyük şansım, her zaman her konuda en büyük destekçim olan ve asistanlık eğitim sürecimde de her türlü fedakarlığı gösteren sevgili eşim İbrahim Alperen SOYLU'ya,

Bugünlere gelmemdeki emeği en fazla olan sevgili annem Sebahat KARAKAŞ'a ve canım babam İsmail KARAKAŞ'a, çok sevdiğim kardeşlerime,

Ve başta eş kıdemim Ayşenur Çalış Özbayram olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma tez çalışmam sürecindeki yardımlarından dolayı

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **iii**

İÇİNDEKİLER ..... **iv**

KISALTMALAR ..... **vi**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **vii**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **vii**

ÖZET ..... **viii**

ABSTRACT ..... **x**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. DİYABETES MELLİTUS **3**

2.1.1. Tanım **3**

2.1.2. Tanı Kriterleri **3**

2.1.3. Sınıflandırma **4**

2.2. GEBELİK VE DİYABET **5**

2.2.1. Gestasyonel Diyabet **5**

2.2.2. Pregestasyonel Diyabet **10**

2.2.3. Diyabetli Gebelik Sürecinde Maternal ve Fetal Riskler **11**

2.2.4. Diyabetli Gebede İzlem ve Tedavi **12**

2. ve 3. Trimesterda **12**

2.3. PLASENTAL CD15 EKSPRESYONU 15

2.3.1. Plasenta 15

2.3.2. CD15 16

3. MATERYAL METOD 18

İmmunohistokimyasal Yöntem 19

Örneklem Büyüklüğünün Hesaplanması 21

İstatistiksel Yöntem: 21

4. BULGULAR 22

5. TARTIŞMA 30

6. SONUÇ 35

7. KAYNAKÇA 36

KISALTMALAR

ACOG : American College of Obstetrics And Gynecology

ADA : American Diabetes Association

AFİ : Amniotik Sıvı İndeksi

AKŞ : Açlık Kan Şekeri

APG : Açlık Plazma Glukozu

APGAR : Activity-Pulse-Grimace-Appearance-Respiration

CS : Sezaryen

DKA : Diyabetik Ketoasidoz

DM : Diyabetes Mellitus

GDM : Gestasyonel Diyabetes Mellitus

HbA1c : Glikolize Hemoglobin

IADPSG : The International Association of the Diabetes And Pregnancy Study Groups

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

PGDM : Pregestasyonel Diyabetes Mellitus

T1DM : Tip 1 Diyabetes Mellitus

T2DM : Tip 2 Diyabetes Mellitus

TKŞ : Tokluk Kan Şekeri

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

BPD : Biparietal Çap

HC : Baş Çevresi

AC : Karın Çevresi

FL : Femur Uzunluğu

EFW: Tahmini Fetal Ağırlık

Umb.A.PI: Umblikal Arter Pulsatilite İndeksi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: ADA Diyabet ve Prediyabet Tanı Kriterleri 4

Tablo 2: 100 g OGTT Eşik Değerleri..... 9

Tablo 3: 75 g OGTT'nin Eşik Değerleri 10

Tablo 4: Diyabetli Gebede Fetal, Maternal ve Neonatal Riskler* 12

Tablo 5: Gebelikte Kilo Artış Hedefleri..... 12

Tablo 6: Gebelikte Glisemik Kontrol Hedefleri..... 13

Tablo 7: Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı 22

Tablo 8: Hastaların OGTT Gruplarına Göre Demografik ve Klinik Bulguların Dağılımı 23

Tablo 9: Hastaların OGTT Gruplarına Göre Demografik Bulgularının Dağılımı 24

Tablo 10: Hastaların OGTT Gruplarına Göre Klinik Bulgularının Dağılımı 25

Tablo 11: Hastaların OGTT Gruplarına Göre Perinatal Bulgularının Dağılımı 26

Tablo 12 : Hastaların Patoloji Sonuçlarının Dağılımı..... 27

Tablo 13 : Hastaların CD15 Boyama Gruplarına Göre Demografik, Klinik ve Perinatal Bulgularının Dağılımı 27

Tablo 14 : Hastaların OGTT Gruplarına Göre Patoloji Bulgularının Dağılımı 29

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 : Plasental kesitteki endotel hücrelerindeki CD15 immunreaktivite (%50'den fazla boyanmış bir örnek)..... 20

Şekil 2: Plasental kesitteki endotel hücrelerindeki CD15 immunreaktivite (%25'ten az boyanmış bir örnek)..... 20

ÖZET

Amaç: Diyabet tüm dünyada gebeliğin en sık görülen metabolik bozukluklarından biridir. Artan obezite insidansı ile ciddi bir sağlık sorunu olan diyabet, gebede metabolizmaya ek yük bindirerek hem maternal hem perinatal komplikasyon ve mortalite riskini arttırmaktadır. Çalışmamızda birincil amaç pregestasyonel diyabet ve gestasyonel diyabet mellitus tanısı konulan gebelerin doğum sonrası alınan plasenta örneklerinde yapılan çalışmalarla plasental immatüritenin belirteci olduğu ortaya konulan CD15 ekspresyonun araştırılmasıdır. Bu çalışmada diyabetin plasenta üzerindeki etkileri CD15 ekspresyonunu kullanarak göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 5 aylık zaman diliminde hastanemizde doğum yapan ve çalışma kriterlerini karşılayanlar hastaları dahil ettik. Çalışmaya dahil edilen plasental patolojiler formallenerek ivedi şekilde patoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Benchmark Ventana Ultra marka immunohistokimya cihazına alındı. İmmunohistokimyasal boyamada Roche marka CD15 (MMA Mouse Monoclonal Primary Antibody) antikor kullanıldı.

Bulgular: GDM-diyet uygulanan grup, GDM-insülin tedavisi alan grup ve PGDM gruplarının, kontrol grubuna kıyasla vücut kitle indeksi (VKİ), açlık ve tokluk kan şekeri ölçümlerinin, HbA1c seviyelerinin, tahmini fetal ağırlıklarının (EFW) ve doğum ağırlıklarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$).

Plasental CD15 boyanma yüzdelerine göre yapılan gruplarda boyanma olmayan/kontrol grubu (Grup1), %25'ten az boyanan(Grup 2), %25-50 boyanan (Grup 3),%50 den fazla boyanan (Grup 4) grupların, kontrol grubuna kıyasla vücut kitle indekslerinin (VKİ), kan şekeri regülasyonlarının , önceki gebeliklerde GDM

öykülerinin, HbA1c değerlerinin ve insülin kullanımlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek değerlere sahip olduklarını belirledik ($p < 0,05$).

Ayrıca GDM-diyet, GDM-insülin ve PGDM gruplarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı (p:<0,001) daha yüksek CD15 boyanma, plasental immatüritede artış, villus damarlarında dilatasyon, villöz hipervaskülarizasyon ve sinsityal knot artışı olduğunu gördük. Ayrıca PGDM grubundaki yoğun boyanma yüzdesinin diğer gruplara göre belirgin yüksek olduğunu tespit ettik.

Sonuç: Sonuç olarak diyabetin plasenta üzerindeki immatürizasyon etkisini CD15 ekspresyonu göstererek saptadık. Ayrıca PGDM'li hastaların kan şekeri regülasyonları, GDM-insülin grubundaki hastalara göre daha iyi olduğu halde, CD15 ile daha yoğun boyanması ve immatürite belirteçlerinin daha yüksek pozitif olması bize süregelen hipergliseminin plasenta üzerindeki etkilerinin daha şiddetli olduğunu göstermektedir. CD15'in plasental disfonksiyonun erken bir göstergesi olarak kullanımının optimize edilmesi için geniş kapsamlı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel Diyabet Mellitus, Pregestasyonel Diyabet Mellitus, CD15 ,Plasental immatürite

ABSTRACT

Objective: Diabetes is one of the most common metabolic disorders of pregnancy all over the world. Diabetes, which is a serious health problem with the increasing incidence of obesity, puts an additional burden on the metabolism of pregnant women and increases the risk of both maternal and perinatal complications and mortality. The primary aim of our study is to investigate the expression of CD15, which has been shown to be a marker of placental immaturity, in the placenta samples taken after birth from pregnant women diagnosed with pregestational diabetes and gestational diabetes mellitus. In this study, we aimed to show the effects of diabetes on the placenta using CD15 expression.

Materials and Methods: In our study, we included patients who delivered at our hospital over a five-month period and fulfilled the criteria for the study. The placental pathologies identified were promptly formalized and sent to the pathology laboratory. They were then processed using the Benchmark Ventana Ultra immunohistochemistry device. For the immunohistochemical staining, we utilized the Roche brand CD15 (MMA Mouse Monoclonal Primary Antibody).

Results: The groups with gestational diabetes managed by diet (GDM-diet), gestational diabetes managed by insulin (GDM-insulin), and pre-gestational diabetes (PGDM) were found to have significantly higher body mass index (BMI), fasting and postprandial blood glucose levels, HbA1c values, estimated fetal weights, and birth weights compared to the control group, with statistical significance ($p < 0.05$).

Based on the placental CD15 staining percentages, the study groups were categorized as follows: no staining/control group (Group 1), up to 25% staining (Group 2), 25-50% staining (Group 3), and more than 50% staining (Group 4). Compared to

the control group, we found statistically significant higher values ($p < 0.05$) in body mass index (BMI), blood sugar regulation, history of gestational diabetes mellitus (GDM) in previous pregnancies, HbA1c levels, and insulin usage.

We also observed that GDM-diet, GDM-insulin and PGDM groups had statistically significant (p: <0.001) higher CD15 staining, increase in placental immaturity, dilatation in villous vessels, villous hypervascularization and syncytial knots compared to the control group. We also found that the percentage of intense staining in the PGDM group was significantly higher than the other groups.

Conclusion: We observed the effects of diabetes-related immaturation on the placenta through the expression of CD15. Moreover, despite better blood sugar regulation in patients with pre-gestational diabetes (PGDM) compared to the gestational diabetes on insulin therapy (GDM-insulin) group, the more intense CD15 staining and elevated positive markers of immaturity indicate that the impact of persistent hyperglycemia on the placenta is more pronounced. To optimize the use of CD15 as an early marker of placental dysfunction, further comprehensive studies are necessary.

Key words: Gestational Diabetes Mellitus, Pregestational Diabetes Mellitus, CD15, Placental immaturity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelik fizyolojik olarak kadın vücuduna bir metabolik yük bindirir. Bir kadında gebelikle birlikte diyabetin bulunması ise bu metabolik yükü arttıracaktır. İlk defa gebeliğin 2. ya da 3.trimesterında ortaya çıkan hiperglisemik tablo gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) olarak adlandırılır. Bununla birlikte tip 1 veya tip 2 diyabeti olan bir kadındaki gebelik durumu ise pregestasyonel diyabetes mellitus (PGDM) olarak tanımlanır (1).

Gebelikteki DM vakalarında GDM insidansını PGDM insidansına göre daha çok olduğunu görmekteyiz. GDM olgularının bir kısmını gebelik öncesinde de var olup tanı almamış, tanısı gebelikte konmuş diyabetli gebeler oluşturur. Gebelikteki diyabetli hasta popülasyonunda PGDM, GDM'ye göre daha az görünse de hem maternal hem fetal komplikasyon riski GDM'ye göre artmıştır. Artmış komplikasyon riski yanında artmış bir morbidite-mortalite tablosu da oluşturur (1). Bu nedenle ideal olarak, gebelik planlayan ve diyabetes mellitus (DM) için risk faktörleri mevcut olan kadınlar gebelik öncesi dönemde; bu dönemde taranamayanlar ise gebeliğin ilk 15 haftasında açlık plazma glukozu (APG) veya HbA1c tetkikleriyle taranmalıdır. Bu taramada herhangi bir glisemik problem tespit edilmeyen gebeler 24. - 28. Haftalar arasında OGTT ile taranmalıdır (2).

Diyabetli gebe popülasyonu tüm dünyada obezite epidemisiyle birlikte artış göstermektedir. Ülkemiz GDM açısından orta derecede risklidir. Hastalık sıklığı yaşla birlikte ve vücut kitle indeksiyle (VKİ) birlikte artmaktadır. Maternal yaş, VKİ, geçirilmiş GDM öyküsü ve ailede diyabet öyküsü GDM oluşmasında ana risk faktörleridir. GDM için düşük risk grubundakilerde (yaş <25, VKİ≤25 kg/m2, ailede öyküsünün olmaması) bile hastalık oranı %4,5 olarak izlenmiştir. Bu oran bazı Avrupa ülkelerinin bildirdiğinden daha yüksektir.

Plasental büyüme ve villöz olgunlaşma, gebeliğin sonunda plasental fonksiyonun kritik parametreleridir. Bu süreçlerdeki bir başarısızlık, plasenta

disfonksiyonunun yanı sıra fetal ve neonatal mortalite ve morbidite gelişimine yol açar. Yeni klinik-epidemiyolojik veriler ve deneysel çalışmalar, fetal gelişim sırasında olumsuz bir intrauterin ortam ile doğum sonrası dönemde ve yetişkin yaşamdaki hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. İdiyopatik villöz immatürite, ani antenatal hipoksinin (%38), açıklanamayan intrauterin ölümün (%9) ve anormal yenidoğan sonucunun ana nedenlerinden biridir.

Ayrıca geç başlangıçlı fetal gelişim kısıtlılığında (FGK) da plasental matürasyon bozuklukları, gaz ve nütrisyon alışverişinde bozukluklar ve fetal hipoksi görülmektedir. Bu hastalardan alınan plasental örneklerde uteroplasental vasküler lezyonlar (özellikle enfarktüsler) sağlıklı kontrol gruplarına göre sık görülse de, erken başlangıçlı FGK'yla karşılaştırıldığında bu oran çok daha düşüktür. Ayrıca normal kontrol gruplarındaki hastalarla karşılaştırıldığında geç başlangıçlı FGR plasentalarında fibrozis, hipovaskülarite ve avaskülarite gibi diğer villöz lezyonların insidansının artmış olabileceği düşünülmüştür (3).

Villöz olgunlaşmamışlığın etiyolojisi ve patofizyolojisi hala tam olarak bilinmemektedir. Önemli risk faktörleri DM, GDM, kan uyuşmazlığı, viral hastalıklar ve postterm gebeliktir (4).

Endotelyal CD15 ekspresyonu, yalnızca plasentanın damarlarında ve infantil hemanjiyomda tanımlanan benzersiz bir fenomendir. CD15 veya Lewis x (Lex) antijeni veya evreye özgü embriyonik antijen-1(SSEA-1), Galbl-4[Fuca1-3]GlcNAc yapısına sahip bir trisakkaritten oluşan bir hücre yüzeyi glikanıdır. İlk olarak 1980'lerin başında monoklonal antikorlar tarafından tanımlanmış, hızlı bir şekilde insan miyeloid farklılaşması için yararlı bir belirteç olarak tanımlanmıştır (5).

Bizim de bu çalışmadaki amacımız diyabetli hastaların plasentasında, plasental immatürite belirteci olduğu ortaya konulan CD15'in ekspresyonunu göstererek, diyabetin plasental patolojik etkilerini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım

Diyabet, insülin sekresyonunda veya sekresyonu sonrası çeşitli nedenlerle hedef dokuya yeterli etki gösterememesi sonucu oluşan, hiperglisemi ile karakterize multisistemik tutuluma neden olan bir metabolizma bozukluğudur. DM tıbbi bakım ihtiyacının sürekli olduğu bir hastalıktır. DM'ye bağlı kronik hiperglisemi özellikle renal kardiyak ve vasküler sistemde olmak üzere farklı organlarda işlev bozukluğu ve yetmezlik yapabilmektedir (1). Sağlık çalışanları ve hastaların sürekli olarak eğitimi akut ve kronik komplikasyonların gelişim riskini azaltmak için şarttır.

2.1.2. Tanı Kriterleri

DM tanısı APG, rastgele plazma glukozu (PG), 75 g oral glukoz tolerans testi sırasındaki (OGTT) 2. saat plazma glukoz (2. saat PG) düzeyi ve/veya HbA1c tetkiki yapılarak tanı konulabilir (Tablo 1). Ancak bu 3 testin de farklı fizyolojik temellere dayanmaktadır. Ayrıca tanı koyma güçleri de birbirinden farklıdır, uygulanması diğer yöntemlere göre daha zor olsa da OGTT'nin tanı koymadaki gücü diğerlerine göre daha yüksektir (6).

HbA1c, yaklaşık 3 aylık bir süreçteki glisemik regülasyonu değerlendirmek için kullanılan ana biyolojik bir belirteçtir ve yapılan birçok çalışma kronik komplikasyonlarla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır, ancak tanıda kullanılabilmesi için ortak bir standardizasyon yönteminde çalışılması gerekmektedir (7).

Prediyabet kriterlerini karşılayan hastaların değerlendirilmesi hem diyabet hem de kardiyovasküler hastalık için genel bir risk faktörü değerlendirmesini içermelidir. Diyabet riskine yönelik tarama ve danışmanlık her zaman hastanın eşlik eden ek hastalıkları, yaşam beklentisi, yaşam tarzı değişikliğine katılma konusundaki uyumu

ve kapasitesi ayrıca genel sağlık hedefleri dikkate alınarak özenli bir şekilde planlanmalıdır (8).

Tablo 1. ADA Diyabet ve Prediyabet Tanı Kriterleri

	Aşikâr DM	Prediyabet
APG (≥ 8 saat açlık)	≥ 126 mg/dl	100 - 125 mg/dl
OGTT 2. saat plazma glukoz (75 g glukoz)	≥ 200 mg/dl	140 - 199 mg/dl
Rastgele plazma glukoz değeri	≥200 mg/dl+Kesin DM semptomları	-
HbA1c*	≥ % 6,5 (≥48 mmol/mol)	%5,7-6,4 (39-47 mmol/mol)

* Test, NGSP sertifikalı ve DCCT testine göre standardize edilmiş yöntemleri kullanan bir laboratuvarda yapılmalıdır.

2.1.3. Sınıflandırma

DM sınıflandırılması Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından yıllar içerisinde güncellenmektedir. Klinik olarak 4 ana gruba ayrılır:

Tip 1 DM: Pankreasın β hücrelerinin otoimmün yıkımından dolayı oluşan, mutlak insülin eksikliği ile seyreden Tip 1 DM toplam DM vakalarının %5-10 unu oluşturmaktadır.

Tip 2 DM: Diyabetlilerin %90-95'ini oluşturan bu diyabet sınıfı yüksek plazma glukoz düzeyi, insülin direnci ve insülin salgılanmasındaki kısmi defekt ile karakterizedir. Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda adolesan çağlarda ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artış izlenmektedir. Etiyolojisinde pek çok faktör belirtilmesine rağmen spesifik bir

etken bulunamamış olup risk faktörleri arasında ileri yaş, genetik yatkınlık, obezite ve sedanter yaşam sayılmaktadır.

Gestasyonel DM: Gebelikten önce aşikâr DM si olmayan fakat gebeliğin 2.trimester sonunda veya 3.trimesterında tanı konulan DM türüdür.

Diğer Spesifik Diyabet Tipleri: Diyabetle sonuçlanan pek çok klinik durumu kapsar. İnsülin etki yollarındaki genetik sorunlar, ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, ilaç ve kimyasal etkenlerin yarattığı β hücre hasarları ve enfeksiyonlar gibi durumlardan kaynaklanmaktadır (8,9).

2.2. GEBELİK VE DİYABET

Gebelikte insülin direncinde artış fizyolojik olarak beklenen bir durumdur. Gebelik, azalan insülin duyarlılığını ve artan gereksinimleri telafi etmek için artmış ve adaptif pankreatik beta hücre fonksiyonu ile karakterizedir (10). Fakat her gebede GDM gelişmez, Tip 2 DM' deki gibi GDM'nin etiyolojisinde de insülin sekresyonundaki yetersizlik ile birlikte insülin direncinde de artış görülür. Bu nedenle GDM, gebelikte artmış diyabet eğilimi nedeniyle engellenememiş T2DM gibi düşünülmelidir (11).

Gebeliğin en sık görülen metabolik bozukluğu olan DM tüm gebelerin yaklaşık % 5-6'sında görülür. Bunun % 90'ını GDM, % 10'unu pregestasyonel diyabet oluşturur. GDM'nin anne ve yenidoğan üzerindeki riskleri nedeniyle tarama ve tanı gereklidir (12).

2.2.1. Gestasyonel Diyabet

2.2.1.1. Tanım ve Prevalans

Jorgen Pedersen, modern gebelik diyabeti terimini belki de 1967'de Kopenhag'da kullanan ilk kişiydi ve bu terim, Dr. Norbert Freinkel ve arkadaşları tarafından tanıtıldı ve daha sonra Birinci Uluslararası GDM Çalıştay-Konferansı

tarafından benimsendi (13,14). Uzun yıllardır GDM, gebelik sırasında başlayan veya ilk kez hamilelik sırasında fark edilen herhangi bir derecedeki glukoz intoleransı olarak tanımlanmıştır (15). Bu tanım, GDM'nin tespiti ve sınıflandırılması için tek tip bir stratejiyi kolaylaştırdı, ancak sınırlamaları uzun yıllar boyunca kabul edildi.

Tüm gebeliklerin yaklaşık %7'si (incelenen popülasyona ve kullanılan tanısal testlere bağlı olarak %1 ile %14 arasında değişmektedir) GDM nedeniyle komplike hale gelmektedir ve bu da yılda 200.000'den fazla vakaya karşılık gelmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda GDM sıklığı %1-9 arasında rapor edilmektedir (16).

GDM'si olan kadınlar ve çocukları kısa ve uzun dönemde hiperglisemi ve hiperinsülineminin neden olduğu komplikasyonlarla karşı karşıya kalmaktadır (17).

2.2.1.2. Gestasyonel Diyabet Patofizyolojisi

Normal bir gebelikte, (özellikle erken gebelik döneminde) yağ dokusu birikimini arttıran eden bir dizi metabolik değişiklik meydana gelir. Ayrıca plasentadan salgılanan büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon, plasental laktojen ve progesteron gibi diyabetojenik hormonların etkisiyle insülin direnci, hiperinsülinemi ve hafif postprandial hiperglisemi görülür. Bu durum, özellikle gebeliğin ikinci yarısında fetusun artan besin ihtiyacını sağlaması için anneyi hazırlar. Artan bu insülin direncini karşılayabilmek için pankreastan daha fazla insulin salgılaması gerekir. Zemininde mevcut insulin direnci olan hastalardaysa bu karşılama mekanizması oluşamaz ve beta hücre disfonksiyonu gelişir. Sonuçta maternal pankreatik β-hücrelerinin artan insülin ihtiyacını karşılayacak yeterli insülini salgılayamaması halinde de GDM gelişmektedir Gebelik öncesi glukoz toleransı normal olan ancak gebeliğin ilerleyen dönemlerinde GDM gelişen gebelerde subklinik bir metabolik disfonksiyon olduğu düşünülmektedir (18,19).

Ayrıca beyaz yağ dokusundan leptin, adiponektin, TNF-α, interlökin-6 gibi sitokinler salgılanır. Gebelik süresince artan maternal beyaz yağ dokusundan

salgılanan sitokinlerin neden olduğu inflamasyonun, GDM'li gebelerde artmış insülin direnci ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (20,21).

Epigenetik alanında yapılan çalışmalarda GDM'de oluşan farklı DNA metilasyonlarını yalnızca fetoplasental endotelyal hücrelerde artmış inflamasyon ile gebeliğin seyrini etkilemez. Bununla birlikte doğum ağırlığına etkisi ve neden olabileceği metabolik bozukluklar (anormal glukoz metabolizması, ß hücre disfonksiyonu, dislipidemi, obezite) ile gelecek nesilleri de etkileyebileceği düşünülmektedir (22).

2.2.1.3. Gestasyonel Diyabet Risk Faktörleri

Aşağıda belirtilen özelliklerden herhangi birine sahip olan gebe kadınlarda GDM gelişme riski artmıştır (23).

- Gebelik öncesi prediyabet olması ya da önceki gebelikte GDM hikayesi olması
- Yüksek tip 2 DM prevalansına sahip bir etnik gruba mensup olma
- Birinci derece akrabalarda DM olması
- Gebelik öncesi vücut ağırlığının, ideal vücut ağırlığından ≥%110 olması ya da VKİ >30 kg/m² olması
- İleri maternal yaş
- Önceki gebelikte makrozomik bebek doğumu öyküsü
- Öncesinde açıklanamayan perinatal kayıp ya da malforme bebek doğurma
- Maternal doğum ağırlığının >4,1 kg ya da <2,7 kg
- İlk prenatal vizite glukozüri saptanması
-Polikistik over sendromu
-Gebelikte normalin üzerinde kilo artışı
-Gebelikte glukozüri varlığı
-Sigara öyküsü
-Fiziksel inaktivite

2.2.1.4. Gestasyonel Diyabet Taraması

Tüm asemptomatik gebelerin ilk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve APG ölçülmelidir. Gebeliğin başlangıcında APG prediyabetik sınırlarda (APG 100-125 mg/dl) izlenmesi durumunda ise tercihen OGTT (veya HbA1c) yapılarak gebe olmayanlardaki gibi yorumlanmalıdır. OGTT 2.st PG 140-199 mg/dl (veya HbA1c %5,7-6,4) ise pregestasyonel prediyabet kabul edilmeli ve diyabetli gebeler gibi izlenmelidir. Eğer OGTT veya HbA1c testi normal ise daha sonraki trimesterda standart GDM tarama testi yapılmalıdır (11).

Gestasyonel diyabet tanısı almış gebelerin ancak yarısında risk faktörlerinden biri izlenirken bir kısmında hiçbir risk faktörü izlenmemektedir. Ayrıca makrozomi ve buna bağlı riskleri azaltmak, gebe sağlığını korumak ve ileride gelişebilecek tip 2 DM açısından riskli kadınları izleyebilmek için Türk toplumunun yapısal özellikleri gereği tüm gebelerde 24-28. haftalarda GDM araştırması yapılmalıdır (1,11,24).

2.2.1.5. Teşhis

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin (TEMD) görüşüne göre gebelikte OGTT mutlaka yapılmalıdır. Bu test sırasında bebeğe ihmal edilebilir seviyede glukoz geçişi olur ve tıbbi açıdan herhangi bir olumsuz bir sonuç doğurmaz. GDM taramasında hangi yaklaşımın uygulanacağı konusunda net bir konsensusa varılamamıştır. ADA 2016 ve TEMD kılavuzuna göre tek aşamalı ve iki aşamalı yaklaşım ile GDM taraması yapılabilir.

2.2.1.5.1. İki Aşamalı Yaklaşım

İlk Aşama:

Günün herhangi bir saati gebenin aç veya tok olması fark etmeksizin 50 g oral glukoz yüklemesi yapılır. 1.saat PG'nin 140 mg/dl normal kabul edilir. Eğer 1.saat

sonu PG değeri 180 mg/dl ise GDM tanısı konulur. Ölçülen 1.saat PG 140 -179 mg/dl ise 2. aşamaya geçilir.

İkinci Aşama:

1.saat PG sonucu 140 -179 mg/dl arasında gelirse 100 g oral glukoz yükleme testi yapılır. 8 saat açlık gerekir. 1-2. ve 3. saat PG değerlerinden ikisinin eşik değerlerinin üstünde olması ile tanı konulur. Eşik değerleri TEMD'ye göre Tablo 2 de özetlenmiştir. Eğer bu değerlerden sadece biri yüksek bulunursa gestasyonel glukoz intoleransı kabul edilir ve tıpkı GDM gibi yakın takip gereklidir (1).

Tablo 2. 100 g OGTT Eşik Değerleri

Zaman	Eşik Değerleri
APG	≥95 mg/dl (5.3 mmol/dl)
1.saat PG	≥180 mg/dl (10.0 mmol/dl)
2.saat PG	≥155 mg/dl (8.6 mmol/dl)
3.saat PG	≥140 mg/dl (7.8 mmol/dl)

2.2.1.5.2. Tek Aşamalı Yaklaşım

Çok sayıda obstetrik ve diyabet kuruluşundan temsilcilerin yer aldığı uluslararası bir fikir birliği grubu olan The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG), GDM tanısına yönelik revize edilmiş öneriler sundu. Bu önerilere göre 75 g OGTT ile tarama testine ihtiyaç olmadan tek bir değerle tanı konuluyor olması daha pratik kabul edildi IADPSG beyanına dayanan eşik değerleri Tablo 3'de özetlenmiştir (25).

Tablo 3. 75 g OGTT'nin Eşik Değerleri

Zaman	Eşik Değeri
APG	≥92 mg/dl (5,1 mmol/dl)
1.saat PG	≥180 mg/dl (10 mmol/dl)
2.saat PG	≥153 mg/dl (8,5 mmol/dl)

2.2.2. Pregestasyonel Diyabet

2.2.2.1. Tanım ve Prevalans

Gebelik, normal kadınlarda dahi metabolizma üzerinde ek yük oluşturur. Öncesinde DM'si olan kişilerde ise insülin duyarlılığını daha da bozarak kan şekeri regülasyonunu güçleştirir.

Tip 1 PGDM, pankreatik ß hücrelerini yok eden otoimmün bir süreçle karakterizedir. Erken yaşlarda ß hücrelerinin yıkımının başlaması sonucunda çocukluk döneminde insülin tedavisi ihtiyacına neden olabilir bu da potansiyel olarak vasküler, renal ve nörolojik komplikasyonlara kapı açar. Buna karşılık, gebelik öncesi diyabetin en yaygın haline gelen tip 2 DM, ileri yaşlarda tanı alması, periferik insülin direnci, göreceli olarak insülin eksikliği ve obezite ile karakterizedir (26).

Üreme çağındaki kadınlarda diyabet prevalansının %3,1 ile %6,8 arasında olduğu görülen DM vakalarının yaklaşık %90'ının GDM olduğu raporlanmıştır. Pregestasyonel diyabetin ise tüm gebeliklerin %1-2'sinde görüldüğü rapor edilmiştir. Bunlarla birlikte GDM tanısı konulan kadınların yarısından fazlasında ise gebelik sonrası tip 2 DM gelişmektedir.

PDGM tanısı konulan kadınlarda ırksal ve etnik farklılıklar izlenmiştir. Yapılan bir çalışmada siyahi, Kızılderili ve Hispanik kadınlarda daha yüksek oranlar

bulunurken, nonhispanik, beyaz ve Asyalı kadınlarda ise daha düşük oranlar bulunmuştur (27,28).

Hem tip 1 hem de tip 2 DM son yıllarda artış göstermiştir. Tip 2 PGDM insidansının artması, kısmen dünyada artış gösteren obeziteden kaynaklanmaktadır (29).

2.2.2.2. Tarama ve Teşhis

İlk trimesterda ya da ikinci trimesterın ilk yarısında yapılan değerlendirmede APG ≥126 mg/dl olan gebelerde daha sonraki gün APG tekrarlanmalı ya da HbA1c veya OGTT ile tanı doğrulanmalıdır. Eğer APG, OGTT 2.saat PG ya da HbA1c ile tanı doğrulanırsa pregestasyonel DM olarak kabul edilmeli ve tedaviye başlanmalıdır. Bu durumda OGTT 2.saat PG ≥200 mg/dl (veya HbA1c ≥%6,5) ise PGDM tanısı konulur (26,30).

2.2.3. Diyabetli Gebelik Sürecinde Maternal ve Fetal Riskler

Gebede maternal kandaki glikoz anneden fetüse, plasentadan serbestçe geçer fakat maternal insülin geçemez. Bu sebeple tedavi edilmeyen hiperglisemi sonucunda, fetüs normalden yüksek glikoz konsantrasyonlarına maruz kalır ve fetüs kendi insülin üretimini artırmaya mecbur kalır. Fetüs tarafından üretilen aşırı insülin ya aşırı yağ depolanmasına neden olmasından ya da insülinin doğrudan büyüme etkisinden dolayı makrozomiye neden olur. Yapılan çalışmalarda ortalama maternal PG seviyeleri ve fetal kan insülin seviyeleri neonatal doğum ağırlığı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (31,32). GDM'nin ortaya çıkması, anne ve bebek üzerinde önemli ve uzun süreli sağlık riskleri oluşturur (Tablo 4).

Tablo 4. Diyabetli Gebede Fetal, Maternal ve Neonatal Riskler*

Maternal	Fetal	Neonatal
Spontan abortus Preeklampsi Polihidroamnios Diyabetik komplikasyonlarda ilerleme Sık üriner infeksiyon Tekrarlayan hipoglisemi DKA ve komplikasyonları Sonraki yıllarda obezite, tip 2 DM	Fetal anomaliler: - Kardiyak - MSS - Gastrointestinal - Kas iskelet sistemi - Damak/dudak yarığı -Üriner sistem Makrozomi, intrauterin gelişme geriliği İntrauterin ölüm	Erken doğum riski/ komplikasyonları Sezaryen/komplikasyonları Doğum travması Hiperbilirubinemi Polisitemi Hipokalsemi/ hipomagnezemi Hipertrofik kardiyomiyopati Emzirme ile ilgili sorunlar Yeni doğan ölümü Sonraki yıllarda obezite, tip 2 DM

(DKA: Diyabetik ketoasidoz MSS: Merkezi sinir sistemi)

*Bu risklerden bazıları (örn; fetal anomaliler) daha çok pregestasyonel diyabetle ilişkilidir.

2.2.4. Diyabetli Gebede İzlem ve Tedavi

Tedavide amaç intrauterin fetal ölüm riskini azaltmak, makrozomiye engel olmak, yenidoğanın morbiditesini en aza indirmek için normale yakın bir kan şekeri kontrolü sağlamaktır (33). Gebelikte hafif düzeydeki glukoz intoleransının tedavisi ile birçok perinatal sonuçta anlamlı düzeyde iyileşme sağlandığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (34).

GDM'nin başlangıç tedavisi diyet ve egzersizdir. Genel olarak, gebelik süresindeki toplam kilo artışı gebelik öncesi ideal vücut ağırlığına göre hesaplanarak önerilmeli ve takip edilmelidir (Tablo 5)(1,35).

Tablo 5. Gebelikte Kilo Artış Hedefleri

Gebelik öncesi VKİ (kg/m2)	Gebelik boyunca toplam kilo artışı (kg)	2. ve 3. Trimesterda haftalık kilo artışı (g)
<18.5	12.5-18	500-600
18.5-24.9	11.5-16	400-500
25-29.9	7-11.5	200-300
≥30	5-9	200-300

2.2.4.1. Fiziksel aktivite: Fiziksel aktivitenin insülin duyarlılığına doğrudan veya dolaylı yollarla etki ederek kan şekeri regülasyonunda büyük rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca fiziksel aktivite ile insülin aracılığı olmadan da glukoz kullanımını sağlanmaktadır. Tobias ve ark.'nın yaptığı bir meta-analize göre, gebelik öncesinde egzersiz yapan kadınlarda GDM riski %55 azaldığı izlenirken, erken gebelik döneminde egzersiz yapan kadınlarda ise GDM gelişme riski %24 azaldığı görülmüştür (36).

Düzenli olarak yapılan fiziksel aktivitenin, GDM'den korunmada en etkili yollardan biri olduğu düşünülmektedir. Ayrıca GDM gelişen kadınların günde 30 dakika yürümeleri olası komplikasyonları azaltmaktadır. Ayrıca yapılan düzenli aerobik egzersizlerin, GDM'li kadınlarda APG'yi ve postprandiyal PG'yi düşürdüğü ifade edilmiştir. Diyabetli kadınlara tempolu yürüyüş ve aerobik egzersizlerin dışında yüzme ve gebeliğe uyarlanmış pilates veya yoga da önerilmektedir (37).

2.2.4.2. Glisemik Kontrol Hedefleri

Kılavuzlarda hem GDM hem de PGDM'li gebeler için (kişiselleştirilebilmekle birlikte) kendi kendine glukoz izlemi için benzer glisemik hedefler önerilmektedir. Ayrıca insülin kullanan DM'liler için DKA'dan korunmak, hipoglisemi riskini azalmak amacıyla alt sınır da belirlenmiştir (Tablo 6). 2 haftalık diyet ve egzersize rağmen kan şekerleri APG >105 mg/dl veya 1. saat PG >140 mg/dl ise hastaya insülin tedavisi başlanmalıdır (38).

Tablo 6. Gebelikte Glisemik Kontrol Hedefleri

	İnsülin Kullanmayan Gebe	İnsülin Kullanan Gebe
APG ve öğün öncesi PG	<95 mg/dl	70-95 mg/dl
1.saat PG	<140 mg/dl	110-140 mg/dl
2.saat PG	<120 mg/dl	100-120 mg/dl
HbA1c	<%6-6.5 (42-48 mmol/mol)	<%6-6.5 (42-48 mmol/mol)

2.2.4.3. İnsülin Tedavisi

Gebenin 2 haftalık sürede diyet-egzersiz ile takibinde glisemik hedef değerlere ulaşılamaz ise ayrıca gebeliğin 29-30.haftalarından sonra fetal abdominal çapın 70 persentilin üzerinde olması da farmakolojik tedavi ihtiyacını belirleyen bir kriter olarak kullanılabilir (39).

İnsülin tedavi dozu obeziteye, etnik özelliklere, hipergliseminin düzeyine ve diğer demografik özelliklere göre kişiler arasında farklılık gösterir. Çalışmaların çoğunda glisemik kontrol için gerekli total günlük insülin dozunun 0,7-2 U/kg arasında değiştiği saptanmıştır. Ortalama başlangıç dozu 0,7-1,0 U/kg'dır. Gebelik haftası ilerledikçe insülin direnci artmaktadır bununla birlikte insülin ihtiyacı da artar. Öyle ki 20 ila 32.haftalar arasında insülin dozunun başlangıç dozuna göre %50 kadar arttırılabildiği görülür. İnsülin doz ayarlaması ile ilgili birçok farklı protokol mevcuttur (38,40).

Oral hipoglisemik ajanlarla ilgili daha önce yapılan çalışmalarda bu preparatların fetal anomalilere sebep olabilecekleri ya da fetal ve maternal hipoglisemiye yol açabilecekleri düşünüldüğü için gebelik sırasında kontrendike olduğu söylenmiştir. Fakat yapılan son çalışmalar metformin ve gliburidin farmakolojik tedavide güvenilir ve kabul edilebilir olduğunu göstermiştir (41,42).

2.2.4.4. Doğum Zamanının Planlanması

Diyabetli gebede doğum planlarken birtakım parametreler dikkate alınmalıdır. Bunlar gestasyonel yaş, diyabetin tipi ve glisemik kontrol, maternal komplikasyon varlığı, fetal komplikasyon varlığıdır. Bunlar dikkate alındığında aşağıdaki gibi bir sınıflandırma yapılabilir.

●**Diyet ve egzersiz ile kontrollü GDM:** Normal gebeler gibi takip edilir. Maternal veya fetal sıkıntı görülmezse, 39+0 - 40+6 haftalar arasında doğurtulur.

●**Diyet ve egzersiz ile kontrollü PGDM:** Maternal veya fetal sıkıntı görülmezse, 39+0 - 39+6 haftalar arasında doğurtulur.

●**İnsülin ile kontrollü GDM / İnsülin ile kontrollü PGDM:** 38+0 – 39+6 haftalar arasında doğum önerilir.

●**Kontrolsüz GDM / Kontrolsüz PGDM ya da maternal veya fetal komplikasyonlar varlığında:** 36+0 – 38+6 haftalarda doğum önerilir. Maternal veya fetal komplikasyonlar varlığında, özellikle vaskülopati, nefropati, hiperglisemi ve intrauterin mort fetus öyküsü olanlarda, gerekirse daha erken doğum da planlanabilir (43).

2.3. PLASENTAL CD15 EKSPRESYONU

2.3.1. Plasenta

İnsan plasentası, nütrisyon ve gaz alışverişinden, fetal atıkların eliminasyonundan, fetüsün immün reddinin engellenmesinden sorumludur. Ayrıca hem maternal metabolizmayı hem de fetal büyüme ve gelişmeyi düzenleyen, aynı zamanda gebeliğin sürdürülmesini sağlayan progesteron ve insan koryonik gonadotropin gibi peptit ve steroid hormonların sekresyonunu sağlayan kritik bir organdır (44,45). Sonuç olarak, plasental fonksiyon bozukluğu bu görevlerde aksamaya neden olarak olumsuz fetal sonuçlara yol açabilir (46).

Plasenta hem maternal hem de fetal metabolik ortamı yansıttığı için, gebelik esnasında meydana gelebilecek metabolik bozuklukların (DM, preeklampsi gibi) incelenmesi için değerli bir araçtır (47).

Plasental villuslar gebelik süresince olgunlaşmaya devam eder, Tam olgunluğa ise normal şartlar altında üçüncü trimesterın ortasında ulaşır. Plasentanın olgunlaşma düzeyi plasentanın işlevselliğini yansıtır. Villöz olgunlaşmanın gebelik yaşına uygun olması gerekir (48).

Plasental olgunluk tanısı terminal villustaki histolojik özelliklere bakılarak konulur. Plasenta büyüdükçe villuslar dallanır ve stem(kök) villustan sekonder, tersiyer ve terminal villuslara doğru tomurcuklanır. Birbirini takip eden her dal/tomurcuk daha küçük villuslar oluşturur ve fetal damarlar stromada yayılır.

Trofoblast incelir, knotlar(düğümler) oluşturur ve vaskülosinsityal bir membran oluşturmak için villöz kılcal damarlara yakınlaşır (49).

Olgunlaşmamış bir plasentada, bol miktarda trofoblastik sinsityal knotlar ve vaskülosinsityal membranlar olmadan oluşmuş villuslar olacaktır. Bu villusların hacimleri daha büyük ve stromaları da gevşek şekilde görünür. Ayrıca terminal villusların sayıca az olması da bir immatürite belirtisidir. Bu bulgular yaklaşık olarak gebeliğin 32. haftasına kadar normal plasental bulgulardır. Yaklaşık olarak 32.haftadan sonra villuslarda vaskülosinsitiyal membranlı, küçük terminal villuslar baskın hale gelmelidir (50).

Villöz olgunlaşmamışlık tanısı olgunlaşmamış villuslar term gebenin plasentasında görüldüğünde konulur. Terminal villusların ve vaskülosinsityal membranların azaldığı ya da olmadığı görülür. Öyle ki villusların çoğu orta boyuttadır, merkezi yerleşimli villöz hiperkapillarizasyon olur (52). Bu tanı oldukça öznel olabilmektedir (53), fakat maternal DM, anemi, opioid kullanımı ve fetal mortaliteyle ilişkisi nedeniyle çokça önem arz etmektedir (48,50). Fetal mortaliteyle olan bağlantı muhtemelen, vaskülosinsityal membranların olmamasının fetüse nütrisyon ve oksijenin transfer mesafesinin arttırması, bunun sonucunda fetal talepleri karşılamak için plasental kapasitenin yeterli gelememesidir (48).

Villöz immatüritenin etiyolojisi ve patofizyolojisi henüz bilinmemektedir. Önemli risk faktörlerinin GDM, kan grubu uyuşmazlığı, viral enfeksiyonlar ve postterm gebelik olduğu düşünülmektedir (54,55).

2.3.2. CD15

Endotelyal CD15 ekspresyonu erken plasentadaki çok işlevli endotelyal kök/progenitör hücreleri işaretleyen (56), benzersiz bir fenomendir (57,58). CD15 veya Lewis x (Lex) antijeni ya da evreye özgü embriyonik antijen-1(SSEA-1) olarak

bilinir Trisakkaritten oluşan bir hücre yüzeyi glikanıdır. İlk olarak 1980'lerin başında tanımlanmıştır (59).

CD15, selektin için anahtar ligand görevi görür ve fetal dokulardaki hücrelerin yapışması, göçü ve farklılaşmasında çok önemli bir rol oynar. Kök hücrelerde, miyeloid hücrelerde, olgun kan hücrelerinde ve tümör hücrelerinde tanımlanmıştır (60,61). Bağırsak epitel hücrelerinde, bazı nöronlarda ve merkezi sinir sistemindeki glial hücrelerde eksprese edilir. Ayrıca gebeliğin erken döneminde (ilk trimesterda) plasental endotel hücrelerinin neredeyse %100'ü CD15'i eksprese eder (62). İnsan lökositlerinde, genellikle monositlerde, olgun nötrofillerde ve promiyelosit aşamasından itibaren tüm miyeloid hücrelerde eksprese edilir (63).

3. MATERYAL METOD

Prospektif olarak tasarlanan çalışmamız, 1 Mayıs 2023-15 Ekim 2023 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde, diyabet tanısı konulmuş olan gebelerde gerçekleştirilmiştir. Çalışma hastane Etik Kurulunda onaylandı (KAEK/2023.07.308). Çalışmaya katılan tüm gebelerden Helsinki beyannamesine uygun yazılı onam alındı.

Olgularımız gebelik süresince klinik ve laboratuvar bulgularıyla GDM ya da PGDM tanısı almış, 37-41. gebelik haftaları arasında hastanemizde doğum yapmış 55 hasta grubundan ve glukoz profilleri normal olan 37-41.haftalarda doğum yapmış 48 kontrol kişilik kontrol grubundan oluşmaktadır.

Çalışmaya dahil olma kriterleri;

- 37-41 gebelik haftasında doğum yapmış hastalar
- ACOG kriterlerine göre pregestasyonel diyabet ya da GDM tanısı almış olması
- 18-42 yaşları aralığında olunması

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

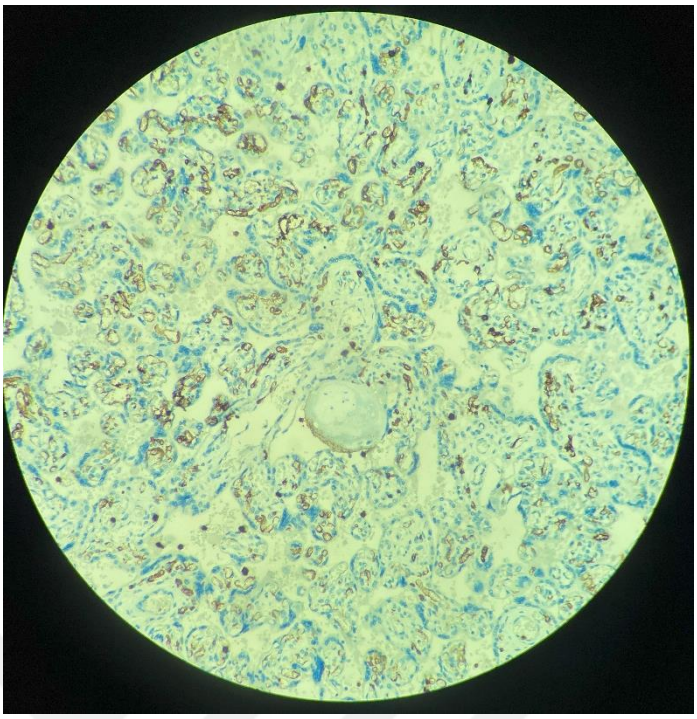
- <18 yaş ve >42 yaş kadınlar
- Gebeliğe bağlı hipertansiyon veya preeklampsi
- Fetal gelişim geriliği
- Çoğul gebelik
- Fetusta kromozomal ve konjenital anomali ön tanısı olan hastalar
- Hastadan aydınlatılmış onam alınamaması

37-41.gebelik haftaları arasında olan GDM/PGDM tanılı hastaların doğum sonrası plasenta örnekleri alındı. Benzer gebelik haftasındaki hastalardan doğum sonrası toplanan plasenta örnekleri ile birlikte %10 nötr tamponlu formalinde sabitlendi. Bu örnekler Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji anabilim dalına ulaştırıldı.

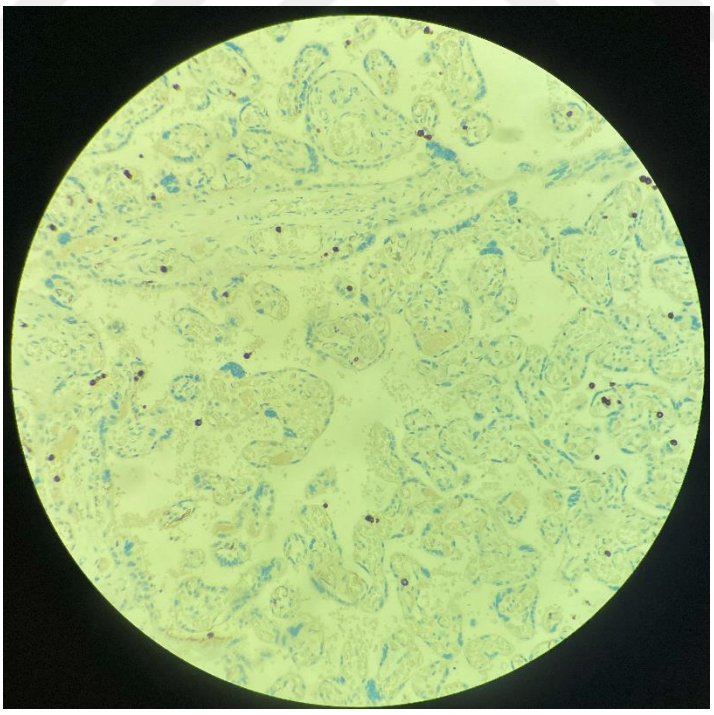
İmmunohistokimyasal Yöntem

Plasentaların göbek kordonuna yakın kısmından ve periferinden tam kat olarak hem maternal hem fetal yüzden olacak şekilde örnekler alındı. Daha sonra bu dokular parafine gömülerek bloklandı. Bu bloklardan 3-5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Etüvde 65 derecede 1 saat deparafinize edildi. Lamlar Benchmark Ventana Ultra marka immunohistokimya cihazına alındı. Etilen diamin tetraasetik asit (ETDA) ile pH: 8'de (CC1) iAntijeni geri kazanımı yapıldı. İmmunohistokimyasal boyamada Roche marka CD15 (MMA Mouse Monoclonal Primary Antibody) antikor kullanıldı. Antikor inkübasyonu 32 dakika boyunca uygulandı. Arka plan boyama içim Harrris hematoksilen (Ventana Medical Systems) 16 dakika uygulandı. Bluing Reagent (mavileştirme solüsyonu) (Ventana Medical Systems) 4 dakika uygulandı. Lamlar deterjanlı suyla yıkandı. Absolü alkolde 2 kez çalkalandı. Lamlar kurutulup ksilol bazlı kapatıcıyla kapatıldı.

Plasentaların makroskobik ve histolojik gözlemleri Vogel ilkelerine (54) göre, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji bölümünde Nikon marka ışık mikroskobuyla yapıldı. Çalışmanın patolog tarafı kör idi. Villöz gelişim ve olgunlaşmanın histolojik kriterleri, dallanma derecesi, stromal farklılaşma, terminal villusların sayıları-boyutları, vaskülarizasyon miktarı ve sinsitiyokapiller membranların oluşumu idi.



Şekil 1. Plasental kesitteki endotel hücrelerindeki CD15 immunreaktivite (%50'den fazla boyanmış bir örnek)



Şekil 2. Plasental kesitteki endotel hücrelerindeki CD15 immunreaktivite (%25'ten az boyanmış bir örnek)

Örneklem Büyüklüğünün Hesaplanması

Çalışma için minimum örneklem genişliği alfa:0,05 Tip 1 hata ve %89 güçle 84 olarak hesaplanmıştır. (G power) (42 hasta her grup için) vaka olarak hesaplandı. Çalışma sürecinde vakaların %20'unda kayıp ihtimali düşünülerek vaka sayısı en az 103 olacak şekilde planlandı.

İstatistiksel Yöntem:

Çalışma kapsamında toplanan hasta verileri IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Macos 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY) paket programı ile analiz edildi. Kategorik veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum tanımlayıcı değer olarak verildi. Değişkenlerin normallik sınaması Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırılmalarda, ikiden fazla grup için normal dağılım gösteren değişkenlerde "ANOVA", normal dağılım göstermeyen değişkenlerde "Kruskal Wallis H-Testi" ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında da "Ki-Kare veya Fisher's Exact Testi" kullanıldı. İkiden fazla grupta anlamlı çıkan değişkenlerde anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığı belirlemek içi Post-hoc Bonferroni veya Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar, p değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 37-41. gebelik haftaları arasında hastanemizde doğum yapmış 55 çalışma grubunda, 48 kontrol grubunda olmak üzere toplam 103 hasta dahil edilmiştir. OGTT si normal olan (n=48) ve GDM olup diyet ile regüle, GDM olup insülin kullanan veyahut PGDM tanısı almış olan (n=55) hastaların demografik, obstetrik özellikleri ve patolojik bulguları karşılaştırıldı. Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler (n=103)	**Ortalama ± SS**
Yaş (yıl)	29,9±6,1
Gravida	2,8±1,7
Parite	1,3±1,1
Gestasyonel yaş	38 hafta 3 gün±9,2
VKİ	31,5±6,3
HbA1c	5,5±1
Geçirilmiş sezaryen(CS) sayısı	0,7±0,9
EFW (g)	3454,1±448,4
Umb.A.PI	0,8±0,1
Doğum kilosu (g)	3338,5±448,2
APGAR-1.dk	7,7±1
APGAR-5.dk	9±0,6

Tablo 8. Hastaların OGTT Gruplarına Göre Demografik ve Klinik Bulguların Dağılımı

Değişkenler	Normal (n=48) n(%)/Medyan(Min-Max)	Hasta (n=55) n(%)/Medyan(Min-Max)	p-değeri
Yaş (yıl)	29 (18-40)	30 (18-42)	0,071
Gravida	2 (1-6)	3 (1-9)	0,139
Parite	1 (0-3)	1 (0-4)	0,492
Gestasyonel yaş	38hf+4gün (253-292)	38hf+2gün (253-287)	0,285
VKİ	**28,4 (18,3-40,7)**	**33,2 (21,2-47,3)**	**<0,001**
HbA1c	**4,8 (4,4-5,7)**	**5,8 (4,7-8,7)**	**<0,001**
Doğum kilosu (g)	**3225 (2300-4000)**	**3500 (2650-4500)**	**0,034**
Umb.A.PI	0,8 (0,7-1)	0,9 (0,6-1)	0,076

Tablo 8 incelendiğinde çalışma grubundaki ve kontrol grubundaki hastalar arasında anne yaşı, gravida, parite, gestasyon haftasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmediğini, gruplar arasında ise VKİ, HbA1c ve doğum kilosunda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

Tablo 9. Hastaların OGTT Gruplarına Göre Demografik Bulgularının Dağılımı

Değişkenler	Normal (n=48) n(%)/Medyan(Min-Max)	GDM Diyet (n=23) n(%)/Medyan(Min-Max)	GDM İnsülin (n=16) n(%)/Medyan(Min-Max)	PGDM (n=16) n(%)/Medyan(Min-Max)	p-değeri	FARK*
Yaş (yıl)	29 (18-40)	**32 (20-40)**	**32 (20-40)**	**34 (25-42)**	**0,024**	**1-4**
Gravida	2 (1-6)	3 (1-7)	3 (1-7)	3 (1-6)	0,455	
Parite	1 (0-3)	2 (0-4)	2 (0-4)	1 (0-2)	0,390	
Gestasyonel yaş	**38hf+4g (253-292)**	**39 hf (256-287)**	**38 hf (253-278)**	**37 hf +4 g (253-273)**	**<0,001**	**1-4;2-3;2-4**
Sigara kullanımı					0,246	
İçmiyor	44 (91,7)	19 (82,6)	12 (75)	12 (75)		
İçiyor	4 (8,3)	4 (17,4)	4 (25)	4 (25)		
Geçirilmiş CS sayısı	1 (0-3)	0 (0-3)	0,5 (0-3)	0 (0-1)	0,053	
Önceki gebelikte GDM öyküsü	**0 (0)**	**7 (30,4)**	**12 (75)**	**16 (100)**	**<0,001**	
VKİ	**28,4 (18,3-40,7)**	**31,2 (21,2-47,3)**	**31,2 (23,4-44,1)**	**38,3 (27,6-41,9)**	**<0,001**	**1-4**

* Post-hoc Bonferroni veya Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi.

Çalışma kapsamındaki hastaların OGTT gruplarına göre demografik bulgularının dağılımı Tablo 9'da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde gruplar arasında yaşta, gestasyon haftasında, önceki gebelikte GDM öyküsü ve VKİ'de istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Anlamlı farklılık bulunan parametrelerde farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için Post-hoc Bonferroni veya Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile gruplar arasındaki farklılıklar belirlenmiştir.

Tablo 10. Hastaların OGTT Gruplarına Göre Klinik Bulgularının Dağılımı

Değişkenler	Normal (n=48) n(%)/Medyan(Min-Max)	GDM Diyet (n=23) n(%)/Medyan(Min-Max)	GDM İnsülin (n=16) n(%)/Medyan(Min-Max)	PGDM (n=16) n(%)/Medyan(Min-Max)	p-değeri	FARK*
Regüle olan	48 (100)	11 (47,8)	4 (25)	6 (37,5)	<0,001	
İnsülin kullanımı	0 (0)	0 (0)	16 (100)	16 (100)	<0,001	
Levemir dozu	0 (0-0)	0 (0-0)	6 (0-20)	8 (5-28)	<0,001	1-3;1-4;2-3;2-4
Novorapid dozu	0 (0-0)	0 (0-0)	4,5 (0-19)	17 (6-72)	<0,001	1-4;2-4;3-4
HbA1c	4,8 (4,4-5,7)	5,4 (4,8-6,1)	6 (4,7-6,8)	7 (5,5-8,7)	<0,001	Tamamı

Çalışma kapsamındaki hastaların OGTT gruplarına göre klinik bulgularının dağılımı Tablo 10'da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde gruplar regülasyon durumu, vücut kitle indeksi, insülin kullanımı, levemir ve novorapid dozu istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Anlamlı farklılık bulunan parametrelerde farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için Post-hoc Bonferroni veya Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile gruplar arasındaki farklılıklar belirlenmiştir.

Tablo 11. Hastaların OGTT Gruplarına Göre Perinatal Bulgularının Dağılımı

Değişkenler	Normal (n=48) n(%)/Medyan(Min-Max)	GDM Diyet (n=23) n(%)/Medyan(Min-Max)	GDM İnsülin (n=16) n(%)/Medyan(Min-Max)	PGDM (n=16) n(%)/Medyan(Min-Max)	p-değeri	FARK*
AFİ					**0,001**	
Normal	**43 (89,6)**	**13 (56,5)**	**10 (62,5)**	**8 (50)**		
Oligohidroamnios	**4 (8,3)**	**2 (8,7)**	**0 (0)**	**4 (25)**		
Polihidroamnios	**1 (2,1)**	**8 (34,8)**	**6 (37,5)**	**4 (25)**		
BPD (mm)	91,4 (87,1-102)	93,5 (86-100)	91,8 (82,9-98)	94,2 (85-323)	0,137	
AC (mm)	**339,5 (75,1-368)**	**353 (322-383)**	**349 (317-396)**	**345,5 (303-377)**	**0,005**	**1-2**
FL (mm)	**73,6 (68,7-78)**	**74 (66-80)**	**75,7 (68,5-84)**	**73,6 (65-75,1)**	**0,014**	**3-4**
EFW (g)	**3350 (2637-4120)**	**3700 (3002-4262)**	**3727 (2849-4455)**	**3479,5 (2360-3900)**	**0,007**	**1-2;1-3**
Umb.A.PI	**0,8 (0,7-1)**	**0,8 (0,6-1)**	**0,9 (0,6-1)**	**1 (0,8-1)**	**0,001**	**1-4;2-4**
Doğum kilosu (g)	**3225 (2300-4000)**	**3600 (2790-4200)**	**3410 (2650-4500)**	**3345 (2650-3850)**	**0,047**	**1-2**
APGAR-1	8 (2-9)	8 (5-9)	8 (6-9)	8 (8-8)	0,378	
APGAR-5	9 (6-10)	9 (7-10)	9 (8-10)	9 (9-9)	0,972	
Plasental ağırlık (g)	551 (202-850)	610 (350-780)	557,5 (290-684)	569 (526-600)	0,344	

Çalışma kapsamındaki hastaların OGTT gruplarına göre perinatal bulguların dağılımı Tablo 11'de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde gruplar arasında AFİ, AC, FL, EFW, Umb.A.PI ve doğum kilosunda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Anlamlı farklılık bulunan parametrelerde farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için Post-hoc Bonferroni veya Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile gruplar arasındaki farklılıklar belirlenmiştir.

Tablo 12. Hastaların Patoloji Sonuçlarının Dağılımı

Değişkenler (N=103)	**n (%)**
Plasental immatürite artış	54 (52,4)
Villus damarlarında dilatasyon	25 (24,3)
CD15 Boyanma	
Boyanma yok (yok)	47 (45,6)
Az boyanma (<%25)	30 (29,1)
Orta boyanma (%25-50)	14 (13,6)
Çok boyanma (>%50)	12 (11,7)
Villöz hipervaskülarite	43 (41,7)
Sinsityal knot artışı	43 (41,7)

Çalışma kapsamındaki hastaların patolojik bulgularının dağılımı Tablo 12'de yer almaktadır. Hastaların %52,4'ünde (54 kişi) plasental immatürite artış, %24,3'ünde (25 kişi) villus damarlarında dilatasyon, %41,7'sinde de (43 kişi) villöz hipervaskülarite ve sinsityal knot artışı mevcuttu.

Tablo 13. Hastaların CD15 Boyama Gruplarına Göre Demografik, Klinik ve Perinatal Bulgularının Dağılımı

Değişkenler	**Boyanma yok (n=47)** n(%)/Medyan(Min-Max)	**Az boyanma (n=30)** n(%)/Medyan(Min-Max)	**Orta boyanma (n=14)** n(%)/Medyan(Min-Max)	**Çok boyanma (n=12)** n(%)/Medyan(Min-Max)	**p-değeri**	**FARK***
Yaş (yıl)	**29 (19-40)**	**28 (18-40)**	**33 (25-42)**	**37 (24-42)**	**0,002**	**1-4;2-3;2-4**
Gravida	2 (1-6)	2 (1-9)	3,5 (1-7)	3 (1-6)	0,386	
Parite	1 (0-3)	1 (0-4)	1,5 (0-3)	2 (0-2)	0,949	
Gestasyonel yaş	38hf+4g (253-292)	38hf+5g (254-287)	38hf+1g (253-274)	38hf+2g (253-280)	0,140	
VKİ	**28,4 (18,3-46,1)**	**31,6 (21,2-47,3)**	**34,4 (24,4-42,7)**	**34,8 (27,6-40,9)**	**0,009**	**1-3;1-4**

İnsülin kullanımı	**0 (0)**	**10 (33,3)**	**11 (78,6)**	**11 (91,7)**	**<0,001**	
Levemir dozu	**0 (0-0)**	**0 (0-12)**	**5,5 (0-28)**	**6 (0-20)**	**<0,001**	**1-3;1-4;2-3;2-4**
Novorapid dozu	**0 (0-0)**	**0 (0-18)**	**4,5 (0-72)**	**14 (0-72)**	**<0,001**	**1-3;1-4;2-4**
Regüle olan	**48 (100)**	**11 (47,8)**	**4 (25)**	**6 (37,5)**	**<0,001**	
Önceki gebelikte GDM öyküsü	**2 (4,3)**	**14 (46,7)**	**9 (64,3)**	**10 (83,3)**	**<0,001**	
HbA1c	**4,8 (4,4-5,8)**	**5,6 (4,4-8,7)**	**6,3 (4,9-7,3)**	**5,8 (4,7-7,3)**	**<0,001**	**1-2;1-3;1-4;**
BPD (mm)	**91,5 (87,1-99)**	**94 (86-102)**	**90,6 (82,9-323)**	**89,3 (85-323)**	**0,011**	**1-4;2-4**
AC (mm)	**341 (75,1-379)**	**359 (322-383)**	**330,5 (303-396)**	**331 (303-377)**	**<0,001**	**1-2**
FL (mm)	73,9 (68,7-78)	75,1 (66-80)	74 (65-84)	73 (65-79)	0,057	
EFW (g)	**3380 (2637-4200)**	**3766 (2849-4262)**	**3168 (2360-4455)**	**3143 (2360-3859)**	**<0,001**	**1-2;2-3;2-4**
Doğum kilosu (g)	**3245 (2300-4000)**	**3620 (2790-4210)**	**3165 (2650-4500)**	**2875 (2650-4080)**	**0,006**	**1-2;2-3;2-4**
APGAR-1	8 (2-9)	8 (5-9)	8 (7-9)	8 (6-9)	0,583	
APGAR-5	9 (6-10)	9 (7-10)	9 (8-10)	9 (8-10)	0,949	

Çalışma kapsamındaki hastaların CD15 boyama gruplarına göre demografik ve klinik bulgularının dağılımı Tablo 13'te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde gruplar arasında yaş, gestasyon günü, kan şekeri regülasyonu, VKİ, insülin kullanımı, levemir ve novorapid dozları, önceki gebelikte GDM öyküsü, HbA1c, BPD, AC, EFW ve doğum kilosunda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Anlamlı farklılık bulunan parametrelerde farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için Post-hoc Bonferroni veya Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile gruplar arasındaki farklılıklar belirlenmiştir.

Tablo 14. Hastaların OGTT Gruplarına Göre Patoloji Bulgularının Dağılımı

Değişkenler	Normal (n=48) n(%)/Medyan(Min-Max)	GDM Diyet (n=23) n(%)/Medyan(Min-Max)	GDM İnsülin (n=16) n(%)/Medyan(Min-Max)	PGDM (n=16) n(%)/Medyan(Min-Max)	p-değeri
Plasental immatürite artış	**0 (0)**	**22 (95,7)**	**16 (100)**	**16 (100)**	**<0,001**
Villus damarlarında dilatasyon	**3 (6,3)**	**4 (17,4)**	**12 (75)**	**6 (37,5)**	**<0,001**
CD15 Boyanma					**<0,001**
Boyanma yok	**44 (91,7)**	**3 (13)**	**0 (0)**	**0 (0)**	
Az boyanma	**4 (8,3)**	**16 (69,6)**	**6 (37,5)**	**4 (25)**	
Orta boyanma	**0 (0)**	**3 (13)**	**7 (43,8)**	**4 (25)**	
Çok boyanma	**0 (0)**	**1 (4,3)**	**3 (18,8)**	**8 (50)**	
Villöz hipervaskülarite	**1 (2,1)**	**14 (60,9)**	**12 (75)**	**16 (100)**	**<0,001**
Sinsityal knot artışı	**2 (4,2)**	**14 (60,9)**	**13 (81,3)**	**14 (87,5)**	**<0,001**

Çalışma kapsamındaki hastaların OGTT gruplarına göre patoloji bulgularının dağılımı Tablo 14'te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde tüm patolojik bulgularda istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA

Biz çalışmamızda GDM-diyet, GDM-insülin ve PGDM hastalarının plasentalarındaki olgunlaşmamışlık düzeyini, CD15 ekspresyonunu ve gestasyonel hafta, kan şekeri regülasyonu, insülin kullanımı, VKİ gibi klinik özelliklerin CD15 ekspresyonunu nasıl etkilediğini inceledik. Ayrıca bu gruplardaki perinatal sonuçları da gruplara, CD15 boyanma durumlarına ve patolojik plasental bulgulara göre değerlendirdik. GDM-diyet, GDM-insülin ve PGDM gruplarında CD15 boyanmasının ve plasental immatürite belirteçlerinin kontrol grubuna göre ve kendi aralarında anlamlı farklılıklarına rastladık.

Dünyada yükselişe geçen obezite pandemisiyle birlikte artış gösteren diyabetli gebe popülasyonu ile karşı karşıyayız. Artmış gebelik hiperglisemisi yalnızca fetoplasental endotelyal hücrelerde artmış inflamasyon ile gebeliğin seyri üzerinde değil aynı zamanda doğum ağırlığına etkisi ve neden olabileceği metabolik bozukluklar ile gelecek nesilleri etkileyeceği düşünülmektedir (22). Bununla birlikte plasenta hem maternal hem de fetal metabolik ortamı yansıttığı için gebelik esnasında meydana gelmiş olan metabolik bozuklukların etkileriyle ile ilgili bilgi sağlayan değerli bir dokudur. (47).

Patolojik plasenta immatüritesi veya villöz immatürite, plasentanın azalmış difüzyon kapasitesinin bir sonucu olarak antenatal fetal hipoksi riskinin eşlik ettiği, immatür villusların baskınlığı, terminal villus eksikliği ve vaskülosinsityal membranların azalması ile karakterize tehlikeli bir kusurdur (64). İdiyopatik villöz immatürite, ani antenatal hipoksinin (%38), açıklanamayan intrauterin ölümün (%9) ve anormal yenidoğan sonucunun nedenlerinden biridir (55,64).

Villöz immatüritenin etiyolojisi ve patofizyolojisi henüz bilinmemektedir. Önemli risk faktörlerinin GDM, kan grubu uyuşmazlığı, viral enfeksiyonlar ve postterm gebelik olduğu düşünülmektedir (54,55).

Bu çalışmalardan farklı olarak Yue ve ark. fetal dönemde CD15 antikor ekspresyonunu araştırarak embriyonik kök hücrelerin, endotelyal hücrelere farklılaşmasının bir ara aşamasında meydana geldiğini gösterdi (68).

Daskalakis G ve ark. yaptığı çalışmada, GDM'li kadınların plasentalarını incelemiş ve bu plasentalarda bizim çalışmamızla uyumlu olarak artan sinsityal knot (Tenney-Parker değişiklikleri) ve terminal villuslarda azalma izlemişlerdir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak ise fibrinoid nekroz, koranjiyoz ve mikroskobik olarak tanımlanan iskemide önemli bir artış bildirmişlerdir (66).

Madazli R ve ark.'nın yaptığı çalışmada diyabetli gebe grubunda, normoglisemik kontrol grubuna göre villöz immatürite, koranjiyoz ve iskemi varlığı anlamlı derecede arttığı görülmüştür (67).

Aherne ve ark., Teasdale ve ark. ve Boyd ve ark. yaptığı üç ayrı çalışmada da PGDM insidansı ile terminal villusun yetersiz olduğu veya bulunmadığı plasentalar olarak tanımlanan villöz immatürite arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir (68).

Bu bahsedilen çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da plasental immatüritede artış, villöz damarlarda dilatasyon, villöz hipervaskülaritede artış ve sinsityal knot artışları görüldü. Plasental immatürite artışı kontrol grubunda hiç izlenmezken, tüm çalışma grubunda görülmüş olması, gebelikte hipergliseminin plasenta üzerinde görülen immatürite etkisini desteklemiş oldu. Diğer parametrelerdeki hasta sayısı ise sırayla artar şekilde GDM-diyet, GDM-insülin ve PGDM olarak izlendi. Biz çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak tüm plasentaları ayrıca immunohistokimyasal olarak boyadık ve değerlendirdik.

Bizim çalışmamızla benzer olarak hem plasental matürasyon değerlendirmesi hem de CD15 değerlendirmesi yapılmış olan Seidman L.ve ark. yaptıkları çalışma mevcuttur.

Bu çalışmada bizim çalışmalarımızdan farklı olarak 3 farklı trimesterdaki normal olan ve ayrıca son trimesterdaki patolojik plasentalar incelenmiştir. Çalışmanın

bir kolunda fizyolojik olarak immatür villöz damarlarla ile karakterize olan ilk trimester plasentalarını incelemişlerdir. Bu normal popülasyondaki gebelere ait plasentalarda, tüm endotel hücrelerinde CD15 ekspresyonu tespit etmişlerdir. Koryonik plakanın ince duvarlı olgunlaşmamış arterlerinde ve subepitelyal villöz damarlarda CD15 pozitif immün boyama gösterilmişlerdir.

Aynı çalışmada normal gebelerden alınan ikinci trimesterda alınan plasenta örneklerinde yine villusların olgunlaşmamış formlarının baskın olduğunu bununla birlikte koryonik plaka ve kök villus arterlerinin olgunlaştığını ortaya koymuşlardır. Olgunlaşmanın arttığı koryonik plaka arterlerinin endoteli CD15 negatif olarak izlenirken, olgunlaşmamış periferik villuslarda CD15 pozitif endotel hücreleri izlenmiştir.

Aynı çalışmanın bir diğer kolunda ise yine normal gebe popülasyonunun üçüncü trimesterında alınan plasenta örneklerinde, olgun villusların hakim olduğu, iyi gelişmiş terminal villusların varlığı ve stromal dokularının olgunlaşması izlenmiştir. Bu grupta olgunlaşmamış villus sayısı %10'dan az bulmuşlardır ki bu da Vogel ilkeleri (54) ile uyumlu görülmüştür. Koryonik plaka arterleri esas olarak CD15 negatif bir endotelden oluştuğunu sadece birkaç adet endotel hücresinin zayıf CD15 boyandığını göstermişlerdir.

Çalışmanın patolojik bir gebelik grubundan (GDM, açıklanamayan antenatal plasental yetmezlik ve idiyopatik intrauterin mort) alınan plasentalar kısmında ise ciddi villöz olgunlaşmamışlık ve olgunlaşmamış villus sayısında anlamlı bir artış (>%50) izlenmiştir. Terminal villus sayısında da önemli bir azalma görülmüştür ve gruptaki tüm plasental villus tiplerine oranla CD15 pozitifliğinde en belirgin artış bulunmuştur (62).

Biz çalışmamızda Seidman L.ve ark. yaptıkları çalışmadan farklı olarak term dönemdeki GDM-diyet, GDM-insülin ve PGDM'li hastaların kendi aralarında ve kontrol grubuna göre kan şekeri regülasyonları, kullandıkları insülinlerin tipi ve

miktarı, HbA1c değerleri, fetal ve perinatal değerlendirmelerini yaptık. Ve CD15 boyanma derecelerinin demografik, klinik ve perinatal sonuçlara göre dağılımını inceledik.

Ayrıca çalışmamıza göre PGDM'si olan hastaların kan şekeri regülasyonu GDM-insülin grubuna göre daha iyi olmasına rağmen CD15 ile daha yoğun boyandığını ve diğer immatürite parametrelerinin de daha yüksek olduğunu görüyoruz. Bu da GDM'li annelerin sonraki süreçte Tip2 DM hastası olmaması için hem gebelik hem postpartum süreçlerinde kan şekeri kontrolü ve takibinin sonraki gebelikler için ne kadar önemli olduğunu desteklemektedir.

Ek olarak, VKİ'nin, PGDM grubunda en yüksek olması, obezite ile diyabetin gebelik sırasında ortaya çıkması veya alevlenmesi arasında olası bir korelasyon olduğunu düşündürmektedir. Önceki araştırmalar aynı zamanda obezite ile gestasyonel diyabet arasındaki ilişkiyi de göstermiştir ki bu da çalışmamızın bulgularını daha da güçlendirmektedir. İyi kontrol edilen diyabetin daha az plasental patolojiyle sonuçlanacağını düşünmek mantıklı olsa da eşlik eden maternal faktörlerin DM kadınlarda görülen patolojik plasental değişikliklere katkıda bulunması muhtemeldir (69).

Bu çalışmada elde edilen veriler, aynı zamanda OGTT grupları arasındaki demografik, klinik ve perinatal bulguların karşılaştırılmasına odaklanmaktadır. DM tanısı alan grupta, CD15 boyanma yüzdesinin, normal OGTT sonuçlarına sahip gruba göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, GDM'nin plasental yapı ve fonksiyonlar üzerinde önemli değişikliklere yol açabileceğini göstermektedir.

Demografik olarak, DM grubundaki annelerin yaş ortalamasının daha yüksek olduğu ve bu grupta obezite prevalansının da daha fazla bulunduğu saptanmıştır. Bu faktörlerin, plasental fonksiyonlar üzerindeki etkileri literatürde de desteklenmektedir. Klinik bulgular açısından, GDM grubundaki hastaların, normal popülasyona göre daha

yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerine sahip olduğu ve bunun plasental kan akışını negatif etkileyebileceği düşünülmektedir.

Perinatal sonuçlara bakıldığında ise PGDM'nin, doğum ağırlığı ve preterm doğum riskinde artışa neden olduğu gözlenmiştir. Bu durum, artmış CD15 boyanma yüzdesi ile korele ederek, plasental disfonksiyonun fetüs üzerindeki potansiyel etkilerine dikkat çeker.

OGTT grupları arasındaki bu farklılıkların CD15 ekspresyonundaki artışla nasıl ilişkilendirilebileceğine dair detaylı bir analiz, mevcut literatürün ışığında ve bu çalışmada elde edilen bulgularla desteklenmektedir. Artan CD15 boyanma yüzdesi, diyabetik plasentalarda inflamatuar yanıt ve oksidatif stresin bir göstergesi olabilir. Bu durum, diyabetik annelerde plasental hasarın ve fetüs için artan risklerin bir göstergesi olarak yorumlanabilir.

Çalışmamızın güçlü yönleri tek merkezli, prospektif, patolog tarafı kör olan bir çalışması olmasıdır. Ayrıca çalışmamızda OGTT grupları arasında insülin kullanımına göre ayrı ayrı değerlendirme yaptık. Ek hastalığı olan ve intrauterin gelişme geriliği olan hastaları dahil etmedik. Tüm gruplarda hem plasental immatürite değerlendirilmesi hem de ayrıca CD15 değerlendirilmesi yapıldı.

Çalışmamızın limitasyonları örneklem sayısının nispeten az olması, preparatların tek patolog tarafından bakılması ve bu değerlendirmenin nispeten subjektif kalmasıdır. Ayrıca grupların egzersiz açısından değerlendirilmemesi de bu çalışmanın kısıtlılıklarından birisidir.

6. SONUÇ

Çalışmanın sonuçları, diyabetin plasental morfolojide ve işlevselliğinde önemli değişiklikler yapabileceğini göstermektedir. Bu değişikliklerin de fetal gelişim üzerinde uzun vadeli etkileri de olabileceğini düşündürmektedir. CD15'in artan ekspresyonu bu etkileşimde önemli bir rol oynamakta ve plasental disfonksiyonun yanı sıra fetal ve maternal sağlık için potansiyel komplikasyonların erken bir işareti olarak değerlendirilebilir. Veriler ayrıca üçüncü trimesterın sonundaki fizyolojik villöz olgunlaşmaya, koryonik plak ve plasental villusun tüm damarlarında endotel hücrelerinde CD15 ekspresyonunun önemli bir azaldığını göstermektedir.

Çalışmamız, GDM ve PGDM'nin plasental yapı üzerinde önemli etkilerin olduğunu ve özellikle CD15 boyanma yüzdesindeki artış ile bu etkilerin belirginleştiğini ortaya koymuştur. CD15'in artmış boyanma yüzdesi, diyabetin plasenta üzerindeki inflamatuar etkilerini ve bu durumun fetal gelişim üzerindeki muhtemel etkilerini anlamada kritik bir gösterge olarak değerlendirilmelidir. Bu bulgular, diyabetik gebeliklerin yönetiminde, plasental sağlık ve fetal gelişimin daha yakından izlenmesinin önemini vurgulamaktadır.

Villöz immatürite ani antenatal hipoksi, geç başlangıçlı FGK , açıklanamayan intrauterin ölüm ve anormal yenidoğan sonucunun ana nedenlerinden biridir. Diyabet ise diğer komplikasyonlarıyla birlikte plasental immatürizasyona da sebep olarak fetomaternal morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Çalışmamızda, literatürle benzer şekilde, diyabetli hasta grubunda CD15 ekspresyonunu göstererek diyabetin plasental immatürite etkilerini ortaya koyduk. Glisemik kontrolü normal olan popülasyona göre GDM ve PGDM'li hasta grubunda plasental CD15 ekspresyonunun yüksek olması, plasental immatüritenin antenatal sonuçlarını değerlendirdiğimizde bu hastaları yüksek riskli gruba koyar ve yakın takibini gerektirir.

Bu çalışmanın sınırlı kapsamı göz önünde bulundurulduğunda, geniş çaplı araştırmalarla bulguların desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2022.
2. Trends in the incidence of diabetes, its clinical sequelae, and associated costs in pregnancy - Jovanovič - 2015 - Diabetes/Metabolism Research and Reviews - Wiley Online Library [İnternet]. [a.yer 07 Aralık 2022].
3. Apel-Sarid L, Levy A, Holcberg G, Sheiner E: Term and preterm (<34 and <37 weeks' gestation) placental pathologies associated with fetal growth restriction. Arch Gynecol Obstet 2010;282:487-492.
4. Seidmann, L., T. Suhan, Y. Kamyshanskiy, A. Nevmerzhitskaya, V. Gerein, ve C. J. Kirkpatrick. "CD15 - a New Marker of Pathological Villous Immaturity of the Term Placenta". Placenta 35, sy 11 (Kasım 2014): 925-31.
5. Seidmann, Larissa, Yevgeniy Kamyshanskiy, Daniel Christoph Wagner, Stefanie Zimmer, ve Wilfried Roth. "CD15 immunostaining improves placental diagnosis of fetal hypoxia". Placenta 105 (01 Şubat 2021): 41-49. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.01.016.
6. Carson AP, Reynolds K, Fonseca VA, Muntner P. Comparison of A1C and Fasting Glucose Criteria to Diagnose Diabetes Among U.S. Adults. Diabetes Care. 2010;33(1):95-7. DOI: 10.2337/dc09-1227
7. Wang M, Hng T-M. HbA1c: More than just a number. Aust J Gen Pract. 2021;50(9):628-32. DOI: 10.31128/AJGP-03-21-5866
8. 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
9. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus.Chicago, Illinois, USA. 14-16 March 1997. Diabetes Care. 1998;21 Suppl 2:B1-167.
10. Sorenson R.L., Brelje T.C.: Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: beta-cell growth, enhanced insulin secretion and the role of lactogenic hormones. Horm Metab Res 1997; 29: pp. 301-307.
11. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2010. Diabetes Care. 01 Ocak 2010;33(Supplement_1):S11-61.
12. Standards of Medical Care in Diabetes—2010. Diabetes Care. Ocak 2010;33(Suppl 1):S11-61.
13. Pedersen J. The pregnant diabetic and her newborn: Problems and management. Copenhagen, Munksgaard, 1967, p-46.
14. Frainkel N, Josinovich J. First workshop conference on gestational diabetes. Diabetes care. 1980;3:399-501.
15. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183– 1197
16. Telatar B, Kutay NG. Dünyada ve Ülkemizde Gestasyonel Diyabet Epidemiyolojisi. Turk Klin Fam Med - Spec Top. 2020;11(6):1-5.
17. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 16 Aralık 2013;37(Supplement_1):S81-90.

18. Kuhl C. Insulin secretion, and insulin resistance in pregnancy and GDM: implications for diagnosis and management.Diabetes 1991; 40: 18-24.
19. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. Diabetes Care 2007; 30 (Suppl 2): S112-119.
20. Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, Hauguel-de Mouzaon S. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stres and inflammatory pathways. Diabetes 2003;52.2951-58.
21. Hauguel-de Mouzon S, Guerre-Millo M. The placenta cytokine network and inflammatory signals. Placenta 2006;27:794-98.
22. Dłuski DF, Woliska E, Skrzypczak M. Epigenetic changes in gestational diabetes mellitus [Internet]. Vol. 22, International Journal of Molecular Sciences. Int J Mol Sci; 2021 [cited 2022 Feb 5].
23. Öztürk FY, Altuntaş Y. Gestational diabetes mellitus. SiSli Etfal Hastan Tip Bul Med Bull Sisli Hosp. 26 Mart 2015;1-10.
24. Caughey AB, Turrentine M. ACOG PRACTICE BULLETIN Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Practice Bulletin Gestational Diabetes Mellitus. 2018;131(2):49-64.
25. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva A, Hod M, Kitzmiler JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010; 33: 676–682
26. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. Obstet Gynecol. Aralık 2018;132(6):e228-48.
27. Britton LE, Hussey JM, Crandell JL, Berry DC, Brooks JL, Bryant AG. Racial/ethnic disparities in diabetes diagnosis and glycemic control among women of reproductive age [preprint]. J Womens Health (Larchmt) 2018; DOI: 10.1089/jwh.2017.6845.
28. Peng TY, Ehrlich SF, Crites Y, Kitzmiller JL, Kuzniewicz MW, Hedderson MM, et al. Trends and racial and ethnic disparities in the prevalence of pregestational type 1 and type 2 diabetes in Northern California: 1996-2014. Am J Obstet Gynecol 2017;216:177.e1–8.
29. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK [published erratum appears in Lancet 2011;378:1778]. Lancet 2011;378:815–25.
30. Ryan EA. Hormones and insulin resistance during pregnancy. Lancet. 29 Kasım 2003;362(9398):1777-8.
31. Langer O, Levy J, Brustman L, et al. Glycemic control in gestational diabetes – how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? Am J Obstet Gynecol 1989;61:646–53.

32. Salvesen DR, Brudenell JM, Proudler AJ, et al. Fetal pancreatic beta-cell function in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus: relationship to fetal macrosomia. Am J Obstet Gynecol 1993;168:1363–9.
33. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnancy Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005;352:2477-86.
34. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J Med 2009; 361:1339-48.
35. King Edward Memorial Hospital (KEMH) - Nutrition And Dietetics Department. Healthy eating for gestational diabetes, produced by: Women and Newborn Health Service [Internet]. 2013 [Cited: 2014 Apr 26].
36. Tobias DK, Zhang C, Van Dam RM, Bowers K, Hu FR. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2011; 34(1): 223-9.
37. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, Leiva A, Dunger DB. Summary and recommendations of the fifth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2007; 30(Supp 2): 251-60.
38. Nachum Z, Ben-Shlomo I,Weiner E, et al.Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomised controlled trial. BMJ 1999;319:1223-7.
39. Kjos SL, Schaefer-Graf UM. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. Diabetes Care 2007;30(Suppl 2):S200-5
40. Gibson KS, Waters TP, Catalano PM. Maternal weight gain in women who develop gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 2012;119:560-5.
41. Berggren EK, Boggess KA. Oral agents for the management of gestational diabetes. Clin Obstet Gynecol 2013;56:827-36.
42. Ryu RJ, Hays KE, Hebert MF.Gestational diabetes mellitus management with oral hypoglycemic agents. Semin Perinatol 2014;38:508-15
43. Bayram M, Biri A, Büyükbayrak EE, Dağlar K, Ercan F, Erzincan SG, vd. GEBELİK VE DİYABET KILAVUZU.
44. Blackburn, Susan. Maternal, Fetal, & neonatal physiology-E-book: a clinical perspective. Elsevier Health Sciences, 2017.
45. Hustin J, Schaaps JP. Echographic [corrected] and anatomic studies of the maternotrophoblastic border during the first trimester of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1987; 157:162.
46. Roescher AM, Hitzert MM, Timmer A, Verhagen EA, Erwich JJ, Bos AF. Placental pathology is associated with illness severity in preterm infants in the first twenty-four hours after birth. Early Hum Dev. 2011;87(4):315–9.

47. van Vliet EO, de Kieviet JF, van der Voorn JP, Been JV, Oosterlaan J, van Elburg RM. Placental pathology and long-term neurodevelopment of very preterm infants. Am J Obstet Gynecol. 2012;206(6):489.e1–7.
48. Higgins M, McAuliffe FM, Mooney EE. Clinical associations with a placental diagnosis of delayed villous maturation: a retrospective study. Pediatr Dev Pathol 2011; 14:273.
49. Rana S, Karumanchi SA, Levine RJ, et al. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. Hypertension 2007; 50:137.
50. Serra AE, Lemon LS, Mokhtari NB, et al. Delayed villous maturation in term placentas exposed to opioid maintenance therapy: a retrospective cohort study. Am J Obstet Gynecol 2017; 216:418.e1.
51. Huynh J, Dawson D, Roberts D, Bentley-Lewis R. Maternal diyabette plasenta patolojisinin sistematik bir incelemesi. Plasenta 2015; 36:101.
52. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. Arch Pathol Lab Med 2016; 140:698.
53. Al-Adnani M, Marnerides A, George S, et al. "Delayed Villous Maturation" in Placental Reporting: Concordance among Consultant Pediatric Pathologists at a Single Specialist Center. Pediatr Dev Pathol 2015; 18:375
54. Vogel M. Pathologie der Plazenta: Sp€atschwangerschaft und fetoplazentare Einheit. In: Kl€oppel G, Kreipe H, Remmele W, editors. Pathologie. Heidelberg: Springer-Verlag; 2013. p. 519e39.
55. Benirschke K, Kaufmann P, Baergen R. Pathology of the human placenta. 5th ed. New York: Springer; 2006.
56. L. Seidmann, L. Anspach, W. Roth, The embryo-placental CD15-positive «vasculogenic zones» as a source of propranolol-sensitive pediatric vascular tumors, Placenta 38 (2016) 93–99.
57. Challier JC, Galtier M, Cortez A, Bintein T, Rabreau M, Uzan S. Immunocytological evidence for hematopoiesis in the early human placenta. Placenta 2005;26:282e8.
58. Ritter MR, Reinish J, Friendlander SF, Friendlander M. Myeloid cells in infantile hemangioma. Am J Pathol 2006;168:621e8.
59. Gadhoum SZ, Sackstein R. CD15 expression in human myeloid cell differentiation is regulated by sialidase activity. Nat Chem Biol 2008;4:751e7.
60. Fox N, Damjanov I, Knowles BB, Solter D. Immunohistochemical localization of the mouse stage-specific embryonic antigen 1 in human tissues and tumors. Cancer Res 1983;43:669–78.
61. Masat T, Feliu E, Villamor N, et al. Immunophenotypic and ultrastructural study in peripheral blood neutrophil granulocytes following bone marrow transplantation. Br J Haematol 1997;98:299–307.
62. Seidmann L, Suhan T, Unger R, Gerein V, Kirkpatrick CJ. Transient CD15-positive endothelial phenotype in the human placenta correlates with

physiological and pathological fetoplacental immaturity. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Eylül 2014;180:172-9.
63. Nakayama F, Nishihara S, Iwasaki H, et al. CD15 expression in mature granulocytes is determined byalpha 1,3-fucosyltransferase IX, but in promyelocytesand monocytes by alpha 1,3-fucosyltransferase IV. J Biol Chem 2001;276:16100–06.
64. Stallmach T, Hebisch G. Rescue by birth: defective placental maturation and late fetal mortality. Obstet Gynecol 2001;4:505e9.
65. W. Yue, Q.M. Pi, W.J. Zhang, G.D. Zhou, L. Cui, W. Liu, Y. Cao, Platelet endothelial cell adhesion molecule-1, stage-specific embryonic antigen-1, and Flk1 mark distinct populations of mouse embryonic stem cells during differentiation toward hematopoietic/endothelial cells.2010, Stem Cells Dev. 19 (12)(2010) 1937e1948.
66. Daskalakis G, Marinopoulos S, Krielesi V, Papapanagiotou A, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Placental pathology in women with gestational diabetes. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008;87(4):403–7.
67. Madazli R, Tuten A, Calay Z, Uzun H, Uludag S, Ocak V. The incidence of placental abnormalities, maternal and cord plasma malondialdehyde and vascular endothelial growth factor levels in women with gestational diabetes mellitus and nondiabetic controls. Gynecol Obstet Invest. 2008;65(4):227–32.
68. Evers IM, Nikkels PG, Sikkema JM, Visser GH. Placental pathology in women with type 1 diabetes and in a control group with normal and large-for-gestational-age infants. Placenta. 2003;24(8-9):819–25.
69. Huynh J, Dawson D, Roberts D, Bentley-Lewis R. A systematic review of placental pathology in maternal diabetes mellitus. Placenta 2015; 36:101.